

Raport

Ocena zasadności ponownego zastosowania immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii

Definicja

Immunoterapia (ICI) → nowoczesna forma leczenia i alternatywa dla dotychczasowych terapii nowotworów, **polegająca na mobilizacji układu immunologicznego do walki z wieloma typami nowotworów na różnych etapach zaawansowania choroby.**

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs), zarówno w monoterapii, w schemacie immunoterapii skojarzonej (np. niwolumab+ipilimumab, niwolumab+relatlimab), jak również terapii skojarzonej z lekami o odmiennych mechanizmach działania, **są dostępne dla pacjentów w ramach wielu programów lekowych, finansowanych ze środków publicznych w Polsce, po uprzednim spełnieniu precyzyjnie określonych kryteriów kwalifikacji.**

Cel raportu

Odpowiedź na pytania: Czy dysponujemy niepodważalnymi i rzetelnymi badaniami naukowymi na temat efektów klinicznych ponownego zastosowania immunoterapii u danego pacjenta oraz czy dowody te są wystarczające, aby zmienić paradygmat leczenia?

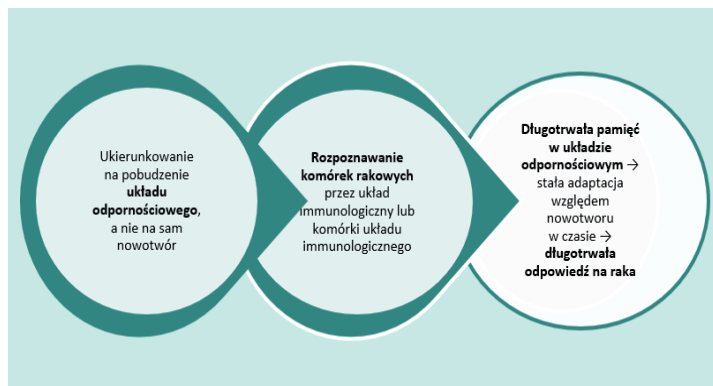
W raporcie analizowano zastosowanie immunoterapii po immunoterapii w 3 obszarach terapeutycznych:

- czerniaka,
- niedrobnokomórkowego raka płuca - NSCLC,
- nerkowokomórkowego raka nerki - RCC.

Niezaspokojona potrzeba pacjentów

Immunoterapia zaczyna być dostępna dla pacjentów na coraz wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby - nie tylko w rozsiewie, ale również na etapie leczenia o założeniu radykalnym - w opcji adjuwantowej (RCC) czy neoadjuwantowej (NSCLC). Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs), czyli leki immuno-onkologiczne, są dostępne w Polsce w ramach finansowanych ze środków publicznych programów lekowych, w których uczestniczy obecnie **17 670** pacjentów, a liczba ta rośnie od czasu powstania pierwszego programu lekowego w 2014 roku (53 pacjentów). Progresja po tym leczeniu uniemożliwia ponowne zastosowanie immunoterapii w przypadku nawrotu w postaci rozsiewu choroby.

Obecnie w programach lekowych dla NSCLC i RCC brak jest takiej możliwości, **co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną dla licznej i systematycznie rosnącej grupy chorych.**



Wytyczne kliniczne zastosowania ICI po ICI

W raporcie porównano wytyczne stworzone przez kluczowe dla zakresu onkologii towarzystwa naukowe, uwzględniając najbardziej aktualne doniesienia. Koncentrowano się na poszukiwaniu informacji dotyczących rekomendacji dla ponownego zastosowania immunoterapii w ocenianych populacjach chorych (MM, NSCLC, RCC). Uwzględniono następujące źródła danych:

- PTOK (Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej);
- SITC (ang. *Society for Immunotherapy of Cancer*);
- NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Oncology*);
- ASCO (ang. *American Society of Clinical Oncology*);
- ESMO (ang. *European Society for Medical Oncology*).

Przeanalizowane wytyczne kliniczne nie prezentują obecnie spójnych rekomendacji dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii. Niemniej jednak, nie pominięto w nich takiej ścieżki terapeutycznej, wskazując na grupy chorych, dla których ponowne zastosowanie immunoterapii - daje możliwość uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych.

Wytyczne kliniczne najszerzej traktują temat ponownego zastosowania ICI po ICI w czerniaku, następnie raku nerki a na końcu w raku płuca.

Czerniak

Wytyczne kliniczne PTOK 2022 czy ESMO 2024 odnoszą się dopowrotu doICI po leczeniu (neo)adjuwantowym. Natomiast pozostałe towarzystwa tj. NCC, SITC i ESMO zezwalają na powrót do ICI w chorobie rozsianej w różnych liniach leczenia. Najczęściej zalecenia dotyczą powrotu do monoterapii lub rekomendują eskalację leczenia ze schematami zawierającymi ipilimumab.

Rak nerki

Wraku nerki temat powrotu do ICIs po leczeniu adjuwantowym poruszają i rekomendują zalecenia SITC 2019. Jeśli chodzi o chorobę rozsianą to temat poruszajązalecenia NCCN 2024 i ASCO2022.

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2022, ESMO 2024 wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii.

Niedrobnokomórkowy Rak Płuca

Tylko zalecenia ESMO 2023, zalecają rozważenie ponownego leczenia ICIs wśród chorych z zaawansowanym NSCLC i to w ograniczonych przypadkach.

Wg NCCN 2024, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, jeżeli wystąpi progresja po 1. linii leczenia anty-PD-1/PD-L1, powtórne leczenie tymi lekami nie jest zalecane.

Brak rekomendacji w zaleceniach PTOK 2022, ASCO 2023 i SITC 202.

Badania kliniczne przedstawione w raporcie

Raport opiera się na analizie dowodów naukowych dostępnych w bazie PubMed.

Powtórna terapia z zastosowaniem ICIs wśród pacjentów z rozpoznaniem nowotworów złośliwych cieszy się coraz większym zainteresowaniem wśród klinicystów. Podejście to **zaczyna stanowić praktykę kliniczną**, o czym świadczy rosnąca dynamicznie liczba publikacji dotyczących strategii ReT/ReC, w tym przeglądów systematycznych, bazujących w głównej mierze na badaniach obserwacyjnych, czyli pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej.

Wniosek: Dostępne obecnie dowody wskazują, iż **powtórna immunoterapia może przynieść korzyści kliniczne w zakresie istotnych parametrów oceny skuteczności klinicznej, pomimo że są one niższe względem leczenia przed zastosowaniem Ret/ReC**. Ponowne leczenie ICIs należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta z zachowaniem szczególnej ostrożności, mając na uwadze możliwość wystąpienia działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania tych leków.

Analiza opracowań wtórnych i metanaliz

Zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych analizujących efektywność kliniczną ponownego leczenia ICIs wśród chorych na nowotwory złośliwe:

- 4 przeglądy systematyczne (ang. SLR; systematic literature review)
- 2 opracowania wtórne/ pogładowe.

Generalnie wnioski z jednego z przeglądów wskazują na zmniejszenie ryzyka progresji choroby i zwiększenie przeżycia całkowitego pacjentów po ponownym zastosowaniu ICIs, szczególnie w NSCLC ale również w innych typach nowotworów. Przegląd ten nie wykazał natomiast istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia obiektywnych odpowiedzi czy kontroli klinicznej choroby (Liu 2024 i wsp.).

Inne przeglądy mówią, że odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz kontroli klinicznej choroby, mediany PFS i OS po wznowieniu terapii ICIs względem chorych, u których wyjściowo stosowano terapię ICI wykazują ponowną aktywność ale są niższe względem chorych pierwotnie leczonych ICIs (Perdyian 2023 i wsp., Feng 2023 i wsp., Cai 2022 i wsp.).

Bezpieczeństwo terapii nie pogarsza się po ponownym zastosowaniu ICIs. Częstość występowania irAE u chorych, u których zastosowano ReC jest statystycznie niższa, względem chorych otrzymujących pierwotne leczenie ICIs, zwłaszcza u pacjentów z czerniakami NSCLC (Liu 2024 i wsp, Perdyian 2023 i wsp), albo podobna (Cai 2022 i wsp.).

W przeglądach poruszano również kwestie związane z zagadnieniami czy są szczególne grupy pacjentów, którzy mogą skorzystać z powrotu do IO (Hu 2023 i wsp.)

- stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG oraz BMI powinny być czynnikami decydującym o tym, czy pacjenci powinni otrzymać ponownie leczenie z wykorzystaniem ICIs (ReC). Przeanalizowane w przeglądzie systematycznym badania sugerują, że pacjenci w lepszym stanie zdrowia (ECOG) < 1 mogliby odnieść korzyści z ponownego leczenia ICIs. Prawdopodobnie korelacja ta związana jest z tolerancją leczenia, gdyż pacjenci w lepszej kondycji fizycznej lepiej tolerują ponowną terapię ICIs (ReC), a skuteczność leczenia jest skorelowana z czasem trwania leczenia.

- skutek ponownego leczenia ICIs (ReC) jest dodatkowo skorelowany z długością leczenia początkowego. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, że początkowa immunoterapia wzmacnia pamięć immunologiczną

Analiza badań pierwotnych u pacjentów z czerniakiem, NSCLC i RCC

Zidentyfikowano

- 18 doniesień naukowych w czerniaku,
- 15 w NSCLC i
- 8 w RCC

oceniających efektywność kliniczną ponownego leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych (Ret/ReC), w związku z wystąpieniem progresji/wznowu choroby czy działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków.

Badania rekomendują rozważenie ponownego podania ICIs, ponieważ profil korzyści i ryzyka wydaje się korzystny, należy jednak odpowiednio kontrolować toksyczność terapii ICIs, a dłuższy czas leczenia przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji chory lub zgonu

Kluczowe wnioski

» **Wniosek 1:** Analiza dostępnych dowodów naukowych wskazuje na **rosnącą potrzebę medyczną w obszarze ponownego zastosowania immunoterapii**, szczególnie u pacjentów z RCC i NSCLC. Rosnąca liczba publikacji oraz wyniki licznych badań obserwacyjnych pochodzących z rzeczywistej praktyki dowodzą, że ponowne zastosowanie immunoterapii staje się praktyką kliniczną.

» **Wniosek 2:** Zasadność zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem immunoterapii po immunoterapii opiera się na **coraz większej liczbie badań o wysokiej wiarygodności** w hierarchii dowodów naukowych. Do analizy pierwotnych dowodów naukowych włączono 41 badań, w tym aż 10 badań z randomizacją (RCT). Należy się spodziewać, że liczba tych dowodów będzie rosła, mając na uwadze coraz liczniejsze publikacje w tym temacie.

» **Wniosek 3:** Zastosowanie immunoterapii po immunoterapii w leczeniu nowotworów złośliwych ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka skóry, NSCLC i RCC ma podstawy teoretyczne, molekularne oraz uzasadnienie kliniczne. Chociaż skuteczność immunoterapii zastosowanej w strategii ReT/ReC jest zwykle niższa niż ta obserwowana podczas wcześniejszej ekspozycji, to w przypadku pacjentów z długotrwałą remisją (np. w NSCLC), ponowne leczenie ICIs może przynieść korzyści kliniczne. Decyzja o ponownym zastosowaniu immunoterapii powinna być indywidualizowana i uwzględniać stan zdrowia pacjenta i ryzyko poważnych działań niepożądanych.

» **Wniosek 4:** Najnowsze wytyczne kliniczne dla pacjentów z czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz rakiem nerki **uwzględniają rekomendacje** dotyczące zastosowania immunoterapii po immunoterapii (ReT/ReC), skupiając się na określonych scenariuszach klinicznych lub grupach pacjentów, u których taka terapia może przynieść korzyści kliniczne, jednakże bez formalnej definicji oraz użycia ReT/ReC z wyjątkiem wytycznych ESMO 2024 w czerniaku. W tym rozpoznaniu rozważano zastosowanie ReC ICIs

w ramach 3. linii leczenia, jeśli immunoterapia nie były stosowane w linii bezpośrednio poprzedzającej oceniane leczenie. Wytyczne również próbują zdefiniować punkt czasowy, po którym powrót do immunoterapii będzie przynosił największe korzyści kliniczne. **Ponowne leczenie immunoterapią należy rozważyć do 12 miesięcy po wysyceniu receptorów. Kinetyka zajętości cząsteczek wskazuje, że okres 6 miesięcy od ostatniego zastosowania immunoterapii, definiuje okno czasowe możliwego powrotu do immunoterapii.**

» **Wniosek 5:** Konieczne jest zdefiniowanie grup pacjentów, u których ponowna terapia z wykorzystaniem cząsteczek immunologicznych punktów kontroli może przynieść największą korzyść kliniczną.

» **Wniosek 6:** Analiza wyników badań klinicznych wskazuje na **potrzebę ujednolicenia definicji** związanej z ponownym zastosowaniem immunoterapii po immunoterapii. Najczęstszymi definicjami są: *Retreatment* (ReT) oraz *Rechallenge* (ReC). Pojęcia te nie są jednoznaczne, ale wszystkie odnoszą się do sytuacji, w której pacjenci leczeni uprzednio immunoterapią, ponownie ją stosują.

- **Retreatment (ReT)** odnosi się do pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na immunoterapię osiągając całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, lub stabilizację choroby, ale po progresji wznowiono leczenie oparte na immunoterapii.

- **Rechallenge (ReC)** obejmuje pacjentów, u których po przerwaniu leczenia immunoterapią i progresji na leczeniu ogólnoustrojowym bez ICIs, powrócono do terapii ICIs.

- **Eskalacja (ESC)** Połączenie terapii anty-PD- 1/PD-L1 z innymi lekami np. anty-CTLA-4 lub inhibitorami kinaz tyrozynowych po wystąpieniu progresji choroby, tj. kontynuacja leczenia tą samą klasą leków + dodatkowo lek w przypadku progresji choroby