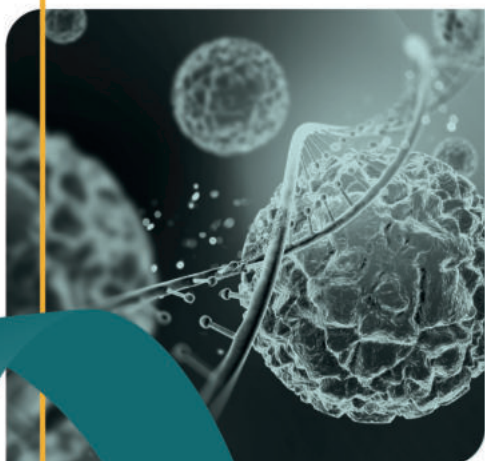




Raport powstał
z inicjatywy

FUNDACJA
NADZIEJA
ONKOLOGICZNA



Raport

Ocena zasadności ponownego zastosowania
immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych
po wcześniejszym stosowaniu immunoterapii

maj
2025

Raport powstał z inicjatywy



Fundacja Onkologiczna Nadzieja

ul. Kwatery Głównej 46/U1
04-294 Warszawa

Wykonawca

Instytut Arcana a Certara Company

ul. Kuklińskiego 17, 30-720 Kraków
Tel./Fax: +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Autorzy tekstu

Ilona-Czarny-Ozga
Izabela Pieniążek
Julianna Sępek

Redakcja naukowa i słowo wstępu

Prof. dr hab. n .med. Kamila Wojas-Krawczyk

Katedra i Klinika Pneumonologii, Onkologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Dr hab. n. med. Jakub Żołnerek

Klinika Nowotworów Układu Moczowego Narodowego
Instytutu Onkologii im. M. Skłodowskiej - Curie
- Państwowego Instytutu Badawczego w Warszawie

Raport powstał dzięki wsparciu firmy Bristol-Myers Squibb Sp. z o.o

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Spis treści

02	Indeks skrótów
05	Słowo wstępu
09	Cel raportu
10	Kluczowe wnioski
13	Wprowadzenie
13	Immunoonkologia - nadzieja w walce z rakiem
13	Historia
14	Korzyści dla pacjentów
14	Czy polscy pacjenci korzystają z przełomu w rozwoju ICIs?
15	Niezaspokojona potrzeba medyczna
18	Szerokie zastosowanie ICIs jako kryterium wyboru populacji do analizy
20	Powrót do terapii ICIs
22	Definicje ReT/ReC i inne
25	Wytyczne kliniczne
26	Przegląd literatury
26	Cel przeglądu literatury
26	Metodyka przeglądu literatury
26	Selekcja publikacji
28	Wyniki przeglądu literatury
28	Zidentyfikowane opracowania wtórne
52	Analiza badań pierwotnych u pacjentów z czerniakiem
56	Analiza badań pierwotnych u pacjentów z NSCLC
59	Analiza badań pierwotnych u pacjentów z RCC
63	Konkluzje i ograniczenia
64	Spis tabel
65	Spis wykresów
65	Spis rysunków
66	Załączniki
66	Definicje oporności na leczenie
67	Przegląd wytycznych klinicznych
71	Dodatkowe dane do przeglądu systematycznego Liu 2024
74	Charakterystyka badań pierwotnych
88	Piśmiennictwo

Indeks skrótów

AE/AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event(s)</i>)
anty-PD-1/ PD-L1	Leki będące inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych układu immunologicznego
ATEZO	Atezolizumab
ccRCC	Jasnokomórkowy rak nerki (ang. <i>clear-cell renal cell carcinoma</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CTLA-4	Antygen 4 związany z cytotoksycznymi limfocytami T (ang. <i>cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4</i>)
DCR	Wskaźnik kontroli klinicznej/ych choroby (ang. <i>disease control rate; CR+PR+SD</i>)
ECOG	Skala sprawności według Eastern Cooperative Oncology Group
EsC	Eskalacja leczenia po monoterapii - wznowienie leczenia z zastosowaniem terapii skojarzonej (ang. <i>escalation</i>)
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i> , współczynnik ryzyka)
ICIs	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ang. <i>immune checkpoint inhibitors</i>)
IPI	Ipilimumab
irAE	Działania niepożądane związane z immunomodulacyjnym mechanizmem działania leku (ang. <i>immune related adverse event (s)</i>)
KABO	Kabozantynib
MM	Czerniak (ang. <i>malignant melanoma</i>)
nccRCC	Niejasnokomórkowy rak nerki (ang. <i>non-clear cell renal cell carcinoma</i>)
N	Liczba pacjentów
NIVO	Niwolumab
NSCLC	Niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. <i>non-small cell lung cancer</i>)

OR	Iloraz szans (ang. odds ratio)
ORR	Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na leczenie (ang. overall response rate; CR+PR)
OS	Przeżycie całkowite (ang. overall survival)
p	Prawdopodobieństwo przypadkowości wyniku
PD	Progresja choroby (ang. progressive disease)
PD-1	Cząsteczka programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. programmed death receptor 1)
PD-L1	Ligand dla cząsteczki programowanej śmierci komórki typu 1 (ang. programmed-death ligand)
PEMBRO	Pembrolizumab
PFS	Przeżycie bez progresji choroby/wolne od progresji choroby (ang. progression-free survival)
PR	Częściowa odpowiedź na leczenie (ang. partial response)
Pts.	Pacjenci/ów (ang. patients)
Q2W	Stosowanie leku co 2 tygodnie (ang. once every two weeks)
Q3W	Stosowanie leku co 3 tygodnie (ang. every three weeks)
RCC	Rak nerkowokomórkowy (ang. renal cell carcinoma)
RCT	Badanie z randomizacją, czyli losowym doborem próby (ang. randomized controlled trials)
ReT	Wznowienie leczenia: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. retreatment)
RECIST	Kryteria odpowiedzi radiograficznej na leczenie dla guzów litych (ang. Response Evolution Criteria in Solid Tumours)
ReC	Wznowienie leczenia: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → terapia ogólnoustrojowa inna niż inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych → progresja choroby → wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. rechallenge)

RELA	Relatlimab
TNM	System oceny zaawansowania nowotworów w skali TNM (ang. system for classifying a malignancy: tumor, nodules and metastases).
RWE	Badanie obserwacyjne, tj. prowadzone w warunkach praktyki klinicznej (ang. Real World Evidence)
SD	Stabilizacja choroby (ang. stable disease)
SLR	Przegląd systematyczny danych literaturowych (ang. systematic literature review)
TIVO	Tivozanib
TRAE/TRAEs	Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem; działania niepożądane (ang. treatment related adverse events)
TTF	Czas do niepowodzenia terapii (ang. time to treatment failure)
Wsp.	Współautorzy

Słowo wstępu



Joanna Konarzewska-Król
dyrektor Fundacji Onkologicznej
Nadzieja

Mam nadzieję, że przedstawione w raporcie wnioski będą stanowiły przyczynek do podjęcia dyskusji w tym temacie przez klinicystów, ekspertów systemu ochrony zdrowia oraz decydentów, nie pomijając w niej także głosu samych zainteresowanych – pacjentów. Optymalizacja ścieżek terapeutycznych, modyfikacja programów lekowych, a w ramach tych działań szerszy dostęp do nowoczesnych metod leczenia zwiększają bowiem ich szansę na dłuższe życie w dobrej jakości.

Oddajemy w Państwa ręce raport poświęcony analizie ponownego zastosowania immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych (IPK) po uprzednim zastosowaniu immunoterapii.

Potrzeba przygotowania niniejszego opracowania pojawiła się w następstwie licznych rozmów, które odbyłam w ramach Fundacji Onkologicznej Nadzieja, z pacjentami oraz przedstawicielami środowiska medycznego. Immunoterapia jest innowacyjną formą leczenia, stosowaną w onkologii. W Polsce dostępna jest w ramach określonych programów lekowych, jednak większość z nich nie przewiduje zastosowania tej terapii u pacjentów, którzy na wcześniejszych etapach leczenia już z niej korzystali. Raport zatem próbuje odpowiedzieć na pytanie, czy i w jakich przypadkach zasadny może być powrót do wykorzystania immunoterapii u chorych onkologicznie. Autorzy raportu dokonali pogłębionej analizy dostępnych obecnie badań naukowych, pozwalających ocenić skuteczność i bezpieczeństwo wskazanego podejścia, a także porównali wytyczne kliniczne, aby określić zasadność zastosowania immunoterapii po immunoterapii.



**Prof. dr hab. n.med.
Kamila Wojas-Krawczyk**
Katedra i Klinika Pneumonologii,
Onkologii i Alergologii
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Immunoterapia z wykorzystaniem przeciwciał blokujących immunologiczne punkty kontroli (anty-PD-1/PD-L1, anty-CTLA-4) jest szeroko stosowana w leczeniu chorób nowotworowych. Niestety, skuteczność kliniczna tej metody leczenia nie zawsze jest zadowalająca. Dość wysoki odsetek chorych – mimo wykrycia czynników predykcyjnych wskazujących na skuteczność immunoterapii – odnosi krótkotrwałą korzyść z leczenia. Zaprzeszanie stosowania immunoterapii może nastąpić w dwóch przypadkach: w wyniku progresji choroby lub w momencie wystąpienia działań niepożądanych o podłożu immunologicznym, zagrażających zdrowiu chorego. W takich sytuacjach pojawia się pytanie – czy jest możliwość powrotu do leczenia immunoterapią po ustąpieniu skutków ubocznych terapii lub w sytuacji, gdy chory nie ma możliwości otrzymania innego leczenia systemowego?

Na problem zasadności ponownego włączenia immunoterapii u chorych progresujących na tym leczeniu należy spojrzeć bardzo kompleksowo – zarówno pod kątem skuteczności takiego postępowania, co zostało udowodnione w badaniach klinicznych, ale przede wszystkim na sposób funkcjonowania układu immunologicznego, który poddawany jest intensywnej stymulacji w wyniku

stosowania immunoterapii. **Istnieją trzy bardzo silne argumenty tłumaczące słuszość ponownego włączenia immunoterapii:** po pierwsze – proces tworzenia się pamięci immunologicznej, po drugie – zmiana antygenowości limfocytów T i wreszcie – wysycenie cząsteczek immunologicznych punktów kontroli przez specyficzne przeciwciała.

Zasadniczą rolę we wzbudzeniu swoistej odpowiedzi immunologicznej odgrywają limfocyty T cytotoksyczne. Jednak, aby podtrzymać odpowiedź immunologiczną i uzyskać długoterminowe korzyści z leczenia, w organizmie chorego powinno dojść do wytworzenia pamięci immunologicznej. Zapewniają ją populacje limfocytów T pamięci. Czy zatem potrzebne jest ponowne stymulowanie układu immunologicznego chorego w momencie progresji choroby? Czy w takim momencie nie powinna zadziałać pamięć immunologiczna i sprawnie wyeliminować pojawiające się komórki nowotworowe, znane już komórkom immunologicznym? Nic bardziej mylnego.

Paradygmat długowieczności pamięci immunologicznej powinien zostać definitywnie zmieniony. Badania naukowe udowodniły, że limfocyty T pamięci żyją do 6 miesięcy. Co zaskakujące, pamięć immunologiczna jest utrzymywana przez stosunkowo krótko żyjące komórki. Pula tych komórek jest stale uzupełniana przez różnicowanie się limfocytów T dziewiczych. Oznacza to, że komórki te przechodzą wieloetapowy proces różnicowania od dziewiczych limfocytów T do centralnych komórek pamięci poprzez komórki pamięci macierzystej (wytwarzane w szpiku kostnym) i ostatecznie komórki pamięci efektorowej (osiadłe w tkankach obwodowych). Co ważne, nie jest to proste, jednokierunkowe różnicowanie – proces ten jest regulowany przez czynniki epigenetyczne i transkrypcyjne i może zostać całkowicie zaburzony, gdy limfocyty napotkają inne antygeny (wirusy, bakterie). Oznacza to, że kształtowanie i utrzymywanie pamięci immunologicznej jest procesem dynamicznym i bardzo zmiennym. Skuteczna odpowiedź przeciwnowotworowa to nie tylko odpowiednia liczba komórek immunologicznych zdolnych do zaatakowania komórek nowotworowych, ale także ich jakość – mierzona jako antygenowość receptora limfocytów T (TCR), czyli jego zdolność rozpoznania antygenów nowotworowych. W trakcie każdego leczenia przeciwnowotworowego dochodzi do zmienności antygenowej komórek nowotworowych, po to aby, uniknąć rozpoznania przez układ immunologiczny. Dlatego generacja komórek pamięci T oraz limfocytów T efektorowych w momencie oceny skuteczności immunoterapii czy w momencie progresji

guza może różnić się pod względem antygenowości od tych indukowanych na początku terapii. To oznacza, że aktywność komórek układu immunologicznego i ich antygenowość radykalnie zmienia się w trakcie trwania leczenia. Zrozumienie tych zjawisk daje bardzo silne podstawy, aby ponownie pobudzić układ immunologiczny i ukierunkować jego aktywność na zmieniający się guz nowotworowych, zwłaszcza u chorych, u których doszło do przerwania leczenia z powodu progresji choroby.

To są silne i bardzo zasadne argumenty stanowiące o możliwości ponownego włączenia immunoterapii.

Ostatnią kwestią, którą należy rozważyć przy zasadności powtórnego włączenia immunoterapii do leczenia jest poziom wysycenia cząsteczek immunologicznych punktów kontroli przez specyficzne przeciwciała. Farmakodynamiczne badania wykonane w momencie testowania przeciwciał anti-PD-1/PD-L1 czy anti-CTLA-4 wykazały, że zajęcie danej cząsteczki przez przeciwciało osiągało szczytową wartość (85% zajętych cząsteczek) do 24 godzin od podania, a średnie wysycenie receptora (oznaczone na poziomie 75% zajętych cząsteczek) utrzymywało się do 8 tygodni. Mając informację o funkcjonowaniu układu immunologicznego oraz o sposobie tworzenia się pamięci immunologicznej, możemy spodziewać się, że każda repopulacja zarówno komórek pamięci, jak i limfocytów T efektorowych będzie wiązać się z coraz niższym poziomem wycenia cząsteczek immunologicznych punktów kontroli specyficznymi przeciwciałami, a tym samym z wygaszaniem aktywności przeciwnowotworowej tych komórek.

Znając podstawy działania przeciwnowotworowej odpowiedzi immunologicznej, ponowne włączenie immunoterapii u chorych, u których doszło do przerwania tego leczenia, może być bardzo skuteczną opcją terapeutyczną. Immunoterapia po immunoterapii ma swoje silne podstawy teoretyczne i jest opcją niezmiernie wyczekiwaną, zarówno przez klinicystów, jak i przez pacjentów. Dla chorych nowotworowych, takie postępowanie wiąże się z innym profilem toksyczności i skutków ubocznych, które zdecydowanie są mniej uciążliwe w codziennym życiu. Dla klinicystów immunoterapia po immunoterapii daje możliwość przedłużenia kontroli choroby oraz zahamowania rozwoju choroby nowotworowej, nawet po wcześniejszej progresji. Jest to opcja niezmiernie wyczekiwana, wymagająca jednak właściwego doboru chorych i definiowania biomarkerów, ustalenia ram czasowych prowadzenia takiego leczenia oraz określenia najskuteczniejszego schematu doboru immunoterapii w formie monoterapii lub terapii skojarzonej.



**Dr hab. n. med.
Jakub Żołnierczyk**
onkolog kliniczny
oraz prezes stowarzyszenia Polska
Grupa Raka Nerki

Onkologia, jako odrębna dyscyplina medycyny, powstała relatywnie niedawno – jako odpowiedź na rosnące zagrożenia ze strony chorób nowotworowych, stanowiących współcześnie jeden z ważniejszych problemów populacyjnych i główną przyczynę przedwczesnych zgonów kobiet i mężczyzn. Jest bodaj najbardziej dynamicznie rozwijającą się dziedziną medycyny, której powstanie i ewolucja były możliwe dzięki rozwojowi wiedzy o raku w różnych okresach, podzielonych przez Haagensen’ a na: empiryzm (od czasów starożytnych do XVIII wieku), okres opisu i klasyfikacji (lata 1761–1900), wreszcie okres badań doświadczalnych (od roku 1900 po dzień dzisiejszy).

Ostatnie lata to przejście od prostych form napromieniania guzów, hormonoterapii i chemioterapii po zaawansowane techniki radioterapeutyczne i farmakoterapię opartą o leki ukierunkowane molekularnie, immunoterapię i koniugaty terapeutyczne kojarzone wielodyscyplinarnie

z zabiegami chirurgicznymi. To także zmiana idei rozwijającej się w kontekście medycyny opartej na faktach i kierowanie się ku onkologii personalizowanej – jeśli nie opartej jeszcze o markery molekularne to kliniczne.

Przedstawiony niżej raport dotyczący oceny zasadności ponownego zastosowania immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych po uprzednim zastosowaniu leków z tej klasy terapeutycznej jest tego przykładem. Jest także przejawem poszukiwania rozwiązania dla specyficznego i istotnego problemu klinicznego, który zyskuje na znaczeniu wraz z rozpowszechnianiem się niezwykle efektywnej formy leczenia systemowego wielu nowotworów, jakim jest immunoterapia nowej generacji.

To przede wszystkim coraz szerzej w praktyce wykorzystywana opcja postępowania, ważna z perspektywy chorych, którzy zmagając się z chorobą nowotworową, otrzymali immunoterapię na wcześniejszym etapie jej leczenia przyczynowego, a w późniejszym okresie muszą stawić czoła nawrotowi. Możliwość ponownego wykorzystania leków stymulujących aktywność przeciwnowotworową układu immunologicznego wydaje się opcją wartą uwagi, a dostępne dane – ograniczone, lecz wciąż gromadzone, analizowane i dyskutowane, zachęcają do podejmowania takich prób.

Dziś kwestia ta wymaga głębszej dyskusji, a intencją autorów załączonego dokumentu jest zainicjowanie prac nad stworzeniem zaleceń/rekomendacji klinicznych, by racjonalizować jej wykorzystanie oraz wypracowanie konsensusu umożliwiającego udostępnienie w opcji refundowanej na uzgodnionych z „płatnikiem” warunkach.

Cel raportu

Nadrzędnym celem niniejszego raportu jest odpowiedź na kluczowe pytania związane z ponownym zastosowaniem leczenia stymulującego aktywność układu immunologicznego, czyli inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. immune checkpoint inhibitor; ICIs), u chorych, u których leczenie to było już zastosowane, a w szczególności:

- 1 Czy dysponujemy dowodami naukowymi na temat efektów klinicznych ponownego zastosowania immunoterapii?
- 2 Jakiej jakości dowodami dysponujemy?
- 3 Czy dowody te są wystarczające, aby zmienić paradygmat leczenia?

Cel ten zostanie zrealizowany poprzez analizę wyników badań klinicznych zidentyfikowanych w drodze przeglądu literatury, czyli badań tematycznie związanych i poświęconych ocenie możliwości ponownego zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs) po immunoterapii, jak również poprzez ocenę efektywności klinicznej takiego leczenia.

Chcąc zrealizować cel nadrzędny, konieczne będzie skupienie się również na kilku mniejszych, ale równie istotnych pytaniach:

- 4 Jaka jest definicja ponownego leczenia ICIs po ICIs?
- 5 Co mówią wytyczne kliniczne na temat ponownego zastosowania immunoterapii po uprzedniej ekspozycji na tę formę leczenia systemowego?
- 6 Jakie są wnioski z doniesień naukowych na temat wartości klinicznej ICIs po ICIs w terapii wybranych nowotworów złośliwych, w przypadku których immunoterapia jest szeroko stosowana:

- Czerniaka skóry (MM; malignant melanoma);
- Niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC; non-small cell lung cancer);
- Nerkowokomórkowego raka nerki (RCC; renal cell carcinoma);
- Innych wskazań (jeśli zasadne).



Kluczowe wnioski

Immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych to innowacyjna strategia leczenia nowotworów mająca potencjał wyleczenia. Polega na aktywacji układu immunologicznego pacjenta i pobudzeniu go do walki z nowotworem [1, 2].

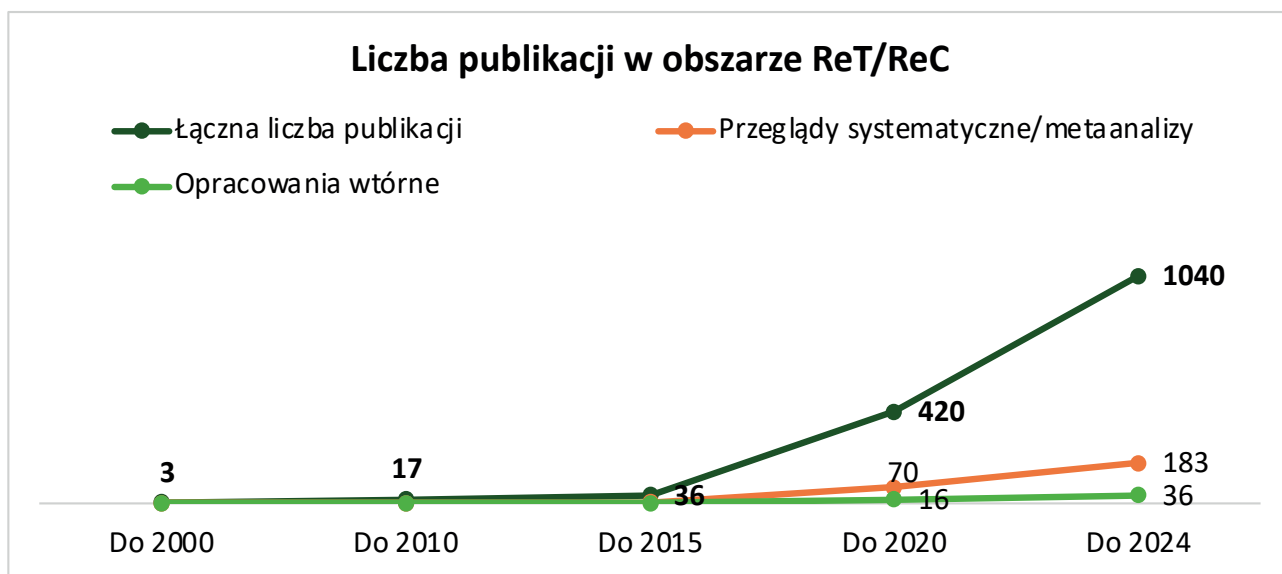
Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs), czyli leki immuno-onkologiczne, są dostępne w Polsce w ramach finansowanych ze środków publicznych programów lekowych [17], w których uczestniczy obecnie 17 670 pacjentów, a liczba ta rośnie od czasu powstania pierwszego programu lekowego w 2014 roku (53 pacjentów) [106-115]. Każdy z programów precyzyjnie definiuje kryteria włączenia oraz wyłączenia pacjentów, ale większość nie przewiduje ponownego zastosowania immunoterapii, co biorąc pod uwagę zmieniające się realia kliniczne oraz pojawianie się nowych problemów z wyborem skutecznego leczenia przeciwnowotworowego – w efekcie trudną sytuację chorych na pewnym etapie ich ścieżki terapeutycznej, wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym zakresie.

wego – w efekcie trudną sytuację chorych na pewnym etapie ich ścieżki terapeutycznej, wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną w tym zakresie.

Wniosek 1: Analiza dostępnych dowodów naukowych, w oparciu o strategię wyszukiwania analogiczną do zastosowanej w części raportu dotyczącej przeglądu literatury, wskazuje na rosnącą potrzebę medyczną w obszarze ponownego zastosowania immunoterapii, szczególnie u pacjentów z RCC i NSCLC. Rosnąca liczba publikacji oraz wyniki licznych badań obserwacyjnych pochodzących z rzeczywistej praktyki dowodzą, że ponowne zastosowanie ICIs staje się praktyką kliniczną.

Wniosek 2: Zasadność zastosowania immunoterapii z wykorzystaniem ICIs po ICIs opiera się na coraz większej liczbie badań o wysokiej wiarygodności w hierarchii dowodów naukowych. Do analizy pierwotnych dowodów

Wykres 1. Liczba publikacji w obszarze ponownego zastosowania ICIs wśród pacjentów onkologicznych w latach 2000-2024 (baza PubMed)



ReT - wznowienie terapii ICIs zdefiniowane jest następująco: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → następnie wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. retreatment); ReC - wznowienie terapii ICIs zdefiniowano następująco: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → zastosowanie terapii ogólnoustrojowej innej niż ICIs → progresja choroby → następnie wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. rechallenge)

Źródło: opracowanie własne; data wyszukiwania publikacji w bazie PubMed: 25.11.2024 roku.

naukowych włączono 41 badań, w tym aż 10 badań z randomizacją (RCT). Należy się spodziewać, że liczba tych dowodów będzie rosła, mając na uwadze coraz liczniejsze publikacje w tym temacie.

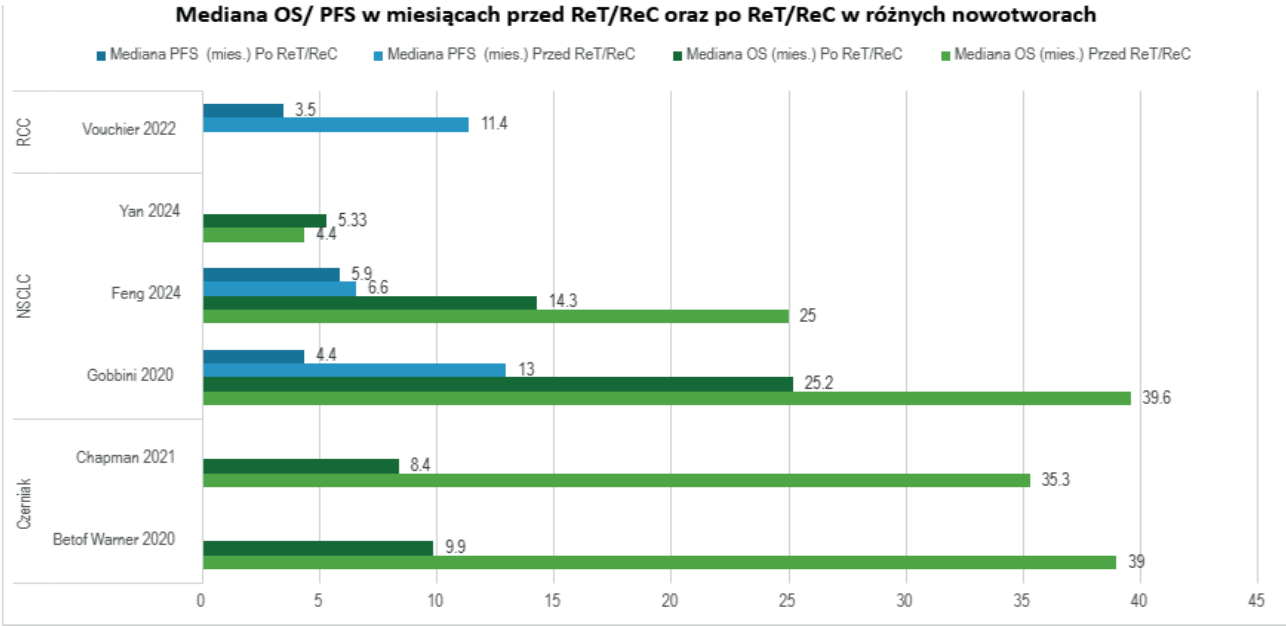
Wniosek 3: Zastosowanie ICIs po ICIs w leczeniu nowotworów złośliwych ze szczególnym uwzględnieniem czerniaka skóry, NSCLC i RCC ma podstawy teoretyczne, molekularne oraz uzasadnienie kliniczne [9, 10, 11, 26, 55]. Chociaż skuteczność immunoterapii zastosowanej w strategii ReT/ReC jest zwykle niższa niż ta obserwowana podczas wcześniejszej ekspozycji, to w przypadku pacjentów z długotrwałą remisją (np. w NSCLC), ponowne leczenie ICIs może przynieść korzyści kliniczne. Decyzja o ponownym zastosowaniu ICIs powinna być indywidualizowana i uwzględniać stan zdrowia pacjenta i ryzyko poważnych działań niepożądanych.

Przykłady badań analizujących wielkość efektu terapeutycznego w zakresie przeżycia całkowitego (ang. overall survival, OS), przeżycia bez progresji choroby

(ang. progression-free survival, PFS) oraz odpowiedzi na leczenie oraz kontroli klinicznej choroby, po ponownym zastosowaniu ICIs, względem wcześniejszej linii leczenia zestawiono poniżej.

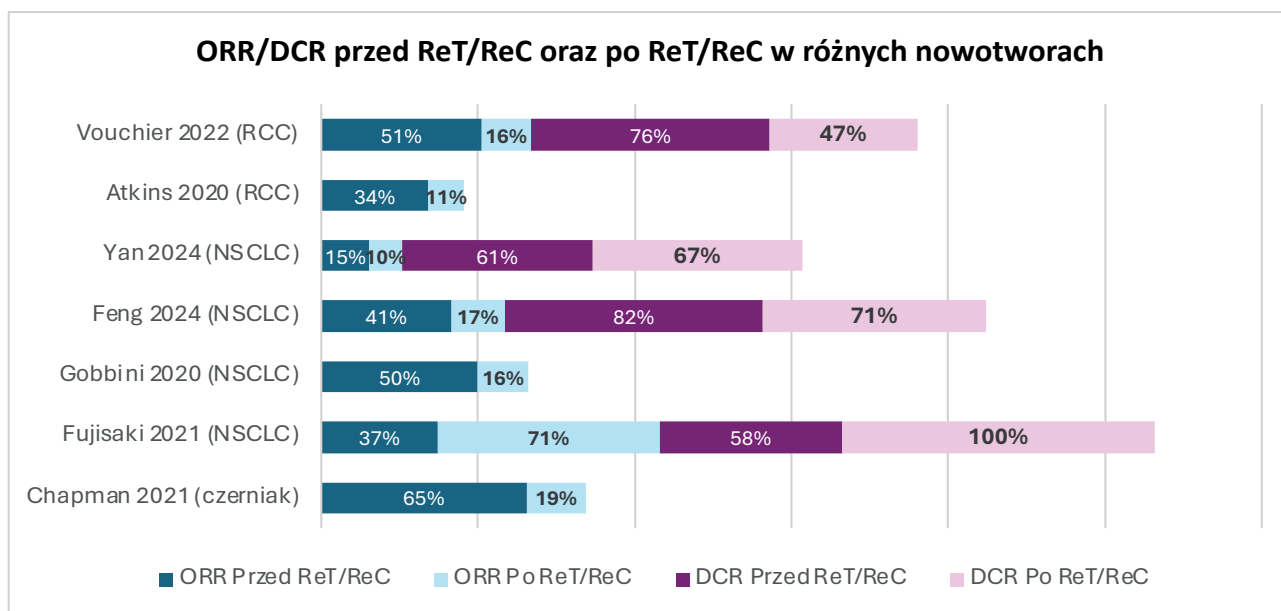
Wniosek 4: Najnowsze wytyczne kliniczne dla pacjentów z czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca oraz rakiem nerki uwzględniają rekomendacje dotyczące zastosowania ICIs po ICIs (ReT/ReC), skupiając się na określonych scenariuszach klinicznych lub grupach pacjentów, u których taka terapia może przynieść korzyści kliniczne, jednakże bez formalnej definicji oraz użycia ReT/ReC z wyjątkiem wytycznych ESMO 2024 w czerniaku [46]. W tym rozpoznaniu rozważano zastosowanie ReC ICIs w ramach 3. linii leczenia, jeśli ICIs nie były stosowane w linii bezpośrednio poprzedzającej oceniane leczenie. Wytyczne również próbują zdefiniować punkt czasowy, po którym powrót do ICIs będzie przynosił największe korzyści kliniczne. Ponowne leczenie ICIs należy rozważyć do 12 miesięcy po wysyceniu receptorów [11, 26]. Kinetyka zajętości cząsteczek wskazuje, że okres

Wykres 2. Mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia wolnego od progresji choroby (PFS) wyrażone w miesiącach, pochodzące z badań przedstawiających dane przed oraz po ReT (ang. retreatment)/ReC (ang. rechallenge) - chorzy na nowotwory złośliwe [74, 71, 95, 103, 105, 90]



ReT - wznowienie terapii ICIs zdefiniowane jest następująco: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → następnie wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. retreatment);
ReC - wznowienie terapii ICIs zdefiniowano następująco: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → zastosowanie terapii ogólnoustrojowej innej niż ICIs → progresja choroby → następnie wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. rechallenge)
Dane z badań zestawiono do celów podsumowania, a nie porównań pomiędzy badaniami.

Wykres 3. Odsetki obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźniki kontroli klinicznej choroby (DCR), pochodzące z badań przedstawiających dane przed oraz po ReT (ang. retreatment) /ReC (ang. rechallenge) - chorzy na nowotwory złośliwe [71, 92, 95, 103, 105, 89, 90, 81]



ReT - wznowienie terapii ICIs zdefiniowane jest następująco: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → następnie wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. retreatment); ReC - wznowienie terapii ICIs zdefiniowano następująco: zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych → przerwanie leczenia → zastosowanie terapii ogólnoustrojowej innej niż ICIs → progresja choroby → następnie wznowienie terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ang. rechallenge)
Dane z badań zestawiono do celów podsumowania, a nie porównań pomiędzy badaniami.

6 miesięcy od ostatniego zastosowania immunoterapii, definiuje okno czasowe możliwego powrotu do immunoterapii [10, 11, 23, 26].

Wniosek 5: Konieczne jest zdefiniowanie grup pacjentów, u których ponowna terapia z wykorzystaniem cząsteczek immunologicznych punktów kontroli może przynieść największą korzyść kliniczną. Istnieją przesłanki, wskazujące na fakt, że pewne czynniki mogą wpłynąć negatywnie lub pozytywnie na efekty ponownego zastosowania ICIs. Na przykład stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG oraz BMI powinny być czynnikami decydującym o tym, czy pacjenci powinni otrzymać ponownie leczenie ICIs (ReC). Przeanalizowane w przeglądzie Hu i wsp. 2023 badania sugerują, że pacjenci w lepszym stanie zdrowia, tj. wg ECOG < 1 mogliby odnieść korzyści z ponownego leczenia ICIs. Prawdopodobnie korelacja ta związana jest z tolerancją leczenia, gdyż pacjenci o lepszym zdrowiu fizycznym lepiej tolerują ponowną terapię ICIs (ReC), a skuteczność leczenia jest skorelowana z czasem trwania leczenia.

Wniosek 6: Analiza wyników badań klinicznych wskazuje na potrzebę ujednolicenia definicji związanej z ponownym zastosowaniem ICIs po ICIs. Najczęstszymi definicjami są: Retreatment (ReT) oraz Rechallenge (ReC), choć można spotkać się z pojęciami takimi, jak Escalation, Re-introduction czy Re-administration. Pojęcia te nie są jednoznaczne, ale wszystkie odnoszą się do sytuacji, w której pacjenci leczeni uprzednio ICIs, ponownie stosują ICIs. Dwa główne pojęcia związane z ponownym leczeniem ICIs oznaczają:

- **Retreatment (ReT)** odnosi się do pacjentów, którzy początkowo odpowiedzieli na terapię ICIs osiągając całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie, lub stabilizację choroby, ale po progresji wznowiono leczenie oparte na ICIs.
- **Rechallenge (ReC)** obejmuje pacjentów, u których po przerwaniu leczenia ICIs i progresji na leczeniu ogólnoustrojowym bez ICIs, powrócono do terapii ICIs. Analiza badań klinicznych wskazuje jednak na istniejącą potrzebę ujednolicenia definicji związanych z ponownym zastosowaniem ICIs.

Wprowadzenie

Immunoonkologia - nadzieja w walce z rakiem

Współczesna medycyna dysponuje wieloma sposobami walki z rakiem (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, hormonoterapia czy leczenie ukierunkowane molekularnie), niestety żadna **z tych metod nie jest doskonała**.

Immunoonkologia stanowi nowy obszar badań, skupiający terapie tam, gdzie dotychczasowe metody leczenia nowotworów okazały się nieskuteczne lub wywarły jedynie krótkotrwały efekt [1].

U podstaw jej stosowania leży odkrycie zjawiska polegającego na tym, iż rozwój wielu chorób nowotworowych uwarunkowany jest „ucieczką” spod kontroli układu immunologicznego, ominięciem mechanizmów immunologicznych i uczynieniem guza nowotworowego nierozpoznawalnym dla układu odpornościowego.

Natomiast immunoterapia skutecznie mobilizuje układ immunologiczny do walki z wieloma typami nowotworów na różnych etapach zaawansowania choroby [2].

Pojawienie się inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego (ICIs), czyli przeciwciał selektywnie blokujących te cząsteczki, radykalnie zmieniło sposób

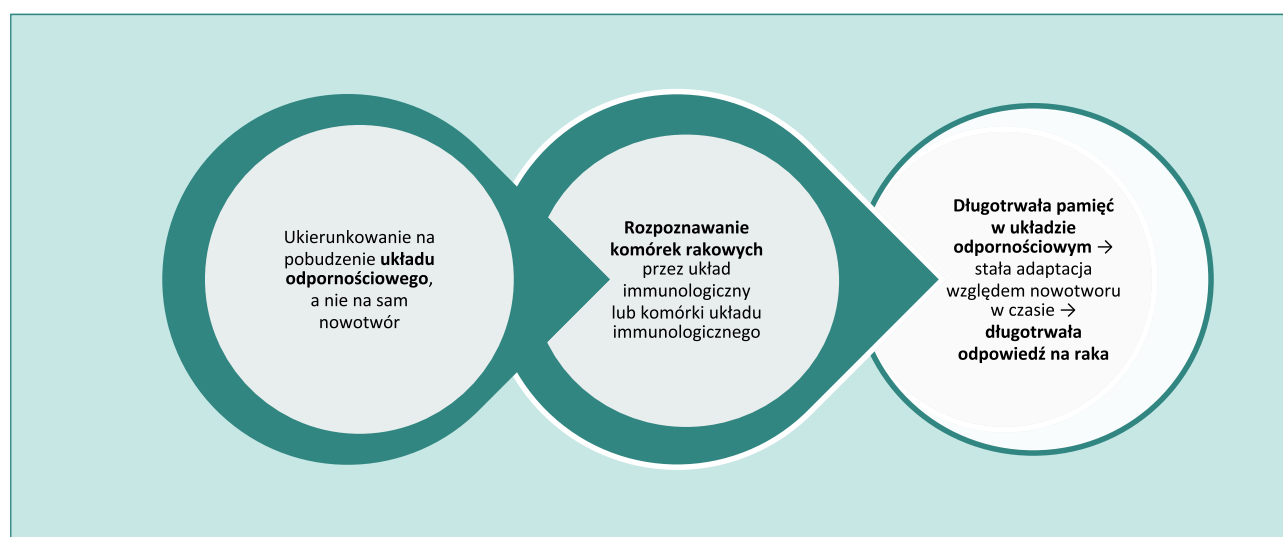
leczenia nowotworów na świecie i w Polsce, w tym u chorych z wyjątkowo niekorzystnym rokowaniem, znacząco poprawiając czas ich przeżycia, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa [21].

Immunoterapia jest obecnie jedyną strategią terapeutyczną stosowaną w onkologii, która nawet na etapie zaawansowanego lub uogólnionego procesu nowotworowego może potencjalnie prowadzić do całkowitego wyleczenia chorego w tak licznych i zróżnicowanych rozpoznaniach.

Historia

Pierwsze próby stosowania immunoterapii prowadzono już w XIX wieku. Zauważono wtedy, że pacjenci zarażeni bakteriami chorobotwórczymi w niektórych przypadkach zwalczają zarówno infekcję, jak i chorobę nowotworową. Do badań nad immunoterapią powrócono w latach 80. XX wieku. Zaczęto wtedy stosować tzw. cytokiny, czyli leki mające na celu stymulować nieśwoiście komórki układu immunologicznego. Leki tego typu u niektórych pacjentów przynosiły dobre rezultaty, jednak ogólnie ich skuteczność nie była zadowalająca, a toksyczność stanowiła wyzwanie. Badania nad interakcjami pomiędzy komórkami układu immunologicznego oraz badania mikrośrodowiska nowotworowego dowiodły, że komórki nowotworowe mają zdolność do hamowania aktywności układu immunologicznego.

Wykres 4. Innowacyjność immunoonkologii [5]



W związku z powyższym wyzwaniem współczesnej onkologii było opracowanie leków pozwalających na odblokowanie naturalnego potencjału tkwiącego w układzie immunologicznym, umożliwiając skuteczną walkę z chorobą nowotworową [3]. Tak zwanymi „hamulcami” najszerzej zbadanymi w walce z chorobą nowotworową są cząsteczki CTLA-4 oraz PD-1 i PD-L1 oraz LAG-3, stanowiące punkt kontroli odpowiedzi immunologicznej. Komórki nowotworowe, aktywując szlaki sygnałowe i zależne od nich procesy biologiczne, unikają niszczenia przez komórki efektorowe układu immunologicznego. W związku z powyższym opracowano leki immunologiczne, takie jak przeciwciała anty-CTLA-4, anty-PD-1 i PD-L1 oraz anty-LAG 3, które odblokowując wygaszone komórki układu immunologicznego, umożliwiają im zwalczenie komórek nowotworowych [3, 4].

W 2018 roku nagroda Nobla została przyznana dwóm profesorom: prof. James Allison za prace nad fizjologią cząsteczki CTLA-4 (następnie te prace przyczyniły się do opracowania struktury przeciwciała anty-CTLA-4) oraz prof. Tasuko Honjo za prace nad fizjologią i charakterystyką cząsteczki PD-1.

Pierwszy lek immuno-onkologiczny, czyli przeciwciała anty-CTLA (ipilimumab) został zarejestrowany w leczeniu zaawansowanego stadium czerniaka w 2011 roku. Było to wydarzenie przełomowe. Następnie **w 2015 roku Komisja Europejska zarejestrowała dwa kolejne leki będące inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (przeciwciała anty-PD-1: niwolumab oraz pembrolizumab)** w leczeniu czerniaka oraz niedrobnokomórkowego raka płuca [6].

Ponadto, na przestrzeni ostatnich lat można zaobserwować znaczące rozszerzenie wskazań do zastosowania immunoterapii w onkologii, dzięki dowodom naukowym potwierdzającym efektywność kliniczną leków o tym mechanizmie działania, m.in. u chorych na raka nerki, raka przełyku czy w nowotworach rejonu głowy i szyi [2]. Innymi przeciwciałami zarejestrowanymi w leczeniu chorób onkologicznych są, m.in. atezolizumab, awelumab, durwalumab, cemiplimab czy sintilimab [1, 2, 3], jak również relatlimab i tremelimumab [4, 7].

Toczące się liczne badania kliniczne będą wskazywać kierunek dla przyszłej immuno-onkologii. Zdaniem ekspertów, dalszego postępu należy upatrywać w immunoterapii skojarzonej, w której stosuje się leki oparte na różnych mechanizmach działania [1].

Korzyści dla pacjentów

Długoterminowe przeżycie i dobra jakość życia

Leczenie immunologiczne pobudza i wzmacnia aktywność komórek układu odpornościowego, które precyzyjnie kieruje komórki efektorowe zdolne do niszczenia komórek nowotworowych w miejsca zmienione chorobowo [2].

Coraz więcej pierwotnych badań klinicznych, w tym doniesień naukowych o najwyższym poziomie wiarygodności (randomizowane badanie kliniczne), zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) potwierdza, że zastosowanie immunoterapii **skutkuje uzyskaniem długotrwałej odpowiedzi na leczenie**, przedłużając tym samym czas całkowitego przeżycia u pacjentów z wieloma typami nowotworów na różnym etapie klinicznego zaawansowania choroby, dla których wcześniejsze rokowanie było bardzo niekorzystne [55]. Przykładowo, po minimalnym okresie obserwacji wynoszącym 10 lat w badaniu CheckMate 067, mediana czasu przeżycia całkowitego wśród pacjentów z czerniakiem, leczonych immunoterapią skojarzoną anty-CTLA-4 i anty-PD-1 (ipilimumab i niwolumab) wyniosła 71,9 miesiąca, względem monoterapii niwolumabem (36,9 miesiąca) i ipilimumabem (19,9 miesiąca) [8]. Wysoka skuteczność terapii oraz związana z nią poprawa jakości życia chorych wywiera pozytywny wpływ na społeczne koszty obciążenia chorobą.

Terapia ICIs charakteryzuje się również długotrwałymi odpowiedziami na leczenie, które dzięki pobudzeniu aktywności układu immunologicznego trwają dłużej, bo wytwarza się pamięć immunologiczna. Kolejną cechą terapii immuno-onkologicznych jest przeżycie wolne od leczenia kolejną terapią systemową. Terapie te wykazują również dużą aktywność w przypadku przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. Pozytywna odpowiedź pacjentów na leczenie przekłada się na poprawę jakości życia chorych, w porównaniu do innych metod leczenia systemowego [9].

Czy polscy pacjenci korzystają z przełomu w rozwoju ICIs?

Leki z grupy ICIs, rekomendowane w wytycznych klinicznych towarzystw naukowych [15, 18, 20], znajdują zastosowanie oraz są refundowane w Polsce w ramach

programów lekowych zarówno w monoterapii, jak również pod postacią leczenia skojarzonego w przypadku wielu rodzajów nowotworów, na różnym etapie zaawansowania choroby. Pierwszym programem lekowym, który wprowadzał do refundacji ICIs był program dotyczący leczenia czerniaka skóry w 2014 roku (program lekowy B.59). Aktualnie, ICIs refundowane są w leczeniu licznych nowotworów, w tym: [17]:

- Raka płuca - program lekowy B.6;
- Raka nerki - program lekowy B.10.;
- Raka jelita grubego - program lekowy B.4;
- Raka piersi - program lekowy B.9;
- Raka rejonu głowy i szyi - program lekowy B.52;
- Raka przełyku, połączenia przełykowo-żołądkowego i żołądka - program lekowy B.58;
- Raka urotelialnego - program lekowy B.141;
- Raka endometrium - program lekowy B.148;
- Raka szyjki macicy - program lekowy B.159;
- Kolczystokomórkowego raka skóry - program lekowy B.125;
- Podstawnokomórkowego raka skóry - program lekowy B.88;
- Nowotworu z komórek Merkla - program lekowy B.117.

Przykłady ICIs, finansowanych w Polsce ze środków publicznych zestawiono poniżej.

W analizowanych programach lekowych leczonych jest aktualnie 17 670 pacjentów i na przestrzeni lat 2014-2023 obserwowana jest tendencja wzrostowa (począwszy od 53 chorych w programach lekowych w 2014 roku).

Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (ICIs) (ang. immune checkpoint inhibitors), zarówno w monoterapii, w schemacie immunoterapii skojarzonej (np. niwolumab+ipilimumab, niwolumab+relatlimab), jak również terapii skojarzonej z lekami o odmiennych mechanizmach działania, **są dostępne dla pacjentów w ramach wielu programów lekowych, finansowanych ze środków publicznych w Polsce, po uprzednim spełnieniu precyzyjnie określonych kryteriów kwalifikacji [17].**

Niezaspokojona potrzeba medyczna

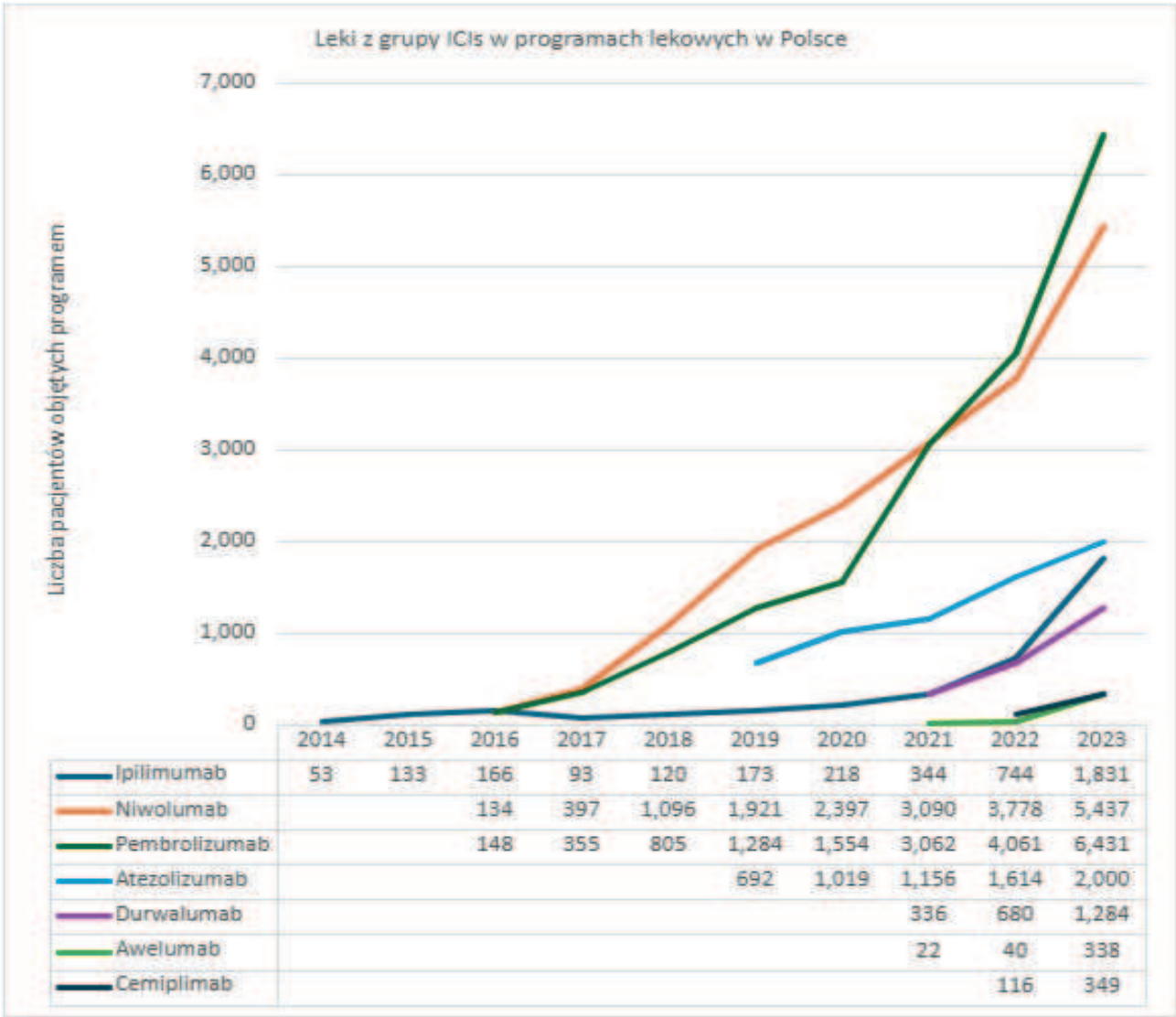
Zastosowanie inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych, ukierunkowanych na zablokowanie antygenu 4 cytostatycznych limfocytów T (CTLA-4), cząsteczkę programowanej śmierci komórki typu 1 (PD-1) lub ligandy dla cząsteczki programowanej śmierci komórki 1 (PD-L1), czy cząsteczkę LAG-3, stanowi kamień milowy w terapii nowotworów, również w Polsce [55].

Jednakże, zdecydowana większość dostępnych obecnie w Polsce programów lekowych dotyczących pacjentów onkologicznych **nie daje możliwości zastosowania leków ICIs w kolejnych liniach leczenia, u chorych progresujących na wcześniejszej immunoterapii [17].**

Tabela 1. Przykłady leków immunoonkologicznych, finansowanych w Polsce ze środków publicznych [17]

ICIs	Substancja	Oznaczenie programu lekowego
Inhibitory CTLA-4	Ipilimumab	B.4, B.6, B.10, B.58, B.59
Inhibitory PD-1	Niwolumab	B.4, B.6, B.10, B.52, B.58, B.59, B.77, B.141
	Pembrolizumab	B.4, B.6, B.10, B.52, B.58, B.59, B.148, B.159
	Cemiplimab	B.6, B.88, B.125
Inhibitory PD-L1	Atezolizumab	B.5, B.6
	Durwalumab	B.5, B.6
	Awelumab	B.141, B.117
Terapia skojarzona CTLA-4 i PD-1	Ipilimumab+niwolumab	B.4, B.6, B.10, B.58, B.59
Terapia skojarzona Inhibitory PD-1 i LAG-3	Niwolumab + relatlimab	B.59

Wykres 5. Liczba pacjentów leczonych ICIs w ramach programów lekowych [106-115]



Źródło: opracowanie własne w oparciu o okresowe sprawozdanie z działalności NFZ [106-115].

Dla lat 2014-2015 uwzględniono liczbę pacjentów wg kategorii: LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM: komórka organizacyjna - oddział onkologiczny.

Dla lat 2016-2023 uwzględniono liczbę pacjentów wg kategorii: LEKI W PROGRAMIE LEKOWYM: produkt rozliczeniowy substancja czynna.

Immunoterapia zaczyna być dostępna dla pacjentów na coraz wcześniejszych stadiach zaawansowania choroby - nie tylko w rozsiewie, ale również na etapie leczenia o założeniu radykalnym - w opcji adjuwantowej (RCC) czy neoadjuwantowej (NSCLC). Progresja po tym leczeniu uniemożliwia ponowne zastosowanie ICIs w przypadku nawrotu w postaci rozsiewu choroby.

Obecnie w programach lekowych dla NSCLC i RCC brak jest takiej możliwości, co stanowi niezaspokojoną potrzebę medyczną licznej i systematycznie rosnącej

grupy chorych [17].

Przykładem praktyki w tym zakresie (tj. zastosowanie immunoterapii po immunoterapii) jest czerniak, będący najwcześniejszym beneficjentem zastosowania ICIs. Zmiany w postępowaniu terapeutycznym w zakresie leczenia NSCLC i RCC zmiierają w tym samym kierunku jak w przypadku czerniaka, gdyż leczenie ICIs znajduje zastosowanie na coraz wcześniejszych etapach terapii, skutkując wzrostem liczby pacjentów mogących odnieść korzyści z terapii ICIs.

Pacjenci po wyczerpaniu opcji terapeutycznych z zastosowaniem ICI, nie mają już możliwości bezpośredniego zastosowania immunoterapii, która dawałaby im szansę na przedłużenie czasu przeżycia i poprawę jego jakości. Jednakże, jak wskazują coraz liczniejsze badania kliniczne, zastosowanie ICIs u pacjentów, którzy taką terapię już wcześniej otrzymali, jest coraz częstszą praktyką kliniczną, która przynosi wymierne efekty.

Niniejszy raport ma za zadanie zweryfikować istnienie dowodów naukowych na temat powtórnego zastosowania ICIs oraz przybliżyć wyniki tych badań, aby umożliwić ocenę zasadności poszerzenia stosowania ICIs po uprzedniej immunoterapii.



Szerokie zastosowanie ICIs jako kryterium wyboru populacji do analizy

W ramach przeglądu literatury skupiono się na identyfikacji dowodów naukowych dla trzech spośród wielu rodzajów nowotworów, w przypadku których immunoterapia z zastosowaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych jest obecnie najczęściej stosowana.

1 Czerniak Pierwszy nowotwór ze wskazaniem rejestracyjnym do terapii ICIs

Czerniak skóry uważany jest za jeden z najbardziej immunogennych nowotworów, tzn. zdolnych do indukcji odpowiedzi przeciwnowotworowej. Pośrednio wskazuje na to częstsze niż w innych nowotworach występowanie spontanicznych remisji i obecność u części pacjentów reaktywności immunologicznej przeciw komórkom czerniaka [15, 16].

Przed pojawieniem się na rynku immunoterapii, jak również leków ukierunkowanych molekularnie (np. inhibitory BRAF/MEK), chemioterapia stanowiła główną metodę leczenia czerniaka. Schematy chemioterapii oparte na dakarbazynie skutkowały uzyskaniem odpowiedzi na leczenie zaledwie u 15-20% pacjentów, a w przypadku terapii pojedynczym lekiem były one jeszcze niższe [13]. Czerniak skóry jest nowotworem, w przypadku którego rokowanie, w tym przeżycie całkowite uległo znaczącej poprawie od momentu dostępności terapii lekami z grupy inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. Ponadto, obserwowana jest długotrwała korzyść kliniczna z terapii ICIs prowadząca do wyleczenia, względem innych metod leczenia takich jak chemioterapia [2]. Obecnie głównymi opcjami leczenia pacjentów z czerniakiem są ICIs, czyli receptory programowanej śmierci 1 (anty-PD1), takie jak niwolumab i pembrolizumab oraz anty-CTLA-4 w monoterapii (ipilimumab) lub w przypadku przerzutów, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (leki PD-1 plus anty-CTLA-4) lub niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem [14, 17].

Obecnie w ramach programu lekowego B.59. ICIs są refundowane w leczeniu: 1) czerniaka w stadium zaawansowania IIB lub IIC (pembrolizumab), 2) zaawansowanego, nieoperacyjnego czerniaka w stadium III lub IV (pembrolizumab lub niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem lub niwolumab w skojarzeniu z relatlimabem), 3) w adjuwantowej terapii czerniaka w III stadium zaawansowania (monoterapia niwolumabem lub pembrolizumabem) lub z przerzutami odległymi (pembrolizumab) [17].

Dostępne są również dane na temat wysokiej skuteczności immunoterapii (niwolumab+ipilimumab lub pembrolizumab) w leczeniu przedoperacyjnym czerniaka skóry w stopniu zaawansowania III. Niestety pomimo postępów w leczeniu oraz leczenia choroby w coraz wcześniejszych stadiach zaawansowania, u części chorych dochodzi do nawrotu lub rozsiewu choroby, co wymaga stosowania skutecznych terapii immunoonkologicznych na późniejszych etapach terapii.

Rokowanie

W chwili rozpoznania u około 80% chorych czerniak skóry ma charakter miejscowy, podczas gdy stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia występuje pierwotnie u odpowiednio 15% i 5% chorych. Wskaźniki 5-letnich przeżyć wynoszą we wczesnych postaciach choroby 70%-95% oraz odpowiednio 30-70% i 20-40% w stadium regionalnego zaawansowania i uogólnienia, pomimo stosowania leczenia systemowego [15].

2 Niedrobnokomórkowy rak płuca NSCLC jako drugi nowotwór ze wskazaniem rejestracyjnym do immunoterapii

ICIs takie jak inhibitory PD-1 (niwolumab, pembrolizumab, cemiplimab) oraz inhibitory PD-L1 (atezolizumab, durwalumab), stosowane w monoterapii lub skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem CTLA-4 (ipilimumab), wśród pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub zaawansowanym/przerzutowym NSCLC, w oparciu o wyniki randomizowanych badań klinicznych posiadają

udowodnioną skuteczność kliniczną w pierwszej linii zaawansowanego NSCLC (pembrolizumab w monoterapii lub w skojarzeniu z pemetreksedem/paklitaksellem i pochodnymi platyny), jak również w drugiej linii leczenia miejscowo zaawansowanego/rozszianego NSCLC (niwolumab/atezolizumab). Dodatkowo, durwalumab jest zarejestrowany oraz stosowany w leczeniu miejscowo zaawansowanego, nieoperacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca do leczenia konsolidującego. Ponadto wyniki badań RCT potwierdziły, iż leki z grupy anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab) oraz anty-PD-L1 (atezolizumab) są skuteczniejsze od docetakselu w drugiej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego NSCLC, u pacjentów z progresją choroby, leczonych uprzednio chemioterapią [18].

Ze względu na wysoką skuteczność immunoterapia (monoterapia lub skojarzenie z chemioterapią) stanowi obecnie standardową metodę leczenia w pierwszej linii zaawansowanego - NSCLC. Leczenie immunoterapią niedrobnokomórkowego raka płuca przesuwają się do coraz wcześniejszych stadiów zaawansowania choroby, ma także zastosowanie w terapii adjuwantowej. Obecnie można leczyć pacjentów przedoperacyjnie, oczekuje się rejestracji terapii okołoperacyjnych.

W przypadku niepowodzenia immunoterapii, możliwości terapeutyczne są ograniczone a ich skuteczność niewystarczająca (np. docetaksel jako standardowa terapia w drugiej linii leczenia pozwala na uzyskanie jedynie częściowej odpowiedzi na leczenie u zaledwie 7,1% pacjentów [19]). Ze względu na występującą w tym zakresie niezaspokojoną potrzebę, podkreślaną m.in. w przeglądzie systematycznym Feng i wsp. 2023, klinicyści podejmują decyzje o zmianie terapii ICLs na inny lek z tej grupy, aby zmaksymalizować korzyści kliniczne z terapii w rzeczywistej praktyce klinicznej [57].

Należy podkreślić, że niniejsza praktyka, o której mowa w przeglądzie Feng i wsp. 2023 (zastosowanie ICLs po ICLs) praktykowana na świecie, w Polsce obecnie nie znajduje zastosowania.

Rokowanie

Rak płuca jest w Polsce najczęściej występującym nowotworem złośliwym i stanowi pierwszą przyczynę zgonów nowotworowych. Najczęściej, tj. w przypadku ok. 85% rozpoznań diagnozowany jest niedrobnokomórkowy rak płuca. Rak płuca jest przykładem nowotworu, w którym objawy choroby pojawiają się późno, a rokowanie

chorych zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania choroby. W chwili rozpoznania NSCLC odsetek chorych w stopniach I-II i III i IV wynosi odpowiednio 25%, 35% oraz 40%.

3

Nerkowokomórkowy rak nerki

Immunoterapia w leczeniu RCC

Polskie wytyczne kliniczne opracowane przez ekspertów PTOK, pochodzące z 2022 r. rekomendują zastosowanie leków immuno-onkologicznych w monoterapii lub w skojarzeniu u chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki oraz:

- korzystnym rokowaniem: inhibitor anty-PD-1 (niwolumab) w 2. lub 3. linii leczenia;
- pośrednim rokowaniem: terapia skojarzona anty-PD-1+ anty-CTLA-4 (niwolumab+ipilimumab) w 1. linii leczenia lub niwolumab w monoterapii jako 2. linia leczenia;
- niekorzystnym rokowaniem: schematy immunoterapii, takie jak niwolumab z kabozantynibem, pembrolizumab z aksytynibem, pembrolizumab z lenwatynibem oraz niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem.

Ponadto, lek z grupy anty-PD-1 (niwolumab) w skojarzeniu z kabozantynibem stanowi rekomendowaną opcję terapii u chorych z zaawansowanym niejasnokomórkowym rakiem nerki (rak brodawkowy).

Od niedawna możliwą do wykorzystania i refundowaną w Polsce opcją terapeutyczną jest pembrolizumab (PEMBRO), jako leczenie adjuwantowe RCC [17]. Immunoterapia zastosowana u chorych na miejscowo lub lokalnie zaawansowanego raka nerki albo u chorych z oligo-rozsiewem, leczonych technikami miejscowymi (tzw. przypadki NED [od ang. no evidence of disease]) – tj. u osób z pośrednio wysokim lub wysokim ryzykiem nawrotu choroby nowotworowej znacząco zmniejsza to ryzyko, istotnie opóźnia pojawienie się ewentualnego nawrotu oraz istotnie zwiększa czas całkowitego przeżycia chorych poddanych takiej terapii. Niestety u około 30% spośród nich do nawrotu jednak dojdzie i pojawi się konieczność zastosowania skutecznego sposobu leczenia rozsiewu.

W związku z powyższym już dziś istnieje potrzeba identyfikacji oraz analizy kluczowych danych klinicznych, które mogłyby zdefiniować populacje chorych na RCC, które w przypadku nawrotu z rozsiewem, pomimo zastosowania uprzedniej immunoterapii adjuwantowej

odnieśliby korzyść z ponownej terapii ICIs, jako metody leczenia uogólnienia choroby nowotworowej.

Rokowanie

Najsilniejszym pojedynczym czynnikiem prognostycznym w raku nerki jest zaawansowanie choroby. 5-letnie współczynniki przeżycia kształtują się na poziomie 81%, 73%, 53% oraz 8% odpowiednio dla stopnia zaawansowania I, II, III, IV wg TNM [20].

Powrót do terapii ICIs

Do najczęstszych powodów zakończenia immunoterapii zaliczamy progresję choroby nowotworowej lub działania niepożądane towarzyszące terapii. Niemniej jednak, leczenie ICIs może zostać zakończona przez lekarza prowadzącego z innych powodów: zakończenie planowanego cyklu leczenia (np. terapię adjuwantową trwają zwykle 12 miesięcy lub niektórych terapii stosowanych w chorobie rozlanej - 24 miesiące), działania niepożądane niemożliwe do opanowania w trakcie terapii, osiągnięcie maksymalnej korzyści klinicznej (CR lub PR) czy brak współpracy chorego z ośrodkiem onkologicznym lub decyzji samego pacjenta.

Przerwanie terapii i oporność na leczenie

Przyjrzyjmy się bliżej powodom i definicjom oporności na leczenie. Mając na uwadze informacje przedstawione w rekomendacji SITC 2020 [23], oporność na inhibitory PD-1/PD-L1 jest klinicznie złożona i może ujawniać się w różnych momentach.

Korzyść kliniczna z leczenia rozumiana jest jako remisja nowotworu albo przedłużona stabilizacja zgodnie z kryteriami RECIST 1.1. trwająca ≥ 6 miesięcy.

Oporność na leczenie należy zdefiniować na podstawie ostatniej znanej daty podania leku podczas 2 cykli terapii. Rozróżnić można kilka rodzajów oporności:

- **Oporność pierwotna:** Niezdolność komórek odpornościowych do wywołania odpowiedzi przeciwnowotworowej po początkowej ekspozycji na lek, trwającej minimum 6 tygodni [23];
- **Oporność wtórna:** Początkowo udokumentowana, potwierdzona obiektywna odpowiedź, odpowiedź [całkowita lub częściowa (CR/PR)] lub przedłużona stabilizacja choroby (powyżej 6 miesięcy), a następnie progresja choroby w warunkach trwającego leczenia [23];

• **Oporność rozwijająca się po zakończeniu leczenia** [23].

Szczegółowe definicje przedstawiono w załączniku.

Zgodnie z definicją przedstawioną w wytycznych klinicznych, oporność wtórna na immunoterapię po zakończeniu leczenia adjuwantowego, zgodnie z wytycznymi SITC 2020 pojawia się w okresie ponad 12 tygodni od zakończenia leczenia [23] lub 6 miesięcy zgodnie z definicją przedstawioną w wytycznych ESMO.

Analogicznie, wśród chorych z nowotworem w fazie rozsiewu, u których obserwowano progresję w trakcie leczenia trwającego dłużej niż 6 miesięcy, odpowiedź taką zdefiniowano jako oporność wtórna. Oporność na terapię skojarzoną została odrębnie zdefiniowana dla terapii skojarzonej. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku.

Analogicznie, wśród chorych z nowotworem w rozsiewie, u których obserwowano progresję w trakcie leczenia trwającego dłużej 6 miesięcy zdefiniowano jako oporność pierwotną. Natomiast wśród chorych, u których obserwowano progresję po zakończeniu leczenia (uzyskanie maksymalnych korzyści lub AE) powyżej 12 tygodni po zakończeniu terapii, odpowiedź taką zdefiniowano jako oporność późną [23].

Oporność na terapię skojarzoną została odrębnie zdefiniowana dla terapii skojarzonej. Szczegółowe dane przedstawiono w załączniku.

Teoretyczne podstawy ponownego zastosowania ICIs

Ponieważ w praktyce klinicznej terapia ICIs może zostać przerwana u pacjentów nie tylko ze względu na progresję choroby, ale również z powodu skutków ubocznych terapii czy innych przyczyn niezwiązanych z nowotworem, powstaje pytanie o możliwości ponownego leczenia ICIs oraz optymalny czas, kiedy ponowne wdrożenie terapii jest w pełni uzasadnione. Ponowne leczenie ICIs wydaje się być uzasadnione biorąc pod uwagę 3 aspekty takie jak: proces tworzenia się pamięci immunologicznej, zmiana antygenowości limfocytów T oraz wysycenie cząsteczek immunologicznych punktów kontroli przez specyficzne przeciwciała, których opis przedstawiono w „słowie wstępu” do niniejszego opracowania oraz publikacji Knetki-Wróblewska i wsp. 2024 [10].

Ramy czasowe definiowania oporności i wysycenie receptorów PD-1 a ponowne leczenie ICIs

Obecnie większość badań dotyczących ponownego leczenia ICIs ma charakter analiz retrospektywnych. Podejmuje się próby określenia rodzaju oporności na leczenie immunoterapią i identyfikację punktów czasowych, po upływie których można powrócić do terapii ICIs (ICIs po ICIs). Dla pacjentów z NSCLC lub RCC, u których po leczeniu ICIs o założeniu adjuwantowym doszło do nawrotu choroby/rozszewu, możliwość, ponownego zastosowania immunoterapii jest obiecującą strategią terapeutyczną.

Zgodnie z informacjami przedstawionymi w wytycznych klinicznych SITC 2020 [23], dostępne dane dla niwolumabu wskazują, że:

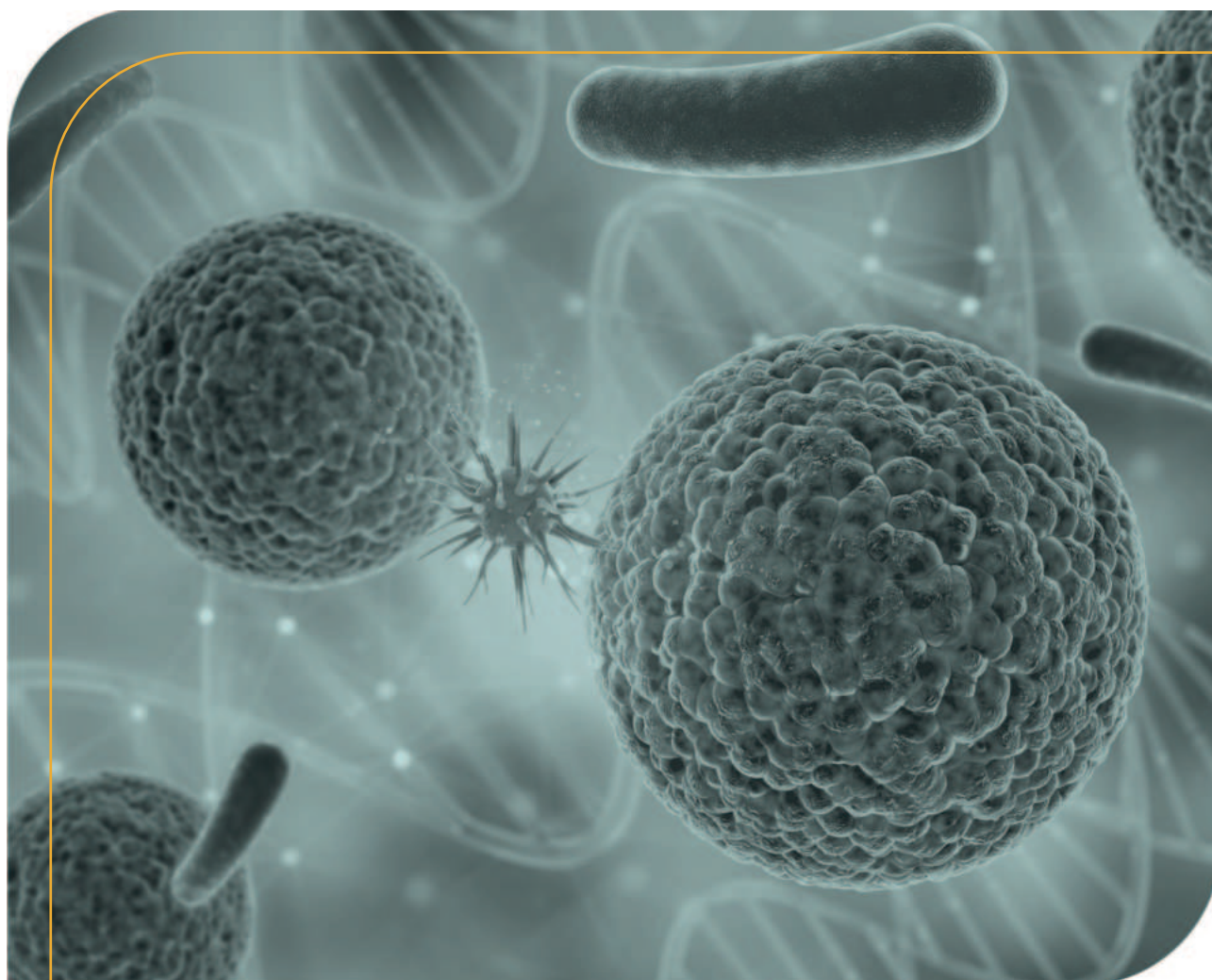
- zajęcie receptorów cząsteczek PD-1 przez niwolumab (p/ciało anti-PD-1) zaczyna spadać 2–3 miesiące po podaniu ostatniej dawki leku;

- po 6 miesiącach istnieje możliwość identyfikacji tylko tych receptorów, które są niezajęte.

Średnie tzw. receptor occupancy, czyli wysycenie receptorów utrzymuje się na poziomie 75% do 8 tygodni po podaniu przeciwciała anti-PD-1. [26].

Mając na uwadze informacje przedstawione w zaleceniach klinicznych ASCO 2024 [11], jak również publikacji Benjamin 2022 [26], dotyczące pacjentów z nawrotem RCC po terapii adjuwantowej, ramy czasowe podania immunoterapii wynoszą do 12 miesięcy po wysyceniu receptorów.

Kinetyka zajętości receptorów wskazuje, że okres 6 miesięcy od ostatniego podania immunoterapii (brak cząsteczek PD-1 zablokowanych przeciwciałem) definiuje okno czasowe możliwego powrotu do immunoterapii.

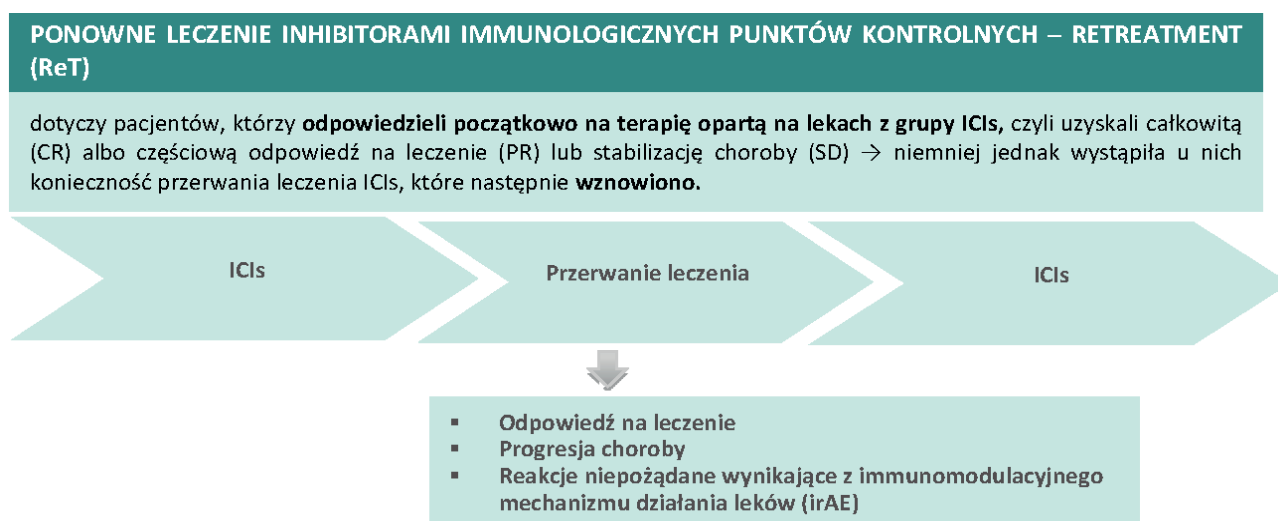


Definicje ReT/ReC i inne

Definicji ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych jest kilka, ale najczęściej w literaturze pojawiają się dwie definicje stosowane w zależności od sekwencji postępowania: są to tzw. retreatment i rechallenge.

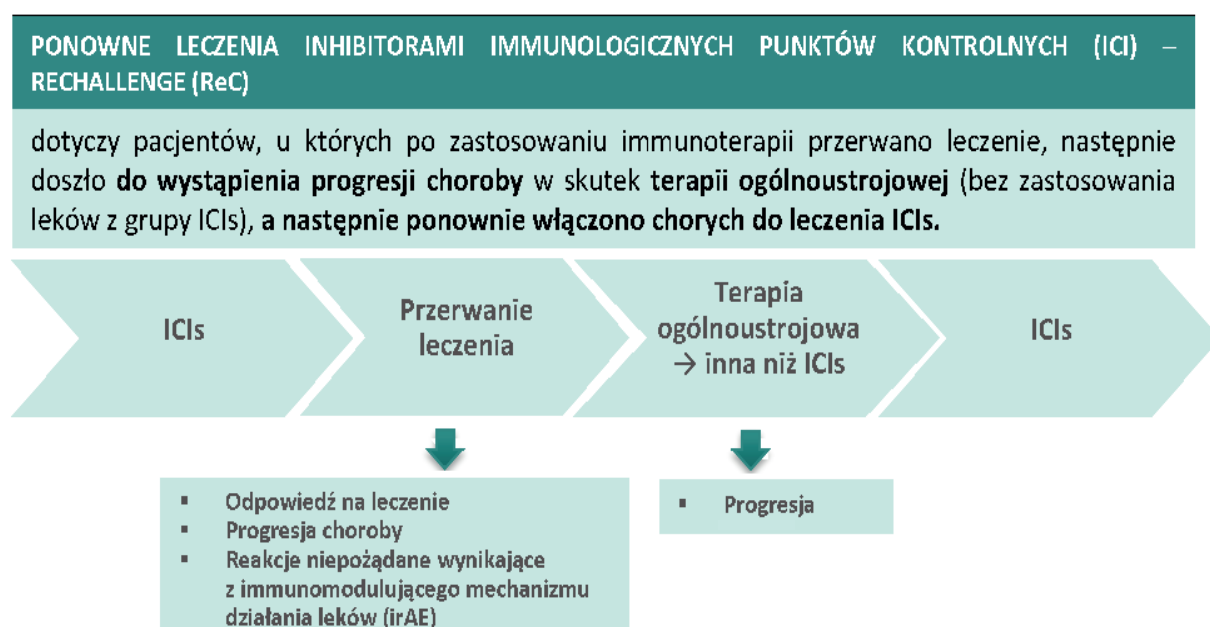
RETREATMENT DOTYCZY SEKWENCJI: ICIs → PRZERWANIE LECZENIA → PONOWNIE ICIs

Rysunek 1. Definicja ponownego leczenia opartego na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych - retreatment [26, 29, 30, 31, 32, 33]



RECHALLENGE (ICIs → PRZERWANIE LECZENIA → INNA TERAPIA → PONOWNIE ICIs)

Rysunek 2. Definicja ponownego leczenia opartego na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych - rechallenge [34, 35, 36, 37, 38]



Dodatkowo w literaturze można spotkać się z innym nazewnictwem związanym z ponownym leczeniem ICIs.

Tabela 2. Dodatkowe definicje stosowane w celu określenia ponownego leczenia ICIs w ramach ReT/ReC

Eskalacja leczenia (EsC)
Połączenie terapii anty-PD- 1/PD-L1 z innymi lekami np. anty-CTLA-4 lub inhibitorami kinaz tyrozynowych po wystąpieniu progresji choroby, tj. kontynuacja leczenia tą samą klasą leków + dodatkowy lek w przypadku progresji choroby.
Wznowienie leczenia po ustąpieniu toksyczności (ang. re-administration) [67, 40]
Dotyczy sytuacji, w której w trakcie immunoterapii dochodzi do wystąpienia zdarzeń niepożądanych wynikających z immunomodulacyjnego mechanizmu działania leków, następnie przerywana jest immunoterapia po to aby, zaopatrzyć działania niepożądane, po czy następuje powrót do immunoloterapii po ustąpieniu irAE.
Ponowne wprowadzenie (ang. re-introduction) [41]
Ponowne podanie schematu leczenia lub pojedynczego leku, z którego pacjent już wcześniej odniósł pewne korzyści i leczenie zostało przerwane z powodu toksyczności (brak progresji choroby), jako prewencja w zakresie toksyczności lub jako planowana terapia podtrzymująca.



Wytyczne kliniczne

W ocenie uwzględniono wytyczne stworzone przez kluczowe dla zakresu onkologii towarzystwa naukowe, uwzględniając najbardziej aktualne doniesienia.

Koncentrowano się na poszukiwaniu informacji dotyczących rekomendacji dla ponownego zastosowanie immunoterapii w ocenianych populacjach chorych (MM, NSCLC, RCC). Mając powyższe na uwadze, w ocenie wytycznych klinicznych uwzględniono następujące źródła danych:

Polskie wytyczne kliniczne

- PTOK (ang. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych).

Zagraniczne wytyczne kliniczne

- SITC (ang. Society for Immunotherapy of Cancer);
- NCCN (ang. National Comprehensive Cancer Oncology);
- ASCO (ang. American Society of Clinical Oncology);
- ESMO (ang. European Society for Medical Oncology).

Przeanalizowane wytyczne kliniczne niestety nie prezentują spójnych rekomendacji dotyczących ponownego zastosowania ICIs. Warto jednak zauważyć, że w rekomendacjach nie pominięto takiej ścieżki terapeutycznej, wskazując na grupy pacjentów, dla których ponowne zastosowanie ICIs daje możliwość uzyskania korzyści klinicznych. Ponowne zastosowanie ICIs jest najszerzej omówione w wytycznych dotyczących postępowania terapeutycznego w rozpoznaniu czerniaka, a najostrożniej w przypadku NSCLC. W tym rozpoznaniu wytyczne są zgodne, aby nie ekspozować pacjenta na ponowne leczenie ICIs, jeśli progresja lub toksyczność ICIs przyczyniły się do przerwania leczenia.

Wnioski z analizy wytycznych klinicznych w zakresie ReT/ReC - czerniak

Polskie oraz zagraniczne wytyczne kliniczne (PTOK 2022/ESMO 2024) [42, 46], rekomendują rozważenie ponownego leczenia ICIs u chorych z nieoperacyjnym czerniakiem, u których wystąpiła progresja choroby <6 miesięcy od zakończenia leczenia (neo)adjuwantowego (terapia zalecana: niwolumab+ipilimumab, niwolumab+relatlimab lub ipilimumab, niwolumab, pem-

brolizumab), natomiast wśród chorych z nawrotem po > 6 miesiącach od zakończenia terapii można rozważyć monoterapię anty-PD-1, ipilimumabem, ipilimumab+niwolumab lub niwolumab+relatlimab. W ramach 3. linii leczenia możliwe jest zastosowanie ReC z zastosowaniem ICIs, jeśli bezpośrednio w poprzedniej linii leczenia nie zastosowano ICIs. Wytyczne próbują również zdefiniować punkt czasowy, po którym powrót do ICIs będzie przynosił najlepsze efekty. Zgodnie z wytycznymi NCCN [43], należy wziąć pod uwagę ponowne leczenie ICIs w ramach terapii adjuwantowej (ipilimumab), u chorych z zaawansowanym (IV stopień), operacyjnym czerniakiem, po wcześniejszej terapii anty-PD-1.

Wg SITC 2023 [44], u osób z zaawansowanym czerniakiem, u których doszło do progresji po terapii anty-PD-1, należy rozważyć podwójną terapię ICIs (przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę toksyczność i fenotyp oporności: pierwotna lub wtórna). W przypadku chorych z progresją lub stabilizacją choroby trwającą < 6 miesięcy, po co najmniej 6 tygodniach leczenia pojedynczym lekiem anty-PD-1, preferowane jest zastosowanie schematu ipilimumab+niwolumab. Niemniej jednak należy również wziąć pod uwagę monoterapię ipilimumabem lub ipilimumab+pembrolizumab.

Zgodnie z wytycznymi NCCN wznowienie ICIs powinno być rozważone w następujących sytuacjach: po progresji leczenia 1. linii - ten sam lek lub grupa leków, u chorych z przerzutowym czerniakiem, u których zaobserwowano korzyść kliniczną (CR, PR, SD), a następnie po ≥ 3 mies. od zakończenia leczenia występuje progresja/nawrót choroby, albo wśród chorych po progresji na monoterapii anty-PD-1 należy rozważyć terapię skojarzoną (anty-PD-1+ipilimumab, niwolumab+relatlimab) lub monoterapię ipilimumabem (monoterapia wykazuje niższą skuteczność względem terapii skojarzonej). Po wcześniejszej progresji/nietolerancji na leczenie, jako leczenie ≥ 2. linii przerzutowego lub nieoperacyjnego czerniaka (np. pembrolizumab+ipilimumab niskiej dawce po wcześniejszej terapii anty-PD-1; pembrolizumab+len-watynib po leczeniu anty-PD-L1, w tym w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (co najmniej 2 dawki) [43].

Według wytycznych ESMO 2020, po progresji leczenia opartego na anty-PD-1, u pacjentów z nieoperacyj-

nym i/lub przerzutowym czerniakiem z brakiem mutacji w genie BRAF w 2. linii można rozważyć schematy zawierające ipilimumab lub ipilimumab w monoterapii. [46]. Zgodnie z SITC 2023 ponowne zastosowanie terapii anty-PD-1 może przynieść korzyści dla niektórych pacjentów, szczególnie tych, u których nowotwory nie wykazują pierwotnej oporności [44].

Wnioski z analizy wytycznych klinicznych w zakresie ReT/ReC - NSCLC

W polskich wytycznych klinicznych PTOK 2022 [18], jak również zagranicznych ASCO 2023 [49] nie odnaleziono rekomendacji dotyczących ponownego leczenia ICIs wśród pacjentów z NSCLC.

Niemniej jednak europejskie wytyczne ESMO 2023, zalecają rozważenie ponownego leczenia ICIs wśród chorych z zaawansowanym NSCLC, jeśli pacjent wcześniej uzyskał znaczną korzyść kliniczną z leczenia ICIs, pomimo iż wcześniejsza terapia została przerwana, ale nie w wyniku progresji czy poważnej toksyczności leczenia [50]. Wg amerykańskich wytycznych NCCN 2024, u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, jeżeli wystąpi progresja po 1. linii leczenia anty-PD-1/PD-L1, powtórne leczenie tymi lekami nie jest zalecane [47]. W wytycznych SITC 2022 podkreślono brak dowodów potwierdzających skuteczność stosowania dla pembrolizumabu + niwolumabu w kolejnych liniach leczenia, po wcześniejszej terapii z wykorzystaniem atezolizumabu lub durwalumabu w 1. linii leczenia [48].

Wnioski z analizy wytycznych klinicznych w zakresie ReT/ReC - RCC

Zgodnie z polskimi wytycznymi PTOK 2022 [20], wśród pacjentów z zaawansowanym RCC, po niepowodzeniu

wcześniejszego leczenia, nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii. Europejskie wytyczne ESMO 2024 [54] wskazują, że wśród chorych na zaawansowanego lub rozlanego jasnokomórkowego raka nerki, po progresji w ramach 1. linii leczenia anty-PD-1/PD-L1, powtórna terapia lekami z tej grupy nie jest zalecana, gdyż może to okazać się potencjalnie niebezpieczne dla pacjentów. Natomiast terapia brodawkowatego raka nerki w ramach 2. linii leczenia powinna koncentrować się na lekach, które nie były wcześniej stosowane.

Natomiast w oparciu o wytyczne NCCN 2024 [51] ponowne leczenie ICIs, jako leczenie kolejnej linii w postaci monoterapii lub leczenia skojarzonego można rozważyć u wyselekcjonowanych chorych z RCC IV stopniu zaawansowania klinicznego lub nawrotem choroby po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia (w tym ICIs), uwzględniając następujące opcje: aksytynib+pembrolizumab, kabozantynb+niwolumab, niwolumab+ipilimumab, lenwatynib+pembrolizumab.

Autorzy wytycznych SITC 2019 [52] rekomendują rozważenie ponownego leczenia ICIs po wystąpieniu progresji w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu ICIs w ramach terapii adjuwantowej. Nie zalecają natomiast stosowania NIVO+IPI u pacjentów, u których doszło do progresji po 1. linii leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w skojarzeniu z inhibitorami kinaz tyrozynowych (TKI). Zgodnie z rekomendacjami ASCO 2022 [53], u chorych lepiej odpowiadających na uprzednie leczenie ICIs (np. jednokrotna progresja), należy rozważyć kontynuację ICIs wraz z terapią miejscową (radioterapia, ablacja termiczna lub chirurgia). Natomiast u chorych po progresji w ramach terapii skojarzonej ICIs lub anty-VEGFR-inhibitory kinaz tyrozynowych+ICIs, nie zaleca się wznowienia terapii ICIs.



Przegląd literatury

Cel przeglądu literatury

Przedmiotem przeglądu literatury była **identyfikacja oraz analiza wyników kluczowych doniesień naukowych**, oceniających skuteczność oraz bezpieczeństwo ponownego zastosowania (ang. retreatment/rechallenge) leków, będących inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (anty-PD-1, anty-PD-L1 oraz anty-CTLA-4) wśród pacjentów z:

- czerniakiem skóry,
- niedrobnokomórkowym rakiem płuca;
- rakiem nerkowokomórkowym
- inne nowotwory (jeśli zasadne).

Metodyka przeglądu literatury

Strategia wyszukiwania badań pierwotnych oraz wtórnych przeprowadzona została w bazie PubMed. Strategię wyszukiwania skonstruowano za pomocą odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach z uwzględnieniem limitu na datę wyszukiwania. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazie PubMed od października 2020 roku do 9 września 2024 roku, kiedy to przeprowadzono ostatnie wyszukiwanie

Selekcja publikacji

Selekcję publikacji przeprowadzono w sposób celowany, aby zidentyfikować najbardziej kluczowe z punktu widzenia analizowanego zagadnienia dowody naukowe. W pierwszej kolejności poszukiwano najbardziej aktualnych przeglądów systematycznych, analizujących kwestię ponownego leczenia ICIs w wybranych grupach chorych (opcjonalnie opracowań wtórnych istotnych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego). Następnie poszukiwano najbardziej kluczowych dowodów naukowych pochodzących z pierwotnych badań klinicznych, w których oceniano efektywność kliniczną powtórnej terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych. Do przeglądu kwalifikowano źródła danych według kryteriów przedstawionych w tabeli.

Selekcję publikacji przeprowadzono według następującego schematu: (1) selekcja na podstawie tytułów i streszczeń, a następnie (2) selekcja na podstawie pełnych tekstów publikacji wyłonionych w pierwszym etapie selekcji, jako potencjalnie spełniające kryteria włączenia. W celu odnalezienia informacji na temat badań przeszukano także piśmiennictwo włączonych doniesień naukowych. Pod tym samym kątem analizowano również opracowania wtórne (artykuły poglądowe, przeglądy systematyczne, opracowania medycznych serwisów internetowych).

Tabela 3. Strategia wyszukiwania publikacji w bazie PubMed

Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
(checkpoint inhibitor) OR (nivolumab OR pembrolizumab OR cemiplimab OR toripalimab OR sintilimab) OR (atezolizumab OR avelumab OR durvalumab) OR (anti-PD-1 OR anti-PD-L1) OR anti-CTLA-4 AND ((retreatment OR re-treatment) OR (retreat OR re-treat) OR (rechallenge OR re-challenge) OR (reinitiate OR re-initiate))	1002

Data ostatniego wyszukiwania: 09 wrzesień 2024 roku.

Tabela 4. Kryteria włączenia publikacji do przeglądu zgodnie ze schematem PICOS

Kryteria włączenia doniesień naukowych	
Populacja docelowa (P)	Chorzy z rozpoznaniem nowotworów złośliwych: czerniaka skóry: • wczesne stadium zaawansowania (ang. early stage/non-metastatic), lub • zaawansowana postać choroby (ang. metastatic) niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC); nerkowokomórkowego raka nerki (RCC); innych nowotworów (jeśli zasadne).
Interwencja (I)	Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych: • Inhibitory PD-1; • Inhibitory PD-L1; • Inhibitor CTLA-4; • Inhibitor LAG-3.
Komparatory (C) /technologie alternatywne	Nie określono
Wyniki zdrowotne (O)	Skuteczność oraz bezpieczeństwo ReT/ReC z uwzględnieniem: • Wskaźnika odpowiedzi obiektywnych na leczenie (ORR; objective response rate) i/lub jego składowych (jeśli ORR nie był dostępny); • Wskaźnika kontroli klinicznej choroby (DCR; disease control rate); • Przeżycia bez/wolnego od progresji (PFS; progression free survival); • Przeżycia całkowite (OS; overall survival); • Działań niepożądanych w pierwszej kolejności wynikających z immunomodulującego działania leków (irAE) - jeśli dostępne
Typ badań (S)	• Przeglądy systematyczne (opracowania wtórne niesystematyczne - opcjonalnie) - jeśli istotne; • Badania eksperymentalne: z randomizacją (RCT)/bez randomizacji (nRCT); badania jednoramienne, analizy post hoc; • Badania obserwacyjne prospektywne i retrospektywne.
Status publikacji	• Publikacje w języku polskim lub angielskim

Wyniki przeglądu literatury

Zidentyfikowane opracowania wtórne

W wyniku celowanego przeglądu literatury zidentyfikowano 6 opracowań wtórnych analizujących, efektywność kliniczną ponownego leczenia ICIs wśród chorych na nowotwory złośliwe.

• 4 przeglądy systematyczne (ang. SLR; systematic literature review)

W 2 przeglądach systematycznych Liu 2024 i wsp. i Perdyian 2023 i wsp. [55, 56] analizowano ReT/ReC wśród chorych na różne rodzaje nowotworów złośliwych (m.in. MM, NSCLC oraz RCC). Natomiast w przeglądzie syste-

matycznym Feng 2023 i wsp. [57] oraz Cai 2022 i wsp. [58] oceniano skuteczność ponownego leczenia ICIs wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca.

• 2 opracowania wtórne/ poglądowe

Analizujące możliwości ponownego zastosowania terapii ICIs wśród chorych na nowotwory złośliwe: Haanen 2020 i wsp. [60] (NSCLC) oraz Hu 2023 i wsp. [59] (różne typy nowotworów).

Cel oraz definicje ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych, zastosowane w przeglądach systematycznych oraz opracowaniach wtórnych przedstawiono poniżej.

Przeglądy systematyczne

Tabela 5. Przeglądy systematyczne włączone do opracowania

Autor	Populacja badanych chorych	Charakterystyka przeglądu
Liu 2024 i wsp. [55]	Różne rodzaje nowotworów MM, NSCLC, RCC (głównie populacja z NSCLC).	Przegląd systematyczny z metaanalizą Cel: Ocena korzyści klinicznych związanych z ponownym zastosowaniem ICIs w ramach rechallange (ReC), w porównaniu do grupy chorych na różne nowotwory złośliwe, u których nie wznowiono terapii inhibitorami immunologicznych punktów kontroli. Definicja ReC - wznowienie terapii ICIs u pacjentów, którzy przerwali uprzednie leczenie/terapię wyjściową z zastosowaniem ICIs z powodu działań niepożądanych wynikających, z immunomodulującego działania leków lub z powodu progresji choroby.

Autor	Populacja badanych chorych	Charakterystyka przeglądu
Perdyan 2024 i wsp. [56]	Różne rodzaje nowotworów → m.in. MM, NSCLC, RCC, rak rejonu głowy i szyi, rak uroterialny czy chłoniak Hodgkina.	Przegląd systematyczny bez metaanalizy Cel: analiza doniesień naukowych pod kątem efektywności klinicznej ponownego zastosowania ICIs (ReT/ReC) w różnych rodzajach nowotworów złośliwych. Definicja ReT - dotyczy wznowienia leczenia tą samą klasą terapeutyczną leków, u pacjentów po wystąpieniu nawrotu/ wznowy choroby, do których doszło po zakończeniu leczenia uzupełniającego (nowotwór miejscowo zaawansowany) lub po zakończeniu terapii adjuwantowej lub przerwaniu terapii z powodu toksyczności leczenia (nowotwór rozsiany lub nieoperacyjny). Definicja ReC - wznowienie leczenia następuje po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną po wcześniejszym leczeniu nowotworu nieoperacyjnego lub z przerzutami. ReC dotyczy pacjentów, u których po wystąpieniu początkowo odpowiedzi na leczenie następuje progresja choroby i którzy otrzymywali terapię alternatywną do ICIs. Dotyczy również pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsianym czerniakiem, u których przerwano leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorami BRAF i MEK.
Feng 2023 i wsp. [57]	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Przegląd systematyczny z metaanalizą Cel: analiza doniesień naukowych pod kątem efektywności klinicznej ponownego zastosowania inhibitorów punktów kontrolnych (ang. rechallenge) wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Definicja ReC - zdefiniowano, jako sposób leczenia, w ramach którego chorzy otrzymali co najmniej 2-krotnie terapię ICIs w trakcie trwania choroby. Okres terapii, podczas którego po raz pierwszy zastosowano ICIs zdefiniowano jako 1. linię leczenia, natomiast wznowienie terapii ICIs, czyli ReC, jako 2. linię leczenia. Powodami przerwania pierwotnego (wyjściowego) leczenia ICIs była toksyczność leczenia, progresja choroby, zakończenie ustalonego cyklu leczenia lub przerwanie leczenia na skutek decyzji lekarza prowadzącego.
Cai 2022 i wsp. [58]	Niedrobnokomórkowy rak płuca	Przegląd systematyczny z metaanalizą Cel: analiza doniesień naukowych pod kątem efektywności klinicznej ponownego zastosowania ICIs (ReT) wśród chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca. Definicja ReT - przerwanie leczenia/terapii wyjściowej ICIs bez względu na przyczynę (progresja choroby, irAE, decyzja lekarza prowadzącego, zakończenie planowanego cyklu leczenia), następnie u chorych wznowiono terapię ICIs.

Opracowania wtórne

Cel oraz definicje ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych zastosowane w opracowaniach wtórnych przedstawiono poniżej.

Tabela 6. Opracowania wtórne/poglądowe włączone do opracowania

Autor	Populacja badanych chorych	Cel przeglądu
Hu 2023 i wsp. [59]	Różne rodzaje nowotworów → m.in. czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, nerkowokomórkowy rak nerki, rak wątroby, rak uroterialny.	Cel: analiza doniesień naukowych pod kątem efektywności klinicznej ICIs (ReT/ReC) wśród chorych na różne typy nowotworów złośliwych. ReT - dotyczy strategii klinicznej, zgodnie z którą pacjenci wznawiają leczenie ICIs bez stosowania innych terapii przeciwnowotworowych w okresie pomiędzy zaprzestaniem leczenia ICIs, a wznowieniem leczenia. ReC - strategia kliniczna, w której pomiędzy pierwotnym leczeniem ICIs a wznowieniem leczenia z zastosowanie ICIs stosowane są leki z innych grup terapeutycznych.
Haanen 2000 i wsp. [60]	Różne rodzaje nowotworów	Cel: analiza doniesień naukowych pod kątem możliwości ponownego zastosowania ICIs, u chorych na nowotwory złośliwe, u których podczas wcześniejszego leczenia wystąpiło ciężkie zdarzenie niepożądane wynikające z immunomodulacyjnego działania mechanizmu działania leków (3/4 stopnia) i są oni narażeni na ryzyko ponownego wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po wznowieniu terapii ICIs. Analizowane 3 strategie/podejścia do ponownego leczenia: Re-introduction (ang. switch) - zmiany grupy leków z terapii anty-PD-(L)1 na terapię anty-CTLA-4 lub odwrotnie w przypadku chorób, w których zastosowanie obu klas terapeutycznych jest klinicznie uzasadnione; Rechallenge - wznowienie terapii lekiem z tej samej klasy terapeutycznej (lub zastosowanie tej samej cząsteczki) po niemal całkowitym ustąpieniu irAE; Resumption - profilaktyka wtórna, wznowienie terapii ICIs wraz z zastosowaniem terapii immunosupresyjnej.

Przegląd systematyczny Liu 2024 i wsp.

Celem przeglądu jest ocena korzyści klinicznych związanych z ponownym zastosowaniem leków immunoonkologicznych, tj. rechallenge (ReC), u chorych na nowotwory złośliwe, głównie NSCLC. ReC zdefiniowano jako wznowienie terapii ICIs u pacjentów, którzy przerwali uprzednie leczenie z zastosowaniem ICIs z powodu irAE lub z powodu progresji choroby.

Tabela 7. Charakterystyka przeglądu systematycznego Liu 2024 i wsp. [55]

Przegląd systematyczny		Liu 2024 i wsp.
Metodyka	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z metaanalizą (SLR), uwzględniający dane pochodzące z 36 badań obejmujących 2026 pacjentów z zaawansowanymi nowotworami złośliwymi.
	Wyszukiwanie publikacji	Systematyczne wyszukiwanie publikacji w bazie PubMed, Embase, and Cochrane Library. Data wyszukiwania: styczeń 2023 r.
	Dowody naukowe	Ostatecznie, w przeglądzie analizowano dane pochodzące z 36 retrospektywnych badań obserwacyjnych.
Oceniane punkty końcowe		Ocena skuteczności ponownego leczenia ICIs (ang. rechallenge) dla następujących punktów końcowych: • Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) • Przeżycie całkowite (OS) • Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) • Wskaźnik kontroli klinicznej choroby (DCR) • Częstość występowania działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków.
Charakterystyka populacji		• Dorośli pacjenci z zaawansowanymi litymi nowotworami złośliwymi takimi jak czerniak, NSCLC czy RCC; • Pacjenci leczeni uprzednio ICIs; • Pacjenci, u których wznowiono leczenie ICIs (ReC) po uprzednim przerwaniu leczenia z powodu toksyczności lub progresji choroby.

Intwencja	Początkowe leczenie	• Monoterapia anty-PD-1/PD-L1 - 69,2% pacjentów; • Monoterapia anty-CTLA-4 - 7,7% pacjentów; • Terapia skojarzona (2 typy ICIs) - 23,1% pacjentów;
	Przyczyny przerwania leczenia	• 20 badań (51,3%) - przerwanie leczenia z powodu działań niepożądanych, wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAE); • 12 badań (30,8%) - przerwanie leczenia z powodu progresji; • 7 badań (17,9%) - przerwanie leczenia z powodu irAE i progresji choroby;
	Rodzaj terapii zastosowanych w ramach ReC	← W 21 badaniach (53,8%) zastosowano ten sam jak poprzednio schemat ICIs; ← W 16 badaniach (41%) uczestniczyli pacjenci, u których zastosowano terapię skojarzoną ICIs;
	Ponowne leczenie ICIs (ReC)	← ReC anty-PD-1/PD-L1 - 66,7% pacjentów; ← ReC anty-CTLA-4 - 5,1% pacjentów; ← ReC terapii skojarzonej (2 typy ICIs) - 28,2% pacjentów.

Wpływ ReC na przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS)

Spośród 39 doniesień zakwalifikowanych do przeglądu systematycznego Liu 2024 i wsp. [55], ocena wpływu ponownego leczenia ICIs na przeżycie bez progresji choroby (PFS) oraz przeżycie całkowite (OS) przeprowadzona została w odpowiednio 6 (dla PFS) i 7 (dla OS) badaniach klinicznych, głównie u pacjentów z NSCLC. Dane dotyczące ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu (PFS), jak również zgonu (OS), po ponownym wdrożeniu leczenia ICIs, względem pacjentów wcześniej leczonych ICIs, przedstawiono w poniższej tabeli.

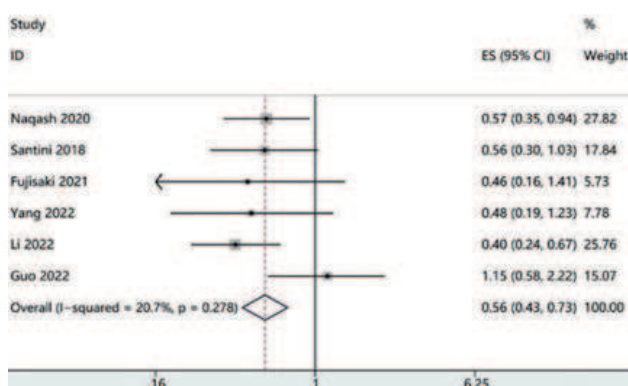
Tabela 8. Metaanaliza hazardów względnych dla PFS i OS wśród pacjentów z NSCLC oraz pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [55]

Badanie	Rodzaj raka	Terapia ICIs stosowana wyjściowo (ang. initial treatment)	Przyczyny przerwania leczenia	Ponowne leczenie ICIs ^y	Ponowne leczenie (ReT) vs wcześniejsze leczenie ICIs	
					PFS (HR; 95% CI)	OS (HR; 95% CI)
Dane dla poszczególnych badań klinicznych						
Naqash i wsp. 2020*	NSCLC	PD-(L)1	irAEs	PD-(L)1	0,57 (0,35; 0,94)	0,38 (0,23; 0,62)
Santini i wsp. 2018	NSCLC	PD-(L)1	irAEs	PD-(L)1	0,56 (0,3; 1,03)	0,45 (0,21; 1)
Fujisaki i wsp. 2021	NSCLC	PD-(L)1	irAEs	PD-(L)1	0,46 (0,16; 1,41)	0,15 (0; 0,2; 1;1)
Yang i wsp. 2022	NSCLC	PD-(L)1	irAEs/PD	PD-(L)1	0,48 (0,19; 1,23)	0;29 (0;0,8; 1;0,3)

Li i wsp. 2022	NSCLC	PD-(L)1	PD	PD-(L)1	0,4 (0,24; 0,67)	0;55 (0;29; 1;04)
Guo i wsp. 2022	NSCLC	PD-(L)1	irAEs	PD-(L)1	1,15 (0,58; 2,22)	0,91 (0,47; 1,75)
Albandar i wsp. 2021	Wiele	PD-(L)1+CTLA-4	irAEs	PD-(L)1+CTLA-4	NA	0,84 (0,49; 1,42)
Wynik metaanalizy [HR (95%CI)]					0,56 (0,43; 0,73); p< 0,05	0,55 (0,43; 0,72); p< 0,05

**Hazard względny dla porównania: ponowne
leczenie (Rec)
vs wcześniejsze leczenie ICIs**

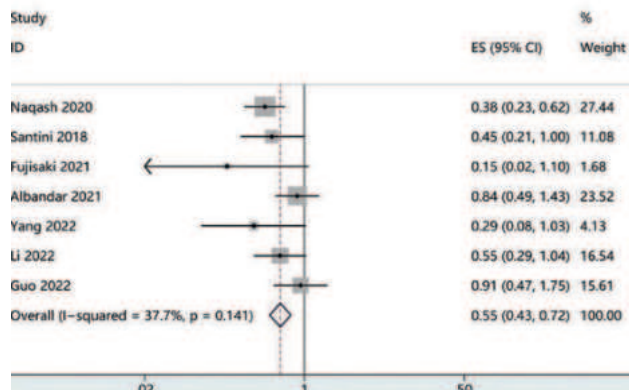
PFS



HR< wartości 1-wynik na korzyść ReC

**Hazard względny dla porównania ponowne
leczenie (Rec)
vs wcześniejsze leczenie ICIs**

OS



HR< wartości 1-wynik na korzyść ReC

*Największe pod względem liczebności analizowanej populacji badanie kliniczne, analizujące dane dla 138 pacjentów; * U 53,8% chorych zastosowano ten sam jak poprzednio schemat ICIs, natomiast u 41% badanych terapię skojarzoną ICIs: ReC anty-PD-1/ PD-L1 - 66,7% pacjentów; ReC anty-CTLA-4 -5,1% pacjentów; ReC terapia skojarzona (2 typy ICIs) - 28,2% pacjentów; NSCLC -rak niedrobnokomórkowy (ang. non-small cell lung cancer); przeciwciała anty PD-(L)1; przeciwciała anty CTLA-4; irAEs - zdarzenie niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania leków (ang. immune-related adverse events); PD - progresja choroby (ang. progressive disease); NA - nie dotyczy.

- Metaanaliza 6 retrospektywnych badań klinicznych wskazuje, że ReC inhibitorami immunologicznych punktów kontroli wśród chorych na NSCLC istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko wystąpienia progresji choroby lub zgonu (p<0,05).

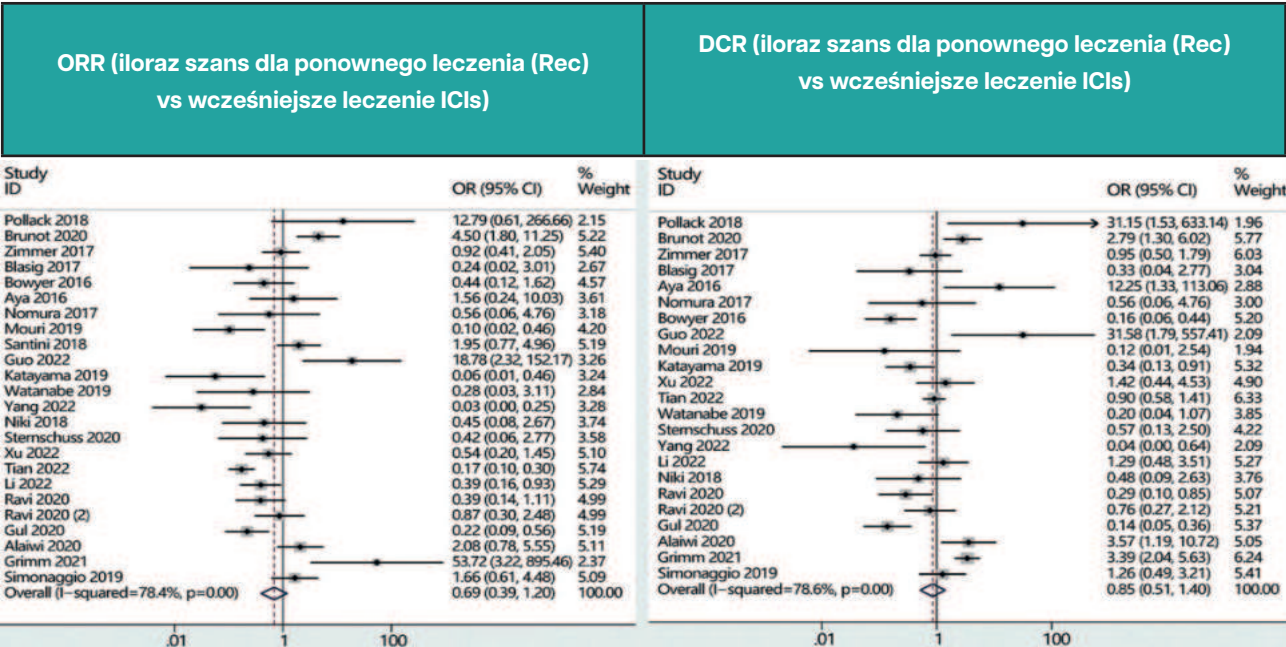
- Metaanaliza 7 retrospektywnych badań klinicznych wśród pacjentów z różnymi rodzajami nowotworów złośliwych, głównie z NSCLC (6 badań), dowodzi, iż zastosowanie ponownego leczenia ICIs istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo przeżycia całkowitego, względem osób, które na stałe przerwały terapię ICIs (p<0,05).

Wpływ ponownego leczenia ICLs na wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnik kontroli klinicznej choroby (DCR)

W przeglądzie systematycznym Liu 2024 i wsp. [55] wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ang. objective response rate; ORR) zdefiniowano jako wystąpienie całkowitej lub częściowej odpowiedzi na leczenie zgodnie z kryteriami RECIST 1.1, natomiast wskaźnik kontroli klinicznej choroby (ang. disease control rate; DCR), oprócz pacjentów z całkowitą i częściową odpowiedzią na leczenie uwzględniał chorych, u których wystąpiła stabilizacja choroby (SD).

Wyniki metaanalizy dla obu punktów końcowych ogółem, bez rozróżnienia na typ nowotworu złośliwego przedstawiono na poniższym wykresie.

Wykres 6. Metaanaliza ilorazów szans dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli klinicznej choroby w grupie chorych z NSCLC i chorych z innymi typami nowotworów złośliwych dla porównania: ponowne leczenie ICLs vs wcześniejsze leczenie ICLs [55]

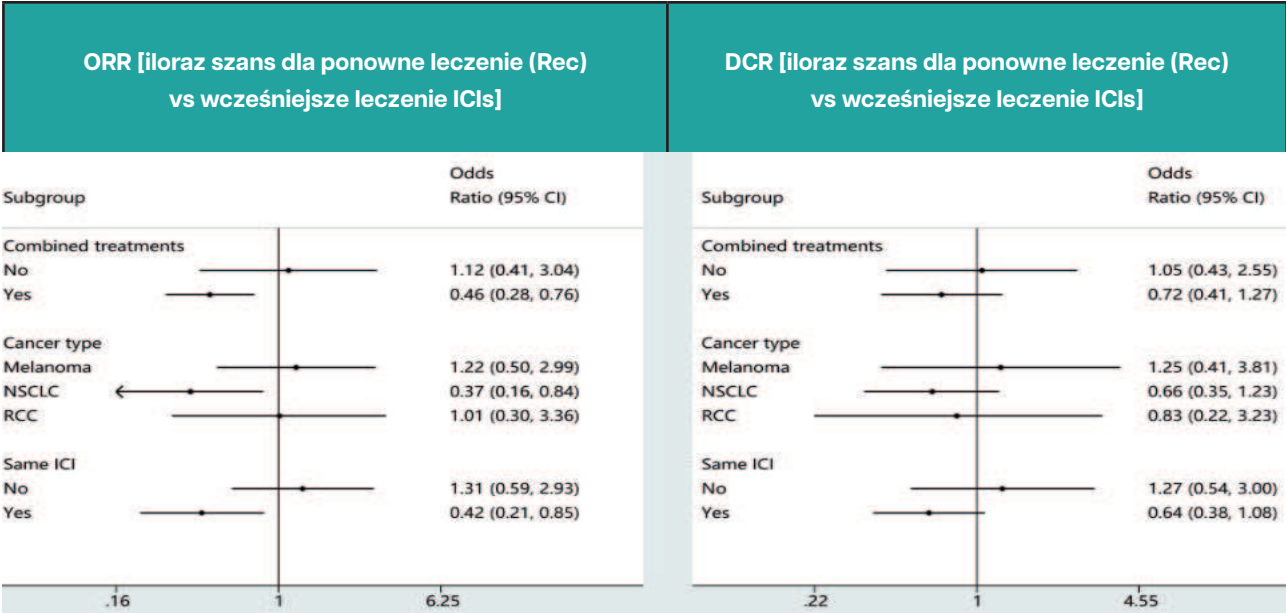


Interpretacja wyniku: OR> wartości 1-wynik na korzyść ReC



Wyniki wpływu ponownego leczenia ICIs na częstość wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz kontroli klinicznej choroby, w zależności od typu nowotworu złośliwego, rodzaju terapii (monoterapia vs leczenie skojarzone) oraz typu ICIs zastosowanego w ramach powtórnej terapii przedstawiono poniżej.

Wykres 7. Metaanaliza ilorazów szans dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby w subpopulacjach chorych, u których wznowiono terapię ICIs vs pacjenci, którzy na stałe przerwali wyjściowe leczenie ICIs (bez wznowienia terapii ICIs) [55]



Interpretacja wyniku: OR> wartości 1-wynik na korzyść ReC

Populacja ogółem (czerniak, NSCLC, RCC)

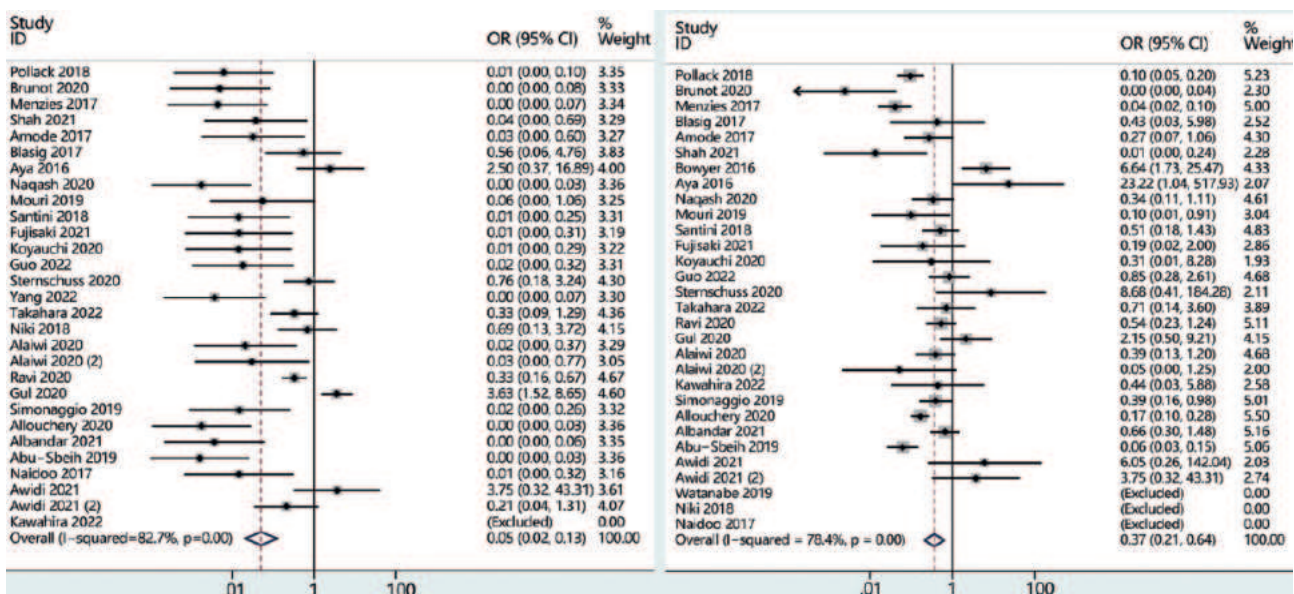
- Wyniki metaanalizy 24 retrospektywnych badań klinicznych nie wykazały istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia obiektywnych odpowiedzi na leczenie po wznowieniu terapii ICIs względem osób, u których na stałe przerwano leczenie ICIs (p=0,29).
- Wyniki metaanalizy 23 retrospektywnych badań klinicznych wskazują na brak istotnej statystycznie różnicy w szansie wystąpienia kontroli klinicznej choroby po wznowieniu terapii ICIs, względem osób, u których na stałe przerwano leczenie ICIs (p=0,52).

Subpopulacje pacjentów

- Metaanaliza danych w subpopulacji chorych, u których w ramach leczenia początkowego oraz po wznowieniu terapii stosowano ten sam rodzaj ICIs wskazuje na istotną statystycznie korzyść w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie;
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR i DCR u chorych, u których w ramach terapii początkowej oraz rechallenge stosowano inny rodzaj ICIs;
- Brak istotnych statystycznie różnic w zakresie ORR i DCR u chorych na czerniaka oraz RCC, u których zastosowano rechallenge, względem osób, które na stałe przerwały leczenie ICIs (wcześniejsze leczenie ICIs);
- Wśród pacjentów z NSCLC szansa wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie po wdrożeniu rechallenge inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych jest istotnie statystycznie niższa względem chorych leczonych wcześniej ICIs. Niekorzystny wynik metaanalizy dla podejścia rechallenge w zakresie ORR u chorych na NSCLC.

Wpływ ponownego leczenia ICIs na częstość występowania działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAEs)

Wykres 8. Metaanaliza ilorazów szans dla irAEs w grupie chorych z NSCLC i chorych z innymi typami nowotworów dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [55]



Interpretacja wyniku: OR< wartości 1-wynik na korzyść ReC

Wyniki metaanalizy wskazują, że zastosowanie rechallenge ICIs związane jest **z istotnie statystycznie niższą** szansą wystąpienia irAEs ogółem [OR= 0,05 (95% CI: 0,02; 0,13; p<0,05)], jak również irAEs w ≥ 3 stopniu nasilenia [OR= 0,37 (95% CI: 0,21; 0,64); p<0,05], względem chorych, u których nie wznowiono leczenia ICIs. Szczegółowe dane odnośnie irAE z uwzględnieniem subpopulacji chorych przedstawiono w załączniku.

W oparciu o wyniki metaanalizy Liu 2024 i wsp., uwzględniającej dane z retrospektywnych badań klinicznych, w których uczestniczyli pacjenci z czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca, rakiem nerkowokomórkowym, rakiem jelita grubego oraz chłoniakiem można wnioskować, że:

- **Dla działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAEs):** ilorazy szans wystąpienia irAEs ogółem oraz w 3-4 stopniu nasilenia, po ponownym wdrożeniu immunoterapii (ReC), są znacząco niższe względem początkowego leczenia ICIs i wyniosły odpowiednio 5% [OR=0,05 (95% CI: 0,02; 0,13)] i 37% [OR= 0,37 (95%CI: 0,21; 0,64)] analogicznej szansy, względem wcześniejszej terapii (p<0,05). Częstość występowania irAE u chorych, u których zastosowano ReC jest niższa, względem chorych otrzymujących pierwotne leczenie ICIs. Wynik jest istotny statystycznie.
- **irAEs u pacjentów z RCC:** Pomiędzy porównywanymi grupami chorych z RCC (ponowne leczenie ICIs vs wyjściowa terapia) nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w szansie wystąpienia irAEs ogółem, jak również irAEs w ≥ 3 stopnia nasilenia. Wynik korzystny, ale nieistotny statystycznie dla pacjentów z RCC, u których zastosowano rechallenge, względem osób bez wznowionej terapii ICIs.
- **irAEs u pacjentów z czerniakiem i NSCLC:** Częstość występowania irAE u chorych, u których zastosowano ReC jest niższa, względem chorych przed ReC. Wynik jest istotny statystycznie.

- **Dla działań niepożądanych, wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków, u pacjentów, którzy przerwali wcześniejsze leczenie z powodu irAEs:** Wznowienie terapii ICIs nie prowadzi do zwiększenia ryzyka toksyczności. Częstość występowania irAE ogółem oraz irAE ≥ 3 stopnia po wznowieniu terapii ICIs jest istotnie statystycznie niższa, względem pacjentów, u których nie wznowiono terapii ICIs, po uprzednim jej przerwaniu z powodu irAEs.
- **Dla działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAEs) u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu progresji choroby:** Wznowienie terapii ICIs nie prowadzi do istotnego statystycznie zwiększenia szansy wystąpienia irAEs 1-5 stopnia, niemniej jednak zaobserwowano istotny statystycznie wzrost częstości występowania irAEs ≥ 3 stopnia, u pacjentów, u których wznowiono leczenie ICIs ($p < 0,05$).

Przegląd systematyczny Perdyan 2023 i wsp.

Celem przeglądu systematycznego Perdyan 2023 i wsp. była analiza wyników badań dotyczących efektywności klinicznej **ponownego zastosowania immunologicznych inhibitorów punktów kontrolnych** w różnych typach nowotworów złośliwych, między innymi takich jak: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, RCC, rak regionu głowy i szyi, rak uroterialny czy chłoniak Hodgkina.

Definicje ponownego leczenia (ReT/ReC) w przeglądzie Perdyan 2023 i wsp. są następujące:

- **Retreatment (ReT) - dotyczy wznowienia leczenia tą samą klasą terapeutyczną leków**, u pacjentów po wystąpieniu nawrotu/wznowy choroby **po zakończeniu leczenia uzupełniającego** (nowotwór miejscowo zaawansowany) lub **po zakończeniu terapii adjuwantowej lub przerwaniu terapii z powodu toksyczności leczenia** (nowotwór przerzutowy lub nieoperacyjny).
- **Rechallenge (ReC) - wznowienie leczenia następuje po wystąpieniu progresji choroby** u pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną po wcześniejszym leczeniu nowotworu nieoperacyjnego lub z przerzutami. **ReC dotyczy pacjentów, u których po wystąpieniu początkowo odpowiedzi na leczenie następuje progresja choroby i którzy otrzymywali terapię alternatywną do ICIs.** Dotyczy również pacjentów z nieoperacyjnym lub rozsiałym czerniakiem, u których przerwano leczenie po uzyskaniu odpowiedzi na leczenie inhibitorami BRAF i MEK.

Tabela 9. Charakterystyka przeglądu systematycznego Perdyan 2023 i wsp. [56]

Przegląd systematyczny		Perdyan 2023 i wsp.
Metodyka	Typ publikacji	Przegląd systematyczny bez metaanalizy, uwzględniający dane pochodzące z 31 badań obejmujących 816 chorych na nowotwory złośliwe.
	Wyszukiwanie publikacji	Baza PubMed oraz Web of Science and Scopus, Cochrane Reviews oraz Google Scholar. Data wyszukiwania: 03 luty 2023r.
	Dowody naukowe	Analizowano dane pochodzące z 31 odniesień naukowych (26 badań kohortowych, 2 serie przypadków, 3 opisy przypadków): ← 16 badań oceniających ponowne leczenie ICIs w ramach <i>retreatment</i> (ReT) ← 13 badań oceniających ponowne leczenie ICIs w ramach <i>rechallenge</i> (ReC) ← 2 badania oceniające ponowne leczenie ICIs – nie przedstawiono zdefiniowano ReT/ReC

Oceniane punkty końcowe*		▪ Wskaźnik odpowiedzi obiektywnych na leczenie (ORR) ▪ Wskaźnik kontroli klinicznej choroby (DCR) ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS) ▪ Przeżycie całkowite (OS)
Charakterystyka populacji		← Dorośli pacjenci z zaawansowanymi guzami litymi takimi jak np. czerniak, NSCLC czy RCC; ← Pacjenci leczeni uprzednio ICIs ← Pacjenci, u których wznowiono leczenie ICIs po wystąpieniu wznowy/nawrotu choroby, progresji choroby lub toksyczności leczenia.
Interwencja	Początkowe leczenie	▪ Najczęściej stosowano monoterapię niwolumabem lub pembrolizumabem; ▪ Niwolumab stosowano w 17 badaniach klinicznych, pembrolizumab w 15 doniesieniach naukowych.
	Ponowne leczenie ICIs (ReT/ReC)	W większości badań, u pacjentów ponownie zastosowano pembrolizumab (14 badań) oraz niwolumab (10 badań).

* W ocenie punktów końcowych uwzględniono wyłącznie badania kliniczne, dla których dostępne były dane przed oraz po wznowieniu leczenia.

Kluczowe wyniki przeglądu systematycznego Perdyan 2023 i wsp. [56] zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 10. Wyniki skuteczności klinicznej w populacjach pacjentów z wieloma typami nowotworów złośliwych dla porównania: wznowienie terapii ICIs względem pacjentów leczonych wyjściowo ICIs [56]

Badanie	N	Liczba zdarzeń w stosunku do liczby pacjentów (ORR)¥		Liczba zdarzeń w stosunku do liczby pacjentów (DCR)¥		Mediana PFS w miesiącach (zakres/ 95%CI^)		Mediana OS w miesiącach (95% CI)		Liczba zdarzeń w stosunku do liczby pacjentów (zdarzenia niepożądane) ¥		Liczba zdarzeń w stosunku do liczby pacjentów (ciężkie zdarzenia niepożądane) ¥	
		Przed Re/ ReC	Po ReT*/ ReC**	Przed Re/ ReC	Po ReT*/ ReC**	Przed Re/ ReC	Po ReT*/ ReC**	Przed Re/ ReC	Po ReT*/ ReC**	Przed Re/ ReC	Po ReT*/ ReC**	Przed Re/ ReC	Po ReT*/ ReC**
CZERNIAK													
Robert 2013	38	0,29	0,18*	0,84	0,61*	bd		bd		0,47	0,58*	bd	
Chiarion-Sileni 2014	51	0,39	0,27*	1,0	0,86*	bd		21 (16; 26)*	12 (10;14)	0,39	0,22	0,04	0,06
Jcobsoone-Urlich 2016	8	0,25	0,5	0,25	0,5	bd		bd		bd		bd	
Aya 2016	9	0,44	0,29	0,56	0,29	bd		21,8 (12,9; 30,6)	16,8 (8,1; 25,4)	0,67	0,88	0,11	0,44
Bowyer 2016	40	0,2	0,1**	0,58	0,18**	bd		bd		bd		0,21	0,35

Nomura 2017	8	0,38	0,25*	0,75	0,63*	4,1 (2,1; 8,4)	4,3 (0,3; 14)*	bd		1,25	0,38	0,25	0
Zimmer 2017	84	0,18	0,17*	0,37	0,35*	bd		bd		bd		bd	
Blasig 2017	84	0,38	0,13*	0,75	0,25*	bd		bd		1,63	1,38	0,25	0,13
Robert 2019	13	0,92	0,54*	0,92	0,77*	bd		bd		bd		bd	
Jansen 2019	19	0,79	0,32*	1,0	0,37*	bd		bd		bd		bd	
Kan 2020	4	0	0,5*	0	0,5*	bd		bd		0,25	0,5	0	0
Whitman 2020	21	0,67	0,62*	1	0,86*	bd		bd		bd			
Hepner 2021	47	0,79	0,26*	1	0,45*	11,0 (8; 15)^	5 (3; 9)^**	bd		0,94	0,57	0,38	0,38
Perdyan 2023	1	-	-	-	-	bd		bd		bd		bd	
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA													
Niki 2018	11	0,45	0,27**	0,63	0,45**	4,9 (0,7; 18,2)	2,7 (0,5; 16,1)**	bd		1,45	0,64	0	0
Fujita 2018	12	0,58	0,08*	0,75	0,42*	6,2 (2,8; 13,7)	3,1 (1,2; 12,6)*	bd		1,25	1,33	0,67#	0,83
Katayama 2019	35	0,35	0,03**	0,71	0,43**	120 dni (84; 139)^	81 dni (41; 112)**^	596 dni (455; 864)	225 dni (106; 361)	bd		bd	
Watanabe 2019	14	0,21	0,07**	0,57	0,21**	3,7 (1,3; 7,1)^	1,6 (0,8; 2,6)**^	bd		0,64	0,36	0,21#	0#
Fujita 2019	18	0,39	0,39*	0,61	0,39*	NIVO: 7,7 (bd) PEM: 5,6 (bd)	2,9 (bd)*	bd		0,89	1,28	0,5#	0,83#
Mouri 2 019	21	0,62	0,17*	1	0,86*	bd		bd		bd		bd	
Gelsomino 2020 ⁵	1	-	-	-	-	bd		bd		bd		bd	
Gobbini 2020	144	0,53	0,16**	0,81	0,47**	13,0 (10,0; 16,5)^	4,4 (3,0; 6,5)^**	3,3 lata (2,9; 3,9)	1,5 (1,0; 2,1)**	bd		bd	
Xu 2022	40	0,35	0,23**	0,83	0,85**	5,7 (4,1; 10,6)^	6,8 (5,8; 7,8)**^	bd		bd		bd	
NERKOWOKOMÓRKOWY RAK NERKI													
Ravi 2020	69	0,37	0,22**	0,79	0,59**	8,2 (5,7; 10,6)^	5,7 (3,2; 7,6)**^	bd		0,71	0,45	0,26	0,16
CHŁONIAK HODGKINA													
Kambhampati 2022	7	0,71	0,86*	0,86	0,86*	bd		bd		0,43	0,14	0,14	0

RAK SZYI I GŁOWY									
Wakasugi 2022	12	0,17	0,83*	0,17	0,58*	bd	bd	bd	bd
RAK UROTERIALNY									
Makrakis 2022	25	0,36	0,52**	0,16	0,48**	bd	bd	bd	bd
INNE NOWOTWORY									
Martini 2917	3	0,33	0*	1	0*	bd	bd	bd	
Bernard Tesier 2018	8	0,88	0,25**	1	0,25**	bd	bd	bd	
Simonaggio 2019	40	0,3	0,33**	0,87	0,33**	Nie osiągnięta	Nie osiągnięto	bd	

¥ Współczynnik występowania liczby zdarzeń niepożądanych został wyznaczony jako iloraz liczby zdarzeń niepożądanych, względem ogólnej liczby pacjentów poddanych ocenie; bd- brak danych; #Zdarzenia niepożądane ≥ 2 stopnia; * Opis przypadku.

Wnioski

- Do przeglądu systematycznego włączono 31 doniesień będących badaniami kohortowymi, seriami oraz opisami przypadków - badania z niższego poziomu wiarygodności doniesień naukowych wg AOTMiT;
- W większości analizowanych badań, liczebność populacji była niewielka i wynosiła od 1 do 40 pacjentów. Wyjątek stanowiło jedynie analizowane w ramach wskazania RCC badanie Ravi i wsp. 2022 (N=69) oraz 1 z 9 badań w populacji NSCLC - Gobbini i wsp. 2020 (N=144);
- Największa dostępna i analizowana w przeglądzie systematycznym ilość dowodów w zakresie efektywności klinicznej ponownego zastosowania ICIs dotyczy pacjentów z czerniakiem (14 badań) oraz NSCLC (9 badań);
- Analizując powody, dla których przerwano pierwotne leczenie ICIs, najczęstszymi z nich było zakończenie zaplanowanego leczenia, następnie progresja choroby, toksyczność terapii lub przyczyny łączne, tj. zakończenie leczenia lub progresja choroby, progresja choroby, toksyczność lub inne.

Odpowiedź na leczenie (ORR i DCR)

- Obliczone przez autorów przeglądu systematycznego odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz kontroli klinicznej choroby, po wznowieniu terapii ICIs (bez względu na zastosowaną definicję w ramach ponownej terapii ICIs oraz fakt, czy dotyczyły one pacjentów z czerniakiem, NSCLC, RCC czy różnymi typami nowotworów złośliwych poddanych łącznej ocenie), względem chorych, u których wyjściowo stosowano terapię ICIs, w zdecydowanej większości badań są niższe względem chorych pierwotnie leczonych ICIs.
- W każdym z badań o niewielkiej liczebności próby, analizowanych odpowiednio dla następujących wskazań: chłoniak Hodgkina [N=7], rak obszaru szyi i głowy [N= 12] oraz rak uroterialny [N=25], u których wznowiono leczenie ICIs, obserwowano wyższe odsetki chorych z ORR i DCR, względem analogicznych danych uzyskanych w ramach wcześniejszego leczenia ICIs – wiarygodność wnioskowania, mając na uwadze rodzaj badań oraz liczebność populacji, wydaje się być ograniczona.
- Niemniej jednak autorzy przeglądu w niektórych badaniach zaobserwowali korzyści kliniczne lub zmniejszenie wielkości guza po ponownym wdrożeniu leczenia ICIs. Niniejszą korzyść kliniczną obserwowano

w szczególności w 7 z 14 badań dla czerniaka, 3 z 9 badań dla NSCLC, w 1 badaniu dotyczącym - RCC, chłoniaka Hodgkina, raków rejonu głowy i szyi oraz w 2 z 3 badań łącznie analizujących wyniki takiego postępowania w różnych typach nowotworów złośliwych.

Przeżycie wolne od progresji choroby i przeżycie całkowite (PFS, OS)

- Z wyjątkiem pojedynczych badań, przeprowadzonych w populacjach chorych na czerniaka (Nomura 2017 i wsp.; N=8), NSCLC (Xu 2022 i wsp.; N=40) oraz różne nowotwory złośliwe, analizowanych łącznie (Simonaggio 2019 i wsp.; N=40), mediany przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po ponownym wdrożeniu leczenia ICIs (bez względu na zastosowaną definicję w ramach ponownej terapii ICIs oraz typ nowotworu) były krótsze, względem median uzyskanych podczas leczenia pierwotnego:
- Obliczona przez autorów przeglądu systematycznego mediana PFS wynosiła 6,95 miesiąca w ramach leczenia przed ReT/ReC, w porównaniu do 3,14 miesiąca u pacjentów, u których zastosowano ReT/ReC.
- Obliczona przez autorów przeglądu systematycznego mediana OS wynosiła 21,4 miesiąca w ramach leczenia przed ReT/ReC, w porównaniu do 15,3 miesiąca u pacjentów, u których zastosowano ReT/ReC.

Bezpieczeństwo (zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane)

Współczynnik występowania liczby zdarzeń niepożądanych został wyznaczony jako iloraz liczby zdarzeń niepożądanych, względem ogólnej liczby pacjentów poddanych ocenie.

- Mediana współczynnika liczby zdarzeń niepożądanych przed zastosowaniem ReT/ReC (bez względu na analizowany typ nowotworu) była wyższa i wynosiła 0,69 (zakres; 0,17; 1,63) w porównaniu do mediany wynoszącej 0,58 (zakres: 0,14; 1,5) dla okresu po wznowieniu terapii ICIs - wynik na korzyść pacjentów, u których wznowiono leczenie ICIs.
- Mediana współczynnika liczby ciężkich zdarzeń niepożądanych przed zastosowaniem ReT/ReC (bez względu na typ analizowanego nowotworu) była wyższa i wynosiła 0,21 (zakres; 0,0; 0,67), w porównaniu do mediany wynoszącej 0,16 (zakres: 0,0; 0,67) dla okresu po wznowieniu terapii ICIs.

Przegląd systematyczny Feng 2023 i wsp.

Celem przeglądu systematycznego Feng i wsp. 2023 [57] była analiza doniesień naukowych pod kątem oceny efektywności klinicznej **ponownego zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. rechallenge) wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.**

Ponowne leczenie (ReC) zdefiniowano jako sytuację zaistniałą u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2-krotnie terapię ICIs w trakcie leczenia choroby. Okres terapii podczas, którego po raz pierwszy zastosowano ICIs zdefiniowano jako 1. linię leczenia (terapia początkowa), natomiast wznowienie terapii ICIs, czyli ReC jako 2. linię leczenia. Powodami przerwania pierwotnego leczenia ICIs była toksyczność leczenia, progresja choroby, zakończenie ustalonego cyklu leczenia lub przerwanie leczenia na skutek decyzji lekarza prowadzącego.

Kluczową charakterystykę związaną z metodologią przeglądu, populacją pacjentów oraz stosowanymi interwencjami przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 11. Charakterystyka przeglądu systematycznego Feng 2023 i wsp. [57]

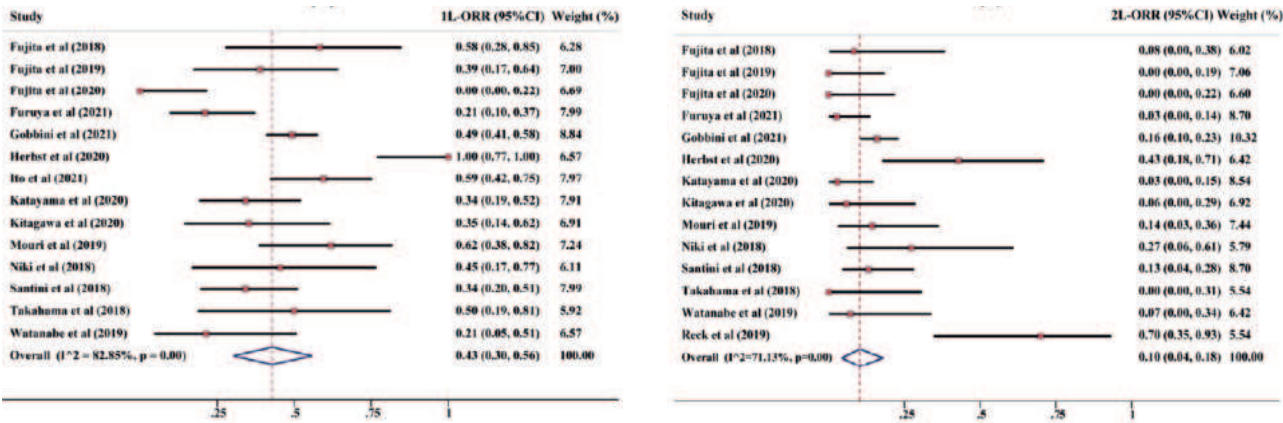
Przegląd systematyczny		Feng 2023 i wsp.
Metodyka	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z metaanalizą, uwzględniający dane pochodzące z 17 badań przeprowadzonych na populacji 2100 pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.
	Wyszukiwanie publikacji	Bazy PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials. Data wyszukiwania: 15 października 2021 r.
	Dowody naukowe	Analizowano dane pochodzące z 17 doniesień naukowych: ← 15 badań retrospektywnych ← 2 badań prospektywnych
Oceniane punkty końcowe*		▪ Wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie (ORR) ▪ Wskaźnik kontroli klinicznej choroby (DCR) ▪ Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)
Charakterystyka populacji		← Dorośli pacjenci z niedrobnokomórkowym rakiem płuca; ← Pacjenci leczeni uprzednio ICIs; ← Pacjenci, u których wznowiono leczenie ICIs po wystąpieniu progresji choroby, toksyczności, zakończenia zaplanowanego cyklu leczenia lub z jakichkolwiek innych przyczyn.
Interwencja	Początkowe leczenie	▪ 12 badań - stosowano monoterapię; ▪ 3 badania - monoterapia lub leczenie skojarzone ICIs; ▪ 2 badania - leczenie skojarzone (ICIs+chemioterapia).
	Ponowne leczenie ICIs (ReC)	▪ 14 badań - stosowano monoterapię; ▪ 1 badanie - monoterapia lub leczenie skojarzone ICIs; ▪ 1 badanie - leczenie skojarzone (ICIs+chemioterapia) lub leki antyangiogenne; ▪ 1 badanie - nie określono rodzaju terapii.

* W ocenie punktów końcowych uwzględniono wyłącznie badania kliniczne, dla których dostępne były dane przed oraz po wznowieniu leczenia.

Mając na uwadze cel niniejszego opracowania, w analizie wyników uwzględniono wyłącznie punkty końcowe przedstawiające dane przed vs po wznowieniu leczenia ICIs, tj. **odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie** (ORR: całkowita lub częściowa odpowiedź), **odsetek kontroli klinicznej choroby** (DCR: całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie lub stabilizacja choroby) oraz **przeżycie wolne od progresji choroby** (PFS).

Odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie

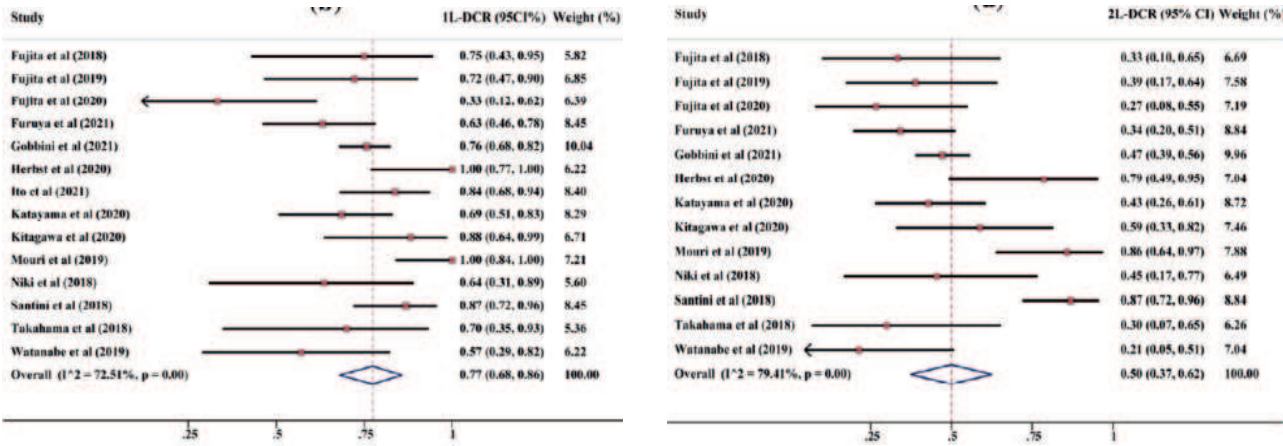
Wykres 9. Metaanaliza odsetka pacjentów, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie dla porównania: leczenie początkowe (1L) vs wznowienie terapii (ReC) (2L) [57]



Obliczony w wyniku metaanalizy 14 badań skumulowany odsetek pacjentów z NSCLC, u których wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie był wysoki i wynosił 43% w ramach pierwotnego leczenia ICIs, względem 10% u chorych, u których wznowiono terapię (ReC).

Kontrola kliniczna choroby

Wykres 10. Metaanaliza odsetka pacjentów, u którzy wystąpiła kontrola kliniczna choroby dla porównania: leczenie początkowe (1L) vs wznowienie terapii (ReC) (2L) [57]

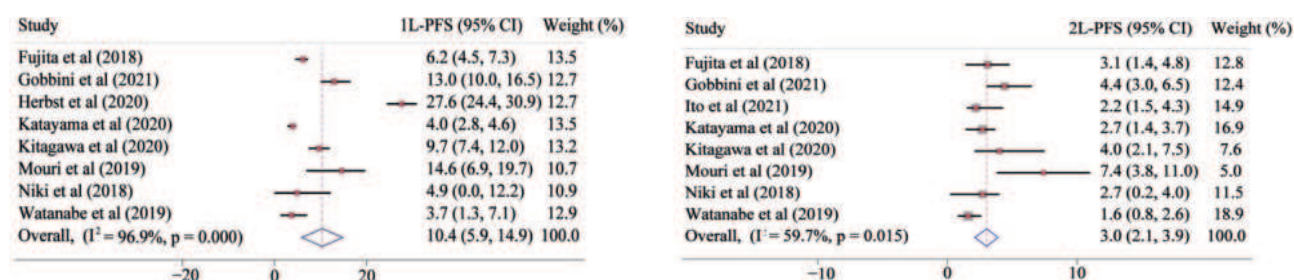


Obliczony w toku metaanalizy wyników 14 badań klinicznych skumulowany odsetek pacjentów z NSCLC, u których uzyskano kliniczną kontrolę nad chorobą był wysoki i wynosił 77% w ramach pierwotnego leczenia ICIs, w porównaniu do 50% u chorych, u których wznowiono terapię (ReC).

Przeżycie wolne od progresji choroby

Metaanaliza danych dotyczących mediany czasu przeżycia wolnego od progresji wynosi 10,4 miesiąca w ramach pierwotnego leczenia ICIs, w porównaniu do 3 miesięcy wśród pacjentów, u których zastosowano rechallenge.

Wykres 11. Metaanaliza mediany PFS dla porównania: leczenie początkowe (1L) vs wznowienie terapii (2L) (ReC) [57]



Dodatkowo, pacjenci, u których przerwano pierwotne leczenie ICIs na podstawie decyzji lekarza (nie osiągnięto mediany PFS), wykazali dłuższą medianę PFS po wznowieniu terapii ICIs, względem pacjentów wycofanych z leczenia z powodu toksyczności (5,2 miesiąca) oraz progresji choroby (2,1 miesiąca); $p < 0,0001$.

Wnioski

- Do przeglądu systematycznego włączono 17 badań retrospektywnych oraz prospektywnych, bez randomizacji, z czego w ocenie ReC w zakresie ORR oraz DCR uwzględniono 14 prób klinicznych, natomiast w ocenie PFS - 8 badań klinicznych - badania z niższego poziomu wiarygodności doniesień naukowych wg AOTMiT;
- W większości badań liczebność populacji była niewielka i wynosiła od 1 do 38 pacjentów. Wyjątek stanowiło badanie autorstwa Gobbini 2021 i wsp. (N=144);
- Autorzy przeglądu odnotowali, że częstość przerwania pierwotnego leczenia z powodu toksyczności terapii ICIs zawierała się w zakresie od 0 do 23,5 % (dane raportowane w 6 badaniach przeprowadzonych na populacji liczącej łącznie 89 pacjentów). Innymi przyczynami przerwania terapii ICIs była progresja choroby, zakończenie zaplanowanego cyklu leczenia lub inne przyczyny.

Odpowiedź na leczenie (ORR i DCR)

- Obliczone przez autorów przeglądu (metaanaliza 14 badań) odsetki obiektywnych odpowiedzi na leczenie u chorych, u których wyjściowo stosowano terapię ICIs są wyższe względem pacjentów, u których zastosowano ReC i wynosiły odpowiednio 43% oraz 10%.
- Obliczony w wyniku metaanalizy danych pochodzących z 14 badań klinicznych skumulowany odsetek pacjentów z NSCLC, u których uzyskano kontrolę kliniczną nad chorobą był wysoki i wynosił 77% w ramach pierwotnego leczenia ICIs, w porównaniu do 50% u chorych, u których wznowiono terapię (ReC).

Przeżycie wolne od progresji choroby (PFS)

- Mediana czasu przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu po ponownym wdrożeniu leczenia ICIs była krótsza względem median uzyskanych podczas leczenia pierwotnego (10,4 miesiąca vs 3 miesiące);
- Pacjenci, u których przerwano pierwotne leczenie ICIs na podstawie decyzji lekarza (nie osiągnięto mediany PFS), wykazali dłuższą medianę PFS po wznowieniu terapii ICIs, w porównaniu do pacjentów wycofanych z leczenia z powodu toksyczności (5,2 miesiąca) oraz progresji choroby (2,1 miesiąca); $p < 0,0001$.

Przegląd systematyczny Cai 2022 i wsp.

Celem przeglądu była ocena bezpieczeństwa oraz skuteczności związanego z ponownym leczeniem inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego (ICIs), u pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca (NSCLC), którzy przerwali początkowe leczenie ICIs z powodu progresji choroby, działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAEs) lub ukończenia planowanego uprzednio leczenia.

Ponowne leczenie (ReC) zdefiniowano jako powtórne leczenie, które można zastosować u pacjentów, u których nastąpiła progresja, podczas gdy wznowienie leczenia z zastosowaniem ICIs (ang. retreatment) zdefiniowano jako ponowne leczenie pacjentów, którzy przerwali wcześniejszą terapię z powodu irAE lub ukończenia zaplanowanego uprzednio kursu immunoterapii.

Tabela 12. Charakterystyka przeglądu systematycznego Cai 2022 i wsp. [58]

Przegląd systematyczny		Cai 2022 i wsp. [58]
Metodyka	Typ publikacji	Przegląd systematyczny z metaanalizą (SLR) uwzględniający dane pochodzące z 18 badań pacjentów z NSCLC.
	Wyszukiwanie publikacji	Systematyczne wyszukiwanie publikacji odbyło się w bazie PubMed, Web of Science, Embase i Cochrane Library. Ostatnią datą wyszukiwania był 21 listopada 2021 roku
	Dowody naukowe	Ostatecznie, w przeglądzie analizowano dane pochodzące z 18 retrospektywnych i prospektywnych badań obserwacyjnych.
Oceniane punkty końcowe		Ocena ponownego leczenia ICIs dla następujących punktów końcowych: - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR); - Wskaźnik kontroli choroby (DCR); - Częstość występowania działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAEs), jako zdarzeń pierwszorazowych i ewentualnego nawrotu.
Charakterystyka populacji		- Ocenie poddano badania, do których włączono co najmniej 10 dorosłych pacjentów z NSCLC; - Pacjenci wcześniej leczeni ICIs, u których leczenie to przerwano z powodu progresji, irAEs lub ukończenia zaplanowanego kursu; - Pacjenci ponownie leczeni ICIs po okresie przerwy; - Stadium NSCLC bez ograniczenia do CSS III i IV.
Interwencja	Początkowe leczenie	Początkowe ICIs Anty-PD-1/PD-L1
	Przyczyny przerwania leczenia	- W 4 badaniach przerwano leczenie z powodu działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków (irAE); - W 9 badaniach przerwano leczenie z powodu progresji; - W 2 badaniach przerwano leczenie z powodu irAE i progresji choroby; - W 3 badaniach przerwano leczenie ze względu na progresję choroby/irAE lub decyzję kliniczną;
	Rodzaj terapii w ReC	
	Ponowne leczenie ICIs (ReC)	- Brak dokładnych danych - ReC anty-PD-1/PD-L1

Kluczowe wyniki przeglądu systematycznego Cai 2022 i wsp. w zakresie efektywności klinicznej ponownego leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych przedstawiono poniżej.

Wpływ ponownego leczenia ICIs na wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźnik kontroli klinicznej choroby (DCR)

Tabela 13. Efektywność kliniczna dla ORR i DCR wśród pacjentów z NSCLC [58]

Populacja/punkt końcowy	Efektywność kliniczna dla porównania: leczenie początkowe vs wznowienie terapii ReC	
	Metaanaliza danych dla ORR	Metaanaliza danych DCR
Odsetek pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy po wznowieniu ICIs (bez względu na przyczynę przerwania wcześniejszej terapii ICIs)	20%	54%
Metaanaliza OR dla wystąpienia punktu końcowego (bez względu na przyczynę przerwania wcześniejszej terapii ICIs)	0,29 (95% CI: 0,14; 0,63); p = 0,002	0,53 (95% CI: 0,28; 0,99); p = 0,05
Odsetek pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy po wznowieniu ICIs, którzy przzerwali wcześniejsze leczenie ICIs z powodu progresji	8%	39%
Metaanaliza OR dla wystąpienia punktu końcowego u chorych, którzy przzerwali wcześniejsze leczenie ICIs z powodu progresji	0,13 (95% CI: 0,06; 0,29); p < 0,05	0,33 (95% CI: 0,21; 0,53); p < 0,05
Odsetek pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy po wznowieniu ICIs, którzy przzerwali wcześniejsze leczenie ICIs z irAEs i decyzji klinicznej	34%	71%
Metaanaliza OR dla wystąpienia punktu końcowego u chorych, którzy przzerwali wcześniejsze leczenie ICIs z powodu irAEs i decyzji klinicznej	0,67 (0,24; 1,87); p > 0,05	1,81 (0,38; 8,69); p > 0,05
Metaanaliza OR dla irAE w stopniu 3/4	OR= 0,80 (0,24; 2,69); p=0,72	

ORR - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie, DCR - wskaźnik kontroli klinicznej choroby; OR - iloraz szans; irAE - działania niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania leków.

Wnioski

- Do przeglądu systematycznego włączono 18 retrospektywnych i prospektywnych badań obserwacyjnych - badania z niższego poziomu wiarygodności doniesień naukowych wg AOTMiT.

Odpowiedź na leczenie (ORR i DCR)

- Zastosowanie ReC u pacjentów z NSCLC przynosi korzyści w postaci wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie (20% pacjentów) oraz wskaźnika kontroli klinicznej choroby (54%);
- Wznowienie terapii ICIs związane jest z istotnie statystycznie niższą względem leczenia początkowego szansą wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie [OR= 0,29 (95% CI: 0,14; 0,63); p = 0,002] oraz kontroli klinicznej nad chorobą [OR=0,53 (95% CI: 0,28; 0,99); p = 0,05].

Immunologiczne działania niepożądane 3-4 stopnia

- Profil bezpieczeństwa ICIs w ramach terapii początkowej, jak również po zastosowaniu ReC w zakresie irAE w stopniu 3-4 jest zbliżony [OR= 0,80 (95% CI: 0,24; 2,69); p=0,72].



Opracowanie wtórne Hu 2023 i wsp.

Celem przeglądu Hu 2023 i wsp. [59] była analiza doniesień naukowych pod kątem oceny efektywności klinicznej **ponownego zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ang. retreatment oraz rechallenge)** w różnych typach nowotworów złośliwych, między innymi takich jak: czerniak, niedrobnokomórkowy rak płuca, nerkowokomórkowy rak nerki, rak wątroby, rak uroterialny.

Definicje ponownego leczenia (ReT/ReC) w przeglądzie Hu 2023 i wsp. są następujące:

• **Retreatment (ReT)** - dotyczy strategii klinicznej, zgodnie z którą **pacjenci wznawiają leczenie ICIs bez stosowania innych terapii przeciwnowotworowych w okresie pomiędzy zaprzestaniem leczenia ICIs a wznowieniem tego leczenia.**

• **Rechallenge (ReC)** - strategia kliniczna, w której **po między pierwotnym leczeniem ICIs a wznowieniem leczenia z zastosowanie ICIs stosowane są leki z innych grup terapeutycznych.**

Zróznicowanie definicyjne ReT/ReC jest istotne z klinicznego punktu widzenia, gdyż wprowadzenie dodatkowego leczenia pomiędzy terapię ICIs może wpłynąć na homeostazę układu odpornościowego pacjenta oraz selekcję klonalną komórek nowotworowych, potencjalnie zmieniającą biologię guza. Autorzy przeglądu Hu 2023 i wsp. skupili się przede wszystkim na ocenie efektywności klinicznej ReC, ponieważ ma ona szersze zastosowanie w praktyce klinicznej.

Kluczową charakterystykę związaną z metodologią przeglądu, populacją pacjentów, stosowanymi interwencjami oraz wynikami efektywności klinicznej ponownego leczenia ICIs (ReC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 14. Charakterystyka opracowania wtórnego Hu 2023 i wsp. [59]

Przegląd systematyczny	Hu 2023 i wsp.
Typ publikacji	Przegląd celowany, uwzględniający badania pierwotne oraz wtórne - opracowanie poglądowe.
Źródło danych	Baza PubMed, Embase, Cochrane i baza danych badań klinicznych NIH
Oceniane punkty końcowe	▪ Czynniki mające wpływ na skuteczność ReC; ▪ Zależność skuteczności klinicznej od długości leczenia początkowego; ▪ Przyczyny przerwania leczenia początkowego a korzyści kliniczne po wznowieniu terapii; ▪ Działania niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania leków w stopniu natężenia ≥ 3; ▪ Ocena braków w dowodach naukowych.
Charakterystyka populacji	← Dorośli pacjenci z różnymi typami nowotworów
Stosowane interwencje	▪ Monoterapia ICIs; ▪ Leczenie skojarzone ICIs;

Czynniki wpływające na skuteczność ponownego zastosowania terapii ICIs (ReC)

Przeprowadzona przez autorów opracowania Hu 2023 i wsp. analiza wieloczynnikowa potwierdziła, że:

- Stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG ≥ 2 wskazuje na istotnie statystycznie negatywną korelację z PFS (HR=2,38 (95% CI: 1,03; 5,52; $p=0,043$);
- Wartość wskaźnika BMI ≥ 20 potwierdza pozytywną korelację z PFS [HR= 0,43 (95% CI: 0,19; 0,35; $p<0,036$)];
- W badaniu autorstwa Gobbi 2020 i wsp.¹, w którym uczestniczyło 144 pacjentów z NSCLC, potwierdzono, iż mediana OS u chorych w stanie sprawności ogólnej wg skali ECOG wynoszącym 0 nie została osiągnięta. W przypadku chorych ze stanem sprawności wg ECOG wynoszącym 1. i ≥ 2 , mediana ta wynosi odpowiednio 1,4 roku oraz 1,1 roku.

Podsumowując, stan sprawności ogólnej pacjentów wg skali ECOG oraz BMI powinny być czynnikami decydującym o tym, czy pacjenci powinni otrzymać ponownie leczenie z wykorzystaniem ICIs (ReC). Przeanalizowane w przeglądzie systematycznym badania sugerują, że pacjenci w lepszym stanie zdrowia (ECOG) < 1 mogliby odnieść korzyści z ponownego leczenia ICIs. Prawdopodobnie korelacja ta związana jest z tolerancją leczenia, gdyż pacjenci w lepszej kondycji fizycznej lepiej tolerują ponowną terapię ICIs (ReC), a skuteczność leczenia jest skorelowana z czasem trwania leczenia.

Skuteczność kliniczna ponownej terapii icis (ReC) a czas trwania leczenia początkowego

- Wyniki badania kohortowego autorstwa Levra 2020 i wsp.², uwzględniającego dane opracowane na podstawie oceny przeprowadzonej w populacji łącznej 1 127 pacjentów z NSCLC, u których pomiędzy leczeniem początkowym a wznowieniem terapii (ReT) nie stosowano żadnego leczenia, wskazuje na istotne statystycznie wydłużenie mediany OS u chorych, u których początkowe leczenie stosowano przez czas ≥ 6 miesięcy [HR= 0,19 (95% CI: 0,14; 0,25); $p<0,0001$] oraz 3-6 miesięcy [HR= 0,56 (95% CI: 0,46; 0,70); $p<0,0001$], względem pacjentów otrzymujących leczenie początkowe przez czas < 3 miesięcy.
- Analogiczną korelację stwierdzono również w badaniu przeprowadzonym w populacji pacjentów z RCC (Vauchier i wsp. 2022³), gdzie osoby, u których czas wolny od progresji choroby mieści się w przedziale 6-12 miesięcy lub wyniósł >12 miesięcy lepiej zareagowali na ponowne leczenie ICIs, w porównaniu do pacjentów leczonych początkowo przez okres czasu ≤ 6 miesięcy. Podobne wyniki stwierdzono w badaniu autorstwa Nomura 2017 i wsp.⁴ przeprowadzonym na małej liczbie populacji chorych na czerniaka.

Podsumowując, skutek ponownego leczenia ICIs (ReC) jest dodatnio skorelowany z długością leczenia początkowego. Jest to prawdopodobnie związane z faktem, że początkowa immunoterapia wzmacnia pamięć immunologiczną.

Przerwanie leczenia początkowego a korzyść kliniczna po wznowieniu leczenia ICIs (ReC)

- Wyniki przeglądu Hu 2023 i wsp. wskazują, że ponowne podanie ICIs może przynieść korzyści kliniczne pacjentom, którzy przerwali początkową immunoterapię bez względu na przyczynę podjęcia takiej decyzji.
- Zasadność wnioskowania przeprowadzonego w przeglądzie Hu 2023 i wsp. skonfrontowano z wynikami metaanalizy autorstwa Inno 2021 i wsp.⁵, w której odsetek obiektywnych odpowiedzi na ponowne leczenie ICIs wyniósł 21,8%, niezależnie od przyczyny przerwania leczenia początkowego. Jest to istotne,

ponieważ wskazuje na fakt, że ponowne leczenie ICIs może przełożyć się korzyść kliniczną dla pacjentów w zakresie przeżycia, pomimo nieukończenia przez tych pacjentów leczenia początkowego. W związku z powyższym zasadne wydaje się być wnioskowanie, że ponowne leczenie ICIs może przywrócić korzystny efekt utracony w wyniku nieukończonego leczenia początkowego.

Zdarzenia niepożądane powstające w wyniku immunomodulującego mechanizmu działania leków ≥ 3 stopnia

- W 10/16 badań klinicznych przeprowadzonych w populacjach z rozpoznaniem różnych typów nowotworów złośliwych (głównie czerniaka, NSCLC i RCC), wznowienie terapii ICIs (ReC) związane było z niższą częstością występowania irAEs ≥ 3 stopnia, w porównaniu do wartości raportowanych podczas leczenia początkowego (6,7% - 86,7% wyjściowo vs 3,6% - 68% po zastosowaniu ReC).

Analiza braków w dowodach

- Nie wyciągnięto jednoznacznych wniosków co do tego, czy w przypadku ponownego podania ICIs należy zastosować terapię początkową czy też zmienić leczenie. Niewątpliwie, ponowne leczenie ICIs przynosi korzyści pacjentom onkologicznym, jednakże analizowane w przeglądzie dowody naukowe są pod tym względem niespójne. Zastosowanie ReC z wykorzystaniem innego niż pierwotnie ICIs może prowadzić do uzyskania korzyści klinicznych przy jednoczesnym zmniejszeniu częstości działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków, niemniej jednak niespójność wnioskowania w tym zakresie może wynikać z małej liczebności grup chorych włączonych do poszczególnych badań, wtórnie - dużej heterogeniczności, wreszcie - sprzecznych wyników.
- Nie wyciągnięto wniosków odnośnie optymalnego schematu dawkowania ICIs w ramach ponownego leczenia ICIs, w szczególności u chorych, którzy przerwali leczenie początkowe z powodu toksyczności terapii.

- 1 Gobbini E, Toffart AC, Perol M, Assie JB, Duruisseaux M, Coupez D, et al. Immune checkpoint inhibitors rechallenge efficacy in non-small-cell lung cancer patients. *Clin Lung Cancer*. 2020; 21: e497-e510.
- 2 Levrà MG, Cotte FE, Corre R, Calvet C, Gaudin AF, Penrod JR, et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. *Lung Cancer*. 2020; 140: 99-106.
- 3 Vauchier C, Auclin E, Barthelemy P, Carril-Ajuria L, Ryckewaert T, Borchellini D, et al. REchallenge of NIVOLUMAB (RENIVO) or Nivolumab-Ipilimumab in metastatic renal cell carcinoma: An ambispective multicenter study. *J Oncol*. 2022; 2022: 3449660.
- 4 Nomura M, Otsuka A, Kondo T, Nagai H, Nonomura Y, Kaku Y, et al. Efficacy and safety of retreatment with nivolumab in metastatic melanoma patients previously treated with nivolumab. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2017; 80: 999-1004.
- 5 Inno A, Roviello G, Ghidini A, Luciani A, Catalano M, Gori S, et al. Rechallenge of immune checkpoint inhibitors: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2021; 165: 103434

Opracowanie wtórne Hanen 2020 i wsp.

Celem opracowania [60] była analiza doniesień naukowych w zakresie potencjalnej możliwości ponownego zastosowania ICIs u pacjentów z rozpoznaniem nowotworów złośliwych, u których podczas wcześniejszego leczenia wystąpiły ciężkie działania niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania leków (w stopniu natężenia 3-4) i ewentualnego ich narażenia na ryzyko ponownego wystąpienia ciężkich działań niepożądanych po wznowieniu terapii ICIs. Analizowano 3 strategie/podejścia możliwe do zastosowania w praktyce klinicznej w ramach ponownego leczenia ICIs:

- **Re-introduction (ang. switch)** - zmiany grupy leków z terapii anti-PD-(L)1 na terapię anti-CTLA-4 lub odwrotnie - w przypadku chorób nowotworowych, w których obie klasy terapeutyczne posiadają rejestrację do ich zastosowania i są rekomendowanymi opcjami farmakoterapii,
- **Rechallenge** - wznowienie terapii lekiem z tej samej klasy terapeutycznej (lub zastosowanie tej samej cząsteczki) po niemal całkowitym ustąpieniu irAE;
- **Resumption** - profilaktyka wtórna, wznowienie terapii ICIs wraz z zastosowaniem terapii immunosupresyjnej.

Wnioski

- Wnioskowanie o możliwym do zastosowania podejściu do ponownej terapii ICIs oparto o analizę wyników badań retrospektywnych przeprowadzonych w populacji pacjentów z guzami litymi;
- U pacjentów chorujących na nowotwory złośliwe, u których wystąpiły działania niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania leków (w stopniu 3-4), w czasie terapii ICIs, istnieje ryzyko ponownego wystąpienia irAE 3/4 stopnia po wznowieniu leczenia ICIs;
- Pomimo tego onkolodzy niechętnie wycofując się z ponownego leczenia ICIs u pacjentów, u których wystąpiły irAE podczas leczenia początkowego, gdyż wielu z nich może odnieść korzyści kliniczne z ponownej terapii ICIs;
- Zrównoważenie korzyści klinicznych i toksyczności związanych z leczeniem konkretnego pacjenta staje się coraz większym wyzwaniem, ponieważ coraz więcej pacjentów chorych na nowotwory złośliwe leczonych jest inhibitorami punktów kontrolnych układu immunologicznego.

Wśród pacjentów, u których doszło do wystąpienia irAE w trakcie immunoterapii 1. linii zasadne jest profilaktyczne podejście w celu zminimalizowania ryzyka wystąpienia poważnych irAE i umożliwienie bezpiecznego przeprowadzenia leczenia o dużym potencjale generowania omówionych wyżej korzyści klinicznych, przy ponownym podaniu immunoterapii w 2. linii leczenia.

Reintroduction (ang. Switch)

- Podkreślono fakt wykorzystywania we współczesnej praktyce klinicznej jedynie dwóch klas ICIs, jakimi są leki o aktywności anti-CTLA-4 lub anti-PD-(L)1. Ze względu na odmienne i nie pokrywające się ze sobą mechanizmy działania, sekwencjonowanie leczenia z przejściem od wykorzystania jednej klasy terapeutycznej do drugiej może być wykonalne i korzystne dla pacjentów z litymi nowotworami złośliwymi.

Rechallenge

- Podkreślono ograniczoną wartość dostępnych dowodów klinicznych, niemniej jednak opierając się na przeglądzie danych literaturowych, wskazano na możliwość ponownego podjęcia leczenia ICIs - po tymczasowym przerwaniu terapii, spowodowanym wystąpieniem irAE w 3-4 stopniu natężenia - do rozwoju których doszło w przebiegu i za sprawą wcześniejszego leczenia ICIs - jako postępowania możliwego do realizacji u większości pacjentów;
- Można spodziewać się pojawienia nowych i/lub nawracających objawów toksyczności, z których większość będzie możliwa do opanowania, szczególnie jeśli zostaną zaopatrzone w ośrodkach posiadających duże wielodyscyplinarne doświadczenie w leczeniu irAE.

Resumption

- Przed wznowieniem ICIs zdecydowanie zaleca się indywidualną ocenę wyjściową pacjentów, uwzględniającą profil ryzyka u każdego z nich, najlepiej określony przez wielospecjalistyczny zespół w doświadczonym ośrodku;
- Po potencjalnym wznowieniu leczenia ICIs zaleca się bardzo ściśle monitorowanie efektywności leczenia (głównie pod kątem występowania ewentualnej progresji), szybkie rozpoznawanie i leczenie nawracających/nowych irAE, a także niezwłoczne przerwanie stosowania ICIs, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi.

Analiza badań pierwotnych u pacjentów z czerniakiem

Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego celowanego przeglądu literatury, przeprowadzonego w bazie PubMed, zidentyfikowano 18 doniesień naukowych oceniających efektywność kliniczną ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ReT/ReC), w związku z wystąpieniem progresji/wznowy choroby czy działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków wśród pacjentów z czerniakiem.

Zestawienie badań analizujących ponowne leczenie ICIs wśród pacjentów z czerniakiem przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Zestawienie badań włączonych do przeglądu - czerniak

Autor	Rodzaj badania	Ponowne leczenie	Liczba pacjentów	Referencje
Wznowienie terapii ICIs w ramach 1. linii leczenia przerzutowego czerniaka				
Tawbi 2024 i wsp. (RELATIVITY-047)	Prospektywne RCT II/III fazy	ReT/ReC	714	[61]
Luke 2024 i wsp. (KEYNOTE-716)	Prospektywne RCT III fazy	ReC	9	[64]
Owen 2020 i wsp.	Retrospektywne	ReT	49	[62]
Bhave 2020 i wsp.	Retrospektywne	ReC	58	[65]
Ascierto 2023 i wsp. (RELATIVITY-020)	Badanie fazy I/IIa	ReT/ReC	515	[63]
Wznowienie terapii ICIs w ramach ≥ 2 linii leczenia zaawansowanego czerniaka				
Nardin 2023 i wsp.	Retrospektywne RWE	ReC	85	[66]
Jansen 2019 i wsp.	RWE	ReT	19	[69]
Hepner 2021 i wsp.	Retrospektywne	ReT/ReC	47	[77]
Vander Walde 2023 i wsp. (SWOG S 1616)	Prospektywne RCT, II fazy	ReT (Esc)	92	[75, 76]
Bowyer 2016 i wsp.	Retrospektywne	ReT	40	[67]
Fujisawa 2018 i wsp.	Retrospektywne	ReT	55	[68]

Betof Warner 2020 i wsp.	Retrospektywne	ReT (EsC)	78	[74]
Pires da Silva 2021 i wsp.	Retrospektywne	ReT (EsC)/ReC	355	[78]
Zimmer 2017 i wsp.	Retrospektywne	ReC	84	[79]
Chapman 2021 i wsp.	Retrospektywne	ReT	26	[71]
Tetu 2018 i wsp.	Retrospektywne	ReT/ReC	28	[70]
Li 2020 i wsp.	Retrospektywne	ReT/ReC	31	[72]
Shah 2021 i wsp.	Retrospektywne	ReT	32	[73]

RWE - ang. real world evidence

W raporcie odniesiono się do następujących dowodów naukowych:

- **3 badania RCT:** RELATIVITY-047/Tawbi 2024 i wsp., Luke 2023 i wsp. oraz SWOG S1616 i wsp./Vander Walde 2023 i wsp. [61, 64, 75, 76]; obejmujące łącznie dane dla 815 pacjentów, u których zastosowano ReT/ReC:
- **1 badanie I/II fazy:** Ascierto 2023 i wsp./ RELATIVITY-020 obejmujące dane dla 515 pacjentów, u których zastosowano ReT/ReC [63];
- **2 badania typu RWE:** Nardin 2023 i wsp. i Jansen 2019 i wsp. [66, 69] obejmujące dane dla 104 pacjentów;
- **12 badań retrospektywnych:** Owen 2020 i wsp., Bhave 2020 i wsp., Hepner 2021 i wsp., Bowyer 2016 i wsp., Fujisawa 2018 i wsp., Betof Warner 2020 i wsp., Pires de silva 2021 i wsp., Zimmer 2017 i wsp., Chapman 2021 i wsp., Tetu 2018 i wsp., Li 2020 i wsp., Shah 2021 i wsp. obejmujących **dane dla 883** pacjentów, u których zastosowano ReT/ReC [62, 65, 77, 67, 68, 74, 78, 79, 71, 70, 72, 73].

Szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu w aspekcie populacji, stosowanych terapii, jak również kluczowych wyników efektywności klinicznej w zakresie ReT/ReC przedstawiono w załączniku.

Wyniki efektywności klinicznej dla ponownej terapii ICIs (ReT/ReC)

Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu ICIs na wczesnym stadium zaawansowania choroby lub gdy brak przerzutów - wznowienie terapii ICIs w ramach 1. linii leczenia przerzutowego czerniaka

W oparciu o wyniki randomizowanego badania klinicznego Tawbi 2022 i wsp. (RELATIVITY 047) [N= 355], należy wnioskować, iż wznowienie terapii ICIs w postaci

niwolumab+relatlimab+RELA, jak również niwolumab, u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których wystąpiła progresja choroby w ciągu ≥ 6 miesięcy od wcześniejszej terapii adjuwantowej opartej na ICIs, stanowi **skuteczną opcję terapeutyczną w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby, przeżycia całkowitego, jak również wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie**. Podczas mediany obserwacji wynoszącej 33,8 miesiąca, wyższą korzyść kliniczną obserwowano wśród chorych leczonych w ramach ReT/ReC terapią skojarzoną niwolumab+relatlimab, względem monoterapii niwolumabem [PFS; HR= 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95); OS; HR= 0,80 (95% CI: 0,66; 0,99)]. **Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie po wznowieniu terapii ICIs wynosi 33,7% dla niwolumabu vs 43,5% dla terapii skojarzonej. Profil bezpieczeństwa jest zbliżony z raportowanym podczas wcześniejszych badań dla niwolumab + relatlimab, nie odnotowano nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa terapii** [61].

W drugim randomizowanym badaniu klinicznym Luke 2024 i wsp. (RELATIVITY-020) [64], analizowano korzyści kliniczne z ReC pembrolizumabem, u chorych z operacyjnym czerniakiem w II stadium zaawansowania, po wystąpieniu wznowy choroby w ciągu ≥ 6 miesięcy od zakończeniu terapii adjuwantowej. Niemniej jednak, dane dotyczące efektywności ReC w tym badaniu są ograniczone, gdyż dotyczą jedynie 9 spośród 976 pacjentów badania. Podczas mediany obserwacji wynoszącej 21,9 miesięcy, u żadnego z pacjentów nie odnotowano przeżycia bez nawrotu choroby, obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz immunologicznych działań niepożądanych. Wnioskowanie o efektywności ponownego leczenia pembrolizumabem, w badaniu Luke 2024 i wsp., ma-

jąc na uwadze liczebność populacji posiada niewielką wartość dowodową.

Wyniki dwóch retrospektywnych badań klinicznych Owen 2020 i wsp. [N=49] [62] oraz Bhawe 2021 i wsp. [N=42] [65], wskazują, że wśród chorych z zaawansowanym czerniakiem, u których wystąpiła wznova podczas lub po terapii adjuwantowej, wznowienie terapii (ReT/ReC) opartej na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych może stanowić skuteczną opcję leczenia w zakresie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie.

Analiza badania Owen 2020 i wsp. [N=49] [62] dowodzi, że wśród pacjentów, u których podczas lub po terapii adjuwantowej ICIs następuje wznova, **ponowne leczenie ICIs** (ReT w formie monoterapii lub terapii skojarzonej) **przynosi korzyści w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR wynosi od 18% do 26%). Wyższą korzyść kliniczną z zastosowania terapii skojarzonej anty-CTLA-4 ± anty-PD-1, względem monoterapii anty-PD-1 obserwowano wśród pacjentów ze wznową choroby podczas terapii adjuwantowej** (tj. wznova ≤ 1 miesiąca od ostatniej dawki; ORR dla porównania anty-CTLA-4 ± anty-PD-1 vs anty-PD-1 wynosi **24% vs 0%**, natomiast w grupie chorych ze **wznową po zakończeniu leczenia adjuwantowego skuteczność ReT bez względu na rodzaj terapii jest zbliżona i wynosi 40%**.

W badaniu I/II fazy Ascierto 2023 i wsp. (RELATIVIY-020) [63] oceniono efektywność kliniczną ponownego leczenia niwolumab+relatlimab (ReT/ReC) w ramach 1. lub ≥ 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka, u osób progresujących podczas lub po wcześniejszej terapii adjuwantowej, innej niż leczenie anty-PD-(L)-1 [N=354] lub progresujących podczas lub po ≥ 1. linii leczenia anty-PD-(L)-1 (≥ 2. linia terapii) - progresja do 3 mies. po zakończeniu leczenia [N=164]. Zastosowanie terapii skojarzonej niwolumab + relatlimab, po progresji choroby, bez względu na linię leczenia (1. vs ≥2.), w ramach której wznowiono terapię ICIs, przynosi korzyści kliniczne w postaci wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) na poziomie 9,2% w 1. linii do 12% dla ≥ 2. linii leczenia, pozwalając jednocześnie na kontrolę nad objawami choroby u ok. 40% chorych. Mediana PFS wynosi od 2,1 do 3,2 miesiąca, natomiast mediana przeżycia całkowitego zawiera się w zakresie od 14,7 do 17,1 miesiąca. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (TRAE) 3. lub

4. stopnia oraz TRAE prowadzących do przerwania leczenia bez względu na linię, w której zastosowano ReT/ReC jest zbliżona (TRAE 3/4 stopnia: 12,8% - 15%, TRAE prowadzące do przerwania leczenia: 3,1% - 4,3%).

Terapia ReT/ReC w ramach ≥ 2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka

Schemat leczenia: terapia ICIs → kontrola choroby (sukces terapii) → wznowa/progresja choroby → ReT/ReC ICIs

Wyniki 2 badań typu RWE, Nardin 2023 i wsp. [N=85] [66] oraz Jansen 2019 i wsp. [N= 79] [69], wskazują, że zastosowanie terapii ICIs (bez względu na definicję, tj. ReT/ReC), u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem **po wcześniejszej kontroli choroby wywołanej tymi inhibitorami, a następnie progresji choroby**, skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi na leczenie (ReT: 32% i ReC: 54%) i kontroli klinicznej choroby (ReT: 57,9% i ReC: 75%). Wśród pacjentów, uczestniczących w badaniu Nardin 2023 i wsp., ponowne leczenie ICIs w ramach rechallenge skutkowało wystąpieniem zdarzeń niepożądanych u 27% chorych, przy czym niniejsze zdarzenia 3. stopnia występowały u 9% pacjentów, względem 20% u chorych przed zastosowaniem ReC. W badaniu retrospektywnym Hepner 2021 i wsp. [N= 47] [77], zastosowanie ReC w postaci niwolumabu+ipilimumabu lub monoterapii ipilimumabem, po stosowanej uprzednio terapii skojarzonej, po której nastąpiła kontrola kliniczna choroby, a następnie progresja, przekłada się na uzyskanie wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynoszącego 26%, jak również kontrolę kliniczną choroby u 45% chorych. Immunologiczne działania niepożądane obserwowano u 38% chorych. Biorąc powyższe pod uwagę, ponowne podanie ICIs należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u pacjentów z nawrotem lub progresją choroby, u chorych, u których po pierwszej linii leczenia uzyskano kontrolę choroby.

Schemat leczenia: terapia ICIs → wznowa/progresja choroby → ReT/ReC ICIs

Wyniki randomizowanego badania klinicznego Vander Walde 2023 i wsp. (SWOG S1616) [N=69] [75, 76], wskazują, że wznowienie terapii ICIs (ReT), po wystąpieniu progresji choroby **wydłuża medianę przeżycia całkowitego** o 21,7 (ReT z zastosowaniem niwolumabu z ipilimumabem) oraz o 25,8 miesiąca (ReT z zastosowaniem ipilimumabu), natomiast **12- miesięczne przeżycie całkowite obserwowano u 57%** (ReT z zastosowaniem niwolumabu z ipilimumabem) oraz u **63% chorych (ReT z zastosowaniem ipilimumabu)**. 6-miesięczne prze-

życie wolne od progresji choroby lub zgonu (PFS) dotyczy 13% pacjentów leczonych ipilimumabem oraz 34% stosujących w ramach ReT niwolumab w skojarzeniu z ipilimumabem. Wyniki badania RCT (SWOG S1616) sugerują, że **eskalacja terapii anty-PD-1 po progresji choroby, bez odpowiedzi na wcześniejsze leczenie, rozumiana jako dodanie do niniejszego leczenia ipilimumabu (anty-PD-1 - anty-PD-1+IPI) istotnie statystycznie redukuje prawdopodobieństwo wystąpienia progresji choroby lub zgonu, względem osób, u których w ramach ReT zastosowano monoterapię ipilimumabem.** Hazard względny wystąpienia progresji choroby podczas mediany obserwacji wynoszącej 28 mies. **wynosi 0,63 (95% CI: 0,41; 0,97) i jest istotny statystycznie na korzyść pacjentów leczonych niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (p=0,04).**

W przypadku przeżycia całkowitego (OS) podczas mediany obserwacji wynoszącej 36 miesięcy, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w ryzyku wystąpienia zgonu w zależności od tego czy w ramach ReT stosowano monoterapię czy leczenie skojarzone ICIs [HR= 0,83 (95% CI: 0,50; 1,39); p=0,28]. Częstość występowania działań niepożądanych w stopniu 3 lub 4 zawiera się w zakresie od 35% (monoterapia) do 57% (leczenie skojarzone).

Wśród 40 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem (Bowyer 2016 i wsp. [67]), leczonych anty-PD-1, u których po progresji choroby w ramach ReT zastosowano ipilimumab, zaobserwowano, że niniejsza terapia może prowadzić do wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie (częściowa odpowiedź na leczenie dotyczyła 10% chorych, natomiast stabilizacja choroby 8% pacjentów). Po wznowieniu terapii IPI progresja choroby wystąpiła u 82% chorych, względem 42% w ramach leczenia przed ReT/ReC. Obserwowano zwiększoną częstość występowania działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków w stopniu 3. lub 4., wymagających ścisłego nadzoru. Zbliżoną wielkość efektu po zastosowaniu ReT z niwolumabu na ipilimumab rejestrowano w retrospektywnym badaniu Fujisawa 2018 i wsp. [N=55] [68], w którym ogólny odsetek odpowiedzi na leczenie (CR+PR) wynosił 3,6%, natomiast kontrolę kliniczną choroby (CR+PR+SD) obserwowano u 16% chorych.

Wyniki 3 retrospektywnych doniesień naukowych: Betof Warner 2020 i wsp. [74] oraz Pires da Silva 2021 i wsp. [N= 355] [78] oraz Zimmer 2027 i wsp. [N=84] [79] wśród

pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których wystąpiła progresja/nawrót choroby, po wcześniejszej monoterapii anty-PD-(L)-1, a następnie, u których wznowiono monoterapię anty-PD-(L)-1 lub niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem (ReT/ReC) odnotowano korzyści kliniczne w postaci odpowiedzi na leczenie, kontroli klinicznej choroby, przeżycia całkowitego, jak również przeżycia wolnego od progresji choroby. **Wyższą korzyść kliniczną rejestrowano u chorych u których w ramach ReT eskalowano terapię, tj. monoterapię (przed ReT), a następnie eskalacja leczenia w ramach ReT w postaci terapii skojarzonej ICIs.** Autorzy badania Pires da Silva 2021 i wsp. [N= 355], zaobserwowali, że eskalacja leczenia (monoterapia - leczenie skojarzone) przekłada się na istotną statystycznie różnicę w długości mediany przeżycia bez progresji choroby (2,6 vs 3 mies.; p=0,0019), medianę przeżycia całkowitego (20,4 mies. vs 8,8 mies.; p<0,0001), jak również częstości występowania obiektywnej odpowiedzi na leczenie (31% vs 13%; p<0,0001), na korzyść terapii skojarzonej, względem monoterapii ICIs [78].

Wyniki 2 retrospektywnych doniesień Chapman 2021 i wsp. [N= 26] [71] i Tetu 2018 i wsp. [N=28] [70] wskazują, że wznowienie terapii skojarzonej niwolumab+ipilimumab (ReT), po wystąpieniu progresji choroby wydaje się korzystne wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi 19% (Chapman 2021 i wsp.) oraz 32% (Tetu 2018 i wsp.), natomiast irAE 3/4 stopnia występowały u 36% chorych [70].

W retrospektywnym badaniu kohortowym Li 2020 i wsp. [N= 31] [72], potwierdzono, że zastosowanie ReT u pacjentów, u których uprzednio przerwano leczenie ICIs po wystąpieniu hepatologicznych działań niepożądanych 3-4 stopnia, po ich ustąpieniu można wdrożyć terapię ICIs. Po zastosowaniu ReT w ocenianej grupie chorych, u 12,9% chorych nastąpił nawrót hepatologicznego działania niepożądanego w stopniu 3-4.

Autorzy badania Shah 2021 i wsp. [N= 32] [73] rekomendują, aby wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, wycofanych z leczenia z powodu irAE 3-4 stopnia [N= 32] [73] rozważyć ponowne podanie ICIs (ReC), ponieważ profil korzyści i ryzyka wydaje się korzystny (mediana PFS wynosi 42,9 mies., natomiast mediana OS wynosi 85,4 mies.). Niemniej jednak częstość występowania irAE 3/4 stopnia po zastosowaniu ReC wynosi 46,9%, natomiast ponowne wystąpienie irAE tego

samego rodzaju jak przed ReC wynosi 34,8%. W badaniu podkreślono, że należy odpowiednio kontrolować toksyczność terapii ICIs, gdyż dłuższy czas leczenia przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu.

Wnioski

• Wznowienie terapii ICIs w ramach 1. linii leczenia przerzutowego czerniaka

Zarówno wyniki randomizowanego badania RELATIVITY-047 [61], jak również retrospektywnego Owen 2020 i wsp. [60] wskazują na **wyższą korzyść kliniczną** wśród pacjentów, u których w ramach ReT/ReC po wystąpieniu wznowy choroby po terapii adjuwantowej zastosowano **leczenie skojarzone, względem monoterapii ICIs** [61]. Bezpieczeństwo NIVO+RELA niwolumabu+relatlimab względem niwolumabu raportowane w badaniu RCT jest zgodne z wynikami poprzednich badań i **nie odnotowano żadnych nowych lub nieoczekiwanych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa. Wielkość efektu klinicznego** w badaniu I/II fazy Ascierto 2023 i wsp. (RELATIVITY-020), po zastosowaniu ReT/ReC w postaci terapii niwolumab+relatlimab [N=518], podczas lub po progresji terapii adjuwantowej, **bez względu na fakt, której linii leczenia dotyczy ReT/ReC (1. vs ≥2.) okazuje się równie skuteczne w zakresie odpowiedzi na leczenie (≥ 2. linia leczenia: 9,2% vs 12% w przypadku 1. linii leczenia), kontroli klinicznej choroby (ok. 40% chorych), jak również wydłużenia przeżycia wolnego od progresji choroby lub zgonu [63].**

• Wznowienie terapii ICIs w ramach ≥2. linii leczenia zaawansowanego czerniaka

Wyniki badań typu RWD (Nardin 2023 i wsp., Jansen 2019 i wsp.) [66, 69] sugerują, że **ponowne podanie ICIs należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u pacjentów z nawrotem lub progresją zaawansowanego czerniaka, u których po pierwszej linii leczenia uzyskano kontrolę kliniczną choroby.**

W badaniu RCT Wander Walde 2023 i wsp. [75, 76], jak również dwóch badaniach retrospektywnych [69, 78], potwierdzono, że **zastosowanie ReT w postaci eskalacji leczenia, tj. monoterapia, a następnie terapia skojarzonej ICIs przekłada się na wyższą skuteczność kliniczną w zakresie odpowiedzi na leczenie, kontroli klinicznej choroby czy wydłużenie mediany przeżycia bez progresji lub zgonu. Częstość raporto-**

wanych zdarzeń niepożądanych w przypadku terapii skojarzonej jest wyższa względem monoterapii ICIs.

Natomiast autorzy badania retrospektywnego Zimmer 2017 i wsp. sugerują, że ipilimumab należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie anty-PD-1 nie powiodło się, w tym u pacjentów z postępującą chorobą. Natomiast skojarzenie ipilimumabu i niwolumabu wydaje się w tym przypadku znacznie mniej skuteczne w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi [79].

Wznowienie terapii ICIs, po uprzednim przerwaniu leczenia z powodu immunologicznych działań niepożądanych, w tym hepatologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. nie stanowi przeciwwskazania do ponownego wdrożenia terapii ICIs. Badania rekomendują rozważenie ponownego podania ICIs, ponieważ profil korzyści i ryzyka wydaje się korzystny, należy jednak odpowiednio kontrolować toksyczność terapii ICIs, a dłuższy czas leczenia przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu [73, 72].

Analiza badań pierwotnych u pacjentów z NSCLC

Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku przeprowadzonego celowanego przeglądu literatury, przeprowadzonego w bazie PubMed, zidentyfikowano 15 doniesień naukowych analizujących efektywność kliniczną ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ReT/ReC), w związku z wystąpieniem progresji/wznowy choroby czy działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków wśród pacjentów z niedrobnokomórkowym rakiem płuca.

Zestawienie badań analizujących ponowne leczenie ICIs wśród pacjentów z NSCLC przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Zestawienie badań włączonych do przeglądu - NSCLC

Autor	Rodzaj badania	Ponowne leczenia	Liczba pacjentów	Referencje
Waterhouse 2020 i wsp. (CheckMate 153)	Prospektywne RCT	ReT	39	[94]
Reck 2021 i wsp. (KEYNOTE-024)	Prospektywne RCT	ReT	71	[97]
Herbst 2020 i wsp. (KEYNOTE-010)	Prospektywne RCT	ReT	14	[98]
De Castro 2023 i wsp. (KEYNOTE-042)	Prospektywne RCT	ReT	33	[99]
Bains 2021 i wsp.	RWE	ReT	112	[91]
Giaj Levra 2020 i wsp.	RWE	ReT/ReC	1517	[93]
Akamatsu 2022 i wsp.	Prospektywne 2 fazy	ReT/ReC		[96]
Fujisaki 2021 i wsp.	Retrospektywne	ReT	14	[92]
Gobbini 2020 i wsp.	Retrospektywne	ReT/ReC	82	[95]
Sun 2023 i wsp.	Retrospektywne	ReC	11	[100]
Xu 2023 i wsp.	Retrospektywne	ReC	40	[102]
Xu 2022 i wsp.	Retrospektywne	ReC	40	[101]
Feng 2024 i wsp.	Retrospektywne	ReC	111	[103]
Torasawa 2023 i wsp.	Retrospektywne	ReT	64	[104]
Yan 2024 i wsp.	Retrospektywne	ReC	165	[105]

Do raportu zakwalifikowano następujące dowody naukowe:

- **4 badania RCT:** CheckMate 153/ Waterhouse 2020 i wsp., KEYNOTE-024/Reck 2021 i wsp., KEYNOTE-010/Herbst 2020 i wsp. i KEYNOTE-042/De Castro 2023 i wsp. [94, 97, 98, 99], obejmujące łącznie **dane dla 157 pacjentów**, u których zastosowano ReT;
- **2 badania typu RWE:** Bains 2021 i wsp. [N=112] i Giaj Levra 2020 i wsp. [N=1517] [91, 93];
- **1 badanie prospektywne 2 fazy** Akamatsu 2022 i wsp. [N= 59] [96];
- **8 badań retrospektywnych:** Fujisaki 2021 i wsp. [91], Gobbini 2020 i wsp. [95], Sun 2023 i wsp. [100], Xu 2023 i wsp. [101], Xu 2022 i wsp.[102], Feng 2024 i wsp. [103], Torasawa 2023 i wsp. [104], Yan 2024 i wsp. [105] obejmujących łącznie **dane dla ReT/ReC u 527 pacjentów**.

Wyniki efektywności klinicznej dla ponownej terapii ICIs (ReT/ReC)

• Progresja choroby w trakcie lub po leczeniu ICIs - wznowienie terapii ICIs w ramach 2. linii leczenia rozsiańego NSCLC

Dane uzyskane w ramach 3 prospektywnych badań klinicznych RCT (KEYNOTE - 024/010/042) [97, 98, 99]

wskazują, że wznowienie terapii pembrolizumabem (ReT) po progresji choroby przynosi korzyści kliniczne w postaci odpowiedzi na leczenie u 15,2%-42,9% chorych, natomiast wskaźnik kontroli choroby jest wysoki i wynosi od 75,8% do 83,3%. Wszystkie raportowane w badaniu KEYNOTE-024 zdarzenia niepożądane (41,7%) po zastosowaniu ReT występowały w 1-2 stopniu nasilenia. Wyniki badania RCT Waterhouse 2020 (CheckMate 153) [N= 39] również potwierdzają korzyści kliniczne wznowienia terapii niwolumabem (ReT) w postaci przeżycia całkowitego po 13,5 miesiącach obserwacji u 36% chorych [94].

Analogicznie, jak w przypadku badań RCT, wyniki badań typu RWE [91, 93], badania prospektywnego 2. fazy [96], jak również badań retrospektywnych [92, 95, 100, 101, 102, 103, 104, 105], wskazują na korzyści kliniczne wynikające z wznowienia terapii ICIs, wyrażone w postaci wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wydłużenia mediany przeżycia całkowitego czy mediany przeżycia bez progresji choroby.

W retrospektywnym badaniu Fujisaki 2021 i wsp. [N=14] [92] podkreślono tendencję klinicystów do ponownego leczenia ICIs, u pacjentów z dobrą odpowiedzią na leczenie ICIs przed zastosowaniem ReT, pomimo występu-

jących wówczas działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania leków.

W badaniu RWD Gjai Levra 2020 i wsp. [N= 1517] [93] zaobserwowano, że im dłuższy okres leczenia przed ReT (NIVO > 3 mies. vs < 3 mies.) tym dłuższa mediana przeżycia całkowitego po wznowieniu leczenia. Obserwowana przez autorów badania Gjai Levra 2020 różnica w długości mediany OS, w zależności od długości leczenia początkowego (> 3 vs < 3 mies.) jest istotna statystycznie na korzyść pacjentów, u których leczenie ICIs przed ReT wynosi >3 miesięcy (p<0,0001).

Natomiast w retrospektywnym badaniu Gobbini 2020 i wsp. [N=82] [95] odnotowano, że w grupie chorych z zaawansowanym NSCLC, którzy przerwali uprzednie leczenie ICIs z powodu toksyczności leczenia lub decyzji klinicystów, po ponownym wdrożeniu terapii ICIs (ReT/ ReC) uzyskano wyższe korzyści kliniczne z leczenia, względem chorych wycofanych z wcześniejszej terapii ICIs z powodu progresji choroby, a profil bezpieczeństwa wydawał się być korzystny.

Autorzy prospektywnego badania Akamatsu 2022 i wsp. [N=59], również obserwowali korzyści kliniczne po wznowieniu leczenia ICIs (ReT) po progresji choroby, w szczególności w zakresie przeżycia całkowitego (12 mies. OS: obserwowany u 46,4% chorych), natomiast odsetek chorych bez progresji lub zgonu po 12 miesiącach obserwacji jest niski i wynosi 4,8%, a wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie wynosi 8,5% [96]. Wyniki retrospektywnego badania Yan 2024 i wsp. [N=224] wskazują, że ReC, po wystąpieniu progresji choroby u pacjentów z zaawansowanym/miejscowo-zaawansowanym NSCLC, nie poprawia istotnie statystycznie wyników klinicznych uzyskanych przed wznowieniem terapii ICIs w zakresie mediany PFS (przed vs po ReC: 4,40 mies. vs 5,33 mies.) oraz wskaźnika obiektywnej odpowiedzi na leczenie (przed vs po ReC: 15,3% vs 10,3%). Niemniej jednak korzyść kliniczna z ponownego leczenia ICIs jest obserwowana. Badanie jednak dowodzi, że u pacjentów, u których wystąpiła korzyść kliniczna w ramach leczenia początkowego ICIs w postaci braku progresji, w dalszym ciągu wykazywano znacznie wyższą skuteczność ponownej terapii ICIs, względem pacjentów opornych na leczenie. Podczas ReC nie raportowano nowych sygnałów w zakresie bezpieczeństwa terapii [105].

Analogiczne wnioski zaobserwowano w retrospektywnym badaniu kohortowym Torasawa 2023 i wsp. [N=64],

w których potwierdzono istotnie statystycznie wyższą redukcję ryzyka progresji choroby lub zgonu o 58% [HR= 0,42 (95% CI: 0,21; 0,85)], u chorych bez progresji w ramach leczenia początkowego, względem chorych z progresją podczas terapii początkowej (p< p=0,015), jak również istotnie statystycznie wyższą częstość odpowiedzi na leczenie (29,4% vs 6,7%; p<0,03). **Mając powyższe na uwadze należy wnioskować, iż odpowiedź na wcześniejszą immunoterapię w postaci braku progresji choroby koreluje z wystąpieniem znacząco wyższej skuteczności w ramach ponownej terapii ICIs drugiej linii [104].**

Wyniki retrospektywnego badania Feng 2024 i wsp. [N=111] [103] wskazują, że zastosowanie ReC wśród pacjentów z zaawansowanym NSCLC, po progresji choroby przynosi korzyści kliniczne w zakresie odpowiedzi na leczenie (17,1%), kontroli klinicznej choroby (82,3%), jak również mediany przeżycia bez progresji choroby lub zgonu (5,9 mies.) oraz mediany OS (13,3 mies.). Analiza danych dla subpopulacji wykazała, że **pacjenci bez przerzutów do mózgu oraz bez przerzutów do wątroby uzyskują istotnie statystycznie dłuższą medianę przeżycia całkowitego**, względem osób z przerzutami (przerzuty vs brak przerzutów do mózgu: 21,6 mies. vs 13,8 mies.; p=0,046; przerzuty vs brak przerzutów do wątroby: 22,9 mies. vs 16,1 mies.). Ponadto, **wśród chorych bez mutacji kierujących obserwowano istotnie statystycznie dłuższe przeżycie całkowite (OS), względem pacjentów z mutacjami kierującymi** (22,9 mies. vs 16,1 mies.; p=0,005). Co istotne, nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczeniem w początkowej fazie immunoterapii, jak również po ReC ICIs, a także nie wystąpiły przypadki, w których leczenie musiało zostać przerwane z powodu działań niepożądanych.

Wyniki 2 kolejnych badań retrospektywnych Xu 2023 i wsp. [N=40] oraz Xu 2022 i wsp. [N=40] [102, 101] wskazują, że zastosowanie ReC może stanowić obiecującą opcję leczenia pacjentów z zaawansowanym NSCLC, u których rozwija się progresja choroby [wskaźnik obiektywnych odpowiedzi na leczenie wynosi 17,5% w badaniu Xu 2023 i wsp. oraz 22,5% w publikacji Xu 2022, natomiast wskaźnik kontroli klinicznej choroby zawiera się w zakresie od 75% (Xu 2023 i wsp.) do 85% (Xu 2022 i wsp.). W retrospektywnym badaniu Sun 2023 i wsp. [N=11] mediana PFS wynosi 8,1 miesiąca [100].

Analiza badań pierwotnych u pacjentów z RCC

Wyniki wyszukiwania publikacji

W wyniku celowanego przeglądu literatury, przeprowadzonego w bazie PubMed zidentyfikowano 8 doniesień naukowych analizujących efektywność kliniczną ponownego leczenia inhibitorami punktów kontrolnych (ReT/ReC), w związku z wystąpieniem progresji/stabilizacji choroby czy immunologicznych działań niepożądanych wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym.

Zestawienie badań analizujących ponowne leczenie ICLs wśród pacjentów z rakiem nerkowokomórkowym przedstawiono w poniższej tabeli.

Do raportu zakwalifikowano następujące dowody naukowe:

- **3 badania RCT:** FRACTION-RR/Choueiri 2022 i wsp., TiNivo-2/Choueiri 2024 i wsp. i CONTACT-3/Pal 2023 i wsp., obejmujące łącznie **dane dla 912 pacjentów**, u których zastosowano ReT/ReC [86, 87, 88];
- **1 prospektywne badanie II fazy:** OMNIVORE/McKay 2020 i wsp. [N= 57] [80];
- **3 badania jednoramienne II fazy:** HCRNGU16-260/Atkins 2022 i wsp., (TITAN-RCC)/Grimm 2022 i wsp. oraz

ANZUP1602/Gedyie 2021 i wsp., obejmujące łącznie **dane dla 283 pacjentów**, u których zastosowano ReT/ReC [89, 81, 82, 83, 84, 85].

- **1 badanie typu RWE:** RENIVO/Vouchier 2022 i wsp. [N= 45] [90].

Zidentyfikowane badania kliniczne charakteryzowały się różnym stopniem wiarygodności zgodnie z klasyfikacją AOTMiT (badania RCT, prospektywne badania II fazy (z/bez grupy kontrolnej) oraz badanie obserwacyjne typu RWE). Z wyjątkiem badania obserwacyjnego posiadającego ambispektywny charakter, pozostałe próby to doniesienia prospektywne.

Z wyjątkiem badania jednoramiennego II fazy autorstwa Gedyie 2021 i wsp. [82, 83, 84, 85], populację chorych stanowili głównie pacjenci z zaawansowanym/rozsia-
nym niejasnokomórkowym rakiem nerki, u których w ramach wznowienia terapii ICLs (≥ 2. linii leczenia RCC) po uprzedniej progresji lub stabilizacji terapii, wdrożono ReT/ReC z wykorzystaniem inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych. W badaniu Gedyie 2021 i wsp. uczestniczyli pacjenci z niejasnokomórkowym rakiem nerki. Liczebność populacji w poszczególnych doniesieniach jest zróżnicowana (od 35 pacjentów w badaniu Atkins 2022 i wsp. [89] do 523 osób w badaniu Pal 2023 i wsp.[88]).

Tabela 17. Zestawienie badań włączonych do przeglądu - rak nerkowokomórkowy (RCC)

Autor	Rodzaj badania	Ponowne leczenia	Liczba pacjentów	Referencje
Choueiri 2022 i wsp. (FRACTION-RCC)	Prospektywne RCT, II faza (adaptacyjne)	ReC/ReT	46	[86]
Choueiri 2024 (TiNivo-2) i wsp.	Prospektywne RCT, III faza	ReC	344	[87]
Pal 2023 i wsp. (CONTACT-3)	Prospektywne RCT, III faza	ReC	522	[88]
Atkins 2022 i wsp. (HCRNGU16-260)	Prospektywne jednoramienne badanie II fazy, bez randomizacji (adaptacyjne, część B)	ReT/ReC	35	[89]
Grimm 2022 i wsp. (TITAN-RCC)	Prospektywne badanie jednoramienne II fazy	ReC	207	[81]
McKay 2020 i wsp. (OMNIVORE, ramie B)	Prospektywne badanie II fazy (adaptacyjne)	ReT	57	[80]
Gedyie 2021 i wsp. (ANZUP1602)	Prospektywne jednoramienne II fazy	ReT	41	[82, 83, 84, 85]
Vouchier 2022 i wsp. (RENIVO)	Badanie obserwacyjne typu RWD (ambispektywne)*	ReC	45	[90]

*Retrospektywny i prospektywny sposób włączania pacjentów do badań.

Wyniki efektywności klinicznej dla ponownej terapii ICIs (ReT/ReC)

Jasnokomórkowy RCC

Wyniki 2 badań: z losowym doborem próby (RCT) autorstwa Choueiri 2022 i wsp. II fazy [N=46] [86] i obserwacyjnego Vouchier 2022 i wsp. [N=45] [90] wskazują, iż wznowienie terapii z wykorzystaniem niwolumabu po progresji choroby lub toksyczności terapii wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jasnokomórkowym nerki przynosi korzyści w postaci obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 16% chorych w badaniu Vouchier 2022 i wsp. oraz u 17,4% pacjentów w publikacji Choueiri 2022 i wsp. Kontrolę kliniczną choroby obserwowano u odpowiednio 47% (Vouchier 2022 i wsp.) i 58,7% pacjentów (Choueiri 2022 i wsp.). Należy podkreślić, że zdecydowanie wyższy odsetek kontroli klinicznej nad chorobą obserwowano wśród osób, które przerwały uprzednio zastosowaną terapię ICIs (przed ReT/ReC) z powodu toksyczności w porównaniu do osób, u których powodem zakończenia leczenia była progresja choroby (58% vs 32%).

Profil bezpieczeństwa po ReT/ReC jest korzystny. Przeprowadzona przez autorów analiza trendów wskazuje, że czynnikami wpływającymi na uzyskanie mniej korzystnych wyników w zakresie PFS po ReC jest: większa liczba przerzutów, obecność przerzutów w wątrobie, zastosowanie innego rodzaju leczenia pomiędzy uprzednim (pierwotnym) i ponownym wprowadzeniem immunoterapii ($p<0,07$), stan sprawności ECOG ≥ 2 oraz niekorzystne rokowanie wg skali IMDC (ang. International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). Natomiast mediana PFS wynosząca > 6 mies. w ramach leczenia pierwotnego przekłada się na uzyskanie korzystniejszej, tj. wyższej mediany PFS po zastosowaniu ReC ($p<0,07$) [87].

W dwóch pozostałych badaniach klinicznych z losowym doborem próby autorstwa Pal 2023 i wsp. (CONTACT-3) [88] oraz Choueiri 2024 i wsp. (TiNivo-2) [87] wykazano, że u chorych z zaawansowanym rakiem nerkowokomórkowym nie należy odradzać ponownego podawania ICIs, gdyż korzyści kliniczne w zakresie przeżycia wolnego od progresji choroby są możliwe do uzyskania. Niemniej jednak dodanie niwolumabu do tiwozanibu nie przekłada się na zwiększenie korzyści klinicznych z leczenia. Analogicznie, dodanie atezolizumabu do kabozantynibu w ramach ReC, po progresji choroby opartej na ICIs nie poprawiło wyników klinicznych i skutkowało zwiększoną toksycznością terapii.

Zdaniem autorów badania Pal 2023 i wsp. wyniki te powinny zniechęcać do sekwencyjnego stosowania ICIs w leczeniu raka nerkowokomórkowego poza badaniami klinicznymi [88].

Autorzy badania jednoramiennego Atkins 2022 i wsp. [N=123] [89] podkreślają, iż monoterapia niwolumabem, u chorych na zaawansowanego, jasnokomórkowego RCC, bez względu na rokowanie, stanowi skuteczną opcję w ramach 1. linii leczenia. Terapia skojarzona z zastosowaniem niwolumabu i ipilimumabu po progresji lub stabilizacji choroby, przynosi korzyści kliniczne w zakresie wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Korzyści kliniczne po zastosowaniu ReT/ReC w postaci ORR są najwyższe wśród chorych z korzystnym (33,5%) i pośrednim rokowaniem (7,4%). Dodanie ipilimumabu do monoterapii niwolumabem (ReT/ReC) związane jest z wyższą względem monoterapii (przed ReT/ReC) częstością zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w 3. lub 4. stopniu nasilenia (43% vs 35%). Analogiczne wnioski wynikają z jednoramiennego badania autorstwa Grimm 2023 i wsp. [N=207] [81], w którym wznowienie terapii niwolumab+ipilimumab po progresji (wczesna progresja w 8. tygodniu leczenia) lub braku odpowiedzi na leczenie w 16. tygodniu, u chorych z zaawansowanym jasnokomórkowym rakiem nerki o pośrednim i niekorzystnym rokowaniu skutkuje stwierdzeniem odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie rzędu 34%. Częstość występowania odpowiedzi, bez względu na fakt, czy u chorych zastosowano bądź nie zastosowano uprzednio leczenie inhibitorami kinaz tyrozynowych jest zbliżona. Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem 3-4 stopnia dotyczyły 37% chorych.

Natomiast autorzy badania McKay 2020 i wsp. [N=57] [80] wskazują, iż dodanie ipilimumabu do leczenia NIVO wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jasnokomórkowym, po wystąpieniu stabilizacji lub progresji choroby po 1. linii leczenia, nie jest rekomendowane ze względu na niski odsetek obiektywnych odpowiedzi na leczenie (CR: 0%, PR: 4%).

Niejasnokomórkowy RCC

Dodanie ipilimumabu do niwolumabu u chorych z niejasnokomórkowym rakiem nerki [N=41], u których choroba nie jest skutecznie kontrolowana leczeniem, w trakcie którego zastosowano niwolumab, może wiązać się z możliwością osiągnięcia korzyści klinicznych w postaci odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie (10% chorych), kontroli klinicznej choroby (45% chorych), jak

również przeżycia wolnego od progresji choroby (6-cio i 12-to miesięczny odsetek PFS wynosi odpowiednio 25% i 14%). Zakłócenia w dawkowaniu lub przerwanie leczenia z powodu toksyczności dotyczą 27% chorych. Niemniej jednak autorzy badania Gedyie 2021 i wsp. podkreślają,

iż omawiane korzyści osób z rozpoznaniem rzadkich wariantów raka nerkowokomórkowego są ograniczone, dlatego istnieje potrzeba identyfikacji predykcyjnych biomarkerów odpowiedzi [82, 83, 84, 85].

Tabela 18. Podsumowanie wyników w postaci tabelarycznej - kluczowe wnioski

Popu- lacja chorych	Dowody naukowe	Podsumowanie wyników	Konkluzje
Czerniak	18 badań (w tym 3 bada- nia RCT, 1 badanie I/II fazy, 2 badania typu RWE oraz 12 badań retro- spektywnych), N=2 317 chorych	- Wznowienie ICIs w ciągu ≥ 6 mies. od terapii adjuwantowej opartej na ICIs stanowi skuteczną opcję leczenia w zakresie PFS, OS oraz ORR. Korzystniejsze wyniki obserwowano dla terapii skojarzonej ICIs, w porównaniu do monoterapii [HR dla PFS=0,79 (95% CI: 0,66; 0,95); HR dla OS=0,80 (95% CI: 0,66; 0,99), ORR: 33,7% --43,5%) [61]; - Ponowne leczenie ICIs wśród chorych ze wznową podczas lub po terapii adjuwantowej przynosi korzyści kliniczne w postaci wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie na poziomie 18% (monoterapia ICIs) oraz u 26% chorych w przypadku leczenia skojarzonego [62]. Terapia ICIs →kontrola choroby - wznowa/progresja→ ReT/ReC ICIs: - Wznowienie terapii ICIs skutkuje uzyskaniem odpowiedzi na leczenie w zależności od badania oraz przyjętej definicji ReT/ReC na poziomie od 32% do 54%, natomiast odsetek pacjentów z kontrolą kliniczną choroby (DCR) po ReT/ReC zawiera się w zakresie od 57,9% do 75% [66, 69], a częstość występowania zdarzeń niepożądanych wynosi 27% [66]. Terapia ICIs →wznowa/progresja → ReT/ReC ICIs: - Ponowne leczenie ICIs w postaci niwolumabu z ipilimumabem lub monoterapii ipilimumabem wydłuża medianę PFS o odpowiednio 21,7 miesiąca i 25,8 miesiąca. 12-to miesięczne przeżycie całkowite zawiera się w zakresie od 57% do 63% chorych. Eskalacja leczenia w postaci dodania do leczenia anty-PD-1 ipilimumabu istotnie statystycznie redukuje ryzyko progresji choroby: HR= 0,63 (95% CI: 0,41; 0,97); p=0,004 [75, 76]; - Wyższą korzyść kliniczną rejestrowano, u chorych, u których w ramach ReT eskalowano terapię, tj. monoterapię (przed ReT), a następnie eskalacja leczenia w postaci terapii skojarzonej ICIs (np. wydłużenie mediany OS (20,4 vs 8,8 miesiąca) oraz wyższe odsetki pacjentów, którzy osiągnęli odpowiedź na leczenie (31% vs 13%) [78]; - Wznowienie terapii ICIs, po uprzednim przerwaniu leczenia z powodu irAE, w tym hepatologicznych działań niepożądanych w stopniu 3. lub 4. nie stanowi przeciwwskazania do ponownego wdrożenia terapii ICIs. Badania rekomendują rozważenie ponownego podania ICIs, ponieważ profil korzyści i ryzyka wydaje się korzystny, należy jednak odpowiednio kontrolować toksyczność terapii ICIs, a dłuższy czas leczenia przekłada się na zmniejszenie ryzyka wystąpienia progresji choroby lub zgonu [72, 73]. - Dane pochodzące z 3 badań RCT wskazują, że wznowienie terapii ICIs po progresji choroby przynosi korzyści kliniczne w postaci odpowiedzi na leczenie u 15,2% - 42,9% chorych, natomiast wskaźnik kontroli klinicznej choroby jest wysoki i wynosi od 75,8% do 83,3% [97, 98, 99] - Wyniki badań RWE, badań prospektywnych oraz retrospektywnych wskazują na korzyści kliniczne wynikające z wznowienia terapii ICIs, wyrażone w postaci wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wydłużenia mediany przeżycia całkowitego czy mediany przeżycia wolnego od progresji choroby [91, 92, 93, 95, 96, 100-105]; - Zastosowanie ReC wśród pacjentów z zaawansowanym NSCLC, po progresji choroby przynosi korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (17,1%), kontroli klinicznej choroby (82,3%), jak również mediany przeżycia bez progresji choroby lub zgonu (5,9 mies.) oraz mediany OS (13,3 mies.) [103]; - Im dłuższy okres leczenia przed ReT (NIVO > 3 mies. vs < 3 mies.) tym dłuższa mediana przeżycia całkowitego po wznowieniu leczenia ICIs [93]; - Wśród chorych, którzy przegrali uprzednie leczenie ICIs z powodu toksyczności leczenia lub decyzji klinicystów, po ponownym wdrożeniu terapii ICIs (ReT/ReC) uzyskano wyższe korzyści kliniczne z leczenia, względem chorych wycofanych z wcześniejszej terapii ICIs z powodu progresji choroby, a profil bezpieczeństwa wydawał się być korzystny [95].	Po zastosowaniu ReT/ReC obserwowano korzyści kliniczne w postaci PFS, OS, ORR oraz DCR.

NSCLC	15 badań (w tym 4 badania RCT, 2 badania typu RWE, 1 badanie prospektywne i 8 badań retrospektywnych), N=2372 pts.	• Dane pochodzące z 3 badań RCT wskazują, że wznowienie terapii ICIs po progresji choroby przynosi korzyści kliniczne w postaci odpowiedzi na leczenie u 15,2% - 42,9% chorych, natomiast wskaźnik kontroli klinicznej choroby jest wysoki i wynosi od 75,8% do 83,3% [97, 98, 99] • Wyniki badań RWE, badań prospektywnych oraz retrospektywnych wskazują na korzyści kliniczne wynikające z wznowienia terapii ICIs, wyrażone w postaci wystąpienia odpowiedzi na leczenie, wydłużenia mediany przeżycia całkowitego czy mediany przeżycia wolnego od progresji choroby [91, 92, 93, 95, 96, 100-105]; • Zastosowanie ReC wśród pacjentów z zaawansowanym NSCLC, po progresji choroby przynosi korzyści w zakresie odpowiedzi na leczenie (17,1%), kontroli klinicznej choroby (82,3%), jak również mediany przeżycia bez progresji choroby lub zgonu (5,9 mies.) oraz mediany OS (13,3 mies.) [103]; • Im dłuższy okres leczenia przed ReT (NIVO > 3 mies. vs < 3 mies.) tym dłuższa mediana przeżycia całkowitego po wznowieniu leczenia ICIs [93]; • Wśród chorych, którzy przerwali uprzednie leczenie ICIs z powodu toksyczności leczenia lub decyzji klinicystów, po ponownym wdrożeniu terapii ICIs (ReT/ReC) uzyskano wyższe korzyści kliniczne z leczenia, względem chorych wycofanych z wcześniejszej terapii ICIs z powodu progresji choroby, a profil bezpieczeństwa wydawał się być korzystny [95].	Po zastosowaniu ReT/ReC obserwowano korzyści kliniczne w postaci PFS, OS, ORR oraz DCR
RCC	8 badań (w tym 3 badania RCT, 1 badanie RWE, 1 badanie prospektywne, 3 badania jedno-ramienne) N=1297 pts.	• Wznowienie terapii ICIs skutkuje wystąpieniem odpowiedzi na leczenie u 16% - 17,4% chorych, natomiast kontrolę kliniczną choroby zaobserwowano u 47% - 58,7% pacjentów. Profil bezpieczeństwa jest korzystny [86, 90]; • Korzyści kliniczne po zastosowaniu ReT/ReC w postaci ORR są najwyższe wśród chorych z korzystnym (33,5%) i pośrednim rokowaniem (7,4%) [89]; • Dodanie ipilimumabu do monoterapii niwolumabem (ReT/ReC) związane jest z wyższą, względem monoterapii (przed ReT/ReC) częstością zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w stopniu 3. lub 4. (43% vs 35%) [89]; • Dodanie ipilimumabu do leczenia NIVO wśród pacjentów z zaawansowanym rakiem jasnokomórkowym, po wystąpieniu stabilizacji lub progresji choroby po 1. linii leczenia, nie jest rekomendowane ze względu na niski odsetek odpowiedzi na leczenie (CR: 0%, PR: 4%) [80].	Po zastosowaniu ReT/ReC obserwowano korzyści kliniczne w postaci PFS, OS, ORR oraz DCR

Konkluzje i ograniczenia

Powtórna terapia z zastosowaniem ICIs wśród pacjentów z rozpoznaniem nowotworów złośliwych cieszy się coraz większym zainteresowaniem wśród klinicystów. Podejście to zaczyna stanowić praktykę kliniczną, o czym świadczy rosnąca dynamicznie liczba publikacji dotyczących strategii ReT/ReC, w tym przeglądów systematycznych, bazujących w głównej mierze na badaniach obserwacyjnych, czyli pochodzących z rzeczywistej praktyki klinicznej, a nie ściśle wyselekcjonowanej populacji, typowej w badaniach eksperymentalnych typu RCT.

Dostępne obecnie dowody wskazują, iż powtórna immunoterapia może przynieść korzyści kliniczne w zakresie istotnych parametrów oceny skuteczności klinicznej, pomimo że są one niższe względem leczenia przed zastosowaniem ReT/ReC. Ponowne leczenie ICIs należy rozpatrywać indywidualnie dla każdego pacjenta z zachowaniem szczególnej ostrożności, mając na uwadze możliwość wystąpienia działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania tych leków.

Analizowane w raporcie dane pochodzą głównie z badań o niższym względem RCT stopniu wiarygodności, tj. prób retrospektywnych, obserwacyjnych (RWE) o zróżnicowanej liczebności populacji (najbardziej liczne spośród analizowanych to badanie obserwacyjne dotyczące 1,517 pacjentów; Gij Levra 2020 i wsp. [93],

natomiast najmniej liczne analizuje dane pochodzące od 11 pacjentów; Sun 2023 i wsp. [100]). W przypadku publikacji wyników wielu badań, brakuje informacji dotyczących np. przyjętej definicji ReT/ReC, liczby pacjentów, którzy osiągnęli określone odpowiedzi, zgodnie z klasyfikacją RECIST podczas obu terapii ICIs (przed i po ReT/ReC), wpływu długości okresu pomiędzy poprzednim a ponownym leczeniem z wykorzystaniem ICIs na efektywność terapii. W badaniach podkreślono potrzebę ujednolicenia definicji dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii oraz konieczność przeprowadzenia badań z losowym doбором próby (RCT), stanowiących potwierdzenie zasadności strategii powtórnej zastosowania immunoterapii w populacji chorych z rozpoznaniem nowotworu złośliwego.

Przeanalizowane wytyczne kliniczne nie prezentują obecnie spójnych rekomendacji dotyczących ponownego zastosowania immunoterapii. Niemniej jednak, nie pominięto w nich takiej ścieżki terapeutycznej, wskazując na grupy chorych, dla których ponowne zastosowanie immunoterapii daje możliwość uzyskania dodatkowych korzyści klinicznych.

Ponowne zastosowanie ICIs jest najsilniej eksponowane w wytycznych dotyczących leczenia chorych na czerniaka, a najostrożniej potraktowane w wytycznych odnoszących się do postępowania terapeutycznego u chorych na NSCLC.

Spis tabel

- 15 Tabela 1.** Przykłady leków immuno-onkologicznych finansowanych w Polsce ze środków publicznych [17]
- 23 Tabela 2.** Dodatkowe definicje stosowane w celu określenia ponownego leczenia ICIs w ramach ReT/ReC
- 26 Tabela 3.** Strategia wyszukiwania publikacji w bazie PubMed
- 27 Tabela 4.** Kryteria włączenia publikacji do przeglądu zgodnie ze schematem PICOS
- 28 Tabela 5.** Przeglądy systematyczne włączone do opracowania
- 30 Tabela 6.** Opracowania wtórne/poglądowe włączone do opracowania
- 31 Tabela 7.** Charakterystyka przeglądu systematycznego Liu 2024 i wsp. [55]
- 32 Tabela 8.** Metaanaliza hazardów względnych dla PFS i OS wśród pacjentów z NSCLC oraz pacjentów z innymi nowotworami złośliwymi dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [55]
- 37 Tabela 9.** Charakterystyka przeglądu systematycznego Perdyan 2023 i wsp. [56]
- 38 Tabela 10.** Wyniki skuteczności klinicznej w populacjach pacjentów z wieloma typami nowotworów złośliwych dla porównania: wznowienie terapii ICIs względem pacjentów leczonych wyjściowo ICIs [56]
- 42 Tabela 11.** Charakterystyka przeglądu systematycznego Feng 2023 i wsp. [57]
- 45 Tabela 12.** Charakterystyka przeglądu systematycznego Cai 2022 i wsp. [58]
- 46 Tabela 13.** Efektywność kliniczna dla ORR i DCR wśród pacjentów z NSCLC [58]
- 48 Tabela 14.** Charakterystyka opracowania wtórnego Hu 2023 i wsp. [59]
- 52 Tabela 15.** Zestawienie badań włączonych do przeglądu - czerniak
- 57 Tabela 16.** Zestawienie badań włączonych do przeglądu - NSCLC
- 59 Tabela 17.** Zestawienie badań włączonych do przeglądu - rak nerkowokomórkowy (RCC)
- 61 Tabela 18.** Podsumowanie wyników w postaci tabelarycznej - kluczowe wnioski
- 66 Tabela 19.** Rodzaje oporności na immunoterapię [23]
- 66 Tabela 20.** Rodzaje oporności na immunoterapię skojarzoną [24]
- 67 Tabela 21.** Wytyczne kliniczne dla ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w czerniaku skóry [42-46]
- 69 Tabela 22.** Wytyczne kliniczne dla ponownego leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych NSCLC [18, 47-50]
- 69 Tabela 23.** Wytyczne kliniczne dla ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w RCC [20, 51-54]
- 71 Tabela 24.** Metaanaliza ilorazów szans dla wystąpienia irAEs w subpopulacjach chorych, którzy przerwali wyjściową terapię ICIs z powodu irAEs lub progresji choroby dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [50]
- 72 Tabela 25.** Metaanaliza ilorazów szans dla irAEs w subpopulacjach chorych w zależności od typu nowotworu oraz stosowanego w ramach ReC rodzaju leczenia dla porównania ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [50]
- 74 Tabela 26.** Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu - czerniak
- 80 Tabela 27.** Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu - NSCLC
- 84 Tabela 28.** Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu - rak nerkowokomórkowy (RCC)

Spis wykresów

- 9 Wykres 1.** Liczba publikacji w obszarze ponownego zastosowania ICIs wśród pacjentów onkologicznych w latach 2000-2024 (baza PubMed)
- 11 Wykres 2.** Mediany czasu przeżycia całkowitego (OS) oraz czasu przeżycia bez progresji choroby (PFS) wyrażone w miesiącach, pochodzące z badań przedstawiających dane przed oraz po ReT (ang. retreatment)/ReC (ang. rechallenge) - chorzy na nowotwory złośliwe [74, 71, 95, 103, 105, 90]
- 12 Wykres 3.** Odsetki obiektywnej odpowiedzi na leczenie (ORR) oraz wskaźniki kontroli klinicznej choroby (DCR), pochodzące z badań przedstawiających dane przed oraz po ReT (ang. retreatment) /ReC (ang. rechallenge)- chorzy na nowotwory złośliwe [71, 92, 95, 103, 105, 89, 90, 81]
- 13 Wykres 4.** Innowacyjność immuno-onkologii [5]
- 16 Wykres 5.** Liczba pacjentów leczonych ICIs w ramach programów lekowych [106-115]
- 34 Wykres 6.** Metaanaliza ilorazów szans dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli klinicznej choroby w grupie chorych z NSCLC i chorych z innymi typami nowotworów złośliwych dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [55]
- 35 Wykres 7.** Metaanaliza ilorazów szans dla wskaźnika obiektywnych odpowiedzi na leczenie oraz wskaźnika kontroli choroby w subpopulacjach chorych, u których wznowiono terapię ICIs vs pacjenci, którzy na stałe przerwali leczenie ICIs (bez wznowienia terapii ICIs) [55]
- 36 Wykres 8.** Metaanaliza ilorazów szans dla irAES w grupie chorych z NSCLC i chorych z innymi typami nowotworów dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [55]
- 43 Wykres 9.** Metaanaliza odsetka pacjentów, u którzy wystąpiła obiektywna odpowiedź na leczenie dla porównania: leczenie początkowe (1L) vs wznowienie terapii (ReC) (2L) [57]
- 43 Wykres 10.** Metaanaliza odsetka pacjentów, u którzy wystąpiła kontrola kliniczna choroby w kontekście leczenia początkowe (1L) vs wznowienie terapii (ReC) (2L) [57]
- 44 Wykres 11.** Metaanaliza mediany PFS dla porównania: leczenie początkowe (1L) vs wznowienie terapii (2L) (ReC) [57]

Spis rysunków

- 22 Rysunek 1.** Definicja ponownego leczenia opartego na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych - retreatment [26, 29, 30, 31, 32, 33]
- 22 Rysunek 2.** Definicja ponownego leczenia opartego na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych - rechallenge [34, 35, 36, 37, 38]

Załączniki

Definicje oporności na leczenie

Definicje oporności na leczenie oraz zalecenia dla monoterapii ICIs przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 19. Rodzaje oporności na immunoterapię [23]

Oporność pierwotna	Definicja: Niezdolność komórek odpornościowych do wywołania odpowiedzi przeciwnowotworowej po początkowej ekspozycji na lek (min. 6 tygodni): ▪ Progresja choroby < 6 tyg. ekspozycji na ICIs (2 pełne cykle leczenia); ▪ U pacjentów, u których obserwowana jest stabilizacja wg RECIST 1.1 w badaniu obrazowym, ale progresja choroby ≤ 6 miesięcy leczenia ICIs.
Oporność wtórna	Początkowo udokumentowana, potwierdzona obiektywna odpowiedź lub przedłużona SD (> 6 miesięcy) - progresja choroby w warunkach trwającego leczenia. U pacjentów, u których w trakcie terapii wystąpiła jakakolwiek korzyść kliniczna: odpowiedź całkowita (CR) lub odpowiedź częściowa (PR), stabilizacja (SD) wg kryteriów RECIST 1.1 lub iRECIST w badaniu obrazowym, ale progresja choroby wystąpiła ≥ 6 miesięcy trwania leczenia inhibitorami PD-(L)1.
Oporność rozwijająca się po zakończeniu leczenia	• Leczenia adjuwantowe; • Leczenia neoadjuwantowe; • Choroby rozsianej; • Zdarzenia niepożądanego; • Uzyskanie przez pacjentów maksymalnej korzyści klinicznej; • Z powodów finansowych/społecznych; • Decyzji pacjenta; • Wznowa/progresja guza po przerwaniu leczenia z powodu toksyczności lub po zakończeniu planowanego leczenia nie definiuje oporności.

Definicje oraz zalecenia SITC w kontekście oporności na terapię skojarzoną przedstawiono w poniżej tabeli.

Tabela 20. Rodzaje oporności na immunoterapię skojarzoną [24]

Oporność pierwotna	• Minimalny czas trwania terapii skojarzonej (≥2 pełne cykle): 6–12 tygodni, w zależności od dawkowania. • Możliwy jest początkowy wzrost guza, po którym może nastąpić odpowiedź - po ≥ 4 tygodniach od wstępnych dowodów wskazujących na postęp choroby - badanie potwierdzające (aby wykluczyć rzekomą progresję choroby), w tym czasie kontynuacja terapii pod warunkiem, że stan kliniczny pacjenta jest stabilny. • Progresja guza ≤12 tygodni po podaniu ostatniej dawki obu leków - oporność pierwotna na pełną kombinację.
Oporność wtórna	• Minimalna ekspozycja na leki wynosi 6 miesięcy; • Początkowo stwierdza się korzyści kliniczne z terapii na podstawie kryteriów RECIST v1.1 - przy odpowiedzi utrzymującej się przez co najmniej 12–24 tygodnie; • Izolowane miejsca progresji, które można leczyć za pomocą terapii miejscowej, nie definiują progresji choroby w rozumieniu tych definicji. W przypadku leczenia w okresie indukcyjnym, w którym zgodnie z przyjętym schem-tem dawkowania jeden ICIs jest podawany tylko przez ograniczoną liczbę początko-wych cykli (zwykle 4 cykle), progresja choroby, która wystąpi po 6 miesiącach - wtórna oporność na kontynuowaną monoterapię. Jeżeli w schemacie stosuje się skojarzenie w sposób ciągły → progresja po 6 miesiącach leczenia = oporność wtórna na oba leki.

Oporność rozwijająca się po zakończeniu leczenia

- Terapia skojarzona stosowana w sposób ciągły (ang. continuous):
- ≤12 tygodni od ostatniej dawki = oporność pierwotna;
- >12 tygodni od ostatniej dawki = oporność wtórna;
- Leczenie w okresie indukcyjnym terapii (ang. induction):
- ≤12 tygodni od ostatniej dawki = oporność pierwotna;
- >12 tygodni od ostatniej dawki = konieczność oceny na podstawie rechallenge.

Przegląd wytycznych klinicznych

Czerniak skóry

Tabela 21. Wytyczne kliniczne dla ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w czerniaku skóry [42-46]

Nazwa towarzystwa	Wytyczne kliniczne w zakresie ReT/ReC
PTOK 2022 [42]	Do rozważenia w następujących okolicznościach: • Wystąpienie nawrotu do stadium choroby nieerekcyjnej po leczeniu uzupełniającym: • Po progresji leczenia adjuwantowego lub w okresie <6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego opartego na anty-PD-1, u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF lub BRAF WT, można rozważyć monoterapię ipilimumabem lub skojarzenie ipilimumabu z niwolumabem. • Po progresji leczenia adjuwantowego lub w okresie >6 miesięcy po zakończeniu leczenia adjuwantowego opartego na anty-PD-1, u pacjentów z nieoperacyjnym czerniakiem z mutacją BRAF lub BRAF WT, można rozważyć monoterapię ipilimumabem, ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem lub terapię anty PD-1.
NCCN 2024 [43]	Do rozważenia w następujących okolicznościach: • Ipilimumab można zastosować jako opcję w leczeniu adjuwantowym, u pacjentów z nowotworem operacyjnym w IV stadium, którzy byli wcześniej leczeni anty-PD-1; • Inhibitory punktów kontrolnych w 1. linii leczenia rozsianego czerniaka → progresja choroby → retreatment/rechallenge ICIs: • U pacjentów, u których wystąpiła odpowiedź na leczenie CR, PR lub SD i u których nie występuje toksyczność resztkowa, następnie dochodzi do progresji/nawrotu choroby po co najmniej 3 miesiącach po przerwaniu leczenia, można rozważyć ponowne zastosowanie tego samego leku lub tej samej grupy leków; • W przypadku progresji po monoterapii anty-PD-1, można rozważyć leczenie skojarzone anty-PD-1 + ipilimumab, niwolumab + relatlimab lub monoterapię ipilimumabem (choć monoterapia wykazuje niższą skuteczność niż leczenie skojarzone); • Inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych w ≥ 2. linii leczenia rozsianego lub nieoperacyjnego czerniaka → progresja/nietolerancja → retreatment/rechallenge ICIs: • Pembrolizumab + ipilimumab (w małej dawce) można zastosować w leczeniu progresji choroby, po wcześniejszej terapii anty-PD-1; • Pembrolizumab + lenwatynib można rozważyć po progresji choroby lub w przypadku nieoperacyjnego lub rozsianego czerniaka po leczeniu anty-PD-(L)1, w tym w skojarzeniu z anty-CTLA-4 (co najmniej 2 dawki).

SITC 2023 [44]	Do rozważenia w następujących okolicznościach: • Ponowne zastosowanie terapii anty-PD-1 może przynieść korzyści dla niektórych pacjentów, szczególnie tych, u których nowotwory nie wykazują pierwotnej oporności; • U pacjentów z całkowitą (CR) lub częściową odpowiedzią na leczenie (PR), ponowna terapia lekami z grupy anty-PD-1, wskazuje na wyższe wskaźniki odpowiedzi na ponowne leczenie w porównaniu z pacjentami, u których w ramach wcześniejszej terapii anty-PD-1 wykazano stabilizację choroby; • U wszystkich pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których doszło do progresji po terapii anty-PD-1, a włączenie do badania klinicznego nie jest możliwe, należy rozważyć podwójną terapię ICIs lub terapię ukierunkowaną na BRAF (jeśli jest to właściwe przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę toksyczność i fenotyp oporności (pierwotna lub wtórna)); • W przypadku pacjentów z progresją choroby lub stabilizacją choroby, trwającą < 6 miesięcy po co najmniej 6 tygodniach leczenia pojedynczym lekiem anty-PD-1, preferowane jest zastosowanie schematu ipilimumab+niwolumab (LE: 2); • Należy również rozważyć monoterapię ipilimumab (LE:2) lub ipilimumab w skojarzeniu z pembrolizumabem (LE: 3); • W przypadku pacjentów, którzy początkowo odnosili korzyści z monoterapii opartej na anty-PD-1 przez co najmniej 6 miesięcy, przerwali terapię, a następnie wystąpiła progresja, można rozważyć ponowne leczenie anty-PD-1(LE: 3).
ASCO 2023 [45]	Do rozważenia w następujących okolicznościach: • Po progresji leczenia opartego na anty-PD-1, u pacjentów z nieoperacyjnym i/lub przerzutowym czerniakiem z mutacją BRAF WT w 2 linii można rozważyć schematy zawierające ipilimumab lub ipilimumab w monoterapii
ESMO 2024 [46]	Do rozważenia w następujących okolicznościach: • Niwolumab +ipilimumab, niwolumab+relatlimab lub niwolumab, pembrolizumab, ipilimumab w monoterapii można rozważyć u pacjentów z mutacją BRAF lub BRAF WT, u których nastąpił nawrót choroby w ciągu ostatnich 6 miesięcy po leczeniu (neo) adjuwantowym anty-PD-1, można rozważyć podanie niwolumabu w skojarzeniu z ipilimumabem, niwolumab+relatlimab, anty-PD-1 i ipilimumab; natomiast u pacjentów, u których nastąpił nawrót > 6 miesięcy po zakończeniu leczenia (neo) adjuwantowego, można rozważyć ponowne podanie niwolumabu z ipilimumabem, niwolumab+relatlimab, monoterapię anty-PD-1 i anty-CTLA-4

ICIs - inhibitor punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. *immune checkpoint inhibitor*), AXI- aksytynib, LENVA-enwatynib, CABO – kabozantynib, IPI – ipilimumab, NIVO – niwolumab, PEMBRO – pembrolizumab, TKI- inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. *tyrosine kinase inhibitor*); VEGFR - Czynn timer wzrostu śródbłnki naczyńwowej (ang. *vascular endothelial growth factor receptor*); ccRCC - jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. *clear-cell renal cel carcinoma*); pRCC - rak brodawkowaty nerki (ang. *papillary cell renal cel carcinoma*).

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Wnioski wynikające z analizy zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w kontekście ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych (ReT/ReC) zestawiono w tabeli.

Tabela 22. Wytyczne kliniczne dla ponownego leczenia inhibitorami immunologicznymi punktów kontrolnych NSCLC [18, 47-50]

Nazwa towarzystwa	Wytyczne kliniczne w zakresie ReT/ReC
PTOK 2022 [18]	Brak danych w zakresie rekomendacji ReT/ReC dla immunoterapii.
NCCN 2024 [47]	Aktualnie brak pozytywnej rekomendacji dotyczących ReT/ReC: • U pacjentów z zaawansowanym lub rozianym NSCLC, jeżeli wystąpi progresja po 1 linii leczenia anty-PD-1/PD-L1, powtórne leczenie tymi lekami nie jest zalecane.
SITC 2022 [48]	Brak rekomendacji dotyczących ReT/ReC: • Brak dowodów potwierdzających skuteczność stosowania pembrolizumabu z niwolumabem w kolejnych liniach leczenia, po wcześniejszej terapii z wykorzystaniem atezolizumabu lub durwalumabu w 1. linii leczenia.
ASCO 2023 [49]	Brak danych w zakresie rekomendacji ReT/ReC dla immunoterapii.
ESMO 2023 [50]	Do rozważenia tylko u pacjentów, którzy przerwali leczenie ICIs z powodów innych niż progresja lub poważna toksyczność: • Należy rozważyć ponowne podanie anty-PD-(L)1 (ang. <i>rechallenge</i>), wśród chorych z zaawansowanym NSCLC, jeśli pacjent wcześniej uzyskał znaczną korzyść kliniczną z leczenia ICIs, pomimo iż wcześniejsza terapia została przerwana, ale nie w wyniku progresji czy poważnej toksyczności leczenia.

NSCLC - niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non-small-cell lung carcinoma*); NIVO – niwolumab, PEMBRO – pembrolizumab; ICIs - inhibitor punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. *immune checkpoint inhibitor*)

Rak nerkowokomórkowy

Kluczowe wnioski z zidentyfikowanych wytycznych klinicznych w zakresie ponownego zastosowania inhibitorów immunologicznych punktów kontrolnych (ReT/ReC) przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 23. Wytyczne kliniczne dla ponownego leczenia inhibitorami immunologicznych punktów kontrolnych w RCC [20, 51-54]

Nazwa towarzystwa	Wytyczne kliniczne w zakresie ReT/ReC
PTOK 2022 [20]	Aktualnie brak pozytywnej rekomendacji dla ponownego leczenia ICIs: • Wśród chorych na zaawansowanego RCC, po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia, nie zaleca się ponownego stosowania immunoterapii.

NCCN 2024 [51]	Do rozważenia w następujących okolicznościach: • Terapia systemowa RCC, jako leczenie kolejnej linii, u chorych w IV stopniu zaawansowania klinicznego lub z nawrotem choroby można rozważyć monoterapię lub terapię skojarzoną ICIs: • Aksytynib + pemrolizumab (AXI+PEMBRO); • Kabozantynb + niwolumab (CABO+NIVO); • Niwolumab+ ipilimumab (NIVO+IPI); • Lenwatynib +pembrolizumab (LENVA+PEMBRO); • Aksytynib + avelumab (kategoria 3)*. *Komentarz: kategoria 3 - rekomendacja na podstawie dowolnego poziomu dowodów naukowych, istotna różnica zdań w ramach NCCN co do tego, czy rekomendacji niniejszego schematu jest właściwa .
SITC 2019 [52]	• Brak zaleceń z powodu niewystarczających danych - progresja choroby po 1. linii leczenia: • Nie zaleca się zastosowania niwolumabu z ipilimumabem u pacjentów, u których doszło do progresji po 1. linii leczenia ICIs + TKI. • Do rozważenia w pewnych okolicznościach (gdy wystąpi progresja w trakcie lub po wcześniejszym leczeniu ICIs w ramach leczenia adjuwantowego): • Podkomitet ds. wytycznych (ang. guidelines subcommittee) przychylnie odniósł się do ponownego leczenia ICIs u chorych na zaawansowanego RCC, którzy otrzymali wcześniej adjuwantową terapię ICIs: - 67% członków podkomitetu zaleciłoby terapię niwolumab+ipilimumab lub ICIs+ inhibitor kinazy tyrozynowej choremu na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, który otrzymał adjuwantową terapię ICIs w ciągu ostatnich 6 miesięcy; - 47% członków podkomitetu zaleciłoby terapię niwolumab + ipilimumab pacjentom, u których doszło do progresji choroby w ciągu 6 miesięcy lub dłużej po adjuwantowej terapii ICIs, a 47% zaleciłoby pembrolizumab+aksytynib w tej samej grupie pacjentów. Komentarz: aktualizacja wytycznych klinicznych SITC v.3.0 spodziewana jest na początku 2025 roku.
ASCO 2022 [53]	• Niezalecane w większości przypadków: • Pacjenci, u których doszło do progresji podczas terapii skojarzonej immunoterapii lub z zastosowaniem leków VEGFR-TKI+ICIs nie powinni otrzymywać ponownego leczenia ICIs, zaleca się stosowanie schematu terapii VEGFR-TKI (inny niż ten stosowany wcześniej). • Do rozważenia w pewnych okolicznościach: • W przypadku pacjentów z mniejszą liczbą progresji choroby na ICIs (np. jedna progresja) można rozważyć terapię miejscową (radioterapia, ablacja termiczna lub wycięcie) wraz z kontynuacją leczenia ICIs.
ESMO 2024 [54]	• Aktualnie brak pozytywnej rekomendacji dla ponownego leczenia ICIs: • Zaawansowany lub rozsiany jasnokomórkowy rak nerki (ccRCC): jeżeli wystąpi progresja po 1. linii leczenia anty-PD-1/PD-L1, powtórna terapia lekami z tej grupy nie jest zalecana, gdyż może to okazać się potencjalnie niebezpieczne dla chorych; • Rak brodawkowy nerki (pRCC): Terapia w ramach 2. linii leczenia powinna koncentrować się na lekach, które nie były wcześniej stosowane.

ICIs - inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego (ang. immune checkpoint inhibitor), AXI- aksytynib, LENVA- lenwatynib, CABO – kabozantynib, IPI – ipilimumab, NIVO – niwolumab, PEMBRO – pembrolizumab, TKI- inhibitory kinazy tyrozynowej (ang. tyrosine kinase inhibitor); VEGFR - Czynniki wzrostu śródbłonnka naczyń (ang. vascular endothelial growth factor receptor); ccRCC - jasnokomórkowy rak nerkowokomórkowy (ang. clear-cell renal cell carcinoma); pRCC - rak brodawkowy nerki (ang. papillary cell renal cell carcinoma).

Dodatkowe dane do przeglądu systematycznego Liu 2024 I WSP.

Działania niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania ICIs w subpopulacji chorych, którzy przegrali wyjściową terapię ICIs z powodu irAEs lub progresji choroby

Szczegółowe dane dotyczące punktu końcowego przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 24. Metaanaliza ilorazów szans dla wystąpienia irAEs w subpopulacjach chorych, którzy przegrali wyjściową terapię ICIs z powodu irAEs lub progresji choroby dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [50]

Subpopulacja chorych, którzy przegrali wyjściową terapię ICIs		Odsetek irAEs -terapia ICIs stosowana wyjściowo (ang. initial treatment)	Odsetek irAEs ponowne leczenia ICIs (ang. rechallange)	Ponowne leczenie vs wyjściowa terapia ICIs
				Wynik metaanalizy: OR (95%CI)
		Pacjenci z nowotworami złośliwymi (czerniak, NSCLC, RCC, rak jelita grubego, chłoniak)- dane pochodzące z 29 retrospektywnych badań klinicznych		
Z powodu irAEs (%)	Stopień 1-5	100%	42,8%	0,01 (0,00; 0,02); p<0,05
	≥ 3 stopnia	43,4%	13,5%	0,19 (0,15; 0,25); p<0,05
Z powodu progresji choroby (%)	Stopień 1-5	48,1%	44,4%	0,84 (0,36; 1,93); p=0,75
	≥ 3 stopnia	5,6%	35,9%	4,97 (1,98; 12,5); p<0, 05

Ponowne leczenie ICIs w subpopulacji chorych, którzy przegrali uprzednio leczenie ICIs z powodu irAEs związane jest z **istotnie statystycznie niższą**, względem chorych, u których nie zastosowano rechallenge, szansą występowania działań niepożądanych wynikających z immunomodulującego mechanizmu działania ICIs ogółem [OR=0,01 (95% CI: 0,00; 0,02); p<0,05], jak również irAEs ≥ 3 stopnia [OR=0,19 (95% CI: 0,15; 0,25; p<0,05)].

W subpopulacji chorych, którzy przegrali pierwotnie leczenie ICIs z powodu progresji choroby, i u których ponownie wdrożono terapię ICIs, odnotowano **istotnie statystycznie wyższą**, względem osób stosujących wyłącznie pierwotnie ICIs, częstość występowania irAEs ≥3 stopnia. Uzyskany wyniki metaanalizy w zakresie występowania irAEs ≥ 3 stopnia, w subpopulacji po progresji choroby nie jest korzystny dla podejścia rechallenge w niniejszej grupie chorych.

Immunologiczne działania niepożądane w subpopulacjach chorych w zależności od stosowanego leczenia i typu nowotworu złośliwego

W poniższej tabeli przedstawione dane dotyczące częstości występowania irAEs z uwzględnieniem typu nowotworu oraz rodzaju terapii zastosowanej w ramach rechallenge.

Tabela 25. Metaanaliza ilorazów szans dla irAEs w subpopulacjach chorych w zależności od typu nowotworu oraz stosowanego w ramach ReC rodzaju leczenia dla porównania: ponowne leczenie ICIs vs wcześniejsze leczenie ICIs [50]

Rodzaj raka	Ponowne leczenia ICIs (rodzaj terapii)	Odsetek irAEs w stopniu 1-5			Odsetek irAEs ≥ 3 stopnia		
		Przed wznowieniem ICIs (leczenie pierwotne)	Po wznowieniu ICIs	OR (95% CI)	Przed wznowieniem ICIs (leczenie pierwotne)	Po wznowieniu ICIs	OR (95% CI)
Czerniak skóry	Leczenie bez zmian/zmiana ICIs	97,5%	48,4%	0,05 (0,01; 0,38)	68,6%	25,1%	0,20 (0,04; 0,98)
	Taka sama monoterapia ICIs	75%	62,5%	0,56 (0,07; 4,76)	25%	12,5%	0,43 (0,03; 5,99)
	Zmiana monoterapii ICIs	97,9%	44,7%	0,03 (0,00; 0,49)	66,2%	22,9%	0,26 (0,04; 1,65)
NSCLC	Leczenie bez zmian/zmiana ICIs	92,2%	38,4%	0,05 (0,01; 0,19)	14,5%	8,2%	0,51 (0,30; 0,87)
	Taka sama monoterapia ICIs	94,2%	38,3%	0,03 (0,01 0,14)	0%	20%	8,68 (0,41; 184,28)
	Ten sam ICIs+ inny rodzaj ICIs	46,7%	40%	0,76 (0,18; 3,24)	15,2%	7,6%	0,47 (0,27; 0,80)
RCC	Leczenie bez zmian/zmiana ICIs	66,7%	52%	0,26 (0,03; 2,01)	25,3%	16%	0,57 (0,31; 1,04)
	Ten sam ICIs++ terapia ukierunkowana molekularnie	100%	55,2%	0,02 (0,00; 0,37)	44,8%	24,1%	0,39 (0,13; 1,20)
	Ten sam ICIs+ inny rodzaj ICIs	33,3%	64,4%	3,63 (1,52; 8,65)	6,7%	13,3%	2,15 (0,50; 9,21)

*Dotyczy monoterapii ICIs lub terapii skojarzonej 2 rodzajami ICIs.

Czerniak skóry:

- Po wznowieniu monoterapii ICIs odnotowano **znaczącą redukcję w częstości występowania irAEs**, zarówno w stopniu 1-5 (redukcja z 97,5% przed wznowieniem ICIs vs 48,4% po wznowieniu leczenia) oraz irAEs ≥ 3 stopnia (redukcja z 68,6% do 25,1% po wznowieniu leczenia);
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia irAEs w stopniu 1-5 oraz w ≥ 3 stopniu nasilenia wskazują, iż szansa wystąpienia powikłań immunoterapii po ponownym wdrożeniu leczenia ICIs jest istotnie statystycznie niższa, względem populacji, w której wyjściowo zastosowano ICIs (bez ReT/ReC);
- Należy podkreślić, że **redukcję częstości występowania irAEs** bez względu na stopień nasilenia obserwowano **zarówno wśród pacjentów, u których wznowiono leczenie tym samym ICIs, jak również u chorych, u których zmieniono immunoterapeutyk**. Niemniej jednak **wyższą redukcję irAEs** obserwowano wśród chorych, u których wznowiono terapię innym rodzajem ICIs, względem leczenia początkowego.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

- Po wznowieniu terapii ICIs (ten sam rodzaj lub dodanie innego ICIs), odnotowano **znaczącą redukcję w częstości występowania irAEs**, zarówno w stopniu 1-5 (redukcja z 92,2% przed wznowieniem ICIs vs 38,4% po wznowieniu leczenia) oraz irAEs ≥ 3 stopnia (redukcja z 14,4 % do 8,2% po wznowieniu leczenia);
- Obliczone ilorazy szans wystąpienia irAEs w stopniu 1-5 oraz w ≥ 3 stopnia wynoszą kolejno: 0,05 (95% CI: 0,01; 0,19) i 0,51 (95% CI: 0,30; 0,87), co oznacza, że szansa wystąpienia powikłań immunoterapii **po ponownym wdrożeniu leczenia ICIs jest istotnie statystycznie niższa i stanowi odpowiednio 5% i 51%** analogicznej szansy, względem osób, u których ICIs stosowano w ramach leczenia pierwotnego;
- Wznowienie monoterapii tym samym ICIs **istotnie statystycznie redukuje** szansę wystąpienia irAEs w stopniu 1-5, względem chorych, u których nie stosowano powtórnie ICIs. Natomiast w przypadku irAEs ≥ 3 stopnia obserwowano wzrost odsetka pacjentów, u których wystąpiło działanie niepożądane, względem osób nie stosujących powtórnie ICIs. Niemniej jednak obserwowany wzrost toksyczności ≥ 3 stopnia, po wznowieniu terapii nie był istotny statystycznie;

- Wśród chorych z NSCLC, u których **ponownie wdrożono terapię z zastosowaniem tego samego jak przed ReT/ReC leku w skojarzeniu z dodatkowym immunoterapeutykiem, szansa wystąpienia irAEs ≥ 3 stopnia była niższa** i stanowiła 47% analogicznej szansy względem chorych, u których nie wznowiono terapii ICIs [OR=0,47 (95% CI: 0,27; 0,80)].

Nerkowokomórkowy rak nerki

- Po wznowieniu terapii ICIs odnotowano **redukcję w częstości występowania irAEs**, zarówno w stopniu 1-5 (wyjściowe leczenie ICIs - 66,7% vs 52% po wznowieniu leczenia) oraz irAEs ≥ 3 stopnia (wyjściowe leczenie ICIs - 25,3% vs 16% po wznowieniu leczenia);

Obliczone ilorazy szans wystąpienia irAEs w stopniu 1-5 oraz w ≥ 3 stopnia są korzystne dla pacjentów z RCC, u których wznowiono terapię, względem chorych leczonych wyjściowo ICIs. Niemniej jednak, stwierdzone różnice nie są istotne statystycznie - niezależnie od tego czy ponowną terapię ICIs poszerzono o inny ICIs czy też o lek z grupy terapii ukierunkowanych molekularnie (ang. targeted therapy).

Charakterystyka badań pierwotnych

Czerniak

Tabela 26. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu - czerniak

BADANIE	FAZA/TYP BADANIA	POPULACJA	LECZENIE		WYNIKI	
			PRZED REC/RET	PO RET/REC	PRZED REC/RET	PO RET/REC
PROGRESJA/WZNOWA PODCZAS LUB PO TERAPII ADJUVANTOWEJ						
Tawbi 2022 i wsp. (RELATIVITY-047) [61]	RCT, II/III faza	- Zaawansowany; - Progresja/wznowa choroby > 6 miesięcy po adjuwantowej terapii ICIs	Anty-PD-1± anty-CTLA-4; BRAF± MEK	ReT/ReC: NIVO+RELA [N=355] NIVO [N=359]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT/ReC NIVO+RELA vs NIVO: - PFS: HR= 0,79 (95% CI: 0,66; 0,95); - Mediana PFS w mies: 10,2 vs 4,6 mies.; - OS: HR= 0,80 (95% CI: 0,66; 0,99); - Mediana OS w miesiącach: 51 mies. vs 34,1 mies; - Różnica w ORR: 9,8% (95%CI: 2,8; 16,8).. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT/ReC: - TRAE 3/4 stopnia: 22% vs 12%; - TRAE 3/4 stopnia prowadzące do przerwania leczenia: 10% vs 4%; - TRAE 3/4 stopnia prowadzące do zgonu: 1% vs 1%; - Brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.	
					WNIOSKI: ☐ Obserwowano korzyści kliniczne z ponownego zastosowania ICIs. Wyższe korzyści kliniczne potwierdzono wśród chorych leczonych NIVO+RELA, względem monoterapii NIVO. Terapia skojarzona związana była z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.	
Ascierto 2023 i wsp. (RELATIVITY-020) [63]	Badanie fazy I/IIa (część badania D)	- Zaawansowany; - Po progresji choroby	Anty-PD- (L)-1±CTLA-4	ReT/ReC: NIVO+RELA D1: 1 linia anty-PD-(L)-1 [N= 354]* D2: ≥2 linia anty-PD-(L)-1 [N= 164]**	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT/ReC: NIVO+RELA (1 vs ≥ 2 linia leczenia anty-PD- (L)-1: ORR: 12% vs 9,2%; DCR: 40,5% vs 39,9%); Mediana PFS w miesiącach: 2,1 vs 3,2; Mediana OS w mies.: 14,7 vs 17,1. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT/ReC: NIVO+RELA (1 vs ≥ 1 linia leczenia anty-PD- (L)-1: TRAE 3/4 stopnia: 15% vs 12,8%; Ciężkie TRAE: 5,9% vs 6,1%; TRAE prowadzące do przerwania terapii: 3,1% vs 4,3%.	
			WNIOSKI: ☐ Obserwowano korzyści kliniczne z ponownego zastosowania ICIs. Wyższe korzyści kliniczne odnotowano wśród chorych leczonych NIVO+RELA, względem monoterapii NIVO. Terapia skojarzona związana była z wyższą częstością występowania zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem.			
Luke 2024 i wsp. [64]	Badanie RCT III fazy	- Operacyjny w stadium IIB/IIC; - Terapia adjuwantowa PEBMRO lub placebo	PEMBRO lub placebo, jeśli wznowa w ciągu ≥6 mies. od zakończenia 17 cykli leczenia lub nie później niż podczas ≥12 tyg. leczenia ->zastosowanie ReC	ReC: PEBMRO [N=9] PL->PEMBRO: N=71	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA DLA PEBRO ReC: Czerniak operacyjny: czas wolny od wznowy: 0/6 (0%); Czerniak nieoperacyjny: ORR: 0/3 (0%). BEZPIECZEŃSTWO DLA PEBMRO ReC: TRAE: 67%; TRAE 3/4 stopnia: 11%; irAE 3/4 stopnia: 0%; irAE prowadzące do przerwania leczenia: 0%; irAE prowadzące do zgonu: 0%.	
			WNIOSKI: ☐ Podczas ReC PEBMRO po wystąpieniu wznowy choroby dla mediany obserwacji wynoszącej 21,9 miesiąca nie odnotowano wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie, nie rejestrowano pacjentów z czasem wolnym od wznowy oraz przypadków irAE.			

Owen 2020 i wsp. [62]	Retrospektywne	- Operacyjny (III lub IV stopnia) - Wznowa podczas lub po terapii adjuwantowej z zastosowaniem anty-PD-1 lub NIVO+IPI	- Wznowa w czasie terapii*anty-PD-1 [N=104] - Wznowa po terapii** anty-PD-1 [N=32] *≤ 1msc. od ostatniej dawki **>1 msc. od ostatniej dawki	ReT: - IPI± anty-PD-1 [N=11] - Monoterapia anty-PD-1 [N=38]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO RET: IPI± (anty-PD-1) vs anty PD-1:] - ORR – 26% vs 18%; - ORR u chorych ze wznową podczas terapii PD-1: 24% vs 0%; - ORR u chorych ze wznową po terapii PD-1: 40% vs 40%; 6 mies. PFS: 40% vs 26%.
	WNIOSKI: ❑ Wśród pacjentów, u których zastosowano ReT ICIs, po wystąpieniu wznowy choroby, pomimo leczenia adjuwantowego ICIs (monoterapia lub leczenie skojarzone) obserwowano wystąpienie korzyści klinicznej w postaci wystąpienia obiektywnej odpowiedzi na leczenie oraz odsetka pacjentów z 6-cio miesięcznym PFS; ❑ Wyższą korzyść kliniczną z zastosowania IPI± (anty-PD-1) względem monoterapii anty-PD-1 obserwowano wśród chorych ze wznową choroby podczas terapii adjuwantowej, natomiast w grupie chorych ze wznową po terapii adjuwantowej, bez względu na stosowane leczenie ORR wynosił 40%.				

Bhave 2021 I wsp. [65]	Retrospektywne	- Zaawansowany, nawrotowy; - W III/IV stopniu zaawansowania; - Nawrót po skojarzonej terapii celowanej.	Terapia adjuwantowa, głównie dabrafenib+trametinib (86%), następnie wznowa choroby [N=85].	ReC: Anty-PD-1±inny lek [N=19]; NIVO+IPI [N=13]; Terapia celowana [N=16]; IPI [N=10].	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO REC: ORR: Anty-PD-1±inny lek: 63%; ORR: NIVO+IPI: 62% ORR: Terapia celowana: 25% ORR: IPI: 10%
	WNIOSKI: ❑ Wśród pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, u których wystąpił nawrót choroby po uprzedniej adjuwantowej terapii celowanej, wznowienie leczenie opartego na inhibitorach immunologicznych punktów kontrolnych stanowi skuteczną opcję terapii w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie.				

WZNOWIENIE TERAPII ICIs (ReT/ReC) → 2. LINII ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA →PO UZYSKANIU KONTROLI CHOROBY → NASTĘPNIE PROGRESJA/ WZNOWA W RAMACH TERAPII 1. LINII					
--	--	--	--	--	--

Nardin 2023 i wsp. [66]	RWE retrospektywne	- Zaawansowany (VI stopnia lub nieoperacyjny (III stopień); Kontrola choroby po wcześniejszym leczeniu ICIs (IPI lub anty-PD-1+IPI); - Następnie nawrót choroby lub progresja.	IPI lub anty-PD-1+IPI; Anty-PD- (L)-1; [N=85]	ReC: PEBMRO lub IPI [N=81] IPI+NIVO [N=4]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReC: - ORR – 54% (95% CI: 36,4; 75,2) - DCR–75% (64,7; 84,0) BEZPIECZEŃSTWO PO ReC: - AE ogółem– 27%; - AE 3 stopnia– 9% (względem 20% przed ReC); - Mediana czasu do wystąpienia toksyczności leczenia w mies. – 3 mies. (względem 5 mies. prze ReC).
	WNIOSKI: ❑ Ponowne podjęcie leczenia ICIs u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem po wcześniejszej kontroli klinicznej choroby, będących na leczeniu immunoterapią skutkowało uzyskaniem wysokiego odsetka odpowiedzi (54%) i kontroli klinicznej choroby (75%). Dlatego też ponowne podanie ICIs należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u pacjentów z nawrotem lub progresją po pierwszej linii leczenia ICIs, podczas której uzyskano kontrolę kliniczną choroby.				

Jansen 2019 i wsp. [69]	RWE (kohortowe)	- Zaawansowany (IV stopnia); Kontrola kliniczna choroby po wcześniejszym leczeniu ICIs; - Następnie, po 18 miesiącach progresja choroby.	NIVO [N= 19] lub PEMBRO [N=167] [N= 185]	ReT: Anty-PD-1 [N=19]	Punkt końcowy	Przed ReT →Anty–PD-1 [N = 185]	Po ReT →Anty–PD-1[N =19]	
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			
						ORR	-	6 (32)*
						DCR	-	11 (57,9)*
						CR	117 (63,2)*	2 (10,52)*
						PR	44 (23,8)*	4 (21,0)*
						SD	16 (8,65)*	5 (26,31)*
						PD	-	6 (31,58)*
						BEZPIECZEŃSTWO, n (%)		
						AEs	Nie raportowano	Nie raportowano
WNIOSKI: ❑ Ponowne leczenie (ReT) inhibitorami anty-PD-1 stanowi skuteczną opcję leczenia u pacjentów, którzy zakończyli uprzednią terapię ICIs, i u których podczas tego leczenia nie wystąpiła progresja lub toksyczność terapii.								

Hepner 2021 i wsp. [77]	Retrospektywne	- Nieoperacyjny (III/IV stopnia); - PD po wcześniejszej odpowiedzi na leczenie (CR, PR, SD)	IPI+anty-PD-1 (NIVO lub PEMBRO) [N=47]	ReC/ReC: - IPI [N= 6]; - Anty-PD-1+IPI [N=41].	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT/ReC: % ORR (CR+PR) wyniósł 26%; % DCR (CR+PR+PD) wynosi 45% chorych; - Mediana PFS:5 miesięcy; - Mediana OS: 17 miesięcy. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT/ ReC: - irAE– 58%; - irAE 3/4stopnia–38%.																																			
	WNIOSKI: ☐ Ponowna terapia ICIs z zastosowaniem IPI± anty-PD-1 skutkuje kontrolą nad klinicznymi objawami choroby u 45% chorych; ☐ Częstość występowania irAE w stopniu 3. lub 4. jest zbliżona.																																							
Vander Walde 2023 i wsp. [75,76]	Badanie RCT, 2 fazy	- Przerzutowy; - Progresja choroby po uprzednim leczeniu anty-PD-1.	Anty-PD-1 [N= 92]	ReT (EsC): - IPI 3mh/kg + NIVO 1mg/kg Q3Wx4→ NIVO 240mgQ2W [N=69] - IPI 3mg/kg x4 [N=23]	<table><tr><th rowspan="2">Punkt końcowy</th><th colspan="2">Po ReT</th></tr><tr><th>IPI [N=23]</th><th>NIVO+IPI [N=69]</th></tr><tr><td colspan="3">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>ORR</td><td>2 (9)</td><td>19 (28)</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">p=0,05</td></tr><tr><td>PFS (HR; 95%CI)</td><td colspan="2">NIVO+IPI vs IPI (mediana obserwacji 28 mies.) 0,63 (95% CI: 0,41; 0,97); p=0,04</td></tr><tr><td>6 mies. PFS (90% CI)</td><td>13 (4; 27)</td><td>34 (25; 43))</td></tr><tr><td>OS (HR; 95%CI)</td><td colspan="2">NIVO+IPI vs IPI (mediana obserwacji 36 mies.): 0,83 (95% CI: 0,50; 1,39); p=0,28</td></tr><tr><td>Mediana OS w mies. (90 %CI)</td><td>25,7 (8,1; nie osiągnięto)</td><td>21,7 (15,4; 32,4)</td></tr><tr><td>12 mies. OS (90% CI)</td><td>63 (52; 72)</td><td>57 (38; 71)</td></tr><tr><td colspan="3">BEZPIECZEŃSTWO, n (%)</td></tr><tr><td>TRAE 3/4 stopnia</td><td>8* (35)</td><td>39* (57)</td></tr></table>	Punkt końcowy	Po ReT		IPI [N=23]	NIVO+IPI [N=69]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			ORR	2 (9)	19 (28)		p=0,05		PFS (HR; 95%CI)	NIVO+IPI vs IPI (mediana obserwacji 28 mies.) 0,63 (95% CI: 0,41; 0,97); p=0,04		6 mies. PFS (90% CI)	13 (4; 27)	34 (25; 43))	OS (HR; 95%CI)	NIVO+IPI vs IPI (mediana obserwacji 36 mies.): 0,83 (95% CI: 0,50; 1,39); p=0,28		Mediana OS w mies. (90 %CI)	25,7 (8,1; nie osiągnięto)	21,7 (15,4; 32,4)	12 mies. OS (90% CI)	63 (52; 72)	57 (38; 71)	BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			TRAE 3/4 stopnia	8* (35)	39* (57)
					Punkt końcowy		Po ReT																																	
IPI [N=23]	NIVO+IPI [N=69]																																							
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																								
ORR	2 (9)	19 (28)																																						
	p=0,05																																							
PFS (HR; 95%CI)	NIVO+IPI vs IPI (mediana obserwacji 28 mies.) 0,63 (95% CI: 0,41; 0,97); p=0,04																																							
6 mies. PFS (90% CI)	13 (4; 27)	34 (25; 43))																																						
OS (HR; 95%CI)	NIVO+IPI vs IPI (mediana obserwacji 36 mies.): 0,83 (95% CI: 0,50; 1,39); p=0,28																																							
Mediana OS w mies. (90 %CI)	25,7 (8,1; nie osiągnięto)	21,7 (15,4; 32,4)																																						
12 mies. OS (90% CI)	63 (52; 72)	57 (38; 71)																																						
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)																																								
TRAE 3/4 stopnia	8* (35)	39* (57)																																						
WNIOSKI: ☐ Wznowienie terapii ICIs, po wystąpieniu progresji w ramach wcześniejszego leczenia ICIs, wydaje się być skuteczną opcją leczenia w zakresie odpowiedzi obiektywnej na leczenie, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego od progresji choroby; ☐ Wyższą korzyść kliniczną obserwowano wśród chorych, u których w ramach ReT zastosowano leczenie skojarzone, względem monoterapii ICIs.																																								
Bowyer 2016 i wsp. [67]	Retrospektywne badanie kohortowe	- Zaawansowany; - ReT po progresji choroby	NIVO [N= 14] lub PEMBRO [N=26]	ReT: IPI 3mg/kg Q3W (max. 3 dawki) [N=40]	<table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Przed ReT^a →Anti-PD-1 [N = 40]</th><th>Po ReT^{b,c} →IPI [N = 40]</th></tr><tr><td colspan="3">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>CR</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>PR</td><td>8 (20)</td><td>4 (10)</td></tr><tr><td>SD</td><td>15 (38)</td><td>3 (8)</td></tr><tr><td>PD</td><td>17 (42)</td><td>33 (82)</td></tr><tr><td colspan="3">BEZPIECZEŃSTWO, n (%)</td></tr><tr><td>irAE 3/4 stopnia</td><td>3*(8)</td><td>14 (35)</td></tr></table>	Punkt końcowy	Przed ReT ^a →Anti-PD-1 [N = 40]	Po ReT ^{b,c} →IPI [N = 40]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			CR	0	0	PR	8 (20)	4 (10)	SD	15 (38)	3 (8)	PD	17 (42)	33 (82)	BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			irAE 3/4 stopnia	3*(8)	14 (35)											
					Punkt końcowy	Przed ReT ^a →Anti-PD-1 [N = 40]	Po ReT ^{b,c} →IPI [N = 40]																																	
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																								
CR	0	0																																						
PR	8 (20)	4 (10)																																						
SD	15 (38)	3 (8)																																						
PD	17 (42)	33 (82)																																						
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)																																								
irAE 3/4 stopnia	3*(8)	14 (35)																																						
^a Mediana obserwacji – 5 miesięcy; ^b– mediana obserwacji 12,5 mies. (zakres: 4; 23; ^c–55% osób przyjęło wszystkie dawki IPI, odpowiednio 30% i/lub 15% nie ukończyło leczenia z powodu toksyczności terapii i/lub pogorszenia stanu zdrowia.																																								

	WNIOSKI: ❑ Ponad połowa pacjentów (55%) przyjęła wszystkie zaplanowane w ramach ReT dawki IPI; ❑ Zarówno przed, jak również po ReT u żadnego z pacjentów nie wystąpiła całkowita odpowiedź na leczenie; ❑ Podczas mediany obserwacji wynoszącej 12,5 mies. wśród 10% chorych, u których zastosowano ReT wystąpiła częściowa odpowiedź na leczenie. Po zastosowaniu ReT niemal 2-krotnie częściej vs leczenie początkowe wystąpiła progresja choroby (35% vs 8%); ❑ Częstość występowania irAEs 3-4 stopnia po ReT była wyższa względem pacjentów przed ReT (35% vs 8%).																																		
Fujisawa 2018 i wsp. [68]	Retrospektywne	▪ Nieoperacyjny lub uogólniony (IV stopień); ▪ ReT po progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności.	NIVO [N=60]	ReT: IPI 3mg/kg Q3W [N=55]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT: ▪ % ORR (CR+PR) wyniósł 3,6%; ▪ % DCR (CR+PR+SD) wynosi 16% chorych; ▪ Mediana OS–223 dni. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT: ▪ Odsetek pacjentów z irAEs 1/2 oraz 3/4 stopnia wynoszą kolejno: 30% i 70%.																														
	WNIOSKI: ❑ Zastosowanie ReT wśród chorych z zaawansowanych czerniakiem pozwala na uzyskanie częściowej odpowiedzi na leczenie u 16% pacjentów; ❑ Zdecydowana większość raportowanych irAE to działania w 3. lub. 4 stopniu nasilenia (70%).																																		
Betof Warner 2020 i wsp. [74]	Retrospektywne	▪ Nieoperacyjny (III/IV stopień) ▪ Ponowne leczenie po wystąpieniu progresji choroby	NIVO [N= 56] lub PEMBRO [N=340] [N= 396]	ReT (EsC): ▪ Anty-PD-1 [N=34] ▪ NIVO+IPI [N=44]	<table><thead><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Przed ReT →Anti-PD-1 [N = 396]</th><th>Po ReT Anty PD-1 [N=34]</th><th>NIVO+IPI [N=44]</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="4">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>CR</td><td>102 (25,8)</td><td>2 (5,9)</td><td>3 (6,8)</td></tr><tr><td>Zmniejszenie guza <CR</td><td>93 (23,5)</td><td>3 (8,8)</td><td>8 (18,2)</td></tr><tr><td>SD/PD</td><td>46 (11,6) / 155 (39,1)</td><td>29 (85,3)</td><td>33 (75,0)</td></tr><tr><td>2-letnie OS (95% CI)</td><td>40,8 (33,7; 47,8)</td><td>37,6 (25,5; 49,7)</td><td></td></tr><tr><td>Mediana OS w mies. (95% CI)</td><td>39 (31,7; 47,2)</td><td>9,9 (6,8; 17,9)</td><td></td></tr></tbody></table>	Punkt końcowy	Przed ReT →Anti-PD-1 [N = 396]	Po ReT Anty PD-1 [N=34]	NIVO+IPI [N=44]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)				CR	102 (25,8)	2 (5,9)	3 (6,8)	Zmniejszenie guza <CR	93 (23,5)	3 (8,8)	8 (18,2)	SD/PD	46 (11,6) / 155 (39,1)	29 (85,3)	33 (75,0)	2-letnie OS (95% CI)	40,8 (33,7; 47,8)	37,6 (25,5; 49,7)		Mediana OS w mies. (95% CI)	39 (31,7; 47,2)	9,9 (6,8; 17,9)			
Punkt końcowy	Przed ReT →Anti-PD-1 [N = 396]	Po ReT Anty PD-1 [N=34]	NIVO+IPI [N=44]																																
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																			
CR	102 (25,8)	2 (5,9)	3 (6,8)																																
Zmniejszenie guza <CR	93 (23,5)	3 (8,8)	8 (18,2)																																
SD/PD	46 (11,6) / 155 (39,1)	29 (85,3)	33 (75,0)																																
2-letnie OS (95% CI)	40,8 (33,7; 47,8)	37,6 (25,5; 49,7)																																	
Mediana OS w mies. (95% CI)	39 (31,7; 47,2)	9,9 (6,8; 17,9)																																	
	WNIOSKI: ❑ Wśród pacjentów, u których wznowiono leczenie ICIs (monoterapia lub leczenie skojarzone) obserwowano wystąpienie korzyści klinicznej w postaci odpowiedzi na leczenie (CR/ zmniejszenie guza<CR) oraz wydłużenie przeżycia całkowitego; ❑ Wyższą korzyść kliniczną z ReT (EsC) odnotowano wśród pacjentów, u których stosowano leczenie skojarzone względem monoterapii.																																		
Pires da Silva 2021 i wsp. [78]	Retrospektywne	▪ Nieoperacyjny (III/IV stopień zaawansowania); ▪ Nawrót lub progresja choroby po wcześniejszym leczeniu.	Monoterapia anty-PD-1 [N=355]	ReT (EsC)/ReC: ▪ IPI [N=162] ▪ IPI+anty-PD-1 [N=193]	<table><thead><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Po ReT/ReC IPI [N=162]</th><th>NIVO+IPI [N=193]</th></tr></thead><tbody><tr><td colspan="3">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>ORR</td><td>21 (13)</td><td>60 (31)</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">p<0,0001</td></tr><tr><td>DCR</td><td>44 (27)</td><td>77 (40)</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">p=0,016</td></tr><tr><td>Mediana PFS w mies. (95%CI)</td><td>2,6 (2,4; 2,9)</td><td>3,0 (2,6; 3,6)</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">P=0,0019</td></tr><tr><td>Mediana OS w mies. (95 %CI)</td><td>8,8 (6,1; 11,3)</td><td>20,4 (12,7; 34,8)</td></tr><tr><td></td><td colspan="2">p<0,0001</td></tr></tbody></table>	Punkt końcowy	Po ReT/ReC IPI [N=162]	NIVO+IPI [N=193]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			ORR	21 (13)	60 (31)		p<0,0001		DCR	44 (27)	77 (40)		p=0,016		Mediana PFS w mies. (95%CI)	2,6 (2,4; 2,9)	3,0 (2,6; 3,6)		P=0,0019		Mediana OS w mies. (95 %CI)	8,8 (6,1; 11,3)	20,4 (12,7; 34,8)		p<0,0001	
Punkt końcowy	Po ReT/ReC IPI [N=162]	NIVO+IPI [N=193]																																	
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																			
ORR	21 (13)	60 (31)																																	
	p<0,0001																																		
DCR	44 (27)	77 (40)																																	
	p=0,016																																		
Mediana PFS w mies. (95%CI)	2,6 (2,4; 2,9)	3,0 (2,6; 3,6)																																	
	P=0,0019																																		
Mediana OS w mies. (95 %CI)	8,8 (6,1; 11,3)	20,4 (12,7; 34,8)																																	
	p<0,0001																																		

					AE ≥ 3 stopnia	54 (33)	59 (31)		
	BEZPIECZEŃSTWO, n (%)								
			irAE ogółem	20 (87)	63 (93)				
			irAE 3 stopnia	5 (22)	34 (50)				
			irAe 4 stopnia	2 (9)	4 (6)				
WNIOSKI:									
☐ Ipilimumab w skojarzeniu z anty-PD-1 zapewnia większą skuteczność niż ipilimumab w monoterapii, przy wyższym wskaźniku obiektywnych odpowiedzi, dłuższym okresie bez progresji i dłuższym całkowitym czasie przeżycia, przy zbliżonym odsetku toksyczności 3. stopnia (IPI: 22% oraz 50% w ramieniu NIVO+IPI) oraz toksyczności w stopniu 4. (IPI: 9% oraz 6% w ramieniu NIVO+IPI); ☐ Należy preferować ipilimumab w skojarzeniu z anty-PD-1, w porównaniu z samym ipilimumabem jako immunoterapię drugiego rzutu u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem.									
Zimmer 2017 i wsp. [79]	Retrospektywne	Nieoperacyjny (III/IV stopień zaawansowania); Progresja po wcześniejszym leczeniu anty-PD-1.	Anty PD-1 [N=84]	ReT (Esc)/ReC: ☐ IPI 3mg/kg Q3W [N=47]; ☐ NIVO 3mg/kg+IPI 1mg/kg Q3W [N=37].	Punkt końcowy	IPI ReT/ReC		NIVO+IPI ReT/ReC	
						Anty-PD-1	IPI	Anty PD-1	NIVO+IPI
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)				
					ORR (CR+PR)	9 (19)	7 (16)	6 (16)	7 (21)
					DCR (CR+PR+SD)	19 (40)	18 (42)	11 (30)	11 (33)
Mediana PFS w mies. (95%CI)	3 (2,8; 3,8)			2 (1,9; 3,0)					
Roczne OS (95%CI)	-	54 (35; 70)	-	55 (26; 76)					
WNIOSKI:									
☐ Odsetek obiektywnych odpowiedzi w grupie stosującej w ramach ReC IPI i grupie otrzymującej leczenie skojarzone wyniósł odpowiednio 16% i 21%. Wskaźnik kontroli klinicznej choroby wyniósł 42% w grupie IPI i 33% w grupie terapii skojarzonej. Wskaźniki całkowitego przeżycia rocznego w grupie IPI i grupie otrzymującej leczenie skojarzone wyniosły odpowiednio 54% i 55%; ☐ Ipilimumab należy rozważyć jako opcję terapeutyczną u pacjentów, u których wcześniejsze leczenie anty-PD-1 nie powiodło się, w tym u pacjentów z postępującą chorobą. Natomiast skojarzenie ipilimumabu i niwolumabu wydaje się w tym przypadku znacznie mniej skuteczne w porównaniu z pacjentami wcześniej nieleczonymi (naive).									
Chapman 2021 i wsp. [71]	Retrospektywne	☐ Czerniak z przerzutami; ☐ Ponowne leczenie po progresji choroby.	IPI+NIVO [N=26]	ReT: ☐ IPI 3mg/kg Q3W x 4 dawki+NIVO 1mg/kg Q3W	Punkt końcowy	Przed ReT [N=26]	Po ReT [N=21]		
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)				
					ORR (CR+PR)	17 (65,4)	5 (19,0)		
					Czas do niepowodzenia terapii (TTF), mies. (95% CI)	18,5 (9,9; 25,6)	5,3 (3,5; 12,6)		
					Mediana OS w mies.	35,3	8,4		
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)									
irAE ogółem	22 (84,6)	15 (58)							
WNIOSKI:									
☐ Po ponownym leczeniu ICIs obserwowano niższe, względem leczenia początkowego odsetki pacjentów z odpowiedzią obiektywną na leczenie oraz odsetki chorych, u których stwierdzono krótszy czas do wystąpienia niepowodzenia terapii, niemniej jednak korzyść kliniczną w postaci odpowiedzi obiektywnej na leczenie, po ponownym leczeniu ICIs obserwowano u 19,2% chorych; ☐ Zastosowanie ReT związane było z niższą względem pacjentów przed ReT częstością występowania immunologicznych działań niepożądanych.									

Tetu 2018 i wsp. [70]	Retrospektywne	- Nieoperacyjny (III/IV stadium zaawansowania); - Ponowne leczenie po wystąpieniu progresji choroby.	ReT/ReC: Immunoterapia	NIVO+IPI [N=28]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT/ReC: % ORR (CR+PR) wyniósł 32%; % DCR (CR+PR+PD) wynosi 4% chorych; - Mediana PFS: 28,6 miesiąca; - Mediana OS: 9,5 miesiąca; - Roczne przeżycie: 42,9%. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT/ReC: - Odsetek pacjentów z AE 3/4 stopnia wynosi 36%.																											
	WNIOSKI: ☐ Ponowne leczenie ICIs (NIVO+IPI) skutkuje wystąpieniem obiektywnej odpowiedzi na leczenie u 32% chorych; ☐ Odsetek pacjentów z rocznym przeżycie wynosi niemal 43%.																															
Li 2020 i wsp. [72]	Retrospektywne badanie kohortowe	- Czerniak skóry; - Wystąpienie ≥ 1 hepatologicznego irAE w stopniu 3/4	ICIs [N=102]	ReT: ICIs [N=31]	<table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Przed ReT → ICIs [N=71]</th><th>Po ReT ICIs [N=31]</th></tr><tr><td colspan="3">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>DCR</td><td colspan="2">Ryzyko względne: 0,9 (95%CI: 0,4; 1,8); p=0,78</td></tr><tr><td>Czas do zgonu w dniach</td><td colspan="2">961 dni vs 752 dni; p=0,212</td></tr><tr><td colspan="3">BEZPIECZEŃSTWO, n (%)</td></tr><tr><td>irAE ogółem</td><td>-</td><td>15 (48,4)</td></tr><tr><td>irAE prowadzące do przerwania leczenia</td><td>-</td><td>6 (19,4)</td></tr><tr><td>Mediana do przerwania leczenia z powodu irAE (zakres IQR)</td><td>-</td><td>91 dni (21; 448)</td></tr><tr><td>Nawrót wątrobowego irAE 3 i 4 stopnia</td><td>-</td><td>1 (3,2) i 1 (3,2)</td></tr></table>	Punkt końcowy	Przed ReT → ICIs [N=71]	Po ReT ICIs [N=31]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			DCR	Ryzyko względne: 0,9 (95%CI: 0,4; 1,8); p=0,78		Czas do zgonu w dniach	961 dni vs 752 dni; p=0,212		BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			irAE ogółem	-	15 (48,4)	irAE prowadzące do przerwania leczenia	-	6 (19,4)	Mediana do przerwania leczenia z powodu irAE (zakres IQR)	-	91 dni (21; 448)	Nawrót wątrobowego irAE 3 i 4 stopnia	-	1 (3,2) i 1 (3,2)
Punkt końcowy	Przed ReT → ICIs [N=71]	Po ReT ICIs [N=31]																														
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																
DCR	Ryzyko względne: 0,9 (95%CI: 0,4; 1,8); p=0,78																															
Czas do zgonu w dniach	961 dni vs 752 dni; p=0,212																															
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)																																
irAE ogółem	-	15 (48,4)																														
irAE prowadzące do przerwania leczenia	-	6 (19,4)																														
Mediana do przerwania leczenia z powodu irAE (zakres IQR)	-	91 dni (21; 448)																														
Nawrót wątrobowego irAE 3 i 4 stopnia	-	1 (3,2) i 1 (3,2)																														
	WNIOSKI: ☐ Częstość występowania kontroli klinicznej choroby zarówno przed, jak również po zastosowaniu ReT była porównywalna; ☐ Czas do zgonu był zbliżony; ☐ Zastosowanie ReT, u pacjentów, u których uprzednio przzerwano leczenie ICIs po wystąpieniu hepatologicznych działań niepożądanych w 3. lub 4. stopniu nasilenia, nie stanowi przeciwwskazania do ponownego wdrożenia terapii ICIs, gdyż po zastosowaniu ReT, u jedynie 12,9% pacjentów nastąpił nawrót hepatologicznego działania niepożądanego w 2-4 stopniu nasilenia.																															
Shah 2021 i wsp. [73]	Retrospektywne	- Zaawansowany, nieoperacyjny (III/IV stopień); - Wystąpienie irAE w stopniu 3/4	ICIs (anty-PD-1 lub CTLA-4) [N=94]	ReC: ICIs [N=32]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReC: % ORR (CR+PR) wyniósł 42%; - Mediana PFS: 42,9 tyg.; - Mediana OS: 85,4 tyg. BEZPIECZEŃSTWO PO ReC: - Odsetek pacjentów z irAE 3 stopnia wynosi 34,4%; - Odsetek pacjentów z AE 4 stopnia wynosi 12,5%; - Nawrót irAE tego samego rodzaju jak w przypadku terapii początkowej: 34,8%.																											
	WNIOSKI: ☐ U pacjentów z zaawansowanym czerniakiem, należy rozważyć ponowne podanie ICIs ponieważ profil korzyści i ryzyka wydaje się korzystny; ☐ W badaniu podkreślono, że należy odpowiednio kontrolować toksyczność leczenia, ponieważ dłuższy czas ponownego leczenia ICIs może zmniejszać ryzyko wystąpienia progresji choroby.																															

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; ORR- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR+PR); DCR - wskaźnik kontroli klinicznej choroby (CR+PR+SD); CR - odpowiedź całkowita; PR- odpowiedź częściowa; SD -stabilizacja choroby; PD-progresja choroby; TTF- czas do niepowodzenia terapii (czas od rozpoczęcia leczenia NIVO/IPI do kolejnej terapii (terapia systemowa, radioterapia lub zabieg chirurgiczny, ale nie obejmuje terapii podtrzymującej anty-PD1) lub śmierci); OS- przeżycie całkowite; PFS- przeżycie bez/wolne od progresji choroby; irAE- działania niepożądane wynikające z immunomodulującego mechanizmu działania ICIs; TRAE- zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane); AE- zdarzenia niepożądane; ReT/ReC- wznowienie leczenia; ICIs inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych; anty-PD-(L)-1-leki będące inhibitorami punktów kontrolnych; CTLA-4- ipilimumab; RELA-relatlimab; RWE- badanie obserwacyjne prowadzone w warunkach praktyki klinicznej.

Niedrobnokomórkowy rak płuca

Tabela 27. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu - NSCLC

Badanie	Faza/typ badania	Populacja	Leczenie		Wyniki	
			Przed ReC/ReT	Po ReT/ReC	Przed ReC/ReT	Po ReT/ReC
Waterhouse 2020 i wsp. CheckMate 153 [94]	Prospektywne RCT	▪ zaawansowany i/lub przerzutowy NSCLC; ▪ ReT jeśli pacjent otrzymywał uprzednio NIVO przez 1 roku, i u którego wznowienie terapię po wystąpieniu progresji.	NIVO 3 mg/kg przez 1 rok [N=252]	ReT: NIVO [N=39]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT: ▪ Przeżycie po 13,5 miesiącach: 36%. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT: ▪ Brak nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.	
					WNIOSKI: ☐ Kontynuacja terapii NIVO w ramach ReT, po uprzednim rocznym leczeniu i wystąpieniu progresji przynosi korzyści w postaci przeżycia całkowitego podczas 13,5 miesięcznej obserwacji, wynoszącego 36%.	
Reck 2021 i wsp. (KEYNOTE-024) [97]	Prospektywne RCT	▪ Zaawansowany z ekspresją PD-L1≥ 50%; ▪ ReT: Pacjenci, którzy otrzymali drugi cykl PEMBRO po ukończeniu 35 cykli w ramach leczenia pierwszego rzutu i u których wystąpiła progresja choroby	PEMBRO	ReT: (max 17 cykli) PEMBRO [N=12]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT: ▪ ORR wyniosła 33,3%; ▪ DCR wyniósł 83,3%. BEZPIECZEŃSTWO PO ReT: ▪ TRAE wyniosło 41,7% (wszystkie <3 stopnia).	
					WNIOSKI: ☐ Wznowienie terapii ICIs, u pacjentów z zaawansowanym NSCLC i PD-L1≥ 50 wykazuje korzyść kliniczną w postaci odpowiedzi na leczenie oraz kontroli klinicznej choroby, u odpowiednio 33,3% oraz 83,3% chorych. ☐ Nie odnotowano przypadków TRAE w ≥ 3 stopniu nasilenia.	
Herbst 2020 i wsp. (KEYNOTE-010) [98]	Prospektywne RCT	▪ Zaawansowany z ekspresją PD-L1≥ 50% ▪ ReT: pacjenci z progresją choroby po 35 cyklach/2 latach leczenia produktem PEMBRO otrzymało drugi cykl leczenia produktem PEMBRO.	PEMBRO	ReT: PEMBRO (max. 17 cykli) [N=14]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT: ▪ ORR wyniósł 42,9%; ▪ DCR wyniósł 78,6%; ▪ Odsetek pacjentów, którzy przeżyli wynosił 78,6%.	
					WNIOSKI: ☐ Wznowienie terapii ICIs u pacjentów z zaawansowanym NSCLC i PD-L1≥ 50% wykazuje korzyść kliniczną w postaci odpowiedzi na leczenie, kontroli klinicznej choroby, u odpowiednio 42,9% i 78,6% chorych oraz wysokiego wskaźnika przeżycia całkowitego (78,6%).	
De Castro 2023 i wsp. (KEYNOTE-042) [99]	Prospektywne	▪ Zaawansowany; ▪ RET: pacjenci, którzy otrzymali PEMBRO jako leczenie początkowe i u których nastąpiła progresja, otrzymało drugi cykl PEMBRO	PEMBRO	ReT: PEMBRO [N=33]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT: ▪ ORR wyniósł 15,2%; ▪ DCR wyniósł 75,8%.	
					WNIOSKI: ☐ Wznowienie terapii ICIs u pacjentów z zaawansowanym NSCLC i PD-L1≥ 50 wykazuje korzyść kliniczną w postaci odpowiedzi na leczenie oraz kontroli klinicznej choroby, u odpowiednio 15,2% i 75,8% chorych.	
Bains 2021 i wsp. [91]	RWE	Nowo zdiagnozowany przerzutowy NSCLC (IV stopień)	Kohorta 1: Monoterapia anti-PD-1 [N=242]; Kohorta 2: Terapia skojarzona anti-PD-(L)-1 + chemioterapia [N=145]; Kohorta 3: 1. linia chemioterapia+2 linia monoterapia anti-PD-1 [N=674].	ReT: Anti-PD-(L)1 Kohorta 1: [N=67] Kohorta 2: [N= 32] Kohorta 3: [N=13]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT: Kohorta1: ▪ Mediana PFS wyniosła 5,48 mies. (95%CI: 3,97;8,92); Kohorta 2: ▪ Mediana PFS wyniosła 6,56 mies. (95%CI: 4,36; nie osiągnięto); ▪ Mediana OS wyniosła 3,41 mies. (95%CI: 2,07;4,98); Kohorta 3: ▪ Mediana PFS wyniosła 11,08 mies. (95%CI: 8,16; 17,8); ▪ Mediana OS wyniosła 3,64 mies. (95%CI: 3,21; 5,21).	
					WNIOSKI: ☐ Bez względu na stosowane uprzednio leczenie, wznowienie monoterapii anty-PD-(L)-1 wśród pacjentów z przerzutowym NSCLC wykazuje korzyści kliniczne w postaci wydłużenia mediany przeżycia bez progresji, jak również wydłużenia mediany przeżycia całkowitego.	

Gaj Levra 2020 i wsp. [93]	RWE	Zaawansowany	NIVO po ≥ 1 wcześniejszej chemioterapii [N = 10 452]	- ReT/ReC: Anty-PD-1 [N=1127] (ReT); ≥ 1 linia chemioterapii →anty-PD-1 [N=390] (ReC)	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT/ReC: - Mediana OS wyniosła 14,8 mies. (95% CI: 13,4; 16,5) w grupie ReT, a grupie pacjentów ReC 18,1 miesiące (95% CI: 14,6; 21,6); - Analiza dla subpopulacji wskazuje, że im dłuższy okres terapii NIVO przed ReT, tym dłuższa mediana OS po wznowieniu terapii (FU: <3 mies.–11,8 mies., FU3-6 mies.–15,6 mies., ≥ 6 mies. nie osiągnięto (95%CI: 16,2; nie osiągnięto; p<0,001).												
	WNIOSKI: - Bez względu na definicję, wznowienie leczenia anty-PD-1, skutkuje wystąpieniem korzyści klinicznej w postaci wydłużenia mediany przeżycia całkowitego wynoszącej 14,8-18,1 miesiące; - Czas przyjmowania NIVO > 3 miesięcy przed ponownym leczeniem, istotnie statystycznie wpłynę na zmniejszenie ryzyka zgonu w stosunku do pacjentów przyjmujących przez krótszy czas NIVO (<3 mies.); p<0,0001.																
Akamatsu 2022 i wsp. [96]	Prospektywne, 2 Fazy	- Zaawansowany NSCLC; - Odpowiedź na wcześniejsze leczenie ICIs przed PD.	Terapia anty-PD-(L)1 ± chemioterapia	ReT/ReC: NIVO 3 mg/kg Q2W [N= 59]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReT/ReC: - ORR wyniósł 8,5% (95% CI: 2,8; 18,7); - Mediana OS wyniosła 11,0 mies. (95% CI: 9,0; 14,5); - Odsetek 12-to mies. OS wyniósł 46,4% (95% CI: 32,8; 59,0); - Mediana PFS wyniosła 2,6 mies. (95% CI: 1,6; 2,8); - Odsetek 12-to mies. PFS wyniósł 4,8% (95% CI: 1,0-13,6).												
	WNIOSKI: Wznowienie terapii ICIs, u pacjentów po uprzedniej odpowiedzi na leczenie, a następnie progresji choroby wykazuje korzyści kliniczne w szczególności w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego, niemniej jednak odsetek pacjentów z 12-to mies. PFS jest niski i wynosi niespełna 5%, odpowiedź na leczenie obserwowano u zaledwie 8,5%.																
Fujisaki 2021 i wsp. [92]	Retrospektywne	- Zaawansowany; Leczeni uprzednio anty-PD-1 (1-3 linii leczenia); - Wycofanie z leczenia z powodu irAE.	anty-PD-1 [N=231]	ReT: anty-PD-1 [N=14]	Punkt końcowy	Bez ReT →Anty-PD-1	Po ReT →Anty-PD-1										
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <table><tr><td>ORR</td><td>37%</td><td>71%</td></tr><tr><td>DCR</td><td>58%</td><td>100%</td></tr><tr><td>Mediana PFS</td><td colspan="2">Brak istotnych różnic</td></tr><tr><td>Mediana OS</td><td colspan="2">Znacząco dłuższa wśród chorych po ReT względem osób bez wznowionej terapii.</td></tr></table> BEZPIECZEŃSTWO, n (%) <table><tr><td rowspan="2">irAE</td><td colspan="2"> - U 14 pacjentów, którym ponownie podano ICIs, u 2 (14,3%)* nawróciły irAE i u 2 osób (14,3%)* wystąpiły nowe irAE; - Tylko u 1 pacjenta (7%) nawróciło ciężkie irAE 3. stopnia. </td></tr></table>			ORR	37%	71%	DCR	58%	100%	Mediana PFS	Brak istotnych różnic		Mediana OS
ORR	37%	71%															
DCR	58%	100%															
Mediana PFS	Brak istotnych różnic																
Mediana OS	Znacząco dłuższa wśród chorych po ReT względem osób bez wznowionej terapii.																
irAE	- U 14 pacjentów, którym ponownie podano ICIs, u 2 (14,3%)* nawróciły irAE i u 2 osób (14,3%)* wystąpiły nowe irAE; - Tylko u 1 pacjenta (7%) nawróciło ciężkie irAE 3. stopnia.																
	WNIOSKI: - Odsetek odpowiedzi na leczenie anty-PD-1 u pacjentów po wznowieniu terapii ICIs był wyższy, względem chorych przed readministracją ICIs. Może to wynikać z tendencji klinicystów do ponownego stosowania terapii anty-PD-1, u pacjentów z dobrą odpowiedzią guza na początkowe ICIs, pomimo irAE; - Mediana PFS nie różniła się istotnie między pacjentami z i bez ponownego leczenia anty-PD-1; - Mediana OS była istotnie dłuższa u pacjentów z ponownym leczeniem ICIs niż u pacjentów bez ponownego leczenia ICIs.																
Gobbini 2020 i wsp. [95]	Retrospektywne (CA209-7CX)	- Zaawansowane stadium choroby III/IV; Ponowne leczenie ICIs po ≥ 12 tygodniach od odstawienia leku; - Przerwanie leczenia z powodu progresji, toksyczności leczenia lub decyzji lekarza.	Anty-PD-1 [N=126] lub anty-PD-L1 [N= 18]	ReT: Anty-PD-L1 [N= 82]	Punkt końcowy	Przed ReT/ReC →Anty-PD-L1	Po ReT/ReC →Anty-PD-L1										
				ReC: ≥ 1 linia chemioterapii →anty-PD-(L)1 [N=62]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA <table><tr><td>ORR (%)</td><td>50</td><td>16</td></tr><tr><td>CR (%)</td><td>7</td><td>3</td></tr><tr><td>PR (%)</td><td>43</td><td>13</td></tr><tr><td>OS ogółem, lata (95% CI)</td><td>3,3 (2,9; 3,9)</td><td>ReT/ReC: 1,5 (1,0; 2,1)</td></tr></table>			ORR (%)	50	16	CR (%)	7	3	PR (%)	43	13	OS ogółem, lata (95% CI)
ORR (%)	50	16															
CR (%)	7	3															
PR (%)	43	13															
OS ogółem, lata (95% CI)	3,3 (2,9; 3,9)	ReT/ReC: 1,5 (1,0; 2,1)															

					OS → przerwanie leczenia z powodu toksyczności, lata OS → przerwanie leczenia z powodu progresji, lata OS → przerwanie leczenia z powodu decyzji klinicystów, lata Mediana PFS w mies. (95% CI) BEZPIECZEŃSTWO PO ReT/ReC, n (%) Przerwanie leczenia z powodu toksyczności ≥ 3	ReT : 2,1 (1,1; nie osiągnięto) ReC : 1,4 (0,6 ;1,6) 3,3 (2,9; nie osiągnięto) 2,1 (1,4; nie osiągnięto) 3 (2,4;3,9) 1 (0,5;1,6) 3,9 (2,5; nie osiągnięto) 1,6 (0,5; nie osiągnięto) 13 (10,0 ; 16,5) 4,4 (3,0 ; 6,5) 27 (18,8) 4 (2,8)
	WNIOSKI: ☐ Bez względu na definicję ponownego leczenia ICIs (ReT/ReC) obserwowano korzyści kliniczne w zakresie wydłużenia przeżycia całkowitego; ☐ Pacjenci, którzy przerwali leczenie z powodu toksyczności lub decyzji klinicystów, wykazują wyższe korzyści kliniczne z ponownego leczenia ICIs, względem chorych wycofanych z leczenia z powodu progresji choroby; ☐ Profil bezpieczeństwa wydaje się być korzystny.					
Sun 2023 i wsp. [100]	Retrospektywne badanie kohortowe	Zaawansowany; ReC ICIs po co najmniej 30 dniach bez leczenia	Leczenie oparte na immunoterapii.	ReC: Monoterapia ICIs lub ICIs + chemo [N=11]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA PO ReC: Po ponownym podaniu ICIs mediana PFS wyniosła 8,1 miesiąca.	
	WNIOSKI: ☐ Badanie wykazało, że pacjenci mogą odnieść korzyści kliniczne z ponownego podania ICIs, nawet jeśli progresja wystąpi po odstawieniu ICIs. W tej niewielkiej kohorcie pacjentów, którzy zostali poddani ponownemu leczeniu ICIs, mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 8,1 miesiąca.					
Xu et al. 2023 i wsp. [102]	Retrospektywne (kohortowe)	Zaawansowany; Ponowna próba leczenia ICIs u pacjentów z opornością pierwotną lub nabytą.	ICIs [N=154]	ReC : ICIs [N=40] : - Pacjenci z pierwotną opornością na leczenie [N=18] - Pacjenci z nabytą opornością na leczenie [N=22]	Brak danych	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA - ORR wyniósł 7 (17,5%); - DCR wyniósł 75,0%; - ORR wyniósł 0 (0,0%) dla pacjentów z pierwotną opornością na leczenie, DCR wyniósł 61,1%; - ORR wyniósł 7 (31,8%) dla pacjentów z nabytą opornością na leczenie, DCR wyniósł 86,4%.
	WNIOSKI: ☐ Rechallenge ICIs może być obiecującą opcją dla pacjentów, u których rozwija się progresja, szczególnie u pacjentów z nabytą opornością na leczenie.					
Xu 2022 i wsp. [101]	Retrospektywne (kohortowe)	Zaawansowany lub przerzutowy; Uwzględniono tylko te osoby, które przerwały początkowe leczenie ICIs z powodu progresji choroby i ponownie otrzymały ICIs.	Monoterapia anty-PD-1 lub w połączeniu z CHEMO lub inhibitorem angiogenezy	ReC: Monoterapia ICIs lub w połączeniu z CHEMO lub inhibitorem angiogenezy [N=40]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA Mediana PFS– 5,8 mies.	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA - ORR wyniósł 22,5%, a DCR 85%; - Mediana PFS wyniosła 6,8 miesiąca (95% CI 5,8; 7,8 miesiąca).

	WNIOSKI: ❑ W tym badaniu mediana PFS po zastosowaniu immunoterapii (przed ReC) wynosiła 5,8 miesiąca, podczas gdy mediana PFS - po ponownym zastosowaniu ICIs (po ReC) wynosiła 6,8 miesiąca. Z jednej strony, na długość mediany PFS przed zastosowaniem ReC mogą wpływać niektórzy pacjenci z wczesną opornością. W badaniu u siedmiu pacjentów (17,5%) wystąpiła progresja po zaledwie dwóch cyklach leczenia opartego na ICIs, co może być spowodowane wczesną opornością na leki stosowane w skojarzeniu z ICIs, a nie na ICIs. Poprzednie badania wykazały opóźniony początek działania ICIs z medianą czasu do uzyskania odpowiedzi. Po ponownym podaniu ICIs pacjenci ci dobrze zareagowali na leczenie. ❑ Podsumowując, niniejsze badanie sugeruje, że rechallenge ICIs może służyć jako opcja dla pacjentów z NSCLC wcześniej leczonych immunoterapią. Skuteczność powinna zostać potwierdzona w dalszych badaniach.							
Feng 2024 i wsp. [103]	Retrospektywne	▪ Zaawansowany; ▪ Pacjenci, którzy wcześniej otrzymywali terapię ICIs (stadium IIIB/IV) i u których wystąpiła progresja choroby.	Monoterapia ICIs lub w połączeniu z CHEMO lub inhibitorem angiogenezy	ReC: Monoterapia ICIs lub w połączeniu z CHEMO lub inhibitorem angiogenezy [N=111]	Punkt końcowy	Przed ReC	Po ReC	
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA,			
					Mediana PFS, mies.	6,6 (95% CI 5,3; 7,9)	5,9 (95% CI 4,1;7,7)	
					Mediana OS w mies.	25,0 (95% CI: 22,0; 28,0)	14,3 (95% CI: 11,3;17,3)	
					ORR, %	41,4	17,1	
					DCR, %	82,3	71,2	
					CR (%)	2,7	0	
					PR (%)	38,7	17,1	
					BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			
					irAE≥3 stopnia (%)	13,5	18,0	
					Analiza subpopulacji: ▪ Przerzuty vs brak przerzutów do mózgu: OS: 21,6 mies. vs 13,8 mies.; p=0,046; ▪ Przerzuty vs brak przerzutów do wątroby: OS: 22,9 mies. vs 16,1 mies.); ▪ Mutacje kierujące vs brak mutacji kierujących: OS: 22,9 mies. vs 16,1 mies.; p=0,00.			
WNIOSKI: ❑ Po wznowieniu terapii ICIs (ReC) odnotowano niższe, względem terapii ICIs przed zastosowaniem ReC wartości ORR i DCR (ORR: $\chi^2 = 15,859$, $P < 0,001$; DCR: $\chi^2 = 4,302$, $P = 0,038$). Dane wykazały jednak, że PFS i OS po zastosowaniu ReC były korzystniejsze względem chorych, którzy otrzymali ratunkową chemioterapię po niepowodzeniu immunoterapii; ❑ Po wznowieniu terapii ICIs (ReC), względem terapii ICIs przed zastosowaniem ReC nie stwierdzono istotnej różnicy w częstości występowania działań niepożądanych związanych z układem immunologicznym (irAEs) ogółem oraz ≥ 3 stopnia (AEs dla wszystkich stopni: $\chi^2 = 1,188$, $P = 0,276$; AEs w stopniu 3. lub wyższym: $\chi^2 = 0,848$, $P = 0,357$). Ponadto w obu liniach leczenia (prze i po ReC) nie zaobserwowano znaczących różnic w występowaniu irAE ($p > 0,05$). Co istotne, zarówno przed, jak również po ReT ICIs nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczeniem, a także nie wystąpiły przypadki, w których leczenie musiało zostać przerwane z powodu zdarzeń niepożądanych. ❑ Podsumowując, rechallenge ICIs stanowi obiecującą opcję terapeutyczną, u pacjentów z zaawansowanym NSCLC, szczególnie u chorych bez obecności przerzutów do mózgu lub wątroby i mutacji genów. Konieczne jest jednak staranne rozważenie zmiany na różne rodzaje ICIs podczas ponownej próby terapii. Dalsze prowadzenie prospektywnych badań klinicznych jest uzasadnione w celu potwierdzenia tych ustaleń i kierowania podejmowaniem decyzji klinicznych dotyczących optymalnych strategii leczenia u pacjentów z zaawansowanym NSCLC.								
Torasawa 2023 i wsp. [104]	Retrospektywne (kohortowe)	▪ Zaawansowany; ▪ W zależności od zaawansowania choroby w momencie przerwania początkowej terapii ICIs, pacjentów podzielono na dwie grupy: z progresją choroby (grupa PD) i bez progresji choroby (grupa bez PD). Pacjenci z grupy bez PD musieli doświadczyć progresji choroby w okresie wolnym od leczenia.	ICIs (anty-PD-1/PD-L1) ± CHEMO	ReT: NIVO; NIVO + IPI; PEMBRO; ATEZO [N=64] ▪ Grupa PD [N=30] ▪ Grupa bez PD [N=34]	Punkt końcowy	Po ReT łącznie [N=64]	Po ReT grupa PD [N=30]	Po ReT grupa bez PD [N=34]
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA			
					Mediana PFS w mies. (95%CI)	3,1 (2,2; 4,8)	2,2 (1,7; 4,8)	4,1 (2,8; 6,40)
					PFS [HR (95% CI)]	-	0,42 (0,21; 0,85); p=0,015	
					ORR (%)	18,8	6,7 vs 29,4; p<0,03	
					BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			
					Punkt Końcowy	Przed ReT	Po ReT (łącznie)	
					irAEs ≥ 3 stopnia	12 (18,8)	5 (7, 8)	

	WNIOSKI ❑ Wieloczynnikowa analiza regresji Coxa wykazała, że obecność lub brak progresji u pacjentów, u których wznowiono terapię stanowi czynnik wpływający na PFS (grupa bez PD vs. grupa PD, HR 0,42, 95% CI, 0,21-0,85; p = 0,015), sugerując wyższą korzyść z ponownego podania ICIs w grupie bez PD. ❑ Podsumowując, ponowne leczenie ICIs wykazało skuteczność u pacjentów, którzy przerwali terapię ICIs z przyczyn innych niż progresja choroby, a następnie doświadczyli progresji choroby w okresie odstawienia. Jednak ponowne leczenie ICIs było mniej skuteczne u pacjentów z progresją choroby podczas początkowego leczenia ICIs.								
Yan 2024 i wsp. [105]	Retrospektywne	Miejscowo zaawansowany lub zaawansowany; Progresja choroby pod koniec pierwszej linii leczenia.	Monoterapia inhibitorami PD-1/PD-L1 lub w połączeniu z CHEMO lub inhibitorem angiogenezy w 1 linii leczenia	ReC: - Anty-PD-1 lub anty-PD-L1 [N=165] - Pacjenci oporni na immunoterapię 1 linii [N=51] - Odpowiedź na leczenie (w 1 linii): [N=114] - Brak ReC [N=59] – pacjenci leczeni w II linii różnymi opcjami, innymi niż w ramach ReC.	Punkt końcowy	Brak ReC [N=59]	Po ReC łącznie [N=165]	Po ReC grupa oporna [N=51]	Po ReC grupa z odpowiedzią [N=114]
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA				
					Mediana PFS w mies.	4,40 (95% CI: 2,67; 6,14)	5,33 (95% CI: 4,06; 6,58)	3,68	5,91
					ORR, %	15,3	10,3	7,0	17,6
					DCR, %	61	66,7	-	-
					BEZPIECZEŃSTWO				
					AEs 3/4 stopnia, %	22,0	15,2	17,6	14,0
					WNIOSKI ❑ W grupie ReC ICIs opornych na immunoterapię pierwszej linii odnotowano niższy ORR i krótszy PFS w porównaniu z tymi, którzy odpowiedzieli na początkowe leczenie ICIs (ORR: 7,0% vs. 17,6%, p=0,038; PFS: 3,68 vs. 5,91 miesiąca, p=0,014). Odpowiedź na wcześniejszą immunoterapię korelowała ze skutecznością ponownej terapii ICIs drugiej linii; ❑ Podsumowując, uzyskane wyniki w tym badaniu sugerują, że ponowna terapia ICIs po progresji choroby nie zapewnia korzyści klinicznych, ale wykazuje możliwy do opanowania profil bezpieczeństwa.				

Charakterystyka badań pierwotnych dla RCC

Tabela 28. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu - rak nerkowokomórkowy (RCC)

BADANIE	FAZA/TYP BADANIA	POPULACJA	LECZENIE		WYNIKI		
			PRZED REC/RET	PO RET/REC	PRZED REC/RET	PO RET/REC	
JASNOKOMÓRKOWY RCC							
Atkins 2022 i wsp. [89]	Jednoramienne badanie II fazy, bez randomizacji	▪ Zaawansowany jasnokomórkowy RCC; ▪ 1 linia leczenia ICIs; ▪ Przerwanie leczenia po wystąpieniu progresji choroby lub toksyczności, następnie jeśli stabilizacja lub progresja wznowienie terapii ICIs.	NIVO: 240 mgQ2WX6 360 mg Q3Wx4 480mgQ4W [N= 123]	▪ ReT/ReC: PR lub CR–NIVO do 96 tyg.; ▪ PD lub SD w 48 tyg.–NIVO 3mg/kg. +IPI 1mg/kg Q3W x4, następnie terapia podtrzymująca ≤ 48 tyg. [N=35]	Punkt końcowy	Przed ReT/ReC [N=123]	Po ReT/ReC NIVO → NIVO+IPI [N = 35]
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)		
					ORR		
					Rokowanie korzystne	20 (57)	2 (33,3)
					Rokowanie pośrednie	18 (23,6)	2 (7,4)
					Rokowanie niekorzystne	4 (33,3)	0 (0)
					ORR ogółem (95% CI)	42 (34,1)	4 (11,4)
					CR ogółem (%)	6,5	2,9
					PR ogółem (%)	27,6	8,6
					BEZPIECZEŃSTWO, n/N (%)		
					TRAE 3/4 stopnia	43/123 (35)	15/30 (43)

	WNIOSKI: ☐ Wznowienie terapii ReT/ReC po wystąpieniu progresji lub stabilizacji choroby przynosi korzyści w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi na leczenie u 11,4% chorych, najwyższą korzyść obserwowano u chorych z korzystnym lub pośrednim rokowaniem; ☐ Częstość występowania TRAE 3-4 stopnia w ramach terapii skojarzonej jest wyższa względem monoterapii (43% vs 35%).																															
Vouchier 2022 i wsp. [90]	RWE	- Rozsiany, jasnokomórkowym RCC; - Przerwanie leczenia z powodu progresji/toksyczności leczenia	- NIVO [N=35]; Monoterapia anty-PD-(L)-1 [N=2]; - NIVO+IPI [N=5]; Skojarzenie TKI-ICIs [N=3].	ReC: - NIVO [N=42] - NIVO+IPI [N=3]	<table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>Przed ReT/ReC ICIs [N =45]</th><th>Po ReT/ReC ICIs [N =45]</th></tr><tr><td colspan="3">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>ORR</td><td>51</td><td>16</td></tr><tr><td>DCR</td><td>76</td><td>47%</td></tr><tr><td>DCR w subpopulacjach</td><td>-</td><td>Przerwanie leczenia: 58% Toksyczność: 58% Progresja: 32%</td></tr><tr><td>Mediana PFS w mies.</td><td>11,4 (95% CI: 9,8; 23,5)</td><td>3,5 mies. (95% CI: 2,8; 9,7);</td></tr><tr><td>Mediana OS w mies.</td><td>Nie osiągnięto</td><td>24 miesiące (95% CI: 9,9; nie oceniono)</td></tr><tr><td colspan="3">BEZPIECZEŃSTWO (%)</td></tr><tr><td>irAE</td><td>29</td><td>4</td></tr></table> - Czynnikami wpływającymi na uzyskanie lepszych wyników w zakresie PFS w ramach ReT/ReC są: większa liczba przerzutów, przerzuty w wątrobie, zastosowanie innego rodzaju leczenia pomiędzy ReC a wcześniejszym leczeniem (p<0,07), stan sprawności ECOG≥ 2, niekorzystne rokowanie wg IMRDC; - Mediana PFS wynosząca > 6 mies. w ramach leczenia pierwotnego związana jest z lepszymi wynikami w zakresie PFS po zastosowaniu ReT/ReC (p<0,07) [dla mediany PFS przed ReC >12mies - wynosi 9,82 mies. po ReC; dla mediany PFS przed ReC 6-12 mies - 2,73 mies po ReT/ReC; dla mediany PDS przed Rec ≤ 6 mies - 2,31 mies. po ReC].	Punkt końcowy	Przed ReT/ReC ICIs [N =45]	Po ReT/ReC ICIs [N =45]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			ORR	51	16	DCR	76	47%	DCR w subpopulacjach	-	Przerwanie leczenia: 58% Toksyczność: 58% Progresja: 32%	Mediana PFS w mies.	11,4 (95% CI: 9,8; 23,5)	3,5 mies. (95% CI: 2,8; 9,7);	Mediana OS w mies.	Nie osiągnięto	24 miesiące (95% CI: 9,9; nie oceniono)	BEZPIECZEŃSTWO (%)			irAE	29	4
					Punkt końcowy	Przed ReT/ReC ICIs [N =45]	Po ReT/ReC ICIs [N =45]																									
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																
ORR	51	16																														
DCR	76	47%																														
DCR w subpopulacjach	-	Przerwanie leczenia: 58% Toksyczność: 58% Progresja: 32%																														
Mediana PFS w mies.	11,4 (95% CI: 9,8; 23,5)	3,5 mies. (95% CI: 2,8; 9,7);																														
Mediana OS w mies.	Nie osiągnięto	24 miesiące (95% CI: 9,9; nie oceniono)																														
BEZPIECZEŃSTWO (%)																																
irAE	29	4																														
WNIOSKI: ☐ Wznowienie terapii ICIs po wystąpieniu progresji/toksyczności w ramach wcześniejszego leczenia ICIs wydaje się być skuteczną opcją leczenia w zakresie obiektywnej odpowiedzi na leczenie, przeżycia całkowitego oraz przeżycia wolnego progresji choroby nowotworowej. ☐ Profil bezpieczeństwa wydaje się korzystny.																																
Choueiri 2022 (FRACTION-RCC) [86]	Badanie RCT, II fazy	- Zaawansowany jasnokomórkowy RCC; - Oczekiwana długość życia ≥ 3 mies.; - Progresja choroby podczas lub po wcześniejszej terapii ICIs.	- anty-PD-1(L)-1+CTLA-4 - anty-PD-1(L)-1 lub CTLA-	ReT/ReC: NIVO+IPI→NIVO [N=46]	<table><tr><td colspan="2">Skuteczność kliniczna:</td></tr><tr><td> % ORR (CR+PR) wyniósł 17,4 (95% CI : 7,8 ; 31,4) ; % DCR (CR+PR+PD) wynosi 58,7% (95% CI:43,2; 73,0); - Mediana PFS: 3,7 miesiące (95% CI: 2,0; 7,3); 6 mies. PFS: 43,2%; - Mediana OS: 23,8 miesiące (95% CI: 13,2; nie oceniono); 12 mies. PFS: 66,6%. </td><td>Bezpieczeństwo: - TRAE 3/4 stopnia: 28,3%; - irAE ogółem 50%; - irAE 3/4 stopnia 15,2%; - Ciężkie działania niepożądane 3/4 stopnia 6,5%; - TRAE prowadzące do przerwania leczenia:8,7%. </td></tr></table>	Skuteczność kliniczna:		% ORR (CR+PR) wyniósł 17,4 (95% CI : 7,8 ; 31,4) ; % DCR (CR+PR+PD) wynosi 58,7% (95% CI:43,2; 73,0); - Mediana PFS: 3,7 miesiące (95% CI: 2,0; 7,3); 6 mies. PFS: 43,2%; - Mediana OS: 23,8 miesiące (95% CI: 13,2; nie oceniono); 12 mies. PFS: 66,6%.	Bezpieczeństwo: - TRAE 3/4 stopnia: 28,3%; - irAE ogółem 50%; - irAE 3/4 stopnia 15,2%; - Ciężkie działania niepożądane 3/4 stopnia 6,5%; - TRAE prowadzące do przerwania leczenia:8,7%.																							
					Skuteczność kliniczna:																											
% ORR (CR+PR) wyniósł 17,4 (95% CI : 7,8 ; 31,4) ; % DCR (CR+PR+PD) wynosi 58,7% (95% CI:43,2; 73,0); - Mediana PFS: 3,7 miesiące (95% CI: 2,0; 7,3); 6 mies. PFS: 43,2%; - Mediana OS: 23,8 miesiące (95% CI: 13,2; nie oceniono); 12 mies. PFS: 66,6%.	Bezpieczeństwo: - TRAE 3/4 stopnia: 28,3%; - irAE ogółem 50%; - irAE 3/4 stopnia 15,2%; - Ciężkie działania niepożądane 3/4 stopnia 6,5%; - TRAE prowadzące do przerwania leczenia:8,7%.																															
WNIOSKI: Wznowienie terapii ICIs w postaci NIVO+IPI może przynosić trwałe korzyści kliniczne, u chorych na jasnokomórkowego RCC z progresją choroby nowotworowej.																																

Pal 2023 i wsp. (CONTACT-03) [86]	Badanie RCT, III fazy	Lokalnie zaawansowany lub rozsiały jasnomórkowy RCC; Progresja choroby podczas lub po wcześniejszej terapii ICIs w ramach 1 lub 2 linii leczenia lub w ciągu 6 mies. od ostatniej dawki w ramach terapii adjuwantowej.	- ICIs (76,4%-79,2% pts.) - ICIs+TKI (16,2%-20,2% pts.) - ICIs+inne leki (3%-3,9%pts.)	ReC: ATEZO+KABO [N=263] KABO [N= 259]	Punkt końcowy PO ReC → ATEZO+KABO [N = 263] PO ReC → KABO [N = 259]
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA OS (HR) 0,94 (95% CI: 0,70; 1,27); p=0,69 Mediana PFS w mies. (95% CI) 10,6 (9,8; 12,3) 10,8 (10; 12,5) BEZPIECZEŃSTWO (%) Ciężkie AE 48,1 32,8 Przerwanie leczenia z powodu AE 6,5 3,5
					WNIOSKI: ☐ Dodanie atezolizumabu do kabozantynibu w ramach ReC, po progresji choroby opartej na ICIs nie poprawiło wyników klinicznych i skutkowało zwiększoną toksycznością terapii. Zdaniem autorów badania wyniki te powinny zniechęcać do sekwencyjnego stosowania ICIs w leczeniu raka nerkowokomórkowego poza badaniami klinicznymi. ☐ Podkreślono brak korzyści klinicznych i zwiększoną toksyczność w przypadku wznowienia terapii inhibitorami PD-L1 u chorych otrzymujących terapię TKI z powodu raka nerkowokomórkowego opornego na uprzednie leczenie ICIs, co sugeruje konieczność odradzania w czasie ich ponownego zastosowania poza badaniami klinicznymi.
Choueiri 2024 i wsp. (TiNivo-2) [87]	Badanie RCT, III fazy	Zaawansowany RCC; Progresja choroby podczas lub po wcześniejszej terapii ICIs w ramach 1 lub 2 linii leczenia zawierającej jeden ICIs.	ICIs w ramach wcześniejszych linii leczenia	ReC: TIVO+NIVO [N= 171]; TIVO [N= 172]	Punkt końcowy PO ReC → TIVO+NIVO [N = 263] PO ReC → TIVO [N = 259]
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%) Mediana PFS w mies. (95% CI) 5,7 (4,0; 7,4) 7,4 (5,6; 9,6) PFS (HR) 1,10 (95% CI: 0,84; 1,43); p=0,49 Poprzednia linia leczenia zawierająca ICIs: Mediana PFS w mies. (95% CI) 7,4 (5,6; 9,6) 9,2 (7,4; 10) Ostatnia linia leczenia inna niż ICIs: Mediana PFS w mies. (95% CI) 3,7 (2,7; 5,4) 3,7 (1,9; 7,2) BEZPIECZEŃSTWO (%) Ciężkie AE 32 37 Zgony z TRAE 0 <1
					WNIOSKI: ☐ U chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowym nie należy odradzać ponownego podawania ICIs, niemniej jednak dodanie NIVO do tiwozanibu nie przekłada się na zwiększenie korzyści klinicznych z leczenia.
Grimm 2022 i wsp. [81]	Jednoramienne II fazy	- Zaawansowany lub rozsiały jasnomórkowy RCC o pośrednim lub niekorzystnym rokowaniu; - Chorzy nie leżeni uprzednio lub leżeni inhibitorami kinazy tyrozynowej (1 lub 2 linia); - Wczesna lub późna progresja po terapii NIVO (1 lub 2 linia)	NIVO 240 mgQ2W x8 [N=207]	ReC: Wczesna PD: NIVO+IPI CR/PR: NIVO [N=207]	Punkt końcowy Przed ReT/ReC → NIVO PO ReT/ReC → NIVO± NIVO+IPI
					SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA ORR n (%) 49 (24) ORR wynosi 34 ORR: 1 vs 2 linia: 39 (36) vs 31 (32) Mediana OS - 1 vs 2 linia leczenia: 36,1 vs 33,7 mies. Mediana PFS - 1 vs 2 linia leczenia: 6,0 vs 3,7 mies. BEZPIECZEŃSTWO, n (%) TRAE 3.4 stopnia - 76*(37)

		WNIOSKI: ☐ U wcześniej nieleczonych chorych, indukcja niwolumabem w skojarzeniu z ipilimumabem w wyższych dawkach lub bez niego znacząco poprawiła odsetek obiektywnych odpowiedzi w porównaniu z odsetkiem takich odpowiedzi obserwowanych w ramieniu chorych otrzymujących niwolumab.																																	
McKay 2020 i wsp. [80]	Prospektywne badanie II fazy	- Zaawansowany jasnokomórkowy RCC (nieoperacyjny, nawrotowy/przerzutowy RCC); - Ramię A: CR/PR w ciągu 6 miesięcy → NIVO lub NIVO+IPI; - Ramię B: SD/PR → NIVO+IPI.	NIVO 240 mgQ2W lub 480mg Q4W [N=83]	ReT: Ramię A: CR/PR w ciągu 6 miesięcy → NIVO lub NIVO+IPI; - Ramię B: SD/PR → NIVO+IPI.	<table><tr><th>Punkt końcowy</th><th>RAMIE A: PO ReT →NIVO±IPI [N = 12]</th><th>RAMIE B: PO ReT →NIVO+IPI [N = 57]</th></tr><tr><td colspan="3">SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)</td></tr><tr><td>CR</td><td>-</td><td>0 (0)</td></tr><tr><td>PR</td><td>1 (8,3)*</td><td>2 (4)</td></tr><tr><td>SD</td><td>1 (8,3)*</td><td>26 (40)</td></tr><tr><td>PD</td><td>-</td><td>15 (47)</td></tr><tr><td colspan="3">BEZPIECZEŃSTWO, n (%)</td></tr><tr><td>Wycofanie z leczenia</td><td>-</td><td>11 (19)</td></tr><tr><td>TRAE≥ 3</td><td>-</td><td>14 (25)</td></tr><tr><td>Przerwanie leczenia z powodu AE</td><td>-</td><td>11 (19)</td></tr></table>	Punkt końcowy	RAMIE A: PO ReT →NIVO±IPI [N = 12]	RAMIE B: PO ReT →NIVO+IPI [N = 57]	SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)			CR	-	0 (0)	PR	1 (8,3)*	2 (4)	SD	1 (8,3)*	26 (40)	PD	-	15 (47)	BEZPIECZEŃSTWO, n (%)			Wycofanie z leczenia	-	11 (19)	TRAE≥ 3	-	14 (25)	Przerwanie leczenia z powodu AE	-	11 (19)
	Punkt końcowy	RAMIE A: PO ReT →NIVO±IPI [N = 12]	RAMIE B: PO ReT →NIVO+IPI [N = 57]																																
SKUTECZNOŚĆ KLINICZNA, n (%)																																			
CR	-	0 (0)																																	
PR	1 (8,3)*	2 (4)																																	
SD	1 (8,3)*	26 (40)																																	
PD	-	15 (47)																																	
BEZPIECZEŃSTWO, n (%)																																			
Wycofanie z leczenia	-	11 (19)																																	
TRAE≥ 3	-	14 (25)																																	
Przerwanie leczenia z powodu AE	-	11 (19)																																	
WNIOSKI: ☐ Autorzy badania nie rekomendują zastosowania NIVO+IPI po wystąpieniu stabilizacji lub progresji choroby, ze względu na niski odsetek chorych odpowiadających na takie leczenie.																																			
NIEJASNOKOMÓRKOWY RCC																																			
Gedyie 2021 [82,83,84,85]	Badanie jednoramienne II fazy	- Nieoperacyjny, lokalnie zaawansowany lub roziany nccRRC; - Progresja choroby po wcześniejszym leczeniu NIVO	Monoterapii NIVO 240 mg Q2W do 12 mies. [N= 41]	ReT: NIVO+IPI [N=41]	<table><tr><td colspan="2">Skuteczność kliniczna:</td></tr><tr><td> % ORR (CR+PR) wyniósł 10%; % DCR (CR+PR+SD) po 6 mies. wynosi 45% (95%CI: 34; 56); - Mediana PFS w mies.: 2,6 (95%CI: 2,2; 3,8) 6 mies. PFS: 25% (95%CI: 13; 39); 12 mies. PFS: 14%; - Czas do przerwania leczenia w miesiącach: 2,1. </td><td></td></tr><tr><td colspan="2">Bezpieczeństwo:</td></tr><tr><td> - Ciężkie zdarzenia niepożądane: 68%; - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane): 34%; - Zakłócenia w dawkowaniu lub przerwanie terapii z powodu toksyczności leczenia: 27%. </td><td></td></tr></table>	Skuteczność kliniczna:		% ORR (CR+PR) wyniósł 10%; % DCR (CR+PR+SD) po 6 mies. wynosi 45% (95%CI: 34; 56); - Mediana PFS w mies.: 2,6 (95%CI: 2,2; 3,8) 6 mies. PFS: 25% (95%CI: 13; 39); 12 mies. PFS: 14%; - Czas do przerwania leczenia w miesiącach: 2,1.		Bezpieczeństwo:		- Ciężkie zdarzenia niepożądane: 68%; - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane): 34%; - Zakłócenia w dawkowaniu lub przerwanie terapii z powodu toksyczności leczenia: 27%.																							
Skuteczność kliniczna:																																			
% ORR (CR+PR) wyniósł 10%; % DCR (CR+PR+SD) po 6 mies. wynosi 45% (95%CI: 34; 56); - Mediana PFS w mies.: 2,6 (95%CI: 2,2; 3,8) 6 mies. PFS: 25% (95%CI: 13; 39); 12 mies. PFS: 14%; - Czas do przerwania leczenia w miesiącach: 2,1.																																			
Bezpieczeństwo:																																			
- Ciężkie zdarzenia niepożądane: 68%; - Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem (działania niepożądane): 34%; - Zakłócenia w dawkowaniu lub przerwanie terapii z powodu toksyczności leczenia: 27%.																																			
WNIOSKI: ☐ Dodanie ipilimumabu do niwolumabu u pacjentów, u których choroba nie jest wystraszająco kontrolowana w ramach leczenia NIVO może przynosić korzyści w zakresie odsetka obiektywnych odpowiedzi, kontroli klinicznej choroby, jak również dłuższego przeżyciawolnego od progresji choroby. Niemniej jednak autorzy badania podkreślają, iż niniejsze korzyści kliniczne stwierdzone u chorych na rzadkie warianty raka nerkowokomórkowego są ograniczone, dlatego istnieje potrzeba identyfikacji predykcyjnych biomarkerów predykcyjnych.																																			

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; RCC - raka nerkowokomórkowy; nccRCC - niejasnokomórkowy rak nerki (ang. non-clear cell renal cell carcinoma); ccRCC - jasnokomórkowy rak nerki (ang. clear cell renal cell carcinoma); ORR- wskaźnik obiektywnej odpowiedzi na leczenie (CR+PR); DCR - wskaźnik kontroli klinicznej choroby (CR+PR+SD); CR - odpowiedź całkowita; PR - odpowiedź częściowa; SD - stabilizacja choroby; PD - progresja choroby; OS- przeżycie całkowite; PFS - przeżycie wolne od progresji choroby; irAE - działania niepożądane zależne od immunomodulacyjnego mechanizmu działania leku ; TRAE - działania niepożądane związane z leczeniem; AE - zdarzenia niepożądane; ReT/ReC- wznowienie leczenia; ICIs - inhibitory punktów kontrolnych układu immunologicznego; anty-PD-(L)-1 - leki będące inhibitorami receptora PD-1 (liganda dla receptora PD-1) jako punktu kontrolnego układu immunologicznego; CLTA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4) - białko 4 na powierzchni cytotoksycznych limfocytów T jako cel dla inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego – takich jak ipilimumab; IPI – ipilimumab; pts. -pacient/ów; NIVO-nivolumab; ATEZO - atezolizumab; KABO - kabozantyniv; TIVO -tiwozanib.

Piśmiennictwo

1. Dane dostępne na stronie: <https://www.zwrotnikraka.pl/nowy-serwis-immuno-onkologia-nowotworow/> (data dostępu 17.09.2024r.).
2. Dane dostępne na stronie: Immuno-Onkologia.pl.-Nowa Strategia leczenia nowotworów: <https://immuno-onkologia.pl/na-czym-polega-immunoterapia-raka/> (data dostępu 17.09.2024r.).
3. Dane dostępne na stronie: <https://alivia.org.pl/wiedza-o-raku/immunoonkologia-przelom-w-leczeniu-nowotworow/> (data dostępu 17.09.2024r.).
4. Dane dostępne na stronie: <https://immuno-onkologia.pl/relatlimab-terapia/> (data dostępu 17.12.2024r.).
5. Dane dostępne na stronie: <https://ecpc.org/wp-content/uploads/2019/08/ECPC-Immuno-Oncology-Polish-Guide.pdf> (data dostępu 17.09.2024r.).
6. Dane dostępne na stronie: <https://immuno-onkologia.pl/immunoterapia-nowotworow-w-2015-roku-trendy-k-tore-trzeba-zapamietac/> (data dostępu 17.09.2024r.).
7. Dane dostępne na stronie: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230220158221/anx_158221_pl.pdf (data dostępu 17.12.2024r.).
8. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Rutkowski P, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Queirolo P, Dummer R, Butler MO, Hill AG, Postow MA, Gaudy-Marqueste C, Medina T, Lao CD, Walker J, Márquez-Rodas I, Haanen JBAG, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Sandhu S, Lebbé C, Ascierto PA, Long GV, Ritchings C, Nassar A, Askelson M, Benito MP, Wang W, Hodi FS, Larkin J; CheckMate 067 Investigators. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2024 Sep 15.
9. Michielin O, Lalani AK, Robert C, Sharma P, Peters S. Defining unique clinical hallmarks for immune checkpoint inhibitor-based therapies. *J Immunother Cancer*. 2022 Jan;10(1):e003024. doi: 10.1136/jitc-2021-003024.
10. Knetki-Wróblewska M, Chmielewska I, Wojas-Krawczyk K., Krzakowski M. Rechallenge of immunotherapy in non-small cell lung cancer patients – navigating indications and evolving perspectives. *Oncology in Clinical Practice*. 2024. P. null. DOI 10.5603/ocp.98328.
11. Bournon M. et al. Using Clinical Characteristics to Guide Treatment of Recurrent RCC After Adjuvant Pembrolizumab. January 10, 2024r. <https://dailynews.ascopubs.org/doi/using-clinical-characteristics-guide-treatment-recurrent-rcc-after-adjuvant>.
12. Duchnowska R. Pseudoprogression during immunotherapy of cancers. *Oncol Clin Pract* 2017; 13: 57–60. DOI: 10.5603/OCP.2017.0009.
13. Bhatia S, Tykodi SS, Thompson JA. Treatment of metastatic melanoma: an overview. *Oncology (Williston Park)*. 2009 May;23(6):488-96.
14. Sood S, Jayachandiran R, Pandey S. Current Advancements and Novel Strategies in the Treatment of Metastatic Melanoma. *Integr Cancer Ther*. 2021 Jan-Dec; 20:1534735421990078.
15. Rutkowski, P., Wysocki, P. J., Nasierowska-Guttmeier, A., Jeziorski, A., Wysocki, W. M., Kalinka-Warzechowska, E., & Koseta-Paterczyk, Fl. et al. Cutaneous melanomas. *Oncology in Clinical Practice*, 16(4), 2020
16. Jakóbiński M. Immunologia czerniaka. *Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia*. 2003;7(8).
17. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2025 r., <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-grudnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-stycznia-2025-r> data dostępu: 17.12.2024.
18. Krzakowski, M., Jassem, J., Antczak, A., Błasińska, K., & Woźniowski M. (2022). Nowotwory klatki piersiowej. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 8(1), 1-41.
19. Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, Levitan N, Gressot L, Vincent M, Burkes R, Coughlin S, Kim Y, Berille J. Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000 May;18(10):2095-103

20. Wysocki, P. J., Chłosta, P., Chrzan, R., Czech, A. K., Gronostaj, K., Konopka, K., ... & Żołnierek, J. (2022). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w raku nerkowokomórkowym—aktualizacja. *Onkol Prakt Klin Edu*, 8(6), 424-457.
21. Sammarco, E., Manfredi, F., Nuzzo, A., Ferrari, M., Bonato, A., Salfi, A., Serafin, D., Zatterli, L., Antonuzzo, A. and Galli, L. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge in Renal Cell Carcinoma: Current Evidence and Future Directions. *Cancers (Basel)*. 2023. 15(12)
22. PTOK 2022, http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/zalecenia_PTOK_tom1_07_1_Zalecenia_postepowania_diagnostyczno-terapeutycznego_w_raku_nerkowokomorkowym_20220527.pdf (data dostępu 19.09.2024r.)
23. Kluger HM, Tawbi HA, Ascierto ML, et al. Defining tumor resistance to PD-1 pathway blockade: recommendations from the first meeting of the SITC Immunotherapy Resistance Taskforce. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2020;8:e000398. doi: 10.1136/jitc-2019-000398.
24. Kluger et al. SITC consensus definitions for resistance to combinations of immune checkpoint inhibitors, *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2023;11:e005921.
25. Charakterystyka produktu leczniczego <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/opdivo>.
26. Benjamin T. Berger. Treatment of Recurrent Metastatic Renal Cell Carcinoma After Adjuvant Immunotherapy. *Kidney Cancer Journal* 20 (4), Dec 2022. Ansell SM et al. Poster presentation at the 10th International Symposium on Hodgkin Lymphoma (ISHL); October 22–25, 2016; Cologne, Germany. Abstract 583/P090.
27. <https://www.sitcancer.org/home>
28. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, Bingham CO 3rd, Brogdon C, Dadu R, Hamad L, Kim S, Lacouture ME, LeBoeuf NR, Lenihan D, Onofrei C, Shannon V, Sharma R, Silk AW, Skondra D, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Wiley K, Kaufman HL, Ernstoff MS; Society for Immunotherapy of Cancer Toxicity Management Working Group. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer*. 2017 Nov 21;5(1):95.
29. Jansen YJL et al. *Ann Oncol*. 2019;30:1154–1161. 3. Gaj Levra M et al. Mini-oral presentation at the World Conference on Lung Cancer Annual Meeting; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain. MA07.06. Abstract 1281.
30. Gaj Levra M et al. Mini-oral presentation at the World Conference on Lung Cancer Annual Meeting; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain. MA07.06. Abstract 1281
31. Santini F et al. *Cancer Immunol Res*. 2018;6:1093–1099. 5. Gobbi E et al. Mini-oral presentation at the World Conference on Lung Cancer Annual Meeting; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain. MA07.05.
32. Gobbi E et al. Mini-oral presentation at the World Conference on Lung Cancer Annual Meeting; September 7–10, 2019; Barcelona, Spain. MA07.05
33. Ascierto PA et al. *J Transl Med*. 2014;12:116.
34. Cabezas-Camarero S et al. *Anticancer Drug*. 2019;30:149–152.
35. Watanabe H et al. *Jpn J Clin Oncol*. 2019. doi: 10.1093/jjco/hyz066. 11. Anastasopoulou A et al. *J Immunother*. 2018;41:164–167.
36. Anastasopoulou A et al. *J Immunother*. 2018;41:164–167
37. Niglio SA et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Virtual Annual Meeting; May 29–31, 2020. Abstract 5039. 13. Hepner A et al. *European Journal of Cancer*. 2021;153:213–222.
38. Hepner A et al. *European Journal of Cancer*. 2021;153:213–222.
39. Fujii Y et al. *Intern Med*. 2018;57:1173–1176.
40. Nishino M et al. *Clin Cancer Res*. 2016;22:6051–6060.
41. Vogel A et al. *Cancer Treat Rev*. 2017;59:54–60.
42. Rutkowski, P., Wysocki, P. J., Kozak, K., Nasierowska-Guttmejer, A., Jeziorski, A., Wysocki, W. M., ... & Krzakowski, M. (2022). Postępowanie diagnostyczno-terapeutyczne u chorych na czerniaki—zalecenia ekspertów. *Onkologia w Praktyce Klinicznej-Edukacja*, 8(6), 387-423.
43. Swetter, S. M., Johnson, D., Albertini, M. R., Barker, C. A., Bateni, S., Baumgartner, J., ... & Espinosa, S. (2024). NCCN guidelines® insights: Melanoma: Cutaneous, version 2.2024: Featured updates to the NCCN guidelines. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*, 22(5), 290-298.
44. Pavlick, A. C., Ariyan, C. E., Buchbinder, E. I., Davar, D., Gibney, G. T., Hamid, O., ... & Sullivan, R. J. (2023). Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of melanoma,

version 3.0. Journal for immunotherapy of cancer, 11(10).

45. Seth, R., Agarwala, S. S., Messersmith, H., Alluri, K. C., Ascierto, P. A., Atkins, M. B., ... & Weber, J. (2023). Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline update. *Journal of Clinical Oncology*, 41(30), 4794-4820.
46. Amaral T. et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 14 Novemeber 22024.
47. Riely GJ at. el. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 4.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024 May;22(4):249-274. doi: 10.6004/jnccn.2204.0023. PMID: 38754467.
48. Govindan, R., Aggarwal, C., Antonia, S. J., Davies, M., Dubinett, S. M., Ferris, A., ... & Herbst, R. S. (2022). Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immunotherapy for the treatment of lung cancer and mesothelioma. *Journal for immunotherapy of cancer*, 10(5).
49. Jaiyesimi, I. A., Leighl, N. B., Ismaila, N., Alluri, K., Florez, N., Gadgeel, S., ... & Patel, J. D. (2024). Therapy for stage IV non-small cell lung cancer with driver alterations: ASCO living guideline, version 2023.3. *Journal of clinical oncology*, 42(11), e1-e22.
50. Hendriks LE et al. Non-oncogene addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023. S0923-7534(22)04785-8.
51. Motzer R.J. at al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). *Kidney Cancer* version 2.2025 - September 6, 2024.
52. Rini BI et al. The society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer*. 2019;7:354.
53. Rathmell, W. K., Rumble, R. B., Van Veldhuizen, P. J., Al-Ahmadie, H., Enamekhoo, H., Hauke, R. J., ... & Singer, E. A. (2022). Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *Journal of Clinical Oncology*, 40(25), 2957-2995.
54. Powles, T., Albiges, L., Bex, A., Comperat, E., Grünwald, V., Kanesvaran, R., & Gillessen, S. (2024). Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*.
55. Liu SJ, Yan LJ, Wang HC, Ding ZN, Liu H, Zhang X, Pan GQ, Han CL, Tian BW, Yang XR, Tan SY, Dong ZR, Wang DX, Yan YC, Li T. Safety, efficacy, and survival outcomes of immune checkpoint inhibitors rechallenge in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist*. 2024 Jun 28;oyae134.
56. Perdyan A, Sobocki BK, Balihodzic A, Dąbrowska A, Kacperczyk J, Rutkowski J. The Effectiveness of Cancer Immune Checkpoint Inhibitor Retreatment and Rechallenge- A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 4;15(13):3490.
57. Feng Y, Tao Y, Chen H, Zhou Y, Tang L, Liu C, Hu X, Shi Y. Efficacy and safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Thorac Cancer*. 2023 Sep;14(25):2536-2547.
58. Cai Z, Zhan P, Song Y, Liu H, Lv T. Safety and efficacy of retreatment with immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2022 Aug;11(8):1555-1566.
59. Hu H, Wang K, Jia R, Zeng ZX, Zhu M, Deng YL, Xiong ZJ, Tang JN, Xie H, Wang Y, Zhang P, Zhou J. Current Status in Rechallenge of Immunotherapy. *Int J Biol Sci*. 2023 May 7;19(8):2428-2442
60. Haanen J, Ernstoff M, Wang Y, Menzies A, Puzanov I, Grivas P, Larkin J, Peters S, Thompson J, Obeid M. Rechallenge patients with immune checkpoint inhibitors following severe immune-related adverse events: review of the literature and suggested prophylactic strategy. *J Immunother Cancer*. 2020 Jun;8(1):e000604.
61. ussein A. Tawbi et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) vs NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma (RELATIVITY-047): Overall survival (OS) and melanoma-specific survival (MSS) outcomes at 3 years.. *JCO* 42, 9524-9524(2024).
62. Owen CN, Shoushtari AN, Chauhan D, Palmieri DJ, Lee B, Rohaan MW, Mangana J, Atkinson V, Zaman F, Young A, Hoeller C, Hersey P, Dummer R, Khattak MA, Millward M, Patel SP, Haydon A, Johnson DB, Lo S, Blank CU, Sandhu S, Carlino MS, Larkin JMG, Menzies AM, Long GV. Management of early melanoma recurrence despite adjuvant anti-PD-1 antibody therapy - *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1075-1082
63. Ascierto PA, Lipson EJ, Dummer R, Larkin J, Long GV, Sanborn RE, Chiarion-Sileni V, Dréno B, Dalle S, Schadendorf D, Callahan MK, Nyakas M, Atkinson V, Gomez-Roca CA, Yamazaki N, Tawbi HA, Sarkis N, Warad D, Dolfi S, Mitra P, Suryawanshi S, Grob JJ. Nivolumab and Relatlimab in Patients With Advanced Melanoma That Had

- Progressed on Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy: Results From the Phase I/IIa RELATIVITY-020 Trial. *J Clin Oncol*. 2023 May 20;41(15):2724-2735. doi: 10.1200/JCO.22.02072. Epub 2023 Feb 13.
64. Luke JJ, Ascierto PA, Khattak MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, Spagnolo F, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, Kirkwood JM, Robert C, Grob JJ, de Galitiis F, Schadendorf D, Carlino MS, Wu XL, Fukunaga-Kalabis M, Krepler C, Eggermont AMM, Long GV. Pembrolizumab Versus Placebo as Adjuvant Therapy in Resected Stage IIB or IIC Melanoma: Final Analysis of Distant Metastasis-Free Survival in the Phase III KEYNOTE-716 Study. *J Clin Oncol*. 2024 May 10;42(14):1619-1624.
 65. Bhave P, Pallan L, Long GV, Menzies AM, Atkinson V, Cohen JV, Sullivan RJ, Chiarion-Sileni V, Nyakas M, Kahler K, Hauschild A, Plummer R, Trojaniello C, Ascierto PA, Zimmer L, Schadendorf D, Allayous C, Lebbe C, Maurichi A, Santinami M, Roy S, Robert C, Lesimple T, Patel S, Versluis JM, Blank CU, Khattak A, Van der Westhuizen A, Carlino MS, Shackleton M, Haydon A. Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *Br J Cancer*. 2021 Feb;124(3):574-580
 66. Nardin C, Hennemann A, Diallo K, Funck-Brentano E, Puzenat E, Heidelberger V, Jeudy G, Samimi M, Lesage C, Boussemart L, Peuvrel L, Rouanet J, Brunet-Possenti F, Gerard E, Seris A, Jouary T, Saint-Jean M, Puyraveau M, Saiag P, Aubin F. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Rechallenge in Advanced Melanoma Patients' Responders to a First Course of ICI: A Multicenter National Retrospective Study of the French Group of Skin Cancers (Groupe de Cancérologie Cutanée, GCC). *Cancers (Basel)*. 2023 Jul 10;15(14):3564.
 67. Bowyer, S., Prithviraj, P., Lorigan, P. et al. Efficacy and toxicity of treatment with the anti-CTLA-4 antibody ipilimumab in patients with metastatic melanoma after prior anti-PD-1 therapy. *Br J Cancer* 114, 1084–1089 (2016).
 68. Fujisawa, Yasuhiro et al. Retrospective study of advanced melanoma patients treated with ipilimumab after nivolumab: Analysis of 60 Japanese patients. *Journal of Dermatological Science*, Volume 89, Issue 1, 60 – 66.
 69. Jansen, Y.J.L. et al. Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: clinical outcomes in advanced melanoma. *Annals of Oncology*, Volume 30, Issue 7, 1154 – 1161.
 70. Tétu, Pauline et al. Benefit of the nivolumab and ipilimumab combination in pretreated advanced melanoma. *European Journal of Cancer*, Volume 93, 147 – 149.
 71. Chapman PB, Jayaprakasam VS, Panageas KS, Callahan M, Postow MA, Shoushtari AN, Wolchok JD, Betof Warner A. Risks and benefits of reinduction ipilimumab/nivolumab in melanoma patients previously treated with ipilimumab/nivolumab. *J Immunother Cancer*. 2021 Oct;9(10):e003395.
 72. Li M, Sack JS, Rahma OE, Hodi FS, Zucker SD, Grover S. Outcomes after resumption of immune checkpoint inhibitor therapy after high-grade immune-mediated hepatitis. *Cancer*. 2020 Dec 1;126(23):5088-5097.
 73. Shah, Payal; Punekar, Salman R.; Pavlick, Anna C. Response to immune checkpoint inhibitor rechallenge after high-grade immune related adverse events in patients with advanced melanoma. *Melanoma Research* 31(3):p 242-248, June 2021.
 74. Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, Bajwa R, Momtaz P, Callahan MK, Wolchok JD, Postow MA, Chapman PB. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15):1655-1663
 75. VanderWalde A, Bellasea SL, Kendra KL, Khushalani NI, Campbell KM, Scumpia PO, Kuklinski LF, Collichio F, Sosman JA, Ikeguchi A, Victor AI, Truong TG, Chmielowski B, Portnoy DC, Chen Y, Margolin K, Bane C, Dasanu CA, Johnson DB, Eroglu Z, Chandra S, Medina E, Gonzalez CR, Baselga-Carretero I, Vega-Crespo A, Garcilazo IP, Sharon E, Hu-Lieskovan S, Patel SP, Grossmann KF, Moon J, Wu MC, Ribas A. Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat Med*. 2023 Sep;29(9):2278-2285.
 76. VanderWalde A et al. Oral presentation at the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting; April 8–13, 2022; New Orleans, LA, USA. Abstract S1616.
 77. Hepner, Adriana et al. Re-induction ipilimumab following acquired resistance to combination ipilimumab and anti-PD-1 therapy. *European Journal of Cancer*, Volume 153, 213 - 222
 78. Pires da Silva, Ines et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *The Lancet Oncology*, Volume 22, Issue 6, 836 - 847

79. Zimmer L, Apuri S, Eroglu Z, Kottschade LA, Forschner A, Gutzmer R, Schlaak M, Heinzerling L, Krackhardt AM, Loquai C, Markovic SN, Joseph RW, Markey K, Utikal JS, Weishaupt C, Goldinger SM, Sondak VK, Zager JS, Schadendorf D, Khushalani NI. Ipilimumab alone or in combination with nivolumab after progression on anti-PD-1 therapy in advanced melanoma. *Eur J Cancer*. 2017 Apr;75:47-55.
80. McKay RR, McGregor BA, Xie W, Braun DA, Wei X, Kyriakopoulos CE, Zakharia Y, Maughan BL, Rose TL, Stadler WM, McDermott DF, Harshman LC, Choueiri TK. Optimized Management of Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Renal Cell Carcinoma: A Response-Based Phase II Study (OMNIVORE). *J Clin Oncol*. 2020 Dec 20;38(36):4240-4248.
81. Grimm M- O et al. Poster presentation at 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 4-8, 2021. Abstract 4576.
82. Gedye C et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Genitourinary Cancers Symposium; February 11–13, 2021. Abstract 325.
83. Gedye C et al. Poster presentation at 2021 American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 4-8, 2021. Abstract 4565.
84. ClinicalTrials.gov. NCT03177239.
85. UNISO.N. ANZUP Cancer Trials Group Limited. <https://anzup.org.au/clinical-trial/unison>. All URLs accessed June 2022.
86. Choueiri TK, Kluger H, George S, Tykodi SS, Kuzel TM, Perets R, Nair S, Procopio G, Carducci MA, Castonguay V, Folefac E, Lee CH, Hotte SJ, Miller WH Jr, Saggi SS, Lee CW, Desilva H, Bhagavatheeswaran P, Motzer RJ, Escudier B. FRACTION-RCC: nivolumab plus ipilimumab for advanced renal cell carcinoma after progression on immuno-oncology therapy. *J Immunother Cancer*. 2022 Nov;10(11)
87. Choueiri TK, Albiges L, Barthélémy P, Iacovelli R, Emambux S, Molina-Cerrillo J, Garmezzy B, Barata P, Basu A, Bourlon MT, Moon H, Ratta R, McKay RR, Chehrazhi-Raffle A, Hammers H, Heng DYC, Braendle E, Beckermann KE, McGregor BA, Motzer RJ. Tivozanib plus nivolumab versus tivozanib monotherapy in patients with renal cell carcinoma following an immune checkpoint inhibitor: results of the phase 3 TiNivo-2 Study. *Lancet*. 2024 Oct 5;404(10460):1309-1320. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01758-6. Epub 2024 Sep 13. Erratum in: *Lancet*. 2024 Oct 26;404(10463):1644.
88. Pal SK, Albiges L, Tomczak P, Suárez C, Voss MH, de Velasco G, Chahoud J, Mochalova A, Procopio G, Mahammed H, Zengerling F, Kim C, Osawa T, Angel M, Gupta S, Khan O, Bergthold G, Liu B, Kalaitzidou M, Huseni M, Scheffold C, Powles T, Choueiri TK. Atezolizumab plus cabozantinib versus cabozantinib monotherapy for patients with renal cell carcinoma after progression with previous immune checkpoint inhibitor treatment (CONTACT-03): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):185-195. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00922-4. Epub 2023 Jun 5
89. Atkins MB, Jegede OA, Haas NB, McDermott DF, Bilen MA, Stein M, Sosman JA, Alter R, Plimack ER, Ornstein M, Hurwitz M, Peace DJ, Signoretti S, Denize T, Cimadamore A, Wu CJ, Braun D, Einstein D, Catalano PJ, Hammers H. Phase II Study of Nivolumab and Salvage Nivolumab/Ipilimumab in Treatment-Naive Patients With Advanced Clear Cell Renal Cell Carcinoma (HCRN GU16-260-Cohort A). *J Clin Oncol*. 2022 Sep 1;40(25):2913-2923.
90. Vauchier C, Auclin E, Barthélémy P, Carril-Ajuria L, Ryckewaert T, Borchellini D, Castel-Ajgal Z, Bennamoun M, Campedel L, Thiery-Vuillemin A, Coquan E, Crouzet L, Berdah JF, Chevreau C, Ratta R, Fléchon A, Lefort F, Albiges L, Gross-Goupil M, Vano YA, Thibault C, Oudard S. REchallenge of NIVolumab (RENIVO) or Nivolumab-Ipilimumab in Metastatic Renal Cell Carcinoma: An Ambispective Multicenter Study. *J Oncol*. 2022 Feb 18;2022.
91. Bains S, Kalsekar A, Amiri KI, Weiss J. Real-World Treatment Patterns and Outcomes Among Patients With Metastatic NSCLC Previously Treated With Programmed Cell Death Protein-1/Programmed Death-Ligand 1 Inhibitors. *JTO Clin Res Rep*. 2022 Jan 1;3(2):100275.
92. Fujisaki T. et al. The Prognostic Significance of the Continuous Administration of Anti-PD-1 Antibody via Continuation or Rechallenge After the Occurrence of Immune-Related Adverse Events. *Front Oncol*. 2021;11:704475.
93. Gaj Levra, Matteo et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. *Lung Cancer*, Volume 140, 99 – 106.
94. Waterhouse DM, Garon EB, Chandler J, McCleod M, Hussein M, Jotte R, Horn L, Daniel DB, Keogh G, Creelan B, Einhorn LH, Baker J, Kasbari S, Nikolinakos P, Babu S, Couture F, Leighl NB, Reynolds C, Blumenschein G Jr,

- Gunuganti V, Li A, Aanur N, Spigel DR. Continuous Versus 1-Year Fixed-Duration Nivolumab in Previously Treated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: CheckMate 153. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3863-3873.
95. Gobbini, Elisa et al. Immune Checkpoint Inhibitors Rechallenge Efficacy in Non-Small-Cell Lung Cancer Patients. *Clinical Lung Cancer*, Volume 21, Issue 5, e497 - e510
96. Akamatsu H, Teraoka S, Takamori S, Miura S, Hayashi H, Hata A, Toi Y, Shiraishi Y, Mamesaya N, Sato Y, Furuya N, Oyanagi J, Koh Y, Misumi T, Yamamoto N, Nakagawa K. Nivolumab Retreatment in Non-Small Cell Lung Cancer Patients Who Responded to Prior Immune Checkpoint Inhibitors and Had ICI-Free Intervals (WJOG9616L). *Clin Cancer Res*. 2022 Jun 28;28(15):OF1-OF7.
97. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leal TA, Riess JW, Jensen E, Zhao B, Pietanza MC, Brahmer JR. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score ≥ 50 . *J Clin Oncol*. 2021 Jul 20;39(21):2339-2349. doi: 10.1200/JCO.21.00174.
98. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, Cho BC, Perez-Gracia JL, Han JY, Arvis CD, Majem M, Forster MD, Monnet I, Novello S, Szalai Z, Gubens MA, Su WC, Ceresoli GL, Samkari A, Jensen EH, Lubiniecki GM, Baas P. Long-Term Outcomes and Retreatment Among Patients With Previously Treated, Programmed Death-Ligand 1 -Positive, Advanced Non - Small-Cell Lung Cancer in the KEYNOTE-010 Study. *J Clin Oncol*. 2020 May 10;38(14):1580-1590. doi: 10.1200/JCO.19.02446.
99. de Castro G Jr, Kudaba I, Wu YL, Lopes G, Kowalski DM, Turna HZ, Caglevic C, Zhang L, Karaszewska B, Lak-tionov KK, Srimuninnimit V, Bondarenko I, Kubota K, Mukherjee R, Lin J, Souza F, Mok TSK, Cho BC. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer and Programmed Death Ligand-1 Tumor Proportion Score $\geq 1\%$ in the KEYNOTE-042 Study. *J Clin Oncol*. 2023 Apr 10;41(11):1986-1991. doi: 10.1200/JCO.21.02885.
100. Sun L, Bleiberg B, Hwang WT, Marmarelis ME, Langer CJ, Singh A, Cohen RB, Mamtani R, Aggarwal C. Association Between Duration of Immunotherapy and Overall Survival in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *JAMA Oncol*. 2023 Aug 1;9(8):1075-1082.
101. Xu Z, Hao X, Yang K, Wang Q, Wang J, Lin L, Teng F, Li J, Xing P. Immune checkpoint inhibitor rechallenge in advanced or metastatic non-small cell lung cancer: a retrospective cohort study. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2022 Nov;148(11):3081-3089.
102. Xu 2023: Xu, M., Hao, Y., Shi, Z. et al. Efficacy of rechallenge immunotherapy after immune monotherapy resistance in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 149, 17987–17995 (2023). <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05490-8>
103. Feng, J., Chen, X., Wei, J., Weng, Y., Wang, J., Wang, T., Song, Q. and Min, P. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitor rechallenge in advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Sci Rep*. 2024. 14(1):2315.
104. Torasawa M, Yoshida T, Takeyasu Y, Shimoda Y, Tateishi A, Matsumoto Y, Masuda K, Shinno Y, Okuma Y, Goto Y, Horinouchi H, Yamamoto N, Takahashi K, Ohe Y. Disease progression status during initial immune checkpoint inhibitor (ICI) affects the clinical outcome of ICI retreatment in advanced non-small cell lung cancer patients. *Cancer Med*. 2023 Jun;12(11):12388-12401.
105. Yan X, Zhao L, Wu F, Shen B, Zhou G, Feng J, Yue C, Zhu J, Yu S. Efficacy and safety analysis of immune checkpoint inhibitor rechallenge therapy in locally advanced and advanced non-small cell lung cancer: a retrospective study. *J Thorac Dis*. 2024 Mar 29;16(3):1787-1803. doi: 10.21037/jtd-23-1767.
106. UCHWAŁA Nr 5/2024/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA w sprawie przyjęcia okresowego Sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2023 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52024iv,6655.html>.
107. UCHWAŁA Nr 16/2023/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 26 czerwca 2023 r. w sprawie przyjęcia rocznego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za 2022 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-162023iv,6635.html>.
108. UCHWAŁA Nr 3/2022/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 16 marca 2022 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2021 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32022iv,6592.html>.

109. UCHWAŁA Nr 5/2021/IV RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 12 marca 2021 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2020 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-52021iv,6555.html>.
110. Uchwała Nr 6/2020/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 20 marca 2020 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2019 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-62020iii,6527.html>.
111. UCHWAŁA Nr 3/2019/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 15 marca 2019 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2018 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-32019iii,6478.html>.
112. UCHWAŁA Nr 2/2018/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 7 marca 2018 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2017 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-22018iii,6438.html>.
113. UCHWAŁA Nr 4/2017/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 14 marca 2017 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2016 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42017iii,6410.html>.
114. UCHWAŁA Nr 7/2016/III RADY NARODOWEGO FUNDUSZU ZDROWIA z dnia 11 marca 2016 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2015 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-72016iii,6383.html>.
115. Uchwała Nr 4/2015/II Rady Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 17 marca 2015 r. w sprawie przyjęcia okresowego sprawozdania z działalności Narodowego Funduszu Zdrowia za IV kwartał 2014 r. <https://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/uchwaly-rady-nfz/uchwala-nr-42015ii,6343.html>.

Notatki

Notatki

