

Reálně dostupné novinky v imunoterapii pohledem klinického onkologa pracujícího v ČR

Ondřej Kubeček, Jindřich Kopecký

Klinika onkologie a radioterapie LF a FN Hradec Králové

Imunoterapie je v současné době již plně etablovanou léčebnou modalitou v onkologii. Jedná se stále o relativně novou léčebnou metodu, s níž bylo největšího pokroku dosaženo v léčbě maligního melanomu. S postupem času se však imunoterapie začíná uplatňovat i v rámci léčby dalších nádorů, a to nejen solidních, ale i hematologických. Tento přehledový článek se zaměřuje na současné novinky na poli imunoterapie za posledních pět let, které mají reálné využití v českém prostředí.

Klíčová slova: imunoterapie, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, avelumab.

Real-accessible novelties in immunotherapy from the perspective of a medical oncologist working in the Czech Republic

Immunotherapy is currently a fully established treatment modality in oncology. It is still a relatively new treatment option which has made the most considerable progress in the therapy of malignant melanoma. Immunotherapy has been widely used in the therapy of both solid and hematological malignancies during the last decade. This review is focused on the most recent innovations in the field of immunotherapy, which have been made during the last five years and are currently available in the Czech Republic.

Key words: immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, cemiplimab, avelumab.

Úvod

Vliv imunitního systému na průběh nádorového onemocnění byl a stále je předmětem zájmu. Postupně byly objevovány a objasňovány nejen jednotlivé kroky a příčiny vzniku nádorů a jejich růstu, ale současně docházelo k objasňování dílčích mechanismů zasahujících do imunitního systému.

Již na začátku 20. století přišel Paul Ehrlich s myšlenkou, že imunitní systém může hrát důležitou roli v boji proti nádorovému onemocnění (1). V průběhu dalších let pak byla postupně definována teorie imunitního dohledu nad nádory, tzv. immunosurveillance (2), která byla v 90. letech 20. století transformována v aktuálně uznávanou teorii nádorové imunoeditace (3). V současnosti je únik imunitnímu systému považován za jeden ze základních rysů nádorového onemocnění (4).

Tak, jak docházelo k postupnému zlepšování porozumění komplexním interakcím mezi imunitním systémem a nádorem, bylo možné zaměřit se na kritické regulační prvky imunitního systému s cílem dosažení vyšší účinnosti, specifity, a tím i lepšího bezpečnostního profilu léků modulujících imunitní systém. Objev monoklonálních protilátek a současně porozumění molekulárním interakcím mezi nádorovými buňkami a imunitním systémem na úrovni tzv. kontrolních bodů imunity (immune checkpoints) umožnily renesanci imunoterapie jako léčebné modality v onkologii. A dnes je tomu již více než deset let, kdy byl schválen první lék modulující imunitní reakci na úrovni těchto kontrolních bodů – ipilimumab (5).

V průběhu posledních deseti let se stala imunoterapie hitem onkologické léčby, a to napříč celým spektrem nádorových onemoc-

nění. Nádorová imunoterapie byla v roce 2013 prohlášena největší průlomovou událostí roku (6) a v roce 2018 obdrželi James Allison a Tasuku Honjo Nobelovu cenu v oboru fyziologie a medicíny za průlomové posunutí v myšlení dosud zažitého paradigmatu, týkajícího se imunitní reakce.

V současné době je imunoterapie ve světě považována za standardní metodu léčby u nádorů kůže, močového traktu, plic, hlavy a krku, prsu, a řady hematologických malignit. Postupně přibývá indikací nejen pro jednotlivé nádory, ale dochází i ke změně postavení imunoterapie z původně čistě paliativní léčby, k použití v rámci léčby adjuvantní a neoadjuvantní. Na druhou stranu je však reálná dostupnost imunoterapie celosvětově odlišná. V ČR je léčba podmíněna úhradovou vyhláškou. Ta ale zaostává za novými poznatky z klinických studií a od schválení

KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jindřich Kopecký, Ph.D., jindrich.kopecky@fnhk.cz

Klinika onkologie a radioterapie, FN Hradec Králové, Sokolská 581, 500 05 Hradec Králové

Cit. zkr: Onkologie 2020; 14(5): 199–204

Článek přijat redakcí: 14. 8. 2020

Článek přijat k publikaci: 10. 9. 2020

léčby americkými i evropskými institucemi má prodlevu mnohdy v řádu let. Následující článek je zaměřen na reálně dostupné nové indikace checkpoint inhibitorů v posledních pěti letech v českém prostředí.

Melanom

Imunoterapie je v současné době hlavní léčebnou metodou u pacientů s generalizovaným maligním melanomem. Byl to právě tento nádor, který byl a stále ještě je vlajkovou lodí demonstující účinnost imunoterapie. Ipilimumab zde jako první checkpoint inhibitor (cílicí na kontrolní bod CTLA-4, Cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) prokázal svoji účinnost (5) a byl následován dalšími checkpoint inhibitory cílenými na receptor buněčné smrti (PD-1) – nivolumabem a pembrolizumabem (7, 8). Novinkou je v České republice možnost použití kombinace anti-PD-1 a anti-CTLA-4 (9), kterou můžeme považovat za standard léčby v první linii generalizovaného melanomu bez ohledu na přítomnost mutace *BRAF*.

Přínos imunoterapie u generalizovaného maligního melanomu je především v dlouhodobě trvající léčebné odpovědi. Z analýz prospektivních i retrospektivních studií se ukazuje, že v průběhu prvních třech let dochází k ustálení křivky přežití, a to bez ohledu na použitý preparát. Postupně došlo ke zlepšení pětiletého přežití z 18 % pro ipilimumab (10), k přibližně 44 % pro pembrolizumab a nivolumab (9, 11). Dosud nejlepších výsledků je dosahováno při použití kombinace nivolumabu a ipilimumabu, při které je pětileté přežití více než 50 % (9). Kombinace dvou checkpoint inhibitorů je sice vysoce efektivní, je však vykoupena vyšší toxicitou. V 55 % případů byly pozorovány nežádoucí účinky stupně 3 a 4 (12).

Jedním z dilemat současné doby je v léčbě metastatického melanomu pomocí checkpoint inhibitorů otázka, zda je výhodnější zahájit léčbu kombinovanou terapií, nebo monoterapií. Pro toto rozhodnutí nemáme v současné době dostatek dat. Oba přístupy mají své výhody, ale i slabiny. Je vždy nutno vycházet z aktuálního stavu pacienta, jaký máme u daného pacienta cíl, zhodnotit rizika samotné léčby a vzít v potaz i přání pacienta. Ve světle nových poznatků lze kombinovanou léčbu doporučit u některých skupin pacientů, a to zejména při vyšší hodnotě laktátdehydrogenázy (LDH) a nízké expresi

PD-L1 nebo u slizničních melanomů. Ukázalo se totiž, že benefit přidání ipilimumabu k nivolumabu je výraznější při nízké expresi PD-L1 a naopak se stírá, pokud exprese přesahuje 5 % (13). Další skupinou pacientů, kde je jistě indikována kombinovaná imunoterapie, jsou pacienti s metastatickým asymptomatickým postižením CNS. Použití kombinace anti-CTLA-4 a anti-PD-1 protilátek (14–16) je další cestou, jak zlepšit prognózu těchto pacientů. Léčebná odpověď se zde pohybuje okolo 40 % pro kombinovanou léčbu a 20 % pro monoterapii. V obou případech bylo dosaženo kompletní odpovědi mozkových metastáz u více než 10 % pacientů. Horších výsledků dosahovali pacienti, kteří byli předléčeni (např. *BRAF* inhibitory), měli leptomeningeální rozesev či symptomatické projevy související s postižením CNS (16).

Novinkou v léčbě metastatického maligního melanomu, která nás české onkology opět přiblížila ke světovému standardu, je možnost použití nivolumabu ve druhé linii. Dle úhradové vyhlášky je nivolumab v monoterapii aktuálně hrazen v léčbě lokálně pokročilého neresekovatelného nebo metastatického melanomu, který již byl léčen systémovou protinádorovou léčbou pro inoperabilní, pokročilé či metastatické onemocnění, za kumulativního splnění podmínek uvedených v úhradové vyhlášce. Přesto, že se jedná o velmi pozitivní zprávu pro pacienty s maligním melanomem, staví nás jako klinické onkology před další dilema, a tím je výběr vhodného preparátu do první linie. Vzhledem k tomu, že cytostatickou léčbu lze v této indikaci dnes považovat za obsoletní, přichází v potaz pouze možnost sekvence ipilimumabu s nivolumabem, případně cílené terapie s nivolumabem u pacientů s přítomnou mutací genu *BRAF*.

Co se týká první možnosti, sekvence ipilimumabu/nivolumabu, je toto použití vzhledem k výsledkům ipilimumabu v první linii spíše jen hypotetické. Doposud máme k dispozici pouze výsledky nerandomizované klinické studie fáze 2 pro nivolumab a ipilimumab (17). Podíl pacientů s objektivní léčebnou odpovědí v této studii byl vyšší u sekvence nivolumab/ipilimumab (41 % vs. 20%). Medián celkového přežití pro sekvenci nivolumab/ipilimumab zatím nebyl dosažen, zatímco medián přežití pro sekvenci ipilimumab/nivolumab činil 16,9 měsíců (95 % CI 9,2–26,5). Ukazuje se, že vyššího jednoletého přežití je dosaženo opět při sekvenci nivolumab/

ipilimumab (76 %, (95 % CI; 64–85) vs. 54 %, (95 % CI; 42–65)). I na základě těchto dat je zjevné, že sekvence ipilimumab/nivolumab není nejlepší volbou. Bohužel obrácený postup, tedy použití ipilimumabu po selhání nivolumabu, popřípadně pembrolizumabu, nemá ukotvení v úhradové vyhlášce.

Reálná situace k použití nivolumabu ve druhé linii nastává v momentu, kdy dojde k selhání cílené terapie (*BRAF* + *MEK* inhibitory) v rámci první linie. Mluvíme tedy o podskupině pacientů s prokázanou mutací genu *BRAF*. Přestože se jistě jedná o posun v možnostech léčby maligního melanomu a tato sekvence je celosvětově používána, musíme si přiznat, že není podpořena tak pevnými důkazy. V současné době neexistuje jediná randomizovaná studie, která by přinesla výsledky srovnávající sekvenci cílená léčba/immunoterapie oproti sekvenci imunoterapie/cílená léčba. V současnosti stále ještě probíhá nábor do klinické studie EA6134, která má za cíl posoudit účinnost sekvence léčby *BRAF/MEK* inhibitory s kombinací imunomodulační terapií anti-CTLA4/anti-PD-1 a obráceně (18).

Ze subanalýz či retrospektivních hodnocení však víme, že se jedná o účinnou sekvenci. Data o účinnosti anti-PD-1 protilátek po cílené terapii máme ze studie KEYNOTE-006, kde byla hodnocena také podskupina pacientů, kteří dostávali jako předchozí léčbu inhibitor *BRAF* a prokázala vyšší efektivitu pembrolizumabu v porovnání s ipilimumabem (11). Retrospektivní studie srovnávající sekvenci přístupy (immunoterapie/cílená léčba versus cílená léčba/immunoterapie) neprokázala statisticky významný rozdíl v mediánu OS (27,5 měsíce oproti 40,3 měsíce; $p=0,71$). Nejvíce profitovala ze sekvence cílená léčba/immunoterapie skupina pacientů, u které byl PFS na první linii léčby delší než 6 měsíců. Tito pacienti pak měli lepší léčebnou odpověď na imunoterapii (34 % vs. 15 %) (19).

Hlavním problémem imunoterapie tak zůstává fakt, že doposud neexistuje jakýkoliv prediktivní faktor, který by nám pomohl v rozhodování, zda v léčbě maligního melanomu jako první zvolit imunoterapii, nebo léčbu *BRAF/MEK* inhibitory. V rámci klinických studií bylo opakovaně zjištěno, že pacienti s normální hodnotou LDH mají lepší přežití oproti pacientům s elevací LDH. Nicméně LDH v tomto případě nelze považovat za faktor prediktivní, ale prognostický, a to jak pro duální blokádu *BRAF/MEK*, tak pro imunoterapii.

Poslední oblastí, kde bylo dosaženo velkého posunu v léčbě maligního melanomu, je adjuvantní terapie. Prognózu pacientů s lokalizovaným onemocněním po kompletním odstranění primárního tumoru ovlivňuje významně hloubka invaze (dle Breslowa) a zejména postižení regionálních lymfatických uzlin. Pětileté přežití u maligního melanomu stadia IA dosahuje 97 %, zatímco u stadia IIIC, tedy chirurgicky stále řešitelného onemocnění, je pětileté přežití pouze 40 % (20). Do nedávné doby představoval jedinou možnost adjuvantní léčby interferonem α , a to i přesto, že byl již několik let považován v podstatě za toxické placebo.

Etablováním checkpoint inhibitorů u pacientů s generalizovaným maligním melanomem došlo ke zvýšení zájmu o tyto léky i v adjuvantní léčbě. Na základě randomizovaných studií je v současné době zlatým standardem použití anti-PD-1 monoklonální protilátky – pembrolizumabu a nivolumabu (21, 22). V České republice máme v současné době možnost podávat adjuvantně nivolumab. Ve studii fáze 3 (CheckMate 238) byl porovnáván ipilimumab 10 mg/kg s nivolumabem 3 mg/kg u pacientů po kompletní resekci maligního melanomu stadia IIIB-IV (21). Přežití bez recidivy v jednom roce bylo 70,5 % pro nivolumab ve srovnání s 60,8 % ve skupině pacientů léčených ipilimumabem. Terapie nivolumabem vedla ke snížením rizika úmrtí či recidivy onemocnění o 35 %. Důležitou informací je fakt, že léčba nivolumabem byla spojena s významně nižším výskytem nežádoucích účinků a pouze u 9,7 % pacientů musela být léčba přerušena. V současné době probíhají další klinické studie pro adjuvantní léčbu. Jedná se například o studie porovnávající účinnost vysokodávkovaného interferonu s ipilimumabem v dávce 10 a 3 mg/kg (Intergroup E1609), nebo s pembrolizumabem (studie SWOG). Jiné studie zkoumají účinky ostatních checkpoint inhibitorů v monoterapii či v kombinaci, jako například studie KEYNOTE-054 (pembrolizumab versus placebo), či studie CheckMate 915 (kombinace ipilimumab plus nivolumab vs. samotný nivolumab).

Vzhledem k nedávno schválené úhradě kombinace dabrafenib/trametinib u pacientů po kompletní resekci maligního melanomu stadia III, který nese mutaci genu *BRAF*, nastává i v tomto případě dilema, zda preferovat cílenou léčbu či imunoterapii. Výše zmíněná kombinovaná léčba prokázala

superioritu oproti placebo v rámci klinické studie COMBI-AD (23). Nemáme však k dispozici prospektivní studie, které by oba dva přístupy srovnávaly ani data celkového přežití u adjuvantní imunoterapie (studie CheckMate 238 a KEYNOTE-054). Při srovnávání obou adjuvantních přístupů se ukazuje, že v průběhu prvního roku dochází k vyššímu počtu relapsu u pacientů s imunoterapií. Naopak v průběhu dalších let je procento relapsů dvojnásobné u cílené terapie. Nicméně při hodnocení výsledků při tří a pětiletém sledování se zdá, že jak cílená terapie, tak imunoterapie dosáhne plateau fáze pro míru relapsu, která se drží okolo 50–60 %. Snížení absolutního rizika relapsu se zdá být u imunoterapie i kombinované cílené léčby obdobné (15–20%). V rámci subanalýzy studie COMBI-AD bylo zjištěno, že pacienti s vysokou mutační náloží (tumor mutation burden) měli menší benefit z cílené terapie, obzvláště pokud měli IFN γ signature nižší než medián (24). Tito pacienti by mohli naopak více profitovat z adjuvantní imunoterapie. Dalším z faktorů při rozhodování může být také rozdílný toxikologický profil. U kombinace dabrafenib/trametinib je vyšší riziko toxicity grade 3–4, která má však spíše krátkodobý charakter. Naproti tomu je imunoterapie spojena s menším rizikem toxicity, která však může být dlouhodobá, v některých případech i doživotní.

Obecně ale můžeme říci, že vzájemné, byť nepřímé porovnání dosažených výsledků je velmi problematické nejen kvůli odlišnému rozložení pacientů na základě *BRAF* mutace (*BRAF* mutovaní pacienti v COMBI-AD vs. *BRAF* mutovaní i nemutovaní v CheckMate 238 a KEYNOTE-054), ale i z důvodu odlišného vstupního stadia onemocnění (stadium IIIA-C v COMBI-AD a KEYNOTE-054 vs. stadium IIIB-IVM1a-c v Checkmate 238) a zvoleným komparátorům (aktivní terapie ipilimumabem v CheckMate 238 vs. placebo ve zbylých dvou studiích).

Metastatický renální karcinom

V urogenitálním traktu, a především pak u světlolobuněčného karcinomu ledviny (RCC), se za poslední léta rozšířily možnosti léčby vedle chemoterapie a cílené terapie o použití imunoterapie.

Vše odstartovalo využití nivolumabu ve druhé a vyšší linii léčby na základě klinické studie CheckMate 025 (25). V současné době jsou známy také výsledky pro použití imunoterapie v první linii, a to jak pro kombinaci anti-PD1 monoklonální protilátky s anti-CTLA-4 nebo cílenou

terapií (26, 27), tak i pro kombinaci anti-PD-L1 monoklonální protilátky s cílenou terapií nebo s anti-VEGF monoklonální protilátkou (28, 29).

V České republice je v současné době novinkou možnost podávat kombinaci nivolumabu s ipilimumabem v první linii u pacientů se světlolobuněčným renálním karcinomem ve střední a špatné prognostické skupině.

Výsledky kombinované imunoterapie v první linii léčby mRCC byly závislé na prognostické skupině. U středního a vysokého rizika nebyl medián OS pro nivolumab/ipilimumab dosažen. Pro sunitinib činil medián OS 26 měsíců. S imunoterapií bylo dosahováno takřka dvojnásobného počtu objektivních odpovědí (ORR). Naopak u pacientů v dobré prognostické skupině bylo dosahováno dvojnásobného počtu ORR v rameni se sunitinibem (26). Avšak počet kompletních odpovědí byl i v dobré prognostické skupině dvojnásobný pro kombinovanou imunoterapii a je nutné podotknout, že zatím nebylo dosaženo mediánu přežití ani v jednom rameni (30). Je tedy spíše otázkou času, jakým způsobem se bude vyvíjet stav těchto pacientů, kdy důležitým údajem bude i to, za jakou dobu bude nutné zahájit další linii léčby.

Je tedy vidět, že v současné době máme pro léčbu v první linii k dispozici široký výběr preparátů (pazopanib, sunitinib, cabozantinib, kombinace nivolumabu s ipilimumabem). Otázkou tedy zůstává, jaký preparát zvolit v první linii, která významně ovlivní také výběr ve druhé a následujících liniích. A to nejen z důvodů medicínských, ale také s ohledem na úhradovou vyhlášku, která určuje, jakým preparátem musí či nesmí být pacient léčen v předchozí linii terapie. Vzhledem k tomu, že preparáty pro léčbu ve druhé, eventuálně vyšší linii byly zavedeny do praxe dlouho před příchodem nových léků včetně imunoterapie, stávají se tyto podmínky obsoletní a není možné očekávat, že bude provedena studie, která by tuto situaci zkoumala.

Nicméně i z čistě medicínského hlediska není na otázku, jaký preparát použít v první linii, ani v době medicíny založené na důkazech vždy jednoduché odpověď. Ne vždy máme k dispozici data srovnávající přímo jednotlivé preparáty. Jediné, co můžeme říci je, že pro střední a špatnou prognostickou skupinu pacientů je terapie sunitinibem inferiorní vůči použití nivolumabu v kombinaci s ipilimumabem (26), samotnému

cabozantinibu (31), či kombinaci atezolizumabu s bevacizumabem (29). Avšak pro srovnání s dalšími preparáty mezi sebou nemáme žádné randomizované klinické studie.

V poslední době přibývá stále více důkazů o tom, že v budoucnosti nebudeme řešit otázku, zda v první linii podávat tyrozinkinázový inhibitor (TKI) či imunoterapii, ale zda není vhodnější léčbu zahájit kombinací TKI a imunoterapie. V současné době máme pro tento přístup již data z klinické studie fáze 3 pro kombinaci pembrolizumabu s axitinibem (27). Tato kombinace prokázala u nepředléčených pacientů s renálním karcinomem statisticky významné zlepšení OS, PFS a ORR. Určitou nevýhodou této a dalších probíhajících studií je skutečnost, že srovnávacím lékem je sunitinib. Zůstává tedy prozatím nezodpovězena otázka, zda by bylo dosaženo této statistické významnosti i vůči cabozantinibu či imunoterapii samotné. Dalším faktorem stěžujícím výběr je i ta skutečnost, že pacienti v klinické studii nemusí vždy odpovídat pacientům z reálné praxe. V neposlední řadě je otázka volby léčebné strategie ovlivněna také zkušenostmi a osobními preferencemi nejen lékaře, ale i samotného pacienta.

Existují však klinické situace, kdy je na základě dostupných klinických dat možné preferovat použití kombinované imunoterapie. Jedná se především o situaci, kdy je v nádorové tkáni přítomna sakromatoidní složka. U této podskupiny pacientů bylo dosahováno téměř trojnásobně lepších léčebných odpovědí při použití imunoterapie v porovnání se sunitinibem. Kompletní odpovědi bylo dosaženo u 18 % pacientů s imunoterapií, zatímco ve skupině se sunitinibem 0 % (32). Je nepochybné, že skupinou pacientů profitující z kombinované imunoterapie, jsou ti, kteří spadají do špatné prognostické skupiny. V současné době se totiž v ČR jedná spolu s cabozantinibem o jedinou smysluplnou léčbu, která je pro tuto skupinu pacientů hrazena. Podobně jako v případě maligního melanomu je vhodné o kombinované imunoterapii uvažovat při metastatickém postižení CNS, protože se podobně jako u melanomu jedná o léčbu s dobrým potenciálem účinnosti (33).

Nemalobuněčný karcinom plic

Nemalobuněčný karcinom plic (NSCLC) je jedním z nejčastějších onkologických onemocnění v ČR a bohužel zaujímá i přední příčky

mortality (34). I přes pokroky v systémové onkologické léčbě dosažené v poslední době se stále jedná o onemocnění s nepříznivou prognózou. Na druhou stranu díky etablování checkpoint inhibitorů do léčby NSCLC, se tato situace do určité míry zlepšila.

V současné době je možné v léčbě NSCLC použít následující checkpoint inhibitory: atezolizumab (anti-PD-L1), nivolumab a pembrolizumab (anti-PD-1).

Ačkoliv máme již data pro použití imunoterapie v první, druhé a vyšší linii léčby NSCLC, a to jak pro samotnou imunoterapii, tak kombinaci s chemoterapií, je jejich aktuální úhrada v ČR jen zlomkem jejich reálného potenciálu. Kromě podmínek, které souvisejí s imunoterapií samotnou, jako jsou odpovídající laboratorní nálezy, absence probíhající léčby kortikosteroidy či nepřítomnost autoimunitního onemocnění (s určitými výjimkami), jsou zde podmínky specifické pro samotný NSCLC. Pembrolizumab je možné podávat v první linii u pacientů s metastazujícím NSCLC v případě, že nádor exprimuje ve ≥ 50 % PD-L1 a v případě neskvamózního karcinomu je současně nutné vyloučit EGFR/ALK aberace. Atezolizumab a nivolumab jsou v monoterapii hrazeny k léčbě lokálně pokročilého (stadium IIIb) nebo metastatického NSCLC u pacientů, kteří byli léčeni předchozí chemoterapií. V případě neskvamózního NSCLC je nutné opět vyloučit aberace EGFR/ALK.

Léčba pembrolizumabem v první linii byla schválena na základě výsledků studie fáze 3, KEYNOTE-024 (35). Pembrolizumab byl hodnocen u pacientů, kteří dosud nebyli léčeni chemoterapií a měli expresi PD-L1 ≥ 50 %. Byl podáván každé tři týdny v dávce 200 mg po dobu maximálně 24 měsíců a srovnáván byl s chemoterapií obsahující platinu dle volby zkoušejícího. V případě progresu onemocnění na chemoterapii bylo těmto pacientům dovoleno přejít na léčbu pembrolizumabem. Vyřazovacím kritériem pro účast ve studii bylo kromě přítomnosti aberace genů *EGFR* nebo *ALK* také ozáření v oblasti hrudníku dávkou větší než 30 Gy v předchozích 26 měsících. Ačkoliv OS nebyl primárním cílem, je tento parametr důležitým faktorem pro každou onkologickou terapii. U pacientů léčených v první linii pembrolizumabem bylo dosaženo více jak dvojnásobného prodloužení OS oproti chemoterapii (30,0 vs. 14,2 měsíců) (36). A to i přesto, že 82 pacientů ze 151 zařaze-

ných v rameni s chemoterapií přešlo při progresi do ramene s pembrolizumabem. Důležitou zprávou z této studie byla nejen účinnost samotného pembrolizumabu, ale i jeho bezpečnostní profil, který byl oproti chemoterapii příznivější. Nežádoucí účinky spojené s léčbou stupně 3 a výše se vyskytly u 31,2 % pacientů léčených pembrolizumabem a u 53,3 % pacientů v rameni s chemoterapií (36).

Fakt, že omezení léčby pembrolizumabem vrámci první linie na pacienty s expresí PD-L1 ≥ 50 % je minimálně diskutabilní, ukazuje klinická studie KEYNOTE-042, která měla podobný design jako KEYNOTE-024 (37). Jejím hlavním cílem byl OS, a to u pacientů s expresí PD-L1 < 50 %. Výsledky této studie ukázaly, že účinnost pembrolizumabu je zachována i při expresi PD-L1 < 50 %. Na druhou stranu je nutné přiznat, že rozdíly v OS nebyly tak markantní jako v případě studie KEYNOTE-024. U pacientů, u kterých byla prokázána PD-L1 exprese alespoň v rozmezí 1–49 %, je vhodné pomýšlet na možnost kombinované chemoimunoterapie, která zde prokázala svoji účinnost (38). Jedná se o další krok k zlepšení prognózy pacientů s NSCLC. Na základě aktualizovaných dat pro pacienty léčených kombinací chemoterapie (pemetrexed-platinový derivát s pembrolizumabem) pro neskvamózní NSCLC se ukazuje, že chemoimunoterapie má stále takřka dvojnásobně delší PFS (9 vs. 4,9 měsíců) i OS (22 vs. 10,7 měsíců), a to bez ohledu na míru exprese PD-L1 a přítomnosti jaterních nebo mozkových metastáz (39). Podobně v případě skvamózního NSCLC je kombinace chemoterapie (karboplatina s paklitaxelem) a pembrolizumabu účinnější než samotná chemoterapie. Ačkoliv jsou numericky tyto výsledky mírně horší než pro neskvamózní NSCLC, jedná se stále o významný posun pro prognózu těchto pacientů (40). Při interpretaci výsledků je nutné dodat, že pacienti v rameni s samotnou chemoterapií mohli přejít po ukončení indukční fáze chemoterapie v případě progresu do ramene s pembrolizumabem.

Přínosem pro léčbu metastatického NSCLC bylo i etablování imunoterapie do druhé a vyšší linie. V ČR je možné v této indikaci použít nivolumab či atezolizumab.

Pro nivolumab byly stěžejní výsledky dvou studií fáze 3, CheckMate 017 pro skvamózní typ (41) a CheckMate 057 pro neskvamózní typ (42) NSCLC. V obou případech byl nivolumab srovnáván s docetaxelem po selhání standardní chemoterapie v rámci 1. linie založené na cisplatio-

vém dubletu. V obou studiích byl hlavním cílem OS. Jednoleté přežití bylo 42 % vs. 24 % a 51 % vs. 39 % pro skvamózní, respektive neskvamózní typ NSCLC (41, 42). A ačkoliv procento přežívajících pacientů v delším sledování klesalo, rozdíl mezi nivolumabem a docetaxelem byl konstantní pro dvou- (43), tří- (44), čtyř- (45) a pětileté přežívání (46), který se pohyboval mezi 10–15 %. Podobně jako u melanomu či světlobuněčného renálního karcinomu se ukazuje, i když v menším objemu, že od 3. roku dochází k tzv. plateau fázi.

Na rozdíl od pembrolizumabu a nivolumabu je atezolizumab monoklonální protilátka cílená proti PD-L1. Vysoká aktivita atezolizumabu byla pozorována zejména u nádorů s vysokou expresí PD-L1 a/nebo přítomností tumor infiltrujících lymfocytů. V současné době má v ČR úhradu pouze pro léčbu NSCLC ve druhé linii. Registrace a úhrada tohoto preparátu vychází z výsledků klinické studie fáze 3 (OAK) (47), kde byl srovnáván s docetaxelem u pacientů po selhání jedné až dvou linií chemoterapie. Studie potvrdila významný benefit prodloužení OS při použití atezolizumabu bez ohledu na to, zda se jednalo o skvamózní či neskvamózní typ NSCLC. A ačkoliv byl potvrzen prediktivní význam exprese PD-L1, kdy největšího benefitu z léčby atezolizumabem dosáhli pacienti s nádory s nejvyšší expresí PD-L1 (OS 20,5 vs. 8,9 měsíce), z léčby atezolizumabem profitovali i pacienti s nádory s nízkou nebo nedetekovanou expresí PD-L1 (OS 12,6 vs. 8,9 měsíce). Stejně tak jako v dalších klinických studiích s imunoterapií u nádorů plic byl profil nežádoucích účinků přívětivější pro imunoterapii.

Hodgkinův lymfom

Příkladem toho, že imunoterapie není jen doménou léčby solidních tumorů, je možnost použít v ČR nivolumab k léčbě recidivujícího či rezistentního klasického Hodgkinova lymfomu (HL). Použití je však podmíněno předchozí léčbou pomocí autologní transplantace kmenových buněk s či bez následné léčby brentuximab vedotinem.

Donedávna bylo standardem léčby HL relabujícího po autologní transplantaci podání brentuximab vedotinu a eventuálně zvažování následné alogenní transplantace kmenových buněk u mladých pacientů. Avšak v současné době se do popředí zájmu dostává imunoterapie. Použití nivolumabu je založeno na výsledcích klinické studie fáze 2 (CheckMate 205) (48), kde byla hlavním cílem míra léčebné odpovědi. Nivolumab dosahoval od počátku vysokých

léčebných odpovědí, a to přes 60 % (48) a udržel si tuto vysokou léčebnou odpověď i při delším sledování (49). I v případě nivolumabu se ukázal příznivý bezpečnostní profil, který nijak nevybočoval obvyklému průběhu a profilu nežádoucích účinků známých z léčby solidních tumorů.

Nádory hlavy a krku

Léčba časných nádorů hlavy a krku je podobně jako u ostatních nádorů založena na mezioborové spolupráci, kde se kombinuje léčba chirurgická, radioterapie a případně chemoterapie. Nicméně v případě rekurentních či metastazujících karcinomů hlavy a krku je léčba založena zejména na systémové léčbě, která se do nedávné doby skládala především z cytostatik jako např. cisplatina a 5-fluorouracil nebo cílené léčby (cetuximab). Po selhání prvoliniové léčby je prognóza pacientů s nádory hlavy a krku velmi nepříznivá. Díky imunoterapii však u těchto pacientů došlo k významnému zlepšení prognózy. V současné době můžeme v ČR imunoterapií léčit pacienty se skvamózním karcinomem hlavy a krku (s omezením na karcinom dutiny ústní, faryngu a laryngu), u kterých došlo k progresi v průběhu nebo do šesti měsíců po ukončení léčby založené na platinových derivátech a kteří nebyli v minulosti léčeni cetuximabem.

Bezpečnost a účinnost nivolumabu byla v této indikaci hodnocena v rámci klinické studie CheckMate 141 (50), kde primárním cílem bylo OS. Při dlouhodobějším sledování byla potvrzena superiorita nivolumabu oproti chemoterapii. Dvouleté přežívání bylo takřka třikrát vyšší v rameni s nivolumabem (17 % vs. 6 %) (51). Účinnost nivolumabu byla nezávislá i na faktorech jako je expresí PD-L1 a HPV status. Naopak i při dlouhodobém sledování byl zachován příznivější profil nežádoucích účinků pro nivolumab oproti chemoterapii.

Na příkladu nádorů hlavy a krku je opět vidět kontrast mezi výsledky klinických studií a limitací léčby v reálné praxi dané úhradovou vyhláškou. Ačkoliv vyšší účinnost nivolumabu oproti chemoterapii byla prokázána u pacientů bez ohledu na předléčenost cetuximabem (52), lze tuto léčbu v našich podmínkách poskytnout jen pacientům, kteří doposud cetuximabem léčeni nebyli.

Karcinom z Merkelových buněk

Karcinom z Merkelových buněk je raritním onemocněním, avšak v případě metastatického onemocnění má extrémně nepříznivou

prognózu s letalitou vyšší než u generalizovaného maligního melanomu. Donedávna byla léčba metastatického karcinomu z Merkelových buněk (MCC) založena na chemoterapii. Ve světle nových informací o patogenezi a zapojení imunitního systému u tohoto onemocnění se do popředí dostává léčba checkpoint inhibitory. Jediným dostupným checkpoint inhibitorem pro tuto indikaci v ČR je avelumab, a to pro pacienty bez předchozí systémové terapie.

Avelumab je monoklonální protilátka inhibující PD-L1 na nádorových buňkách. Svoji účinnost prokázal v léčbě pacientů s relabujícím/refrakterním metastatického MCC (53), u kterých byla dosažena ORR 33 %, z toho 10 pacientů dosáhlo kompletní odpovědi (CR) a 19 pacientů parciální odpovědi (PR) (54, 55). Avelumab však prokázal účinnost také u nepředléčených pacientů s metastatickým MCC posuzovanou v rámci části B klinické studie Javelin Merkel 200. Jedná se zatím rané výsledky s krátkou dobou sledování (medián 5,1 měsíců) a relativně malým souborem pacientů (39 z plánovaných 112). U pacientů, kteří měli dobu sledování minimálně 3 měsíce (29 pacientů), bylo stanoven PFS 93% (95 % CI, 61–99%) a u těch, kde byla doba sledování alespoň 6 měsíců (14 pacientů) byl PFS 83 %. V rámci této časné analýzy byl stanoven medián PFS 9,1 měsíců (56). Nebyly hlášeny žádné nové nežádoucí účinky.

Závěr

Posun v léčbě nádorových onemocnění není jen kvantitativní ve smyslu prodloužení délky života, ale dochází často i ke zlepšení jeho kvality s ohledem na snížení toxicity léčby. A ačkoliv se může zdát, že pokrok v léčbě nádorů je v ČR pomalý, tak i přesto je zde nepopiratelný posun týkající se náhledu regulačních autorit na použití imunoterapie v onkologii. O tom svědčí implementování nových léků a indikací v posledních letech. Nicméně i tak je ze stran klinických onkologů stále vyšší poptávka po používání imunoterapie v léčbě onkologických onemocnění, a to především v souladu s výsledky nových klinických studií.

Na závěr můžeme popřát našim pacientům, aby se dostali co nejdříve k moderní léčbě, která ve většině případů přináší významné zlepšení jejich vyhlídek na přežití a nám, abychom nemuseli neustále obhajovat oprávněnost této léčby před různými autoritami, ale mohli se soustředit na samotného pacienta a jeho potřeby.

LITERATURA

1. Ehrlich P. Ueber den jetzigen Stand der Karzinomforschung. *Nederlands Tijdschrift Voor Geneeskunde* 1909; 5: 273–290.
2. Burnet FM. The concept of immunological surveillance. *Prog Exp Tumor Res* 1970; 13: 1–27.
3. Dunn GP, Bruce AT, Ikeda H, et al. Cancer immunoediting: from immunosurveillance to tumor escape. *Nat Immunol* 2002; 3(11): 991–998.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144(5): 646–674.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(8): 711–723.
6. Couzin-Frankel J. Breakthrough of the year 2013. *Cancer immunotherapy*. *Science* 2013; 342(6165): 1432–1433.
7. Larkin J, Lao CD, Urba WJ, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab in Patients With BRAF V600 Mutant and BRAF Wild-Type Advanced Melanoma: A Pooled Analysis of 4 Clinical Trials. *JAMA Oncol* 2015; 1(4): 433–440.
8. Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of Pembrolizumab With Tumor Response and Survival Among Patients With Advanced Melanoma. *Jama* 2016; 315(15): 1600–1609.
9. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *New England Journal of Medicine* 2019; 381(16): 1535–1546.
10. Maio M, Grob JJ, Aamdal S, et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol* 2015; 33(10): 1191–1196.
11. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019; 20(9): 1239–1251.
12. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(14): 1345–1356.
13. Larkin J, Hodi FS, and Wolchok JD Combined Nivolumab and Ipilimumab or Monotherapy in Untreated Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 373(13): 1270–1271.
14. Tawbi HA-H, Forsyth PAJ, Algazi AP, et al. Efficacy and safety of nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) in patients with melanoma (MEL) metastatic to the brain: Results of the phase II study CheckMate 204. *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15_suppl): 9507–9507.
15. Kirchner MC, Hauschild A, Schuler G, Heinzel L. Combined low-dose ipilimumab and pembrolizumab after sequential ipilimumab and pembrolizumab failure in advanced melanoma. *Eur J Cancer* 2016; 65: 182–184.
16. Long GV, Atkinson V, Menzies AM, et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). *Journal of Clinical Oncology* 2017; 35(15_suppl): 9508–9508.
17. Weber JS, Gibney G, Sullivan RJ, et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(7): 943–955.
18. ClinicalTrials.gov. NCT02224781. 2016 [cited 2016 8. února]; Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02224781>.
19. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother* 2017; 40(1): 31–35.
20. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ, et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol* 2009; 27(36): 6199–206.
21. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1824–1835.
22. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018; 378(19): 1789–1801.
23. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017; 377(19): 1813–1823.
24. Dummer R, Brase JC, Garrett J, et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAF(V600)-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21(3): 358–372.
25. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015; 373(19): 1803–1813.
26. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018; 378(14): 1277–1290.
27. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *New England Journal of Medicine*; 0(0): null.
28. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019; 380(12): 1103–1115.
29. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab Plus Bevacizumab vs Sunitinib in Untreated Metastatic Renal Cell Carcinoma (mRCC). *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(6_suppl): 578–578.
30. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1370–1385.
31. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6): 591–597.
32. McDermott DF, Choueiri TK, Motzer RJ, et al. CheckMate 214 post-hoc analyses of nivolumab plus ipilimumab or sunitinib in IMDC intermediate/poor-risk patients with previously untreated advanced renal cell carcinoma with sarcomatoid features. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4513–4513.
33. Emamekhoo H, Olsen M, Carthon BC, et al. Safety and efficacy of nivolumab plus ipilimumab (NIVO+IPI) in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC) with brain metastases: Interim analysis of CheckMate 920. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37(15_suppl): 4517–4517.
34. Dusek L, Pavlík T, Májek O, et al. Estimating cancer incidence, prevalence, and the number of cancer patients treated with antitumor therapy in 2015 and 2020 – analysis of the Czech National Cancer Registry. *Klin Onkol* 2015; 28(1): 30–43.
35. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19): 1823–1833.
36. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol* 2019; 37(7): 537–546.
37. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019; 393(10183): 1819–1830.
38. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018; 378(22): 2078–2092.
39. Gadgeel S, Rodríguez-Abreu D, Speranza G, et al. Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(14): 1505–1517.
40. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *Journal of Thoracic Oncology* 2020.
41. Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(2): 123–135.
42. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, et al. Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015; 373(17): 1627–1639.
43. Horn L, Spigel DR, Vokes EE, et al. Nivolumab Versus Docetaxel in Previously Treated Patients With Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Two-Year Outcomes From Two Randomized, Open-Label, Phase III Trials (CheckMate 017 and CheckMate 057). *J Clin Oncol* 2017; 35(35): 3924–3933.
44. Vokes EE, Ready N, Felip E, et al. Nivolumab versus docetaxel in previously treated advanced non-small-cell lung cancer (CheckMate 017 and CheckMate 057): 3-year update and outcomes in patients with liver metastases. *Ann Oncol* 2018; 29(4): 959–965.
45. Antonia SJ, Borghaei H, Ramalingam SS, et al. Four-year survival with nivolumab in patients with previously treated advanced non-small-cell lung cancer: a pooled analysis. *Lancet Oncol* 2019; 20(10): 1395–1408.
46. Gettinger S, Borghaei H, Brahmer J. Five-year outcomes from the randomized, phase 3 trials CheckMate 017/057: Nivolumab vs docetaxel in previously treated NSCLC., in IASLC 2019 World Conference on Lung Cancer hosted by the International Association for the Study of Lung Cancer. 2019: Barcelona Spain. p. Abstract OA14.04.
47. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2017; 389(10066): 255–265.
48. Younes A, Santoro A, Shipp M, et al. Nivolumab for classical Hodgkin's lymphoma after failure of both autologous stem-cell transplantation and brentuximab vedotin: a multicentre, multicohort, single-arm phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(9): 1283–1294.
49. Armand P, Engert A, Younes A, et al. Nivolumab for Relapsed/Refractory Classic Hodgkin Lymphoma After Failure of Autologous Hematopoietic Cell Transplantation: Extended Follow-Up of the Multicohort Single-Arm Phase II CheckMate 205 Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2018; 36(14): 1428–1439.
50. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *New England Journal of Medicine* 2016; 375(19): 1856–1867.
51. Ferris RL, Blumenschein G, Jr., Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018; 81: 45–51.
52. Ferris RL, Licitra L, Fayette J, et al. Nivolumab in Patients with Recurrent or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck: Efficacy and Safety in CheckMate 141 by Prior Cetuximab Use. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(17): 5221–5230.
53. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016; 17(10): 1374–1385.
54. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2018; 6(1): 7.
55. D'Angelo SP, Bhatia S, Brohi AS, et al. Avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma: long-term data and biomarker analyses from the single-arm phase 2 JAVELIN Merkel 200 trial. *J Immunother Cancer* 2020; 8(1).
56. D'Angelo SP, Russell J, Lebbe C, et al. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018.