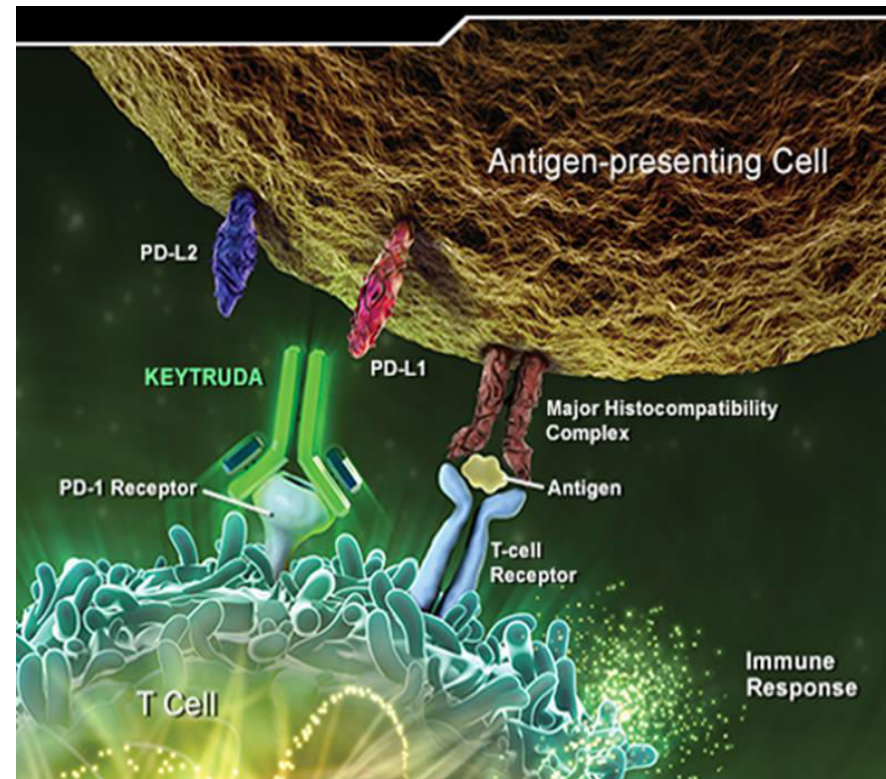


Pembrolizumab jako monoterapie v adjuvantní léčbě RCC po nefrektomii

Zuzana Čermáková
Onkologická klinika FNO

Pembrolizumab

- vysoce selektivní humanizovaná monoklonální protilátka IgG4/kappa
- váže se na receptor PD-1 a blokuje interakci mezi PD-1 a jeho ligandy (PD-L1, PD-L2)
- PD-1, PD-L1 a PD-L2, které jsou v nadměrné míře exprimovány na nádorových buňkách a lymfocytech v nádorovém mikroprostředí, napomáhají úniku maligních buněk před imunitním systémem hostitele



Studie – MK 3475-564

- sponzor: Merck Sharp & Dohme Corp
- intervenční studie fáze III, randomizovaná, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná
- cca 950 pacientů
- odhad - 48 měs. do dosažení primárního cíle a 72 měs. do dosažení sekundárního cíle
- RCC se světlebuněčnou komponentou s nebo bez sarkomatoidní složky

intermediate risk RCC

- pT2, grade IV nebo sarkomatoidní, N0, M0
- pT3, any grade, N0, M0

high risk RCC

- pT4, any grade, N0, M0
- pT any stage, any grade, N+, M0

M1 NED RCC

- pacienti s prim. tu ledviny a s izolovanými měkkotkáňovými metastázami, které budou kompletně resekovány v době NE

Randomizace 1 : 1

Pembrolizumab 200 mg, 30 min.
i.v., á 3 týdny, 17 cyklů (12 měs.)

Placebo – F1/1, á 3 týdny, 17
cyklů (12 měs.)

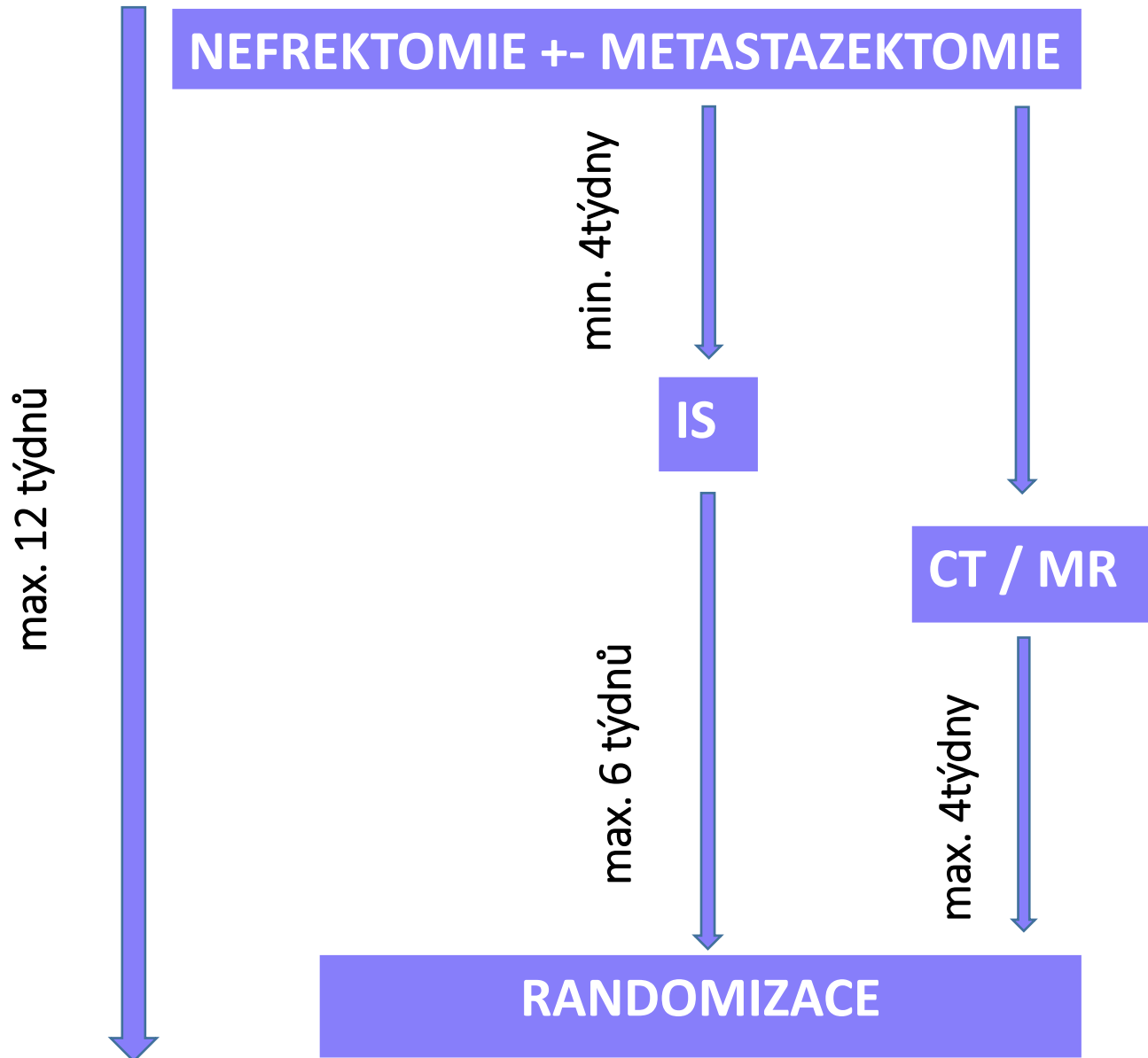
Inclusion criteria

- histol. potvrzená dg. RCC se světlebuněčnou komponentou s nebo bez sarkomatoidní složky
- intermediate risk RCC
 - pT2, gr. IV nebo sarkomatoidní, N0, M0
 - pT3, any gr., N0, M0
- high risk RCC
 - pT4, any gr., N0, M0
 - pT any stage, any gr., N+, M0
- M1 NED RCC – pac. s prim. tu ledviny a s izolovanými měkkotkáňovými metastázami, které budou kompletně resekovány v době NE
- věk nad 18 let (včetně)
- ECOG PS 0 nebo 1
- bez předchozí systémové léčby pro pokročilý RCC
- parc. nebo kompl. NE a metastazektomie pro M1 (NED) – R0
- NE a metastazektomie pro M1 (NED) min. 28 dní před podepsáním IS, randomizace do 12 týdnů od chir. výkonu
- tumor-free dle CT / MR mozku, plic, břicha, pánve a scinti skeletu do 28 dní před randomizací (labor. testy během 10 dní před randomizací)
- adekvátní vzorek tkáně (prim. tu, meta)
- adekvátní orgán. fce – APN nad 1,5, PLT nad 100, Hb nad 90, kreat., bili, INR / PT do 1,5x ULN, ALT, AST do 2,5x ULN
- negat. těhotenský test u žen v produktivním věku
- používání antikoncepce (ještě 120 dní po posledním podání léčby) u mužů i žen v produktivním věku
- podpis inform. souhlasu

Exclusion criteria

- chirurgický výkon v průběhu 12 týdnů před randomizací kromě NE a resekce meta
- předchozí RT pro RCC
- předchozí protinádor. léčba monoklonálními protilátkami, CHT, nebo jiná výzkumná metoda během 4 týdnů před zahájením studijní léčby
- aplikace živé vakcíny během 30 dní před zahájením léčby
- účast v jiné studii v předešlých 4 týdnech před zahájením léčby
- reziduální trombus po NE ve v. renalis / v. cava
- imunodeficience, chron. systémová kortikoterapie (v dávce přesahující ekvivalent 10 mg prednisonu), nebo jiná imunosupresivní léčba v průběhu 7 dní před podáním 1. aplikace studijní léčby
- aktivní autoimunitní choroba vyžadující systémovou léčbu dignostikovaná během posledních 2 let, substituční terapie (inzulin, thyroxin, kortikoidy při insuf. nadledvin, hypofýzy) je povolena
- duplicitní malignita v progresi nebo vyžadující aktivní léčbu (s výjimkou časných stadií onem. léčených s kurat. záměrem)
- neinfekční pneumonitida v anam. léčena kortikoidy nebo současná pneumonitida
- aktivní infekce vyžadující systémovou léčbu
- HIV, aktivní hepatitida B, hepatitida C, aktivní TBC
- psychiatr. onem., závislost které by mohly ovlivnit compliance
- transplantace orgánů v anam.
- přecitlivělost gr. III a více na pembrolizumab
- pozit. těhot. test během 72 hod. před randomizací, těhotenství, kojení, plán. těhotenství
- předchozí terapie anti-PD1, anti-PD-L1, anti-PD-L2 preparáty, nebo prepráty proti jiným koinhibičním T-cell receptorům, nebo předchozí účast v MK-3475 studii

Plán screeningu



Dispenzarizace

- sledování bezpečnosti minimálně 30 dní po poslední dávce nebo před zahájením nové onkologické léčby
- kontrolní zobrazovací vyšetření : 1. rok á 12 tt , 2.- 4. rok á 16 tt, dále á 24 tt
- 1 x ročně dotazník kvality života

Nežádoucí účinky pembrolizumabu

- rush, svědění, nauzea, nechutenství
- průjem, kolitida
- myalgie
- elevace JT
- hyperthyreoza / hypothyreoza
- pneumonie
- renální insuficience
- hypofyzitida

Cíle studie

Primární cíl: DFS pembrolizumab vs. placebo

Sekundární cíl: OS pembrolizumab vs. placebo

Trvání účasti

- **od:** podpisu IS
- **do:**
 - progrese
 - neakceptovatelných NÚ
 - výskytu onemocnění, které zabraňuje dalšímu podání systémové léčby
 - rozhodnutí zkoušejícího
 - noncompliance
 - aplikace 17 cyklů studijní léčby (cca 1 rok)
- pacienti kteří ukončili léčbu z jiných důvodů než progrese, budou sledováni do potvrzení progrese
- všichni účastníci budou dále sledováni (OS) do smrti, odstoupení od souhlasu nebo konce studie

Zdroje

- Protokol ke studii MK-3475-564
- <http://www.tribune.cz/clanek/34350-esmo-budoucnost-ve-znameni-imunologie>
- <https://www.keytruda.com/hcp/mechanism-of-action>