



Servier **ONConnect**

Felelős szerkesztő:

Dr. Nagy Judit

Layout:

Hargitay Anna

Tördelés:

Szabó Zsuzsanna

Képek:

Servier, Adobe Stock

Kiadta:

Professional Publishing Hungary Kft.
1037 Budapest, Montevideo u. 3/b
Telefon: +36 30 552 5011

© Professional Publishing
Hungary Kft. Budapest, és Servier
Hungária Kft. Budapest, 2023

Reprodukálása bármely módon
és bármely nyelven egészben vagy
részben a Professional Publishing
Hungary Kft. (Budapest) előzetes
írásos engedélye nélkül szigorúan
tilos.

A közölt cikkben olvasható vélemény
a szerző álláspontját tükrözi, és
nem tekinthető a szponzor, a kiadó,
illetve az Orvostovábbképző Szemle
szerkesztőbizottsága véleményének.

Minden orvosnak saját klinikai
tapasztalatára kell támaszkodnia
valamennyi döntésének
meghozatalakor, figyelembe véve
a kezelés előnyeit a mellékhatásokkal
szemben. Döntése előtt ismerkedjen
meg a cikkben említett termékek
alkalmazási előírásával.
További információ: Servier Hungaria Kft.
1117 Budapest Dombóvári út 25., 3. em.
T.: +36 1 238 7799
www.servier.hu

25OFRANIOHI 2024. 09. 30.

Egy szerethető és sikeres munkahely	01
NALIRIFOX vs nab-paklitaxel-gemcitabin áttétes pankreász duktális adenokarcinómában: a NAPOLI 3 vizsgálat eredményei	05
A trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombináció refrakter áttétes kolorektális rákban	07
A kezelésig eltelt idő nem befolyásolja a túlélést venetoklaxszal kezelt akut myeloid leukémiában	11
Ivosidenib alkalmazása korábban már kezelt, IDH1-mutált cholangiocarcinómában	14
Ivozidenib és venetoklax hipometiláló szerekkel újonnan diagnosztizált, IDH1 mutációt hordozó AML-ben	17
Multimodális kezelés hashártya áttétes sigma tumor miatt	19



Egy szerethető és sikeres munkahely

A SERVIER HUNGÁRIA KFT. ÜGYVEZETŐ IGAZGATÓJA FRÉDÉRIC FOUILLOUX TAVALY SZEPTEMBERTŐL VEZETI A NEMZETKÖZI GYÓGYSZERIPARI CÉG IDÉN 30 ÉVES MAGYARORSZÁGI LEÁNYVÁLLALATÁT. A SZERVEZET SZÁMOS NEMZETKÖZI ELISMERÉST ÉRT EL AZ ELMÚLT ÉVTIZEDEKBEN ÉS TOVÁBBRA IS TÖRETLENÜL BŐVÍTI ONKOLÓGIAI PORTFÓLIÓJÁT. BESZÉLGETÉSÜNKNEK A JÖVŐBELI TERVEK MEGISMERÉSÉN TÚL SZÁMOS APROPÓJA AKADT.

A Servier idén ünnepli 30 éves magyarországi jelenlétét. Mit tekint e három évtized legjelentősebb eseményeinek, magyarországi tevékenységük mérföldköveinek?

Valójában a Servier magyarországi öröksége jóval túlmutat a 30 éves jelenlétünkön. A vállalat legkorábbi felfedezései közül néhányat Beregi Lászlónak köszönhetünk, aki 1960-ban részt vett a suresnes-i Servier Kutatóintézet megalapításában, majd a kémiai osztály vezetői posztját töltötte be 1984 márciusában bekövetkezett nyugdíjazásáig. Nevéhez közel 40 szabadalom kötődik, köztük 2 jelentős gyógyszeré, az indapamidé és a gliklazidé, amelyek alapvetően megváltoztatták a magas vérnyomás és a cukorbetegség kezelését, és amelyeket jelenleg is széles körben használnak világszerte. Az 1994-ben létrehozott magyarországi vállalatunk is a kardiovaszkuláris- és anyagcserebetegségek területén meglévő kielégítetlen igényekre összpontosított, de hatalmas sikert értünk el a Detralex bevezetésével is, amely még ma is a krónikus vénás elégtelenség legszélesebb körben használt gyógyszere.

Magyarországi jelenlétünk második szakaszát jelentős beruházások jellemzik. 2008-ban megnyitottuk Budapesten a vállalat első Franciaországon kívüli innovatív kutatóhelyét, a Servier Gyógyszerkémiai Kutatóintézetet (Servier Research Institute of Medicinal Chemistry, SRIMC), amely elsősorban az anyagcsere- és a daganatos betegségek

kezelésének fejlesztésével foglalkozik, majd létrehoztuk a Nemzetközi Gyógyszerkutatói Központot, amely Budapestről koordinálja a régió klinikai kutatásait. Az EGIS tulajdonosaként pedig erősítjük annak regionális potenciálját és kölcsönösen kihasználjuk a szinergiákat.

Jelenlétünk harmadik szakaszát az onkológia fejlesztésének és a nehezen kezelhető rákos betegségekben áttörést jelentő kezelések biztosításának szenteltük. Ezen a területen viszonylag új szereplők vagyunk, azonban máris jelentős előrelépést értünk el a betegek életének javításában. Onivyde készítményünk klinikai vizsgálatok alapján az egyetlen első- és másodvonalban is engedélyezett kezelés pancreas metasztatikus adenocarcinoma esetén, a Tibsovo pedig az első célzott kezelés az IDH1-mutációval rendelkező betegek számára, amely AML-ben soha nem látott eredményeket hozott, miközben CCA kezelésében is jelentős előrelépést eredményezett. Mivel egy non-profit alapítvány irányítása alatt állunk, szabadságunk van a betegellátás prioritásainak meghatározásában és elkötelezték vagyunk amellett, hogy még többet érjünk el. Büszkén mondhatjuk el, hogy az 570 onkológiai betegszervezet bevonásával végzett globális Patient-View-kutatás alapján idén is dobogós helyre értékelték ezen a területen eddig szinte ismeretlen Servier vállalatot, ahol számos kategóriában (például betegszempontok bevonása a kutatás fejlesztésbe) elsőkk lettünk.



Célunk továbbra is egy olyan támogató környezet kialakítása, ahol minden munkatársunk érzi, hogy megbecsülik, és teljes mértékben felszínre tudja hozni a benne rejlő lehetőségeket.



Számos díj után (pl. beneFit Díj a Boldog Munkavállalókért Díj) a Servier Magyarország idén elnyerte a nemzetközi Best Places to Work elismerést is. Hogyan sikerült ezt elérni és mit jelent ez a munkatársak számára?

A „Legjobb munkahely” minősítés egy szigorú értékelési folyamaton alapul, amely magában foglalja a munkavállalói felméréseket, valamint a munkahelyi irányelvek, gyakorlatok és demográfiai adatok értékelését. A Servier Magyarország első nevezése alkalmával a kivételes munkavállalói elégedettség, az innovatív juttatások, valamint a cégnek a munkavállalók fejlődése és jóléte iránti erős elkötelezettsége révén kapta meg az elismerést, amely nagy megtiszteltetés számunkra.

Célunk továbbra is egy olyan támogató környezet kialakítása, ahol minden munkatársunk érzi, hogy megbecsülik, és teljes mértékben felszínre tudja hozni a benne rejlő lehetőségeket. A rugalmas munkaidő mellett a folyamatos képzési és mentorálási lehetőségekig, számos egyéb módon is támogatjuk munkavállalóinkat karrierjük minden szakaszában. A cég vezetősége mindennap ennek megvalósítását tekinti prioritásnak.

A Servier 2030 egyik célja, hogy innovatív szereplővé váljon az onkológiában, különösen a nehezen kezelhető rákos megbetegedések területén. Az onkológia területén azonban rendkívül nagy a verseny és szerencsére a haladás is. Hogyan kívánják ezt a célt elérni?

Valóban rendkívül sok onkológiai kutatás folyik, de a vállalatcsoport közepes méretű, fókuszált és innovatív szereplőként mind az onkológia, mind az idegtudományok és az autoimmun betegségek területén a nehezen kezelhető megbetegedések terápiájára fókuszál. Az onkológiában évente egy új molekuláris entitást vagy új indikációt tervezünk bevezetni, de 2030-ig jelentős fejlődést szeretnénk elérni az idegtudományok/autoimmun betegségek területén is. Mint említettem, közepes méretű innovatív vállalatként olyan kisebb betegcsoportok terápiás megoldásainak kifejlesztését célozzuk meg, ahol kielégítetlen igények mutatkoznak és amely területeket a versenytársak a kudarc magas kockázata miatt elkerülik. Továbbá olyan földrajzi területeken is befektetünk, ahol más szereplők még nincsenek jelen. Mindez azért is lehetséges, mert kutatásaink irányát – az alapítványi működésnek köszönhetően – nem részvényesi, hanem tudományos-, orvosi- és betegérdekek határozzák meg. Ez a megközelítés lehetővé teszi számunkra erőfeszítéseink maximalizálását mind a betegek, mind partnereik érdekében.

Csapataink magas szintű szakértelemmel büszkélkedhetnek, ezért világszerte működő kutatóközpontjainkon keresztül ösztönözzük az ágazatközi együttműködést. Valamennyi K+F központunk kooperatív módon dolgozik, és élvonalbeli technológiai platformokon keresztül egyesíti figyelemre méltó szakértelmét. Az onkológia területén mintegy 40 kutatási partnerséget és együttműködést alakítottunk ki.

Valóban, a kutatás rendkívül drága, de a Servier-ről köztudott, hogy bevételeinek igen nagy hányadát, 24%-át, a teljes K+F költségvetésének pedig 70%-át a stratégiai prioritásai közé sorolt onkológiára fordítja. Kutatási portfóliónk az elmúlt évek során 70 projektre bővült, melynek többsége az onkológia és a hematológia területén zajlik. A programok közül 41 fejlesztés alatt áll, 29 pedig kutatási projekt, köztük 15 olyan új termék, ami egy új molekulaosztály első tagjának tekinthető.

De szeretném megemlíteni terápiás célkitűzéseink másik két csoportját is.

A kardiometabolikus és a vénás betegségek területén szerepünket az inkrementális innovációk – elsősorban az egytabletta-kombinációk (Single Pill Combinations SPC) –, valamint az innovatív digitális szolgáltatások fejlesztésével kívánjuk hangsúlyosabbá tenni. Ezek célja a diagnózis, a krónikus betegségekkel kapcsolatos ismeretek és a terápiás compliance javítása. Szeretnénk továbbá megőrizni azt a vénás betegségek terén globálisan is elismert vezető szerepünket, amelyet a Detralex®-nek köszönhetően értünk el, és amely a csoport növekedésének fontos részét képezi.

A generikus üzletágunkon keresztül szeretnénk megkönnyíteni a kezelésekhöz való hozzáférést a lehető legtöbb

beteg számára, mégpedig lejárt szabadalmi kizárólagosságú és a biohasonló szerek előállítására révén.

Melyek azok a legfontosabb új eredmények, amelyeket az onkológia területén az elmúlt évben sikerült elérniük?

A Lonsurf® + bevacizumab-kombináció a SUNLIGHT 3. fázisú vizsgálat eredményei alapján megkapta az európai és az amerikai jóváhagyást az olyan refrakter metasztatikus vastagbélrákban (mCRC) szenvedő betegek harmadvonálú kezelésére, akiknél már két korábbi kemoterápiás kezelés sikertelen volt.

Különösen hálásak vagyunk a Nemzeti Egészségbiztosítási Alapkezelőnek, amiért lehetővé tette a Lonsurf-kombinációhoz való példátlanul gyors hozzáférést, felismerve azt a klinikai előnyt, amely az mCRC-ben szenvedő betegek várható élettartamának szignifikáns meghosszabbításával jár a harmadik vonalban és azon túl.

Idén márciusban pedig a 3. fázisú NAPOLI 3 vizsgálat eredményei alapján az FDA jóváhagyását követően az EMA is engedélyezte a metasztatikus hasnyálmirigy adenocarcinóma (mPDAC) új, elsővonalbeli kezelési lehetőségét, a pegilált liposzómás irinotekán-hidroklorid-trihidrát (Onivyde) alkalmazását oxaliplatinnal, fluorouracillal (5-FU) és leukovorinnal (LV) kombinációban más kezelésben nem részesült betegek számára. Ez azért is nagyon jelentős eredmény, mert az áttétes hasnyálmirigyák elsővonalbeli kezelésére több, mint tíz év óta ez az első engedélyezett terápia.

A jövő a célzott terápia, különösen az onkológiában. Úgy tűnik, hogy az IDH-mutáció kimutatása – vállalatuk erőfeszítésének köszönhetően – 20 év után az első áttörés a gliómák területén. Hogyan változtatja meg ez a betegség kezelését?

Úgy véljük, hogy az IDH-mutáció célbavétele kulcsfontosságú a személyre szabottabb orvoslás felé és valóban új korszakot jelent a gliómák kezelésében. A klinikai adatok jelentős áttörésre utalnak, új reményt nyújtva a korábban igen korlátozott lehetőségekkel rendelkező betegek számára.

Nagyon büszkék vagyunk arra, hogy a tavalyi ASCO éves találkozón egy új hatóanyag klinikai vizsgálati eredményeit (az agydaganat növekedésének lassítása és a további kezelések szükségességének késleltetése) a plenáris ülésen jelentették be, és azóta a tudományos és orvosi közösség is izgatottan várja, hogy többet megtudjon erről az új kezelési lehetőségről.

Köszönjük a beszélgetést.

ONIVYDE®: SPECIÁLISAN A PANCREAS TUMOR ELLENI KÜZDELEMRE KIFEJLESZTVE

Az ONIVYDE® pegylated liposomal az alábbi betegségek kezelésére javallott:
- Oxaliplatinnal, 5-fluorouracillal (5-FU) és leukovorinnal (LV) kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinómájában szenvedő felnőtt betegek elsővonalbeli kezelésére;
- 5-FU-val és LV-vel kombinálva a pancreas metasztatikus adenocarcinómájának kezelésére, olyan felnőtt betegeknél, akiknél a gemcitabin-alapú kezelés után a betegség progrediált.¹

Az ONIVYDE®-ot nem vizsgálták és alkalmazása nem javasolt 18 éven aluliak számára

AZ ONIVYDE® EGY PEGILÁLT LIPOSZÓMA, MELYET ENNEK AZ AGRESSZÍV BETEGSÉGNEK A HATÉKONY KEZELÉSÉRE FEJLESZTETTEK KI, a hagyományos irinotekánhoz képest erősebb tumornövekedés gátlással²⁻⁵

AZ ONIVYDE®+5-FU/LV kezelés hatásosságát III. FÁZISÚ KLINIKAI VIZSGÁLAT és klinikai gyakorlat DEMONSTRÁLJÁK^{1, 6-13}

Szignifikáns teljes- és progressziómentes túlélésbeli javulás és válaszaránybeli növekedés⁶⁻⁸
Fenntartott életminőség⁶⁻⁹
Jól meghatározott biztonsági profil^{1,6,7}

AZ ONIVYDE®+5-FU/LV JELENTŐS NEMZETKÖZI ÚTMUTATÓK ÁLTAL JAVASOLT¹⁵⁻¹⁹

1. Alkalmazási előírat 2. Lomb YN, Scott U. *Drugs*. 2017;77:785-792. 3. Drummond DC et al. *Cancer Res*. 2006;66:3271-3277. 4. Kalra AV et al. *Cancer Res*. 2014;74:7003-7013. 5. S. Carnevale J, Ko AH. *Future Oncol*. 2016;12:453-464. 6. Wang-Gillam A et al. *Lancet*. 2016;387:545-557. 7. Wang-Gillam A et al. *Eur J Cancer*. 2019;108:78-87. 8. Chen LT et al. *Eur J Cancer*. 2018;105:71-78. 9. Hubner R A et al. *Eur J Cancer*. 2019;106:24-33. 10. Kieler M et al. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-13. 11. Yoo C et al. *Ther Adv Med Oncol*. 2019;11:1-9. 12. Pellino A et al. *ESMO*. 2019:P660. 13. Imajima T et al. *ESMO*. 2022:P113. 14. Cui J et al. *J Nat Cancer Cent*. 2022;2:205-215. 15. National Health Commission of the Peoples Republic of China. *Chin J Cancer Res*. 2022;34:238-255. 16. NCCN Guidelines Version 2.2021. Pancreatic Adenocarcinoma. 17. Ducreux M et al. *Ann Oncol* 2015;25(suppl 5):v56-v68. 18. eUpdate Cancer of the Pancreas Treatment Recommendations. Published June 20. 20V. ESMO Guidelines Committee. Last accessed December 2022. <https://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas/eUpdate-Treatment-Recommendations>. 19. Okusaka T et al. *Pancreas*. 2020;49:326-335.

SERVIER
moved by you



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapján az alábbi helyen:
https://www.ema.europa.eu/hu/documents/product-information/onivyde-pegylated-liposomal-epar-product-information_hu.pdf
Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minosegikifogas@servier.com e-mail címen.

Servier Hungária Kft.
1117 Budapest, Dombóvári út 25. 3. emelet
www.servier.hu
Tel: +36-1-238-7799

onivyde®
pegilált liposzómás irinotekán
4,3 mg/ml koncentrátum diszperziós infúzióhoz

NALIRIFOX vs nab-paklitaxel-gemcitabin áttétes pankreász duktális adenokarcinómában: a NAPOLI 3 vizsgálat eredményei

A PANKREÁSZ DUKTÁLIS ADENOKARCINÓMA MAGAS HALÁLOZÁSSAL JÁRÓ, ÁLTALÁBAN MÁR ÁTTÉTES FORMÁBAN FELFEDEZETT, KEVÉS KEZELÉSI OPCióVAL BÍRÓ KÓRKÉP. A NAPOLI 3 RANDOMIZÁLT, NYÍLT, 3. FÁZISÚ VIZSGÁLATBAN KORÁBBAN NEM KEZELT, ÁTTÉTES BETEGSÉGBEN VIZSGÁLTÁK A NALIRIFOX HATÉKONYSÁGÁT A NAB-PAKLITAXEL + GEMCITABINE-TERÁPIÁVAL SZEMBEN. A VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI ALAPJÁN A NALIRIFOX SZIGNIFIKÁNS ÉS KLINIKAILAG JELENTŐS ÖSSZTÚLÉLÉS- ÉS PROGRESSZIÓMENTES TÚLÉLÉSBELI ELŐNNYEL JÁRT. EZEN EREDMÉNYEK ALAPJÁN A NALIRIFOX STANDARD KEZELÉS LEHET EBBEN A NEHEZEN KEZELHETŐ BETEGCSOPORTBAN.

BEVEZETÉS

A pankreász duktális adenokarcinóma igen magas halálozással jár, a diagnózisakor áttéttel bíró betegek 5 éves túlélése mindössze 3%. Az elmúlt évtizedekben két kemoterápiás kombináció terjedt el a betegség elsővonalbeli kezeléseként: a FOLFIRINOX négyes kombináció (fluorouracil, leukovorin, irinotekán és oxaliplatin) és a nab-paklitaxel + gemcitabin-kezelés. A két kezelés hatékonyságáról direkt összehasonlító vizsgálat azonban eddig nem állt rendelkezésünkre.

Az irinotekán egy topoizomeráz I-gátló, melynek liposzomális formája fokozott és hosszabb tumorelles hatással bír a hagyományos formához képest. Több klinikai vizsgálat is igazolta hatékonyságát: a NAPOLI 1-vizsgálatban fluorouracillal és leukovorinnal kombinálva, míg egy 1/2. fázisú vizsgálatban a NALIRIFOX-kombináció részeként (fluorouracillal, leukovorinnal és oxaliplatinnal kombinálva) bizonyult hatékony kezelésnek.

A fentiek alapján a 3. fázisú NAPOLI 3 vizsgálat a NALIRIFOX hatékonyságát

hivatott összehasonlítani a nab-paklitaxel + gemcitabin kombinációs kezeléssel korábban nem kezelt, áttétes pankreász duktális adenokarcinómában.

MÓDSZEREK

A NAPOLI 3 egy randomizált, nyílt, 3. fázisú vizsgálat, mely világszerte 187 vizsgálóhelyen zajlott. A vizsgálat fő bevonási kritériumai a következők voltak: legalább 18 éves életkor, szövettannal, vagy citológiai vizsgálattal igazolt, korábban nem kezelt, áttétes pankreász duktális adenokarcinóma, képalkotó vizsgálattal mérhető áttét és legfeljebb 1-es ECOG-státusz. A betegeket 1:1 arányban randomizálták NALIRIFOX- vagy nab-paklitaxel + gemcitabin-kezelésre. A terápiás válasz megítélése 8 hetente CT- vagy MRI-vizsgálattal történt. A képalkotó vizsgálattal igazolt progresszióig, vagy elfogadhatatlan toxicitás felléptéig folytatták a betegek kezelését. A vizsgálat elsődleges végpontja az össz túlélés volt (amelyet a két kezelési csoportban összesen legább 543 esemény bekövetkezte után határoztak meg), másodlagos végpon-

tokként a progressziómentes túlélést és a teljes válaszarányt határozták meg.

EREDMÉNYEK

A NAPOLI 3 vizsgálatba összesen 770 beteget vontak be (383 beteget a NALIRIFOX-, 387 beteget a nab-paklitaxel + gemcitabin-karra), őket kineveztek a kezelni tervezett (intention to treat) csoportot, a túlélési elemzések során az ő adataikat vették figyelembe. Összesen 749 beteg (370 és 379 beteg karonként) kapott legalább egy dózist bármely vizsgálati készítményből, ők alkották a biztonságossági csoportot. A vizsgálat adatbázis-zárásakor a NALIRIFOX-csoportban a betegek 12%-a, míg a nab-paklitaxel + gemcitabin-csoportban 2%-uk részesült továbbra is vizsgálati kezelésben. A kezelés elhagyásának leggyakoribb oka a progrediáló betegség volt (48% a NALIRIFOX-, 46% a nab-paklitaxel + gemcitabin-csoportban).

Medián 16,1 hónapos követés mellett 544 halálozás történt; a medián össz túlélés 11,1 hónapnak bizonyult NALIRIFOX mellett, valamint 9,2 hónapnak

nab-paklitaxel + gemcitabin mellett ($p = 0,036$). Egy évet követően a betegek 45,6%-a volt életben a NALIRIFOX- és 39,5%-a nab-paklitaxel + gemcitabin-csoportban.

A medián progressziómentes túlélés 7,4 hónapnak mutatkozott NALIRIFOX- és 5,6 hónapnak nab-paklitaxel + gemcitabin esetén ($p < 0,0001$), 12 hónapnál a progressziómentes túlélés 27,4% volt az előbbi, míg 13,9% az utóbbi kezelés mellett.

A NALIRIFOX mellett észlelt OS- és PFS-beli előny konzisztens volt a vizsgált alcsoportokban.

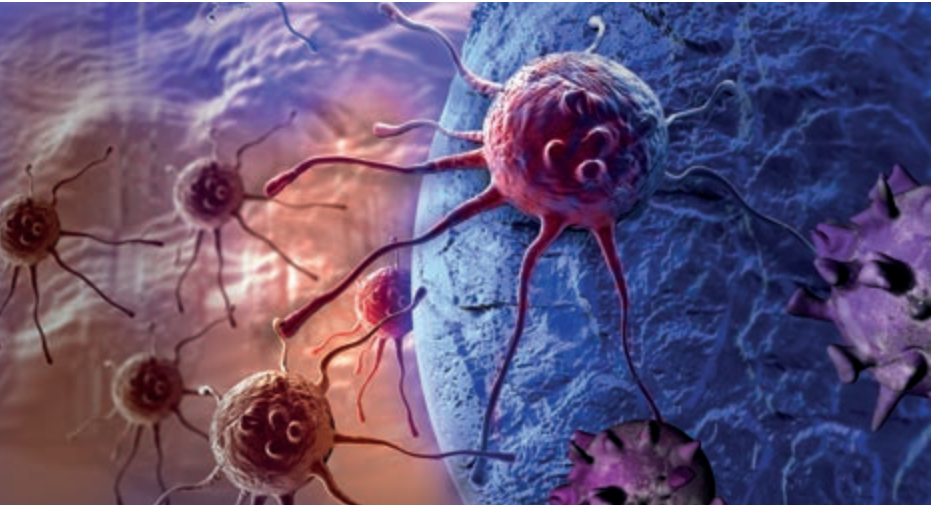
A NALIRIFOX-csoportban a betegek 42%-ánál igazoltak objektív terápiás választ, a nab-paklitaxel + gemcitabin-kezelés mellett ez az arány 36%-nak bizonyult. A terápiás válasz medián hossza 7,3 hónap volt NALIRIFOX-, 5 hónap nab-paklitaxel + gemcitabin mellett. A NALIRIFOX-protokoll szerint kezelt betegek 51%-a, a nab-paklitaxel + gemcitabin-kezelésben részesülők 54%-a kapott további kezelést.

A biztonságossági csoportban a kezelés medián hossza 24,3 hétnek mutatkozott NALIRIFOX- és 17,6 hétnek nab-paklitaxel + gemcitabin mellett. Dóziscsökkentésre az előbbi csoportban 60%-ban, utóbbiban 54%-ban volt szükség. Kezelés mellett jelentkező nemkívánatos események szinte minden betegnél előfordultak (>99%-ban, illetve 99%-ban). A leggyakoribb grade 3–4 nemkívánatos eseménynek a NALIRIFOX-karon a neutropenia, a hasmenés és a hipokalémia bizonyultak, míg nab-paklitaxel + gemcitabin mellett a neutropenia, az anémia és a perifériás neuropátia voltak. Halálhoz vezető, kezeléssel összefüggő nemkívánatos események 2%-ban fordultak elő mindkét kezelési karon.

MEGBESZÉLÉS

A NAPOLI 3 vizsgálat szignifikáns és klinikailag jelentős előnyt igazolt a NALIRIFOX kezelés mellett a nab-paklitaxel + gemcitabin-terápiával

szemben áttétes pankréász duktális adenokarcinómában. A fenti előny általánosságban véve konzisztens volt a vizsgált alcsoportok között, függetlenül a kiindulási ECOG-státusztól, a földrajzi régiótól vagy a májmetasztázisok meglététől. A vizsgálatban nem észleltek váratlan biztonságossági szempontokat a kezelés mellett, sőt, a betegek medián 6 héttel tovább maradtak NALIRIFOX-kezelésen, mint a nab-paklitaxel + gemcitabin esetén. A NALIRIFOX mellett leírt nemkívánatos események megegyeztek a korábbi vizsgálatokban tapasztaltakkal és a súlyos hematológiai mellékhatások aránya alacsonyabb volt ezen a kezelési karon.



Más daganatos megbetegedésekhez képest a pankréász duktális adenokarcinóma kezelésében csak kis előrelépések történtek az elmúlt 30 évben. A betegség korai felismerését akadályozza, hogy ilyenkor a kórkép tünetmentes, és jelenleg nincs hatékony szűrési lehetőség sem, így a kórkép általában már csak áttétes formában kerül felismerésre. Az elsővonalbeli kezelés megválasztását nehezíti, hogy nem áll rendelkezésre direkt összehasonlítás a különböző protokollokról, valamint a terápia toxicitása, a betegek ECOG-státusza, a genetikai eltérések, a kor és a társbetegségek is befolyá-

solják a választást. Emellett a kezelés anyagi vonzata és az életminőségre kifejtett hatása is szerepet játszhat a terápiás döntésben.

A NAPOLI 3 vizsgálat hátrányai közé tartozik, hogy nyílt vizsgálat volt, csak radiológiai módszerrel mérhető daganattal rendelkező betegek kerültek a vizsgálatba, valamint a bevont betegek legfeljebb ECOG 1-státuszúak lehettek, továbbá nem történtek genetikai vizsgálatok. A vizsgálat erősségei a randomizált forma, valamint az, hogy nagyszámú beteg került bevonásra számos régióból globálisan.

Összességében véve a NAPOLI 3 vizsgálat eredményei alapján áttétes

pankréász duktális adenokarcinómában a NALIRIFOX hatékonyabbnak bizonyult a túlélés szempontjából a nab-paklitaxel + gemcitabin kezeléshez képest, ismert biztonságossági profil mellett.

Az összefoglaló alapjául szolgáló közlemény: Wainberg, Z. A., Melisi, D., Macarulla, T. et al. NALIRIFOX versus nab-paklitaxel and gemcitabin in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2023 Oct 7;402(10409):1272-1281.

A trifluridin/tipiracil és bevacizumab kombináció refrakter áttétes kolorektális rákban

AZ ÁTTÉTES KOLOREKTÁLIS RÁK KEZELÉSE – FŐKÉNT REFRAKTER BETEGSÉG ESETÉN – KOMOLY KLINIKAI KIHÍVÁST JELENT. A TRIFLURIDIN/TIPIRACIL + BEVACIZUMAB KOMBINÁCIÓ KORÁBBI KLINIKAI VIZSGÁLATOKBAN HATÉKONYNAK BIZONYULT REFRAKTER BETEGSÉGBEN, AZONBAN VALÓS KÖRÜLMÉNYEKET TÜKRÖZŐ ADATOK KEVÉSSÉ ÁLLNAK RENDELKEZÉSRE. EGY KÍNAI KUTATÓCSOPORT A TRIFLURIDIN/TIPIRACIL HATÉKONYSÁGÁT VIZSGÁLTA BEVACIZUMABBAL KOMBINÁLVA, VAGY ANÉLKÜL EGY KÍNAI CENTRUMBAN, MÍG EGY SPANYOL CSOPORT A KOMBINÁCIÓS KEZELÉS „REAL WORLD” EREDMÉNYEIT ISMERTETTE NEMRÉG. AZ ALÁBBIKBAN E KÉT KÖZLEMÉNY EREDMÉNYEIT MUTATJUK BE.

BEVEZETÉS

A kolorektális rák (colorectal cancer, CRC) a harmadik leggyakoribb, és a második legmagasabb halálozással járó daganatos betegség világszerte. Az áttétes CRC (metastatic CRC, mCRC) kezelési szekvenciáját több tényező határozza meg. Alapvető fontosságúak a daganat kiterjedése, oldalisága, molekuláris patológiái jellemzői, illetve a beteg terhelhetősége és preferenciái. A ritka, priméren célzott biológiai terápiával vagy immunterápiával kezelt eseteket leszámítva a standard első- és másodvonalas kezelés fluoropirimidin-alapú, oxaliplatinnal és/ vagy irinotekánnal, valamint lehetőség szerint biológiai terápiával (főként EGFR-gátlókkal, angiogenezis-gátlókkal) kiegészítve. Míg első vonalban az objektív válaszarány (objective response rate, ORR) 50–60% körül van, addig ez másodvonalban mindössze kb. 20%-ra tehető. Az mCRC harmadik vonalbeli kezelésében jelenleg a rechallenge-

stratégiák mellett a regorafenib, a fruquintinib és a trifluridin/tipiracil (FTD/TPI) +/- bevacizumab szerepelnek az ajánlásokban. Az FTD/TPI egy per os kemoterápiás kombináció, melynek trifluridin része aktív citotoxikus hatóanyag (nukleozid analóg), míg a tipiracil a timidin-foszforiláz inhibitora, melynek potenciális szinergista hatása van a VEGF-gátlókkal, valamint a trifluridin degradációjának gátlásával annak citotoxikus hatását növeli.

A 3. fázisú RECURSE- és TERRA-vizsgálatokban az FTD/TPI hosszabb össz túléléssel (overall survival, OS) és progressziómentes túléléssel (progression-free survival, PFS) járt mCRC-ben elfogadható biztonságossági profil mellett. Mivel a túlélésbeli előny mérsekelt volt, felmerült a készítmény kombinációja más hatóanyaggal. Az FTD/TPI és BEV kombinálása több vizsgálatban is ígéretesnek tűnt mCRC-ben, ezek közül a SUNLIGHT 3. fázisú vizsgálat kedvezőbb eredményeket mutatott

FTD/TPI + BEV-kombináció esetén, mint FTD/TPI-monoterápia mellett.

Az FTD/TPI + BEV hatékonyságát a közelmúltban két, a valós körülményeket jobban tükröző tanulmányban is igazolták: egy kínai mCRC-betegen végzett, retrospektív kohorsz vizsgálatban és a BeTAS vizsgálatban.

AZ FTD/TPI + BEV-KEZELÉS mCRC-BEN KÍNAI BETEGEKNÉL

Az FTD/TPI- vagy FTD/TPI + BEV-kezelés hatékonyságát mCRC-ben retrospektíven vizsgálták egy kínai kórház betegek között. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS, másodlagos végpontjai a PFS, ORR és a disease control rate (DCR), továbbá a kezeléssel összefüggő nemkívánatos események voltak. A vizsgálatba szövettanilag és radiológiailag igazolt, nem rezekábilis mCRC-vel bíró, legfeljebb 2-es ECOG-státuszú, megfelelő szervi funkciókkal bíró betegeket választottak be, akik legalább két standard

kezelési vonal után progrediáltak. Az FTD/TPI-monoterápia karon 35 mg/m² dózisú FTD/TPI-kezelést alkalmaztak per os napi kétszer az 1–5. és a 8–12. napokon 28 napos ciklusokban, az FTD/TPI + BEV-karon pedig emellett a ciklusok 1. és 15. napján 5 mg/kg dózisú, intravénás BEV-kezelés történt. A terápiás válasz megítélése 2–3 kezelési ciklusonként történt CT-vizsgálattal és klinikai értékeléssel.

A vizsgálatba összesen 90, refrakter mCRC-vel bíró beteget vontak be, közülük 32 beteg FTD/TPI-monoterápiát, 58 beteg pedig FTD/TPI + BEV-kezelést kapott. Az adatbáziszárságig a betegek 64,4%-a maradt életben medián 4,6 hónapos követés mellett. A medián alkalmazott kezelési ciklusok száma monoterápia esetén 1, kombinációs kezelés esetén 2 ciklus volt. A kiindulási tulajdonságokban nem volt érdemi különbség a két csoport között. Az FTD/TPI-csoportban a betegek 56,2%-a, míg az FTD/TPI + BEV-csoportban 60,3%-uk kapott legalább 3 megelőző kezelési vonalat.

A medián OS az FTD/TPI-karon 7,43 hónapnak, az FTD/TPI + BEV-karon 10,83 hónapnak bizonyult, ez a külön-

A kolorektális rák a harmadik leggyakoribb és a második legmagasabb halálozással járó daganatos betegség világszerte.

ség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A PFS és ORR értékelésére 70 beteg volt alkalmas, a medián PFS FTD/TPI mellett 4,3 hónapnak, FTD/TPI + BEV esetén pedig 4,67 hónapnak mutatkozott. DCR-ről az előbbi csoportban 61,9%-ban, utóbbiban 77,6%-ban számoltak be. FTD/TPI-kezelés mellett egy beteg sem ért el parciális vagy teljes választ, míg FTD/TPI + BEV-kezelés mellett a betegek 12,2%-a igazoltan parciális választ ért el, azaz az ORR ezen a karon 12,2%-nak bizonyult.

A vizsgálatban az alacsonyabb performance státusz érték, a korábbi sugárkezelés és a kezelést követően kapott további terápia mind összefüggést mutatott a hosszabb OS-sel.

A petefészek áttét, a vad típusú RAS, a korábbi cetuximab kezelés, a korábbi BEV-kezelés hiánya és az ismeretlen mismatch repair státusz összefüggött a PFS-sel és további analízissel a korábbi cetuximab-kezelés a PFS-független prediktorának bizonyult.

A biztonságosságot tekintve az FTD/TPI-karon 78,1%-ban, az FTD/TPI + BEV-karon 64,5%-ban észleltek kezeléssel összefüggő nemkívánatos eseményeket, de a súlyos nemkívánatos események aránya a két karon nem tért el érdemben. Az FTD/TPI-karon a leggyakoribb súlyos, nemkívánatos események a vérzés, a proteinuria, a hányás, a vérképtelenségek és a májenzim-emelkedés voltak, az FTD/TPI + BEV-karon pedig a vérképtelenségek és a májenzim-emelkedés domináltak.

A BeTAS-VIZSGÁLAT EREDMÉNYEI

A BeTAS-vizsgálat egy retrospektív, multicentrikus, obszervációs vizsgálat volt, melyben spanyol centrumok vettek részt. A vizsgálatba standard kezelésre refrakter, vagy intoleráns mCRC-vel bíró betegek kerültek, akik a tanulmányban FTD/TPI + BEV-kezelésben részesültek.



Összesen 110 beteget vontak be a vizsgálatba, medián életkoruk 66 év volt, 62,7%-uk volt férfi. A betegek 18,2%-ánál 2-es ECOG-státusz, 50,9%-ánál RAS-mutáció, 27,3%-ánál legalább 3 áttét és 72,7%-ánál májáttét állt fenn. A Tabernero-alcsoportok szerint a betegek 46,4%-a tartozott a kedvezőtlen prognózisú csoportba. A legtöbb beteg (77,3%) harmadvonalon részesült FTD/TPI + BEV-kezelésben, és a betegek nagy része (88,9%) részesült korábban VEGF-gátló adásában. A betegek medián 4 ciklus kezelést kaptak meg.

A 97 értékelhető beteg között az ORR 2,1%-nak bizonyult, a DCR pedig 46,4%-nak mutatkozott. 15,5 hónapos medián túlélés mellett a medián PFS 4,2 hónap, a medián OS pedig 9,9 hónap volt. A leggyakoribb grade 3–4 toxicitás a neutropenia (41,8%), az aszthenia (7,3%) és a májtotoxicitás (5,5%) voltak. Kezeléssel összefüggő halálozást nem írtak le.

ÖSSZEFOGLALÁS

A fenti vizsgálatok a korábbi eredményekhez hasonló OS- és PFS-eredményeket mutattak FTD/TPI + BEV-kezelés mellett mCRC-ben. A kínai centrum-

A spanyol vizsgálatból kiemelendő, hogy egy kedvezőtlen prognózisú, idős, súlyosan előkezelt betegcsoportban is sikerült igazolni az FTD/TPI + BEV-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát „real world” körülmények között.

ban végzett összehasonlítás alapján a PFS és az OS is kedvezőbbnek tűnik FTD/TPI + BEV mellett, mint FTD/TPI esetén, azonban ez a különbség nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak. A szignifikancia el nem érésének hátterében az alacsony betegszám mellett az FTD/TPI-csoportban nagyobb arányban jelen lévő, kedvezőtlenebb prognózisú jobboldali CRC is szerepet játszhatott.

A kínai vizsgálat hátrányai közé tartozik, hogy a vizsgálatot egy centrumban végezték, retrospektív módon és a kórházon kívül észlelt nemkívánatos események nem biztos, hogy megfelelően jelentésre kerültek, így előfordulhat, hogy a tanulmány alábecsüli ezek számát. Emellett a vizsgálatban a betegek egy jelentős hányada, 22,2%-a nem tért vissza a kórházba további kontrollra vagy kezelésre, mely befolyásolhatta a kapott eredményeket. Szintén befolyásoló tényező lehetett, hogy az FTD/TPI Kínában nem rendelkezik támogatással és így kevés beteg számára érhető el hosszabb távon.

A spanyol vizsgálatból kiemelendő, hogy egy kedvezőtlen prognózisú, idős, súlyosan előkezelt betegcsoportban is sikerült igazolni az FTD/TPI + BEV-kezelés hatékonyságát és biztonságosságát „real world” körülmények között.

A fenti vizsgálatok megerősítették a korábbi, FTD/ITD + BEV-kezeléssel nyert kedvező eredményeket refrakter mCRC-ben mind a kezelés hatékonyságát, mind pedig a biztonságosságát tekintve.

Az összefoglaló alapjául szolgáló közlemények:
Li RR, Zhou HJ, Zeng DY, et al: Efficacy and safety of trifluridine/tipiracil plus bevacizumab versus trifluridine/tipiracil monotherapy for refractory metastatic colorectal cancer: a retrospective cohort study, J Gastrointest Oncol. 2024 Apr 30;15(2):612–629.
Real-world effectiveness and safety of trifluridine-tipiracil (FTD/TPI) and bevacizumab (BEV) in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC): The BeTAS trial. 2024 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium / Journal of Clinical Oncology, Volume 42, Number 3_suppl



CÉLZOTTAN, HATÉKONYAN, MÁR A KEZDETEKTŐL

A Tibsovo azacitidinnel kombinációban olyan izocitrát-dehidrogenáz-1 (IDH1) R132 mutációval rendelkező újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemiában szenvedő felhőtt betegek kezelésére javallott, akik standard indukciós kemoterápiára nem alkalmasak.^{1,3}



TIBSOVO®
ivosidenib tabletta 250mg

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.
INDIKÁCIÓ: A Tibsovo azacitidinnel kombinációban olyan izocitrát-dehidrogenáz-1 (IDH1) R132 mutációval rendelkező újonnan diagnosztizált akut myeloid leukaemiában szenvedő felnőttek kezelésére javallott, akik standard indukciós kemoterápiára nem alkalmasak.²

* (95% CI, 13,2-még nem elért) vs 7,9 hónap (95% CI, 4,1-11,3) placebo (PBO) + azacitidin (AZA) (HR, 0,42; 95% CI, 0,27-0,65; p<0,0001).^{1,2} † (95% CI, 35-59) vs 15% (95% CI, 8-25) PBO + AZA (p<0,001).³ ‡ vs 36% PBO + AZA.³

AML, akut myeloid leukaemia; CI, konfidencia intervallum; HR, hazard ratio
1. Montesinos P et al. NEJM. 2022;386:16:1519-1531. 2. TIBSOVO® Alkalmazási előírás 2023. 3. De Bottom S et al. ASCO 2023. P142



Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapján az alábbi helyen:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_hu.pdf

Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségügyi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minosegikifogas@servier.com e-mail címen.

SERVIER
moved by you

Servier Hungária Kft.
1117 Budapest, Dombóvári út 25., 3. emelet.
Tel: +36-1-238-7799

25TIBS01AH1 2024.09.01.

Cikkreferátum

A kezelésig eltelt idő nem befolyásolja a túlélést venetoklaxszal kezelt akut myeloid leukémiában

AZ AZONNAL MEGKEZDETT KEZELÉS AKUT MYELOID LEUKÉMIÁBAN (AML) MINDENNAPOS GYAKORLATNAK SZÁMÍT, AZONBAN ESETENKÉNT SZÜKSÉGESSÉ VÁLHAT A KEZELÉS HALASZTÁSA A MEGFELELŐ KIVIZSGÁLÁS, PÉLDÁUL CÉLOZHATÓ GENETIKAI ELTÉRÉSEK KIMUTATÁSA VAGY TÁRSBETEGSÉGEK ELLÁTÁSA ÉRDEKÉBEN. AZ ALÁBBI VIZSGÁLATBAN ELSŐ VONALBAN VENETOKLAX-KEZELÉSBEN RÉSZESÜLŐ AML-ES BETEGEKNÉL VIZSGÁLTÁK A DIAGNÓZISTÓL A KEZELÉSIG ELTELT IDŐ ÖSSZEFÜGGÉSÉT A KIMENETELLE. EREDMÉNYEINK SZERINT A KEZELÉS HALASZTÁSA NEM JÁR KEDVEZŐTLEN TÚLÉLÉSSSEL VAGY GYAKORIBB NEMKÍVÁNATOS ESEMÉNYEKKEL, ÍGY A KEZELÉS HALASZTÁSA KLINIKAILAG INDOKOLT ESETEKBE BIZTONSÁGOS LEHET.

BEVEZETÉS

Az akut myeloid leukémia (AML) ellátásában a kezdetek óta kiemelt fontosságú a mihamarabb megkezdett kezelés, azonban az elmúlt években a diagnosztika fejlődésének és az új kezelési lehetőségeknek köszönhetően a terápia előtti kivizsgálás szerepe felértékelődött. Számos korábbi vizsgálat történt annak megítélésére, hogy a diagnózistól a kezelésig eltelt idő (time from diagnosis to treatment, TDT) befolyásolja-e a túlélést. Egy 2009-es vizsgálat szerint 60 év alatti betegeknél a kezelés 5 napon túli halasztása kedvezőtlenebb válaszarány-nyal és össz túléléssel (overall survival, OS) jár. Ezt követően számos további vizsgálat történt, melyek főként a fiatal, kuratíván kezelt betegekre koncentráltak. Az elemzések egy része nem talált érdemi összefüggést a TDT és a betegség kimenetele között, míg néhány tanulmány a kezelés halasztása esetén kedvezőtlenebb túlélést írt le. Összességében véve a vizsgálatokban észlelt különbségek nem voltak igazán jelentősek, és számos egyéb faktor is befolyásolhatta az eredményeket. Emellett a vizsgálatok csak fiatal, kuratív céllal kezelt betegekre vonatkoztak, idősebb, intenzív kemo-terápiára alkalmatlan betegeknél nem történt ilyen irányú kutatás.

A venetoklax 2018-as törzskönyve-zése jelentős előrelépést jelentett az AML kezelésében, hiszen idős, intenzív kezelésre nem alkalmas betegeknél hipometiláló szerrel vagy alacsony dózisu citarabinnal kombinálva kedvezőbb túlélést biztosított. A közelmúltban további specifikus genetikai eltérések esetén célzottan adható gyógyszerek váltak elérhetővé, melyek egy része az idősebb betegeknél is alkalmazható. A bővülő terápiás lehetőségeknek is köszönhetően a megfelelő genetikai diagnosztika elvégzése, valamint az idősebb betegeknél még inkább jellemző társbetegségek és komplikációk megfelelő

felmérése és ellátása gyakran hosszabb, 7–10 napot meghaladó kezelés előtti kivizsgálást tesz szükségessé. Az alábbi vizsgálatban arra voltak kíváncsiak, hogy befolyásolja-e a kezelés halasztása a kimenetelt ebben a betegcsoportban.

Számos korábbi vizsgálat történt annak megítélésére, hogy a diagnózistól a kezelésig eltelt idő (time from diagnosis to treatment, TDT) befolyásolja-e a túlélést.

MÓDSZEREK

A vizsgálatba két független kohorszból voltak be olyan AML-es betegeket, akik venetoklax-alapú kezelésben részesültek első vonalban. Az egyik kohorsz a Study Alliance Leukemia (SAL), a másik pedig a TriNetX regisztere volt. A betegeket két csoportba sorolták a TDT alapján: az első csoportba azok kerültek, akik 9 napon belül kaptak kezelést (TDT 0–9 csoport), a második csoportban a 10. naptól kezdődően kezelt betegek (TDT ≥ 10 csoport) vettek részt.

EREDMÉNYEK

A két regiszterben összesen 855 első vonalban venetoklax-tartalmú terápiával kezelt AML-es beteget találtak, a betegek adatait a két regiszterben külön értékelték.

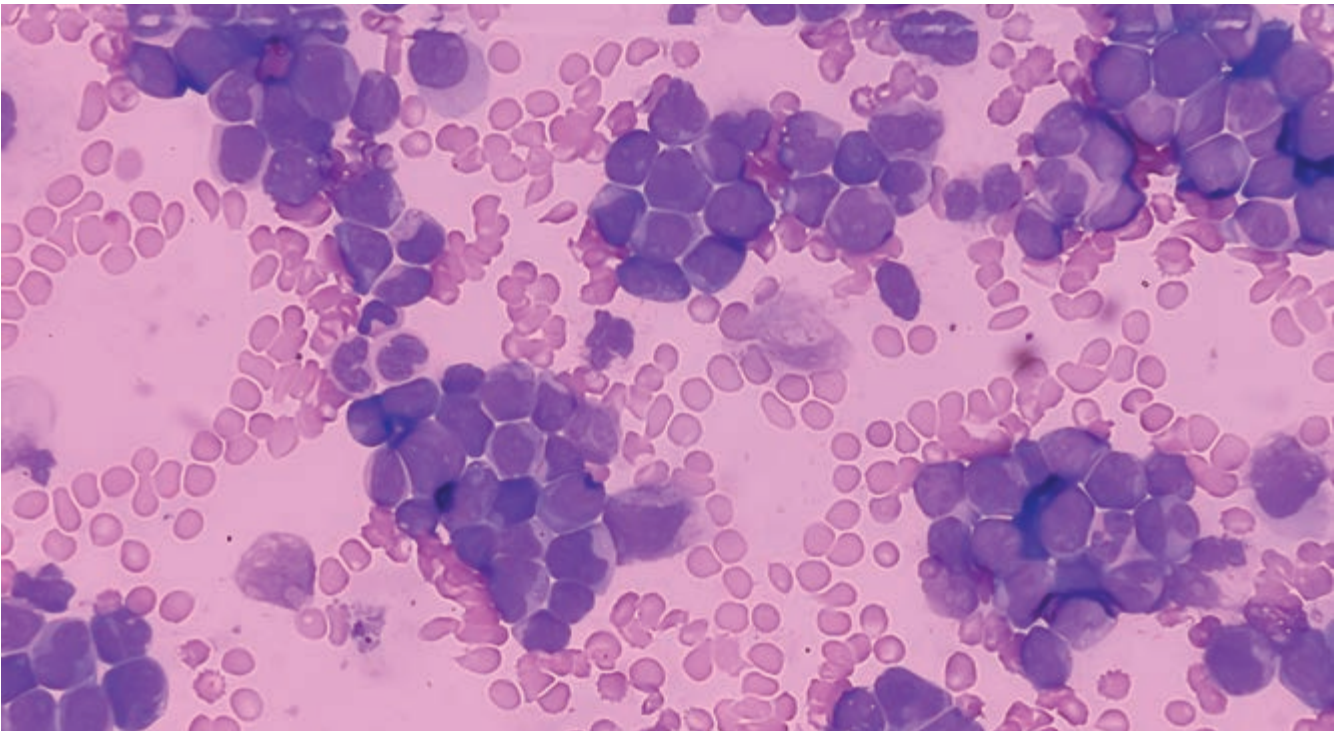
SAL-REGISZTER

A SAL-regiszterből összesen 138 beteget választottak be a vizsgálatba, 75%-uk részesült kezelésben 9 napon belül AML miatt, 25%-uk pedig azon

túl. A medián TDT az előbbi csoportban 4 nap, utóbbiban 15 nap volt. A betegek szignifikánsan idősebbnek bizonyultak a TDT 0–9 csoportban, de egyéb klinikai és laboratóriumi paraméterekben, valamint a társbetegségek arányában nem volt érdemi különbség a két csoport között. Teljes remissziót (complete remission, CR) vagy teljes remissziót vérképeltérésekkel (complete remission with incomplete count recovery, CRi) a betegek 42%-a ért el a TDT 0–9 csoportban, 46%-a pedig a TDT ≥ 10 csoportban. A medián OS a TDT 0–9 csoportban 7,7 hónapnak, a TDT ≥ 10 csoportban 9,6 hónapnak bizonyult, mely különbség nem volt szignifikáns. A relapszusmentes túlélést, az eseménymentes túlélést és a korai halálozást tekintve sem igazolódott szignifikáns különbség a két csoport között. A korai kezelési csoportban összevetették, hogy van-e különbség a 4 napon belül, illetve az 5 napon túl kezelt betegek túlélésében, de itt sem igazolódott érdemi OS-beli eltérés.

TRINETX-REGISZTER

A TriNetX-regiszterből 717 beteg bizonyult alkalmasnak a vizsgálatra, 68%-uk a diagnózistól számított 9 napon belül, 32%-uk azon túl kapott venetoklax-tartalmú kezelést korábban nem kezelt AML miatt. A medián életkor 72 év volt, az életkor a két csoport között nem mutatott jelentős eltérést. A TDT 0–9 csoportban több magas fehérvérsejtszámú (≥20 G/l) beteg szerepelt, de egyéb klinikai paramétereket, nemet vagy társbetegségeket tekintve nem találtak érdemi különbséget a két csoport között. A TDT 0–9 csoportban a medián TDT 3 napnak, a TDT ≥ 10 csoportban 17 napnak bizonyult. 11 hónapos medián követés mellett az OS a TDT 0–9 csoportban 7,5 hónap, a TDT ≥ 10 csoportban pedig 7,2 hónap volt. Akkor sem mutatkozott túlélésbeli különbség, ha a betegeket fehérvérsejtszám és kor alapján korrigálták.



A 30 napos halálozás ugyan magasabbnak bizonyult a TDT 0–9 csoportban (19% vs. 10%), azonban a fehérvérsejtszám és kor alapján történő korrekciót követően ez a különbség eltűnt. A különböző alcsoportokban (75 év vagy afeletti kor, ≥20 G/l fehérvérsejtszám, társbetegségek megléte) sem igazolódott OS-beli eltérés a két csoport között. A TDT 0–9 csoport további felosztása esetén nem volt érdemi OS- vagy egyéb klinikai kimenetelbeli különbség a 4 napon belül vagy azon túl kezelt betegek között. A nemkívánatos eseményeket tekintve sem mutatkozott érdemi eltérés a TDT 0–9 és a TDT ≥ 10 csoportok között.

MEGBESZÉLÉS

Ez a vizsgálat az első, mely a diagnózistól a kezelésig eltelt idő és a túlélés viszonyát vizsgálta venetoklax-alapú kezelésben részesülő AML-es betegeknél. A vizsgálat alapjául szolgáló két kohorsz klinikai paraméterek tekintetében összességében véve kiegyensúlyozott volt; a SAL-kohorszban az életkor megoszlása ugyan eltért a TDT

0–9 és a TDT ≥ 10 csoportban, de ennek hátterében a kis betegszám állhatott. A TriNetX-kohorszban a kiindulási fehérvérsejtszámban észleltek különbséget, melyet az okozhatott, hogy magasabb fehérvérsejtszám esetén a kezelőorvosok sürgősebb kezelést tarthattak szükségesnek. Egyéb klinikai szempontból releváns eltérést nem írtak le a vizsgált csoportok között. Egyik kohorszban sem észleltek szignifikáns különbséget a TDT-től függően sem a túlélés, sem a nemkívánatos események tekintetében. A tanulmány eredményei alapján úgy tűnik, hogy a venetoklax hatékonyságát nem befolyásolja a kezelés halasztása.

Mivel a vizsgálatban „real world” adatokat elemeztek, nem meglepő, hogy a venetoklax törzskönyvező vizsgálatához képest kedvezőtlenebb túlélési eredmények születtek. Ugyanakkor ezek összhangban állnak más metaanalízisek és „real world” vizsgálatok adataival.

A vizsgálat korlátai közé tartozik a nem randomizált felépítés, a ret-

rospektív vizsgálati mód, valamint a regiszterekbe történő beválasztás okozta hibafaktorok.

Összességében véve a vizsgálat eredményei alapján első vonalban venetoklax-tartalmú kezelésben részesülő AML-es betegeknél a kezelés halasztása nem befolyásolta a kimenetelt és nem rontott a kezelés hatékonyságán. Indokolt esetben, mint a részletes genetikai diagnosztika vagy sürgősen kezelendő társbetegség esetén, a kezelés halasztása biztonságos lehet, sőt, egyes esetekben, mint például célozható genetikai eltérés kimutatásakor, akár kedvezőbb kimenetelhez vezethet.

Az összefoglaló alapjául szolgáló közlemény: Baden, D., Zukunft, S., Hernandez, G. et al. Time from diagnosis to treatment has no impact on survival in newly diagnosed acute myeloid leukemia treated with venetoklax-based regimens. Haematologica. 2024 Aug 1;109(8):2469–2477.

Ivozidenib alkalmazása korábban már kezelt, IDH1-mutált cholangiocarcinomában

AZ ELŐREHALADOTT CHOLANGIOCARCINOMA IGEN ROSSZ PROGNOZISÚ, HETEROGÉN BETEGSÉG, MELYNEK KEZELÉSÉBEN AZ ELMÚLT ÉVEKBEN A CÉLZOTT TERÁPIÁK KERÜLTEK A KÖZPONTBA. AZ IDH1-GÁTLÓ IVOZIDENIB EGY 3. FÁZISÚ KLINIKAI VIZSGÁLATBAN HATÉKONYNAK BIZONYULT KORÁBBAN MÁR KEZELT, IDH1-MUTÁCIÓT HORDOZÓ CCA BETEGEKNÉL ÉS FDA (ILLETVE A CIKK MEGJELENÉSÉT KÖVETŐEN EMA-A SZERK) TÖRZSKÖNYVVEL IS RENDELKEZIK EBBEN AZ INDIKÁCIÓBAN. EGY OLASZ MUNKACSOPORT ÍGÉRETES EREDMÉNYEKET ÉRT EL IVOZIDENIB-TERÁPIÁVAL AZ IDH1-MUTÁCIÓT HORDOZÓ, KORÁBBAN MÁR KEZELT, ELŐREHALADOTT CHOLANGIOCARCINOMÁS BETEGEKNÉL VALÓ ÉLET (REAL WORLD) KÖRÜLMÉNYEK KÖZÖTT IS.

BEVEZETÉS

Az előrehaladott cholangiocarcinoma (CCA) egy kedvezőtlen prognózisú és kevés kezelési lehetőséggel bíró agresszív kórkép. Több, mint 10 évig a ciszplantin + gemcitabin kombináció volt az egyetlen elfogadott terápiás opció, azonban az össztúlélés (overall survival, OS) emellett is kevesebb volt, mint egy év. A közelmúltban a célzott durvalumab kemoterápiához történő hozzáadásával az OS- és progressziómentes túlélés (progression free survival, PFS) tekintetében is sikerült javulást elérni, így jelenleg tekinthető standard kezelésnek.

Genomikai és molekuláris vizsgálatok alapján a CCA igen heterogén kórkép, és a betegek jelentős részénél található olyan genetikai eltérés, mely potenciális terápiás célpont lehet. Ezen eltérések közé tartozik az IDH1-mutáció, mely intrahepatikus CCA esetén a betegek 13%-ánál mutatható ki. Az IDH1-gátló ivozidenib alkalmazása mellett a 3. fázisú randomizált és placebo-kontrollált ClarIDHy-vizsgálat

során korábban kezelt, nem rezekábilis, IDH1-mutációt hordozó CCA-ban szenvedő betegeknél szignifikáns PFS és OS előnyt észleltek. Ezen eredményekre tekintettel először az FDA, majd a cikk megjelenését követően az EMA is (a szerk.) törzskönyvezte az ivozidenibet ebben az indikációban.

Az IDH1-mutáció jelenléte negatív prognosztikus értékkel bír azon betegeknél, akik elsővonalbeli kezelést követően progrediáltak, és azt követően nem részesültek ivozidenib-kezelésben.

Egy olasz tanulmány szerint az ivozidenib egy, az IDH1-mutációt hordozó, korábban már kezelt, előrehaladott CCA-ban a valós életet tükröző (real world) betegcsoportban is hatékonyak és biztonságosnak bizonyult. Az alábbiakban ennek a vizsgálatnak a hosszabb távú eredményeit foglaljuk össze.

MÓDSZEREK

A vizsgálat során 6 olasz centrumba vontak be IDH1-mutációt hordozó, előrehaladott CCA miatt gondozott betegeket, akik ezt követően folyamatos

kezelésként napi 500 mg ivozidenib-et kaptak. A betegek tumormintáit szakértő patológiai elemzésnek vetették alá, valamint a primer tumor genetikai vizsgálatát újgenerációs szekvenálással (new generation sequencing, NGS) is elvégezték.

EREDMÉNYEK

Összesen 11 beteget vontak be a vizsgálatba, 45%-uk lokálisan előrehaladott, 55%-uk pedig áttétes CCA miatt kapott kezelést. A betegek 54%-a volt nő, a medián életkor 57 év volt. Kiinduláskor a betegek 63%-ánál az ECOG-státusz 0-nak bizonyult, és a diagnóziskor 45%-uknál történt primer tumor rezekció. Első vonalban minden beteg kemoterápiában részesült: 73%-uk ciszplatín + gemcitabin, míg 27%-uk egyéb kemoterápiás kezelést kapott. A betegek 18%-a másodikvonalban, 64%-a harmadvonálban és 18%-a negyedvonálban részesült ivozidenib-kezelésben.

NGS elvégzéséhez megfelelő szövettani minta 8 betegnél állt rendelkezésre, a leggyakoribb IDH1 missense mutá-

ciónak a R132C-mutáció bizonyult. Az IDH1-mutáció mellett minden betegnél találtak további szomatikus mutációkat is.

A medián követési idő 13,7 hónap volt. Az adatbázis zárásáig a betegek 55%-a halt meg, illetve 73%-uknál igazolódott progresszív betegség, 27%-uk pedig még ivozidenib-kezelés alatt állt. A medián OS az ivozidenib-terápia megkezdését követően – a kezelési vonal számától függetlenül –15 hónapnak bizonyult, a medián PFS pedig 4,4 hónap volt. A betegségkontroll aránya 63%-nak mutatkozott, a legjobb terápiás válaszként a betegek 18%-a ért el parciális választ, 45%-a stabil betegséget, valamint 37%-a progresszív betegséget.

A betegeket egy korábban leírt, IDH1-mutált CCA-ra kifejlesztett genomikai cluster besorolás alapján is csoportosították: eszerint az értékelt betegek 37,5%-a az 1-es csoportba, 37,5%-a

egy betegnél a QT-szakasz megnyúlását, egy másiknál pedig hypomagnesemiát észleltek. Az előbbi betegnél a kezelés átmeneti felfüggesztésére, majd dóziscsökkentésre került sor.

MEGBESZÉLÉS

Az ivozidenib a korábban kezelt, IDH1-mutációt hordozó CCA-ban nem csak randomizált klinikai vizsgálatokban, de ebben a valós körülményeket jobban tükröző tanulmányban is hatékonyak és biztonságosnak bizonyult. Bár direkt összehasonlítás a vizsgálatok eltérő jellegéből adódóan nem lehetséges, a jelen vizsgálatban észlelt 15 hónapos OS-érték kedvezőbb, mint a ClarIDHy-vizsgálatban leírt 10,3 hónap, melynek hátterében a kis betegszám is állhat.

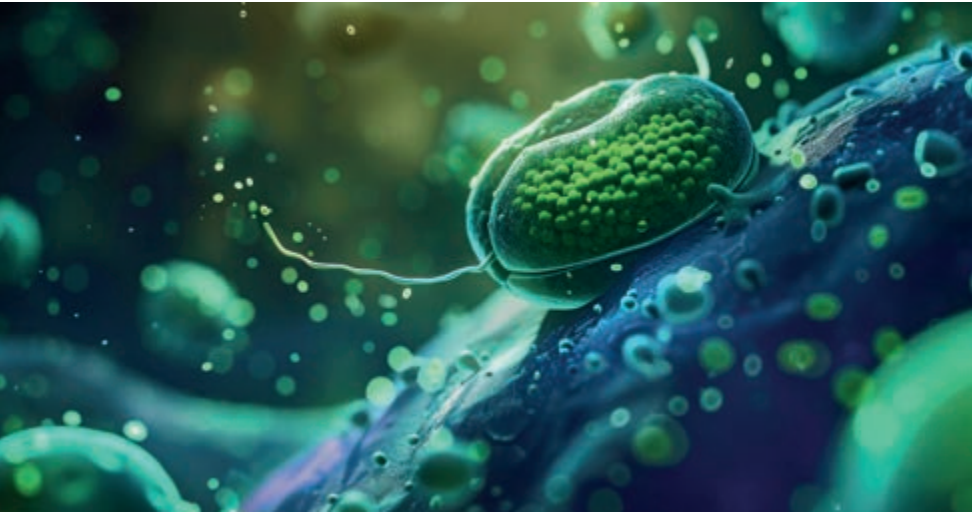
A progrediáló CCA kezelésére kevés lehetőség áll rendelkezésünkre. Másod-

ményeket, és a jelen tanulmányban relabáló betegeknél észlelt 15 hónapos OS-t is figyelembe véve az ivozidenib ígéretes lehetőséget jelent ebben a nehezen kezelhető betegcsoportban. Az OS-eredmények mellett a terápiás választ tekintve is kedvező eredmények születtek. A gyógyszer biztonságosnak bizonyult, hiszen mindössze két betegnél észleltek kezeléssel összefüggő adverz eseményt, és nem volt súlyos, nemkívánatos kimenetele.

A fenti tanulmány további érdekes részét képezik a genomikai eredmények. NGS-vizsgálattal számos társuló mutációt írtak le, melyek egybevágnak a ClarIDHy-vizsgálatban észleltekkel. Emellett a korábban leírt cluster alkalmazása megerősítette, hogy a 2-es csoportba sorolható betegeknél tendencia mutatkozik a kedvezőbb PFS-re, melynek hátterében feltehetően az 1-es és 3-as csoportokban jelen lévő, a betegség szempontjából negatív prognosztikus értékű mutációk (KRAS/NRAS- és TP53-mutációk) állhatnak. A kis esetszám miatt ezen eredmények nem szignifikánsak, további vizsgálatuk szükséges.

A vizsgálat korlátai közé tartozik, hogy az kis mintán, retrospektív módon történt, és számos kliniko-biológiai tulajdonságról nem álltak rendelkezésre adatok. Fontos azonban kiemelni, hogy ez az első „real world” tanulmány az ivozidenib alkalmazásáról előrehaladott CCA-ban, és az elért, ígéretes eredmények alapján a jövőben remélhetőleg nagyobb betegszámú vizsgálatok is igazolhatják az ivozidenib hatékonyságát, biztonságosságát és a molekuláris tulajdonságok pontos szerepét ebben a betegségben.

Az összefoglaló alapjául szolgáló közlemény: Rimini, M., Burgio, V., Antonuzzo, L., Rimassa, L., Oneda, E., Soldà, C., et al.: Updated survival outcomes with ivosidenib in patients with previously treated IDH1-mutated intrahepatic-cholangiocarcinoma: an Italian real-world experience. Ther Adv Med Oncol. 2023 Jul 12;15:17588359231171574.



a 2-es csoportba, 25%-uk pedig a 3-as csoportba került, és bár nem bizonyult statisztikailag szignifikánsnak, a 2-es csoportba sorolt betegek nem érték el a medián PFS-t, míg a másik két csoportban ez 4,3 hónapnak mutatkozott.

Az ivozidenib-kezelés biztonságosnak bizonyult, a betegek mindössze 18%-ánál észleltek azzal összefüggő nemkívánatos eseményt, melyek grade 2 súlyosságúnak minősültek:

vonálban Európában jelenleg csak a fluoropirimidin- és platínuszármazékok érhetők el a mutációt nem hordozó betegek számára, azonban emellett a medián OS mindössze 6,2 hónapos, harmadvonalban pedig nincs javasolt standard kezelés. Korábban már igazolták, hogy IDH1-mutáció megléte esetén, progresszív betegségben kedvezőtlen kimenetellel jár, ha a beteg nem részesül ivosidenim-terápiában. A fenti ered-



CCA

TIBSOVO®: SZEMÉLYRE SZABOTTAN A MAXIMÁLIS ELŐNYÖK ÉRDEKÉBEN

IDH1

IDH2
FGFR2
HER2/neu
PIK3CA
NTRK
BRAF¹



Éljen a TIBSOVO®
PRECIZIÓS ELŐNYEIVEL
IDH1 R132* mutációt hordozó
CCA betegeinél

 **TIBSOVO®**
ivosidenib tabletta 250mg

▽ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást.

*TIBSOVO® monoterápiaként olyan IDH1 R 132 mutációval rendelkező, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus cholangiocarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akik korábban legalább egy elsővonalbeli szisztémás terápiát kaptak.¹

CCA, cholangiocarcinoma; IDH1, isocitrát-dehidrogenáz-1; mDH1, mutáns isocitrát-dehidrogenáz-1.

Hivatkozások a beavatkozásra alkalmas genetikai változásokra:

¹Lamarca A et al. *J Hepatol.* 2020;73:170-185. Simile MM et al. *Medicina (Kaunas).* 2019;55:42. Vogel A et al. *Ann Oncol.* 2023;34:127-140.



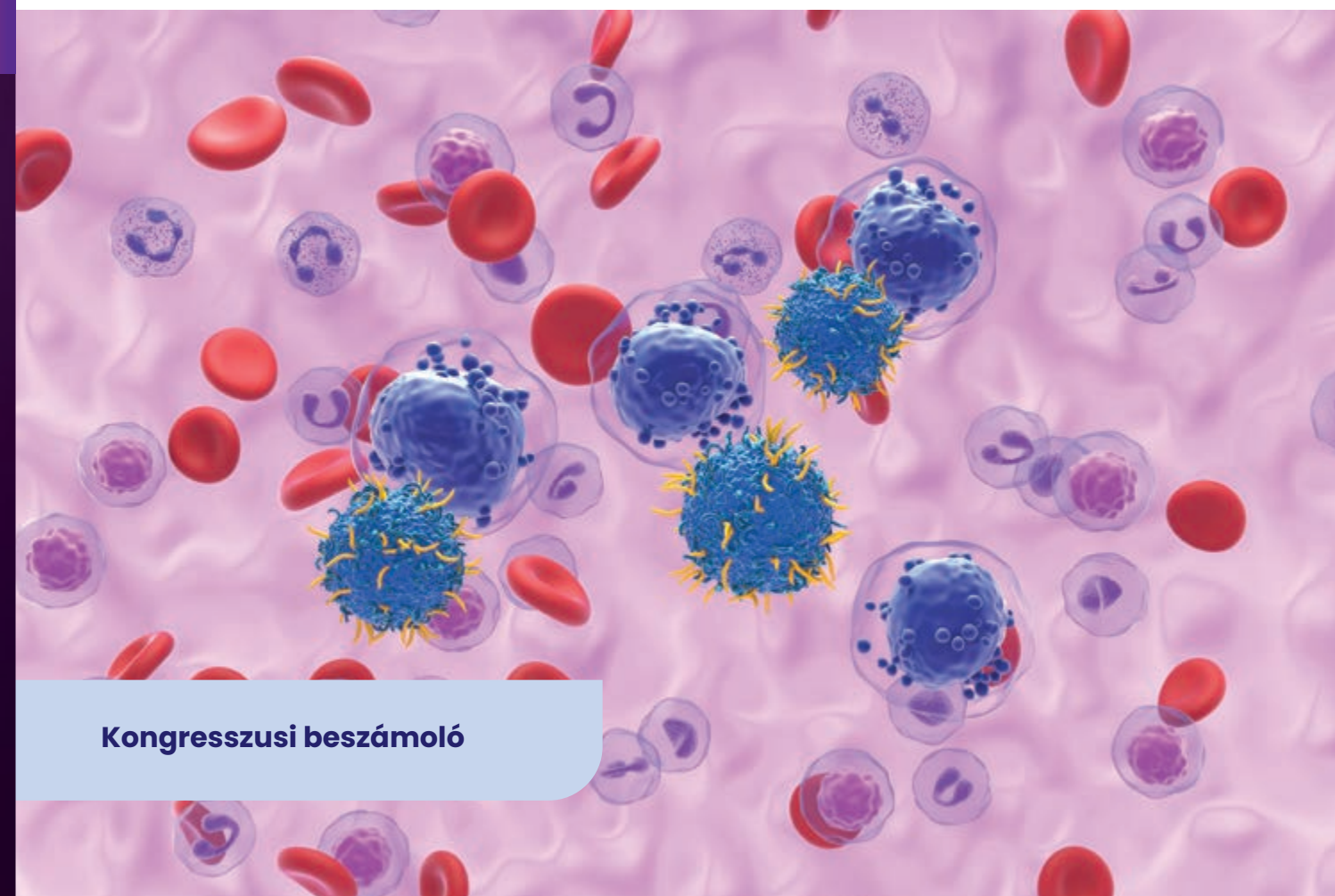
Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!
A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapján az alábbi helyen:
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tibsovo-epar-product-information_hu.pdf

Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen, minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minosegikifogas@servier.com e-mail címen.

SERVIER
moved by you

Servier Hungária Kft.
1117 Budapest,
Dombóvári út 25., 3. emelet.
Tel: +36-1-238-7799

24TIBSO1AH1 2023.11.30.



Kongresszusi beszámoló

Ivozidenib és venetoklax hipometiláló szerekkel újonnan diagnosztizált, IDH1 mutációt hordozó AML-ben

AZ IDŐSKORI AKUT MYELOID LEUKÉMIA (AML) KEZELÉSE TOVÁBBRA IS KIHÍVÁST JELENT, HISZEN A BETEGEK MINTEGY FELE NEM ALKALMAS INTENZÍV INDUKCIÓS KEMOTERÁPIÁRA. AZ ELMÚLT ÉVEKBEN AZONBAN EGYRE TÖBB, HATÉKONY KEZELÉSI LEHETŐSÉG VÁLT ELÉRHETŐVÉ EBBEN A BETEGCSOPORTBAN IS.

A kezelések egy része célzott terápia, mint az FLT3 mutációk esetén az FLT3-inhibitorok, az izocitrát-dehidrogenáz 1 (IDH1) mutáció esetén alkalmazható ivozidenib (IVO), egy

részük pedig mutációstátusztól függetlenül alkalmazható, mint a venetoklax (VEN), mind az ivozidenib, mind pedig a venetoklax hipometiláló szerekkel (hypomethylating

agents, HMA) kombinálva adható, azonban nem áll rendelkezésre nagy, megbízható összehasonlító vizsgálat a két szer hatékonyságát illetően.

Egy, a 2023-as ASH kongresszuson bemutatott vizsgálat részeként újonnan diagnosztizált, intenzív kemoterápiára nem alkalmas, IDH1 mutációt hordozó, „real world” AML-es betegek-nél hasonlították össze az IVO+HMA és a VEN+HMA kezelések hatékonyságát retrospektív módon.

A vizsgálatban összesen 283 beteg adatait elemezték, közülük 182-en részesültek IVO+HMA, 101-en VEN+HMA

nak. A 6 hónapos eseménymentes túlélés kedvezőbb volt IVO+HMA (56%), mint VEN+HMA (29,6%) mellett (p=0,044).

A grade 3 nemkívánatos események aránya hasonló volt a két kezelés mellett, kivéve a 30 napon belül kialakuló lázas neutropeniát, mely gyakoribbnak bizonyult VEN-HMA mellett (7,9% vs 1,6%, p=0,009). A VEN+HMA kezelést kapó betegek emellett gyakrab-



kezelésben. A két kezelési kar kiinduláskori tulajdonságai hasonlóak voltak, a VEN+HMA kezelést nagyobb arányban alkalmazták egyetemi központokban, az IVO+HMA csoportban pedig szignifikánsan több volt a kedvező citogenetikai besorolású beteg (24,7% vs 12,9%, p=0,026).

Az IVO+HMA kezelés mellett kedvezőbb terápiás választ észleltek, a komplett remisszió aránya IVO+HMA mellett 42,9%-nak, VEN+HMA mellett 26,7%-nak mutatkozott (p=0,007), vérképeltéréssel járó komplett remisszió és komplett remisszió együttesen pedig 63,2%-ban, illetve 49,5%-ban alakult ki (p=0,025). A legjobb terápiás válasz eléréséig eltelt idő IVO+HMA mellett 3,3 hónapnak, VEN+HMA adásakor 4,1 hónapnak mutatkozott (p=0,02). Több beteg jutott el allogén hemopoetikus őssejttranszplantációig IVO+HMA mellett (11,5% vs 5%), azonban ez nem bizonyult statisztikailag szignifikáns-

Összességében véve csaknem 300 beteg adatait elemezve IVO+HMA kezelés mellett kedvezőbb és gyorsabb terápiás választ, valamint hosszabb eseménymentes túlélést észleltek, mint VEN+HMA mellett.

ban szorultak nem tervezett, sürgős ellátásra a kezelés első 12 hetében.

A kezelést elhagyó betegek aránya mindkét terápia mellett 37%-nak adódott. Érdemes kiemelni, hogy a VEN+HMA kezelésben részesülők

jelentős része, mintegy 42%-a ciklusonként kevesebb, mint 7 napig kapott venetoklaxot, és a törzskönyv szerinti 28 napos venetoklax kezelést mindössze a betegek 23%-a kapta meg. A ciklusonként rövidebb ideig alkalmazott venetoklax azonban inkább előre tervezett módosításként volt jelen, nem pedig a fellépő toxicitás miatt történt dóziscsökkentés. Ennek hátterében feltehetően a mindennapi gyakorlatban a rövidebb adagolás mellett tapasztalt kedvezőbb mellékhatásprofil állhat. A venetoklax dózismódosításai befolyásolhatták a terápiás választ, jelenleg folyamatban van a venetoklax dózison alapuló alcsoportok elemzése.

Összességében véve csaknem 300 beteg adatait elemezve IVO+HMA kezelés mellett kedvezőbb és gyorsabb terápiás választ, valamint hosszabb eseménymentes túlélést észleltek, mint VEN+HMA mellett. Az eredményeket befolyásolhatta, hogy a betegek jelentős hányada a törzskönyvi előírásnál jóval kevesebb venetoklax adásában részesült. Biztonságosság tekintetében a VEN+HMA kezelés mellett (a csökkentett venetoklax adagolás ellenére) gyakoribb volt a korai lázas neutropenia és a nem tervezett, sürgős ellátás, mint IVO+HMA mellett. A vizsgálat eredményei alapján újonnan diagnosztizált AML esetén kiemelten fontos a mutációanalízis mihamarabbi elvégzése, így időben dönthetünk a vizsgálatban hatékonynak mutató IVO+HMA kezelésről.

Az összefoglaló alapjául szolgáló előadás/absztrakt:

Smith B.D, Lachowiec CA, Ambinder AJ, et al; A Comparison of Acute Myeloid Leukemia (AML) Regimens: Hypomethylating Agents Combined with Ivosidenib or Venetoclax in Newly Diagnosed Patients with IDH1 Mutations: A Real-World Evidence Study. Blood 2023; 142 (Supplement 1): 971.

Multimodális kezelés hashártya áttétes sigma tumor miatt

Dr. Mészáros Edina, Budapesti Uzsoki Utcai Kórház, Onkoradioógiai Osztály

EGY ÁTTÉTES, RAS MUTANS SIGMA TUMOR MIATT KEZELT BETEG ESETÉT MUTATJUK BE, AKINÉL KOMBINÁLT SEBÉSZI ÉS SZISZTÉMÁS GYÓGYSZERES TERÁPIÁK ALKALMAZÁSÁVAL ÉRTÜNK EL IMMÁRON 6 ÉVES TÚLÉLÉST. A HARMADVONALBELI TRIFLURIDIN/TIPIRACIL (FTD/TPI) -BEVACIZUMAB (I.) KEZELÉS A BETEGSÉG STABILIZÁLÁSÁT EREDMÉNYEZTE JÓ ÉLETMINŐSÉG BIZTOSÍTÁSA MELLETT.

A vastagbélrák (CRC) a harmadik leggyakoribb rák világszerte, évente közel kétmillió új esettel, és a második vezető daganatos halálok (2). A betegek hozzávetőleg 25 –30%-a már a diagnózis felállításakor metasztázisokkal rendelkezik, és a kezdetben lokalizált betegségben szenvedő betegek 30%-ánál (3) alakulnak ki távoli áttétek. A metasztázisok leggyakoribb helye a máj, ezt követi a tüdő, a hashártya és a nyirokcsomók.

A CRC-ből származó peritoneális metasztázisokkal rendelkező betegek CRS+HIPEC (Cytoreductive Surgery+Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy), és szisztémás kemoterápia kombinációjával kezelhetők, de még jó indikáció esetén is az 5 éves teljes túlélés körülbelül 40%.

ESETISMERTETÉS

- 1959-ben született férfi, távolabbi anamnézisében 2002 óta kezelt hipertónia szerepel.
- Rektális vérzés miatt kezdték kivizsgálását 2017 elején. Colonoscopia során vérző, stenotizáló sigma tumort találtak.
- 2017. 05. 16-án anterior reszekció történt.
- Szövetten: adenocarcinoma, low grade, a tumor kifejezett nyáktermelést mutat. pT4apN2b. (I1/I15) St:IIIC, R:0
- Staging vizsgálatai távoli áttétet nem igazoltak.
- 2017. 06. 30-tól adjuvans kemoterápiás kezelését végeztük. (8 széria XELOX)

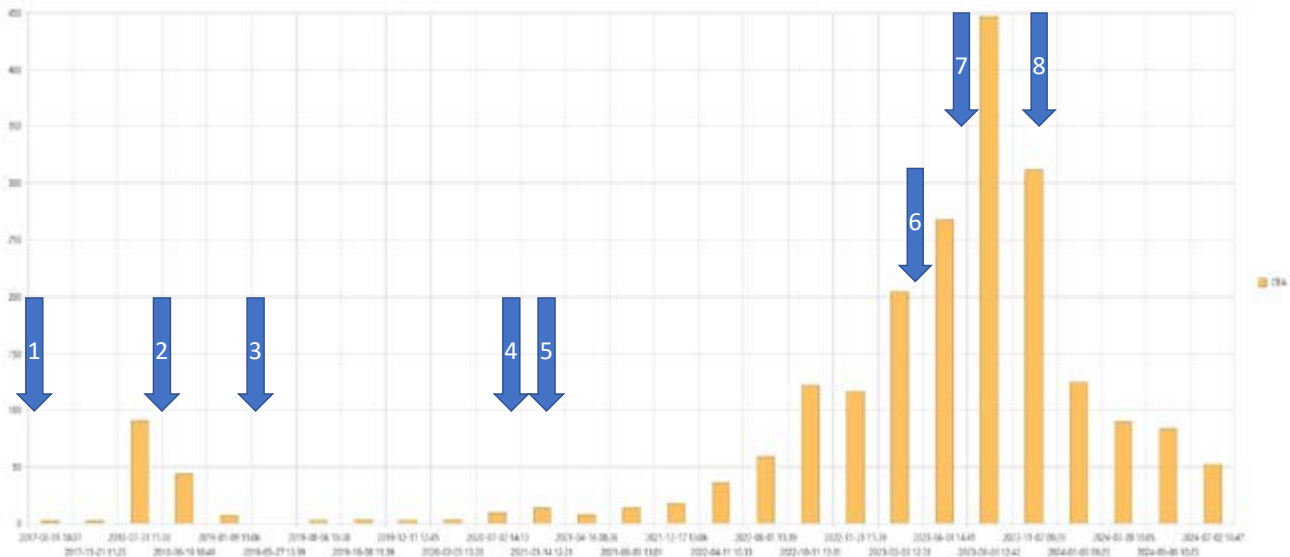
- Ellenőrzés alatt állt.
- CEA emelkedés miatt készült PET CT (2018. 08. 14.): A hasban és a kismencedében, a peritoneális felszínnek megfelelően több helyen, szabálytalan alakú, lágyrészdenzitású struktúráknak megfelelően intenzív FDG beépülést írt le, mely peritoneális disszeminációnak felelt meg.

A vastagbélrák (CRC) a harmadik leggyakoribb rák világszerte, évente közel kétmillió új esettel, és a második vezető daganatos halálok.

- Molekuláris patológia vizsgálat RAS mutáns tumort igazolt.
- 2018. 08. 29-től palliatív első vonalban – az ECOG:0 betegnél – bevacizumab-XELIRI kezelést kezdtünk.
- 9 széria után, jó terápiás effektus alapján, sebészeti konzíliumot szerveztünk a nyíregyházi Jósa András Oktatókórház Sebészeti Osztályára CRS+HIPEC megítélése céljából.

- 2019. 04. 10-én a kért beavatkozás megtörtént. A műtét során Hartmann reszekció, tumorosan infiltrált jejunum reszekció, cseplesz reszekció és peritoneum fosztás történt. Ezzel egyidőben 60 percen keresztül 42,5 fokos 12 mg/m2 Doxorubicin, ill. 15 mg/m2 Mitomycin citosztatikus kezelésben részesült.
- A végleges szövettan low grade peritumoralis mucinosist igazolt, a reszekció R0.
- 2019. 09. 09-től postoperatív kemoterápia történt. (6 széria XELOX)
- Gondozás alatt állt. Az ellenőrző vizsgálatok megszervezését, a beteg megjelenését az ambulancián jelentősen megnehezítette a COVID járvány miatti sűrűn változó egészségügyi szabályokhoz való alkalmazkodás. Bár az onkológiai betegek ellátása folyamatos volt, képalkotó vizsgálatok kérésére nem igen volt lehetőségünk, már meglévő időpontokat is több alkalommal halasztottak. Tumor marker vizsgálatot viszont rendszeresen tudtunk végezni. Ebben az esetben a CEA és CAI9-9 szint változása jól korrelált a betegség progressziójával, illetve a terápiás hatékonyságot is jelezte.
- CEA emelkedés miatt készült kismencedei MR (2020. 07. 02.): A rectumcsomok szintje felett, a húgyhólyag kontúrjától el nem választhatóan 22x22x23 mm-es képletet és perirectalis a szokottnál

CEA változás a beavatkozások függvényében



1. 2017.05.16.-án anterior rezekció és adjuváns kemoterápia, 2. 2018.08.29-től palliatív első vonal: bevacizumab-XELIRI
3. 2019.04.10-én CRS + HIPEC+2019.09.09-től postoperatív kemoterápia , 4. 2020.11.13-án ismételt CRS és HIPEC ,
5. 2021.01.29-től palliatív másodvonal: bevacizumab-XELOX 6. 2023.04.24-én exstirpatio tumoris retroperitonei és appendectomia ,
7. 2023.07.27-től palliatív harmadvonal:FTD-TPI, 8. 2023-.11.07-től FTD-TPI-bevacizumab

több, patológiás szerkezetű nyirokcsomót írt le.

- CT vezért FNAB történt a rectumcsomok melletti elváltozásból: Malignus. A cytomorphologiai kép mucinosus kolorektális adenocarcinomának felel meg (C5).
- 2020. 11. 13-án ismételt CRS és HIPEC történt. A szövettani vizsgálat ismételen low grade mucinosus carcinomát igazolt.
- Restaging kontrasztanyag CT már nem volt negatív, patológiás parailiacalis nyirokcsomókat véleményeztek. 2021. 01. 29-től palliatív másodvonalban: bevacizumab-XELOX kezelést kezdtünk, melyet fenntartó bevacizumab-capecitabine terápiára váltottunk. Időnként-ké-palkotó vagy tumor marker emelkedés alapján -reindukáltuk a bevacizumab-XELOX kezelést, majd 4-6 széria után ismét fenntartó kezelést alkalmaztunk. Ezt a protokollt több mint két évig tudtuk adni.
- Emelkedő tumormarkerek és kismedencei MRI-vel igazolt lokális recidíva miatt

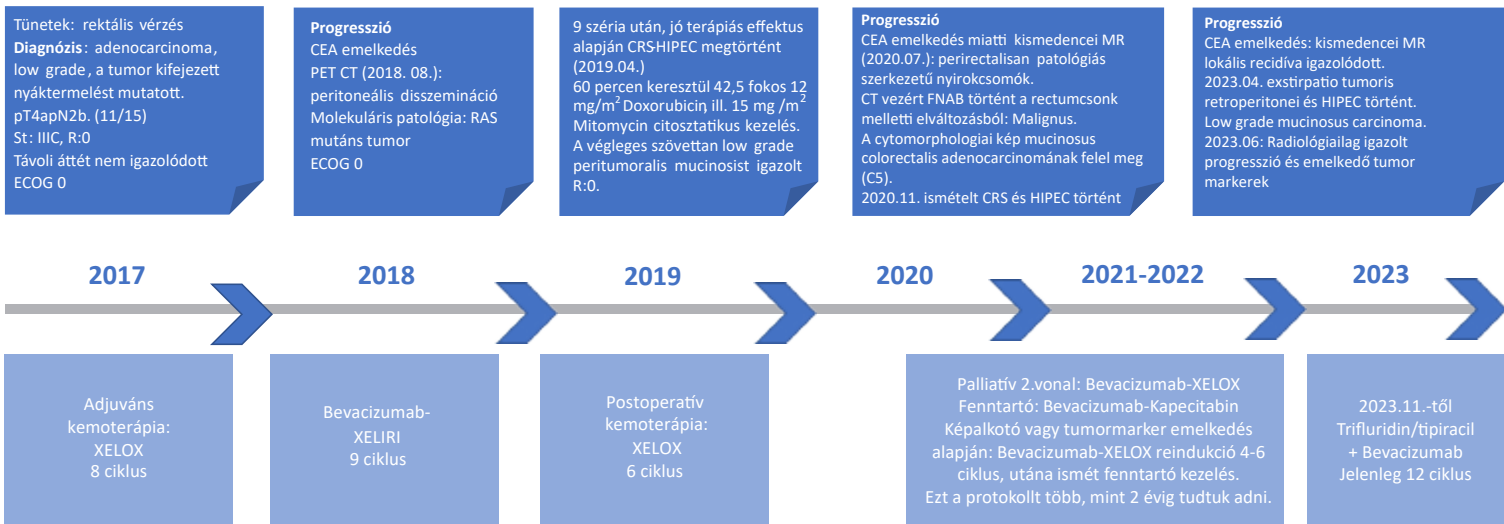
2023. 04. 24-én exstirpatio tumoris retroperitonei és HIPEC történt.

A szövettan változatlanul low grade mucinosus carcinoma volt.

- A peritoneális áttétekből ismételt molekuláris patológiai vizsgálatot kértünk, melynek eredménye megegyezett a primer tumoréval: KRAS 2 exon mutáció, p. G12X, mikroszatellita stabil tumor.
- Restaging mellkas-hasi kismedencei CT (2023. 06. 11.): A látható, részben patológiás méretű nyirokcsomók további növekedését írta le.
- Radiológiaiilag igazolt progresszió és emelkedő tumor markerek alapján 2023. 07. 27-től palliatív harmadvonalban FTD-TPI adását kezdtük, azonban a tumor markerek tovább növekedtek, a beteg Karnofsky státusza jelentősen romlott.
- 2023. 11. 07-től OGYÉI és EMK engedélyek alapján kezdtük meg a kombinált- FTD-TPI bevacizumab terápiát, amit azóta is folytatunk.
- Az első kezelést követően, hányás, hasmenés miatt 15%-os dózis redukción

végeztünk, így a gyógyszer tolerálhatóvá vált a beteg számára.

- A 6. kezeléstől észleltünk fokozott proteinuriát, (3g/24 óra) melyet elsősorban a bevacizumab mellékhatásának gondolunk.
- Bevacizumab-kezelés során a proteinuria kialakulásának szempontjából fokozott kockázatnak vannak kitéve azok a betegek, akiknek az anamnézisében hipertenzió szerepel A klinikai vizsgálatokban proteinuriát a bevacizumab-bal kezelt betegek legfeljebb 38%-ánál jelentettek. A proteinuria nem járt együtt kóros veseműködéssel, és ritkán volt szükség a terápia végleges befejezésére. Ha a vizelet proteinszintje $\geq 2\text{g}/24\text{ óra}$ volt, akkor a legtöbb klinikai vizsgálatban a bevacizumab adását mindaddig felfüggesztették, amíg az vissza nem tért a $<2\text{g}/24\text{ óra}$ szintre (4).
- Mi 28 naponta adjuk a bevacizumabot, és nephrológus javaslatára 10mg/nap empagliflozin terápiát kezdtünk. Ezzel elértük, hogy a proteinuria $2\text{g}/24\text{ óra}$ alá csökkent.



Jelenleg a 12. szériánál tartunk. A terápia hatékonyságát legjobban a tumormarkerek változásával tudjuk monitorozni. (1. és 2. ábra)

ÖSSZEFOGLALÁS

A diagnóziskor 58 éves férfit 2017-ben operálták sigma tumor miatt, majd adjuváns onkológiai kezelése történt. Kontroll vizsgálatok során 1 évvel később metakron peritoneális áttéteket igazoltunk. RAS mutáció megléte miatt, palliatív első vonalban bevacizumab-XELIRI kezelést kezdtünk, majd CRS és HIPEC történt R0 reszekcióval.

Postoperatív kemoterápiát követően gondozás alatt állt. 2020-ban ismételt peritoneális kiújulást igazoltunk. CRS és HIPEC történt.

Több CRS-HIPEC műtét elvégzése a megfelelő műtéti jelölteken jelen-tősen meghosszabbíthatja a túlélést. Az összes daganattípust kombinálva az ismételt CRS-HIPEC beavatkozásokon átesett betegek átlagos élettartama 127,8 hónap volt az első CRS-HIPEC

időpontjától mérve, míg azoknál a be-tegeknél, akik egyszeri CRS-HIPEC-et kaptak, és ezt követően daganat kiújulását észlelték, a medián teljes túlélés 29,9 hónap volt ($p < 0,001$). A legjobb prognózisú az appendix tumor.

A műtétet követően készült CT nyirokcsomó áttéteket is igazolt, így palliatív másodvonalban váltakozva bevacizumab- XELOX és bevacizumab-kapecitabin protokoll szerinti kezelést végeztünk több mint 2 éven keresztül. Ekkor RECIST szerinti progresszió miatt terápiaváltást terveztünk, de a beteg -saját döntése-ként- ismét felkereste sebész orvosát, és 2023-ban, harmadik alkalommal is CRS és HIPEC történt. A műtéti felgyógyulást követően, palliatív harmadvonalban kezdtük először FTD/TPI, majd OGYÉI és NEAK engedély alapján kombinált FTD/TPI-bevacizumab kezelést Sunlight klinikai vizsgálat (5) alapján, melyben a teljes túlélés mediánja 10,8 hónap volt a vizsgálati karon és 7,5 hónap az FTD/TPI csoportban. A medi-

án progressziómentes túlélés 5,6 hó-nap volt a kombinációs csoportban és 2,4 hónap a kontroll karon.

Jelen esetben, mi több mint 12 hónapos progressziómentes túlélést tudtunk elérni a harmadik vonalbeli kezeléssel, amelyet tovább folytatunk jó életminőség mellett.

A dóziscsökkentés mellett a kezelés jól tolerálható és hatékony maradt.

1. Lonsurf alkalmazási előírás.
2. Globocan 2022 (version 1.1) - 08.02.2024.
3. Rumpold et al. Prediction of mortality in metastatic colorectal cancer in a real life population: a multicenter explorative analysis. BMC Cancer 2020, 1149.
4. Avastin alkalmazási előírás.
5. Tebarnero J, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. 2023 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium. Journal of Clin Oncol 2023;41(4):4.

Új

INDIKÁCIÓ

Új távlatok a harmadvonalas mCRC kezelésében

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil
Haladunk tovább

TÖBB MINT 10 HÓNAPOS TELJES TÚLÉLÉS

A **Lonsurf®** bevacizumabbal kombinálva kiemelkedő eredményeket ért el 3. vonalas mCRC-ben, először elérve a **10,8 hónapos medián teljes túlélést (mOS)**. A betegek közel fele életben van a kezelés 12. hónapjában.^{1,2}

A Lonsurf bevacizumabbal kombinációban javallott olyan felnőtt, metasztatizáló colorectalis carcinómában (mCRC) szenvedő betegek kezelésére, akiket korábban már két daganatellenes terápiával kezeltek, beleértve a fluoropirimidin-, oxaliplatin- és irinotekán-alapú kemoterápiákat, anti-VEGF- és/vagy anti-EGFR-szereket.³

1. Prager GW, for the SUNLIGHT investigators. N Engl J Med. 2023;388(18):1657-1667.

2. Tabernero J. J Clin Oncol. 2023;41(suppl 4):4.

3. Lonsurf alkalmazási előírás.



Lonsurf 15 mg/ 6,14 mg filmtabletta, Lonsurf 20 mg/ 8,19 mg filmtabletta.

Bővebb információért olvassa el a gyógyszer alkalmazási előírását!

A hatályos Alkalmazási előírás teljes szövegét megtalálja az Európai Gyógyszerügynökség (www.ema.europa.eu) honlapján az alábbi helyen:

http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lonsurf-epar-product-information_hu.pdf

A Lonsurf® támogatott indikációk EU 100 8/c. pontja alapján írhatók. A bevacizumab kombinációban tételes finanszírozással elérhető.

2024. Október 1-től érvényes árak:

	Bruttó fogy. ár (közfinanszírozás alapjául elfogadott ár)	Támogatás összege	Térítési díj
Lonsurf 15 mg/6,14 mg	176 292 Ft	175 992 Ft	300 Ft
Lonsurf 20 mg/8,19 mg	234 632 Ft	234 332 Ft	300 Ft

Az árváltozások tekintetében kérjük, ellenőrizze a <http://www.neak.gov.hu> honlapon található információkat.

Mellékhatás / nemkívánatos esemény előfordulása esetén kérem jelezze a DrugSafety-Hungary@servier.com e-mail címen,

minőségi probléma és orvosszakmai kérdés esetén keressen minket a minosegikifogas@servier.com e-mail címen.

A Lonsurf® tablettát, a TAIHO licence alapján, a TAIHO és a SERVIER közösen fejleszti és forgalmazza a megfelelő területi elosztás szerint.

Servier Hungária Kft.

1117 Budapest, Dombóvári út 25., 3. emelet.

Tel: +36-1-238-7799, www.servier.hu

25LONSU1AH2 2024.10.18.

SERVIER
moved by you