

ממדף התרופות

נועה נוי, רונית ר. גולד

שבמחלה מתקדמת עומד אחוז ההישרדות על 16% בלבד. עד לאחרונה, המענה התרופתי לחולים אלו היה מוגבל מאוד.

בהשוואה ל- vaccine control, בקרב חולים גרורתיים, גם באלה שמעולם לא טופלו וגם באלה שקיבלו טיפול קו ראשון ב- dacarbazine. מטופלים בעלי מוטציה BRAF V600 anti BRAF anti - נוסף - יכולו לנצל קו טיפולי נוסף - MEK, כטיפול משולב. בעלי המוטציה מהווים 40% מכלל המטופלים, מה שהותיר את יותר ממחצית החולים, עד לאחרונה, עם הקו הטיפולי המקובל - dacarbazine. שיעור הישרדות המשוך ל-dacarbazine עומד על 5.6-7.8 חודשים, כך שקיים צורך אמיתי למענה פרמקולוגי נוסף (Robert et al., 2015).

סרטן ריאה מסוג Non-small cell lung cancer היא הממאירות הממיתה השכיחה ביותר בעולם, וכאשר המחלה מתקדמת או גרורתית אפשרויות הטיפול מוגבלות. הטיפול הציטוטוקסי במחלה משפר את ההישרדות אך משך התגובה שלו קצר. למרות גילוי המוטציה באונקוגן EGFR והתאמת טיפול במעכבי טירוזין-קינאז (erlotinib, gefitinib), והשימוש בתרופות חוסמות קולטני ALK (crizotinib, ceritinib) בקרב בעלי חלבון ALK חיובי, העשייה המשמעותית נותרה לשפר את ההישרדות של מטופלים אלו. פרט לטיפול ב-docetaxel שאושר כטיפול קו שני בשנת 1999, אין לסוג גידול זה בשלב מתקדם וגרורתי מענה יעיל מבחינת רעילות ומבחינת תוצאות (Brahmer et al., 2015; Borghaei et al., 2015).

מנגנון

זיהוי הגידול על ידי מערכת החיסון בא לאחר הצגת האנטיגן של הגידול לתאי T, אשר שפעולם מוביל להשמדה של התאים הממאירים. התגובה החיסונית של תאי T מווסתת על ידי אותות המעוררים אותה או מעכבים אותה, כאשר בדרך ניצבות מולקולות אשר מהווה נקודות בקרה cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 **Checkpoints** (CTLA-4), programmed death-1 (PD-1), T-cell

OPDIVO®

שם מסחרי: OPDIVO®

מרכיב פעיל: NIVOLUMAB

התוויות:

מלנומה מתקדמת גרורתית או בלתי ניתחה. **סרטן ריאה גרורתי** מסוג non-small cell lung cancer, עם התקדמות או לאחר כישלון טיפול בכימותרפיה מבוססת פלאטינום.

סרטן כליה מתקדם מסוג clear cell, בחולים שקבלו טיפול אנטי-אנגיוגני בעבר.

מלנומה מתקדמת, גרורתית או בלתי ניתחה עם מאפיין BRAF V600 wild-type, לטיפול בתשלובת nivolumab + ipilimumab.

רקע

מלנומה היא סוג של סרטן עור, הנגרם מחלוקה בלתי מבוקרת של תאים מלנוציטיים. רוב גידולי המלנומה מתחילים בעור, אך הם יכולים גם להופיע כגידול ראשוני בעין, בכבד, במערכת העיכול, במערכת הלימפה ובמוח. מבין סוגי סרטן העור, מלנומה היא גורם התמותה העיקרי במדינות מפותחות. נכון להיום, שכיחות המלנומה העולמית ממשיכה לטפס וכך גם התמותה, המיוחסת למחלה גרורתית או בלתי ניתחה. מדי שנה מאובחנים כ-132,000 חולים חדשים, ומעריכים כי כ-48,000 בני אדם מתים מדי שנה כתוצאה ממלנומה. תקופת ההישרדות במלנומה משתנה עד מאד, בהתאם לשלב בו אובחנה. במחלה מקומית אחוז ההישרדות לחמש שנים עומד על 98%, בעוד

נועה נוי, RN, BA, אחות באשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי. noa.noy@hotmail.com

רונית ר. גולד, RN, MPA, רכות הדרכה אשפוז יום אונקולוגי, מרכז רפואי תל אביב ע"ש סוראסקי.

עובר אינדוקציה על ידי ציטוקינים (אינטרפרון, IL-4, IL-10) ומשפעל את PD-1 על גבי תאי T להקטין את פעילותם (down regulation). מהות הקשר בין PD-L1 ל-PD-1 הוא ליצור משוב שלילי, שמטרתו היא להגן על תאי הגוף מפני המערכת החיסונית בתגובה דלקתית ואוטואימונית. תאי הסרטן מנצלים את הקשר הזה כדי לחמוק מהפיקוח של תאי T.

בשונה מ-PD-L1 אשר מבוטא בצורה רחבה הרקמות, PD-L2 מוגבל למאקרופאגים ולתאים הדנדריטים, ולכן ליגנד זה משפיע פחות על הוויסות הפריפרי של תאי T. ברם, ביטוי יתר של PD-L2 ברקמת הגידול קשורה עם הישרדות נמוכה יותר בחולים שעברו הסרת גידול ריאתי מסוג NSCLC (Sundar et al., 2015).

nivolumab הוא נוגדן חד שבטי IgG4 מהונדס גנטית, ספציפי ל-PD-1 (programmed death1) הומאני. רוב הנוגדנים הקיימים בטיפול האונקולוגי הם מסוג IgG1, שלהם יותר תופעות של רעילות הקשורה בנוגדן עצמו.

nivolumab חוסם באופן סלקטיבי את מסלולי ה-PD1 בנקודת בקרה חיסונית ועל ידי כך מאפשר למערכת החיסונית לבצע את עבודתה ולמגר את תאי הגידול (איור 1). התרופה נקשרת ל-PD-1 בזיקה גבוהה וחוסמת את האינטראקציה שלו עם הליגנדים PD-L1 ו-PD-L2 (Robert et al., 2015; Sundar et al., 2015).

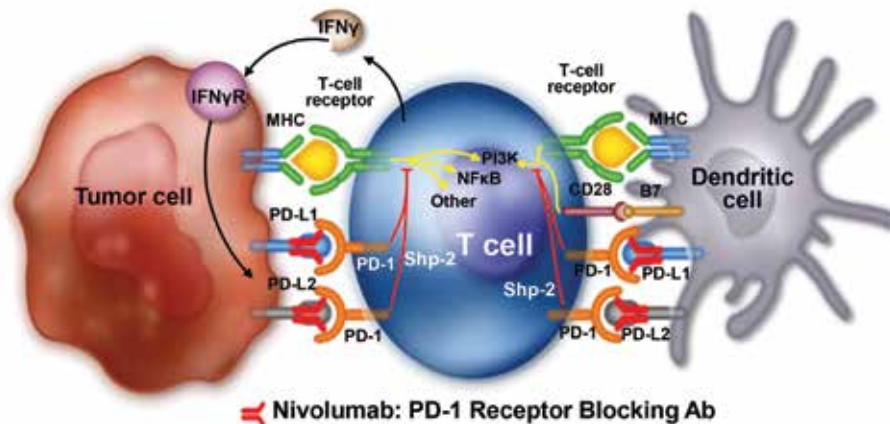
immunoglobulin- and mucin domain-3-containing molecule 3 (TIM3) lymphocyte-activation gene 3 (LAG3) and killer cell immunoglobulin-like receptor (KIR). מולקולות אלה קיימות במצב פיזיולוגי נורמלי, לשם הגנה בפני מחלות אוטואימוניות ודלקות. במצב של ממאירות - הפרעה בחלבוני בקרה אלו עלולה להביא להתחמקות של תאים ממאירים ממערכת החיסון, ולכן חלבונים אלה מהווים מטרה טיפולית (Sundar et al., 2015).

חלבון PD-1 מבוטא במספר תאים כגון: לימפוציטים T Natural killer - NK, T, תאי B, לימפוציטים CD4, CD8, regulatory cells - Tregs. ידוע כי ל-PD1 אינטראקציה עם שני ליגנדים - PD-L1 ו-PD-L2 (ligand 1/ligand 2), אשר מספרם על גבי תאי הגידול עולה בעקבות שחרור של אינטרפרון γ מתאי CD8. ממאירויות רבות יכולות ליצור את הליגנדים האלו. ליגנד PD-L1 מבוטא בתאי B, T, בתאים הדנדריטים ובמאקרופאגים, כאשר האחרונים מבצעים פאגוציטוזה של מולקולות ומציגים אותם כאנטיגן על שטח הפנים שלהם. תאים אלה, אשר נמצאים בכל הרקמות הנמצאות במגע עם הסביבה החיצונית (עור, אף, ריאה, קיבה, מעי), לאחר שהם מציגים אנטיגנים של הגידול נודדים לקשרי הלימפה, שם הם באים באינטראקציה עם תאי T ו-B ובעצם מתחילים את התגובה החיסונית כנגד תאי הגידול. כמות הליגנד PD-L1 עולה במגוון רחב של גידולים (upregulation), כמו כן הליגנד

איור 1: מנגנון הפעולה של Nivolumab

Nivolumab נקשר לקולטני PD-1 על תאי T ומשבש את האותות השליליים המועברים על ידי

PD-L1/PD-L2 במטרה להשיב את התפקוד האנטי-סרטני של תאי T.



Spigel et al., 2015

יעילות

בכל המחקרים שתוארו התגלה כי ל-nivolumab פרופיל בטיחות עדיף ופעילות אנטי סרטנית מבטיחה, בגידולים מוצקים בכלל ובמלנומה מתקדמת בפרט. במחקר פאזה שלישית נבדק ה-nivolumab על מטופלים עם מלנומה מתקדמת שלא טופלה בעבר. המחקר הראנדומלי, כפול סמיות נערך בקרב 418 מטופלים ללא מוטציה BRAF. nivolumab במינון של 3 מ"ג לק"ג מדי שבועיים, נבדק בהשוואה ל-dacarbazine (המשמש לרוב קו טיפול ראשון במלנומה ללא מוטציה BRAF), במינון של 1000 מ"ג ל- m2 מדי שלושה שבועות. תכלית המחקר היתה לבחון הישרדות כוללת (overall survival). היתה 72.9% ל-nivolumab לעומת 42.1% לכימותרפיה. חציון ההישרדות עד התקדמות המחלה (median progression free survival) היה 5.1 חודשים בקבוצת ה-nivolumab, אל מול 2.2 חודשים בקבוצת ה-dacarbazine. תוצאות המחקר הוכיחו כי ל-nivolumab שיעור תגובה גבוה יותר (40%) מהכימותרפיה (13.9%) (Robert et al., 2015).

במחקר ראנדומאלי בינלאומי, פאזה III, שבדק יעילות ובטיחות של nivolumab בהשוואה ל-docetaxel בקרב 582 מטופלים non squamous cell – Non small cell lung cancer, עם מחלה מתקדמת או גרורתית, שטופלו בעבר עם פלטינום, נמצא כי חציון ההישרדות הכוללת היה 12.2 חודשים בקרב מטופלים שקיבלו nivolumab לעומת 9.4 חודשים אצל מטופלים שקיבלו docetaxel. לאחר שנה אחת, אחוז ההישרדות הכוללת היה 51% לעומת 39% לטובת אלו שקיבלו nivolumab. שיעור התגובה היה 19% (nivolumab) לעומת 12% (docetaxel). למרות שחציון ההישרדות עד התקדמות המחלה היה 4.2 חודשים (docetaxel) לעומת 2.3 חודשים (nivolumab), כעבור שנה, שיעור הזמן עד התקדמות המחלה היה גבוה יותר בקבוצה שקיבלה nivolumab (19% לעומת 8% (Borghaei et al., 2015). במחקר ראנדומאלי בינלאומי, פאזה III, שבדק יעילות ובטיחות של nivolumab בהשוואה ל-docetaxel בקרב 272 מטופלים non squamous cell – Non small cell lung cancer, עם מחלה מתקדמת או גרורתית, שטופלו בעבר עם פלטינום, נמצא כי חציון ההישרדות הכוללת היה 9.2 חודשים בקרב מטופלים שקיבלו nivolumab לעומת 6 חודשים אצל מטופלים שקיבלו docetaxel. לאחר שנה אחת, אחוז ההישרדות הכוללת היה 42% לעומת 24% לטובת אלו שקיבלו nivolumab. שיעור התגובה היה 20% (nivolumab) לעומת 9% (docetaxel). חציון ההישרדות עד התקדמות המחלה היה 3.5 חודשים (nivolumab) לעומת 2.8 חודשים (docetaxel) (Brahmer et al., 2015).

תופעות לוואי

תופעות הלוואי השכיחות ביותר, בשלושת המחקרים שתוארו כללו: תשישות (16%-19%), גרד (17% רק במחקר במלנומה), בחילה (9%-16%), ירידה בתאבון (10%-11%).

באופן כללי, תופעות לוואי בדרגה 3-4 התרחשו ב- 11.7% מהמטופלים שקיבלו nivolumab במחקר שבדק טיפול ב-nivolumab לעומת 17.6% dacarbazine (Robert et al., 2015). במחקרים של NSCLC שבדקו nivolumab לעומת docetaxel, תופעות לוואי בדרגה 3-4 התרחשו בקרב 7%-10% מהמטופלים שקיבלו nivolumab לעומת 55%-54% אצל מטופלים שקיבלו docetaxel (Brahmer et al., 2015; Borghaei et al., 2015).

תופעות לוואי ייחודיות:

מערכת הנשימה

Immune mediated pneumonitis - במחקרים שתוארו לעיל, הופיעו מקרים בודדים של מחלה ריאתית אינטרסטיציאלית המערבת את פרנכימת הריאה, בשכיחות של 0.9%-3.4%. התסמינים הופיעו בין 25 ימים ל- 3.5 חודשים מתחילת מתן nivolumab. יש לנטר סימנים וסימפטומים. הטיפול בפנאומוניטיס הוא באמצעות קורטיקוסטרואידים מסוג פרדניזון במינון של 1-2mg/kg/day או סטרואיד אחר השקול למינון זה. מפנאומוניטיס בדרגה שנייה יש צורך להפסיק את הטיפול עד להטבה ושיפור בסימפטומים. בדרגה 3-4 יש להפסיק את הטיפול לאלתר.

מערכת העיכול

Immune mediated colitis בהגדרתו הופיע אצל 2.2% מהמשתתפים במחקר. יש לשלול סיבות נוספות לשלשול. התופעות נצפו מחודש לאחר תחילת הטיפול ועד חצי שנה. הטיפול הוא באמצעות קורטיקוסטרואידים מסוג פרדניזון במינון של 1-2mg/kg/day או סטרואיד אחר השקול למינון זה. כאשר הקוליטיס בדרגה 2-3 יש להפסיק את הטיפול עד להטבה במצב, מדרגה 4 יש להפסיק לצמיתות.

Immune mediated hepatitis - עלייה בתפקודי כבד נצפו אצל 1.1% מהמטופלים שקיבלו nivolumab, אשר טופלו בסטרואידים במינונים גבוהים (פרדניזון במינון של 40 מ"ג לפחות), עם שיפור ברמות תפקודי הכבד לאחר 4-15 ימים מתחילת נטילת הסטרואידים. על פי ההנחיות יש צורך לדחות טיפול בהפטיטיס מדרגה שנייה, ובדרגות 3-4 יש להפסיק את מתן התרופה.

מערכת השתן

נצפתה עלייה בקראטינין ב-13% מהמטופלים שקיבלו nivolumab, אולם נפריטיס והפרעות כליתיות שונות

מקורות

משרד הבריאות, אגף הרוקחות. (2015). [http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/PerutTrufa.asp?Reg_Number=153 55 34333 00&safa](http://www.old.health.gov.il/units/pharmacy/trufot/PerutTrufa.asp?Reg_Number=153%2055%2034333%2000&safa)

Borghaei, H., Paz-Ares, L., Horn, L., Spigel, D. R., Steins, M., Ready, N. E., . . . Brahmer, J. R. (2015). Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine*, 373, 1627-1639. DOI: 10.1056/NEJMoa1507643

Brahmer, J. R., Reckamp, K. L., Baas, P., Crinò, L., Eberhardt, W. E. E., Poddubskaya, E., . . . Spigel, D. R. (2015). Nivolumab versus docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *New England Journal of Medicine*, 373:123-135. DOI: 10.1056/NEJMoa1504627

Drugs in perspective: Opdivo (nivolumab). <http://www.fda.gov/oc/ohrt/formulary-journal/modernmedicine.com/formulary-journal/news/drugs/perspective>

FDA action and updates. "FDA approves Opdivo for advanced melanoma". Food and Drug Administration. December 22, 2014. Full prescribing information, Reference ID: 3677021

Robert, C., Long, G. V., Brady, B., Dutriaux, C., Maio, M., Mortier, L., . . . Ascierto, P. A. (2015). Nivolumab in previously untreated Melanoma without BRAF mutation. *The New England journal of medicine*, 372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082.

Sundar, R., Cho, B. C., Brahmer, J. R., & Soo, R. A. (2015). Nivolumab in NSCLC: latest evidence and clinical potential. *Therapeutic Advances in Medical Oncology*, 7(2), 85-96. doi: 10.1177/1758834014567470

Spigel, D. R., Reckamp, K. L., Rizvi, N. A., . . . Brahmer, J. R. (2015, June). A Phase III Study (CheckMate 017) of Nivolumab (Anti-Programmed Death-1) vs Docetaxel in previously treated advanced or metastatic Squamous (SQ) Cell Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC). Paper presented at the 2015 ASCO Annual Meeting, Chicago, IL.

כתוצאה מפעילות יתר של המערכת החיסונית, נצפו ב-0.7% מהמקרים. גם כאן הטיפול הוא סטרואידים במינון גבוה.

בלוטת התריס

היפואריתירואידיזם אובחן ב-8% מהמטופלים כתוצאה מהטיפול ב-nivolumab. התופעה החלה כחודש עד 3 חודשים לאחר תחילת הטיפול. לא קיימת המלצה בנוגע לשינויים במינון במקרה זה, אך כמובן שיש צורך לתת מענה תרופתי לבעיה האנדוקרינית שהתפתחה.

אופן המתן

אופדיבו ניתנת ישירות לווריד במשך 60 דקות. אין לנער את בקבוקון התרופה או את התמיסה המוכנה. יש לערות בסטנטול PVC, דרך פילטר (low protein bind) שנע בין 0.2-1.2 מיקרומטר.

יש לערות את התמיסה המוכנה תוך 4 שעות מרגע הכנתה. אין צורך בפרה-מדיקציה.

בדיקות דם נלקחות לפני כל טיפול לצורכי מעקב: ספירת דם, כימיה ותפקודי בלוטת התריס.

לתרופה אין התוויות נגד.

מחקר המתקיים בארץ: שלב III, אקראי, גלוי-תווית להערכת הטיפול המשלב nivolumab + ipilimumab בהשוואה לטיפול בודד (מונותרפיה) באמצעות sunitinib, בקרב חולי סרטן מתקדם או גרורתי של שלפוחית השתן שלא טופלו קודם לכן.