

# IMUNOTERAPIE: naděje pro pacienty s karcinomem plic

Záznam ze semináře věnovaného imunoterapii  
v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic  
a spolupráci Komplexního onkologického centra Brno  
s lékaři z regionálních pracovišť

20 let s vámi

**SOLEN**  
MEDICAL EDUCATION





## Imunoterapie – naděje pro pacienty s karcinomem plic

Využití možnosti poskytnout v klinické praxi imunoterapii všem pacientům s pokročilým karcinomem plic, u kterých může být přínosem, byl věnován seminář, na který se sjeli odborníci z jižní Moravy 14. listopadu 2019 do Brna. Shodli se na tom, že imunoterapie je dnes již standardní léčebnou modalitou v první i ve vyšších liniích léčby pokročilého nemalobuněčného karcinomu plic (NSCLC). V 1. linii je při vysoké expresi PD-L1  $\geq 50\%$  hrazen pembrolizumab, ve  $\geq 2.$  linii nivolumab bez ohledu na expresi PD-L1. Po prezentaci výsledků klinických studií, které prokázaly účinnost a bezpečnost nivolumabu v léčbě předléčeného pokročilého NSCLC, a řady kazuistik dokládajících jeho přínos v klinické praxi u různých typů pacientů, se účastníci zabývali otázkou, proč je imunoterapie využívána pouze u zhruba poloviny pacientů s NSCLC, u nichž je vhodná. Jako překážky dostupnosti této léčby, které se týkají především pacientů z regionálních pracovišť, identifikovali např. příliš dlouhou dobu související se získáním výsledků vyšetření biomarkerů, v některých případech potřebu zlepšení spolupráce a komunikace mezi onkology, pneumology a patology a někdy komplikované dojiždění pacientů do komplexního onkologického centra (KOC). Všem, kteří neměli možnost se semináře zúčastnit, přinášíme shrnutí jeho obsahu touto cestou.

### Hlavní body

- Imunoterapie je standardní léčebnou modalitou u pokročilého NSCLC.
- V 1. linii je při expresi PD-L1  $\geq 50\%$  u stadia IV hrazen pembrolizumab, ve  $\geq 2.$  linii u stadia IIIb/IV nivolumab bez ohledu na expresi PD-L1.
- V klinických studiích v porovnání s chemoterapií (docetaxelem) prokázal nivolumab u předléčených pacientů s NSCLC delší OS, vyšší ORR a delší trvání odpovědi než chemoterapie. Kvalita života je při léčbě nivolumabem vyšší díky příznivějšímu bezpečnostnímu profilu než chemoterapie.
- České kazuistiky dokládají přínos nivolumabu u různých subpopulací pacientů s NSCLC – s expresí i bez exprese PD-L1, v různých liniích léčby, různého věku, různých histologických typů a různé nádorové zátěže.
- Profil pacienta s karcinomem plic, u něhož je vhodná léčba nivolumabem: NSCLC skvamózní i neskvamózní stadia IIIb nebo IV, po předchozí chemoterapii, bez prokázané mutace EGFR a přestavby ALK (u neskvamózního NSCLC), nezávisle na expresi PD-L1, s výkonnostním stavem 0–1, bez neléčených mozkových metastáz, závažných aktivních autoimunitních onemocnění, intersticiální plicní choroby a s adekvátními hodnotami krevního obrazu, jaterních testů a kreatininu (detailně na [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)).
- Imunoterapii je pro dosažení optimálního přínosu třeba nasadit v co nejčasnější linii.
- Přínos nivolumabu v porovnání s chemoterapií je prokázán i u pacientů starších 65 let a ne každé autoimunitní onemocnění je kontraindikací jeho podávání.
- Pro dosažení dostupnosti imunoterapie pro všechny vhodné pacienty s pokročilým NSCLC je třeba organizačně zkvalitnit spolupráci mezi KOC a regionálními pracovišti a zajistit co nejrychlejší reflexní testování biomarkerů v referenčních laboratořích.

## Historický pohled na prognózu pacientů s nemalobuněčným karcinomem plic

prof. MUDr. Jana Skříčková, CSc., Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

Maligní nádory plic představují mezi závažnými zhoubnými nádory v ČR 3. nejčastější onkologické onemocnění u mužů i žen (1). Muži tvoří 69 % pacientů s karcinomem plic. Incidence karcinomu plic u nás v posledních 30 letech celkově mírně stoupá, přičemž stoupající trend je pozorován zejména u žen, nikoliv u mužů. Mortalita celkově stagnuje. V roce 2019 bude podle odhadů v ČR zachyceno 6647 nových případů karcinomu plic. Stále převažuje záchyt onemocnění v pozdních stadiích.

Podle aktuálních dat z ČR se v 65,9 % zhoubných nádorů plic jedná o NSCLC (1). Publikace z roku 2013, která se ale netýká ČR, rozděluje NSCLC podle histologického typu takto: adenokarcinom 55 %, skvamózní karcinom 34 % a jiné typy 11 % (2). Výskyt skvamózního karcinomu plic je silně spojen s kouřením. U skvamózního NSCLC je častá polymorbidita nemocných a vyšší mutační nálož.

Objevuje se s klesající tendencí. Naopak přibývá neskvamózních karcinomů plic, které jsou častější než skvamózní karcinomy i u nekuřáků a u žen. V případě neskvamózního NSCLC mívají nekuřáci častěji mutace EGFR a ALK, ROS1, pacienti s kouřením v anamnéze častěji mutace KRAS a BRAF.

Vývoj léčby NSCLC umožnil zlepšení výsledků dosahovaných u těchto pacientů. Průměrné 5leté přežití pacientů s NSCLC se prodloužilo z 11 % v letech 1990–1994 na 19 % v období 2010–2013 (1). Možnosti léčby dříve zahrnovaly vedle chirurgické léčby a radioterapie chemoterapii a později i přípravky cílené léčby. Neuspokojivých výsledků bylo do roku 2010 dosahováno zejména ve 2. linii léčby. V roce 2013 byla na světovém kongresu o karcinomu plic ve větším rozsahu představena imunoterapie. Imuno-onkologie představuje zcela odlišný přístup k léčbě nádoru, protože využívá

sílu vlastního imunitního systému pacienta (3). Dnes je již úspěšnou modalitou v léčbě karcinomu plic. Uplatňují se inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce (anti-PD-1, anti-PD-L1 a anti-CTLA4 protilátky). Mají odlišný mechanismus účinku i profil nežádoucích účinků než chemoterapie i cílená léčba. Profil křivek přežití je při použití imunoterapie odlišný než u chemoterapie či cílené léčby – u pacientů s odpovědí po imunoterapii je pozorováno dlouhodobé přežití (5).

V roce 2019 se imunoterapie stala v ČR standardní léčebnou modalitou NSCLC v první i ve vyšších léčebných liniích. Aktuální hrazené možnosti imunoterapie NSCLC zahrnují v 1. linii léčby u nádorů jakékoliv histologie s expresí PD-L1  $\geq 50\%$  pembrolizumab a ve  $\geq 2.$  linii léčby u skvamózních i neskvamózních NSCLC bez ohledu na expresi PD-L1 nivolumab.



## Nivolumab v léčbě nemalobuněčného karcinomu plic

MUDr. Lenka Jakubíková, Ph.D., Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

PD-1 je receptor s imunoinhibiční funkcí, který je exprimován na povrchu aktivovaných T lymfocytů, paměťových a regulačních T lymfocytů a podílí se na jejich regulaci. Fyziologickou úlohou signální dráhy PD-1 je utlumení aktivity T lymfocytů a imunitní odpovědi po proběhlé virové nebo bakteriální infekci. Aktivace PD-1 vyžaduje navázání aktivačních ligandů PD-L1 nebo PD-L2. PD-L1 je často exprimován nádorovými buňkami jako ochrana před destrukcí T lymfocytů (4).

Nivolumab (Opdivo®, Bristol-Myers Squibb) je plně humanizovaná protilátka, která selektivně blokuje interakci mezi PD-1 a PD-L1/PD-L2. Inhibice PD-1 nivolumabem blokuje inhibiční působení ligandů a umožní silnější a delší aktivaci T lymfocytů, tedy restartuje imunitní reakci proti nádorovým buňkám.

U NSCLC prokázal nivolumab účinnost a bezpečnost ve studiích **CheckMate 017** a **CheckMate 057**. CheckMate 017 (6) byla randomizovaná studie fáze 3, která porovnávala nivolumab (3 mg/kg i.v. každé 2 týdny) s docetaxelem (75 mg/m<sup>2</sup> i.v. každé 3 týdny) u 272 pacientů s předléčeným skvamózním NSCLC stadia IIIb/IV nezávisle na expresi PD-L1 a s výkonnostním stavem ECOG PS 0–1. Dvouleté celkové přežití (OS) dosáhlo při léčbě nivolumabem 23 % v porovnání s 8 % u docetaxelu (HR = 0,62, 95%

CI 0,47–0,80), (obrázek 1a). Objektivní odpověď na léčbu (ORR) byla potvrzena u 20 % pacientů s nivolumabem a pouze u 8,8 % pacientů s docetaxelem, přičemž medián trvání této odpovědi (DOR) činil u nivolumabu 25,2 měsíce, ale jen 8,4 měsíce u docetaxelu (obrázek 1b). Po 2 letech bylo naživu a bez progresu (PFS) 15,6 % pacientů s nivolumabem. Léčba nivolumabem byla přitom spojena s významně lepší kvalitou života než léčba docetaxelem, jak ukázalo hodnocení globálního indexu kvality života dle 3 složek LCSS (Lung Cancer Symptom Scale).

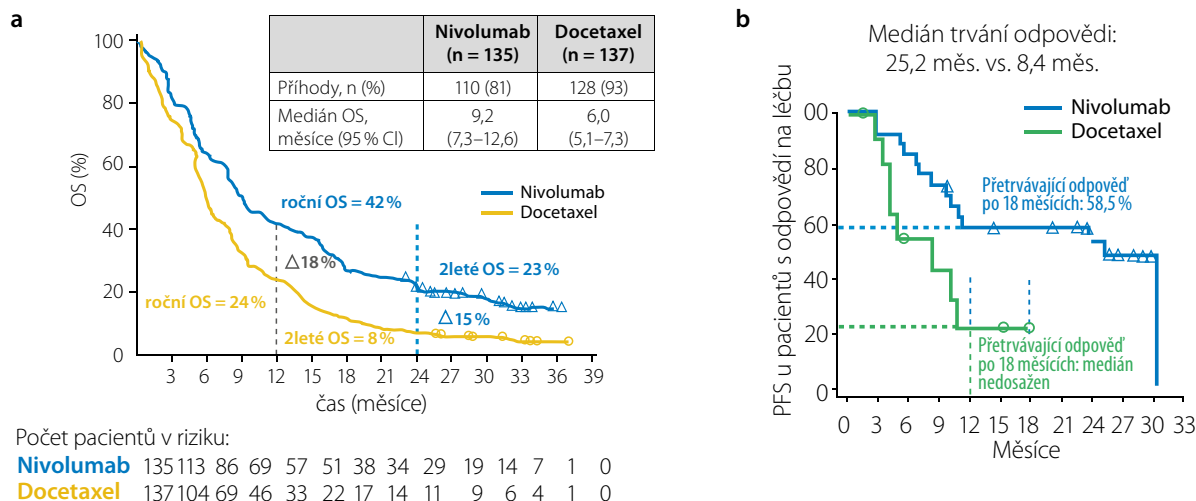
Také **CheckMate 057** (8) byla randomizovaná studie fáze 3. Porovnávala nivolumab s docetaxelem ve stejném dávkování u 582 pacientů s předléčeným neskvamózním NSCLC stadia IIIb/IV. Zahrnovala pacienty v dobrém výkonnostním stavu (ECOG PS 0–1) s expresí i bez PD-L1. OS po 2 letech léčby bylo ve skupině s nivolumabem téměř dvojnásobné než u docetaxelu: 29 % vs. 16 % (HR = 0,75, 95% 0,63–0,91), (obrázek 2a). ORR bylo dosaženo u 19,2 % pacientů léčených nivolumabem a u 12,4 % pacientů léčených docetaxelem. Medián DOR činil 17,2 měsíce u nivolumabu a 5,6 měsíce u docetaxelu (obrázek 2b). Bez progresu bylo po 2 letech naživu 11,9 % pacientů s nivolumabem a 1 % pacientů s docetaxelem. Analýza podskupin ukázala významný přínos nivolumabu ve 2. linii léčby, nikoliv ale ve

3. linii. To je důvod, proč je třeba nasadit imunoterapii co nejdříve. Přínos nivolumabu v porovnání s docetaxelem z hlediska OS i ORR byl zjištěn bez ohledu na míru exprese PD-L1, i když u pacientů s vyšší expresí PD-L1 byl jeho přínos markantnější. Nicméně, úhradové podmínky umožňují podávat nivolumab v léčbě NSCLC bez ohledu na PD-L1 expresi.

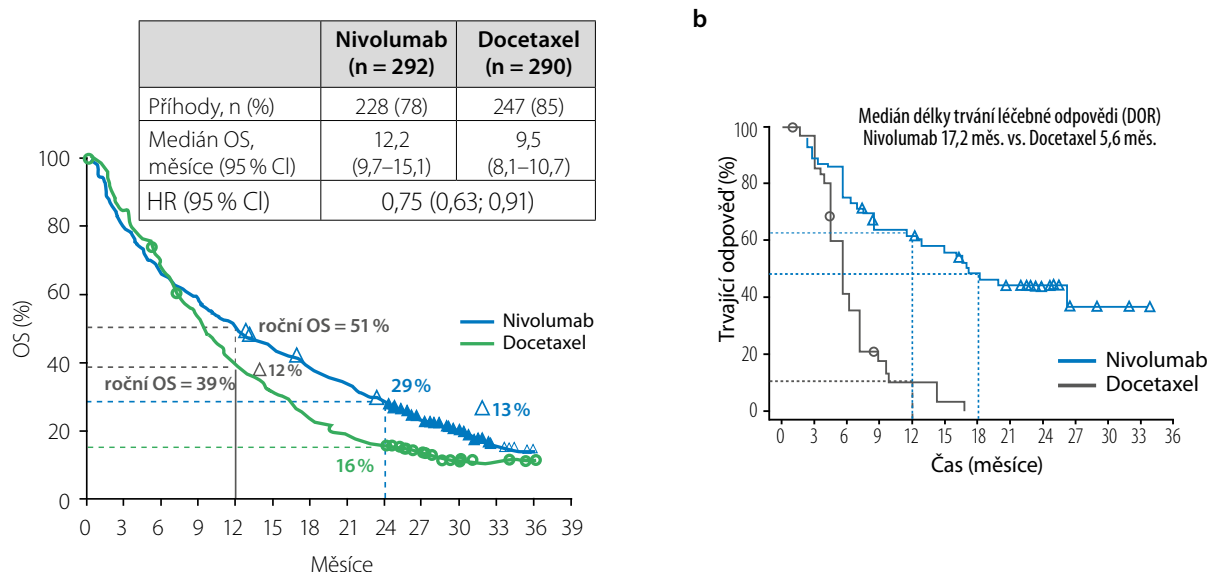
**Sdružená analýza obou studií** (9) ukázala, že nivolumab má příznivější bezpečnostní profil než docetaxel. Nejčastějšími nežádoucími příhodami u nivolumabu byly únava, astenie, nauzea, snížená chuť k jídlu a průjem. Výskyt nežádoucích příhod stupně 3–4 souvisejících s léčbou byl u nivolumabu 5× nižší než u docetaxelu. Průměrná délka léčby přitom byla u nivolumabu 2–3 násobná.

Dlouhodobá odpověď na imunoterapii naznačuje, že paměťové buňky imunitního systému hrají důležitou roli v adaptivní imunitě nejen proti infekčním chorobám, ale asi i proti nádorovým buňkám (10). **Sdružená analýza 4letých dat ze 4 studií s nivolumabem u NSCLC** napříč histologickými typy a mírou exprese PD-L1 (n = 664) (11) dokládá dlouhodobé přetrvávání odpovědi na tuto léčbu. Po 4 letech byl naživu téměř trojnásobek pacientů léčených nivolumabem v porovnání s docetaxelem (14 % vs. 5 %). Nivolumab prokázal

**Obr. 1.** Celkové přežití (OS) a délka trvání odpovědi u pacientů s předléčeným skvamózním NSCLC stadia IIIb/IV při léčbě nivolumabem a docetaxelem ve studii CheckMate 017 (6, 7)



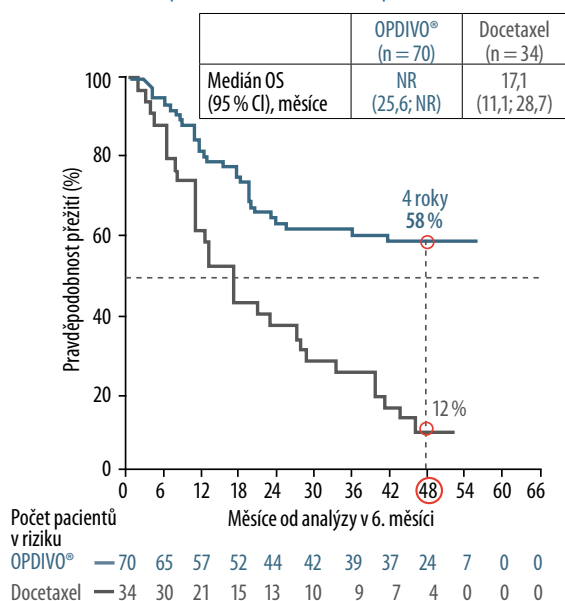
**Obr. 2.** Celkové přežití (OS) a délka trvání léčebné odpovědi (DOR) u pacientů s předléčeným neskvamózním NSCLC stadia IIIb/IV při léčbě nivolumabem a docetaxelem ve studii CheckMate 057 (8)



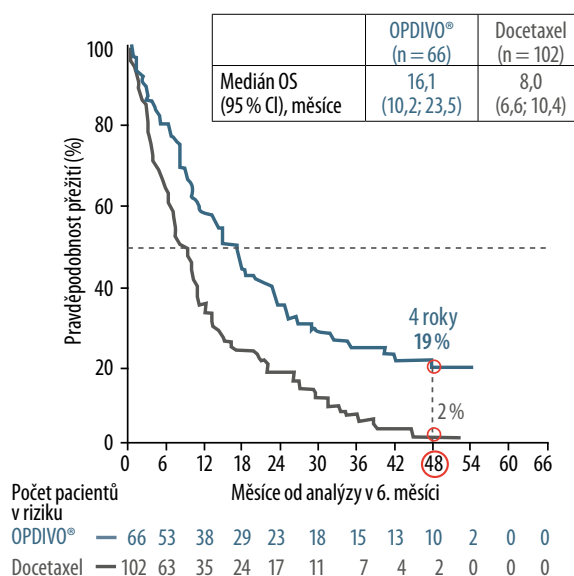
**Obr. 3.** Celkové přežití (OS) pacientů s NSCLC ve sdružené analýze studií CheckMate 017 a CheckMate 057 podle dosažené odpovědi po 6 měsících léčby (11)

OS podle typu odpovědi u pacientů, kteří byli naživu v 6. měsíci

Pacienti s kompletní (CR) nebo částečnou odpovědí (PR)



Pacienti se stabilizací nemoci (SD)



přetrvávající přínos z hlediska prodloužení přežití v porovnání s docetaxelem u pacientů, kteří dosáhli po 6 měsících odpovědi na léčbu (kompletní/parciální odpověď – CR/PR) i stabilizace nemoci (SD). Z pacientů, kteří po 6 měsících dosáhli CR/PR, bylo po 4 letech naživu téměř 5x více osob s nivolumabem než s docetaxelem (58 % vs. 12 %). Medián OS u pacientů s odpovědí nebyl po 4 letech ještě

dosažen. V podskupině pacientů se SD v 6. měsíci byl po 4 letech naživu téměř desetinásobek pacientů léčených nivolumabem v porovnání s docetaxelem (19 % vs. 2 %). Ukázalo se, že SD dosažená během prvních 6 měsíců při léčbě nivolumabem znamená větší přínos z hlediska přežití než CR/PR navozená v prvních 6 měsících léčby docetaxelem (obrázek 3). S nivolumabem bylo dle této sdružené ana-

lyzy (11) dosaženo 4x delšího mediánu DOR než u docetaxelu (23,8 vs. 5,6 měsíce). Pacienti léčení nivolumabem, u nichž došlo po dosažení CR/PR/SD k progresi, žili déle než pacienti, kteří zprogrezovali po CR/PR/SD dosažené při léčbě docetaxelem. Léčba nivolumabem byla obecně dobře snášena, v dlouhodobém sledování se neobjevily žádné nové nebo neočekávané bezpečnostní signály.



## Profil pacienta vhodného na léčbu imunoterapií

MUDr. Helena Čoupková, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

Pro správné rozhodnutí o 1. linii systémové léčby pokročilého NSCLC bychom měli znát morfológický typ nádoru a přítomnost prediktivních markerů. Reflexně se testuje u adenokarcinomů a NOS (jinak neurčených) nádorů mutace EGFR a přestavba ALK a u všech subtypů NSCLC exprese PD-L1. Na vyžádání klinika je u adenokarcinomů zjišťována přestavba ROS1. Tyto prediktivní markery testuje v ČR 10 referenčních laboratoří: Biopstická laboratoř (Plzeň), Fingerlandův ústav patologie LF UK a FN (Hradec Králové), Referenční laboratoř LF UP (Olomouc), Oddělení onkologické a experimentální patologie, MOÚ (Brno), Ústav patologie a molekulární medicíny, 2. LF UK a FN Motol (Praha), Ústav patologie 1. LF UK a VFN (Praha), Oddělení patologie a molekulární medicíny, Thomayerova nemocnice (Praha), Ústav patologie LF MU a FN (Brno), Laboratoře Agel (Nový Jičín), CGB (Ostrava).

U pacientů s NSCLC s expresí PD-L1  $\geq 50\%$  je již v 1. linii hrazena imunoterapie pembrolizumabem. Ve  $\geq 2$ . linii léčby lze využít **nivolumab, a to bez ohledu na PD-L1 expresi. Je hrazen v monoterapii lokálně pokročilého (stadium IIIB) nebo metastatického NSCLC (skvamózního i neskvamózního) u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií, při splnění následujících podmínek (12):**

- u neskvamózního NSCLC bez aktivačních mutací EGFR a přestavby ALK,
- výkonnostní stav 0–1 dle ECOG,
- bez symptomatických mozkových metastáz nebo s adekvátně léčenými mozkovými metastázami,
- bez intersticiální plicní choroby;

- bez dlouhodobé léčby systémovými kortikosteroidy v dávce prednisonu  $> 10$  mg denně (či odpovídajícím ekvivalentem) nebo jinou imunosupresivní léčbou,
- bez závažného aktivního systémového autoimunitního onemocnění s výjimkou diabetu I. typu, autoimunitního zánětu štítné žlázy a kožních autoimunitních onemocnění,
- přijatelná funkce ledvin a jater a uspokojivé hodnoty krevního obrazu.

U skvamózního NSCLC je léčba hrazena do nepřijatelné toxicity či potvrzení progresse onemocnění, verifikované opakovaným radiologickým vyšetřením s odstupem 4–8 týdnů, maximálně 52 cyklů léčby. U neskvamózního NSCLC je léčba hrazena do nepřijatelné toxicity či potvrzení progresse onemocnění dle platných doporučení RECIST, přičemž první verifikační radiologické vyšetření je nutné provést nejpozději po podání 6. dávky nivolumabu.

Účinnost nivolumabu může být ovlivněna **počtem předchozích linií chemoterapie**. Jak ukazují 5letá data ze studie fáze I (CM-003), přínos anti-PD1 terapie je patrný nejen ve 2. linii, ale i ve vyšších liniích léčby. Z 16 pacientů přežívajících 5 let po podání nivolumabu jich 10 dostávalo léčbu ve 4.–5. linii (13). Výsledky studie CheckMate 057 ale ukazují, že přínos nivolumabu v porovnání s chemoterapií je větší ve 2. linii než ve 3. linii (8). To dokládá, že imunoterapii je třeba v léčbě NSCLC podávat v co možná nejčasnější linii léčby tak, aby byl imunitní systém funkční, málo poškozený a nádorová masa nebyla příliš velká.

Otázkou může být **přínos imunoterapie u starších pacientů**. Metaanalýza 5 registračních studií fáze III zaměřená na vliv věku na OS léčebných pacientů ukázala podobný přínos nivolumabu v porovnání s docetaxelem jak u pacientů do 65 let věku, tak u pacientů nad touto věkovou hranicí (14).

Další otázkou v klinické praxi může být, **zda se kontraindikace nivolumabu týká každého autoimunitního onemocnění**. Vylučovacími kritérii ve studiích CheckMate 017 a 057 (6, 8, 9) byla aktivní autoimunitní onemocnění a léčba systémovými kortikosteroidy v dávce  $> 10$  mg prednisonu denně s výjimkou pacientů s diabetem I. typu, autoimunitní thyreoiditidou vyžadující jen hormonální substituci a kožními chorobami (vitiligo, psoriáza nebo alopecie) nevyžadujícími systémovou léčbu. Mohli být zařazeni také pacienti, kteří užívali inhalační či topické kortikosteroidy. Léčba nivolumabem je v ČR hrazena u pacientů splňujících zařazovací kritéria těchto studií. Jednoznačně je kontraindikována u pacientů s transplantovaným orgánem pro velké riziko odhojení. V případě zvažovaného použití nivolumabu u osob s revmatoidní artritidou, systémovým lupus erythematos, Crohnovou chorobou, ulcerózní kolitidou, intersticiální plicní chorobou, neurologickými autoimunitními chorobami (roztroušená skleróza, myasthenia gravis), vaskulitidami a arteritidami, Sjögrenovým syndromem, uveitidou či celiakií atd., pokud by benefit z imunoterapie převažoval případná rizika, je nutná konzultace s plátcí zdravotní péče/revizním lékařem.

## Kazuistiky FN Brno

MUDr. Monika Bratová, Klinika nemocí plicních a tuberkulózy, FN Brno

### 1. kazuistika

Pacientem je 63letý muž, který kouří 40 cigaret denně od 18 let. V dubnu 2013 prodělal ischemickou cévní mozkovou příhodu a při vyšetření byl jako vedlejší nález zjištěn pravostranný pleurální výpotek. V květnu 2013 byl na základě cytologie z výpotku diagnostikován adenokarcinom

plic T2bN2M1b klinického stadia IV s negativitou mutace EGFR. Pacient měl výkonnostní stav dle ECOG 1. Od června do srpna 2013 užíval v 1. linii kombinaci cisplatina + pemetrexed. Po 4 cyklech bylo dosaženo PR a pacient pokračoval v udržovací léčbě pemetrexedem (celkem 32 cyklů) až do srpna 2015, kdy byla zjištěna progresse one-

mocnění. V říjnu 2015 byla došetřena přítomnost translokace ALK, která byla negativní. Ve 2. linii léčby byla nasazena chemoterapie docetaxelem, která byla po 6 cyklech v lednu 2016 ukončena pro progresi onemocnění.

Od dubna 2016 do ledna 2018 pacient podstoupil 3. linii léčby nivolumabem. Bylo podáno

40 cyklů s dosažením PR. Pacient byl po celou dobu léčby bez nežádoucích účinků. V roce 2017 bylo doplněno vyšetření exprese PD-L1, která byla zjištěna u 1 % nádorových buněk. Léčba nivolumabem byla ukončena pro alergickou reakci po podání infuze (prekolaps, třesavka, hypotenze). Při posledním vyšetření v červenci 2019 přetrvávala PR a pacient byl ve velmi dobrém stavu.

Doba přežití od diagnózy dosahuje 6,5 roku. Pacient celkem podstoupil 82 cyklů protinádorové léčby a navzdory předléčenosti proběhla léčba nivolumabem bez nežádoucích příhod. Kazuistika dokládá přínos imunoterapie i přes nízkou PD-L1 expresi. V listopadu 2019 jsou to necelé dva roky od ukončení imunoterapie a u nemocného stále přetrvává PR.

## 2. kazuistika

Druhou pacientkou je 72letá žena, celoživotní nekuřačka, která má v osobní anamnéze stav po totální strumektomii, hysterektomii pro prolaps a operaci varixů pravé dolní končetiny. V srpnu 2017 byl u této pacientky zjištěn cytologicky z pleurálního výpotku adenokarcinom dolního laloku levé plics T1bNXM1a klinického stadia IV s negativitou

EGFR a ALK. Pacientka byla ve výborném výkonostním stavu (PS 0). Od září do listopadu 2017 užívala v 1. linii kombinaci karboplatina + bevacizumab + vinorelbin. Absolvovala 4 cykly s dosažením SD. Od prosince 2017 do března 2018 užívala udržovací léčbu bevacizumabem, která byla po 6 cyklech ukončena pro progresi onemocnění (maligní pleurální výpotek). Od dubna do června 2018 byla podávána 2. linie léčby pemetrexedem. Po 4 cyklech byla ukončena pro PD. Třetí linie léčby erlotinibem probíhala od června do listopadu 2018 a byla rovněž ukončena pro PD.

Od listopadu 2018 probíhá 4. linie léčby nivolumabem. Došlo k regresi pleurálního výpotku a stabilizaci rozsahu nádorového ložiska a mediastinální lymfadenopatie. K říjnu 2019 bylo dosud podáno 24 cyklů léčby nivolumabem. Pacientka je po celou dobu bez akutních nežádoucích účinků.

Tato kazuistika ukazuje dobrou účinnost imunoterapie u pacientky vyššího věku, která byla předléčena 3 liniemi protinádorové léčby, z nichž žádná neměla efekt déle než 6 měsíců. Po celou dobu léčby nivolumabem byla pacientka bez nežádoucích účinků. Exprese PD-L1 se pro nedostatek materiálu již nepodařilo dovysvětlit.

## 3. kazuistika

U 58leté ženy, která kouří 25 cigaret denně od 18 let a má v anamnéze CHOPN, hypertenzi, diabetes mellitus II. typu a dyslipidemii, byl v srpnu 2018 na základě histologického vyšetření bronchoskopicky odebraného vzorku diagnostikován skvamózní karcinom T4N1M0 klinického stadia IIIB. Tumor rostl centrálně, utlačoval jícen a způsoboval výrazné polykací obtíže. Výkonostní stav pacientky byl 1. Od září do října 2018 byly pacientce v 1. linii podány 2 cykly kombinace karboplatina + vinorelbin. Léčba byla ale ukončena pro PD.

Od listopadu 2018 probíhá 2. linie léčby nivolumabem, při které se objevila imunitně podmíněná tyreotoxikóza (řešená Thyrozeolem). K říjnu 2019 bylo podáno celkem 24 cyklů s dosažením CR. U pacientky došlo k výraznému klinickému zlepšení, ustoupila dysfagie a pacientka přibrala během léčby nivolumabem 11 kg.

Případ dokládá efekt imunoterapie ve 2. linii léčby. Bylo dosaženo kompletní remise nádorové masy a lymfadenopatie s výrazným klinickým efektem. Nemocná nadále pokračuje v léčbě, hodnoty hormonů štítné žlázy jsou již v normě.

## Kazuistiky MOÚ Brno

MUDr. Simona Bořilová, Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

## 4. kazuistika

Další pacientkou je žena narozená v roce 1950. V rodinné anamnéze má karcinom prsu u matky i sestry. V roce 1996 u ní byl zjištěn non-hodgkinský lymfom stadia IV. Dosud trvá úplná remise navozená léčbou. V prosinci 2012 měla diagnostikovaný malobuněčný neuroendokrinní karcinom mediastinu s postižením lymfatických uzlin. Po chemoterapii, radioterapii na oblast plic a mediastinu a profylaktické radioterapii krania trvá kompletní remise. V únoru 2017 byl u této pacientky nalezen bronchogenní karcinom pravého dolního laloku stadia IV. Prokázán byl středně diferencovaný spinocelulární karcinom s negativitou EGFR, ALK a nulovou expresí PD-L1. PET/CT vyšetření ukázalo metastázy v lymfatických uzlinách v levém nadklíčku, ložisko v zadním mediastinu a v S6 pravé plics před hilem. V březnu 2017 pacientka podstoupila exstirpaci

lymfatických uzlin na krku. Od května do října 2017 užívala 1. linii paliativní chemoterapie CBDCA/vinorelbin. Po 3. sérii bylo dosaženo SD, ale po 6. sérii došlo k progresi velikosti uzlin v mediastinu a na krku.

V říjnu 2017 byla odeslaná pojišťovně žádost o nivolumab. Léčba probíhala od listopadu 2017 do prosince 2018. V průběhu léčby se objevila hypothyreóza (řešená substituční léčbou Euthyroxem) a kožní toxicita (řešená lokálně kortikosteroidy a systémově antihistaminiky). CT vyšetření v lednu, dubnu a srpnu 2018 ukázala PR. V prosinci 2018 se ale na PET/CT zobrazila nová ložiska periklavikulárně, v mediastinu, v hilu pravé plics a v S4b laloku jater. Po nivolumabu podstoupila pacientka od ledna do srpna 2019 ve 3. linii paliativní chemoterapii docetaxelem s dosažením částečné regrese nálezu lymfadenopatie. Bohužel v září 2019 musela být léčba

pro retenční syndrom ukončena a pacientka je od října 2019 léčena etoposidem v monoterapii.

Nivolumab podaný u této pacientky s nádorovou triplicitou ve 2. linii vedl k regresi a stabilizaci onemocnění po dobu 14 měsíců a zabránil diseminaci do CNS.

## 5. kazuistika

Poslední kazuistika se týká muže narozeného v roce 1944, který má v anamnéze hypertenzi, ischemickou chorobu dolních končetin, počínající syndrom horní duté žíly s otokem pravého nadklíčku a Hornerův syndrom vpravo. V červnu 2014 u něj byl diagnostikován bronchogenní karcinom T4N3M0 klinického stadia IIIB. Jednalo se o plicní adenokarcinom s negativitou EGFR a ALK a expresí PD-L1 40 %. Pacient podstoupil konkomitantní chemoradioterapii od srpna do října 2014. V listopadu 2014 do-



šlo k relapsu – CT provedené z důvodu akutně vzniklé expresivní poruchy řeči ukázalo solitární metastatické ložisko v mozku okcipitálně vlevo. V ozařované oblasti plic a mediastina došlo k regresi nálezů, nově se však objevila metastáza v levé plicí. V prosinci 2014 byla provedena totální exstirpace mozkové metastázy. V únoru 2015 pacient podstoupil paliativní radioterapii na oblast mozkovny 4×5 Gy. Od února do dubna pak proběhla 2. linie paliativní chemoterapie pemetrexedem, dubnu ukončena pro progresi dle CT hrudníku + 2 drobná satelitní ložiska v S6. Od května do listopadu 2015 pacient dostával 3. linii léčby Tarcevou, ukončeno pro progresi dle PET/CT: patologická akumulace FDG v pravé plicí, LU v mediastinu, ve velkém paketu LU v RP a v radixu mesenteria. Pacient dále od 11/2015 absolvoval 4. linii chemoterapie etoposidem, léčba ukončena v lednu pro progresi dle RTG plic – bilaterální progresi fluidothoraxu.

V rámci specifického léčebného programu užíval pacient od března 2016 do března 2018 nivolumab. Aplikováno bylo 48 dávek. Během léčby se objevil bulózní exantém (řešený lokálně kortikoidy + Medrolem), po jehož regresi byl nivolumab znovu nasazen. V průběhu roku 2016 byla pozorována stabilizace tumoru, regrese fluidothoraxu bilaterálně, metastáz v mezenteriu a uzlin v retroperitoneu. Poté přetrvávala dlouhodobá stabilizace onemocnění. Pacient byl dále sledován do října 2018, kdy došlo k progresi metastáz pleury a k infiltraci obratlových těl Th 11, 12 a 7. a 12. žebra. Pacient podstoupil paliativní radioterapii na oblast postiženého skeletu a další symptomatickou léčbu. Zemřel v červenci 2019.

Tento pacient přežil s diseminovaným nízkým diferencovaným adenokarcinomem plic s diseminací do CNS 4 roky a 8 měsíců. Regrese a stabilizace onemocnění při léčbě nivolumabem v 5. linii trvala 31 měsíců.

### Spolupráce Komplexního onkologického centra Brno s lékaři z regionálních onkologických a pneumologických pracovišť – diskuse

Imunoterapie zvyšuje šance pacientů s karcinomem plic, přesto ji v tuto chvíli využívá pouze polovina vhodných pacientů. Účastníci semináře

se proto v diskusi zabývali otázkami, co je příčinou této situace, jak co nejvíce urychlit cestu pacienta od stanovení diagnózy k možnému zahájení léčby imunoterapií a také významem multidisciplinárního týmu v péči o pacienta s karcinomem plic.

V KOC v Brně je imunoterapie pacientům s karcinomem plic nabízena na základě rozhodnutí multidisciplinárního týmu podle indikací a výsledků vyšetření. Lékaři z regionálních onkologických pracovišť poukázali na dlouhou dobu odezvy při histologickém vyšetření nádorového vzorku – informace o přítomných mutacích či expresi PD-L1 získají mnohdy až po měsíci. Pacienti i rodina však po sdělení diagnózy žádají léčbu dříve než za 1 měsíc, a proto je lékařem pod tímto tlakem často zahájena léčba chemoterapií, aniž by v ten okamžik měl k dispozici výsledky vyšetření biomarkerů. Po zahájení chemoterapie nelze léčbu např. po měsíci přerušit a podat imunoterapii, ale je nutné v chemoterapii pokračovat, dokud neselže. Imunoterapii pak lze tedy podat až v následující linii.

Byly zaznamenány případy, kdy regionální patologové neodeslali materiál do referenčních laboratoří k reflexnímu vyšetření biomarkerů. Těživá je personální situace, v některých regionech není k dispozici patolog na plný úvazek či zastupují patologové v důchodovém věku. Reflexní testování biomarkerů je relativně nově zavedený postup. Někdy je tedy vhodná osobní intervence klinického lékaře a aktivní snaha se s kolegy v rámci multidisciplinárního týmu domluvit na co nejrychlejším postupu.

Další překážkou může být sociální spektrum pacientů s karcinomem plic. Často jde o starší pacienty, kuřáky, někdy i alkoholiky, osamělé muže. Pro část z nich pak může pravidelné dojíždění do KOC znamenat neakceptovatelnou obtíž. Někdy se jedná o pacienta, který sám není schopen do centra dojet – netrefí tam, nikdy ve velkém městě nebyl. Problémem mohou být i komorbidity omezující pohyblivost pacienta. Pacient v dobrém výkonnostním stavu nemá nárok na sanitku, na druhou stranu imunoterapie může být použita pouze u pacientů s ECOG PS 0–1. Je třeba si ale přiznat, že v některých případech může jít o prostou neochotu pacienta do KOC dojíždět. Volí raději chemoterapii podávanou v místní nemocnici. Pacientovi a ideálně

i jeho rodině je tedy potřeba pečlivě vysvětlit, v čem je imunoterapie odlišná od chemoterapie, jakých výsledků může být dosaženo s ohledem na OS (celkové přežití) a kvalitu života, a motivovat ho tak k překonání těchto logistických překážek.

Možnosti řešení zahrnují zlepšení komunikace a spolupráce mezi onkology, pneumology a patologi. Klinický lékař, pokud má obavy, že biomarkery nebudou vyšetřeny reflexně, by mohl proaktivně požádat regionálního patologa o co nejrychlejší odeslání materiálu do některé z referenčních laboratoří, kde budou potřebná vyšetření provedena. Patologové z centra by mohli informovat regionální patology o doporučených vyšetřeních biomarkerů. Pracoviště Komplexního onkologického centra mají k dispozici personální i finanční kapacity pro vyšetření biomarkerů, je tedy třeba najít způsob, jak zkrátit dobu odezvy. Další cestou je pozvat patology na odborné semináře zaměřené na význam multidisciplinární péče o onkologické pacienty.

Pokud se týká cestování do KOC, je třeba i nadále pacientům trpělivě vysvětlovat, že existuje možnost modernější terapie dostupné pouze v KOC, pro kterou se tuto bariéru vyplatí překonat, např. za pomoci rodiny nebo přátel. Pacientovi je třeba přímo předat informaci, kam a kdy se má do KOC telefonicky objednat.

### Závěr

Imunoterapie je dnes již standardní léčebnou modalitou v léčbě pokročilého NSCLC. V 1. linii je při expresi PD-L1  $\geq 50\%$  hrazen pembrolizumab, ve 2. linii nivolumab bez ohledu na expresi PD-L1. V klinických studiích nivolumab prokázal, že díky odlišnému mechanismu účinku dosahuje v porovnání s chemoterapií delšího přežití pacientů a vyššího podílu odpovědí na léčbu, které jsou navíc dlouhodobé. Kvalita života je při léčbě nivolumabem díky příznivějšímu bezpečnostnímu profilu vyšší než u chemoterapie. Tyto výsledky dokládají i kazuistiky českých pacientů různých profilů – jak s expresí, tak bez exprese PD-L1, různých předléčených, různého věku, různých histologických typů NSCLC a různé nádorové zátěže. Profil pacienta s karcinomem plic, u něhož je vhodná imunoterapie, je dán následujícími charakteristikami: NSCLC skvamózní i neskvamózní bez prokázané mutace EGFR a přestavby ALK, v 1. linii

stadia IV s expresí PD-L1  $\geq 50\%$ , ve  $\geq 2$ . linii stadia IIIb a IV po předchozí chemoterapii nezávisle na expresi PD-L1, s výkonnostním stavem 0–1, bez neléčených mozkových metastáz, závažných autoimunitních onemocnění, intersticiální plicní choroby a s adekvátními hodnotami krevního

obrazu, jaterních testů a kreatininu. Imunoterapii je pro dosažení optimálního přínosu třeba nasadit v co nejčasnější linii. Přínos nivolumabu v porovnání s chemoterapií je prokázán i u pacientů starších 65 let a ne každé autoimunitní onemocnění je kontraindikací jeho podávání. Ke zvýšení

dostupnosti imunoterapie pro vhodné pacienty s pokročilým NSCLC je třeba zajistit testování biomarkerů s rychlou odezvou a přizpůsobit spolupráci mezi regionálními pracovišti a KOC s cílem snadnějšího a rychlého přístupu k léčbě v KOC.

*Připravila MUDr. Zuzana Zafarová*

## LITERATURA

1. Národní onkologický registr, ÚZIS ČR.
2. Li T, Kung HJ, Mack PC, Gandara DR. Genotyping and genomic profiling of non-small-cell lung cancer: implications for current and future therapies. *J Clin Oncol.* 2013; 31(8): 1039–1049.
3. Murphy JF. Trends in cancer immunotherapy. *Clin Med Insights Oncol.* 2010; 4: 67–80.
4. Menzies AM, Long GV. New combinations and immunotherapies for melanoma: latest evidence and clinical utility. *Ther Adv Med Oncol.* 2013; 5(5): 278–285.
5. Sharma P, Allison JP. Immune checkpoint targeting in cancer therapy: toward combination strategies with curative potential. *Cell.* 2015; 161(2): 205–214.
6. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(2): 123–135.
7. Barlesi F, et al. Long-term outcomes with nivolumab (Nivo) vs docetaxel (Doc) in patients (Pts) with advanced (Adv) NSCLC: CheckMate 017 and CheckMate 057 2-y update. *ESMO 2016* (abstract 1215PD).
8. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2015; 373(17): 1627–1639.
9. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol.* 2017; 35(35): 3924–3933.
10. Gattinoni L, Restifo NP. Moving T memory stem cells to the clinic. *Blood.* 2013; 121(4): 567–568.
11. Brahmer J, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Long-term survival outcomes with nivolumab (NIVO) in pts with previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Impact of early disease control and response [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2019; 2019 Mar 29-Apr 3; Atlanta, GA. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2019; 79(13 Suppl): Abstract nr CT195.
12. Údaje o přípravku Opdivo. [www.sukl.cz](http://www.sukl.cz)
13. Brahmer J, Horn L, Jackman D, et al. Five-year follow-up from the CA209-003 study of nivolumab in previously treated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Clinical characteristics of long-term survivors. [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2017; 2017 Apr 1-5; Washington, DC. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res 2017; 77(13 Suppl): Abstract nr CT077.
14. Lee CK, Man J, Lord S, et al. Clinical and Molecular Characteristics Associated With Survival Among Patients Treated With Checkpoint Inhibitors for Advanced Non-Small Cell Lung Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018; 4(2): 210–216.



## ZKRÁCENÁ INFORMACE O PŘÍPRAVKU

Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování.

**Název přípravku:** OPDIVO 10 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Kvalitativní a kvantitativní složení:** Nivolumabum 10 mg v 1 ml koncentrátu. **Indikace:** Melanom: v monoterapii/kombinaci s ipilimumabem u pokročilého (neresekovatelného nebo metastatického) melanomu u dospělých. Adjuvantní léčba melanomu: monoterapie k adjuvantní léčbě dospělých s melanomem s postižením lymfatických uzlin nebo metastázami po kompletní resekci. Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC): monoterapie lokálně pokročilého nebo metastatického NSCLC po předchozí chemoterapii u dospělých. Renální karcinom (RCC): monoterapie pokročilého RCC po předchozí terapii u dospělých; v kombinaci s ipilimumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. Klasický Hodgkinův lymfom (cHL): monoterapie recidivujícího nebo rezistentního cHL po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) a léčbě brentuximab vedotinem. Skvamózní karcinom hlavy a krku (SCCHN): monoterapie rekurentního nebo metastazujícího SCCCHN progredujícího při nebo po léčbě platinovými deriváty u dospělých. Uroteliální karcinom (UC): monoterapie lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastazujícího UC u dospělých po selhání léčby platinovými deriváty. **Dávkování a způsob podání:** Monoterapie: buď 240 mg i.v. infuzí (30 min) každé 2 týdny (všechny indikace), nebo 480 mg i.v. infuzí (60 min) každé 4 týdny (pouze indikace melanom a renální karcinom). Kombinace s ipilimumabem: Melanom: 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 3 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) s ipilimumabem 1 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. Léčba vždy pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší, u adjuvantní léčby melanomu po dobu max.12 měsíců. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Nivolumab je spojen s imunitně podmíněnými nežádoucími účinky. Pacienti mají být průběžně sledováni (min. 5 měsíců po poslední dávce). Podle závažnosti NÚ se nivolumab vysadí a podají se kortikosteroidy. Po zlepšení se dávka kortikosteroidů snižuje postupně po dobu min. 1 měsíce. V případě závažných, opakujících se nebo život ohrožujících imunitně podmíněných NÚ musí být nivolumab trvale vysazen. U pacientů s výchozím ECOG  $\geq 2$ , s aktivními mozgovými metastázami, očním melanomem, autoimunitním onemocněním, symptomatickým intersticiálním plicním onemocněním a u pacientů, kteří již užívali systémová imunosupresiva, je třeba přípravek používat jen s opatrností. **Interakce:** Nivolumab je humánní monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Těhotenství a kojení:** Nivolumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab vylučuje do mateřského mléka. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* neutropenie, únava, vyrážka, svědění, průjem a nauzea, zvýšení AST, ALT, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, hyperglykémie, hypokalcémie, lymfopenie, leukopenie, trombocytopenie, anémie, hyperkalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie; u kombinace s ipilimumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, zvracení, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, horečka, hypoglykémie a zvýšený celkový bilirubin. Další podrobnosti k NÚ, zvláště imunitně podmíněným, viz SPC. **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 4 ml nebo 10 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/15/1014/001-002. **Datum poslední revize textu:** říjen 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii, pokročilý renální karcinom v monoterapii, nemalobuněčný karcinom plic a klasický Hodgkinův lymfom..

**Název přípravku:** YERVOY 5 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok. **Složení:** Ipilimumabum 5 mg v 1 ml koncentrátu. **Terapeutické indikace:** Melanom: Monoterapie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících ve věku 12 let a starších; v kombinaci s nivolumabem léčba pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých. Renální karcinom (RCC): v kombinaci s nivolumabem terapie pokročilého RCC v první linii u dospělých se středním nebo vysokým rizikem. **Dávkování a způsob podání:** Melanom: Monoterapie: Indukční režim: 3 mg/kg i.v. infuzí (90 min) každé 3 týdny, celkem 4 dávky. Celý indukční režim (4 dávky) je třeba dodržet dle tolerance, bez ohledu na vzhled nových lézí nebo růst existujících lézí. Kombinace s nivolumabem: 3 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (90 min) s 1 mg/kg nivolumabu i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab v monoterapii i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. RCC: 1 mg/kg ipilimumabu i.v. infuzí (30 min) s nivolumabem 3 mg/kg i.v. infuzí (30 min) každé 3 týdny u prvních 4 dávek, dále nivolumab i.v. infuzí 240 mg (30 min) každé 2 týdny, nebo 480 mg (60 min) každé 4 týdny, první dávka za 3 týdny (240 mg), resp. 6 týdnů (480 mg), a pak dále každé 2 týdny, resp. 4 týdny. U kombinované léčby pokračuje, dokud je pozorován klinický přínos nebo dokud ji pacient snáší. Další podrobnosti viz SPC. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění:** Imunitně podmíněné nežádoucí účinky, které mohou být závažné nebo život ohrožující, se mohou týkat GIT, jater, kůže, nervové, endokrinní nebo jiné orgánové soustavy. Pokud není identifikována jiná etiologie, je nutno průjem, zvýšenou frekvenci stolic, krvavou stolicí, zvýšení jaterních testů, vyrážku a endokrinní poruchy považovat za zánětlivé a související s ipilimumabem. U pacientů se závažnou aktivní autoimunitní chorobou, kde je další imunitní aktivace potenciálně bezprostředně život ohrožující, se přípravek nemá podávat. **Interakce:** Ipilimumab je lidská monoklonální protilátka, která není metabolizována cytochromem P450 (CYP) ani jinými enzymy metabolizujícími léky. Je třeba se vyhnout podávání systémových kortikosteroidů nebo jiných imunosupresiv na počátku a před zahájením léčby. Lze je nicméně použít k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. Použití antikoagulancií zvyšuje riziko GIT krvácení; pacienti se souběžnou léčbou antikoagulancií musí být pečlivě monitorováni. **Těhotenství a kojení:** Ipilimumab se nedoporučuje podávat během těhotenství a fertilním ženám, které nepoužívají účinnou antikoncepci. Není známo, zda se ipilimumab vylučuje do lidského mléka. **Nežádoucí účinky:** *Velmi časté:* snížená chuť k jídlu, průjem, zvracení, nauzea, vyrážka, svědění, únava, reakce v místě injekce, pyrexie, v kombinaci s nivolumabem dále i hypotyreóza, hypertyreóza, bolest hlavy, dyspnoe, kolitida, bolest břicha, artralgie, muskuloskeletální bolest, zvýšení AST, ALT, celkového bilirubinu, alkalické fosfatázy, lipázy, amylázy, kreatininu, dále hyperglykémie, hypoglykémie, lymfopenie, leukopenie, neutropenie, trombocytopenie, anémie, hypokalcémie, hyperkalemie, hypokalemie, hypomagnezémie, hyponatremie. *Další nežádoucí účinky – viz SPC.* **Předávkování:** Pacienti musí být pečlivě monitorováni s ohledem na příznaky nežádoucích účinků a zahájena vhodná symptomatická léčba. **Uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C) v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem. Chraňte před mrazem. **Dostupná balení:** 10 ml nebo 40 ml koncentrátu v injekční lahvičce, 1 injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/11/698/001-2. **Datum poslední revize textu:** říjen 2019. Přípravek je hrazen z veřejného zdravotního pojištění v indikaci pokročilý maligní melanom v monoterapii.

Výdej těchto léčivých přípravků je vázán na lékařský předpis. Dříve, než je předepíšete, přečtěte si, prosím, úplné znění příslušného Souhrnu údajů o přípravku. Podrobné informace o těchto přípravcích jsou uveřejněny na webových stránkách Evropské lékové agentury (EMA) <http://ema.europa.eu> nebo jsou dostupné u zástupce držitele rozhodnutí o registraci v ČR: Bristol-Myers Squibb spol. s r. o., Budějovická 778/3, 140 00 Praha 4, tel.: +420 221 016 111, [www.b-ms.cz](http://www.b-ms.cz).

\* Všimněte si, prosím, změn v Souhrnu údajů o přípravku

1. Weber JS, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment: a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16:375-84.
2. Robert C, et al. Nivolumab in Previously Untreated Melanoma without BRAF Mutation. *N Engl J Med* 2015;372:320-30.
3. Weber JS, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-1835.
4. Opdivo® (nivolumab), Souhrn údajů o přípravku, 2019.
5. Brahmer J, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015 Jul 9;373(2):123-35.
6. Borghaei H, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(17):1627-39.
7. Motzer RJ, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-1813.
8. Motzer RJ, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378:1277-1290.
9. Armand P, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:1428-1439.
10. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncology* 2018 (81):45-51.
11. Sharma P, et al. Nivolumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum therapy (CheckMate 275): a multicenter single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18:312-22.
12. Bedke J, et al. Oral presentation at German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO) Annual Meeting 2017.

**OPDIVO®**  
dává šanci více pacientům

**OPDIVO®**  
(nivolumab)



pacientům s pokročilým maligním melanomem  
v monoterapii včetně adjuvantní léčby nebo  
v kombinaci s ipilimumabem<sup>1,2,3,4</sup>



předlěčeným pacientům s pokročilým NSCLC<sup>4,5,6</sup>



pacientům s pokročilým renálním karcinomem  
v monoterapii nebo v kombinaci s ipilimumabem<sup>4,7,8</sup>



pacientům s recidivujícím nebo rezistentním  
Hodgkinovým lymfomem po předchozí léčbě  
(ASCT a brentuximab vedotin)<sup>4,9</sup>



pacientům s rekurentním nebo metastazujícím SCCHN,  
kteří progredují při nebo po předchozí léčbě platinovými  
deriváty<sup>4,10</sup>



pacientům s pokročilým nebo metastazujícím  
uroteliálním karcinomem po selhání léčby  
platinovými deriváty<sup>4,11,12</sup>



Bristol-Myers Squibb