



Fixní kombinace LAG-3 a PD-1 inhibitorů

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D.

Klinika onkologie a radioterapie

LF a FN Hradec Králové

Klub mladých onkologů, 13.-15. 6. 2025, hotel Medlov

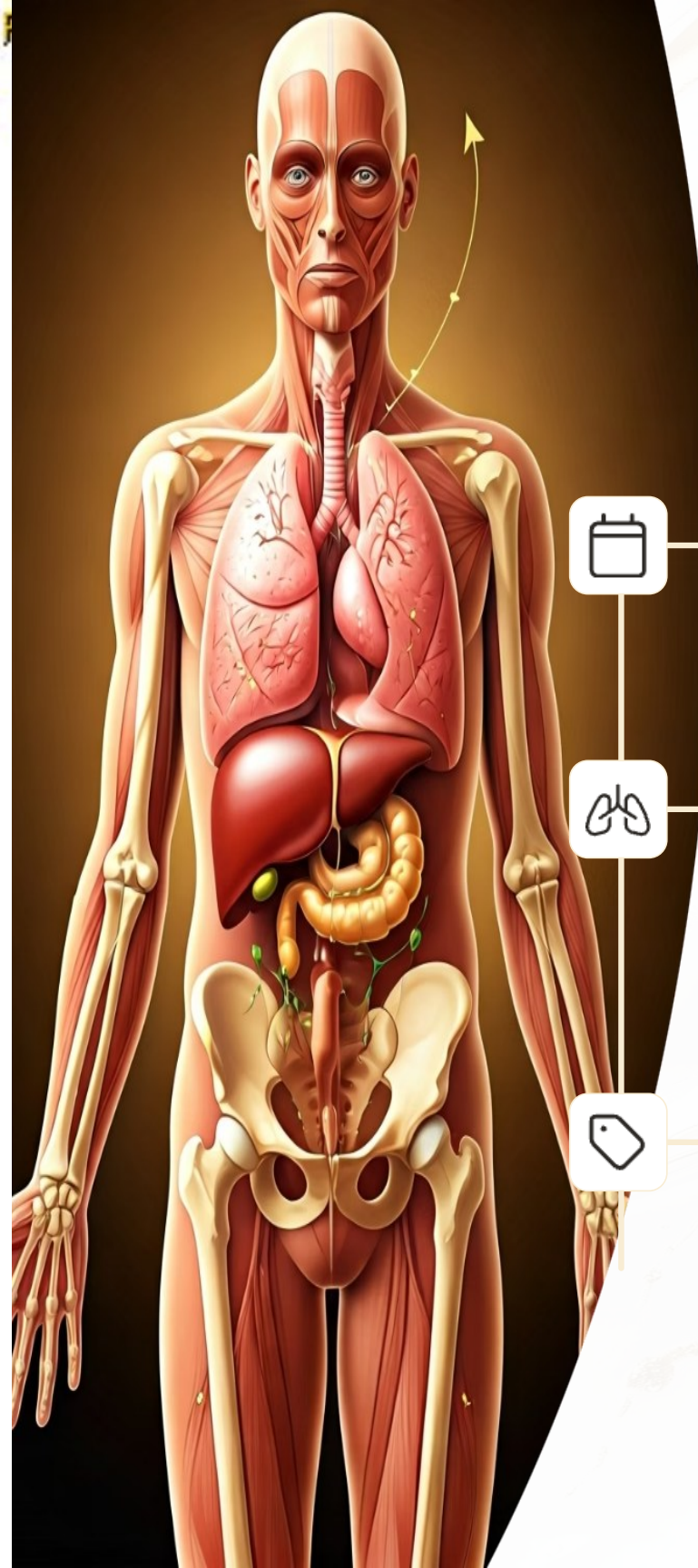


Generalizovaný melanom a přípravkem Opdualag

Představujeme 49letou pacientku s metastatickým melanomem

Nasazena byla léčba přípravkem Opdualag (nivolumab+relatlimab).
Průběh byl komplexní: počáteční progrese, stabilizace a následně výrazná regrese.





Anamnéza pacientky



Primární diagnóza

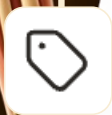
Maligní melanom P ramen, diagnostikován v roce 2019

- Superficiálně se šířící, Breslow 1,2 s ulcerací
- Definitivní: pT2bpN0(0/3SN)M0



Metastatické postižení

- Podkoží (extirpace 1/2024)
- Plíce, mnočetně podkoží, svaly, perikard



Vstupní hodnoty

LDH 4,09, exprese PD-L1 < 1% BRAF wt



Zahájení léčby přípravkem Opdualag 2/2024

Složení

Fixní kombinace nivolumabu (anti-PD-1) a relatlimabu (anti-LAG-3)

Dávkování

480 mg nivolumabu + 160 mg relatlimabu, aplikace každé 4 týdny intravenózně

Očekávaný efekt

30-45% pacientů dosahuje objektivní odpovědi, nižší toxicita než u kombinace nivolumabu s ipilimumabem

První přeshetření po 3M

Úplná regrese meta plic a parakardiální expanze ostatní
nález stacionární



Progrese onemocnění

Kontrolní CT po dalších 3 měsících

Zvětšení podkožních ložisek, dominantně paravertebrálně a L4
Koreluje s bolestmi v této oblasti

Rozhodovací proces

Zvážení změny léčby versus možná pseudoprogrese

Finální rozhodnutí

Pokračování v léčbě přípravkem Opdualag navzdory
radiologické progresi



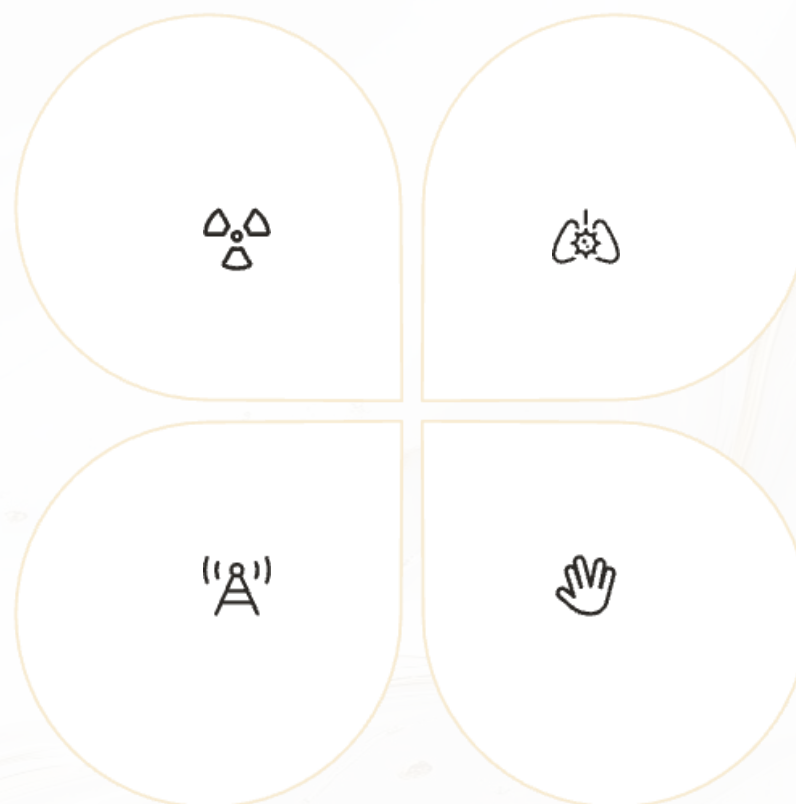
Přidání radioterapie

Radioterapie

meta paravertebrálně vlevo
+ meta vpravo v úrovni SI skloubení

Abskopální efekt

Možná systémová odpověď po lokální
radioterapii



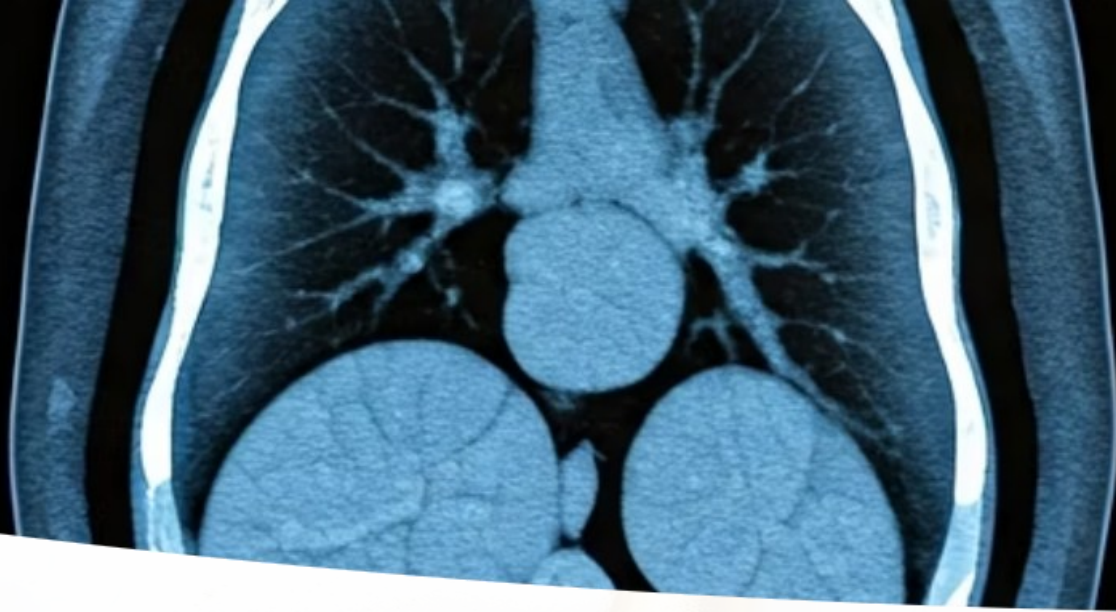
Technika radioterapie

VMAT

Počet polí / kyvů: 2 kyvy

Dávkování

10 x 6 Gy na obě oblasti



Dosažení regrese onemocnění

100%

Celková regrese v plicích a perikardiálně

CT kontrola po 3 měsících

100%

Paravertebrální ložisko

CT 10/2024

73%

Ložisko vedle L4

CT 5/2025



Dlouhodobá odpověď na léčbu přípravkem Opdualag®



Trvání odpovědi

Regrese přetrvává více než 14 měsíců



Stabilita onemocnění

Bez známek progresu při pravidelných kontrolách



Toxicita léčby

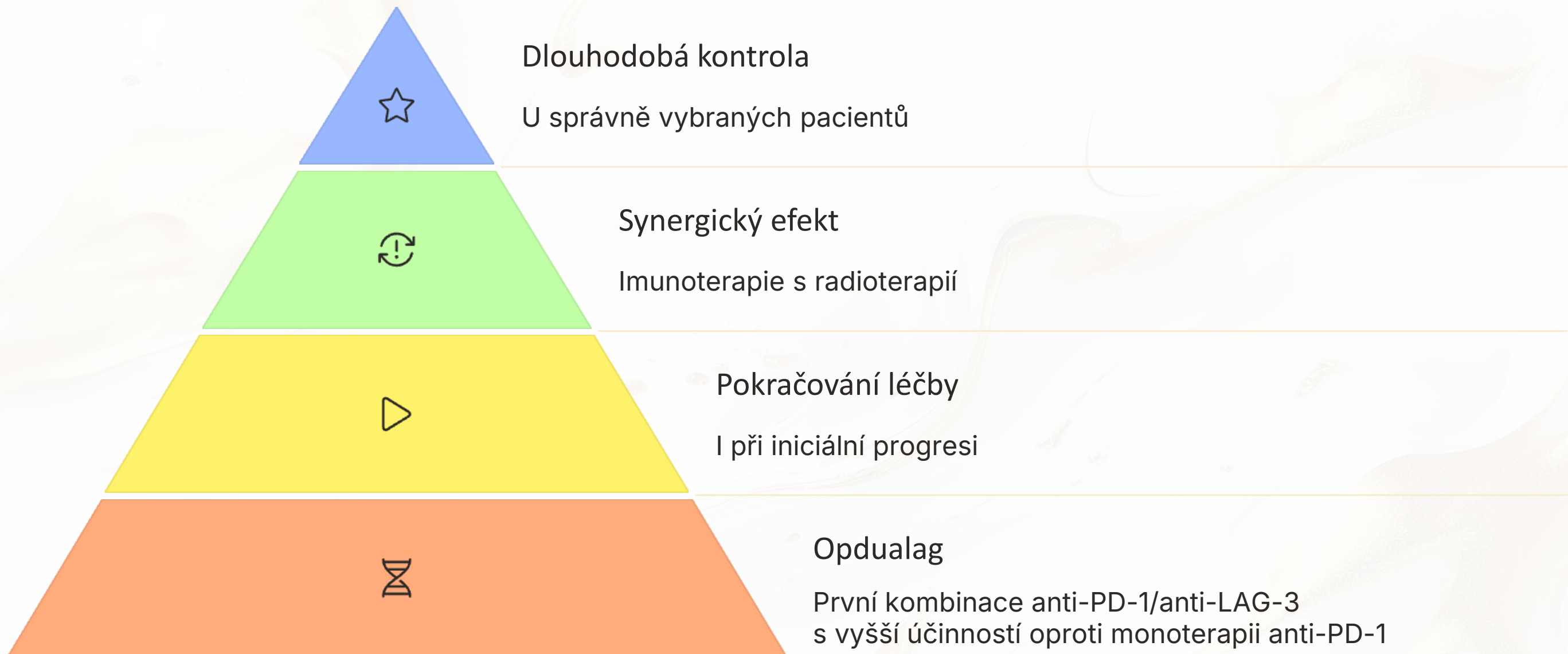
Minimální nežádoucí účinky (stupeň 1-2 Hypothyreosa, pruritus, Elevace ALT)



Kvalita života

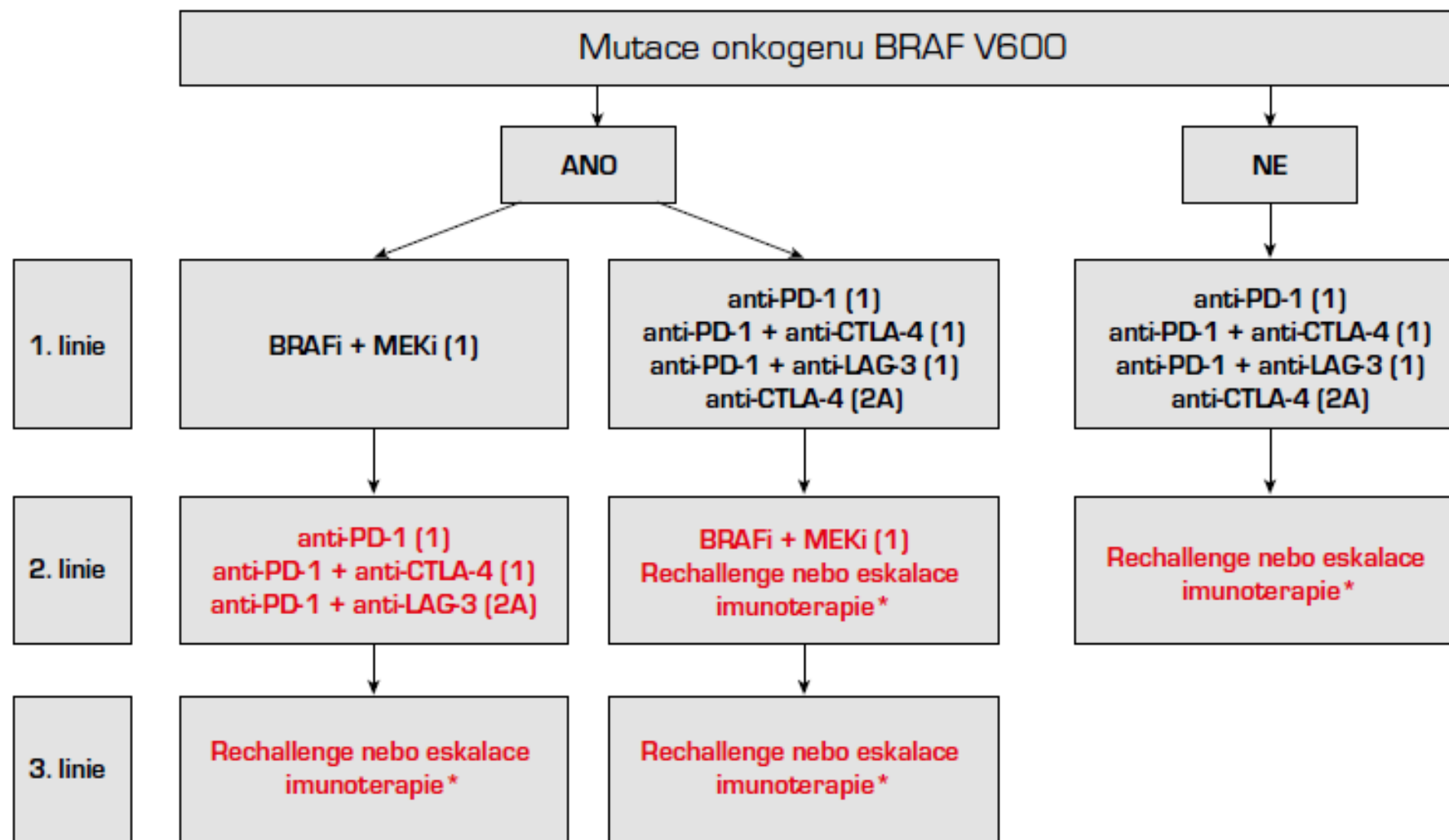
Po celou dobu aktivní, chodí do práce (lékařka)

Závěry a klinické implikace



Algoritmus pro M1 v ČR dle MK od 1.3.2025

Léčebný algoritmus pokročilého maligního melanomu (inoperabilní stadium III a IV)



Kombinovaná terapie versus monoterapie



V případě použití BRAF inhibitorů je otázka monoterapie vyřešena (účinnost, toxicita) ve prospěch kombinace BRAF + MEK inhibitoru



Předmětem dnešní přednášky není porovnávání BRAFi + MEKi s imunoterapií



Víme však: že preferovaná sekvence by měla být imunoterapie následně cílená terapie (DreamSeq, SeCombit)



Kombinovaná terapie versus monoterapie

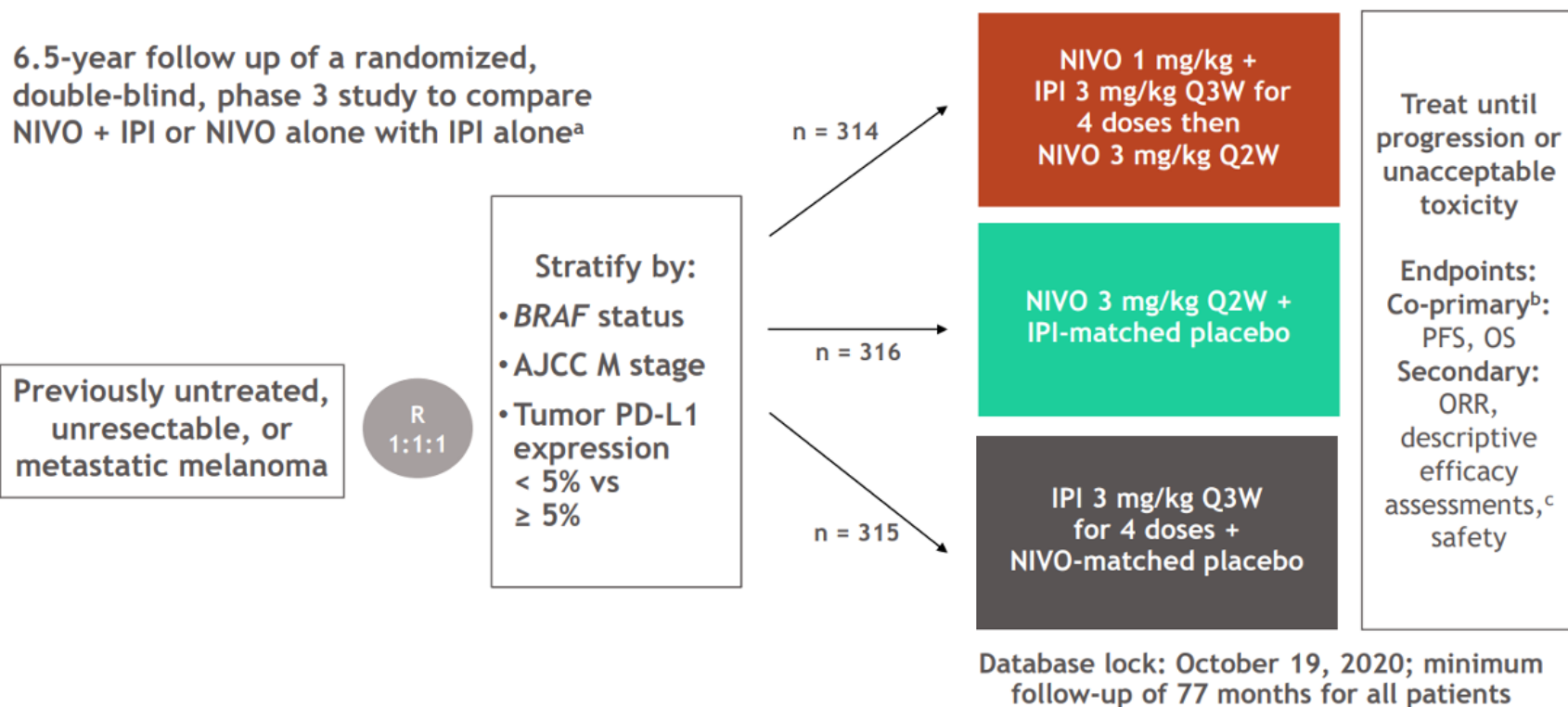
Pro imunoterapii je tato otázka mírně komplikovanější

- Na výběr máme:
 - Monoterapie anti-PD1 (nivolumab, pembrolizumab)
 - Kombinace anti-PD1 + anti-CTLA4 (nivolumab + ipilimumab)
 - Kombinace anti-PD1 + anti-LAG-3 (Opdualag[®])



CheckMate 067: study design

6.5-year follow up of a randomized, double-blind, phase 3 study to compare NIVO + IPI or NIVO alone with IPI alone^a

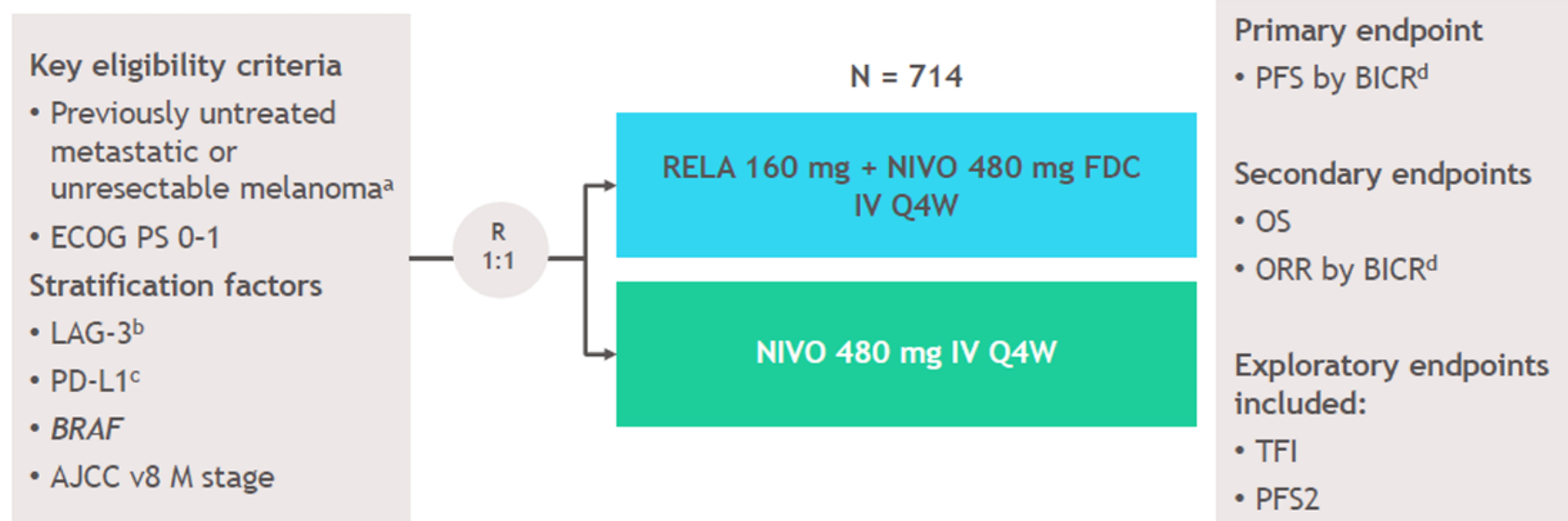


RELATIVITY-047

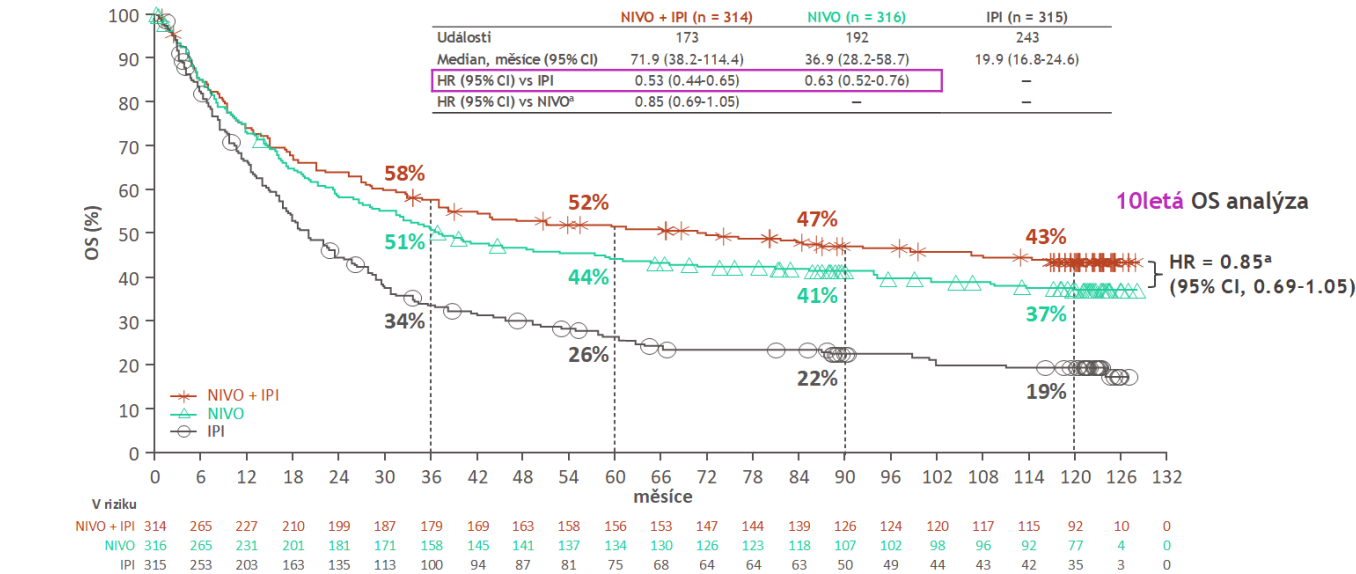
RELATIVITY-047

Study design

- **RELATIVITY-047** is a global, randomized, double-blind, phase 2/3 study



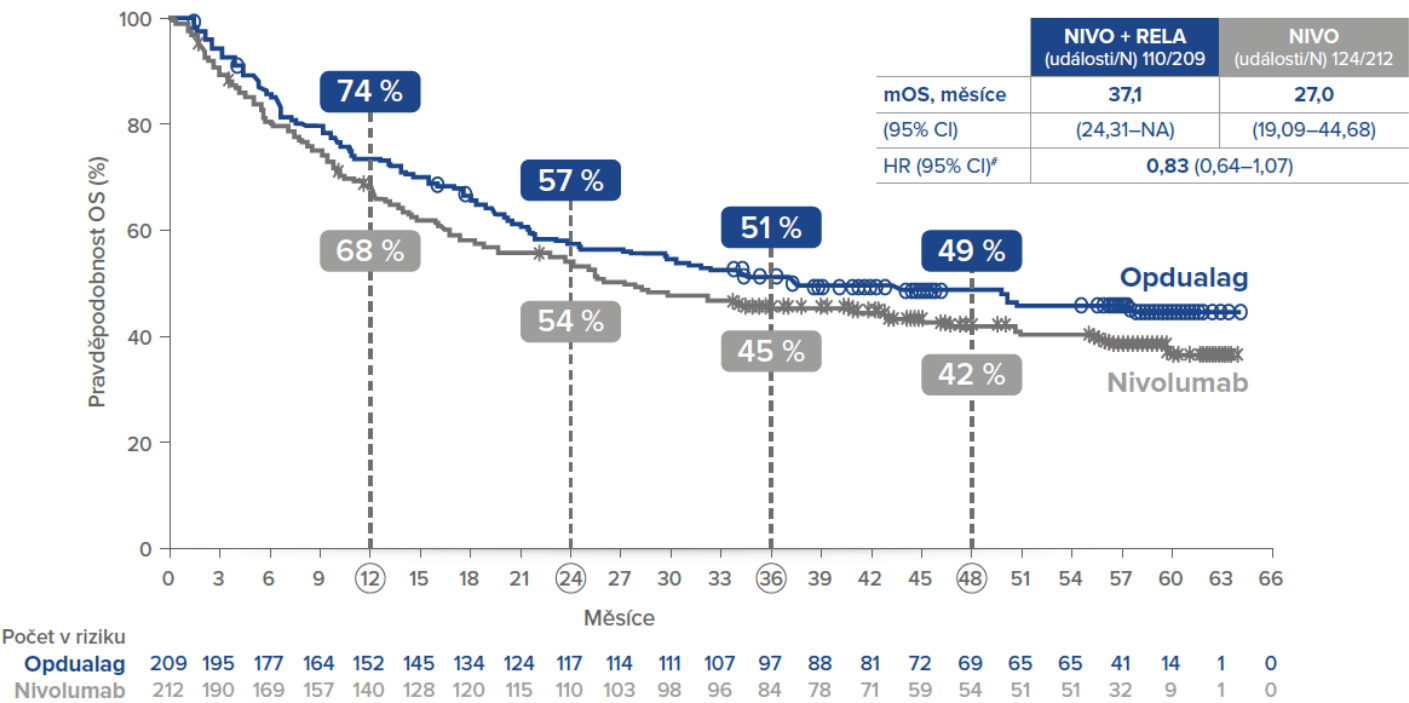
Celkové přežití (OS)



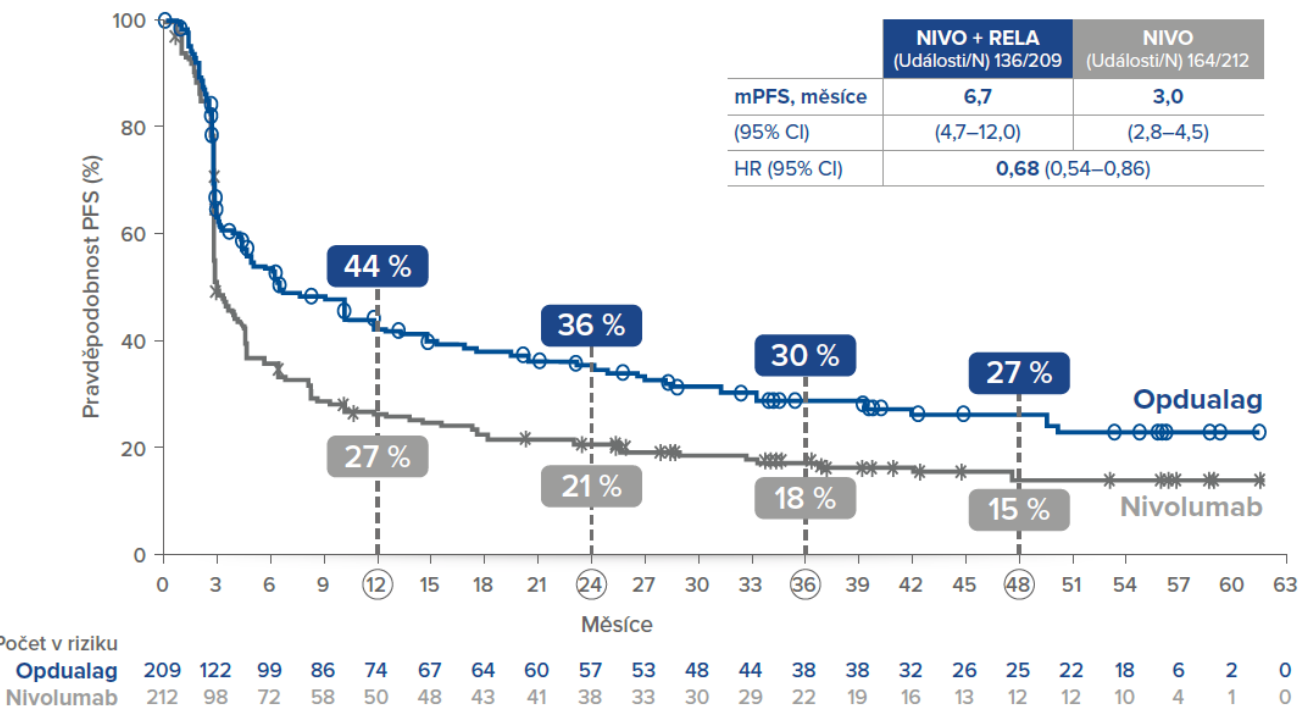
- Po 10 letech NIVO + IPI a NIVO mono kontinuálně přinášejí signifikantní a přetrvávající benefit v celkovém přežití

^aPopisné srovnání.

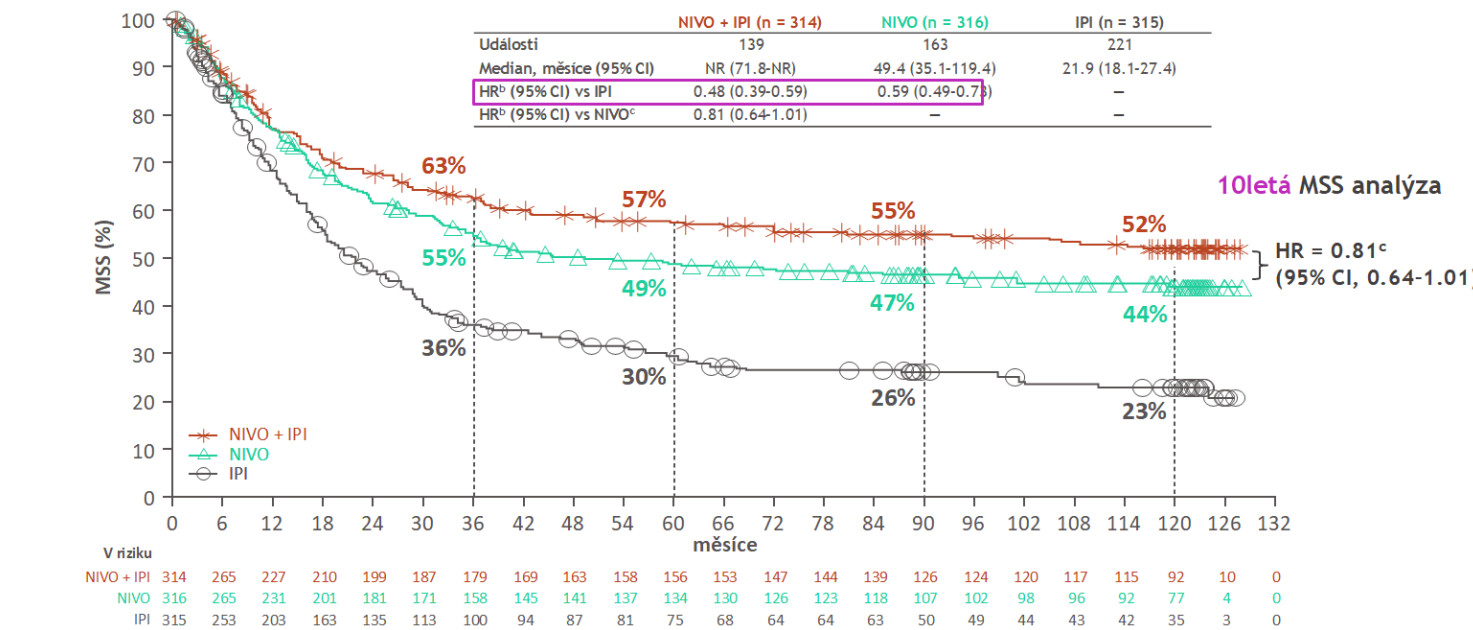
Celkové přežití (PD-L1 < 1 %)*



PFS dle BICR (PD-L1 < 1 %)



Melanom-specifické přežití (MSS)^a



- Medián MSS pro NIVO + IPI nebyl po 10 letech dosažen a liší se od OS (52 % vs 43 %)
- výsledky jsou konzistentní i v podskupinách dle BRAF mutace a exprese PD-L1

^aV post hoc popisné analýze je událost definována jako úmrtí pro melanom nebo euthanasie z důvodu progresu nemoci, ostatní typy úmrtí byly cenzorovány. ^bNestratifikováno. ^cPopisné srovnání.

Doba po příchodu přípravku Opdualag®

Hlavní otázkou je, kdo potřebuje monoterapii anti-PD1



Podmínky úhrady v ČR: **Elevace LDH**

Postiženy minimálně **2 orgánové soustavy**

Stadium minimálně **Iv b Slizniční melanom**

CNS postižení

Vysoké LDH

Bez jaterních metastáz

Slizniční / akrální melanom

BRAF mutace

Věk pod 75 let

Potenciální úvahy rozhodování pro tři možnosti:

Anti-PD-1 +
anti-CTLA-4

Anti-PD-1 +
anti-LAG 3

Anti-PD-1

Neaktivní autoimunitní nemoc

Fragilní pacient(ka)

Hůře spolupracující pacient

Ipilimumab +
nivolumab



Nivolumab



Pembrolizumab

Podmínky úhrady v ČR dle SÚKL ke dni 20.11.2024

PD-L1 negativní pacienti (**exprese <1.0 %**)

+ **NEJSOU** vhodní kandidáti pro kombinaci NIVO+IPI

Braf negativní

Jaterní metastázy

Bez mozkových metastáz

Melanom mimo akra sliznice

Věk nad 75 let

Nízké LDH



Nivolumab +
relatlimab



Úhrada



Děkuji za pozornost



▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Název přípravku: OPDUALAG 240 mg/80 mg koncentrát pro infuzní roztok.

Kvalitativní a kvantitativní složení: 1 ml koncentrátu pro infuzní roztok obsahuje 12 mg nivolumabu a 4 mg relatlimabu. **Terapeutická indikace:** OPDUALAG je indikován k léčbě první linie pokročilého (neresekovatelného nebo metastazujícího) melanomu u dospělých a dospívajících od 12 let s expresí PD-L1 na nádorových buňkách < 1 %. **Dávkování a způsob podání:** Pacienti mají být k léčbě přípravkem OPDUALAG vybíráni na základě exprese PD-L1 potvrzené validovaným testem. Doporučená dávka přípravku pro dospělé a dospívající od 12 let je 480 mg nivolumabu a 160 mg relatlimabu jednou za 4 týdny v intravenózní infuzi podávané po dobu 30 minut. Tato dávka je stanovena pro dospívající pacienty s tělesnou hmotností alespoň 30 kg. V léčbě přípravkem OPDUALAG se má pokračovat, dokud je pozorován klinický přínos nebo do doby, kdy přestane být léčba pacientem tolerována. Zvyšování ani snižování dávky se nedoporučuje. V závislosti na individuální bezpečnosti a snášenlivosti může být nutné odložení nebo ukončení dávkování. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění a opatření pro použití:** U nivolumabu v kombinaci s relatlimabem se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky vyžadující náležitou léčbu včetně nasazení kortikosteroidů a úpravy léčby. Současně se mohou vyskytnout imunitně podmíněné nežádoucí účinky postihující zároveň více než jeden orgánový systém. Pacienti mají být průběžně sledováni (minimálně 5 měsíců po poslední dávce), protože nežádoucí účinek přípravku OPDUALAG se může objevit kdykoli během podávání nebo po ukončení léčby. Podle závažnosti nežádoucího účinku má být přípravek OPDUALAG vysazen a mají se podat kortikosteroidy. Jestliže je pro léčení nežádoucího účinku použita imunosuprese kortikosteroidy, musí být po zlepšení dávka snižována postupně po dobu nejméně 1 měsíce. V případě závažných opakujících se imunitně podmíněných nežádoucích účinků a jakýchkoli život ohrožujících imunitně podmíněných nežádoucích účinků musí být přípravek OPDUALAG trvale vysazen. **Interakce s jinými léčivými přípravky:** Nivolumab a relatlimab jsou lidské monoklonální protilátky; proto u nich nebyly provedeny žádné studie interakcí. Protože monoklonální protilátky nejsou metabolizovány enzymy cytochromu P450 (CYP) nebo jinými enzymy metabolizujícími léčivé látky, nepředpokládá se, že by inhibice nebo indukce těchto enzymů současně podávanými léčivými přípravky měla vliv na farmakokinetiku relatlimabu či nivolumabu. Použití systémových kortikosteroidů a jiných imunosupresiv ve výchozím stavu, před zahájením léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem, je třeba se vyhnout z důvodu jejich potenciální interference s farmakodynamickou aktivitou přípravku. Nicméně systémové kortikosteroidy a další imunosupresiva mohou být použity po zahájení léčby nivolumabem v kombinaci s relatlimabem k léčbě imunitně podmíněných nežádoucích účinků. **Fertilita, těhotenství a kojení:** Účinek nivolumabu a/nebo relatlimabu na fertilitu mužů a žen není znám. Údaje o podávání nivolumabu v kombinaci s relatlimabem těhotným ženám jsou omezené. Na základě jejich mechanismu účinku a údajů ze studií na zvířatech může nivolumab v kombinaci s relatlimabem způsobit poškození plodu, když je podáván těhotným ženám. Podávání přípravku OPDUALAG se v těhotenství a u žen ve fertilním věku, které nepoužívají účinnou antikoncepci, nedoporučuje, pokud klinický přínos nepřevyšuje možné riziko. Není známo, zda se nivolumab a/nebo relatlimab vylučuje do lidského mateřského mléka. **Nežádoucí účinky*:** Nejčastější nežádoucí účinky jsou únava, muskuloskeletální bolest, vyrážka, artralgie, průjem, pruritus, bolest hlavy, nauzea, kašel, snížená chuť k jídlu, hypotyreóza, bolest břicha, vitiligo, horečka, zácpa, infekce močových cest, dušnost a zvracení. Nejčastější závažné nežádoucí účinky jsou adrenální insuficience, anemie, bolest zad, kolitida, průjem, myokarditida, pneumonie a infekce močových cest. Incidence nežádoucích účinků 3. až 5. stupně u pacientů s pokročilým (neresekovatelným nebo metastazujícím) melanomem byla 43 % u pacientů léčených nivolumabem v kombinaci s relatlimabem a 35 % u pacientů léčených nivolumabem. *Další nežádoucí účinky viz souhrn údajů o přípravku (SmPC).* **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem. Neotevřené injekční lahvičky lze uchovávat při kontrolované pokojové teplotě (do 25 °C) po dobu až 72 hodin. **Velikost balení:** Jedna injekční lahvička. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Dublin, Irsko. **Registrační číslo:** EU/1/22/1679/001. **Poslední revize textu:** 12/2024. **Před předepsáním si přečtěte úplný souhrn údajů o přípravku (SmPC).** **Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.** Přípravek je hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění od 1. 8. 2024. Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA) <https://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, www.bms.com/cz.