



https://www.esmo.org/covid-19-and-cancer/covid-19-vaccination?hit=mailsnews&utm_campaign=Scientific&utm_medium=email&_hsmi=105643915&_hsenc=p2ANqtz-8QUM6n4IroRiDqV

Učesnici izrade ESMO Izveštaja:

Marina Chiara Garassino¹, Nicola Giesen², Petros Grivas³, Karin Jordan², Francesca Lucibello⁴, Olivier Mir⁵, George Pentheroudakis⁶, Florian Scotté⁷, Marie von Lilienfeld-Toal^{8,9}, Giuseppe Curigliano¹⁰, John Haanen¹¹, Uwe Gerd Liebert¹², Florian Lordick¹³, Ignacio Melero^{14,5,16}, Corinna Pietsch¹⁷ and Solange Peters¹⁸

1. Thoracic Oncology Unit, Medical Oncology Department, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milano, Italy;
2. Department of Medicine V, Hematology, Oncology and Rheumatology, University Hospital Heidelberg, Germany;
3. Associate Professor, Department of Medicine, Division of Medical Oncology; Clinical Director, Genitourinary Cancers Program, University of Washington; Associate Member, Clinical Research Division, Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle, WA, USA;
4. INSERM U932, PSL University, Institut Curie, Paris;
5. Department of Ambulatory Cancer Care, Gustave Roussy, Villejuif, France;
6. Chief Medical Officer, European Society for Medical Oncology, Lugano, Switzerland;
7. Gustave Roussy Cancer Campus, Interdisciplinary Cancer Course Department, Villejuif, France;
8. Klinik für Innere Medizin II, Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie, Universitätsklinikum Jena, Jena;
9. Leibniz-Institut für Naturstoff Forschung und Infektionsbiologie, Hans-Knöll Institut, Jena, Germany;
10. Department of Oncology and Hemato-Oncology, European Institute of Oncology, IRCCS, Division of Early Drug Development, University of Milan, Milan, Italy;
11. Department of Medical Oncology, The Netherlands Cancer Institute, Plesmanlaan 121, 1066, CX, Amsterdam, The Netherlands;
12. Institute of Virology, University Hospital Leipzig;



13. Department of Oncology, University Cancer Center Leipzig, Leipzig University Medical Center, Leipzig, Germany;
14. Program of Immunology and Immunotherapy, Center for Applied Medical Research (CIMA), Pamplona;
15. Centro de Investigación Biomédica en Red Cáncer, CIBERONC, Madrid;
16. Immunology and Immunotherapy Unit, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, Spain;
17. Institute of Medical Microbiology and Virology, Leipzig University Medical Center, Leipzig, Germany;
18. Department of Oncology, Centre Hospitalier Universitaire Vaudois, Lausanne University, Lausanne, Switzerland.

Prevod: Prof dr A. Mandić, assist dr B Gutić, asist dr Slobodan Maričić, dr Nemanja Stevanović, dr Dunja Kokanov, dr Tamara Đuričić, dr GAbrijel Stefan Nađ, Institut za onkologiju Vojvodine

ESMO nivoi dokaza

I – Dokazi iz najmanje jednog veliko randomiziranog, kontrolisanog ispitivanja dobrog metodološkog kvaliteta (nizak potencijal pristrasnosti) ili metaanalize dobro sprovedenih randomiziranih ispitivanja bez heterogenosti

II – Mala randomizirana ispitivanja ili velika randomizirana ispitivanja sa sumnjom na pristrasnost (niži metodološki kvalitet) ili metaanalize takvih ispitivanja ili ispitivanja sa demonstriranom heterogenošću

III – Prospektivne kohortne studije

IV – Retrospektivne kohortne studije ili studije slučaja i kontrole

V – Studije bez kontrolne grupe, izveštaji o slučajevima, stručna mišljenja.



COVID-19 vakcinacija pacijenata sa karcinomom: ESMO izveštaj

ESMO je izdao deset izveštaja koji se tiču problema i zabrinutosti vezano za imunizaciju pacijenata sa karcinomom protiv COVID-19.

Revizijom saznanja koja su nam u ovom trenutku dostupna, grupa od 16 ESMO predstavnika napisala je i revidirala odgovore na ključna pitanja vezano za efikasnost i bezbednost vakcina za SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2).

Koje su vakcine u razvoju i blizu registracije?

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) trenutno broji 214 istraživačkih projekata koji imaju za cilj razvoj imuniteta protiv SARS-CoV-2 virusa. Od ovih 214 projekata 54 je u fazi kliničkih istraživanja. Nove tehnologije, ranija iskustva sa vakcinama protiv sličnih virusa i prisustvo pretnje pandemije su ubrzali uobičajeni razvoj vakcine – umesto par godina govori se o vremenskom okviru od par meseci. Presentacija SARS-CoV-2 antigena domaćinu, u kontekstu COVID-19 vakcina, bazira se na sledećim tehnologijama: iRNK (informaciona RNK; eng. mRNA), inaktivisani/atenuisani ili genetski modifikovani virusi, sintetičke viralne peptidne i plazmidske DNK vakcine. Dve vakcine su odobrene od strane nekih regulatornih tela, uključujući jednu koju je odobrila i evropska agencija za lekove (EMA) 21.12.2020. i odobrenje treće se očekuje uskoro. Mnoštvo vakcina se ispituje za efikasnost i nuspojave u randomiziranim placebo-kontrolnim studijama 3. faze, u ove studije trenutno je uključeno preko 100 000 ljudi.

Jedna velika studija nove iRNK vakcine (BNT162b2) protiv SARS-CoV-2 virusa je objavljena. Ovo je istraživanje 3. faze u koje je bilo uključeno 43 448 ispitanika koji su primili 2 doze vakcine ili placebo (1:1 randomizacija), u razmaku od 21 dan. Primani cilj studije je efikasnost vakcine u smanjenju slučajeva laboratorijski potvrđene COVID-19 infekcije koja je nastala najmanje 7 dana nakon 2. doze vakcine. Pacijenti su praćeni prosečno 2 meseca, broj slučajeva COVID-19 je bio 8 u grupi koja je dobila vakcinu, a 162 u grupi koja je dobila placebo – odnos u slučajevima sa teškom kliničkom slikom je 1 naspram 9 u korist vakcinisane grupe. Nuspojave su se javile u preko 50% vakcinisanih ispitanika i uključivale su lokalne reakcije, ali i česte sistemske reakcije kao što su umor i glavobolja. Povišena telesna temperatura (>38°C) se kod 15% ispitanika koji su primili vakcinu. Ukupno je preminulo 6 ispitanika, 2 u vakcinisanoj grupi i 4 u placebo grupi, ali svi su preminuli od drugih uzroka.



Oko 3% svih učesnika je imalo neku vrstu maligne bolesti. Još jedno istraživanje 3. faze koje uključuje preko 30 000 ispitanika će uskoro biti objavljeno. Preliminarni rezultati obećavaju sličnu efikasnost i profil nuspojava kao BNT162b2.

Besbednost i efikasnost ChAdOx1 nCoV-19 vektorske vakcine bazirane na adenovirusu je nedavno objavljena u zbirnoj analizi koja sumira 4 kliničke studije, one zajedno uključuju 23 848 ispitanika koji su dobili 2 doze vakcine ili placebo. Jedna manja podgrupa od 2741 pacijenata u Ujedinjenom Kraljevstvu je dobila ½ doze kao svoju 1. dozu (niska doza, ND) i standardnu dozu (SD) kao drugu dozu – ova podgrupa se naziva ND/SD podgrupa. Kod pacijenata koji su dobili dve standardne doze efikasnost je 62,1% (27 COVID-19 događaja u ChAdOx1 nCoV-19 grupi i 71 u kontrolnoj, placebo grupi), ali u ND/SD podgrupi efikasnost je 90,0% (3 naspram 30 događaja bolesti). Ukupna efikasnost vakcine je 70,4% kada se uzmu u obzir sve grupe. 21 dan nakon prve doze bilo je 10 hospitalizacija usled COVID-19, sve u placebo grupi: 2 su klasifikovane kao teški oblik COVID-19, uključujući i jednu smrt. Ukupno 175 teških nuspojava se javilo kod 168 ispitanika: 84 od ovih u ChAdOx1 nCoV-19 grupi, a 91 u placebo grupi. Tri od ovih 175 događaja su klasifikovani kao nuspojave možda vezane za vakcinu.

Veliki repertoar drugih SARS-CoV-2 vakcina je trenutno u fazi ispitivanja i one koriste različite tehnologije: iRNK, proteinske subjedine, virusne vektore ili inaktivisane vakcine.

Do sada su iRNK vakcine pokazale efikasnost od >90% u zaštiti od COVID-19 obolevanja i dobro su podnesene od strane ispitanika. S druge strane vakcine bazirane na ne-replicirajućim virusnim vektorima su pokazale efikasnost od 62%-90% - ovaj širi spektar efikasnosti je pripisan činjenici da nisu sve grupe ispitanika dobile istu dozu vakcine. Sve vakcine imaju druge tehničke zahteve za skladištenje, transport i administraciju. Ovi faktori, kao i adekvatna administracija, praćenje i farmakovigilanca su ključni za uspešno sprovođenje masovne imunizacije. Postoji još otvorenih pitanja u vezi sa dugoročnim imunitetom, dugoročnoj bezbednosti, zaštitom od blažih oblika bolesti, imuniteta kod starijih, posledica po prenošenje virusa i intervala ponovne vakcinacije. Da bi odgovorili na ova pitanja potrebno je još podataka tj. istraživanja.

Konkretno kod pacijenata koji boluju ili su bolovali od karcinoma ova istraživanja će dati odgovore na pitanja o aktivnosti vakcine, optimalne doze, bezbednosti, interakcije sa malignom bolesti, interakcije sa antineoplastičnom terapijom i interakcije sa drugim komorbiditetima. Posledično, prospektivne opservacione studije koje se fokusiraju na pacijente sa aktivnom



malignom boleti kojima je lečenje u toku (hemioterapija, ciljana terapija, imunoterapija) ili su odmaklim faza bolesti će pomoći u razrešenju ovih pitanja.

Izjava:

Efektivne i bezbedne vakcine protiv COVID-19, odobrene od strane regulatornih tela nakon temeljne, nezavisne i robustne naučne analize treba da se primene u skladu sa programima vakcinacije [V]. Plan farmakovigilance je obavezan u kontekstu programa vakcinacije. Dalja istraživanja su preporučena i potrebna da bi se generisalo više podataka o efikasnosti vakcina, ali i bezbednosti u opštoj populaciji i posebnim populacijama. Ove posebne populacije uključuju pacijente koji boluju ili su bolovali od karicnoma [V].

Literatura:

Draft landscape of COVID-19 candidate vaccines(19th December 2020, date last accessed).

Dong Y, Dai T, Wei Y et al. A systematic review of SARS-CoV-2 vaccine candidates. *Sig Transduct Target Ther* 2020; 5:237. doi: 10.1038/s41392-020-00352-y

Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 Covid-19 vaccine. *N Engl J Med* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMoa2034577

Jackson LA, Anderson EJ, Roupael NJ, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 — Preliminary Report. *N Engl J Med* 2020; 383:1920-1931. doi: 10.1056/NEJMoa2022483

Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al; Oxford COVID Vaccine Trial Group. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32661-1

Rubin EJ, Longo DL. SARS-CoV-2 Vaccination — An Ounce (Actually, Much Less) of Prevention. *N Engl J Med* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1056/NEJMe2034717 Treatments and vaccines for COVID-19 | European Medicines Agency (19th December 2020, date last accessed)



Koja je učestalost i težina COVID-19 infekcije kod pacijenata sa malignom bolešću, i kako bi ih trebalo posmatrati u odnosu na politiku o prioritetu vakcinacije?

Pacijenti sa malignom bolešću pokazuju veći rizik od razvijanja težih oblika COVID-19 infekcije [1]. Čini se da su među pacijentima sa malignim bolestima, hematološki i plućni maligniteti kao i prisustvo metastatske bolesti povezani sa povećanim rizikom. Pacijenti sa solidnim tumorima imaju povećan rizik, posebno u prvoj godini nakon dijagnoze, rizik se izjednačava sa opštom populacijom ako je dijagnoza postavljena pre više od 5 godina [2]. Za bilo koji malignitet, aktivna bolest donosi značajno veći rizik od teškog oblika COVID-19 infekcije [IV] [3, 4]. Međutim, veća incidencija i teža klinička slika kod pacijenata sa malignitetom, za razliku od onih bez maligne bolesti, predstavljaju zapažanja zasnovana na nekomparativnim retrospektivnim studijama. Podaci o stvarnoj učestalosti i direktnim poređenjima ostaju nepoznati. Većina studija nema neophodan kriterijum za izračunavanje stvarne učestalosti [IV].

Stope težine kliničke slike i mortaliteta iz registra COVID-19 i konzorcijuma za rak (CCC19) i drugih kohorti kretale su se u rasponu od 5% do 61% (metaanaliza je pokazala 26%), što je mnogo više nego u opštoj populaciji (~ 2% -3 %), treba naglasiti da su ovo neprilagođene stope. Populacija obolela od malignih bolesti je većinom starijeg životnog doba sa više pridruženih komorbiditeta, lošijim performans statusom. [IV]

Infekcija SARS-Cov-2 virusom takođe može rezultirati značajnim i poražavajućim kašnjenjem u strategijama skrininga, dijagnostike, lečenja i praćenja pacijenata sa malignim bolestima, što na kraju može prouzrokovati povećani rizik od morbiditeta i mortaliteta povezanog sa malignitetom, kao i veliko ekonomsko opterećenje i veliki broj pacijenata kojima je potrebna nega u zdravstvenim sistemima. Štaviše, čini se da je uticaj na cenu kliničkih ispitivanja veoma značajan i štetan, iako je ovo teško merljiva kategorija [V].

Iako su dokazi u vezi sa vakcinacijom kod pacijenata sa malignim bolestima ograničeni, ima dovoljno dokaza koji podržavaju antiinfektivnu vakcinu (izuzimajući žive atenuisane vakcine i replikaciono kompetentne vektorske vakcine) čak i kod pacijenata sa malignim bolestima koji su na imunosupresivnoj terapiji [5-7]. Smanjeni zaštitni efekti mogu se javiti kod pacijenata lečenih lekovima koji ispoljavaju dejstvo na B ćelije (anti-CD19, anti-CD20, anti-CD10 monoklonska antitela i CD19 CAR-T ćelije) s obzirom na neoptimalni imunološki odgovor [8-12]. Može se



očekivati da će se nivo efikasnosti generalno smanjiti u određenim populacijama pacijenata sa malignitetima sa intenzivnom imunosupresijom, kao što su primaoci transplantacije hematopoetskih matičnih ćelija [V] [5-7]. Međutim, na osnovu ekstrapolacije podataka iz drugih vakcina i mehanizma delovanja COVID-19 vakcina (koje nisu žive), moguće je proceniti da se efikasnost i bezbednost vakcinacije protiv COVID-19 može posmatrati kao približno ekvivalentna kao i kod pacijenata bez maligne bolesti, iako nedostaju podaci iz kliničkih ispitivanja [V]. Pored pacijenata sa transplantiranim matičnim ćelijama, efikasnost COVID-19 vakcine takođe može da varira kod pacijenata sa različitim karakteristikama maligne bolesti (vrsta tumora, stadijum bolesti, bolešći ili terapijom indukovana imunosupresija); međutim, čini se da efekti vakcinacije znatno premašuju rizike [V].

Vreme za sprovođenje vakcinacije zavisi od slučaja do slučaja, to jeste od započinjanja sistemske terapije, i u idealnom slučaju bi bilo poželjno dati vakcinu pre početka sistemske terapije; međutim, ako je pacijent već započeo sistemsku terapiju, ima smisla primeniti vakcinu tokom terapije [V].

Pokazalo se da vakcinacija zdravstvenog osoblja protiv gripa smanjuje nozokomijalni prenos infekcije u slučaju lečenja i kontakta sa obolelim od malignih bolesti [13]. Štaviše, određeni pacijenti sa oslabljenim imunitetom možda neće postići dovoljan imunološki odgovor na vakcinaciju. Ovo pruža opravdanje za vakcinaciju zdravstvenog osoblja koje radi u visoko rizičnom okruženju . [Dokazi III za gripu]

Izjava:

Pacijenti sa malignim bolestima imaju povećani rizik od teške COVID-19 infekcije (tj. Hematološki maligniteti koji zahtevaju hemioterapiju ili aktivni, uznapredovali solidni tumori ili postojanje solidnog tumora od čijeg lečenja je prošlo manje od 5 godina) i treba ih vakcinisati protiv SARS-CoV-2 infekcije bez obzira na bilo koje druge indikacije (tj. starost) i oni se pozicioniraju na visokom nivou prioriternih osoba za vakcinaciju [V].

Pacijenti koji su dobijali lekove koji deluju na B ćelije u prethodnih 6 meseci mogu imati smanjenu zaštitu. Rok za vakcinaciju nakon alogene transplantacije matičnih ćelija treba da sledi opšte preporuke - obično, u odsustvu bolesti graft vs host disease (GvHD), vakcina se može primeniti 6 meseci nakon transplantacije matičnih ćelija [V].

Pacijenti u kliničkim ispitivanjima, npr. primena imunoterapije, ne smeju biti lišeni vakcinacije protiv COVID-19; zbog toga treba uložiti određene napore i izmene protokola kliničkih ispitivanja kako bi se omogućila istovremena vakcinacija protiv COVID-19 virusa.



Zdravstvenim radnicima koji leče i rade sa pacijentima sa malignim bolestima treba dati prioritet u primanju vakcine kako bi minimalizovali šanse nozokomijalni prenos [III].

Efikasnost i trajanje imuniteta kod pacijenata sa malignim bolestima još uvek su nepoznati i neistraženi. S obzirom na čestu imunološku ugroženost ovih pacijenata, predlažemo praćenje u smislu vođenja registara i namenskih kliničkih ispitivanja [V].

Nakon vakcinacije protiv COVID-19 virusa potreban je strog nadzor i praćenje pacijenata sa malignim bolestima radi procene potencijalnih neželjenih efekata i merenja kliničkih ishoda, npr. infekcija, težina kliničke slike i smrtnost od COVID-19 infekcije, komplikacije same maligne bolesti itd. [V]. Fizičke mere distanciranja, maske, viziri, sredstva za dezinfekciju i druge higijenske mere i dalje su neophodne tokom pandemije, i svakako bi trebalo da se primenjuju zajedno sa strategijom vakcinacije [V]

Literatura

Rüthrich MM, Giessen-Jung C, Borgmann S, et al. COVID-19 in cancer patients: clinical characteristics and outcome-an analysis of the LEOSS registry. *Ann Hematol* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1007/s00277-020-04328-4

Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 2020; 584:430-436

Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-1918

Martín-Moro F, Marquet J, Piris M, et al. Survival study of hospitalised patients with concurrent COVID-19 and haematological malignancies. *Br J Haematol* 2020; 190:e16-e20

Cordonnier C, Einarsdottir S, Cesaro S, et al. Vaccination of haemopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19:e200-e212

Mikulska M, Cesaro S, de Lavallade H, et al. Vaccination of patients with haematological malignancies who did not have transplantations: guidelines from the 2017 European Conference on Infections in Leukaemia (ECIL 7). *Lancet Infect Dis* 2019; 19:e188-e199.

Rieger CT, Liss B, Mellinshoff S, et al. Anti-infective vaccination strategies in patients with hematologic malignancies or solid tumors-Guideline of the Infectious Diseases Working Party



(AGIHO) of the German Society for Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Ann Oncol* 2018; 29:1354-1365.

Bedognetti D, Ansaldi F, Zanardi E, et al. Seasonal and pandemic (A/H1N1 2009) MF-59-adjuvanted influenza vaccines in complete remission non-Hodgkin lymphoma patients previously treated with rituximab containing regimens. *Blood* 2012; 120:1954-1957.

Bedognetti D, Zoppoli G, Massucco C, et al. Impaired response to influenza vaccine associated with persistent memory B cell depletion in non-Hodgkin's lymphoma patients treated with rituximab-containing regimens. *J Immunol* 2011; 186:6044-6055

Berglund A, Willén L, Grödeberg L, et al. The response to vaccination against influenza A(H1N1) 2009, seasonal influenza and *Streptococcus pneumoniae* in adult outpatients with ongoing treatment for cancer with and without rituximab. *Acta Oncol* 2014; 53:1212-1220

Van Assen S, Holvast A, Benne CA, et al. Humoral responses after influenza vaccination are severely reduced in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 75-81

Yri OE, Torfoss D, Hungnes O, et al. Rituximab blocks protective serologic response to influenza A (H1N1) 2009 vaccination in lymphoma patients during or within 6 months after treatment. *Blood* 2011; 118:6769-6771

Frenzel E, Chemaly RF, Ariza-Heredia E, et al. Association of increased influenza vaccination in health care workers with a reduction in nosocomial influenza infections in cancer patients. *Am J Infect Control* 2016; 44:1016-1021.



Kakva je sposobnost pacijenata obolelih od raka da uspostave imuni odgovor nakon vakcinacije?

Podaci o humoralnom i celularnom imunološkom odgovoru na antivirusnu vakcinaciju kod pacijenata sa rakom su retki i uglavnom se bave pitanjem vakcinacije protiv gripa [1,2]. Opservacione kliničke studije pokazuju da se niži mortalitet i morbiditet od gripa primećuju kod pacijenata sa rakom koji prime vakcinu protiv gripa [III] [3], što ukazuje na efikasan imunološki odgovor.

Kod pacijenata sa rakom pluća i dojke, humoralni imunološki odgovor na vakcinaciju je adekvatan, iako nisu svi pacijenti primali hemioterapiju [IV] [4,5]. U studiji sa pacijenatima sa različitim solidnim tumorima, odgovor na vakcinaciju bio je bolji nego kod pacijenata sa limfomom [IV] [6].

Kod pacijenata koji primaju hemioterapiju, očekuje se da će stope serokonverzije i serozaštite biti niže nego u opštoj populaciji [IV] [7], ali ne i kod pacijenata koji primaju monoterapiju “checkpoint” inhibitorima koji ciljaju protein programirane ćelijske smrti 1 (PD-1) / ligand programirane ćelijske smrti 1 (PD-L1) [IV] [8].

Kod pacijenata koji primaju hemioterapiju, multiple doze vakcine mogu pomoći u postizanju odgovarajuće stope serokonverzije i seroprotekcije. Kao ilustracija, u nerandomiziranoj studiji druge faze na 65 pacijenata sa solidnim tumorima koji su primali hemioterapiju (+/- molekularna target terapija) tokom sezone gripa 2009. godine, 5% pacijenata imalo je vakcinalne titre specifičnih antitela za inhibiciju hemaglutinacije koja su bila $\geq 1:40$ na početku. Posle jedne i druge doze vakcine H1N1v sa AS03A, stope seroprotekcije (tj. udeo učesnika sa titrima antitela $\geq 1:40$) iznosile su 48%, odnosno 73%, a stope serokonverzije 44%, odnosno 73% [III] [9].

Kad god je to moguće, primenu vakcine treba izvršiti pre započinjanja hemioterapije [V] [2]. Kod pacijenata koji su već započeli hemoterapiju, postojeći podaci ne podržavaju određeno vreme primene u odnosu na primenu hemioterapije [III] [2, 9].

Da bi se stvorio zaštitni imunitet nakon vakcinacije, potreban je intaktan imunitet domaćina, posebno u pogledu prezentacije antigena, aktivacije B- i T-ćelija. U tom kontekstu, vakcinacija može biti manje efikasna kod pacijenata koji primaju antitela protiv B-limfocita ili intenzivnu hemioterapiju (npr. indukciona ili konsolidaciona hemioterapija za akutnu leukemiju), jer odgovor antitela može biti nizak zbog iscrpljivanja B-ćelija, mada uloga i potencijalni zaštitni efekat T-ćelijskog imuniteta nije opsežno proučavan [V] [2].



Nivo dokaza je slab zbog malog broja studija i njihove metodologije; placebo kontrolisana randomizovana kontrolisana ispitivanja antivirusne vakcinacije među odraslima sa rakom često se smatraju etički upitnim [V] [2]

Izjava:

Akumulirani dokazi o vakcinaciji protiv gripa sugerišu da pacijenti sa rakom mogu da uspostave zaštitni imunološki odgovor od anti-SARS-CoV-2 vakcine, iako nivo imunosti može da se reguliše nizom faktora (vrsta maligniteta, antineoplastična terapija i vreme njene primene, već postojeća imunološka disfunkcija, kondicija) [V]. Potrebni su podaci o interakciji takvih faktora sa vakcinalno izazvanim imunitetom kod pacijenata sa rakom.

Literatura

1. Ward EM, Flowers CR, Gansler T, et al. The importance of immunization in cancer prevention, treatment, and survivorship. *CA Cancer J Clin* 2017; 67:398-410
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:309-318
3. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD008983
4. Anderson H, Petrie K, Berrisford C, et al. Seroconversion after influenza vaccination in patients with lung cancer. *Br J Cancer* 1999; 80:219-220.
5. Brydak LB, Guzy J, Starzyk J, et al. Humoral immune response after vaccination against influenza in patients with breast cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9:65-68.
6. Nordøy T, Aaberge IS, Husebekk A, et al. Cancer patients undergoing chemotherapy show adequate serological response to vaccinations against influenza virus and *Streptococcus pneumoniae*. *Med Oncol* 2002; 19:71-78.
7. Loulergue P, Alexandre J, Iurisci I, et al. Low immunogenicity of seasonal trivalent influenza vaccine among patients receiving docetaxel for a solid tumour: results of a prospective pilot study. *Br J Cancer* 2011; 104:1670-1674



8. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020; 31:959-961.

9. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012; 23:450-457.



Koji je rizik od interakcije SARS-CoV2 vakcine sa antineoplastičnim terapijama?

Nijedno ispitivanje vakcine protiv SARS-CoV-2 ne uključuje pacijente koji primaju imunosupresivnu terapiju, iako su prikupljeni podaci nekih pacijenata sa rakom. Većina ispitivanja zahteva od pacijenata da budu bez imunosupresivne terapije na određeni period kako bi bili podobni za vakcinaciju.

Trenutno razvijene vakcine protiv SARS-CoV-2 su: žive oslabljene / ne-replicirajuće vakcine (koje koriste vektore kao adenovirus ili virus boginja), vakcine zasnovane na mRNK ili više konvencionalne vakcine koje sadrže podjedinice proteina [1].

Žive vakcine su generalno kontraindikovane kod pacijenata pod imunosupresivnom terapijom [V] [2,3]. Zaista su mogući ozbiljni neželjeni događaji, kao što je pokazano sa BCG vakcinom (Bacillus Calmette-Guerin) [3]. Jedna od razvijenih anti-SARS-CoV-2 živih vakcina koristila je replikacijski nedostajući veštački adenovirusni vektor (ChAdOk1).

Nema objavljenih podataka o imunogenosti i interakciji antivirusnih vakcina zasnovanih na mRNK sa antineoplastičnim terapijama kod pacijenata sa karcinomom. Neke od ovih vakcina su inkapsulirane u male liposome, vektore za koje se očekuje da se akumuliraju u tkivima tumora. Povećana apsorpcija ovih liposoma od strane tumorskih tkiva je teoretski moguća i može uticati na imunogenost takvih vakcina [V] [4]. Suprotno, vakcine zasnovane na mRNA protiv nezaraznih bolesti (npr. Melanoma) testirane su na pacijentima sa karcinomom u poslednjih 10 godina, bez opserviranih specifičnih bezbednosnih zabrinutosti [5]. Retrospektivni podaci sugerišu dobru podnošljivost i sigurnost vakcinacije protiv gripa kod pacijenata sa rakom koji primaju imune “checkpoint” inhibitore [6-8], kao i kod pacijenata na citotoksičnoj terapiji ili terapiji ciljanim agensima [9, 10].

Na kraju, u vezi sa vakcinama koje sadrže podjedinice proteina, ne postoje jasni konkluzivni dokazi u pogledu upotrebe inaktivisane influenza vakcine sa ili bez adjuvansa kod pacijenata sa karcinomom. [II] [11].



Izjava:

Iako ne postoje očigledne sigurnosne brige, postoji jasna potreba za generisanjem podataka o preferenciji tehnologije vakcina i interakciji SARS-CoV-2 vakcina sa antineoplastičnim terapijama kod pacijenata sa rakom, što potencijalno može uticati na efikasnost, doziranje ili toksičnost, putem praćenja unutar studija, posle studija, te tokom registracionog monitoringa [V].

Literatura

1. Brisse M, Vrba SM, Kirk N, et al. Emerging Concepts and Technologies in Vaccine Development. *Front Immunol* 2020; 11:583077.
2. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al; Infectious Diseases Society of America. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. *Clin Infect Dis* 2014; 58:309-318.
3. Lopez A, Mariette X, Bachelez H, et al. Vaccination recommendations for the adult immunosuppressed patient: A systematic review and comprehensive field synopsis. *J Autoimmun* 2017; 80:10-27.
4. Fanciullino R, Ciccolini J, Milano G. COVID-19 vaccine race: watch your step for cancer patients. *Br J Cancer* 2020; Online ahead of print. doi: 10.1038/s41416-020-01219-3
5. Weide B, Carralot JP, Reese A, et al. Results of the first phase I/II clinical vaccination trial with direct injection of mRNA. *J Immunother* 2008; 31:180-188.
6. Failing JJ, Ho TP, Yadav S, et al. Safety of influenza vaccine in patients with cancer receiving pembrolizumab. *JCO Oncol Pract* 2020; 16:e573-e580. doi: 10.1200/JOP.19.00495
7. Chong CR, Park VJ, Cohen B, et al. Safety of inactivated influenza vaccine in cancer patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020; 70:193-199. doi: 10.1093/cid/ciz202
8. Wijn DH, Groeneveld GH, Vollaard AM, et al. Influenza vaccination in patients with lung cancer receiving anti-programmed death receptor 1 immunotherapy does not induce immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 2018; 104:182-187. doi: 10.1016/j.ejca.2018.09.012



9. Bayle A, Khettab M, Lucibello F, et al. Immunogenicity and safety of influenza vaccination in cancer patients receiving checkpoint inhibitors targeting PD-1 or PD-L1. *Ann Oncol* 2020; 31:959-961.

10. Rousseau B, Loulergue P, Mir O, et al. Immunogenicity and safety of the influenza A H1N1v 2009 vaccine in cancer patients treated with cytotoxic chemotherapy and/or targeted therapy: the VACANCE study. *Ann Oncol* 2012; 23:450-457.

11. Bitterman R, Eliakim-Raz N, Vinograd I, et al. Influenza vaccines in immunosuppressed adults with cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 2: CD008983.



Koja su prioritetna razmatranja koja treba primeniti kod pacijenata sa karcinomima kako bi se identifikovale grupe sa različitim prednostima za vakcinu protiv SAES-CoV2?

Strategije vakcinacije objavljene su širom sveta kako bi davanje vakcine postalo prioritet u različitim populacijama [1]. Svetska zdravstvena organizacija (WHO) smatra starije osobe i zdravstvene radnike prvim prioritetima (odnosno faze 1b i 1a), a pacijenti sa karcinomima pozicionirani su u fazu 2 [2,3]. U Sjedinjenim Državama (SAD), profesionalci se smatraju prioritetima (1a), a slede pacijenti sa karcinomima i stariji ≥ 65 godina (1b) [4]. U Australiji su profesionalci, oni sa komorbiditetima poput karcinoma i starijih osoba, prvi prioritet za vakcinaciju protiv COVID-19 [5]. U Evropi, Velikoj Britaniji i Francuskoj svoje prioritete preporuka zasnivaju na starosti pre nego na komorbiditetima kao sto je karcinom [6,7]. Belgija, Luksemburg i Švedska vakcinisaće prioritetne pacijente sa karcinomima i zdravstvene radnike [8-10]. U nemačkom zajedničkom dokumentu o stavu „osobe (grupe lica) koje imaju značajno povećan rizik od ozbiljnog ili fatalnog napredovanja bolesti zbog starosti ili osnovnog zdravstvenog stanja” imaju prioritet [11]. Međutim, pacijenti sa karcinomima ne predstavljaju homogenu populaciju.

Generalno, maligna bolest otkriva tri aspekta puteva: pacijenti sa aktivnom bolešću na lečenju, oni sa hroničnom bolešću nakon specifičnog lečenja i pacijenti u fazi preživljavanja. U fazi „preživljavanja”, prethodne studije su otkrile veći rizik od komplikacija povezanih sa gripom kod pacijenata sa karcinomima u poređenju sa kontrolnom grupom bez karcinoma, posebno kod hematoloških pacijenata preživelih od karcinoma [12]. Shodno tome, čini se da je vakcinacija od suštinske važnosti za zaštitu preživelih zajedno sa pacijentima u hroničnoj fazi njihove maligne bolesti bez aktivnog lečenja [V]. Pitanje je nelagodnije kod pacijenata sa aktivnom bolešću na antikancerogenoj terapiji kod kojih bi vakcinacija mogla smanjiti efikasnost ili neželjene događaje. Pored toga, nema sakupljenih podataka koji analiziraju ulogu vakcine u zaštiti od COVID-19, zaštiti od SARS-CoV-2 infekcije (na nivou sluzokože) i zaštiti od prenosa SARS-CoV-2 kod pacijenata sa karcinomima.

Prihvatljivost vakcinacije protiv COVID-19 dostigla je 69% među odraslima u SAD-u, naročito ako bi im lekar preporučio vakcinaciju [13]. Informisani pristanak i zajedničke odluke treba da budu pravilo za raspravu o prednostima i rizicima vakcinacije protiv COVID-19 kako bi se sprečilo dvostruko ugrožavanje pacijenata: karcinom i infekcija.



Izjava:

Iako priznajemo potrebu za generisanjem podataka u kontekstu ispitivanja ili registara, kako bismo pročistili profil rizika / koristi i dali prioritet podgrupama pacijenata sa kaarcinomima za vakcinaciju protiv SARS-CoV-2 predložimo postupak u četiri koraka [V]:

Korak 1: Razmotrite fazu maligne bolesti i terapije: aktivni karcinom na lečenju, hronična bolest nakon lečenja ili preživljavanje.

Korak 2: Uzmite u obzir starost, kondiciju / stanje performansi i medicinske propratne bolesti kao opšte faktore rizika; tačnije gojaznost, dijabetes melitus, hipertenzija, respiratorni, srčani i bubrežni poremećaji.

Korak 3: Razmotrite interakcije povezane sa vakcinom na tumoru ili na efikasnost lečenja.

Korak 4: Obezbedite informisani pristanak i poboljšajte donošenje zajedničkih odluka.

Literatura

1. Kuderer NM, Choueiri TK, Shah DP et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395:1907-1918. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31187-9
2. World Health Organization. WHO SAGE values framework for the allocation and prioritization of COVID-19 vaccination, 14 September 2020. World Health Organization, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
3. Evidence to recommendations for COVID-19 vaccines: Evidence framework. World Health Organization, 2020. (19th December 2020, date last accessed)
4. K. Dooling; ACIP COVID-19 Vaccines Work Group. Phase 1 allocation COVID-19 vaccine: Work Group considerations. ACIP COVID-19 Vaccines Work Group, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
5. Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI). Preliminary advice on general principles to guide the prioritisation of target populations in a COVID-19 vaccination program in Australia. (19th December 2020, date last accessed).
6. Independent report. JCVI: updated interim advice on priority groups for COVID-19 vaccination. JCI, 2020 (19th December 2020, date last accessed).



7. Stratégie de vaccination contre le Sars-Cov-2 - Recommandations préliminaires sur la stratégie de priorisation des populations à vacciner. HAS, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
8. Conseil supérieur de la santé. Stratégie de vaccination contre le Covid-19 en Belgique. 2020. (19th December 2020, date last accessed)
9. .RECOMMANDATIONS générales du CONSEIL SUPERIEUR des MALADIES INFECTIEUSES, concernant la stratégie vaccinale contre la COVID-19. Conseil Superieur Des Maladies Infectieuses, 2020. (19th December 2020, date last accessed).
10. Nationell plan för vaccination mot covid-19. (19th December 2020, date last accessed).
11. How should access to a COVID-19 vaccine be regulated? POSITION PAPER OF THE JOINT WORKING GROUP OF MEMBERS OF THE STANDING COMMITTEE ON VACCINATION, THE GERMAN ETHICS COUNCIL AND THE NATIONAL ACADEMY OF SCIENCES LEOPOLDINA. (19th December 2020, date last accessed).
12. Carreira H, Strongman H, Peppas M, et al. Prevalence of COVID-19-related risk factors and risk of severe influenza outcomes in cancer survivors: A matched cohort study using linked English electronic health records data. *Lancet* 2020; 29:100656. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100656
13. Reiter PL, Pennell ML, Katz ML. Acceptability of a COVID-19 vaccine among adults in the United States: How many people would get vaccinated? *Vaccine* 2020; 38:6500–6507.



DODATAK:

Vakcine	Companija	Klinička studija identifikator	Kriterijumi za isključivanje za pacijentkinje sa kancerom
mRNA-1273 (Lipid nanoparticle-mRNA)	Moderna / NIAID	NCT04470427	Pacijenti koji su primili sistemsku imunosupresivnu ili imunomodifikovanu terapiju >14 dana unutar 6 meseci pre skrininga
BNT162b2 (Lipid nanoparticle-mRNA)	BioNTech, Pfizer, Fosun Pharma	NCT04368728	Pacijenti koju su primili imunosupresivnu, uključujući citostatike ili sistemske kortikosteroide zbog karcinoma-
Ad5-nCoV (Non-replicating Adenovirus Type 5 Vector)	CanSino Biologics	NCT04526990 NCT04540419	Pacijenti sa trenutnom dijagnozom i tretmanom karcinoma (osim basal cell carcinoma of the skin and cervical carcinoma <i>in situ</i>)
Gam-Covid-Vac (Sputnik V)	Gamaleya Research Institute	NCT04530396 (RESIST) NCT04564716	Istorija bilo koje maligne bolesti
Adeno-based (rAd26-S+rAd5-S)			
Ad26.COV2.S / JNJ-78436735 (Adenovirus Type 26 vector)	Beth Israel Deaconess Medical Center (ENSEMBLE) and Johnson & Johnson (Janssen)	NCT04505722 NCT04614948 (ENSEMBLE 2)	Malignitet unutar 1 godine pre skrininga osim, squamous and basal cell carcinomas of the skin and carcinoma <i>in situ</i> of the cervix, ili drugi maligniteta sa minimalnim rizikom za povrat bolesti. Pacijenti koji primaju hemioterapiju, imunomodulatore unutra 6 meseci pre administracije vakcine i/ili vreme studije.



ChAdOx1 nCov-19 (AZD-1222) (Non- Replicating Viral Vector)	University of Oxford/ AstraZeneca	NCT04516746 NCT04540393 (COV002 and COV003) ISRCTN8995142 4 CTRI/2020/08/02 7170	Istorija o primarnom malignitetu osim maligniteta sa niskim potencijalom povrata bolesti nakon kurativnog tretmana ili metastaza (primer indolentni karcinom prostate) prema mišljenju istraživača.
NVX- CoV2373 (Protein Subunit)	Novavax	(UK) 2020- 004123-16 / 2019nCoV-301 (US) NCT04611802 / 2019nCoV-301	(UK) Trenutna dijagnoza ili tretman karcino prema uputama istraživača). (US) Aktivni malignitet pod terapijom unutar 1 godine pre studijske vakcine osim maligniteta izlečenih ekscizijom prema uputama istraživača).
CoVLP (Plant- derived VLP adjuvanted with GSK or Dynavax a djs)	Medicago /GSK	NCT04636697	Bilo koje potvrđeno ili suspektno imunosupresivno stanje, uključujući karcinom. Pacijenti koji primaju citostatik, antineoplastik ili imunosupresante unutar 36 meseci pre vakcinacije
COVID-19 Vaccine (Protein Subunit)	Chinese Academy of Medical Sciences/ Anhui Zhifei Longcom	NCT04466085 (ph 2) Phase III announ ced on November 20, 2020.	Istorija bilo koje maligne bolesti



BBIBP-CorV (Inactivated)	Wuhan Institute of Biological Products / Sinopharm	ChiCTR2000034 780 ChiCTR2000039 000 NCT04612972	Istorija bilo koje maligne bolesti
CoronaVac (Inactivated)	Sinovac Biotech h	NCT04456595 (PROFISCOV) 669/UN6.KEP/E C/2020 NCT04582344 NCT04617483	Primena hemioterapije ili radioterapije unutar 6 meseci pre uključivanja ili planiranja korištenja unutar 2 godine od praćenja uključivanja. Istorija maligniteta, antineoplastične hemioterapije, radioterapije, imunosupresije u poslednjih 6 meseci.
Covaxin (Inactivated)	Indian Council of Medical Research / Bharat Biotech	CTRI/2020/11/02 8976	Tretman imunosupresivima, citostaticima ili korištenje antikancerske hemioterapije ili radioterapije unutar 36 meseci .
BCG	Murdoch Children's Research Institute	NCT04327206 (BRACE)	Istorija bilo koje maligne bolesti