

Novinky v onkológii

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav, Bratislava

Onkológia (Bratisl.), 2018;13(1):70-71

Malígný melanóm – existuje korelácia medzi efektívnosťou terapie a PD-L1 expresiou?

Najnovšie publikované výsledky klinickej štúdie fázy Ib Keynote 001 potvrdili koreláciu medzi celkovými odpoveďami, PFS (prežívanie bez progresie) a celkovým prežívaním s hladinou ligandu programovanej smrti (PD-L1) v predterapeutických biopsiách malígneho melanómu. V súčasnosti je najlepším markerom odpovede na anti-PD-1 a anti-PD-L1 protilátky prítomnosť PD-L1 exprese. Pri malígnom melanóme sa ukazuje, že čím je väčšia expresia PD-L1, tým je lepšia terapeutická odpoveď a aj celkové prežívanie liečených pacientov. V štúdii Keynote 001 bolo zaradených 655 pacientov s pokročilým malígnym melanómom liečených pembrolizumabom v dávkovacích schémach 10 mg/kg každých 14 dní alebo každých 21 dní, resp. 2 mg/kg každých 21 dní. Efektívnosť – odpoveď – bola zhodnocovaná každých 12 týždňov. Membránová PD-L1 expresia sa vyšetrovala imunohistochemicky so stupňami pozitivity od 0 do 5, pričom nález 2 a vyššie bol považovaný za pozitívny. Tri štvrtiny zo 451 vyšetrených pacientov mali pozitívitu PD-L1. Objektívne odpovede stúpili od 8 % pri skóre 0 až do 53 % pri skóre 5. Podľa výšky skóre je teda možné rozhodnúť, či v prípade BRAF mutácie nasadiť BRAF inhibítor alebo kombinovanú terapiu alebo imunoterapiu. Problémom však zostáva fakt, že ani skóre 5 úplne nezaručuje fungovanie anti-PD-L1 terapie a ani skóre 0 nevylučuje efektívnosť imunoterapie. PD-L1 expresia je dynamická a závisí od viacerých faktorov ako napr. predchádzajúca terapia alebo prítomnosť tumor infiltrujúcich buniek, ktoré môžu ovplyvňovať, či ochorenie bude alebo nebude odpovedať na aplikáciu terapie. V klinickej praxi sa však pozorovali dlhotrvajúce odpovede pri PD-L1 negatívnych tumoroch, ktoré potvrdzujú, že terapia pembrolizumabom nie je určená len pre PD-L1 pozitívne nádory.

Biosimiláry bevacizumabu schválené pre viaceré typy onkologických ochorení

Úrad pre kontrolu potravín a liečiv (FDA) schválil 14. septembra 2017 biosimilár bevacizumabu ako biologicky podobný liek na referenčnú látku (bevacizumab) na liečbu niektorých karcinómov kolorekta, pľúc, obličiek, krčka maternice a mozgu u dospelých pacientov. Bevacizumab je rekombinantná humanizovaná monoklonálna protilátka IgG1 vytvorená DNA technológiou v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka, ktorá sa viaže a inhibuje vaskulárny endotelový rastový faktor (VEGF). Toto bolo historicky prvé schválenie biosimiláru na liečbu rakoviny v USA. Príchod nových biosimilárov najmä pri chorobách, kde sú vysoké liečebné náklady, je dôležitým stimulom na podporu konkurencie, ktorá môže výrazne znížiť náklady na zdravotnú starostlivosť a zvýšiť prístup k životne dôležitým terapiám. Biosimiláry sú biologické produkty – lieky odvodené od živých organizmov vrátane ľudí, zvierat, kvasiniek alebo iných mikroorganizmov. Schválenie biosimilárov si vyžaduje, aby sa stanovila rovnocennosť s referenčným výrobkom na základe merania bezpečnosti, čistoty a účinnosti. Na dokázanie biologickej podobnosti sa používa štruktúrna a funkčná charakterizácia, údaje zo štúdií na zvieratách, farmakokinetické a farmakodynamické údaje a údaje o klinickej imunogenicitě, bezpečnosti a účinnosti. Biosimiláry sú jedinečné vo svojom schvaľovacom procese, ako je podrobne uvedené v zákone „Biologics Price Competition and Innovation (BPCI)“ z roku 2009, ktorý je v USA súčasťou zákona o dostupnej starostlivosti. Podľa BPCI biosimilár na jeho schválenie môže využiť klinické údaje z referenčného lieku, ak je stanovená jeho rovnocennosť. Biosimilár bevacizumabu je už siedmy biologický preparát schválený od roku 2009 a je schválený na používanie v metastatickom kolorektálnom karcinóme v kombinácii s chemoterapiou na báze 5-FU

ako liečba prvej alebo druhej línie a v kombinácii s chemoterapiou na báze fluoropyrimidínu a irinotekanu alebo fluoropyrimidínu a oxaliplatiny v druhej línii po progresii na prvolíniovej terapii s bevacizumabom. Biosimilár bevacizumabu nie je schválený na adjuvantnú liečbu resekovaných kolorektálnych karcinómov. Schválený je aj pre nespinozellulárny variant nemalobunkového pľúcneho karcinómu v kombinácii s karboplatinou a paklitaxelom v prvej línii pre pacientov s neresekovateľným, lokálne pokročilým, rekurentným alebo metastatickým ochorením. Schválenie platí aj na použitie u pacientov s glioblastómom pri progresii, v metastatickom karcinóme z obličkových buniek v kombinácii s INF-alfa a pri perzistujúcej, recidivujúcej alebo metastatickej rakovine krčka maternice v kombinácii s paklitaxelom a cisplatinou alebo topotekanom. Biosimiláry sa pravdepodobne stanú jednou z hlavných tém v liekovej politike najbližšieho obdobia, keďže v najbližších rokoch stratia patentovú ochranu viaceré biotechnologické lieky, a tak sa stanú predmetom záujmu farmaceutických firiem, ktoré sa v súčasnosti zameriavajú najmä na výrobu generík. Riaditeľ Európskej liekovej agentúry (EMA) Guido Rasi verí, že biosimiláry by mohli hrať dôležitú úlohu v budúcom systéme európskeho zdravotníctva ako lacnejšia náhrada za pôvodné typy liekov.

Alektinib – nová nádej v terapii karcinómu pľúc

FDA schválil alektinib, inhibítor ALK druhej generácie na liečbu pacientov s ALK-pozitívnym metastatickým nemalobunkovým karcinómom pľúc (NSCLC).

Schválenie je založené predovšetkým na výsledkoch štúdie fázy III ALEX. V porovnaní s krizotinibom alektinib v štúdii zlepšil prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) o 47 % (pomer rizika [HR], 0,53, 95 % CI, 0,38 – 0,73, $p < 0,0001$). Hodnotenie bolo realizované nezávislým panelom. Okrem udelenia tejto novej indikácie FDA taktiež

konvertoval urýchlené schválenie alektinibu pre pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC, ktorí progredovali na liečbe krizotinibom, na úplné schválenie. V štúdií alektinib významne predĺžil čas, počas ktorého ľudia žili bez zhoršenia ochorenia v porovnaní s krizotinibom a ukázalo sa aj výrazné zníženie rizika vzniku metastáz v mozgu. V štúdií ALEX výskumníci na 161 miestach v 31 krajinách randomizovali pacientov bez predchádzajúcej liečby na dávku 600 mg alektinibu ($n = 152$) alebo 250 mg krizotinibu ($n = 151$) dvakrát denne. Medián PFS stanovený nezávislým hodnotiacim výborom bol 25,7 mesiaca (95 % CI, 19,9 – nedosiahlo sa) v ramene s alektinibom v porovnaní s 10,4 mesiaca (95 % CI, 7,7 – 14,6) v ramene s krizotinibom. Celková miera odpovedí (ORR) s alektinibom bola 79 % (95 % CI, 72 – 85) oproti 72 % (95 % CI, 64 – 79) s krizotinibom ($p = .1652$). Kompletná odpoveď bola 13 % oproti 6 % a miera čiastočnej odpovede bola 66 % v oboch ramenách. Osemdesiatdva percent pacientov užívajúcich alektinib malo trvanie odpovede ≥ 6 mesiacov, pričom 64 % a 37 % malo trvanie odpovede ≥ 12 mesiacov a ≥ 18 mesiacov. Zodpovedajúce hodnoty

v ramene s krizotinibom boli 57 %, 36 % a 14 %. Alektinib znížil riziko progresie v CNS o 84 % v porovnaní s krizotinibom (HR, 0,16; 95 % CI, 0,10 – 0,28; $p < 0,0001$). Dvanásťmesačná kumulatívna miera progresie CNS u ľudí s existujúcimi metastázami CNS alebo bez nich na začiatku liečby bola 9,4 % (95 % CI, 5,4 – 14,7) v ramene alektinibu a 41,4 % (95 % CI, 33,2 – 49,4) pre krizotinib. CNS ORR bol 81 % (95 % CI, 58 – 95) v ramene s alektinibom oproti 50 % (95 % CI, 28 – 72) v ramene s krizotinibom. Kompletná remisia bola 38 % oproti 5 %. Čas odpovede v CNS bol 12 mesiacov alebo dlhší v skupine pacientov s krizotinibom 59 % oproti 36 % v skupine s alektinibom.

Alektinib bol spojený s menším množstvom závažných nežiaducich udalostí (AE). V štúdií ALEX 41 % pacientov zaradených do skupiny s liečbou alektinibom zaznamenalo stupeň ≥ 3 AE, v porovnaní s 50 % v skupine s krizotinibom. AE vedúce k prerušeniu liečby (11 % oproti 13 %), k zníženiu dávky (16 % oproti 21 %) a prerušeniu dávky (19 % vs 25 %) boli všetky v ramene s alektinibom nižšie.

Samostatná štúdia fázy III, japonská štúdia J-ALEX preukázala prínos alektinibu v ALK-pozitívnom NSCLC. V štúdií J-ALEX bolo 207 japonských pacientov s ALK-pozitívnym pokročilým alebo rekurentným NSCLC, ktorí neboli predtým liečení inhibítormi ALK, randomizovaných na 300 mg alektinibu dvakrát denne ($n = 103$) alebo 250 mg krizotinibu dvakrát denne ($n = 104$). Stredná hodnota PFS bola 25,9 mesiaca v ramene alektinibu oproti 10,2 mesiaca v ramene s krizotinibom (HR, 0,38, 95 % CI, 0,26 – 0,55, $p < 0,0001$). U pacientov bez metastáz v mozgu na začiatku liečby alektinib znížoval riziko progresie do CNS o 81 % (HR, 0,19; 95 % CI, 0,07 – 0,53) a u pacientov s metastázami v mozgu na začiatku liečby alektinib znížil riziko progresie v CNS o 49 % (HR, 0,51; 95 % CI, 0,16 – 1,64). Alektinib dostal od FDA označenie ako prelomová liečba pacientov s ALK-pozitívnym NSCLC.

MUDr. Tomáš Šálek

Národný onkologický ústav
Klenová 1, 833 10 Bratislava
tomas.salek@nou.sk

