Imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Immunotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer

Bílek O., Bořilová S., Grell P., Kiss I.

Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

Souhrn
Imunoterapie check-point inhibitory prokázala pozoruhodný přínos v léčbě řady onkologických diagnóz vč. nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC). Na základě dat z klinických studií se stala standardní součástí algoritmu léčby NSCLC. Léčba inhibitory proteinu programované buněčné smrti 1 / ligandu receptoru programované buněčné smrti je indikována v monoterapii jako kombinovaná imunoterapie s inhibitory cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 nebo v kombinaci s jinými léčebnými modalitami – chemoterapií, antiangiogenní léčbou a radioterapií. Z klinického hlediska jsou nezbytné snahy o identifikaci a validaci prediktivních biomarkerů léčebné odpovědi. Imunoterapie přinesla nové spektrum nežádoucích účinků, které jsou imunitně podmíněné, a je nutné jejich včasné odhalení a zahájení léčby.

Klíčová slova
nemalobuněčný karcinom plic – imunoterapie – protein programované buněčné smrti 1

Summary
Immunotherapy with check-point inhibitors has demonstrated remarkable therapeutic benefits in many oncological diagnoses, including non-small cell lung cancer (NSCLC). Based on the data from clinical trials, it has become an important part of the NSCLC treatment algorithm. Treatment with programmed cell death protein 1 / programmed death-ligand 1 inhibitors can be indicated in various ways: as monotherapy or combination of immunotherapy with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 inhibitors or in combination with other treatment modalities – chemotherapy, antiangiogenic therapy and radiotherapy. Regarding new spectrum of immune-related side effects, which require quick diagnosis and treatment, there is great urge to identify immunotherapy predictive biomarkers.

Key words
non-small cell lung cancer – immunotherapy – programmed cell death protein 1

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádné komerční zájmy.

The authors declare they have no potential conflicts of interest concerning drugs, products, or services used in the study.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.

The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE recommendation for biomedical papers.

MUDr. Ondřej Bílek
Klinika komplexní onkologické péče
Masarykův onkologický ústav
Žlutý kopec 7
656 53 Brno
e-mail: bilek@mou.cz

Přijato/Accepted: 15. 2. 2021

doi: 10.48095/ccko2021S54

Úvod

Karcinom plic představuje nejčastější příčinu úmrtí v souvislosti s nádorovým onemocněním [1]. V minulosti byla jedinou možností systémové léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) chemoterapie. Zařazení cílené (terčové) léčby tyrozinkinázovými inhibitory (TKI) a imunoterapie inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (check-point inhibitory) do léčebného algoritmu NSCLC přineslo dramatické zlepšení léčebných výsledků. Cílená léčba TKI je systémovou léčbou první volby u pacientů s neskvamózním NSCLC s identifikovanou řídicí mutací/aberací. Základní podmínkou pro správný výběr léčby se stalo molekulárně genetické vyšetření nádorové tkáně či volné nádorové DNA (cfDNA) z periferní krve [2].

Imunoterapie na rozdíl od chemoterapie nebo cílené léčby nepůsobí cytotoxicky na nádorové buňky, ale k navození léčebné odpovědi využívá přirozené schopnosti pacientova imunitního systému. Plicní karcinomy byly v minulosti považovány za málo imunogenní. Studie hodnotící účinnost léčby cytokiny (interleukin 2 nebo interferon alfa) či specifickými protinádorovými vakcínami přinesly negativní výsledky [3]. Je však zřejmé, že NSCLC patří mezi nádory s nejvyšším zastoupením somatických mutací, které zvyšují pravděpodobnost protinádorové imunitní odpovědi [4]. Při léčbě check-point inhibitory cytotoxického T-lymfocytárního antigenu 4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 – CTLA-4), proteinu programované buněčné smrti 1 (programmed death protein 1 – PD-1) a ligandu receptoru programované buněčné smrti 1 (programmed death ligand 1 – PD-L1) byla prokázána účinnost v léčbě skvamózních i neskvamózních NSCLC [5]. Průlomovým výsledkem je vyšší četnost dosažení dlouhodobé léčebné odpovědi, která může přetrvávat i po přerušení nebo předčasném ukončení léčby. Nástup léčebné odpovědi v čase je odlišný od chemoterapie a cílené léčby a je třeba jej zohlednit při hodnocení léčebné odpovědi [6]. Léčba check-point inhibitory je rovněž spojena s odlišným profilem nežádoucích účinků, které mohou být imunitně podmíněné a vyžadují včasné odhalení a zahájení léčby [7]. V současné době jsou součástí léčebného algoritmu NSCLC monoklonální protilátky anti-PD-L1 pembrolizumab a nivolumab, anti-PD-L1 atezolizumab a durvalumab, a anti-CTLA-4 ipilimumab. Tento článek si klade za cíl shrnout výsledky studií hodnotících efekt imunoterapie v léčbě NSCLC v kontextu současné klinické praxe.

Mechanizmus účinku check-point inhibitorů

V imunoterapii NSCLC jsou využívány inhibitory PD-1 a PD-L1, event. v kombinaci s inhibitory CTLA-4. Proteinový receptor PD-1 je exprimován na aktivovaných cytotoxických T-lymfocytech. Jsou známy dva ligandy PD-L1 (B7-H1, CD274) a PD-L2 (B7-DC, CD273), které jsou exprimovány na T-lymfocytech, B-lymfocytech, antigen prezentujících buňkách (antigen-presenting cells – APC) a stromálních buňkách a mohou být exprimovány rovněž na nádorových buňkách. PD-L1 má vazbu buď k PD-1, nebo k CD80 (B7-1) exprimovaném na aktivovaných T-lymfocytech nebo APC. Interakce mezi PD-1/CD80 a PD-L1 vede k inhibici aktivace T-lymfocytu a přerušení imunitní odpovědi [8]. Nádorové buňky, které exprimují PD-L1, mohou prostřednictvím tohoto receptoru vypnout imunitní reakci cytotoxických T-lymfocytů vůči nim a znemožnit tak imunitní dohled nad nádorovými buňkami. Vazbou check-point inhibitoru na receptor PD-1 či ligand PD-L1 je blokována inhibiční interakce mezi receptorem a ligandem, a tím umožněna obnova imunitní protinádorové reakce a terapeutický efekt. Exprese PD-L2 často koreluje s expresí PD-L1, není to však podmínkou. Podle některých prací může být zvýšená exprese PD-L2 nezávisle spojena s lepšími výsledky a představovat tak další možný prediktor protinádorové odpovědi, je však třeba dalších studií [9].

Receptor CTLA-4 (CD152) je exprimován na T-lymfocytech a rovněž slouží k supresi imunitní reakce. CTLA-4 kompetuje s aktivační molekulou CD28 o vazbu s kostimulačním komplexem dendritických buněk CD80/CD86. Vazba CTLA-4 a CD80/CD86 vede k navození imunosupresivní signalizace v dendritických buňkách vedoucí k produkci imunosupresivních molekul, např. transformující růstový faktor beta [10].

Prediktory efektu imunoterapie v léčbě NSCLC

Limitací léčby imunoterapií je nedostatek prediktivních biomarkerů použitelných k správnému výběru pacientů, kteří budou mít z této léčby prospěch. Pravděpodobnost léčebné odpovědi se zvyšuje s narůstající expresí PD-L1, ale i u některých PD-L1 negativních nádorů lze navodit léčebnou odpověď. V klinických studiích byla exprese PD-L1 hodnocena pomocí různých skórovacích systémů (TPS, TC/IC, CPS), což komplikuje klinickou interpretaci výsledků [11].

V roce 2015 byla prezentována data ze studie KEYNOTE 001, která ukázala významně lepší léčebné odpovědi na léčbu anti-PD-1 check-point inhibitorem pembrolizumabem u pacientů s vysokou expresí PD-L1 (≥ 50 %) [12]. Následně byl význam stanovení exprese PD-L1 potvrzen v řadě dalších klinických studií, které budou zmíněny dále. V současné době by mělo být imunohistochemické vyšetření exprese PD-L1 provedeno automaticky v době diagnózy pokročilého NSCLC.

V terapii NSCLC byl zkoumán i význam stanovení tzv. mutační zátěže nádoru (tumor mutational burden – TMB). Je definována jako počet somatických nesynonymních mutací v kódujících oblastech genů [13]. Předpoklad, že vyšší počet mutací v nádoru může korelovat s větší produkcí neoantigenů, vedl k hodnocení korelace s léčebným efektem imunoterapie. Prediktivní význam TMB byl zaznamenán i v řadě studií s NSCLC, interpretace výsledků má však řadu úskalí a vyšetření zatím není součástí běžné klinické praxe [14]. Další potenciální prediktivní faktory jsou ve fázi výzkumu [15].

Synergický potenciál kombinace imunoterapie s jinými léčebnými modalitami

Kombinace chemoterapie a imunoterapie

Kombinovaná léčba s chemoterapií je součástí léčebné strategie všech v současnosti používaných check-point inhibitorů. Chemoterapie může zapříčinit rychlou nádorovou regresi v úvodu léčby,

imunoterapie check-point inhibitory může vést k dlouhodobému léčebnému efektu. Chemoterapie zvyšuje rozpoznávání a eliminaci nádorových buněk imunitním systémem, redukuje imunosupresivní prostředí nádoru. Léčebného efektu je dosaženo nejen prostřednictvím cytotoxických účinků chemoterapie, ale i prostřednictvím tzv. imunogenní buněčné smrti, kdy dochází ke stimulaci imunitního systému proti antigenům uvolněným z maligní buňky. U řady cytostatik jsou známy imunomodulační účinky [16].

Kombinace antiangiogenní léčby a imunoterapie

Přibývá informací objasňujících složitý vztah mezi angiogenezí a imunitním systémem. Je známa role vaskulárního endotelového růstového faktoru (vascular endothelial growth factor – VEGF), který nejenže podporuje angiogenezi, ale také působí jako mediátor imunosupresivního mikroprostředí, které umožňuje nádorovým buňkám uniknout imunitnímu dohledu (immunosurveillance). Je zřejmé, že anti-VEGF terapie může stimulovat imunitní systém. Normalizuje narušenou vaskularizaci nádoru a zvyšuje infiltraci T-lymfocytů v nádorovém mikroprostředí. Snižuje aktivitu imunosupresivních buněk, např. myeloidních supresorových buněk nebo regulačních T-lymfocytů. Anti-VEGF terapie dále podporuje maturaci dendritických buněk [17]. Na základě těchto dat byly navrženy studie kombinující anti-VEGF monoklonální protilátku bevacizumab s imunoterapií [18]. Ve studii fáze III IMpower-150 byla prokázána pozitivní role anti-VEGF terapie v kombinaci s chemoterapií a atezolizumabem [19].

Kombinace radioterapie a imunoterapie

Radioterapie může podpořit odpověď na léčbu imunoterapií ovlivněním imunitní komponenty nádoru [20]. Podílí se na redukci nádorových buněk prostřednictvím apoptózy, nekrózy, mitotické katastrofy, autofagie či stárnutí. Prostřednictvím těchto mechanizmů může „zviditelnit“ nádorové antigeny pro vrozené a adaptivní složky imunitního systému. Dochází k aktivaci cytotoxických T-lymfocytů či zvýšené expresi MHC I. třídy [21]. Indukcí reakce T-lymfocytů proti specifickému antigenu může vzácně navodit léčebnou odpověď i mimo ozařované pole známou jako abskopální efekt [22]. Poškození nádorové DNA bývá spojeno se vznikem neoantigenů a následná imunitní reakce může vést k obnovení imunitního dohledu. Synergický účinek radioterapie a imunoterapie je součástí klinického výzkumu, dosavadní studie dokládají správnost tohoto konceptu, a to i u pacientů s NSCLC [23].

Kombinace check-point inhibitorů

Kombinace anti-PD-1 nebo anti-PD-L1 check-point inhibitorů s jinou imunoterapií je založena na předpokladu různých imunosupresivních mechanizmů vč. koinhibičních a kostimulačních molekul, které mohou být příčinou rezistence k léčbě imunoterapií [24]. Soudí se, že zatím co blokáda PD-1/PD-L1 vede zejména k obnově protinádorové imunitní reakce cytotoxických T lymfocytů a NK buněk, blokáda CTLA-4 indukuje proliferaci paměťových T lymfocytů, což může být příčinou delší protinádorové odpovědi u pacientů léčených kombinovanou léčbou [25].

Řada studií prokázala přínos kombinace inhibitorů PD-1 s inhibitory CTLA-4 [26]. Na základě dat ze studií CheckMate 227 a CheckMate 9LA je zřejmý přínos kombinované léčby nivolumabu a ipilimumabu v 1. linii léčby NSCLC [27]. Pozitivní data přinesla kombinace durvalumabu a tremelimumabu ve studii MYSTIC. V rámci konference Americké společnosti pro klinickou onkologii (ASCO) v roce 2020 byla prezentována studie fáze II CITYSCAPE hodnotící přínos kombinace atezolizumabu a TIGIT inhibitoru tiragolumabu u pacientů s NSCLC; kombinace vedla k významnému zvýšení léčebné odpovědi, zejména u NSCLC s vysokou expresí PD-L1 [28]. Další léčebné cíle jako LAG-3, TIM-3, OX-40 jsou ve fázi výzkumu [29].

Výsledky klíčových studií

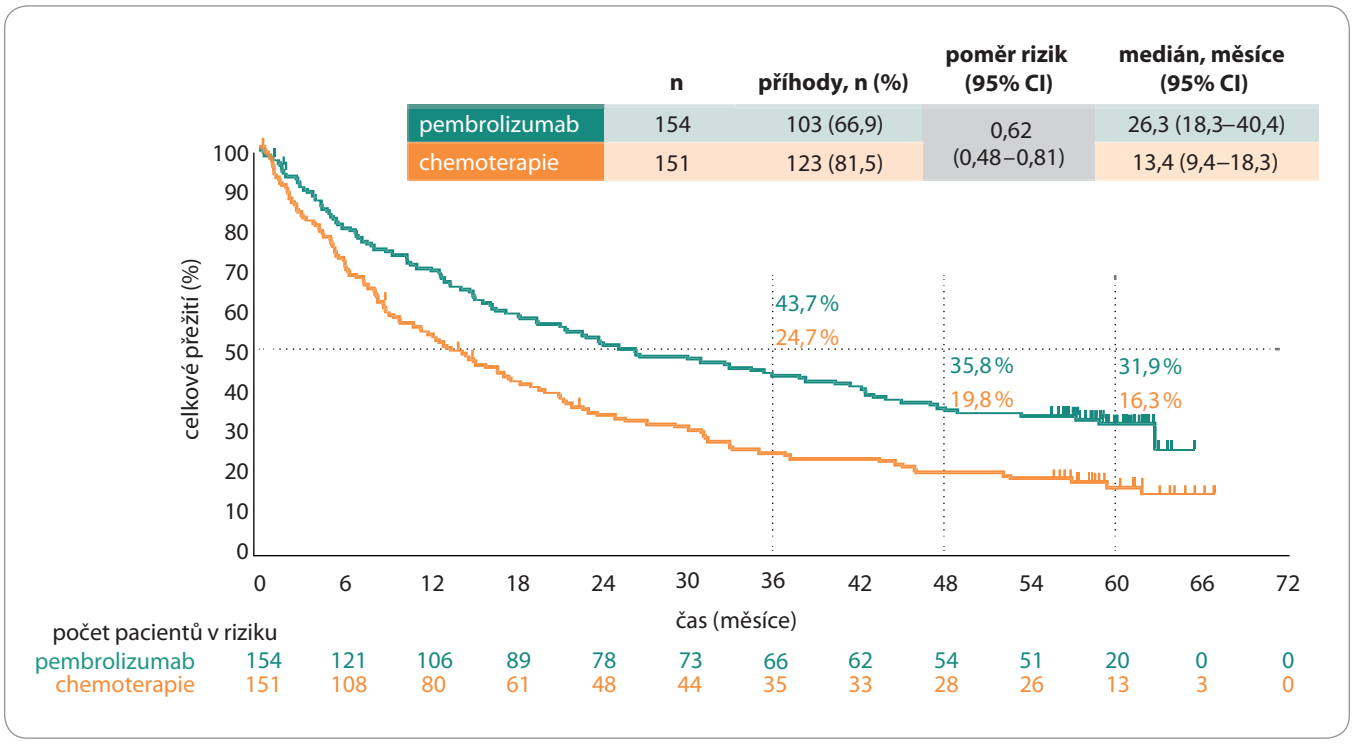
Pembrolizumab

Studie Keynote-010

Studie fáze II/III Keynote-010 hodnotila efekt pembrolizumabu proti chemoterapii ve 2. linii léčby po selhání chemoterapie s platinou [30]. Pacienti byli randomizováni do tří léčebných ramen; s pembrolizumabem v dávce 2 mg/kg nebo 10 mg/kg nebo chemoterapií docetaxelem každé 3 týdny. Primárním cílem bylo hodnocení celkového přežití (overall survival – OS), medián byl signifikantně delší u pacientů léčených pembrolizumabem, v případě dávkování 2 mg/kg 10,4 měsíce (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,88; p < 0,0008), v případě dávkování 10 mg/kg 12,7 měsíce (HR 0,61; 96% CI 0,49–0,75; p < 0,0001) vs. 8,5 měsíce u pacientů léčených docetaxelem. Významně lepší výsledky OS přinesla léčba pembrolizumabem u podskupiny pacientů s expresí PD-L1 TPS ≥ 50 %; medián OS 14,9 měsíce u dávkování 2 mg/kg vs. 17,3 měsíce u dávkování 10 mg/kg vs. 8,2 měsíce při chemoterapii. Pembrolizumab významně zlepšil výsledky i v rámci 3letého OS. U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 50 % přežívalo 34,5 % léčených pembrolizumabem vs. 12,7 % léčených chemoterapií; u pacientů s PD-L1 ≥ 1 % přežívalo 23 vs. 11 % [31]. Z 690 pacientů léčených pembrolizumabem 79 (11,4 %) dokončilo 35 cyklů léčby bez progrese onemocnění, u 72,5 % pacientů přetrvávala léčebná odpověď i rok po přerušení léčby (95% CI 59,9–81,8 %). U 14 pacientů byla po progresi onemocnění znovu zahájena léčba pembrolizumabem do max. 17 cyklů, 5 pacientů léčbu dokončilo bez progrese onemocnění, 6 (43 %) pacientů dosáhlo parciální remise, 5 (36 %) pacientů stabilizace [32].

Studie KEYNOTE-024

Studie KEYNOTE-024 byla randomizovaná studie fáze III, která porovnávala účinnost pembrolizumabu v 1. linii léčby metastatického NSCLC proti chemoterapii s platinou u pacientů s vysokou expresí PD-L1 (TPS ≥ 50 %) bez prokázaných aktivačních mutací genu receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – *EGFR*) či translokace genu *ALK* [33]. Bylo randomizováno 305 pacientů k léčbě pembrolizumabem v dávce 200 mg či placebem, léčba trvala do progrese nebo neakceptovatelné toxicity nebo do dosažení 35 cyklů léčby (2 roky). Primárním cílem bylo hodnocení přežití bez progrese onemocnění (progression-free survival – PFS), sekundárními hodnocenými parametry OS



Graf 1. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-024 [35].

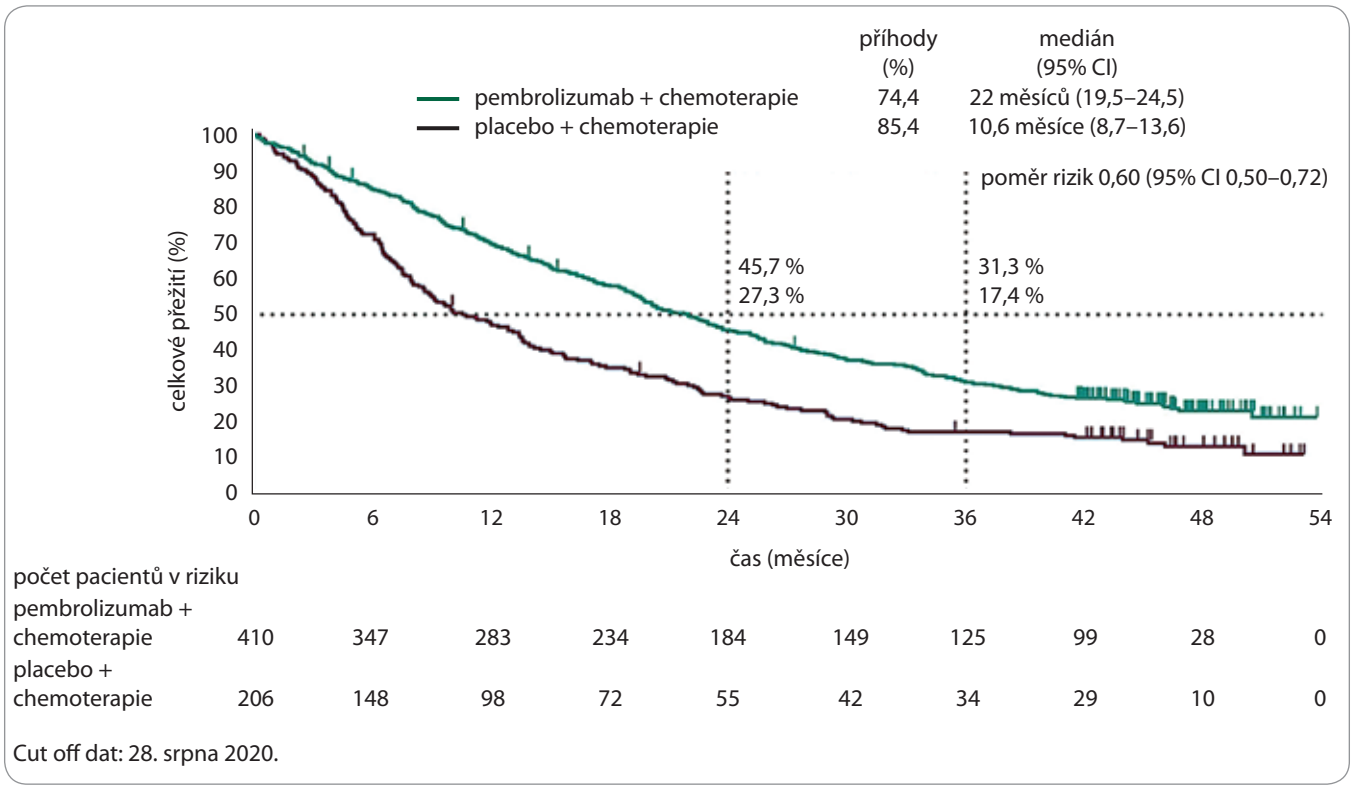
a celková četnost odpovědí (overall response rate – ORR). Bylo dosaženo primárního cíle i všech sekundárních cílů. Medián PFS při léčbě pembrolizumabem byl 10,3 měsíce (95% CI 6,7–NR) ve srovnání s 5,0 měsíci (95% CI 4,2–6,2) v rameni s chemoterapií (HR 0,50; 95% CI 0,37–0,68; p < 0,001). Medián OS při léčbě pembrolizumabem podle finální analýzy dosáhl 26,3 měsíce (95% CI 18,3–40,4) ve srovnání s 14,2 měsíce (95% CI 9,8–18,3) při chemoterapii (HR 0,65; 95% CI 0,50–0,86; p = 0,002) [34]. Při hodnocení celkového přežití bylo dosaženo pozitivního výsledku navzdory crossoveru u pacientů v rameni s placebem na léčbu pembrolizumabem. ORR byla pozorována u 45,5 % (95% CI 37,4–53,7) pacientů ve skupině léčené pembrolizumabem vs. 29,8 % (95% CI 22,6–37,8) u pacientů léčených chemoterapií [32]. Na základě těchto dat je pembrolizumab standardem v léčbě pacientů s NSCLC, u kterých je prokázána vysoká exprese PD-L1 (TPS ≥ 50 %) [35]. Přínos pembrolizumabu se potvrzuje i v rámci dlouhodobého sledování. Aktualizovaná data prezentovaná na konferenci Evropské společnosti klinické onkologie v roce 2020 ukázala, že 5 let přežívá 31,9 % pacientů v rameni s pembrolizumabem vs. 16,3 % v rameni s chemoterapií (graf 1) [36].

Studie KEYNOTE-042

Ve studii fáze III KEYNOTE-042 byl hodnocen efekt pembrolizumabu v monoterapii u pacientů se skvamózním i neskvamózním NSCLC s expresí PD-L1 a skóre nádorového podílu (tumor proportion score – TPS) ≥ 1 % [37]. Nemocní byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem 200 mg každé 3 týdny nebo platinovým dubletem dle histologického typu nádoru. Pacienti byli stratifikováni podle míry exprese PD-L1. Zařazeno bylo celkem 1 274 pacientů, u 599 pacientů (47,0 %) byla zjištěna vysoká exprese PD-L1 (TPS ≥ 50 %). Podle finální analýzy pembrolizumab signifikantně prodloužil OS ve všech podskupinách, u exprese PD-L1 TPS ≥ 50 % byl HR 0,70 (95% CI 0,58–0,86); u TPS ≥ 20 % byl HR 0,77 (95% CI 0,65–0,91); u TPS ≥ 1 % byl HR 0,82 (95% CI 0,71–0,93). Podle explorativní analýzy byl HR pro celkové přežití ve skupině 1–49 % 0,91 (95% CI 0,77–1,09) [38].

Studie KEYNOTE-189

Studie KEYNOTE-189 byla dvojitě zaslepená randomizovaná studie fáze III, do které bylo zařazeno 616 pacientů s dosud neléčeným metastatickým neskvamózním NSCLC bez mutace *EGFR* či *ALK* [39]. Pacienti byli randomizováni k léčbě platinovým derivátem a pemetrexedem v délce 4 cyklů v kombinaci s pembrolizumabem v dávce 200 mg nebo placebem každé 3 týdny, dále pokračovala léčba pemetrexedem v kombinaci s pembrolizumabem nebo placebem, a to do progrese onemocnění, neakceptovatelné toxicity nebo do dosažení 35 cyklů. Pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1 (TPS ≥ 1 % vs. TPS < 1 %), použitého platinového derivátu (cisplatina vs. karboplatina), kouření (nekuřáci vs. bývalí/současní kuřáci). Ve studii byl povolen crossover na monoterapii pembrolizumabem při progresi v rameni s chemoterapií. Primárním cílem bylo OS a PFS, sekundárním cílem ORR. Finální analýza prokázala přínos přidání pembrolizumabu do kombinace s chemoterapií, medián OS dosahoval 22 vs. 10,7 měsíce (HR 0,56; 95% CI 0,45–0,70) ve prospěch pembrolizumabu (p < 0,0001) [40]. Významný přínos pembrolizumabu v parametru OS byl prokázán u všech podskupin, bez ohledu na prokázanou expresi



Graf 2. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-189 [39].

PD-L1, v případě PD-L1 TPS ≥ 50 % byl HR 0,62 (95% CI 0,39 – 0,88), u TPS 1–49 % byl HR 0,52 (95% CI 0,42 – 0,92) a u TPS < 1 % byl HR 0,52 (95% CI 0,36 – 0,74). Dále bylo v rameni s pembrolizumabem významně prodlouženo PFS, a to u všech podskupin rozdělených podle exprese PD-L1 (HR 0,48; 95% CI 0,40–0,58; p < 0,00001). Kombinovaná léčba byla přínosem i u pacientů s metastatickým postižením jater (HR 0,62; 95% CI 0,39–0,98) a mozku (HR 0,42; 95% CI 0,24–0,67) [40]. V roce 2020 byla publikována aktualizovaná data celkového přežití, 3 let se dožívá 31,3 % pacientů léčených kombinovanou léčbou vs. 17,4 % léčených v 1. linii chemoterapií (graf 2) [40]. Výsledky byly pozitivní u všech podskupin bez ohledu na expresi PD-L1.

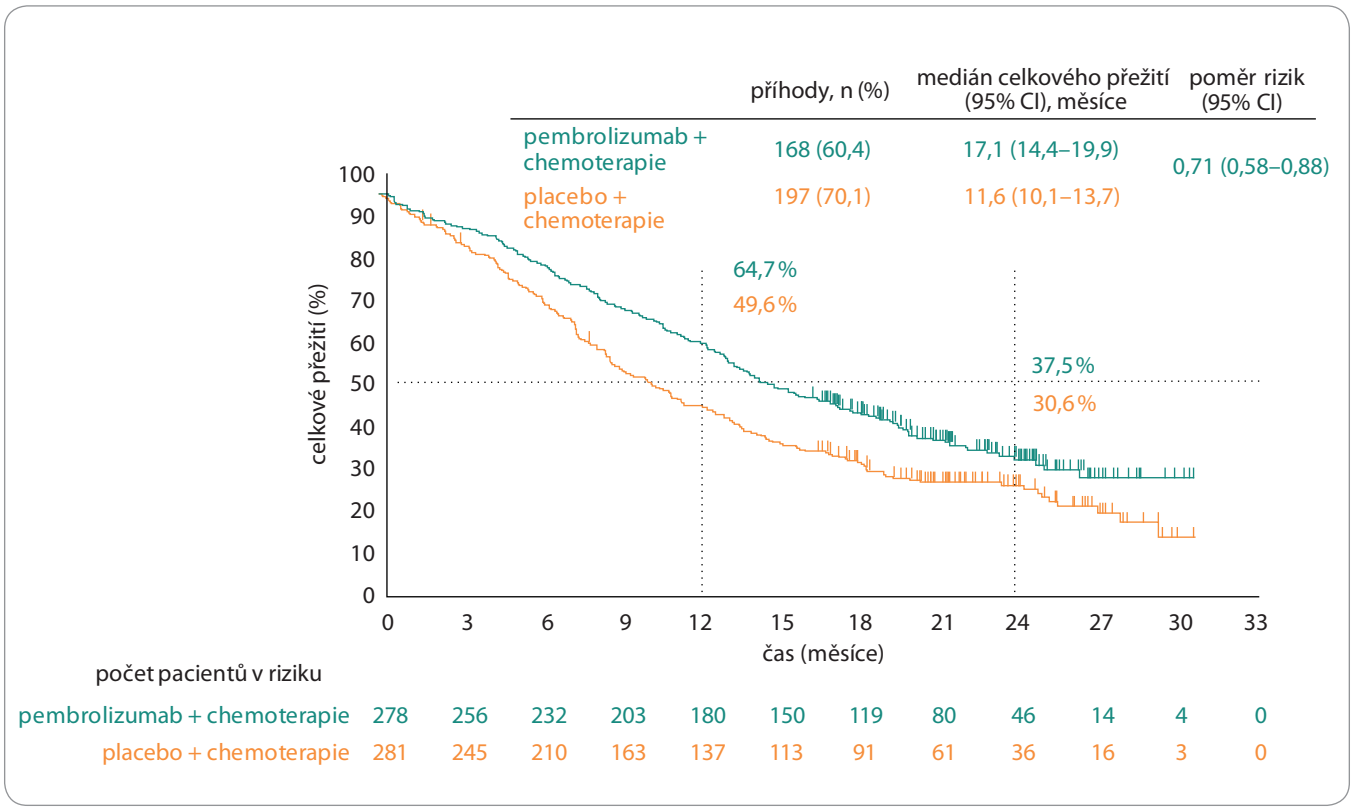
Studie KEYNOTE-407

Studie fáze III KEYNOTE-407 hodnotila účinnost kombinace pembrolizumabu s chemoterapií karboplatinou a paklitaxelem nebo nab-paklitaxelem u pacientů s dosud neléčeným skvamózním NSCLC [41]. Bylo randomizováno 560 pacientů v poměru 1 : 1 k léčbě chemoterapií s pembrolizumabem v dávce 200 mg každé 3 týdny nebo placebem v počtu 4 cyklů s následnou léčbou pembrolizumabem nebo placebem do progrese onemocnění nebo do dosažení 35 cyklů. Pacienti byli stratifikováni podle druhu chemoterapie a exprese PD-L1 (TPS < 1 % vs. ≥ 1 %). Primárními cíli bylo OS a PFS. Podle finální analýzy bylo dosaženo mediánu OS v rameni s pembrolizumabem 17,1 měsíce (95% CI 14,4–19,9) vs. 11,6 měsíce (95% CI 10,1–13,7) v rameni s chemoterapií (HR 0,71; 95% CI 0,58–0,88). Přínos pro OS dle PD-L1 exprese: u TPS < 1 % byl HR 0,79 (95% CI 0,56–1,11), u TPS 1–49 % byl HR 0,59 (95% CI 0,42–0,84) a u TPS > 50 % byl HR 0,79 (95% CI 0,52–1,21). Přidání pembrolizumabu do kombinace s chemoterapií vedlo i k významnému prodloužení PFS. Medián PFS při kombinované léčbě byl 8 měsíců (95% CI 6,3–8,4) vs. 5,1 měsíce (95% CI 4,3–6,0) v rameni s chemoterapií (HR 0,57; 95% CI 0,47–0,69); výsledek byl pozitivní nezávisle na PD-L1 expresi. ORR bylo dosaženo u 62,6 % pacientů v rameni s pembrolizumabem vs. 38,4 % v rameni s placebem. Ve studii bylo hodnoceno rovněž PFS po další následné léčbě (PFS2). Výsledek potvrzuje přínos podání pembrolizumabu již v 1. linii léčby. Medián PFS2 byl 13,8 měsíce (95% CI 12,2–15,9) vs. 9,1 měsíce (95% CI 8,2–10,2); HR pro PFS2 byl 0,59 (95% CI 0,49–0,72). Dvouletého OS dosahuje 37,5 % pacientů léčených kombinovanou léčbou vs. 30,6 % pacientů léčených chemoterapií (graf 3) [42].

Nivolumab

Studie CheckMate 017/057

Studie fáze III CheckMate 017 (skvamózní NSCLC) a CheckMate 057 (neskvamózní NSCLC) hodnotily efekt nivolumabu ve 2. linii léčby lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po chemoterapii s platinou [43,44]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě nivolumabem v dávce 3 mg/kg každé 2 týdny nebo chemoterapií docetaxelem. Primárním cílem bylo v obou studiích hodnocení OS. U skvamózního karcinomu ve studii CheckMate 017 bylo dosaženo mediánu OS 9,2 vs. 6,0 měsíce ve prospěch imunoterapie (HR 0,62; 95% CI 0,48–0,81; p = 0,0004). Také u neskvamózního karcinomu ve studii CheckMate 057 přinesla léčba nivolumabem pro-



Graf 3. Celkové přežití ve studii KEYNOTE-407 [41].

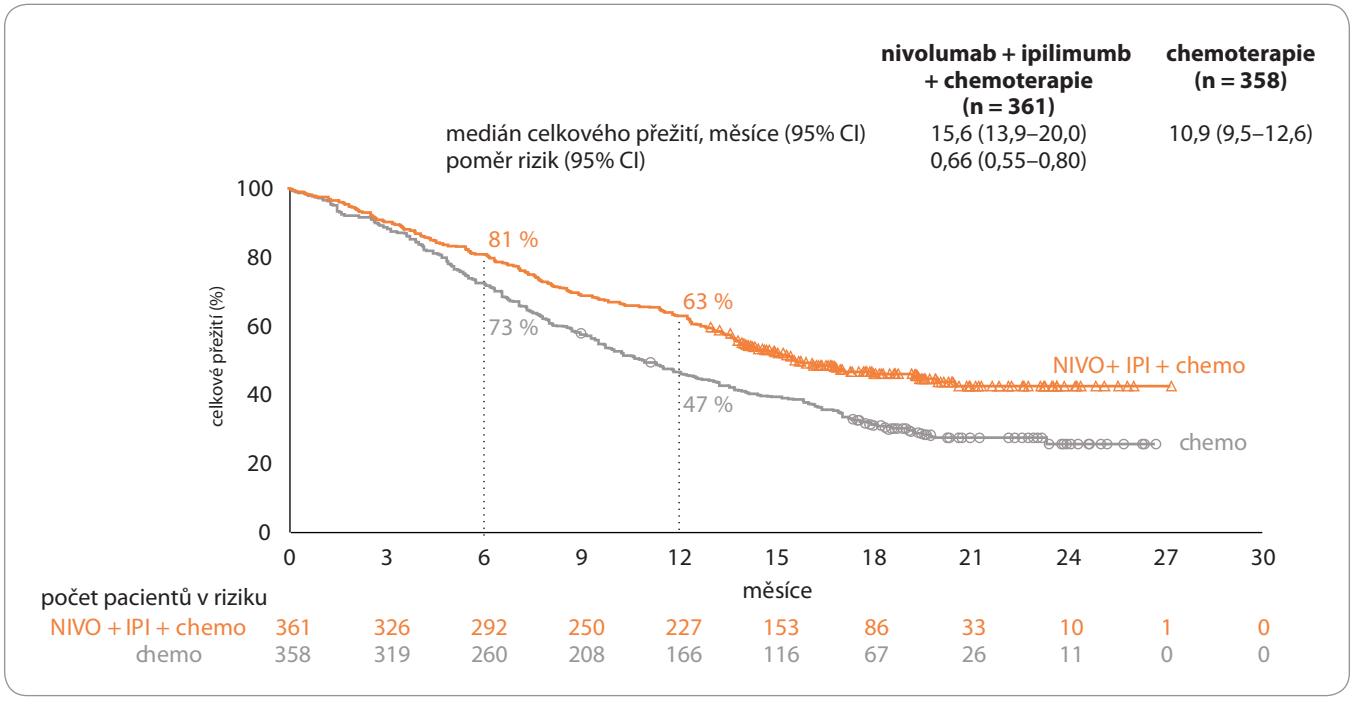
dloužení OS 12,2 vs. 9,4 měsíce (HR 0,72; 95% CI 0,60–0,88; p = 0,0009). Pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1; ve studii CheckMate 057 byly pozorovány lepší výsledky závislosti na míře exprese PD-L1, ve studii CheckMate 017 nikoli. Vyšetření PD-L1 však bylo u většiny pacientů provedeno před zahájením systémové léčby a nikoli po selhání 1. linie chemoterapie [45]. Na základě těchto dat byl nivolumab schválen k léčbě pokročilého NSCLC po selhání chemoterapie [46].

V roce 2020 byla publikována data 5letého OS, bez ohledu na histologický typ a expresi PD-L1 [47]. Pět let přežívalo 13,4 % pacientů léčených nivolumabem a 2,6 % pacientů léčených chemoterapií. PFS v 5 pěti letech dosahovalo v rameni s nivolumabem vs. v rameni s chemoterapií 8 vs. 0 %. Pacienti léčení nivolumabem, u kterých nedošlo k progresi onemocnění po 2, resp. 3 letech od zahájení léčby, měli 82,0, resp. 99,0% pravděpodobnost 5letého přežití.

Studie CheckMate 227

Studie fáze III CheckMate 227 srovnávala efekt kombinované imunoterapie nivolumab/ipilumumab s monoterapií nivolumabem, popř. kombinací nivolumabu s chemoterapií (dle exprese PD-L1) a se samotnou chemoterapií [48]. Celkem bylo zařazeno 1 739 pacientů s metastatickým nebo recidivujícím NSCLC, kteří nebyli dosud léčeni chemoterapií. Byli rozděleni podle TMB a exprese PD-L1. Pacienti s PD-L1 ≥ 1 % byli randomizováni k léčbě nivolumabem 3 mg/kg každé 3 týdny, ipilimumabem 1 mg/kg každých 6 týdnů, chemoterapií s platinou nebo monoterapií nivolumabem 240 mg každé dva týdny. Pacienti s PD-L1 < 1 % byli randomizováni k léčbě nivolumabem 3 mg/kg každé 3 týdny a ipilimumabem 1 mg/kg každých 6 týdnů nebo chemoterapií s platinou dle histologie nebo nivolumabem v dávce 360 mg v kombinaci s platinovým dubletem každé 3 týdny. Ve studii nebyl povolen crossover.

Primárními sledovanými parametry byly OS u pacientů s expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % a PFS v populaci selektované podle TMB. Pro stanovení TMB bylo použito jednotné metodiky FoundationOneCDx využívající sekvenování nové generace k detekci genových alterací u 324 genů. U pacientů s vysokou TMB ≥ 10 mut/Mb bylo prokázáno prodloužené OS při kombinaci nivolumab/ipilimumab ve srovnání s chemoterapií bez ohledu na expresi PD-L1 a histologický typ. Výsledky byly lepší i ve srovnání s nivolumabem v monoterapii (HR 0,77; 95% CI 0,56–1,06). U pacientů s nízkou TMB < 10 mut/Mb nebylo zaznamenáno prodloužení PFS 3,2 vs. 5,5 měsíce ve prospěch chemoterapie. Další analýza však prokázala významné prodloužení mediánu OS při léčbě kombinací nivolumabu/ipilimumabu i u podskupiny s nízkou TMB: 16,2 vs. 12,4 měsíce (HR 0,78; 95% CI 0,61–1,00) [49]. Druhým primárním parametrem bylo hodnocení OS v populaci pacientů s PD-L1 ≥1. Bylo dosaženo významného prodloužení mediánu OS u pacientů léčených nivolumabem/ipilimumabem ve srovnání s chemoterapií 17,1 vs. 14,9 měsíce (HR 0,79; 97,72% CI 0,65–0,96; p = 0,007) [50]. Kombinace nivolumabu s ipilimumabem dále vedla k významnému zlepšení PFS ve srovnání s chemoterapií (HR 0,82; 95% CI 0,69–0,97) a vyš-



Graf 4. Celkové přežití ve studii CheckMate 9LA [52].

šímu výskytu léčebné odpovědi u 35,9 % pacientů v porovnání s 30 % pacientů na chemoterapii.

V rámci ASCO 2020 byla zveřejněna analýza hodnotící výsledky po 3 letech sledování [51]. U pacientů s expresí PD-L1 ≥ 1 % se 3 let dožívalo 33 % pacientů léčených kombinací ipilimumab/nivolumab, 29 % pacientů léčených nivolumabem v monoterapii a 22 % pacientů léčených chemoterapií. Bez progrese onemocnění bylo 18 vs. 12 vs. 4 % pacientů ve prospěch kombinované imunoterapie. U pacientů s PD-L1 < 1 % se 3 let dožívalo 34 % pacientů na terapii ipilimumab/nivolumab, 20 % pacientů na kombinaci nivolumab/chemoterapie a 15 % pacientů léčených chemoterapií. Bez progrese onemocnění bylo po 3 letech 13 vs. 8 vs. 2 % pacientů ve prospěch kombinované imunoterapie.

Procentuální výskyt nežádoucích účinků stupně 3 nebo 4 nebyl mezi skupinou pacientů léčených kombinovanou imunoterapií (31,2 %) a chemoterapií (36,1 %) rozdílný, imunoterapie je však spojena s rizikem imunitně podmíněné toxicity.

Studie CheckMate 9LA

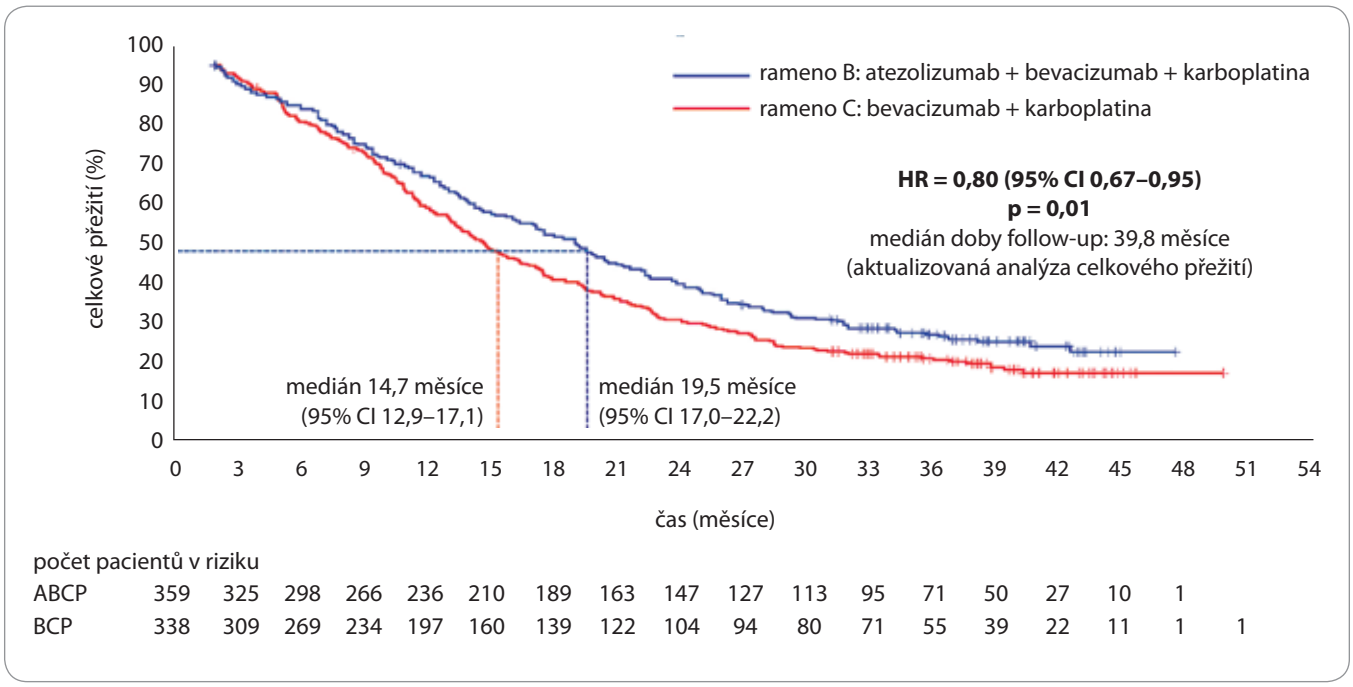
Studie CheckMate 9LA je randomizovaná studie fáze III, která navazuje na pozitivní léčebná data studie CheckMate 227. Léčba imunoterapií je spojena s pozdějším nástupem účinku, cílem studie bylo hodnocení významu zařazení dvou cyklů chemoterapie v úvodu léčby kombinovanou imunoterapií anti-PD1 a anti-CTLA-4. Do studie bylo zařazeno 1 150 pacientů s dosud neléčeným metastatickým EGFR/ALK negativním NSCLC. Pacienti byli randomizováni k léčbě nivolumabem 360 mg každé 3 týdny, ipilimumabem 1 mg/kg každých 6 týdnů a dvěma cykly chemoterapie nebo k léčbě samotnou chemoterapií podle histologického typu [52]. Pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1 (< 1 % vs. ≥ 1 %) a histologie (skvamózní vs. neskvamózní). Léčba imunoterapií trvala do progrese nebo neakceptovatelné toxicity nebo max. 2 roky.

Primárním cílem bylo hodnocení OS, sekundárními cíli bylo PFS, ORR a hodnocení výsledku v závislosti na expresi PDL-1. V rámci první interim analýzy bylo prokázáno významné prodloužení OS u pacientů léčených imunoterapií (HR 0,69; 96,71% CI 0,55–0,87; p = 0,0006). U pacientů léčených imunoterapií bylo dosaženo mediánu OS 15,6 vs. 10,9 měsíce při chemoterapii (HR 0,66; 95% CI 0,55–0,80). Jednoletého OS dosáhlo 63 % pacientů léčených imunoterapií vs. 47 % léčených chemoterapií (graf 4). Bylo také zaznamenáno statisticky významné zlepšení PFS a ORR. Přínos byl konzistentní bez ohledu na histologický typ či expresi PD-L1 [53]. Bezpečnostní data nepřinesla nové informace, toxicita stupně 3/4 byla zaznamenána u 47 % pacientů léčených kombinovanou imunoterapií vs. 37 % pacientů léčených chemoterapií, imunoterapie je však spojena s rizikem imunitně podmíněné toxicity.

Atezolizumab

Studie OAK

Do studie OAK bylo zahrnuto 1 225 pacientů s metastatickým NSCLC, kteří již byli léčeni jednou či dvěma liniemi chemoterapie [54]. Pacienti byli rozděleni v poměru 1 : 1 k léčbě atezolizumabem v dávce 1 200 mg nebo chemoterapií docetaxelem. Primárním cílem bylo OS, nebyl povolen crossover, avšak 17 % pacientů léčených docetaxelem bylo po progresi léčeno imunoterapií. V rámci primární analýzy bylo u pacientů léčených atezolizumabem dosaženo mediánu OS 13,8 vs. 9,6 měsíce u docetaxelu (HR 0,73; 95% CI 0,62–0,87). Ačkoli mezi léčebnými rameny nebyl významný rozdíl ve smyslu PFS, u pacientů léčených atezolizumabem došlo k prodloužení me-



Graf 5. Celkové přežití ve studii IMpower150 (ABCP vs. BCP) [60].
ABCP – atezolizumab, bevacizumab, karboplatina a paklitaxel, BCP – bevacizumab, karboplatina a paklitaxel

diánu doby trvání odpovědi (mDOR) na 16,3 měsíce vs. 6,2 měsíce u docetaxelu. Účinnost atezolizumabu byla prokázána bez ohledu na expresi PD-L1. Na základě těchto dat byl atezolizumab schválen k léčbě pokročilého NSCLC po selhání chemoterapie [55]. Nebylo prokázáno zlepšení OS u pacientů s prokázanou mutací genu *EGFR* [54]. Přínos léčby atezolizumabem po chemoterapii byl potvrzen i v analýzách dlouhodobého celkového přežití [56]. Čtyřletého přežití dosáhlo 15,5 % (12,4–18,7) pacientů léčených atezolizumabem vs. 8,7 % (6,2–11,3) léčených chemoterapií [57].

Studie IMpower 110

Do studie fáze III IMpower 110 bylo zařazeno celkem 572 pacientů s neskvamózním i skvamózním metastatickým NSCLC s negativním EGFR či ALK s expresí PD-L1 ≥ 1 % podle skóre TC nebo IC [58]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě atezolizumabem v dávce 1 200 mg i. v. jednou za 3 týdny nebo chemoterapií s platinou podle histologie každé 3 týdny v počtu 4–6 cyklů. Primárním cílem bylo hodnocení OS podle exprese PD-L1 (TC3 nebo IC3, dále TC2/3 nebo IC2/3 a dále TC1/2/3 nebo 1/2/3). Populace pro primární hodnocení účinnosti zahrnovala 554 pacientů s TC1/2/3 nebo IC1/2/3, z nichž 328 mělo expresi PD-L1 TC2/3 nebo IC2/3 a 205 TC3 nebo IC3. U podskupiny s vysokou expresí PD-L1 (TC3 nebo IC3) dosahoval medián OS 20,2 vs. 13,1 měsíce ve prospěch atezolizumabu (HR 0,595; p = 0,0106). ORR byla zaznamenána u 38,3 vs. 28,6 % nemocných. Bylo rovněž zaznamenáno prodloužení PFS s mediánem 8,1 měsíce (95% CI 6,8–11,0) vs. 5,0 měsíce (95% CI 4,2–5,7) ve prospěch atezolizumabu. V podskupinách TC1/2 nebo IC1/2 nebylo dosaženo signifikantního prodloužení OS.

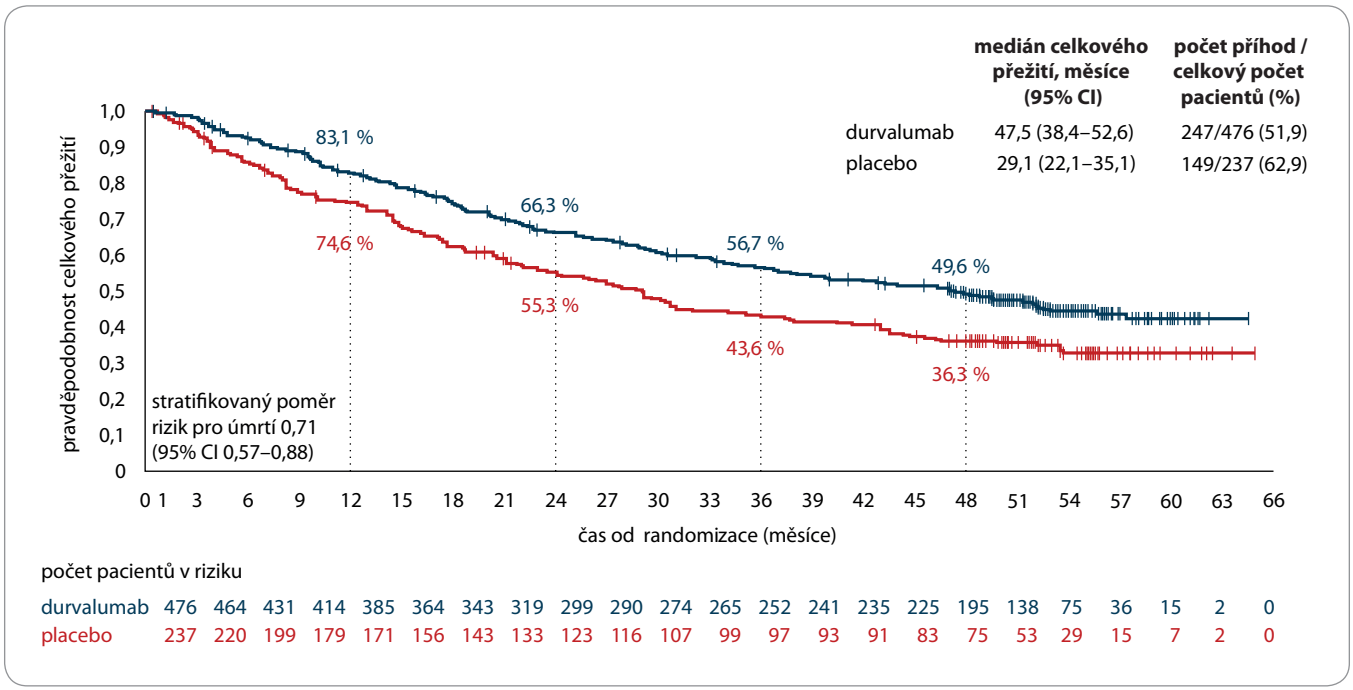
Bezpečnostní profil léčby atezolizumabem v monoterapii je ve srovnání s chemoterapií příznivý. Výskyt nežádoucích účinků stupně 3–4 souvisejících s léčbou v rameni s atezolizumabem a v rameni s chemoterapií byl 60,5 vs. 85,2 % a výskyt nežádoucích účinků vedoucích k ukončení léčby byl 6,3 vs. 16,3 % ve prospěch atezolizumabu [59].

Studie IMpower 150

Ve studii fáze III IMpower 150 byl hodnocen přínos atezolizumabu v kombinaci s bevacizumabem a chemoterapií u pacientů s dříve neléčeným neskvamózním NSCLC [60]. Bylo randomizováno 1 202 pacientů do tří léčebných ramen: atezolizumab v kombinaci s karboplatinou a paklitaxelem (ACP); bevacizumab v kombinaci karboplatina a paklitaxel (BCP); atezolizumab v kombinaci s bevacizumabem, karboplatinou a paklitaxelem (ABCP). Primárními sledovanými parametry ve studii byly OS a PFS u pacientů bez mutace/translokace *EGFR/ALK*, ale pacienti s pozitivní aberací *EGFR* či *ALK* byli po absolvování příslušné cílené léčby do studie zařazováni.

Medián OS byl delší v rameni ABCP ve srovnání s BCP, bylo dosaženo 19,5 vs. 14,7 měsíce (HR 0,78; 95% CI 0,64–0,96) (graf 5). Přínos v parametru OS nebyl zaznamenán v podskupině s negativním PD-L1 na nádorových a stromálních buňkách (TC0/IC0) [61]. Medián PFS byl delší v rameni ABCP ve srovnání s BCP (8,3 vs. 6,8 měsíce; HR 0,62; 95% CI 0,52–0,74; p < 0,001). Ve studii byla hodnocena účinnost u pacientů s jaterními metastázami, medián OS v rameni ABCP byl 13,3 měsíce vs. 8,9 měsíce v rameni bez atezolizumabu (HR 0,52; 95% CI 0,33–0,82); PFS vyšlo rovněž ve prospěch kombinace s atezolizumabem, medián PFS 8,2 vs. 5,4 měsíce (HR 0,41; 95% CI 0,26–0,62).

Léčba kombinací atezolizumab, bevacizumab a chemoterapie přinesla zlep-



Graf 6. Celkové přežití ve studii PACIFIC [68].

šení výsledků i u podskupiny pacientů s řídicími mutacemi. Do studie bylo také zařazeno 124 pacientů s mutací *EGFR* a 40 pacientů s translokací *ALK*, vždy po absolvování příslušné cílené léčby. V rameni ABCP ve srovnání s BCP bylo dosaženo mediánu PFS 9,7 vs. 4,1 měsíce (HR 0,59; 95% CI 0,37–0,94); medián OS nebyl v době analýzy dosažen vs. 17,5 měsíce (HR 0,54; 95% CI 0,29–1,03) [62].

Durvalumab

Studie MYSTIC

Studie fáze III MYSTIC hodnotila účinnost durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s anti-CTLA-4 protilátkou tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií [63]. Bylo randomizováno 1 118 pacientů s metastatickým EGFR a ALK negativním NSCLC k léčbě durvalumabem v dávce 20 mg/kg v intervalu 4 týdny, dále durvalumabem 20 mg/kg v kombinaci s tremelimumabem 1 mg/kg každé 4 týdny po dobu 4–6 cyklů a k chemoterapii s platinou. Primárním cílem bylo OS u pacientů s TPS ≥ 25 %. Byl prokázán přínos durvalumabu v monoterapii nebo v kombinaci s tremelimumabem ve srovnání s chemoterapií, výsledky však nebyly statisticky signifikantní. V roce 2019 byla zveřejněna explorativní analýza zahrnující vliv následné léčby. Crossover nebyl ve studii povolen, avšak 96 (58,6 %) pacientů v rameni s chemoterapií absolvovalo následnou léčbu vč. imunoterapie. Po korekci dat bylo u durvalumabu prokázáno významné prodloužení přežití ve srovnání s chemoterapií (HR 0,66; 97,54% CI 0,49–0,90; p = 0,002) [64]. Další explorativní analýza zahrnovala vyšetření TMB v krvi pacientů a vliv na OS. Hodnoceno bylo 70 % zařazených pacientů, 40 % z nich mělo vysokou TMB, tj. ≥ 20 mut/Mb. U pacientů s vysokou TMB byl dosažen medián OS 16,5 měsíce při kombinované léčbě durvalumabem s tremelimumabem vs. 10,5 měsíce při léčbě chemoterapií. Při léčbě durvalumabem v monoterapii dosahovalo OS 11 měsíců. U pacientů s nízkou TMB činil medián OS 8,5 měsíce při léčbě durvalumabem s tremelimumabem, 12,2 měsíce při léčbě durvalumabem a 11,6 měsíce při chemoterapii [65].

Studie PACIFIC

Multicentrická, dvojitě zaslepená studie fáze III PACIFIC hodnotila efekt konsolidační léčby durvalumabem po standardní konkomitantní chemoradioterapii (CRT) u pacientů s lokálně pokročilým inoperabilním NSCLC klinického stadia 3 [66]. Zařazení pacienti absolvovali dva či více cyklů chemoterapie založené na platinovém derivátu konkomitantně s definitivní radioterapií v dávce 55–66 Gy. Do studie bylo zařazeno 713 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 2 : 1 ve prospěch imunoterapie. Pokud nedošlo k progresi onemocnění, byla v horizontu 1–42 dní po ukončení CRT zahájena konsolidační aplikace durvalumabu v dávce 10 mg/kg tělesné hmotnosti v 2týdenním intervalu nebo placeba. Primární cíle představovaly medián OS a medián PFS. Součástí studie bylo hodnocení exprese PD-L1 v nádorové tkáni, stav exprese však neměl vliv na zařazení pacientů. První interim analýza prokázala prodloužení mediánu PFS 16,8 vs. 5,6 měsíce ve prospěch durvalumabu (HR 0,52; 95% CI 0,42–0,65; p < 0,001) a dále vyšší ORR ve skupině s durvalumabem vs. s placebem (28,4 vs. 16 %; p < 0,001). V této analýze byl významně prodloužen čas do druhé progrese nebo úmrtí ve skupině s durvalumabem (medián 28,3 vs. 17,1 měsíce) [67]. Durvalumab však zejména přinesl významné zlepšení OS [68]. V rámci 4letého sledování bylo dosaženo mediánu OS 47,5

vs. 29,1 měsíce ve prospěch durvalumabu (graf 6) [69]. Přínos durvalumabu byl zaznamenán bez ohledu na použitý režim chemoterapie, dávku radioterapie nebo dobu od radioterapie do randomizace. Lepších výsledků OS však dosahovali pacienti, u kterých byla léčba durvalumabem zahájena nejpozději 2 týdny od ukončení radioterapie [70]. Zlepšení sledovaných parametrů bylo zaznamenáno u všech podskupin vč. pacientů s nízkou expresí PD-L1 [71]. V roce 2018 pak byla prezentována post hoc analýza s cílem posouzení vlivu exprese PD-L1 na parametry PFS a OS. Ve skupině pacientů s TPS ≥ 1 % bylo dosaženo mediánu PFS 17,8 vs. 5,6 měsíce ve prospěch durvalumabu. U pacientů s TPS < 1 % dosáhl medián PFS 10,7 vs. 5,6 měsíce ve prospěch durvalumabu (HR 0,73; 95% CI 0,48–1,1). V parametru OS byl významně lepší výsledek u pacientů s TPS ≥ 1 % (HR 0,68; 95% CI 0,53–0,87) ve srovnání s TPS < 1 % (HR 1,36; 95% CI 0,79–2,34) [72]. Studie PACIFIC byla primárně definována pro léčbu pacientů bez ohledu na expresi PD-L1, u 37 % pacientů nebyla míra exprese známa. V rámci Evropy však byla schválena indikace konsolidační imunoterapie durvalumabem pro pacienty s expresí PD-L1 TPS ≥ 1 % [73].

Závěr

Na základě dat z klinických studií se stala imunoterapie standardní součástí léčby NSCLC. Je snaha o nalezení vhodných strategií kombinované léčby, která by zvýšila léčebnou odpověď. Pokračují snahy o identifikaci a validaci prediktivních biomarkerů léčebného efektu. Imunoterapie přinesla nové spektrum nežádoucích účinků, které jsou imunitně podmíněné, a je nutné jejich včasné odhalení a zahájení léčby.

Literatura

1. Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: http://www.svod.cz.
2. European Society for Medical Oncology. Metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practoce Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. [online]. Available from: https://www.esmo.org/content/download/227453/3874538/1
3. Bílek O, Bohovicová L, Demlová R et al. Non-small cell lung cancer – from immunobiology to immunotherapy. Klin Onkol 2016; 29 (Suppl 4): 78–87.
4. Lawrence MS, Stojanov P, Polak P et al. Mutational heterogeneity in cancer and the search for new cancer genes. Nature 2013; 499(7457): 214–218. doi: 10.1038/nature12213.
5. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl_blocks.pdf.
6. Hodi FS, Ballinger M, Lyons B et al. Immune-modified response evaluation criteria in solid tumors (imRECIST): refining guidelines to assess the clinical benefit of cancer immunotherapy. J Clin Oncol 2018; 36(9): 850–858. doi: 10.1200/JCO.2017.75.1644.
7. Haanen JB a. G, Carbonnel F, Robert C et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2018; 29 (Suppl 4): iv264–iv266. doi: 10.1093/annonc/mdy162.
8. Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. Immunol Rev 2008; 224: 166–182. doi: 10.1111/j.1600-065X.2008.00662.x.
9. Yearley JH, Gibson C, Yu N et al. PD-L2 expression in human tumors: relevance to anti-PD-1 therapy in cancer. Clin Cancer Res 2017; 23(12): 3158–3167. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-1761.
10. Wolchok JD, Saenger Y. The mechanism of anti-CTLA-4 activity and the negative regulation of T-cell activation. The Oncologist 2008; 13(S4): 2–9.
11. Lantuejoul S, Sound-Tsao M, Cooper WA et al. PD-L1 testing for lung cancer in 2019: perspective from the IASLC pathology committee. J Thorac Oncol 2020; 15(4): 499–519. doi: 10.1016/j.jtho.2019.12.107.
12. Garon EB, Rizvi NA, Hui R et al. Pembrolizumab for the treatment of non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2015; 372(21): 2018–2028. doi: 10.1056/NEJMoa1501824.
13. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC et al. Signatures of mutational processes in human cancer. Nature 2013; 500(7463): 415–421. doi: 10.1038/nature12477.
14. Ma X, Zhang Y, Wang S et al. Predictive value of tumor mutation burden (TMB) with targeted next-generation sequencing in immunocheckpoint inhibitors for non-small cell lung cancer (NSCLC). J Cancer 2021; 12(2): 584–594. doi: 10.7150/jca.48105.
15. Prelaj A, Tay R, Ferrara R et al. Predictive biomarkers of response for immune checkpoint inhibitors in non-small-cell lung cancer. Eur J Cancer 2019; 106: 144–159. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.002.
16. Leonetti A, Wever B, Mazzaschi G et al. Molecular basis and rationale for combining immune checkpoint inhibitors with chemotherapy in non-small cell lung cancer. Drug Resist Updat 2019; 46: 100644. doi: 10.1016/j.drup.2019.100644.
17. Manegold C, Dingemans A-M, Gray JE et al. The potential of combined immunotherapy and antiangiogenesis for the synergistic treatment of advanced NSCLC. J Thorac Oncol 2017; 12(2): 194–207. doi: 10.1016/j.jtho.2016.10.003.
18. Chen DS, Hurwitz H. Combinations of bevacizumab with cancer immunotherapy. The Cancer Journal 2018; 24(4): 193–204. doi: 10.1097/PPO.0000000000000327.
19. Singhi EK, Horn L, Sequist LV et al. Advanced non-small cell lung cancer: sequencing agents in the EGFR-mutated/ALK-rearranged populations. American Society of Clinical Oncology Educational Book 2019; (39): e187–e197. doi: 10.1200/EDBK_237821.
20. Formenti SC, Demaria S. Combining radiotherapy and cancer immunotherapy: a paradigm shift. J Natl Cancer Inst 2013; 105(4): 256–265. doi: 10.1093/jnci/djs629.
21. Golden EB, Pellicciotta I, Demaria S et al. The convergence of radiation and immunogenic cell death signaling pathways. Front Oncol 2012; 2: 88. doi: 10.3389/fonc.2012.00088.
22. Demaria S, Ng B, Devitt ML et al. Ionizing radiation inhibition of distant untreated tumors (abscopal effect) is immune mediated. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2004; 58(3): 862–870. doi: 10.1016/j.ijrobp.2003.09.012.
23. Shaverdian N, Lisberg AE, Bornazyan K et al. Previous radiotherapy and the clinical activity and toxicity of pembrolizumab in the treatment of non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the KEYNOTE-001 phase 1 trial. Lancet Oncol 2017; 18(7): 895–903. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30380-7.
24. Schoenfeld AJ, Hellmann MD. Acquired resistance to immune checkpoint inhibitors. Cancer Cell 2020; 37(4): 443–455. doi: 10.1016/j.ccell.2020.03.017.
25. Marchetti P, Botticelli A, Ascierto AP et al. Agnostic evaluation of ipilimumab and nivolumab association: a metaanalysis. J Tran Med 2020; 18(1): 1–7.
26. Rotte A. Combination of CTLA-4 and PD-1 blockers for treatment of cancer. J Exp Clin Cancer Res 2019; 38(1): 255. doi: 10.1186/s13046-019-1259-z.
27. Passaro A, Attili I, de Marinis F. CheckMate 9LA: broadening treatment options for patients with non-small-cell lung cancer. Lancet Oncol 2021; 22(2): 157–159. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30701-4.
28. Rodriguez-Abreu D, Johnson ML, Hussein MA et al. Primary analysis of a randomized, double-blind, phase II study of the anti-TIGIT antibody tiragolumab (tira) plus atezolizumab (atezo) versus placebo plus atezo as first-line (1L) treatment in patients with PD-L1-selected NSCLC (CITYSCAPE). JCO 2020; 38 (15_suppl): 9503–9503. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9503.
29. Passiglia F, Reale ML, Cetoretta V et al. Immune-Checkpoint Inhibitors Combinations in Metastatic NSCLC: New Options on the Horizon? Immunotargets Ther 2021; 10: 9–26. doi: 10.2147/ITT.S253581.
30. Herbst RS, Baas P, Kim D-W et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. The Lancet 2016; 387(10027): 1540–1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7.
31. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W et al. Long-term follow-up in the KEYNOTE-010 study of pembrolizumab (pembro) for advanced NSCLC, including in patients (pts) who completed 2 years of pembro and pts who received a second course of pembro. Ann Oncol 2018; 29: x42–x43. doi: 10.1093/annonc/mdy511.003.
32. Herbst RS, Garon EB, Kim D-W et al. Long-term outcomes and retreatment among patients with previously treated, programmed death-ligand 1-positive, advanced non-small-cell lung cancer in the KEYNOTE-010 study. JCO 2020; 38(14): 1580–1590. doi: 10.1200/JCO.19.02446.
33. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2016; 375(19): 1823–1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774.
34. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG et al. OA14.01 KEYNOTE-024 3-year survival update: pembrolizumab vs platinum-based chemotherapy for advanced non–small-cell lung cancer. J Thorac Oncol 2019; 14(10): S243. doi: 10.1016/j.jtho.2019.08.483.
35. Keytruda SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_cs.pdf.
36. Mariamidze E, Mezquita L. ESMO20 YO for YO: highlights on metastatic NSCLC-Keynote 024 update. [online]. Available from: https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(20)32887-8/fulltext.
37. Mok TS, Wu Y-L, Kudaba I et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2019; 393(10183): 1819–1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7.
38. Morgensztern D. KEYNOTE-042 and the role for single agent pembrolizumab in patients with PD-L1 tumor proportion score 1-49. J Thorac Dis 2019; 11 (Suppl 15): S1963–S1965. doi: 10.21037/jtd.2019.07.80.
39. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-

cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 378(22): 2078–2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005.
40. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G et al. Updated analysis from KEYNOTE-189: pembrolizumab or placebo plus pemetrexed and platinum for previously untreated metastatic nonsquamous non-small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2020; 38(14): 1505–1517. doi: 10.1200/JCO.19.03136.
41. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2018; 379(21): 2040–2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865.
42. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A et al. A randomized, placebo-controlled trial of pembrolizumab plus chemotherapy in patients with metastatic squamous NSCLC: protocol-specified final analysis of KEYNOTE-407. J Thorac Oncol 2020; 15(10): 1657–1669. doi: 10.1016/j.jtho.2020.06.015.
43. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non–small-cell lung cancer. New Engl J Med 2015; 373(17): 1627–1639. doi: 10.1056/NEJMoa1507643.
44. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P et al. Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non–small-cell lung cancer. New Engl J Med 2015; 373(2): 123–135. doi: 10.1056/NEJMoa1504627.
45. Borghaei H, Brahmer JR, Horn L et al. Nivolumab (nivo) vs docetaxel (doc) in patients (pts) with advanced NSCLC: CheckMate 017/057 2-y update and exploratory cytokine profile analyses. JCO 2016; 34 (15_suppl): 9025–9025. doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9025.
46. Opdivo SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_cs.pdf.
47. Borghaei H, Gettinger S, Vokes EE et al. Five-year outcomes from the randomized, phase III trials CheckMate 017 and 057: nivolumab versus docetaxel in previously treated non–small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2021; 39(7): 723–733. doi:10.1200/JCO.20.01605.
48. Paz-Ares L, Brahmer J, Hellmann MD et al. CheckMate 227: a randomized, open-label phase 3 trial of nivolumab, nivolumab plus ipilimumab, or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy in chemotherapy-naïve patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC). Ann Oncol 2017; 28: ii50–ii51. doi: 10.1093/annonc/mdx091.064.
49. Hellmann MD, Ciuleanu T-E, Pluzanski A et al. Nivolumab plus ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. N Engl J Med 2018; 378(22): 2093–2104. doi: 10.1056/NEJMoa1801946.
50. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R et al. Nivolumab plus ipilimumab in advanced non–small-cell lung cancer. N Engl J Med 2019; 381(21): 2020–2031. doi: 10.1056/NEJMoa1910231.
51. Ramalingam SS, Ciuleanu TE, Pluzanski A et al. Nivolumab + ipilimumab versus platinum-doublet chemotherapy as first-line treatment for advanced non-small cell lung cancer: three-year update from CheckMate 227 Part 1. JCO 2020; 38 (15_suppl): 9500–9500. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9500.
52. Reck M, Ciuleanu T-E, Dols MC et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IPI) + 2 cycles of platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs 4 cycles chemo as first-line (1L) treatment (tx) for stage IV/recurrent non-small cell lung cancer (NSCLC): CheckMate 9LA. JCO 2020; 38 (15_suppl): 9501–9501. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.9501.
53. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021; 22(2): 198–211. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0.
54. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. The Lancet 2017; 389(10066): 255–265. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32517-X.
55. Tecentriq SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_cs.pdf.
56. von Pawel J, Bordoni R, Satouchi M et al. Long-term survival in patients with advanced non–small-cell lung cancer treated with atezolizumab versus docetaxel: results from the randomised phase III OAK study. Eur J Cancer 2019; 107: 124–132. doi: 10.1016/j.ejca.2018.11.020.
57. Mazieres J, Rittmeyer A, Gadgeel S et al. Atezolizumab versus docetaxel in pretreated patients with NSCLC: final results from the randomized phase 2 POPLAR and phase 3 OAK clinical trials. J Thorac Oncol 2021; 16(1): 140–150. doi: 10.1016/j.jtho.2020.09.022.
58. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F et al. Atezolizumab for first-line treatment of PD-L1-selected patients with NSCLC. N Engl J Med 2020; 383(14): 1328–1339. doi: 10.1056/NEJMoa1917346.
59. Jassem J, Herbst RS, de Marinis F et al. IMpower110: Clinical safety in a phase III study of atezolizumab (atezo) monotherapy (mono) vs platinum-based chemotherapy (chemo) in first-line non-small cell lung cancer (NSCLC). JCO 2020; 38 (15_suppl): e21623–e21623. doi: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.e21623.
60. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. N Engl J Med 2018; 378(24): 2288–2301. doi: 10.1056/NEJMoa1716948.
61. Socinski MA, Mok TS, Nishio M et al. Abstract CT216: IMpower150 final analysis: Efficacy of atezolizumab (atezo) + bevacizumab (bev) and chemotherapy in first-line (1L) metastatic nonsquamous (nsq) non-small cell lung cancer (NSCLC) across key subgroups. Cancer Res 2020; 80 (16_Suppl): CT216–CT216. doi: 10.1158/1538-7445.AM2020-CT216.
62. Reck M, Mok TSK, Nishio M et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. Lancet Respir Med 2019; 7(5): 387–401. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30084-0.
63. Rizvi NA, Cho BC, Reinmuth N et al. Durvalumab with or without tremelimumab vs standard chemotherapy in first-line treatment of metastatic non-small cell lung cancer: the MYSTIC phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2020; 6(5): 661–674. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0237.
64. First-line durvalumab improves survival compared to chemotherapy in metastatic NSCLC. [online]. Available from: https://www.esmo.org/oncology-news/First-line-Durvalumab-Improves-Survival-Compared-to-Chemotherapy-in-Metastatic-NSCLC.
65. Peters S, Cho BC, Reinmuth N et al. Tumor mutational burden (TMB) as a biomarker of survival in metastatic non-small cell lung cancer (mNSCLC): blood and tissue TMB analysis from MYSTIC, a phase III study of first-line durvalumab ± tremelimumab vs chemotherapy. [abstract]. Cancer Res 2019; 79 (13 Suppl): CT074–CT074. doi: 10.1158/1538-7445.AM2019-CT074.
66. Planchard D, Popat S, Kerr K et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2019; 30(5): 863–870. doi: 10.1093/annonc/mdy474.
67. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. N Engl J Med 2017; 377(20): 1919–1929. doi: 10.1056/NEJMoa1709937.
68. Gray JE, Villegas A, Daniel D et al. Three-year overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC-update from PACIFIC. J Thorac Oncol 2020; 15(2): 288–293. doi: 10.1016/j.jtho.2019.10.002.
69. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T et al. LBA49 durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC: 4-year survival update from the phase III PACIFIC trial. Ann Oncol 2020; 31: S1178–S1179. doi: 10.1016/j.annonc.2020.08.2281.
70. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
71. Faivre-Finn C, Spigel DR, Senan S et al. Efficacy and safety evaluation based on time from completion of radiotherapy to randomization with durvalumab or placebo in pts from PACIFIC. Ann Oncol 2018; 29 (suppl_8): viii488–viii492. doi: 10.1093/annonc/mdy291.
72. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D et al. Overall survival with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. N Engl J Med 2018; 379(24): 2342–2350. doi: 10.1056/NEJMoa1809697.
73. Imfinzi SPC. [online]. Dostupné z: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/imfinzi-epar-product-information_cs.pdf.

Roche

STANDARD

LÉČBY 1L ALK+ NSCLC[1]

ALECTINIB JE HRAZEN

1) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic v první linii léčby
2) u dospělých pacientů s lokálně pokročilým (stadium IIIB) nebo metastazujícím (stadium IV) nemalobuněčným karcinomem plic, kteří již byli léčeni krizotinibem.

Pro obě indikace platí:

- U pacientů je validovaným laboratorním testem v referenční laboratoři prokázána přítomnost přestavby genu anaplastické lymfomové kinázy (ALK).
- Přípravek je hrazen u pacientů v celkovém stavu (PS) 0–2 dle ECOG.
- Terapie je hrazena do progrese onemocnění.[3]

ALECENSA® ▼
alectinib 150 mg capsules

▼ **Zkrácená informace o přípravku** • **ALECENSA 150 mg tvrdé tobolky. Účinná látka:** alectinibum **Indikace:** Přípravek Alecensa je indikován v monoterapii: 1) jako léčba první linie dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy (ALK); 2) k léčbě dospělých pacientů s ALK pozitivním, pokročilým NSCLC po předchozí léčbě krizotinibem. **Dávkování a způsob podání:** Před zahájením léčby musí být stanoven ALK pozitivní status. Doporučená dávka přípravku Alecensa je 600 mg (čtyři 150 mg tobolky) podaná dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 1200 mg). *Pacienti se vstupní těžkou poruchou funkce jater (Child-Pugh C) mají dostávat úvodní dávku 450 mg dvakrát denně s jídlem (celková denní dávka 900 mg).* S léčbou přípravkem Alecensa se má pokračovat až do progrese onemocnění nebo do nepřijatelné toxicity. Přípravek Alecensa se užívá perorálně. Tvrdé tobolky přípravku Alecensa mají být polykány celé a nesmí se otvírat nebo rozpouštět a musí se užívat s jídlem. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na alektinib nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Upozornění:** V klinických studiích s přípravkem Alecensa byly hlášeny případy ILD/pneumonitidy, hepatotoxicity, myalgie, elevace hladiny kreatinfosfatázy (CPK), bradykardie, *gastrointestinální perforace a fotosenzitivity. Pacienti mají být sledováni z důvodu plicních symptomů, které svědčí pro pneumonitidu. Podávání přípravku Alecensa má být ihned přerušeno u pacientů, kterým bylo diagnostikováno ILD/pneumonitida a má být trvale ukončeno, pokud nejsou zjištěny žádné další potenciální příčiny ILD/pneumonitidy. Jaterní funkce včetně hladin ALT, AST a celkového bilirubinu mají být monitorovány při zahájení a poté v průběhu prvních tří měsíců léčby po 2 týdnech s následným monitorováním po 3 měsících s častějším testováním u pacientů, u nichž dojde ke zvýšení hladin aminotransferáz a bilirubinu. Srdeční frekvence a krevní tlak mají být monitorovány dle klinické indikace. *Pacienti mají být informováni ohledně známek a symptomů gastrointestinálních perforací a poučeni, aby urychleně kontaktovali lékaře v případě jejich výskytu. U pacientů, u kterých se objeví gastrointestinální perforace, má být zváženo ukončení podávání alektinibu. **Klinicky významné interakce:** Na základě údajů in vitro je CYP3A4 primárním enzymem zprostředkovávajícím metabolismus alektinibu i jeho hlavního účinného metabolitu M4. U pacientů souběžně užívajících silné induktory/inhibitory CYP3A4 se doporučuje odpovídající sledování. Alektinib a M4 mohou potenciálně zvyšovat plazmatické koncentrace souběžně podávaných substrátů P-glykoproteinu, doporučuje se proto přiměřené monitorování. Nelze zcela vyloučit riziko indukce CYP2B6 a PXR regulovaných enzymů kromě CYP3A4. Účinnost souběžného podání antikoncepčních tablet může být snížena. **Hlavní klinicky významné nežádoucí účinky:** Nejčastějšími nežádoucími účinky byly zácpa, edém, myalgie (včetně myalgie a muskoloskeletální bolesti), nauzea, průjem, anémie, zvýšené hodnoty jaterních enzymů, vyrážka, fotosenzitivita a poruchy zraku. Závažné nežádoucí účinky: hepatotoxicita, zvýšená hladina CPK, ILD/pneumonitida a akutní poškození ledvin. **Těhotenství a kojení:** Ženy ve fertilním věku musí být upozorněny, že je nezbytné předejít otěhotnění při léčbě přípravkem Alecensa. Pacientky ve fertilním věku, kterým je podáván přípravek Alecensa, musí užívat vysoce účinné antikoncepční metody během léčby a alespoň 3 měsíce po poslední dávce přípravku Alecensa. Pacientky, které otěhotní v průběhu léčby přípravkem Alecensa nebo během 3 měsíců po poslední dávce přípravku Alecensa, musí informovat svého lékaře a mají být poučeny o možném poškození plodu. V průběhu užívání přípravku Alecensa mají být matky upozorněny, aby nekojily. **Dostupná léková forma:** Tvrdé tobolky **Podmínky uchovávání:** Uchovávat v původním obalu k ochraně před vlhkostí. **Držitel registračního rozhodnutí:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Německo **Registrační číslo:** EU/1/16/1169/001, EU/1/16/1169/002 **Datum poslední revize:** 03/04/2020 **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění v indikaci pro první linii léčby u dospělých pacientů s pokročilým nemalobuněčným karcinomem plic (NSCLC) s pozitivním nálezem anaplastické lymfomové kinázy a * u dospělých pacientů s ALK+ pokročilým NSCLC po předchozí léčbě krizotinibem. Další podmínky úhrady viz www.sukl.cz.

▼ **Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky na www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek. Další informace o přípravku** získáte z platného Souhrnu údajů o přípravku ALECENSA, nebo na adrese: Roche s.r.o., Futurama Business Park Bld F, Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8, telefon 220 382 111. Podrobné informace o tomto přípravku jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) http://www.ema.europa.eu/.

** Všimněte si, prosím, změn v informacích o léčivém přípravku.*

REFERENCE: 1. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf; datum přístupu 13. 9. 2019. **2.** Camidge, D.R., Updated efficacy and safety data from the global phase **III** ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. J Clin Oncol, 2018. 36, suppl; abstr 9043. **3.** Rozhodnutí SÚKL ze dne 31. 3. 2020, č. j. sukl82253/2020. NPM 6. 4. 2020.

***CF, crizotinib failure:** pacienti, kteří již byli léčeni krizotinibem.

Roche s.r.o.
Futurama Business Park Bld F
Sokolovská 685/136f, 186 00 Praha 8
tel.: +420 220 382 111, www.roche.cz

M-CZ-00000166