

UNIWERSYTET MEDYCZNY IM. PIASTÓW ŚLĄSKICH WE WROCŁAWIU
WYDZIAŁ FARMACEUTYCZNY Z ODZIAŁEM ANALITYKI MEDYCZNEJ
STUDIUM KSZTAŁCENIA PODYPLOMOWEGO

PRACA POGLĄDOWA SPECJALIZACJA FARMACJA KLINICZNA

MGR FARM. ANNA CHOCIAN

**PEMBROLIZUMAB - ZASTOSOWANIE I ZNACZENIE W IMMUNOTERAPII
NOWOTWORÓW**

OPIEKUN:

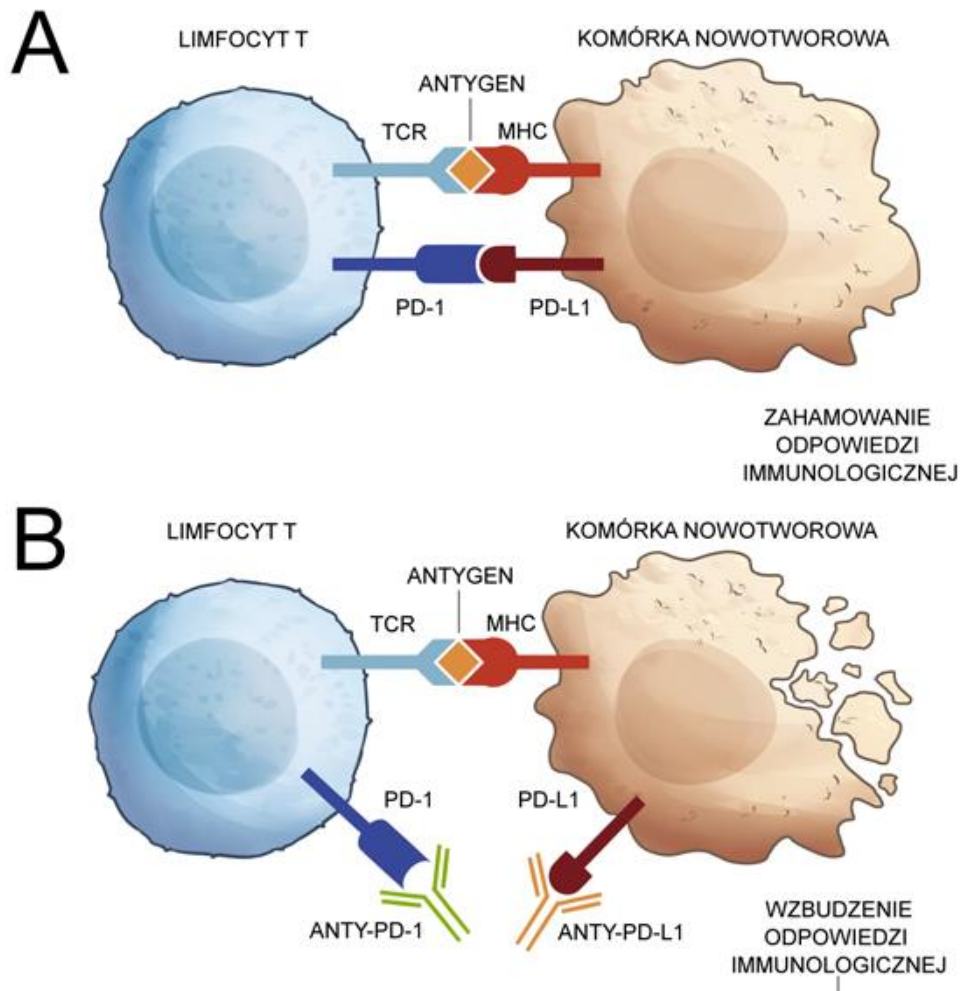
SPECJALISTA FARMACJI: APTECZENEJ, KLINICZNEJ I SZPITALNEJ

MGR FARM. MARTA ROSZKOWSKA

Maj 2023

1. MECHANIZM DZIAŁANIA

Pembrolizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko receptorowi programowanej śmierci komórki PD-1 (wiąże się z nim) przez co blokuje jego interakcję z ligandami PD-L1 i PD-L2, wspomaga więc odpowiedź limfocytów T, co wiąże się z najbardziej skuteczną aktywacją odpowiedzi immunologicznej w tym odpowiedzią przeciwnowotworową



Mechanizm działania inhibitorów PD-1 oraz PD-L1 na odpowiedź immunologiczną. (A) Do pobudzenia odpowiedzi immunologicznej wymagana jest interakcja TCR z cząsteczką MHC prezentującą antygen komórki. Prawidłowa odpowiedź ukierunkowana na komórkę nowotworową nie jest jednak możliwa na skutek interakcji cząsteczek PD-1 oraz PD-L1. (B) Zablockowanie cząsteczek PD-1 i PD-L1 przy pomocy przeciwciał monoklonalnych skutkuje wzbudzeniem odpowiedzi immunologicznej, prowadząc do zniszczenia komórki nowotworowej. TCR (T-cell receptor) – receptor limfocyту T; MHC (major histocompatibility complex) – główny układ zgodności tkankowej; PD-1 (programmed death receptor 1) – receptor programowanej śmierci 1; PD-L1 (programmed death ligand 1) – ligand programowanej śmierci 1¹

2. WSAZANIA DO STOSOWANIA A PROGRAMY LEKOWE Z ZASTOSOWANIEM PEMBROLIZUMABU

Pembrolizumab zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego posiada następujące wskazania:

1. Czerniak wg wskazań.
 - w monoterapii.
2. Niedrobnokomórkowy rak płuca w zależności od rodzaju nowotworu wg wskazań.
 - w monoterapii ,
 - w skojarzeniu z pemetrekselem i chemioterapią opartą na pochodnych platyny ,
 - w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem lub nab-paklitakselem.
3. Klasyczny chłoniak Hodgkina wg wskazań .
 - w monoterapii .
4. Rak urotelialny wg wskazań.
 - w monoterapii.
5. Rak płaskonabłonkowy głowy i szyi w zależności od rodzaju nowotworu wg wskazań.
 - w monoterapii lub w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i 5-fluorouracylu (5-FU),
 - w monoterapii .
6. Rak nerkowokomórkowy w zależności od rodzaju nowotworu wg wskazań.
 - w skojarzeniu z aksytynibem,
 - w skojarzeniu z lenwatynibem,
 - w monoterapii.
7. Rak jelita grubego.
 - w monoterapii.
8. Rak endometrium w zależności od rodzaju nowotworu wg wskazań.
 - w monoterapii,
 - w skojarzeniu z lenwatynibem.
9. Rak żołądka, jelita cienkiego lub rak dróg żółciowych wg wskazań.
 - w monoterapii.

10. Rak przełyku wg wskazań.

- w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny i fluoropirymidyny.

11. Potrójnie ujemny rak piersi w zależności od rodzaju nowotworu wg wskazań.

- w skojarzeniu z chemioterapią a następnie kontynuowany w monoterapii

12. Rak szyjki macicy wg wskazań.

- w skojarzeniu z chemioterapią z bewacyzumabem lub bez bewacyzumabu.²

Programy lekowe służą finansowaniu kosztów terapii wybranych jednostek chorobowych. Prowadzą je tylko wyselekcjonowane podmioty lecznicze. Leczenie w ramach programu odbywa się z zastosowaniem innowacyjnych, kosztownych substancji leczniczych, które nie są finansowane w ramach innych świadczeń gwarantowanych. Leczenie jest prowadzone na ściśle zdefiniowanej grupie pacjentów.³

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 farmakoterapia z zastosowaniem pembrolizumabu jest refundowana w zgodnie z programami i lekowymi :

1. Program B.4, leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego.

Lek stosowany w monoterapii w leczeniu pierwszej linii chorych.

2. Program B.6, leczenie chorych na raka płuca) oraz międzybłoniaka opłucnej.

Lek stosowany w leczeniu pierwszej linii chorych niedrobnokomórkowego raka płuca a zależności od specyfiki nowotworu stosowany w:

- monoterapii,
- w skojarzeniu z pemetreksedem i pochodną platyny,
- w skojarzeniu z paklitakselem i karboplatiną.

3. Program B.52, leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi.

Lek stosowany w leczeniu płaskonabłonkowego raka jamy ustnej, gardła lub krtani a w zależności od specyfiki nowotworu stosowany w:

- Monoterapii,
- w skojarzeniu z pochodną platyny i 5-fluorouracylem.

4. Program B.58, leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka.

Lek stosowany w zaawansowanym raku przełyku w skojarzeniu z pochodną platyny i fluoropirymidyną.

5. Program B.59, leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych.

Lek stosowany w leczeniu czerniaka oraz jako leczenie uzupełniające w leczeniu czerniaka.⁴

3. PEMBROLIZUMAB W BADANIACH KLINICZNYCH

Badania kliniczne są to programy badań nad lekami, prowadzone z udziałem pacjentów, mające na celu określenie czy nowa forma terapii jest bezpieczna i na ile jest skuteczna. Badania kliniczne mogą również służyć sprawdzeniu nowych metod zapobiegania chorobom. W efekcie prowadzonych badań określone są nowe sposoby zapobiegania, diagnozowania lub leczenia poszczególnych chorób.⁵

Obecnie w samym tylko Białostockim Centrum Onkologii prowadzone są następujące badania z udziałem pembrolizumabu, będące w fazie rekrutacji:

- rak pęcherza moczowego, badanie porównawcze cystektomii w połączeniu z okołooperacyjnym pembrolizumabem z samą cystektomią(MK3475-905),
- rak piersi , badanie oceniające pembrolizumab w skojarzeniu z chemioterapią w porównaniu do placebo w skojarzeniu z chemioterapią u uczestników, zakwalifikowanych do chemioterapii, z lokalnie nawracającym nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi(MK3475-B49),
- rak piersi , oceniające pembrolizumab w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią neoadiuwantową i uzupełniającą terapią hormonalną w leczeniu raka piersi wysokiego ryzyka, we wczesnym stadium(MK3475-756),
- rak jajnika , badanie oceniające pembrolizumab w prównaniu z placebo w skojarzeniu z paklitaxelem z lub bez bewacizumabu(MK 3475-B96),
- rak endometrium, badanie oceniające pembrolizumab w porównaniu z chemioterapią dwulekową opartą na pochodnych platyny u pacjentek z zaawansowanym lub nawrotowym rakiem endometrium(MK3475-C93),
- rak głowy i szyi, oceniające preparat GSK3359609 lub placebo w skojarzeniu z pembrolizumabem w pierwszej linii leczenia u pacjentów nawrotowym/przerzutowym rakiem płaskonabłonkowym głowy i szyi z ekspresją PD-L1(209229),
- czerniak, oceniające leczenie adjuwantowe produktem MK 7684A (wibostolimab z pembrolizumabem) w porównaniu z leczeniem adjuwantowym pembrolizumabem u uczestników z czerniakiem wysokiego ryzyka(MK-7684A-010).

oraz badania z zamkniętą rekrutacją:

- rak jajnika , prowadzone chemioterapią z pembrolizumabem lub bez i następowym leczeniem podtrzymującym z olaparybem lub placebo jako leczenie pierwszego rzutu w zaawansowanym nabłonkowym raku jajnika(MK7339-001),
- rak endometrium , oceniające stosowanie pembrolizumabu w porównaniu z placebo w skojarzeniu z chemioterapią adiuwantową z lub bez radioterapii w leczeniu nowo rozpoznanego raka endometrium wysokiego ryzyka po operacji ukierunkowanej na wyleczenie(MK3475-B21),
- rak endometrium , z zastosowaniem pembrolizumabu i lenwatynibu w porównaniu z chemioterapią w pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub nawracającego raka endometrium.(MK 7902-001).⁶

4. RATUNKOWY DOSTĘP DO TECHNOLOGII LEKOWYCH

Podanie leku finansowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych może nastąpić, w przypadku uzasadnionej i wynikającej ze wskazań aktualnej wiedzy medycznej potrzeby zastosowania u świadczeniobiorcy leku, który nie jest finansowany ze środków publicznych w danym wskazaniu, jeżeli jest to niezbędne dla ratowania życia lub zdrowia świadczeniobiorcy we wskazaniu występującym u jednostkowych pacjentów, a zostały już wyczerpane u danego świadczeniobiorcy wszystkie możliwe do zastosowania w tym wskazaniu dostępne technologie medyczne finansowane ze środków publicznych, dopuszcza się podanie leku finansowanego w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowej, pod warunkiem uzyskania przez świadczeniodawcę pozytywnej opinii konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny odpowiedniej ze względu na chorobę lub problem zdrowotny świadczeniobiorcy albo konsultanta wojewódzkiego w tej dziedzinie, która zawiera ocenę zasadności zastosowania tego produktu leczniczego u danego świadczeniobiorcy.⁷

Ratunkowy dostęp pozwala więc na refundację podania leku zgodnie ze wskazaniami. Niestety zgodnie z Komunikatem Ministra Zdrowia z dnia 26.04.2023 w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych podanie pembrolizumabu nie może zostać sfinansowane w następujących wskazaniach:

- rak piersi, w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium trójjujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu,
- rak uroterialny,
- rak nerki, I linia terapii, terapia skojarzona z aksytynibem, monoterapia: leczenie adjuwantowe u osób dorosłych z rakiem nerkowokomórkowym ze zwiększonym ryzykiem nawrotu po nefrektomii lub po nefrektomii i resekcji zmian przerzutowych.⁸

5. MOŻLIWE INTERAKCJE LEKOWE W CZASIE LECZENIA ZGODNIE Z PROGRAMAMI LEKOWYMI Z ZASTOSOWANIEM PEMBROLIZUMABU

Interakcja leków jest zjawiskiem polegającym na wzajemnym oddziaływaniu podanych jednocześnie kilku leków, w wyniku którego zmienia się końcowy wynik działania niektórych z nich.

Niepożądana interakcja leków to terapeutycznie niepożądane działanie które może wystąpić podczas jednoczesnego zastosowania u chorego dwu lub więcej leków, polegające na osłabieniu lub nasileniu działania, pojawienia się objawów toksycznych lub jakościowo odmiennego od spodziewanego działania farmakologicznego.⁹

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących interakcji farmakokinetycznych pembrolizumabu z innymi lekami. Ze względu na fakt, że pembrolizumab jest usuwany z krążenia w wyniku przemian katabolicznych, nie przewiduje się występowania interakcji metabolicznych z innymi lekami²

Jednakże leczenie zgodnie z danym programem lekowym może wiązać się z wystąpieniem interakcji, których przyczyną są leki stosowane z pembrolizumabem w terapii skojarzonej.

Najważniejsze interakcje:

- Pemetrexet
 - ✓ równoczesne stosowanie NLPZ zmniejsza wydalanie pemetrexetu,
 - ✓ równoczesne stosowanie leków antybiotyków aminoglikozydowych, diuretyków pętlowych, związków platyny, może potencjalnie prowadzić do wydłużenia klirensu pemetreksedu.
- Pochodne platyny
 - ✓ Antybiotyki aminoglikozydowe oraz diuretyki pętłowe nasilają nefro- i ototoksyczność,
 - ✓ Ramiprilum-zaburzenia w obrazie morfologicznym.
- Paklitaksel
 - ✓ jest częściowo metabolizowany przez izoenzymy CYP2C8 i CYP3A4, ich inhibitory (np. ketokonazol, fluoksetyna, sok z grejpfruta) i induktory (np. karbamazepina, wyciąg z dziurawca, barbiturany) będą wpływały na zwiększenie toksyczności bądź osłabienie działania,
 - ✓ należy go zawsze podawać przed związkami platyny, co powoduje iż profil bezpieczeństwa jest taki sam jak w monoterapii gdyż związki platyny zmniejszają klirens paklitakselu.
- 5-fluorouracyl
 - ✓ tiazydowe leki moczopędne nasilają toksyczność na szpik kostny,
 - ✓ zwiększa stężenie fenytoiny w osoczu,
 - ✓ metronidazol zwiększa stężenie 5-fluorouracylu w osoczu,
 - ✓ kwas folinowy nasila toksyczność ale i zwiększa skuteczność.¹⁰

6. DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE IMMUNOTERAPII

Działania niepożądane są najczęściej skutkiem nadmiernego pobudzenia układu odpornościowego

- toksyczność skórna pod postacią wysypki (grudkowo-krostkowa, grudkowo-plamista, grudkowa, zespół Sweet'a- zespół zmian skórnych przebiegających często ze świądem, gorączką i podwyższeniem liczby białych krwinek, pokrzywka), świądu skóry, bielactwa, choć w rzadkich przypadkach może przybrać formę chorób pęcherzowych lub toksycznej martwicy naskórka, co stanowi potencjalne zagrożenie życia,
- niepożądane działania żołądkowo-jelitowe, mają najczęściej postać zapalenia jelita grubego lub/i biegunki. Biegunka może występować samodzielnie lub z towarzyszącym zespołem objawów (ból brzucha, radiologiczne i endoskopowe zmiany zapalne jelita grubego) w przebiegu zapalenia jelita grubego,
- niepożądane działania ze strony narządów układu wydzielania wewnętrznego, niedoczynność i nadczynność tarczycy, zapalenie tarczycy, zapalenie przysadki, a także niedoczynność nadnerczy,
- niepożądane działania ze strony wątroby, groźnym powikłaniem może być hepatotoksyczność,

- niepożądane działania płucne, może występować suchy kaszel, duszność i gorączka oraz rzadziej ból w klatce piersiowej. Wymienione objawy mogą być sygnałem zapalenia pęcherzyków płucnych.¹¹

7. PODSUMOWANIE

Pembrolizumab znalazł zastosowanie zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Na przestrzeni lat refundacja terapii pembrolizumabem w ramach programów lekowych (jeśli nie zostało zaznaczone inaczej, decyzje refundacyjne dotyczą produktu pembrolizumabu 25 mg/ml, 1 fiolka, 4 ml) przedstawiała się następująco :

Data	program	opis
01.07.2016	B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	Wg wskazań choroba zaawansowana –(50 mg, 1 fiolka)
01.05.2018	B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	Wg wskazań monoterapia
01.07.2018	B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	Wg wskazań choroba zaawansowana
01.01.2021	B.59 Leczenie chorych na czerniaka skóry lub błon śluzowych	Wg wskazań leczenie uzupełniające
01.01.2021	B.6 Leczenie chorych na raka płuca oraz międzybłoniaka opłucnej	Wg wskazań terapia skojarzona
01.09.2022	B.52 Leczenie płaskonabłonkowego raka narządów głowy i szyi	Wg wskazań monoterapia lub terapia skojarzona
01.03.2023	B.4 Leczenie chorych na zaawansowanego raka jelita grubego	Wg wskazań monoterapia
01.03.2023	B.58 Leczenie chorych na zaawansowanego raka przełyku i żołądka	Wg wskazań terapia skojarzona

Immunoterapia, w przeciwieństwie do tradycyjnej chemioterapii, nie działa bezpośrednio na komórki nowotworowe poprzez efekt toksyczny, ale reaktywuje odporność i naturalne siły obronne organizmu. Z tego powodu leczenie immunologiczne wiąże się wystąpieniem mniejszej liczby działań niepożądanych. Duża liczba prowadzonych badań klinicznych¹³ z zastosowaniem pembrolizumabu w wielu wskazaniach pozwala domniemywać, iż można spodziewać się jego kolejnych zastosowań. A po ewentualnej pozytywnej rekomendacji Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji pojawienia się nowego programu lekowego bądź rozszerzenia już istniejących. Immunoterapia to prężnie rozwijająca się forma leczenia, pojawiają się coraz to nowe cząsteczki przeciwciał monoklonalnych, a także ich koniugaty (czyli połączenia z lekiem) dające nadzieję wielu chorym na pokonanie choroby lub znaczne wydłużenie czasu przeżycia, zatem postawiona diagnoza w wielu przypadkach przestaje już być wyrokiem.

¹ [https://immuno-onkologia.pl/leki-czasteczki-immunoonkologiczne/Wybrane leki i cząsteczki immuno-onkologiczne_07 kw. 2019](https://immuno-onkologia.pl/leki-czasteczki-immunoonkologiczne/Wybrane_leki_i_czasteczki_immuno-onkologiczne_07_kw_2019) ;

Immunoterapia z użyciem przeciwciał monoklonalnych ukierunkowanych na szlak PD-1/PD-L1 w chorobach nowotworowych Aneta Malesa, Justyna Nowak Katarzyna Skórka, Marta Kar, Krzysztof Giannopoulos. Zakład Hematoonkologii Doświadczalnej, Uniwersytet Medyczny w Lublinie, praca poglądowa

² <http://www.ema.europa.eu>., Charakterystyka Produktu leczniczego

³ Program Lekowy w Praktyce Klinicznej. Dr hab. Agnieszka Zimmerman, Rafał Zimmermann. Wydanie 1. 2017

⁴ Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 20 kwietnia 2023 r. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 maja 2023 r. wraz z załącznikami.

⁵ <https://www.badaniaklinicznepolsce.pl/o-badaniach-klinicznych/podstawowe-informacje/dlaczego-prowadzi-sie-badania-kliniczne/>

⁶ <https://www.onkologia.bialystok.pl/search?q=badania+kliniczne>

⁷ Ustawa z dnia 07.10.2020 o Funduszu Medycznym

⁸ Warszawa, 26 kwietnia 2023 Komunikat Ministra Zdrowia w sprawie produktów leczniczych niepodlegających finansowaniu w ramach procedury ratunkowego dostępu do technologii lekowych

⁹ Farmakologia Kliniczna. Znaczenie w praktyce medycznej pod redakcją Krystyny Orzechowskiej-Juzwenko Wrocław 2020

¹⁰ Charakterystyki Produktów leczniczych <https://urpl.gov.pl/pl>

Interakcje z lekami stosowanymi w onkologii. Autorzy: Grzegorz Demski · Maria Wójcik-Jawień · Mirosława Demska. Płaska 2013

Farmacja kliniczna autorstwa Ulrich Jaehde, Charlotte Kloft, Roland Radziwill

¹¹ Co warto wiedzieć – Immunoterapia. Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej oraz Fundacja Tam i z Powrotem. Warszawa 2020

¹² Dane uzyskane od MSD Polska Sp. z o.o. oraz Obwieszczenia Ministra Zdrowia. w sprawie wykazu leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych wraz z załącznikami.

¹³ <https://immuno-onkologia.pl/immuno-onkologia-przelom-w-leczeniu-nowotworow/>