

Aktuální indikace neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

Bílek O.¹, Zemanová M.², Skříčková J.³

¹Klinika komplexní onkologické péče LF MU a MOÚ Brno

²Onkologická klinika 1. LF UK a VFN v Praze

³Klinika nemocí plicních a tuberkulózy LF MU a FN Brno

doi: 10.48095/ccko2024300

Úvod

Nemalobuněčný karcinom plic (non-small cell lung cancer – NSCLC) tvoří přibližně 80 % případů plicní rakoviny, 50 % pacientů má v době diagnózy lokalizované nebo lokálně pokročilé onemocnění [1]. Multidisciplinárním týmem je zvažována chirurgická léčba, není-li vhodná, pak radioterapie nebo chemoradioterapie. Adjuvantní chemoterapie je indikována u stadia II–III; u stadia IB v případě přítomnosti rizikových faktorů [2]. V případě průkazu aberace EGFR *del19* nebo *L858R* v exonu 21 je indikována adjuvantní terapie anti-EGFR tyrozinkinázovým inhibítorem osimertinibem [3]. V případě průkazu přestavby genu *ALK* je indikována léčba ALK-TKI alektinibem [4]. Na základě rozsahu postižení lymfatických uzlin může být indikována adjuvantní radioterapie, která však statisticky nezlepšuje celkové přežití (overall survival – OS) pacientů. Dále může být indikována neoadjuvantní chemoterapie, popř. chemoradioterapie, zejména u nádorů horního sulku (Pancoast).

Přežití pacientů se zhoršuje s klinickým stadiem onemocnění v době diagnózy. Ve většině případů je následně diagnostikována lokální recidiva nebo metastazující onemocnění [5]. Na základě pozitivních výsledků protinádorové imunoterapie v léčbě pokročilého NSCLC byla navržena řada studií hodnotících přínos u operabilních stadií. Tento příspěvek shrnuje aktuálně registrované indikace imunoterapie checkpoint inhibitory v neoadjuvantní a adjuvantní léčbě NSCLC.

Neoadjuvantní systémová léčba NSCLC

Neoadjuvantní léčba má potenciál zmenšit velikost nádoru, zvýšit pravděpodobnost R0 resekce a léčit časně mikrometastatické onemocnění. Přínos neoadjuvantní chemoterapie u NSCLC prokázala metaanalýza 15 studií, které zahrnovaly 2 385 pacientů s převážně skvamózním karcinomem nebo adenokarcinomem. Analýza po 5 letech sledování prokázala snížení rizika vzdálených metastáz o 10 %, snížení relativního rizika úmrtí o 13 % a zlepšení 5letého OS o 5 % (HR 0,87; 95% CI 0,78–0,96; p = 0,007) [6]. Neoadjuvantní léčba však teoreticky může vést ke zpoždění operace v důsledku toxicity.

Neoadjuvantní imunoterapie přináší potenciál výrazné a trvající protinádorové odpovědi s příznivým bezpečnostním profilem. Významnou roli zde hraje nádorové mikroprostředí, které je v časném stadiu onemocnění spojeno se změnami umožňujícími rozvoj imunitní tolerance nádoru a únik z imunitního dohledu [7,8]. K léčebné odpovědi přispívá vyšší fenotypová plasticita nádorových antigenů přítomného tumoru [9]. Dále lze u časných stadií NSCLC očekávat vyšší pravděpodobnost vysoké mutační nálože [10]. Pacienti po resekci NSCLC s vyšší infiltrací CD8+ cytotoxických T lymfocytů, CD20+ B lymfocytů a CD 56/57 NK buněk měli lepší přežití bez onemocnění (disease-free survival – DFS) a OS. V případě vyšší infiltrace T regulačními lymfocyty byly výsledky OS horší [11].

Adjuvantní systémová léčba NSCLC

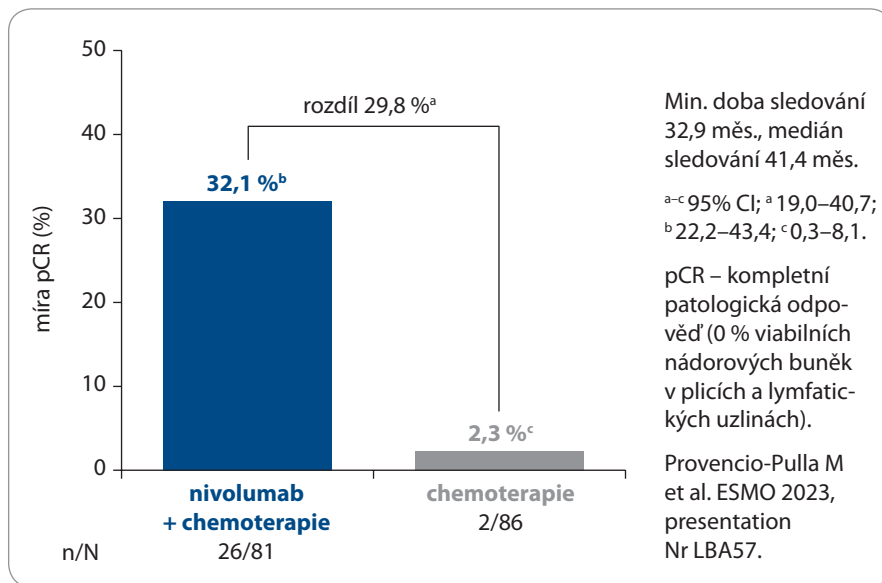
Primárním cílem adjuvantní terapie je léčba mikrometastatického onemocnění a prevence recidivy. Zároveň umožňuje dřívější resekci primárního tumoru jako potenciálního zdroje mikrometastáz. Přínos adjuvantní chemoterapie u pacientů s NSCLC stadia IB–IIIA byl hodnocen řadou studií. V rámci metaanalýzy zahrnující 4 584 pacientů bylo prokázáno zlepšení 5letého OS o 5,4 % [12].

Vzhledem k malému přínosu adjuvantní chemoterapie byly navrženy studie hodnotící efekt adjuvantní imunoterapie na OS. Studie s využitím protinádorových vakcín u NSCLC v minulosti neprokázaly zlepšení DFS ani OS (MAGE-A3) [13]. Lepší výsledky přinesla buněčná imunoterapie aktivovanými NKT buňkami a dendritickými buňkami v kombinaci s platinovou chemoterapií; kombinovaná chemoterapie/imunoterapie přinesla významné prodloužení 2letého a 5letého OS na 93,4, resp. 81,4 % vs. 66, resp. 48,3 % (HR 0,229; 95% CI 0,093–0,564; p = 0,0013) [14].

Následně byly navrženy studie s adjuvantním využitím checkpoint inhibitorů.

Specifické cílové parametry studií

Většina probíhajících neoadjuvantních a adjuvantních studií nehodnotí OS jako primární cílový parametr, ačkoli právě zlepšení přežití by mělo být v konečném důsledku primárním cílem. Parametr OS vyžaduje dlouhodobé sledování, validita je limitována rozvojem léčebných možností pokročilých stadií. Byly proto hledány alternativní parametry, které by



Graf 1. Procento pCR ve studii CheckMate 816 u podskupiny pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic klinického stadia II–IIIa s pozitivní expresí PD-L1.

mohly být reprodukovatelné ve smyslu predikce zlepšení dlouhodobého přežití.

Studie adjuvantní léčby hodnotí DFS, některé studie přežití bez události (event free survival – EFS). Výsledky 3letého DFS u časného NSCLC byly významně spojeny se zlepšením 5letého OS [15].

V rámci studií hodnotících neoadjuvantní léčbu dominují cílové parametry patologická kompletní remise (pathological complete response – pCR) a větší patologická odpověď (major pathological response – MPR). Parametr pCR znamená kompletní eradikaci viabilních nádorových buněk primárního tumoru a postižených lymfatických uzlin po léčbě [16]. Parametr MPR vyjadřuje významnou patologickou regresi se stanovenou minimální mírou eradikace nádoru po neoadjuvantní léčbě 90%. MPR je tedy definována jako přítomnost ≤ 10% viabilních nádorových buněk v resekované tkáni primárního tumoru [17]. Jsou k dispozici analýzy studií neoadjuvantní léčby časných stadií NSCLC, které prokazují souvislost pCR a MPR s vyšší pravděpodobností dlouhodobého OS [18,19].

Klinické studie

Proběhla řada studií čistě neoadjuvantní léčby checkpoint inhibitory v monoterapii [20–23]. Následovaly studie kombinující imunoterapii atezolizumab či dur-

valumab s chemoterapií [24,25]. Studie s nivolumabem NADIM, NADIM II a zejména studie fáze III Checkmate 816 prokázaly významný přínos neoadjuvantní chemoimunoterapie [26–28].

Pozitivní výsledky čistě adjuvantní imunoterapie přinesly studie s atezolizumabem IMpower 010 a pembrolizumabem PEARLS/KEYNOTE-091 [29,30].

Následovaly studie, které zahrnují oba přístupy a hodnotí přínos perioperační imunoterapie. Aktuálně je registrována studie KEYNOTE-671 s pembrolizumabem, u které jsou již k dispozici první data OS [31,32]. Dále přinesly pozitivní výsledky studie CheckMate 77T s nivolumabem a AEGEAN s durvalumabem [33,34].

Další studie probíhají (NCT03456063, NCT04379635).

Neoadjuvantní imunoterapie

Studie CheckMate 816

Do studie III. fáze CheckMate 816 bylo zařazeno 358 pacientů s operabilním NSCLC stadia IB (primární tumor ≥ 4 cm) až IIIA (VII. vydání TNM klasifikace The Union for International Cancer Control – UICC), u kterých nebyla prokázána abe- race *EGFR* nebo *ALK* [35]. Pacienti byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě třemi cykly nivolumabu v dávce 360 mg v kombinaci s platinovým dubletem vs. samotnou chemoterapií v intervalu 3 týdnů. Pokud nebyla radiologicky pro-

kázána progresse onemocnění, následovala v odstupu 6 týdnů od ukončení neoadjuvance operace. Primárním cílem byla pCR a EFS.

Operaci podstoupilo 83,2% pacientů v kombinovaném rameni s imunoterapií vs. 75,4% s chemoterapií. Důvodem zrušení operace byla nejčastěji progresse onemocnění (12, resp. 17 pacientů), méně často nežádoucí účinky léčby (2 pacienti v každém rameni) či jiné důvody jako neoperabilní onemocnění nebo zhoršení plicních funkcí.

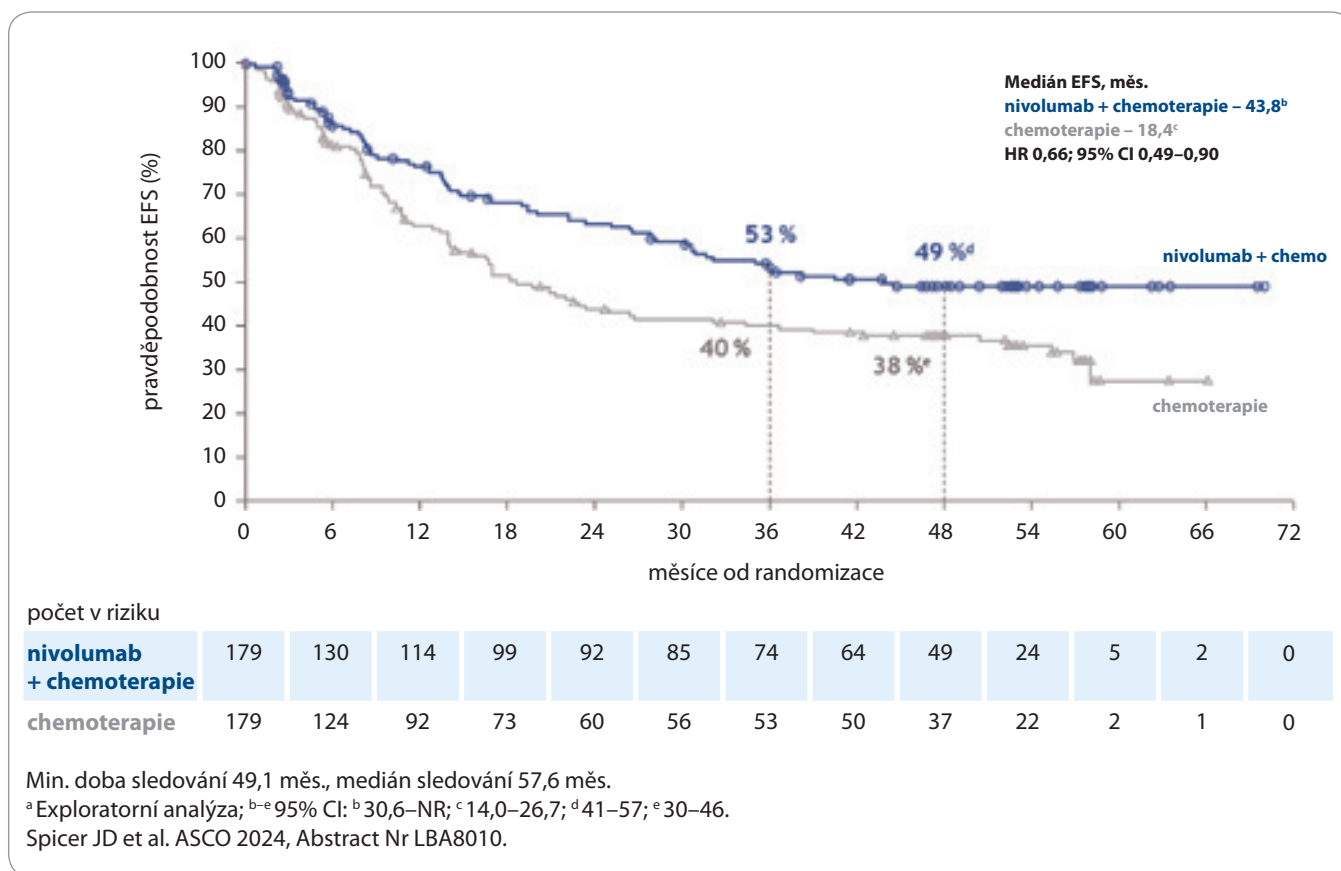
Kombinovaná chemoimunoterapie zvýšila procento pCR ve srovnání s chemoterapií (24 vs. 2,2%; $p = 0,0001$) [27]. Léčba byla přínosná bez ohledu na klinické stadium, histologii, expresi PD-L1 či mutační nálož [36]. Pozitivní exprese PD-L1 však byla spojena s vyšším benefitem (32,1 vs. 2,3%) (graf 1) [27]. Přínos byl zaznamenán i v časných stadiích onemocnění, která obvykle hůře reagují na chemoterapii; ve stadiu IB byla dosažena pCR u 4 pacientů z 10 (40%) v rameni s imunoterapií vs. u 0 pacientů z 8 (0%) v kontrolním rameni. Kromě pCR bylo zvýšeno i procento MPR (36,9 vs. 8,9%), pravděpodobnost radiologické odpovědi (53,6 vs. 37,4%) a down-stagingu (30,7 vs. 23,5%).

Rovněž bylo dosaženo druhého primárního cíle EFS, který koreloval s dosažením pCR, resp. MPR [27]. Procentuální zastoupení reziduální viabilní nádorové tkáně (% RVT) v lůžku primárního tumoru se v rameni s chemoimunoterapií zdá být prediktorem pravděpodobnosti dosažení 2letého EFS (90, 60, 57 a 39% u pacientů s % RVT > 5–30, > 30–80 a > 80%). V rameni s chemoterapií nebyla souvislost jednoznačná.

Po 4 letech sledování bylo dosaženo mediánu EFS 43,8 vs. 18,4 měsíce ve prospěch imunoterapie (graf 2). Medián OS nebyl v obou ramenech dosažen. Po 4 letech bylo naživu 71% pacientů léčebných imunoterapií [37].

Procentuální zastoupení nežádoucích účinků stupně 3–4 bylo v obou ramenech podobné (33,5% v rameni s imunoterapií vs. 36,9% v kontrolním rameni).

V červnu 2023 byl Evropskou lékovou agenturou (EMA) registrován nivolumab v kombinaci s chemoterapií k neoadju-



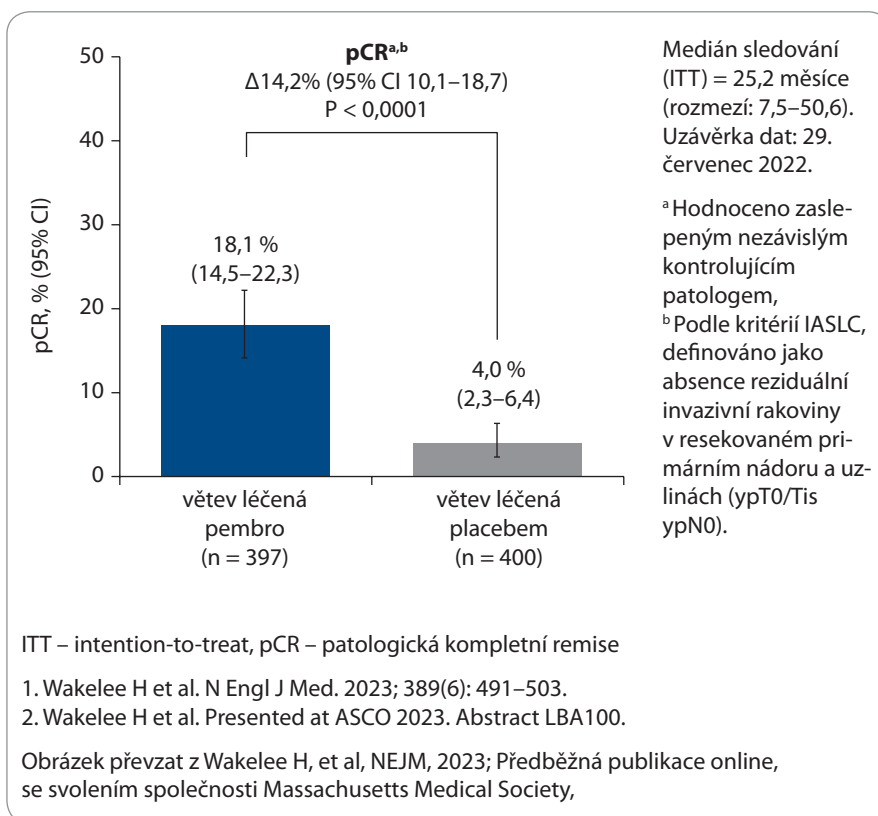
Graf 2. Přežití bez události (EFS) ve studii CheckMate 816 (intention-to-treat populace), 4letá data^a

vantní léčbě operabilního NSCLC stadia II–IIIA s expresí PD-L1 ≥ 1 %.

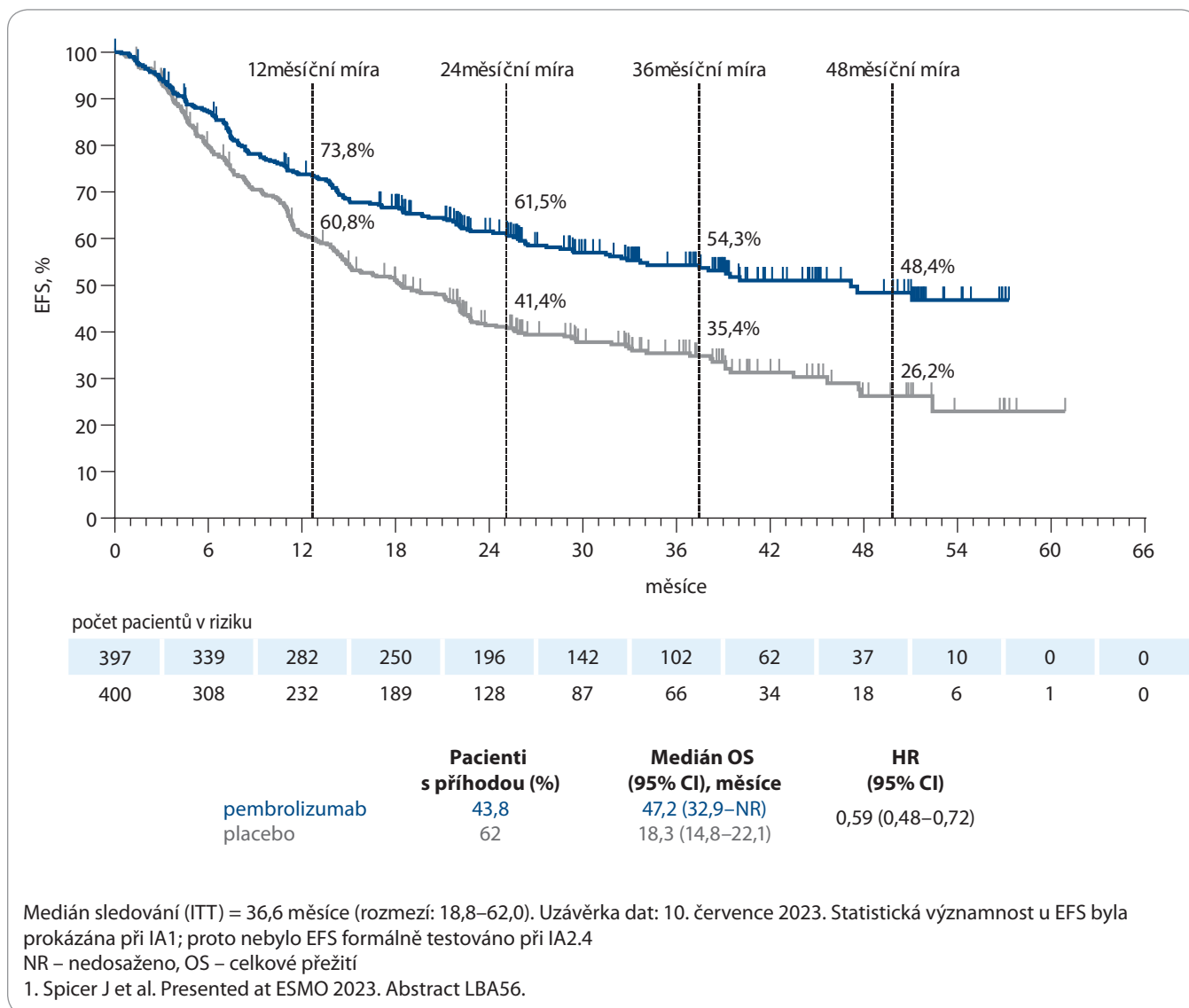
Perioperační imunoterapie
Studie KEYNOTE-671

Do studie fáze III KEYNOTE-671 bylo zařazeno 797 pacientů s resektabilním NSCLC stadia II–IIIB (VIII. vydání TNM UICC) [38]. Přibližně 70 % pacientů mělo onemocnění stadia IIIA nebo IIIB, 30 % mělo onemocnění stadia II. Byli randomizováni v poměru 1 : 1 ke čtyřem cyklům neoadjuvantní léčby pembrolizumabem v dávce 200 mg v kombinaci s chemoterapií založené na platině vs. samotnou chemoterapií. Následovala operace a adjuvantní léčba pembrolizumabem 200 mg v 13 cyklech. Primárními cíli bylo EFS a OS. Sekundárními cíli byly MPR, pCR a bezpečnost léčby.

V rámci analýz bylo dosaženo mediánu EFS 47,2 měsíce v rameni s pem-



Graf 3. Procento pCR ve studii KEYNOTE-671, intention-to-treat populace.



Graf 4. Přežití bez události (EFS) ve studii KEYNOTE-671, intention-to-treat populace, 4letá data.

brolizumabem vs. 18,3 měsíce v rameni s placebem. Po 48 měsících EFS dosahovalo 48,4 vs. 26,2 % ve prospěch imunoterapie (HR 0,59; 95% CI 0,48–0,72) (graf 3). MPR byla potvrzena u 30,2 vs. 11,0 % pacientů ve prospěch imunoterapie a pCR u 18,1 vs. 4,0 % u pacientů léčených pembrolizumabem vs. placebem (graf 4).

V říjnu 2023 byla publikována aktualizovaná data OS. Došlo k signifikantnímu zlepšení OS v rameni s pembrolizumabem s redukcí rizika úmrtí o 28 % (HR 0,72; 95% CI 0,56–0,93) [32].

Neoadjuvantní imunoterapie pembrolizumabem byla přínosná ve všech podskupinách, o něco větší benefit byl

pozorován u pacientů s vyšší expresí PD-L1. Bylo zařazeno i 33 pacientů s prokázanou mutací EGFR, u nichž rovněž pembrolizumab signifikantně prodloužil EFS, jednalo se však o malou kohortu. Nebyly zaznamenány nové údaje týkající se toxicity léčby [39].

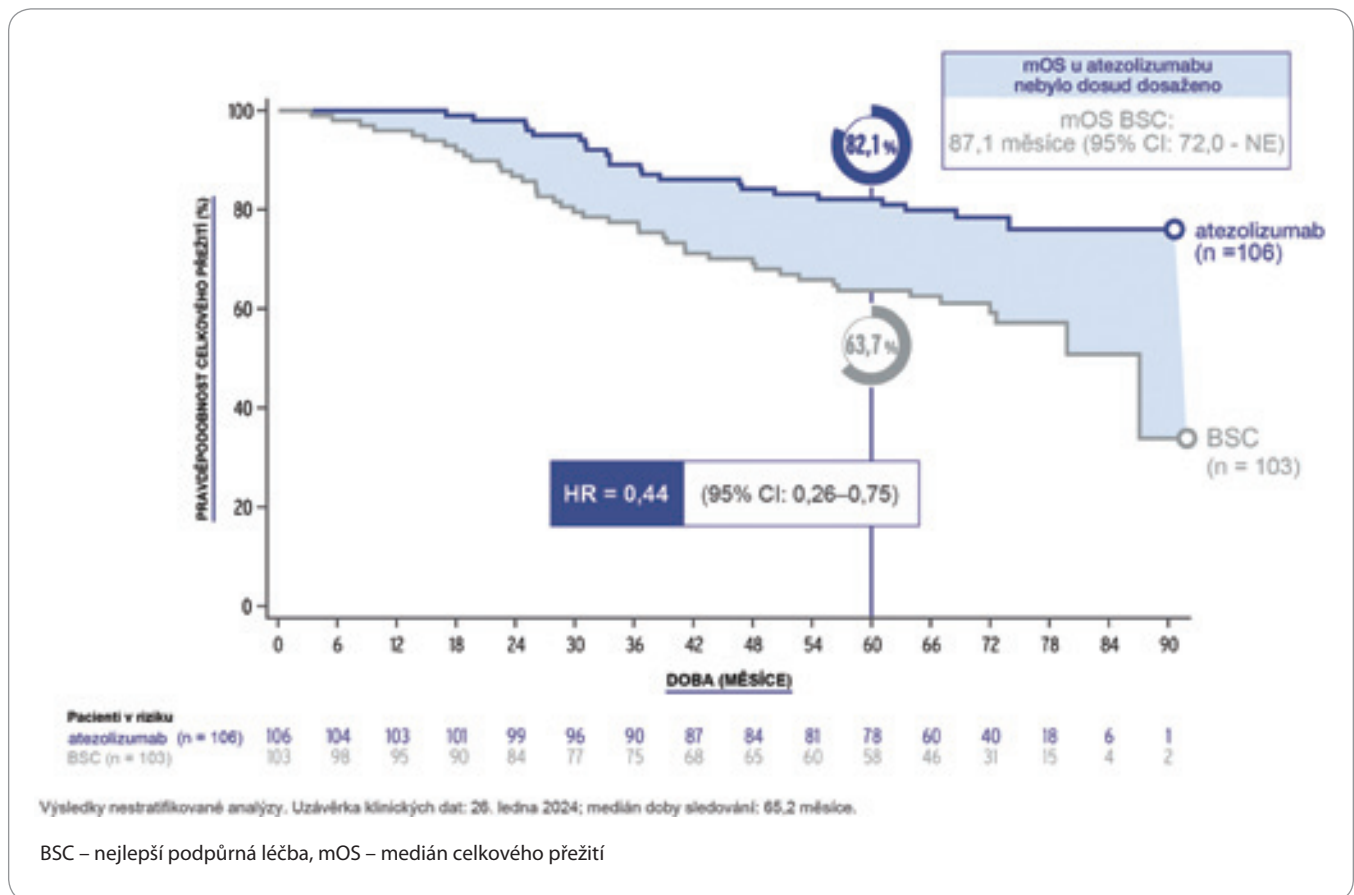
V březnu 2024 byl schválen EMA pembrolizumab v kombinaci s platिनovou chemoterapií k perioperační léčbě operabilního NSCLC klinického stadia II–III [40].

Adjuvantní imunoterapie Studie PEARLS/KEYNOTE-091

Jedná se o randomizovanou studii fáze III, která zahrnovala 1 177 pacientů s NSCLC

stadia IB (primární tumor ≥ 4 cm) až IIIA (VII. vydání TNM UICC) po absolvování kompletní resekce adekvátního rozsahu [30]. Pacienti mohli absolvovat adjuvantní chemoterapii. Následně byli randomizováni v poměru 1 : 1 k léčbě pembrolizumabem 200 mg nebo placebem ve výši 18 cyklů v intervalu 3 týdnů, tj. po dobu 1 roku. Primárním cílem studie v celé populaci zařazených pacientů a v podskupině s expresí PD-L1 TPS ≥ 50 % bylo DFS. Sekundárním cílem v podskupině TPS ≥ 1 % bylo DFS, u všech pacientů a podskupin s TPS ≥ 50 % a ≥ 1 % OS a bezpečnost léčby.

Analýza s mediánem sledování 35,6 měsíce prokázala významné zlep-



Graf 5. Celkové přežití ve studii IMpower 010 – 5letá data.

šení mediánu DFS v rameni s pembrolizumabem bez ohledu na klinické stadium a expresi PD-L1 – 53,6 vs. 42,0 měsíce (HR 0,76; 95% CI 0,63–0,91). Výsledky byly pozitivní bez ohledu na typ chirurgického výkonu, velikost primárního tumoru, rozsah uzlinového postižení či režim adjuvantní chemoterapie vč. počtu cyklů [41]. V rámci European Society for Clinical Oncology (ESMO) Immunooncology Congress v roce 2023 byla publikována data s mediánem sledování 51,7 měsíce; po 4 letech sledování bylo bez recidivy onemocnění 57,0 vs. 49,1 % pacientů ve prospěch imunoterapie.

V rámci subpopulace TPS \geq 50 % nebylo mediánu DFS dosaženo v žádném rameni. Stejně tak nebyla zralá data OS. V populaci s TPS \geq 50 % však nebylo dosaženo statistické významnosti; v žádném rameni nebylo dosaženo mediánu (HR 0,82; 95% CI 0,57–1,18; $p = 0,14$). Pembrolizumab byl schválen EMA k adjuvantní léčbě NSCLC.

Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly zaznamenány u 34,1 % pacientů v rameni s pembrolizumabem vs. 25,8 % v rameni s placebem [42].

Studie IMpower 010

IMpower 010 je randomizovaná studie fáze III, do níž bylo zařazeno 1 269 pacientů s NSCLC stadia IB (\geq 4 cm) až IIIA (VII. vydání TNM UICC) po resekci a následné adjuvantní chemoterapii založené na cisplatině v počtu až čtyř cyklů [29]. Následně bylo 1 005 pacientů randomizováno v poměru 1 : 1 k léčbě 16 cykly atezolizumabu 1 200 mg v intervalu 3 týdnů nebo k nejlepší podpůrné léčbě (best supportive care – BSC). Primárním cílem bylo DFS, sekundárním OS, pacienti byli stratifikováni podle exprese PD-L1.

Primární analýza s mediánem sledování 32,2 měsíce prokázala v podskupině II–IIIA výrazné zlepšení mediánu DFS v rameni s atezolizumabem proti BSC – 42,3 vs. 35,3 měsíce (HR

0,79; 95% CI 0,64–0,96; $p = 0,025$). Přínos byl zřejmý zejména ve skupině s expresí PD-L1 TC \geq 1 % (HR 0,66; 95% CI 0,49–0,97) a PD-L1 \geq 50 % (HR 0,43; 95% CI 0,27–0,68).

Analýza OS po 36, resp. 60 měsících u pacientů s expresí PD-L1 TC \geq 50 % přinesla významné zlepšení v rameni s atezolizumabem – 89,1, resp. 84,8 % vs. 77,5, resp. 67,5 % v rameni BSC (graf 5). Medián OS nebyl v žádném rameni dosažen (HR 0,42; 95% CI 0,23–0,78) [43]. Medián doby trvání léčby byl 16 cyklů. V červnu 2022 EMA schválila atezolizumab k adjuvantní léčbě NSCLC klinického stadia II–III s vysokou expresí PD-L1 \geq 50 %. Na základě hodnocení farmakokinetiky byla schválena subkutánní aplikace atezolizumabu [44].

Nežádoucí účinky stupně 3–4 byly hlášeny u 21,8 % pacientů v rameni s atezolizumabem vs. 11,5 % v rameni s BSC. Přerušení léčby atezolizumabem v důsledku toxicity bylo nutné u 18,2 % pacientů.

Závěr

Dosavadní data neoadjuvantní a adjuvantní imunoterapie svědčí o přínosu v parametrech MPR, pCR, DFS a jsou již první data ukazující na zlepšení OS. Imunoterapie se stává standardní součástí léčebného algoritmu operabilních stadií NSCLC.

Literatura

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice. [online]. Dostupné z: <http://www.svod.cz>.
- Modrá kniha České onkologické společnosti. [online]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/files/modra-kniha/21.pdf>.
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D et al. Overall survival with osimertinib in untreated, EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020; 382(1): 41–50. doi: 10.1056/NEJMoa1913662.
- Wu YL, Dziadziuszko R, Ahn JS et al. Alectinib in resected ALK-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2024; 390(14): 1265–1276. doi:10.1056/NEJMoa2310532.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* 2016; 11(1): 39–51. doi: 10.1016/j.jtho.2015.09.009.
- NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data. *Lancet* 2014; 383(9928): 1561–1571. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62159-5.
- Lavin Y, Kobayashi S, Leader A et al. Innate immune landscape in early lung adenocarcinoma by paired single-cell analyses. *Cell* 2017; 169(4): 750–765.e17. doi: 10.1016/j.cell.2017.04.014.
- Schoenhals JE, Seyedin SN, Anderson C et al. Uncovering the immune tumor microenvironment in non-small cell lung cancer to understand response rates to checkpoint blockade and radiation. *Transl Lung Cancer Res* 2017; 6(2): 148–158. doi: 10.21037/tlcr.2017.03.06.
- Bakos O, Lawson C, Rouleau S et al. Combining surgery and immunotherapy: turning an immunosuppressive effect into a therapeutic opportunity. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 86. doi: 10.1186/s40425-018-0398-7.
- van den Heuvel GRM, Kroeze LI, Ligtenberg MJL et al. Mutational signature analysis in non-small cell lung cancer patients with a high tumor mutational burden. *Respir Res* 2021; 22(1): 302. doi: 10.1186/s12931-021-01871-0.
- Tuminello S, Petralia F, Veluswamy R et al. Prognostic value of the tumor immune microenvironment for early-stage, non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2021; 44(7): 350–355. doi: 10.1097/COC.0000000000000832.
- Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008; 26(21): 3552–3559. doi: 10.1200/JCO.2007.13.9030.
- Vansteenkiste JF, Cho BC, Vanakesa T et al. Efficacy of the MAGE-A3 cancer immunotherapeutic as adjuvant therapy in patients with resected MAGE-A3-positive non-small-cell lung cancer (MAGRIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(6): 822–835. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00099-1.
- Kimura H, Matsui Y, Ishikawa A et al. Randomized controlled phase III trial of adjuvant chemo-immunotherapy with activated killer T cells and dendritic cells in patients with resected primary lung cancer. *Cancer Immunol Immunother* 2015; 64(1): 51–59. doi: 10.1007/s00262-014-1613-0.
- Mauguen A, Pignon JP, Burdett S et al. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol* 2013; 14(7): 619–626. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.
- Travis WD, Dacic S, Wistuba I et al. IASLC multidisciplinary recommendations for pathologic assessment of lung cancer resection specimens after neoadjuvant therapy. *J Thorac Oncol* 2020; 15(5): 709–740. doi: 10.1016/j.jtho.2020.01.005.
- Weissferdt A, Pataer A, Vaporciyan AA et al. Agreement on major pathological response in NSCLC patients receiving neoadjuvant chemotherapy. *Clin Lung Cancer* 2020; 21(4): 341–348. doi: 10.1016/j.clcl.2019.11.003.
- Mouillet G, Monnet E, Milleron B et al. Pathologic complete response to preoperative chemotherapy predicts cure in early-stage non-small-cell lung cancer: combined analysis of two IFCT randomized trials. *J Thorac Oncol* 2012; 7(5): 841–849. doi: 10.1097/JTO.0b013e31824c7d92.
- Hellmann MD, Chaft JE, William WN et al. Pathological response after neoadjuvant chemotherapy in resectable non-small-cell lung cancers: proposal for the use of major pathological response as a surrogate endpoint. *Lancet Oncol* 2014; 15(1): e42–50. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70334-6.
- Forde PM, Chaft JE, Smith KN et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in resectable lung cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(21): 1976–1986. doi: 10.1056/NEJMoa1716078.
- Helwick C. Neoadjuvant atezolizumab in lung cancer LCMC3 trial meets primary endpoint. [online]. Dostupné z: <https://ascopost.com/issues/march-10-2021/neoadjuvant-atezolizumab-in-lung-cancer-lcmc3-trial-meets-primary-endpoint/>.
- Wislez M, Mazieres J, Lavole A et al. Neoadjuvant durvalumab in resectable non-small-cell lung cancer (NSCLC): results from a multicenter study (IFCT-1601 IO-NESCO). *J Immunother Cancer* 2022; 10(10): e005636. doi: 10.1136/jitc-2022-005636.
- Cascone T, William WN, Weissferdt A et al. Neoadjuvant nivolumab or nivolumab plus ipilimumab in operable non-small cell lung cancer: the phase 2 randomized NEOSTAR trial. *Nat Med* 2021; 27(3): 504–514. doi: 10.1038/s41591-020-01224-2.
- Shu CA, Gainor JF, Awad MM et al. Neoadjuvant atezolizumab and chemotherapy in patients with resectable non-small-cell lung cancer: an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(6): 786–795. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30140-6.
- Rothschild SI, Zippelius A, Eboulet E et al. SAKK 16/14: durvalumab in addition to neoadjuvant chemotherapy in patients with stage IIIA(N2) non-small-cell lung cancer – a multicenter single-arm phase II trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(26): 2872–2880. doi: 10.1200/JCO.21.00276.
- Provencio M, Nadal E, Insa A et al. Neoadjuvant chemotherapy and nivolumab in resectable non-small-cell lung cancer (NADIM): an open-label, multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(11): 1413–1422. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30453-8.
- Provencio-Pulla M, Spicer J, Taube JM et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) versus chemo for resectable (IB-IIIa) non-small cell lung cancer (NSCLC): Association of pathological regression with event-free survival (EFS) in CheckMate 816. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 17): LBA8511. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA8511.
- Provencio-Pulla M, Nadal E, Larriba JLG et al. Nivolumab + chemotherapy versus chemotherapy as neoadjuvant treatment for resectable stage IIIA NSCLC: primary endpoint results of pathological complete response (pCR) from phase II NADIM II trial. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 16): 8501. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8501.
- Wakelee HA, Altorki NK, Zhou C et al. IMpower010: primary results of a phase III global study of atezolizumab versus best supportive care after adjuvant chemotherapy in resected stage IB-IIIa non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): 8500. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8500.
- Paz-Ares L, O'Brien MER, Mauer M et al. VP3-2022: Pembrolizumab (pembro) versus placebo for early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC) following complete resection and adjuvant chemotherapy (chemo) when indicated: randomized, triple-blind, phase III EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study. *Ann Oncol* 2022; 33(4): 451–453. doi: 10.1016/j.annonc.2022.02.224.
- Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
- Spicer JD, Gao S, Liberman M et al. LBA56 overall survival in the KEYNOTE-671 study of perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann Oncol* 2023; 34 (Suppl 2): S1297–S1298. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.052.
- Cascone T, Awad MM, Spicer JD et al. LBA1 CheckMate 77T: phase III study comparing neoadjuvant nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) vs neoadjuvant placebo plus chemo followed by surgery and adjuvant NIVO or placebo for previously untreated, resectable stage II–IIIb NSCLC. *Ann Oncol* 2023; 34 (Suppl 2): S1295. doi: 10.1016/j.annonc.2023.10.050.
- Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T et al. Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(18): 1672–1684. doi: 10.1056/NEJMoa2304875.
- Spicer J, Wang C, Tanaka F et al. Surgical outcomes from the phase 3 CheckMate 816 trial: nivolumab (NIVO) + platinum-doublet chemotherapy (chemo) vs chemo alone as neoadjuvant treatment for patients with resectable non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2021; 39 (Suppl 15): 8503. doi: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.8503.
- Friedlaender A, Naidoo J, Banna GL et al. Role and impact of immune checkpoint inhibitors in neoadjuvant treatment for NSCLC. *Cancer Treat Rev* 2022; 104: 102350. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102350.
- Spicer J, Girard N, Provencio M et al. Neoadjuvant nivolumab (NIVO) + chemotherapy (chemo) vs chemo in patients (pts) with resectable NSCLC: 4-year update from CheckMate 816. *J Clin Oncol* 2024; 42 (Suppl 17): LBA8010. doi: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA8010.
- Wakelee H, Liberman M, Kato T et al. Perioperative pembrolizumab for early-stage non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2023; 389(6): 491–503. doi: 10.1056/NEJMoa2302983.
- KEYNOTE-671: EFS benefit with neoadjuvant pembro plus chemo followed by resection and adjuvant pembro in early-stage NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://dailynews.ascopubs.org/doi/10.1200/ADN.23.201419/full>.
- Pembrolizumab/chemo earns European approval in resectable NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://www.cancer-network.com/view/pembrolizumab-chemo-earns-european-approval-in-resectable-nsclc>.
- O'Brien MER, Paz-Ares L, Jha N et al. EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 study of pembrolizumab versus placebo for completely resected early-stage non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes in subgroups related to surgery, disease burden, and adjuvant chemotherapy use. *J Clin Oncol* 2022; 40 (Suppl 16): 8512. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.8512.

42. Targeted Oncology. FDA accepts sBLA for pembrolizumab in stage IB, II, or III NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://www.targetedonc.com/view/fda-accepts-sbla-for-pembrolizumab-in-stage-ib-ii-or-iii-nsclc>.

43. Cancer Network. IMpower010 trial highlights trend towards OS benefit with atezolizumab in resected

NSCLC. [online]. Dostupné z: <https://www.cancernetwork.com/view/impower010-trial-highlights-trend-towards-os-benefit-with-atezolizumab-in-resected-nsclc>.

44. Burotto M, Zvirbulė Z, Mochalova A et al. IMscin001 part 2: a randomised phase III, open-label, multicentre study examining the pharmacokinetics, efficacy,

immunogenicity, and safety of atezolizumab subcutaneous versus intravenous administration in previously treated locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer and pharmacokinetics comparison with other approved indications. *Ann Oncol* 2023; 34(8): 693–702. doi: 10.1016/j.annonc.2023.05.009.

DALŠÍ PERSPEKTIVY v léčbě onkologických onemocnění.¹

každých 6 týdnů
400 mg

každé 3 týdny
200 mg

KEYTRUDA®
- možnost flexibilního dávkování¹

Zkrácená informace o léčivém přípravku

Název přípravku: KEYTRUDA® 25 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Pomocné látky:** Sacharóza, histidin, polysorbát 80, monohydrát histidinu-hydrochloridu, voda pro injekci. **Indikace:** Přípravek KEYTRUDA je indikován: 1. v monoterapii u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem; 2. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších s melanomem stadia IIB, IIC nebo III, kteří podstoupili kompletní resekci; 3. v kombinaci s chemoterapií obsahující platinu v neoadjuvantní léčbě a následně v monoterapii v adjuvantní léčbě u resekovatelného nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC) s vysokým rizikem recidivy u dospělých; 4. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s NSCLC, kteří mají vysoké riziko recidivy po kompletní resekci a léčbě chemoterapií na bázi platinu; 5. v monoterapii v první linii u metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 se skóre nádorového podílu (TPS) $\geq 50\%$ bez pozitivních nádorových mutací EGFR nebo ALK; 6. v kombinaci s chemoterapií pemtrexedem a platinou v první linii u metastazujícího neskvamózního NSCLC u dospělých, jejichž nádory nevykazují pozitivní mutace EGFR nebo ALK; 7. v kombinaci s karboplatinou a (na) paklitaxelem v první linii u metastazujícího skvamózního NSCLC u dospělých; 8. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 1\%$, a kteří již byli léčeni nejméně jedním chemoterapeutickým režimem. Pacienti s pozitivními nádorovými mutacemi EGFR nebo ALK musí být také předtím, než dostanou přípravek KEYTRUDA, léčeni cílenou terapií; 9. v monoterapii u dospělých a pediatrických pacientů od 3 let s relabujícími nebo refrakterními klasickým Hodgkinovým lymfomem, u nichž selhala autologní transplantace kmenových buněk (ASCT), nebo byli léčeni alespoň dvěma předchozími terapiemi, přičemž ASCT není možností léčby; 10. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, kteří již byli léčeni chemoterapií obsahující platinu; 11. v monoterapii u lokálně pokročilého nebo metastazujícího uroteliálního karcinomu u dospělých, u kterých není chemoterapie obsahující cisplatinu vhodná a u kterých nádory vykazují expresi PD-L1 s kombinovaným pozitivním skóre (CPS) ≥ 10 ; 12. v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií platinou a fluorouracilem (5-FU) v první linii u metastazujícího nebo neresekovatelného recidivujícího skvamózního karcinomu hlavy a krku (HNSCC) u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 13. v monoterapii u recidivujícího nebo metastazujícího HNSCC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s TPS $\geq 50\%$ a kteří progredují při chemoterapii obsahující platinu nebo po ní; 14. v kombinaci s axitinibem v první linii u pokročilého renálního karcinomu (RCC) u dospělých; 15. v kombinaci s lenvatinibem v první linii u pokročilého RCC u dospělých; 16. v monoterapii k adjuvantní léčbě dospělých s RCC se zvýšeným rizikem recidivy po nefrektomii nebo po nefrektomii a resekci metastatických lézí; 17. Nádory MSI-H/dMMR. **Kolorektální karcinom (CRC), v monoterapii pro dospělá s MSI-H nebo dMMR CRC:** - v první linii metastazujícího CRC, - po předchozí kombinované léčbě založené na fluoropyrimidinu u neresekovatelného nebo metastazujícího CRC; **Nádory kromě CRC, v monoterapii u následujících MSI-H nebo dMMR nádorů u dospělých s:** - pokročilým nebo recidivujícím endometriálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění při nebo po předchozí léčbě založené na platině v jakémkoli režimu léčby a kteří nejsou kandidáty pro kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii, - neresekovatelnými nebo metastazujícími nádory žaludku, tenkého střeva nebo žlučových cest, u kterých došlo k progresi onemocnění během nebo po alespoň jedné předchozí léčbě; 18. v kombinaci s chemoterapií na bázi platinu a fluoropyrimidinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 ; 19. v kombinaci s chemoterapií v neoadjuvantní léčbě a následně po chirurgické léčbě v monoterapii v adjuvantní léčbě u dospělých s lokálně pokročilým nebo časným stadiem triplenegativního karcinomu prsu (TNBC) s vysokým rizikem recidivy; 20. v kombinaci s chemoterapií u lokálně rekurentního neresekovatelného nebo metastazujícího TNBC u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 10 a kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií pro metastatické onemocnění; 21. v kombinaci s lenvatinibem u pokročilého nebo rekurentního endometriálního karcinomu u dospělých, u nichž došlo k progresi onemocnění během předchozí léčby terapií obsahující platinu v jakémkoli režimu nebo po ní a kteří nejsou kandidáty na kurativní chirurgickou léčbu nebo radioterapii; 22. v kombinaci s chemoterapií s nebo bez bevacizumabu u perzistentního, recidivujícího nebo metastazujícího karcinomu děložního hrdla u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1 ; 23. v kombinaci s trastuzumabem, fluoropyrimidinem a chemoterapií obsahující platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-**pozitivního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junctky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1** ; 24. v kombinaci s chemoterapií obsahující fluoropyrimidin a platinu v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího HER2-**negativního adenokarcinomu žaludku nebo gastroezofageální junctky u dospělých, jejichž nádory exprimují PD-L1 s CPS ≥ 1** ; 25. v kombinaci s gemcitabinem a cisplatinou v první linii u lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího karcinomu žlučových cest u dospělých.

Dávkování a způsob podání: Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA u dospělých je 200 mg každé 3 týdny nebo 400 mg každých 6 týdnů. Doporučená dávka přípravku KEYTRUDA v monoterapii u pediatrických pacientů ve věku od 3 let vyše s cHL nebo pacientů od 12 let vyše s melanomem je 2 mg/kg tělesné hmotnosti (bw - bodyweight) (až do maximální dávky 200 mg) každé 3 týdny. Dávka se podává intravenózní infuzí po dobu 30 minut. Při podávání přípravku KEYTRUDA v rámci kombinace s chemoterapií je nutno přípravek KEYTRUDA podávat první. Pacienty je nutno přípravkem KEYTRUDA léčit do progresi nemoci nebo do vzniku nepříjemné toxicity (a až po maximální dobu trvání léčby, pokud je to pro indikaci specifikováno). Byly pozorovány atypické odpovědi (tj. počáteční přechodné zvětšení nádoru nebo vznik nových malých lézí během prvních několika měsíců, následované zmenšením nádoru). Klinicky stabilní pacienti s počátečními známkami progresi nemoci se doporučuje léčit dál, dokud se progres nepotvrdí. Další podrobné informace ohledně dávkování a trvání léčby v jednotlivých indikacích udává Souhrn údajů o přípravku (SPC). Dávkování přípravků v kombinaci s pembrolizumabem viz SPC pro souběžně použitá léčiva. **Zvláštní upozornění:** Vyhodnocení stavu PD-L1: Při hodnocení stavu tumoru s ohledem na PD-L1 je důležité zvolit dobře validovanou a robustní metodiku. Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže. **Imunitě zprostředkované nežádoucí účinky:** U pacientů, kterým byl podáván pembrolizumab, se vyskytly imunitě zprostředkované nežádoucí účinky, včetně závažných a fatálních, většina z nich byla reverzibilní a zvládla se přerušením podávání pembrolizumabu, podáním kortikosteroidů a/nebo podpora léčbou. Mohou se vyskytnout nežádoucí účinky postihující současně více tělesných systémů, např. pneumonitida, kolitida, hepatitida, nefritida, endokrinopatie, kožní nežádoucí účinky, další nežádoucí účinky podrobně uvedeny v SPC. Pembrolizumab může být trvale vysazen při jakémkoli imunitě zprostředkovaném nežádoucím účinku stupně 3, který se opakuje, nebo při jakékoli imunitě zprostředkované nežádoucí toxicitě stupně 4, kromě endokrinopatií, které jsou zvládnuty hormonální substituční. Pembrolizumab může být znovu nasazen během 12 týdnů po poslední dávce přípravku KEYTRUDA, pokud se nežádoucí účinek zlepšil na stupeň ≤ 1 a dávka kortikosteroidů byla redukována na ≤ 10 mg prednisonu nebo jeho ekvivalentu za den. Léčba pembrolizumabem může u příjemců transplantovaných solidních orgánů zvýšit riziko rejekce, je nutné zvážit benefit/risk. U pacientů s cHL, podstupujících alogenní transplantaci kostní dřeně, byly pozorovány případy GVHD a VOD. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Interakce:** Nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie lékových interakcí. Pembrolizumab se odstraňuje z oběhu katabolizací, žádné metabolické lékové interakce se nepředpokládají. Před nasazením pembrolizumabu je nutno se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo imunosupresiv, a to kvůli jejich potenciálnímu vlivu na farmakodynamickou aktivitu a účinnost pembrolizumabu. Systémové kortikosteroidy nebo jiná imunosupresiva však lze používat po nasazení pembrolizumabu k léčbě imunitě zprostředkovaných nežádoucích účinků. **Těhotenství, kojení:** Údaje o podávání pembrolizumabu těhotným ženám nejsou k dispozici. Ženy ve fertilním věku musí během léčby a nejméně 4 měsíce po poslední dávce pembrolizumabu používat účinnou antikoncepci. Není známo, zda se pembrolizumab vylučuje do lidského mateřského mléka. Je nutno se rozhodnout, zda přerušit kojení nebo vysadit pembrolizumab. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté ($\geq 1/10$): infekce močových cest, anémie, neutropenie, trombocytopenie, hypotyreóza, snížení chuti k jídlu, hypokalémie, insomnie, bolest hlavy, periferní neuropatie, dysgeuzie, hypertenze, dyspnoe, kašel, dysfonie, průjem, bolest břicha, nauzea, zvracení, zácpa, vyrážka, pruritus, alopecie, muskuloskeletální bolest, myozitida, artralgie, bolest v krčníčtině, únava, astenie, edém, pyrexie, zvýšení ALT, AST, lipázy a kreatininu v krvi; Časté ($\geq 1/100$ až $\leq 1/10$): pneumonie, leukopenie, lymfopenie, febrilní neutropenie, reakce spojená s infúzí, hypertyreóza, tyreoiditida, adrenální insuficience, hypokalémie, hyponatremie, závrať, letargie, suché oko, srdeční arytmie (včetně fibrilace síní), pneumonitida, kolitida, pankreatitida, gastritida, suchá ústa, hepatitida, těžké kožní reakce, suchá kůže, erytém, vitiligo, ekzém, akneiformní dermatitida, artritida, nefritida, akutní poškození ledvin, onemocnění podobné chřipce, zimnice, hyperkalémie, zvýšení ALP, bilirubinu a amylázy v krvi. Údána vždy nejvyšší frekvence výskytu. Přípravek KEYTRUDA, v monoterapii nebo v kombinované terapii, je nutno trvale vysadit při nežádoucích účincích stupně 4 nebo recidivujícími imunitě zprostředkovanými nežádoucími účinky stupně 3, pokud není v tabulce 1 SPC uvedeno jinak. Podrobnější informace o výskytu a úpravách dávky při léčbě v monoterapii nebo v kombinaci s chemoterapií, axitinibem či lenvatinibem viz SPC přípravků. Při hematologické toxicitě stupně 4, pouze u pacientů s cHL, se přípravek KEYTRUDA musí vysadit do zlepšení nežádoucích účinků na stupeň 0 až 1. **Upozornění:** Pembrolizumab může mít mírný vliv na schopnost řídit motorová vozidla a obsluhovat stroje. Po podání pembrolizumabu byla hlášena únava. **Doba použitelnosti:** 2 roky. Z mikrobiologického hlediska má být přípravek, jakmile se naředí, použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, chemická a fyzikální stabilita přípravku po otevření před použitím byla prokázána na dobu 96 hodin při 2 až 8 °C. **Uchování:** Uchovávejte v chladničce (2 až 8 °C). **Balení:** Jedna 10ml injekční lahvička se 4 ml koncentrátu obsahuje 100 mg pembrolizumabu. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1024/002. **Datum poslední revize textu:** 27. 5. 2024. RCN 000026694-CZ; 000027168-CZ. **Způsob výdeje:** Vázán na lékařský předpis. **Způsob úhrady:** Léčivý přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění (indikace 1,2,5,6,7,9,10,12,15,16,17-pouze MSI-H/dMMR metastazující CRC v 1. linii,19,20,21,22) více na www.sukl.cz.

Dříve než přípravek předepíšete, seznamte se prosím s úplným souhrnem údajů o přípravku, který naleznete na stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://ema.europa.eu/> nebo u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Merck Sharp & Dohme s.r.o.

Merck Sharp & Dohme s.r.o., Na Valentince 3336/4, 150 00 Praha 5 - Česká republika, Tel.: +420 233 010 111, dproc_czechslovak@merck.com, www.msd.cz

Reference: 1. SPC přípravku KEYTRUDA® na www.sukl.cz.