

Neželjene reakcije inhibitora imunskih kontrolnih tačaka i ciljane terapije u lečenju melanoma

Milijana Miljković, Bojana Cikota Aleksić, Aleksandra Kovačević, Lidija Kandolf, Branko Dujović, Tatjana Radević, Viktorija Dragojević Simić

Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije
Univerziteta odbrane

ReDiMEL projekat Fonda za nauku

XVII Nedelja bolničke klinicke farmakologije

Sekcija za kliničku farmakologiju “dr Srdjan Djani Marković”

Srpsko lekarsko društvo

27-28 decembar 2025

Nacionalni simpozijum



Inhibitori imunskih kontrolnih tačaka

- Savremeni pristup u lečenju malignih bolesti
- Njihova efikasnost je zasnovana na modulaciji imunskog odgovora – blokadom signalnih puteva koji ograničavaju aktivnost T limfocita čime se podstiče ponovna aktivacija imunskog sistema i prepoznavanje tumorskih ćelija.
- PD-1: pembrolizumab, nivolumab
- CTLA-4: ipilimumab

Ciljana terapija

- Efikasnost je zasnovana na selektivnom inhibiranju signalnih puteva koji regulišu proliferaciju ćelija, čime se postiže kontrola tumorskog rasta i produžava ukupno preživljavanje.
- BRAF inhibitori: dabrafenib, vemurafenib
- MEK inhibitori: trametinib, kobimetinib
- Kombinovana terapija BRAF/MEK inhibitorima – smanjen rizik od razvoja rezistencije i poboljšanje terapijskog odgovora

Inhibitori imunskih kontrolnih tačaka - indikacije

Pembrolizumab

- Kao monoterapija, je indikovano za lečenje uznapredovalog melanoma, kao i za adjuvantno lečenje melanoma stadijuma IIB, IIC ili III

Nivolumab

- Indikovano je kao monoterapija ili u kombinaciji sa ipilimumabom za lečenje uznapredovalog melanoma i kao monoterapija za adjuvantno lečenje melanoma stadijuma IIB ili IIC

Ipilimumab

- indikovano kao monoterapija ili u kombinaciji sa nivolumabom za lečenje uznapredovalog melanoma

BRAF/MEK inhibitori - indikacije

Dabrafenib

- indikovano kao monoterapija ili u kombinaciji sa trametinibom odraslih pacijenata sa inoperabilnim ili metastatskim melanomom sa BRAF V600 mutacijom, kao i za adjuvantno lečenje odraslih pacijenata sa melanomom stadijuma III sa BRAF V600 mutacijom, nakon potpune resekcije.

Trametinib

- je indikovano kao monoterapija ili u kombinaciji sa dabrafenibom za lečenje odraslih pacijenata sa inoperabilnim ili metastatskim melanomom sa BRAF V600 mutacijom

Vemurafenib

- indikovano kao monoterapija za lečenje odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom sa pozitivnom BRAF V600 mutacijom

Kobimetinib

- Kobimetinib je indikovano za primenu u kombinaciji sa vemurafenibom za lečenje odraslih pacijenata sa neresektabilnim ili metastatskim melanomom sa BRAF V600 mutacijom

Neželjene reakcije izazvane inhibitorima imunskih kontrolnih tačaka

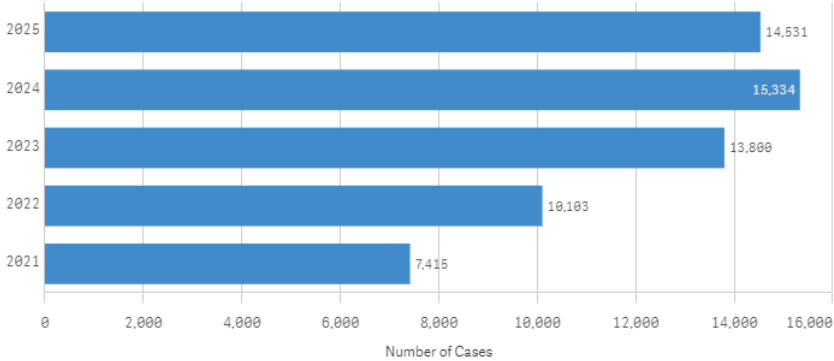
- Lečenje inhibitorima imunoloških kontrolnih tačaka može izazvati imunološki povezane neželjene događaje narušavanjem ravnoteže imunog sistema
- Ove reakcije mogu biti ozbiljne i zahtevati obustavu imunoterapije
- Prethodne studije su pokazale da je pojava imunološki povezanih NRL izazvanih anti PD-1/PD-L1 lekovima povezana sa tipovima tumora i da je nezavisna od doze
- Ove neželjene reakcije se razlikuju od reakcija izazvanih citostaticima ili ciljanom terapijom – dolazi do infiltracije imunih ćelija u zdrava tkiva dovodeći do autoimune toksičnosti
- Dermatološke i gastrointestinalne NRL su najčešće prijavljivane, dok su ređe toksičnosti endokrinog, nervnog sistema i jetre.

Petogodišnji pregled prijavljenih NRL na pembrolizumab prema podacima iz baze FAERS FDA-a

Case Count by Received Year

Category	Number of Cases	Percentage
2025	14,531	23.75%
2024	15,334	25.06%
2023	13,800	22.56%
2022	10,103	16.51%
2021	7,415	12.12%
Totals	61,183	100.00%

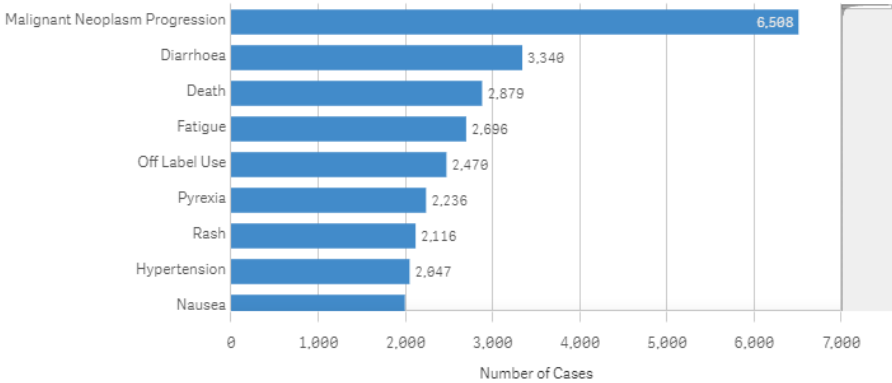
Case Count by Received Year



Case Count by Reaction

Category	Number of Cases	Percentage
Malignant Neoplasm Progression	6,508	10.64%
Diarrhoea	3,340	5.46%
Death	2,879	4.71%
Fatigue	2,696	4.41%
Off Label Use	2,470	4.04%
Pyrexia	2,236	3.65%
Rash	2,116	3.46%
Hypertension	2,047	3.35%
Nausea	1,993	3.26%
Hypothyroidism	1,975	3.23%
Decreased Appetite	1,940	3.17%
Totals	61,183	100.00%

Case Count by Reaction

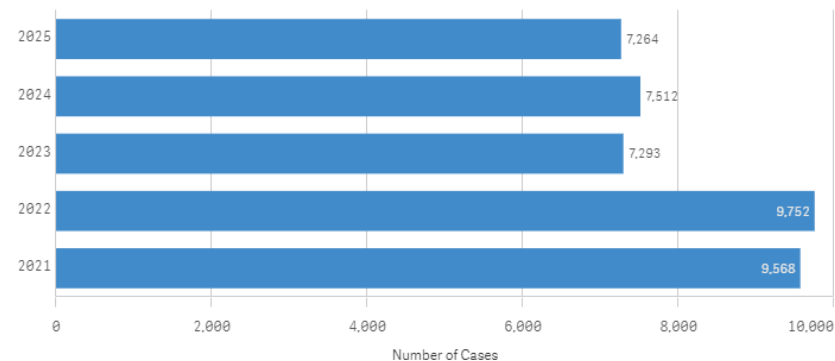


Petogodišnji pregled prijavljenih NRL na nivolumab prema podacima iz baze FAERS FDA-a

Case Count by Received Year

Category	Number of Cases	Percentage
2025	7,264	17.55%
2024	7,512	18.15%
2023	7,293	17.62%
2022	9,752	23.56%
2021	9,568	23.12%
Totals	41,389	100.00%

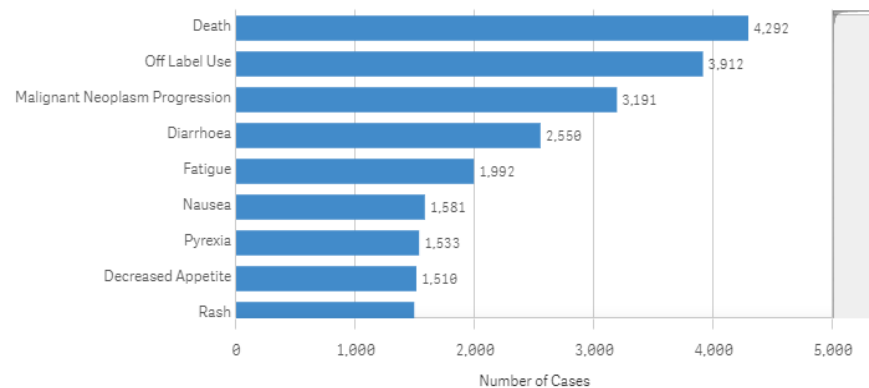
Case Count by Received Year



Case Count by Reaction

Category	Number of Cases	Percentage
Death	4,292	10.37%
Off Label Use	3,912	9.45%
Malignant Neoplasm Progression	3,191	7.71%
Diarrhoea	2,550	6.16%
Fatigue	1,992	4.81%
Nausea	1,581	3.82%
Pyrexia	1,533	3.70%
Decreased Appetite	1,510	3.65%
Rash	1,492	3.60%
Intentional Product Use Issue	1,234	2.98%
Hypothyroidism	1,074	2.59%
Totals	41,389	100.00%

Case Count by Reaction

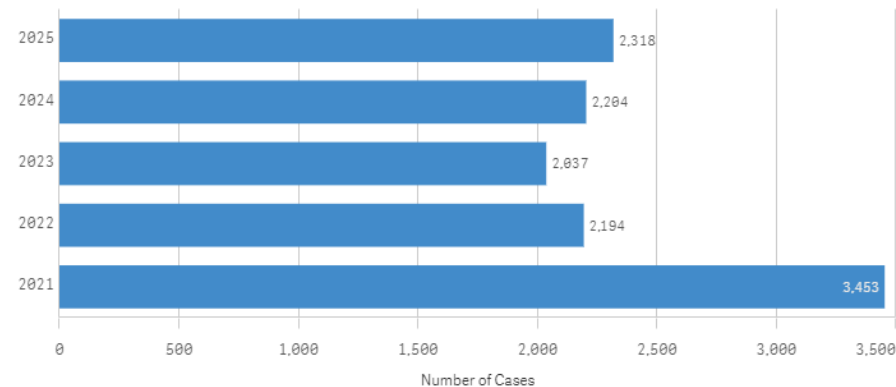


Petogodišnji pregled prijavljenih NRL na ipilimumab prema podacima iz baze FAERS FDA-a

Case Count by Received Year

Category	Number of Cases	Percentage
2025	2,318	18.99%
2024	2,204	18.06%
2023	2,037	16.69%
2022	2,194	17.97%
2021	3,453	28.29%
Totals	12,206	100.00%

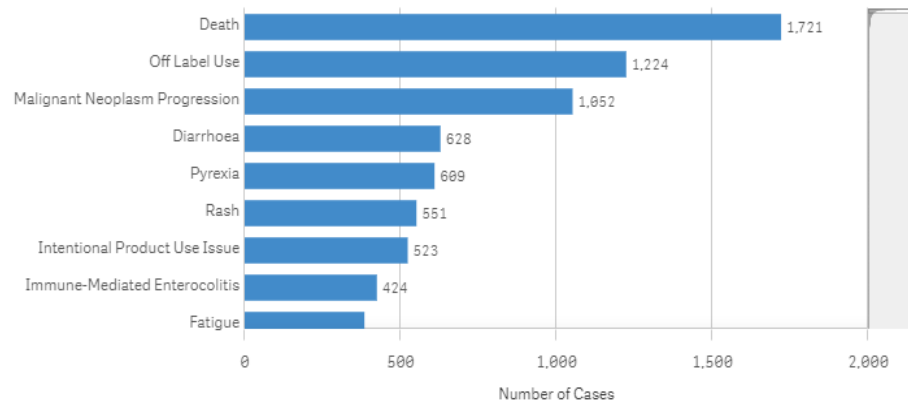
Case Count by Received Year



Case Count by Reaction

Category	Number of Cases	Percentage
Death	1,721	14.10%
Off Label Use	1,224	10.03%
Malignant Neoplasm Progression	1,052	8.62%
Diarrhoea	628	5.15%
Pyrexia	609	4.99%
Rash	551	4.51%
Intentional Product Use Issue	523	4.28%
Immune-Mediated Enterocolitis	424	3.47%
Fatigue	384	3.15%
Decreased Appetite	384	3.15%
Colitis	351	2.88%
Totals	12,206	100.00%

Case Count by Reaction



Neželjene reakcije izazvane ciljanom terapijom

Na BRAF i MEK inhibitore prijavljivane su NRL sledećeg tipa:

- Groznica, umor i periferni edem su veoma česti kod BRAFi+MEKi terapije. Groznica je jedan od glavnih simptoma kod kombinovane terapije i javlja se kod više od polovine pacijenata. Groznica se javlja rano nakon početka lečenja — uglavnom u prve 4 nedelje. Smatra se da do pneumonitisa dovode MEK inhibitori.
- Na koži - papulopustularni osip, svrab, suva koža, gubitak kose, reakcija fotosenzitivnosti, keratinocitna proliferacija i panikulitis, kao i sekundarne neoplazme. Keratinocitne proliferacije, uključujući keratozu pilaris, aktinične keratoze, kožni skvamozno-ćelijski karcinom, keratoakantom i papilom kože, primećene su kod čak 7% pacijenata lečenih BRAFi+MEKi.
- GIT toksičnost se često javlja tokom terapije sa BRAFi+MEKi i uključuje dijareju, mučninu i povraćanje, a može biti praćena bolom u stomaku i gastrointestinalnim krvarenjem. Hepatični NRL se manifestuje kao asimptomatsko povećanje testova funkcije jetre, uglavnom aspartat aminotransferaze (AST), alanin aminotransferaze (ALT) i gama-glutamil transferaze, retko bilirubina.
- Kardiovaskularni neželjeni efekti su opisani za BRAFi i MEKi, uključujući produženje QT intervala, kardiomiopatiju sa smanjenom funkcijom pumpe i hipertenziju.

Petogodišnji pregled prijavljenih NRL na dabrafenib/trametinib u bazi FAERS FDA-a

Cases by Received Year

Case Count by Received Year

Category	Number of Cases	Percentage
2025	4	7.27%
2024	20	36.36%
2023	8	14.55%
2022	3	5.45%
2021	20	36.36%
Totals	55	100.00%

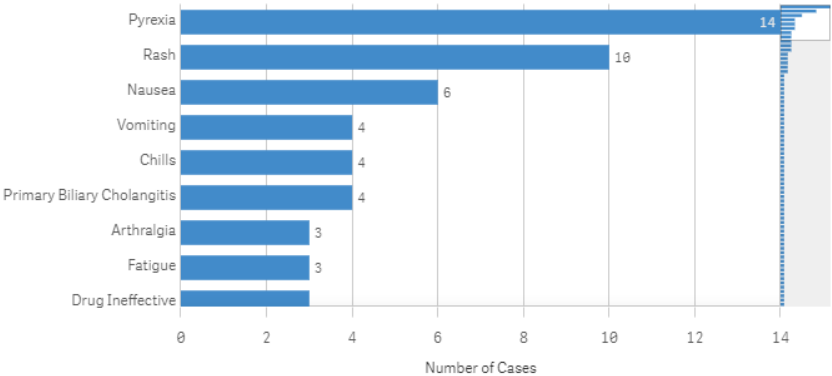
Case Count by Received Year



Case Count by Reaction

Category	Number of Cases	Percentage
Pyrexia	14	25.45%
Rash	10	18.18%
Nausea	6	10.91%
Vomiting	4	7.27%
Chills	4	7.27%
Primary Biliary Cholangitis	4	7.27%
Arthralgia	3	5.45%
Fatigue	3	5.45%
Drug Ineffective	3	5.45%
Malignant Neoplasm Progression	3	5.45%
Cytopenia	3	5.45%
Totals	55	100.00%

Case Count by Reaction



Metodologija

- Sprovedena je retrospektivna studija koja je obuhvatila 95 pacijenata sa melanomom koji su lečeni inhibitorima imunskih kontrolnih tačaka i/ili ciljanom terapijom
- Obuhvaćen je period od januara 2021. do oktobra 2024. godine
- Neželjene reakcije su identifikovane i klasifikovane prema Zajedničkim kriterijumima terminologije za neželjene događaje (CTCAE) verzija 5.0.
- Sve registrovane neželjene reakcije su dostavljene ALIMIS-u i procenjene po težini, očekivanosti i uzročnosti.

Prijavljene neželjene reakcije nastale u toku lečenja melanoma

LEK		pembrolizumab	nivolumab	Nivolumab+ ipilimumab	Dabrafenib+ trametinib	Vemurafenib+ kobimetinib	Ukupno NRL u odnosu na tip
NRL tip/broj/gradus							
Reakcije na koži	br	8	1	2	1	1	13 (30.95%)
	Gradus 1-2	8	1	2	1	0	
	Gradus 3-4	0	0	0	0	1	
Hepatitis	br	4	0	1	/	/	5 (11.9%)
	Gr 1-2	4	0	0			
	Gr 3-4	0	0	1			
Hipo/hipertireoz a	br	4	1	1	1	/	7 (16.67%)
	Gr 1-2	4	1	1	1		
	Gr 3-4	0	0	0	0		
Dijabetes	br	1	2	/	/	/	3 (7.14%)
	Gr 1-2	0	0				
	Gr 3-4	1	2				
Kolitis	br	1	2	1	/	/	4 (9.52%)
	Gr 1-2		0	1			
	Gr 3-4		2	0			
Febrilne reakcije	br	/	/	2	2	/	4 (4.52%)
	Gr 1-2			0	1		
	Gr 3-4			2	1		
Sarcoidosis like reactions	br	1	1	/	/	/	2 (4.76%)
	Gr 1-2	0	1				
	Gr 3-4	0	0				
Tromboemb. događaji	br	2	/	/	/	/	2 (4.76%)
	Gr 1-2	2					
	Gr 3-4	0					
Pneumonitis	br	1	/	/	1	/	2 (4.76%)
	Gr 1-2	0			0		
	Gr 3-4	1			1		
Ukupno NRL u odnosu na lek :		22 (52.38%)	7 (16.67%)	7 (16.67%)	5 (11.9%)	1 (2.38%)	42 (100%)

- Od ukupno 95 pacijenata lečenih u tom periodu, NRL su se ispoljile kod 33 pacijenta, dok su se kod 9 pacijenata javile dve ili više NRL u različitim vremenskim periodima
- Najviše je bilo neželjenih reakcija na pembrolizumab
- U odnosu na tip reakcije, najviše je bilo neželjenih reakcija na koži (30.95%): vitiligo, makulopapular exantema, makulopapular raš, psoriaziformna erupcija, psorijaza, morbus Grover, lichen sclerosus, pemphigoides bullosus
- Prema CTCAE klasifikaciji, ukupno 8 reakcija je bilo gradusa 3-4, dok su ostale bile nižeg gradusa

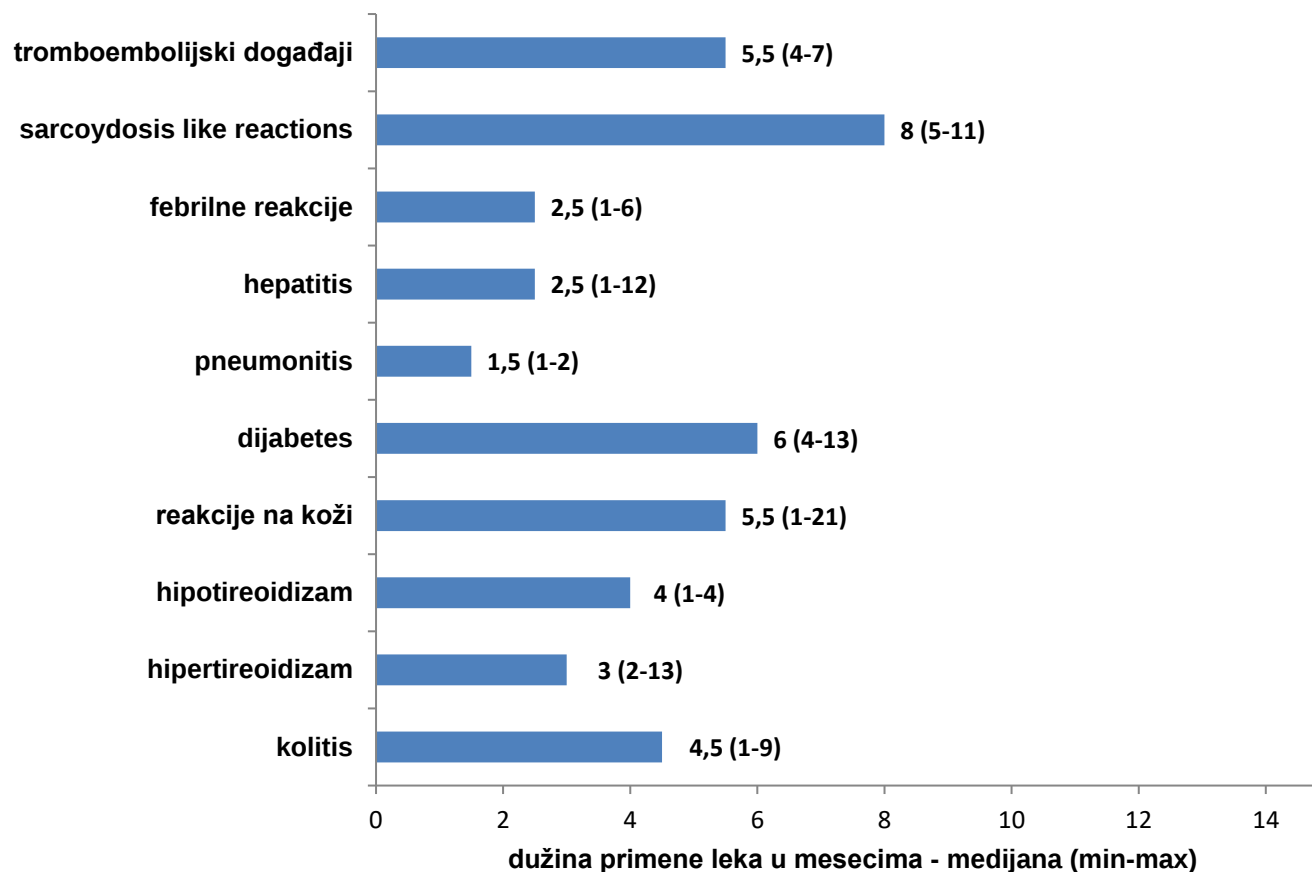
LEK / Kategorija ozbiljnosti	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab+ipilimumab	Dabrafenib+trametinib	Vemurafenib+kobimetinib
Smrt	/	/	/	/	/
Životna ugroženost	/	/	2	/	/
Uključenje ili produženje bolničkog lečenja	8	5	4	1	/
Trajno oštećenje/invalidnost	/	1	/	/	/
Medicinski značajno stanje	7	1	2	2	1

Reakcija procenjena kao ozbiljna	14	6	7	3	1
Reakcija nije procenjena kao ozbiljna	8	1	0	2	0

Medicinski značajna stanja su podrazumevala da je NRL dovela do:

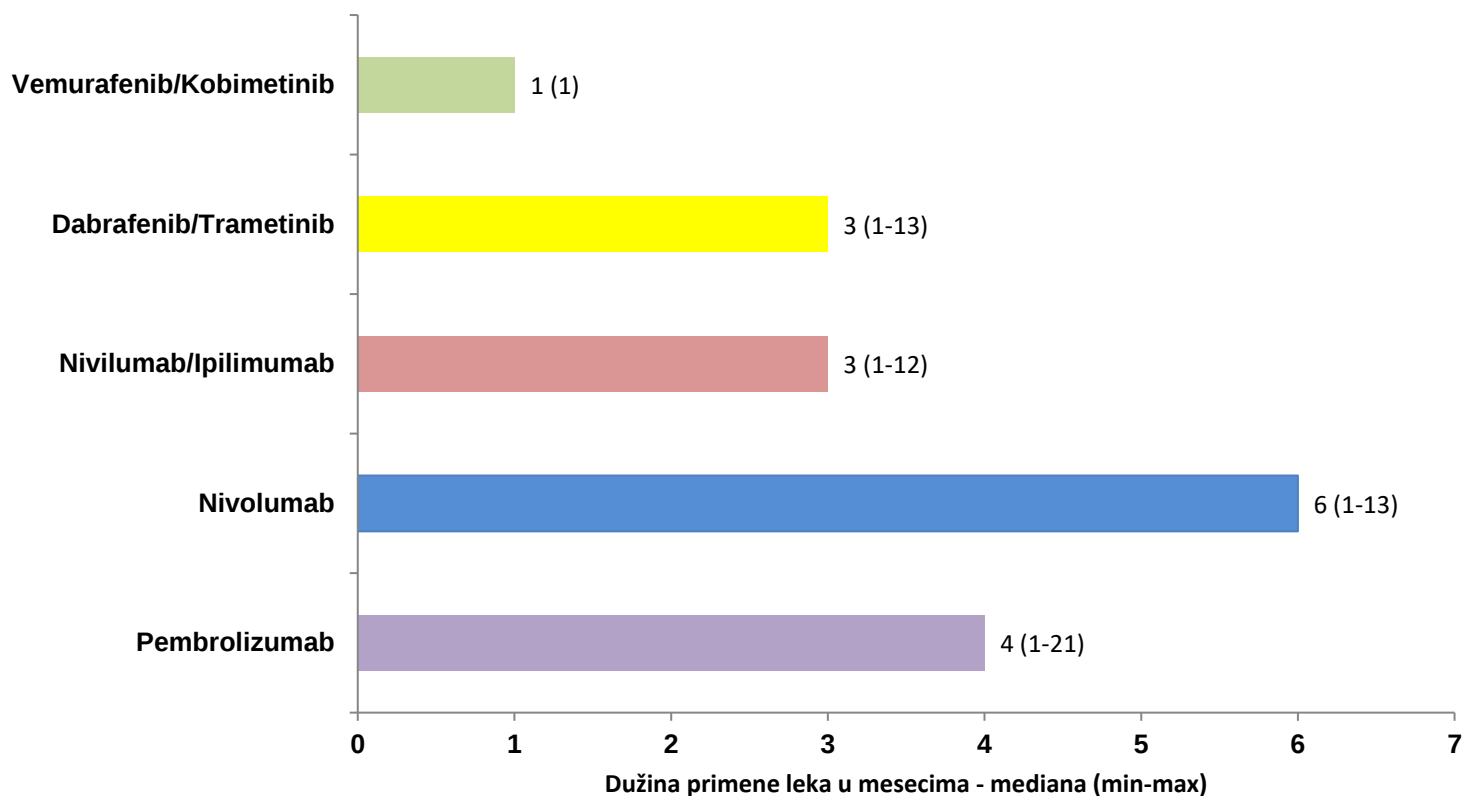
- Privremenog ili trajnog obustavljanja leka koji je doveo do NRL
- Stanja koje je zahtevalo dugotrajnu ili doživotnu svakodnevnu primenu terapije
- Stanja koje je zahtevalo dalje redovne kontrole i praćenja

Vremenska povezanost primene leka i pojave NRL



- Najranije su se ispoljavale NRL u vidu pneumonitisa, febrilnih reakcija i hepatitisa
- Reakcije na koži koje su bile najčešće su se javljale u proseku nakon 5,5 meseci (najranije nakon mesec dana od početka primene leka, najkasnije nakon 21 meseca)
- Reakcije sa najvećom medijanom vremenska odloženosti javljanja od početka primene terapije su pokazale reakcije slične sarkoidozi

Vremenska povezanost primene pojedinih lekova i pojave NRL



- Do 40% melanoma nosi aktivirajuću BRAF mutaciju, a 90% prijavljenih BRAF mutacija rezultira supstitucijom glutaminske kiseline valinom na aminokiselini 600.
- Ovo istraživanje je ukazalo na statistički značajnu povezanost između BRAF statusa i stepena težine neželjenih reakcija ($\chi^2 = 4,55$; $p = 0,03$)
- U dosadašnjim istraživanjima nije ispitivana ova povezanost, pa bi dalja ispitivanja u ovom pravcu mogla dovesti do ranog prepoznavanja neželjenih reakcija, naročito onih koje bi mogle biti procenjene kao ozbiljne.

Ne postoji lek koji je potpuno bezbedan!

Neželjene reakcije mogu da prate svaku primenu lekova.

Poznavanje profila neželjenih efekata, strategija praćenja i lečenja omogućavaju:

- prilagođavanje terapije pacijentima,
- rano dijagnostikovanje neželjenih efekata,
- održavanje niskih stopa prekida lečenja i
- vođenje pacijenata kroz pojavu takvih efekata.

Poznavanje profila neželjenih efekata nekog leka je moguće samo prijavljivanjem ovih reakcija Agenciji za lekove i medicinska sredstva, i deljenjem informacija!

Blagovremenim prepoznavanjem i lečenjem nastalih NRL doprinosi se boljem terapijskom ishodu u lečenju bolesti.



Science Fund
of the Republic of Serbia

