

Immunoterapia w praktyce rak nerki

*VII Letnia Akademia Onkologiczna
dla Dziennikarzy*

Warszawa 09 sierpień 2018

Piotr Tomczak

*Uniwersytet Medyczny Poznań
Katedra i Klinika Onkologii*

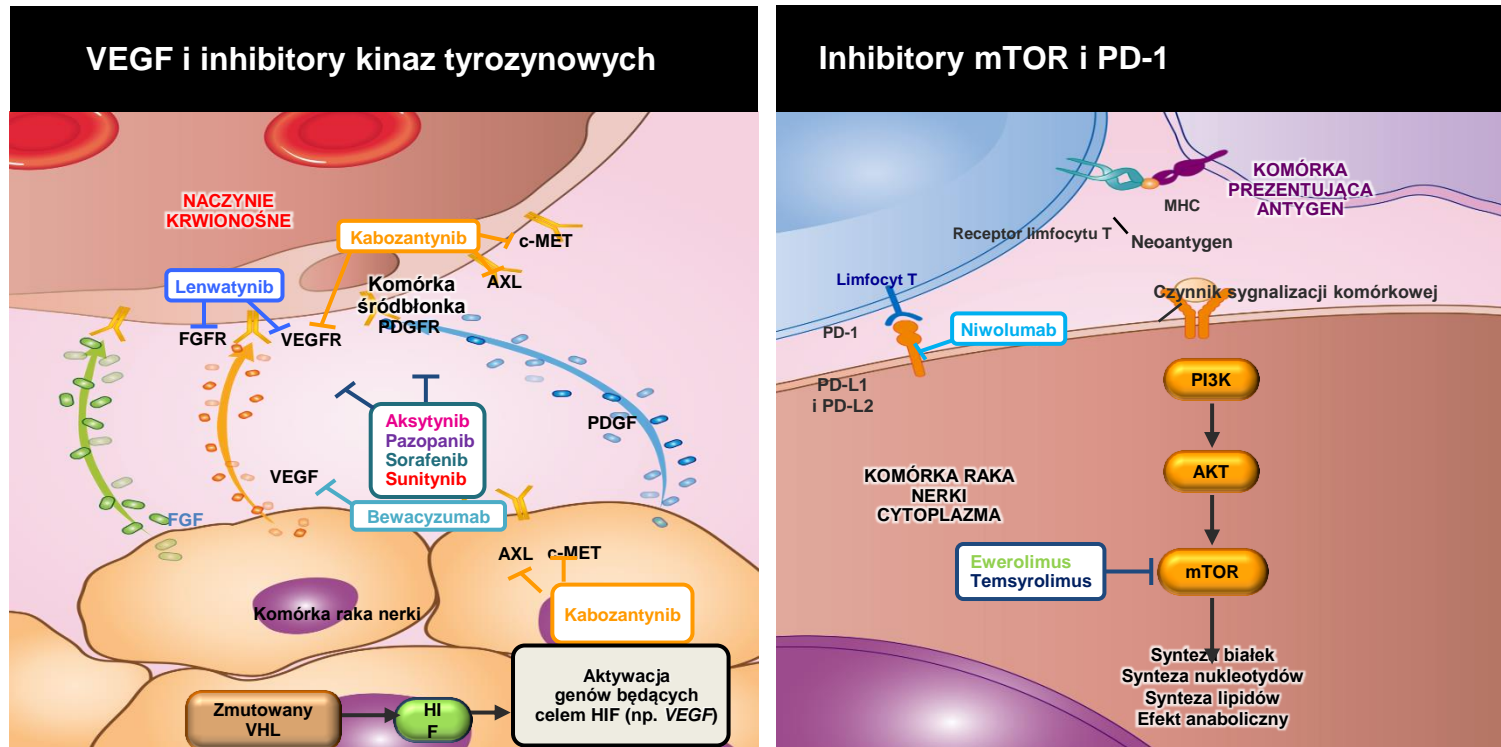
Leczenie mRCC - zalecenia ESMO 2016

	Treatment group	Standard	Option
First line	Good or intermediate risk	Sunitinib [I,A] Bevacizumab + IFN- α [I,A] Pazopanib [I,A]	High-dose IL-2 [III,C] Sorafenib [II,B] Beveracizumab + low-dose IFN- α [III,A]
	Poor risk	Temsirolimus [II,A]	Sunitinib [II,B] Sorafenib [III,B]
Second line	Post-cytokines	Axitinib [I,A] Sorafenib [I,A] Pazopanib [II,A]	Sunitinib [III,A]
	Post-TKIs	Axitinib [I,B] Everolimus [II,A] Cabozantinib [IA] Nivolumab [IA]	Sorafenib [II,A] Cabozantinib [IA] Nivolumab [IA]
Third line	Post-two TKIs	Everolimus [II,A]	
	Post-TKI and mTOR inhibitor	Sorafenib [I,B]	Other TKI [IV,B] Rechallenge [IV,B]

Leczenie mRCC - zalecenia ESMO 2016

	Treatment group	Standard	Option
First line	Good or intermediate risk	Sunitinib [I,A] Bevacizumab + IFN- α [I,A] Pazopanib [I,A]	High-dose IL-2 [III,C] Sorafenib [II,B] Bevacizumab + low-dose IFN- α [III,A]
	Poor risk	Temsirolimus [II,A]	Sunitinib [II,B] Sorafenib [III,B]
Second line	Post-cytokines	Axitinib [I,A] Sorafenib [I,A] Pazopanib [II,A]	Sunitinib [III,A]
	Post-TKIs	Axitinib [I,B] Everolimus [II,A] Cabozantinib [IA] Nivolumab [IA]	Sorafenib [II,A] Cabozantinib [IA] Nivolumab [IA]
Third line	Post-two TKIs	Everolimus [II,A]	
	Post-TKI and mTOR inhibitor	Sorafenib [I,B]	Other TKI [IV,B] Rechallenge [IV,B]

Mechanizmy działania leków w pierwszej i w drugiej linii leczenia mRCC

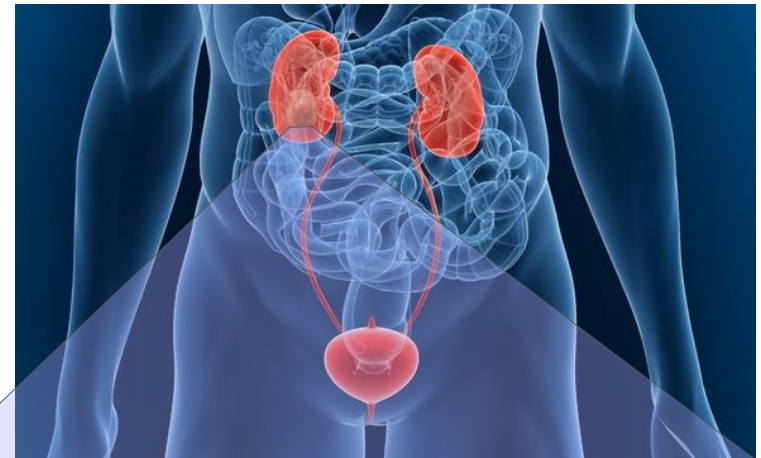






AKT (protein kinase B) – kinaza białkowa B; FGFR (fibroblast growth factor receptor) – receptor czynnika wzrostu fibroblastów; HIF (hypoxia-inducible factor) – czynnik indukowany niedotlenieniem; MET (hepatocyte growth factor receptor) – receptor czynnika wzrostu hepatocytów; MHC (major histocompatibility complex) – główny układ zgodności tkankowej; mTOR (mammalian target of rapamycin) – ssaczy cel rapamycyny; PD-1 (programmed cell death protein 1) – receptor programowanej śmierci komórki 1; PDGF (platelet-derived growth factor) – płytkopochodny czynnik wzrostu; PD-L1/2 (programmed cell death-ligand 1/2) – ligand 1/2 receptora programowanej śmierci komórki; PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) – kinaza 3-fosfatydylinozytolu

Zasadność immunoterapii w raku nerki

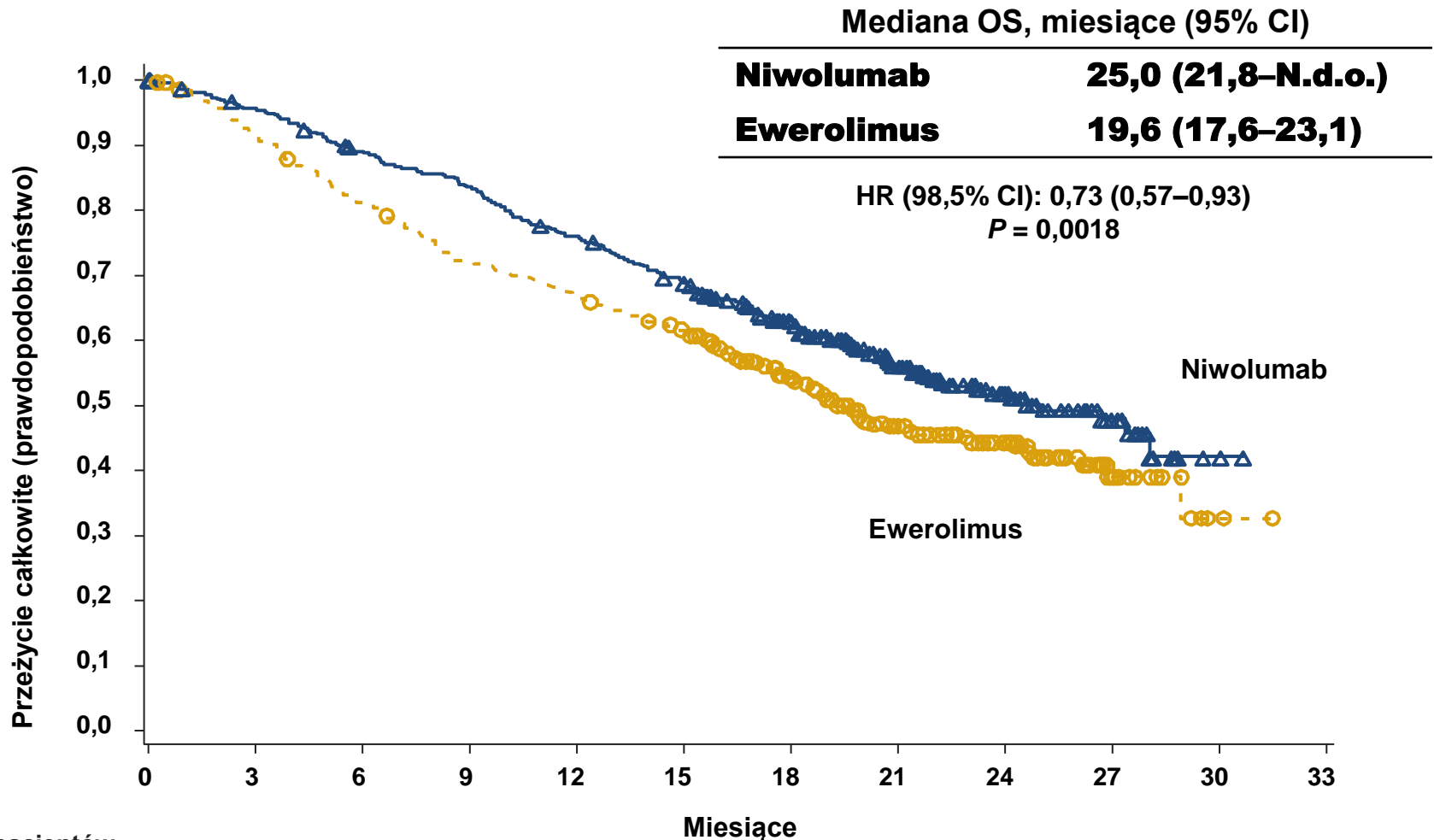
- W raku nerki opisano spontaniczne remisje przypisywane układowi immunologicznemu¹
- W raki nerki występuje przenikanie przez komórki układu immunologicznego^{2,3}
- Historycznie w raku nerki stosowana była immunoterapia przy użyciu interleukiny 2 lub interferonu α ¹

W badaniach wykazano zmiany w szeregu komórek immunologicznych w następstwie raka nerki, w tym³⁻⁶:



			
Poziom \uparrow : złe rokowanie	Poziom \uparrow : umiarkowane lub złe rokowanie	Poziom \uparrow : umiarkowane lub złe rokowanie lub brak wpływu	Poziom \uparrow : umiarkowane lub złe rokowanie

Przeżycie całkowite – publikacja rejestracyjna

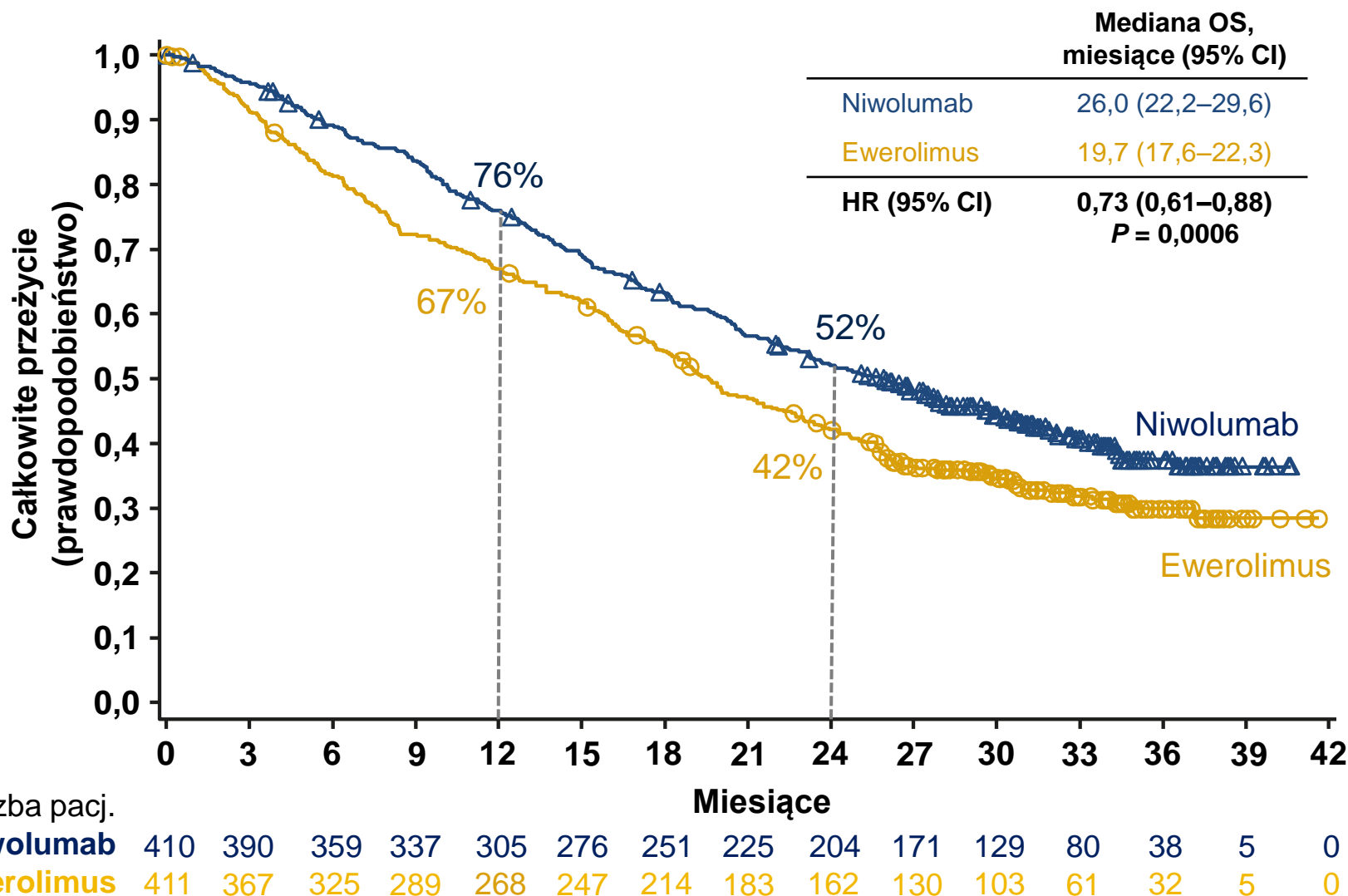


Liczba pacjentów

Niwolumab	410	389	359	337	305	275	213	139	73	29	3	0
Ewerolimus	411	366	324	287	265	241	187	115	61	20	2	0

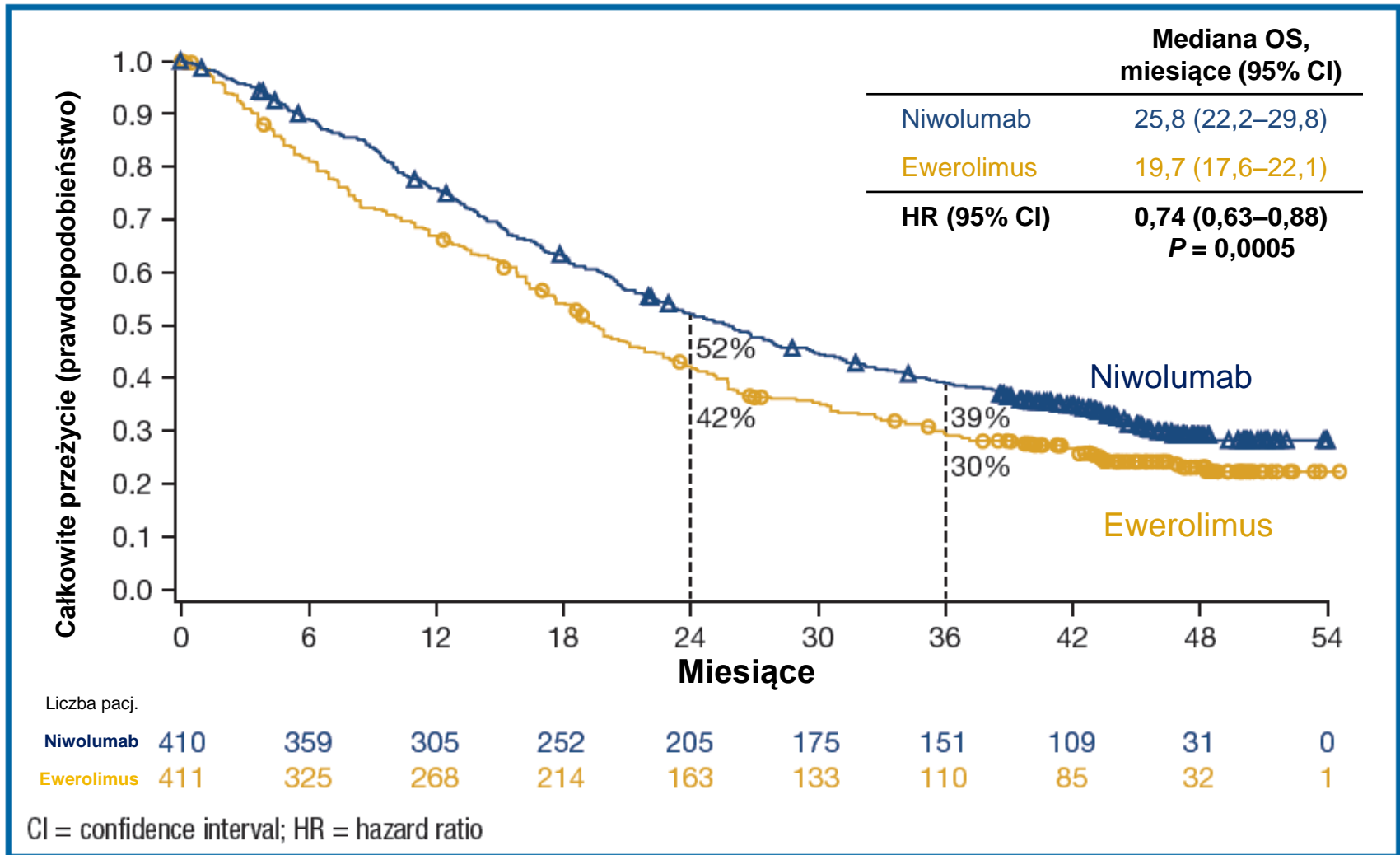
Mediana okresu obserwacji wynosiła 14 miesięcy.

Przeżycie całkowite – obserwacja dwuletnia



Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej minimum 26 miesięcy.

Przeżycie całkowite – obserwacja trzyletnia



Dane dla mediany okresu obserwacji wynoszącej minimum 38 miesięcy.

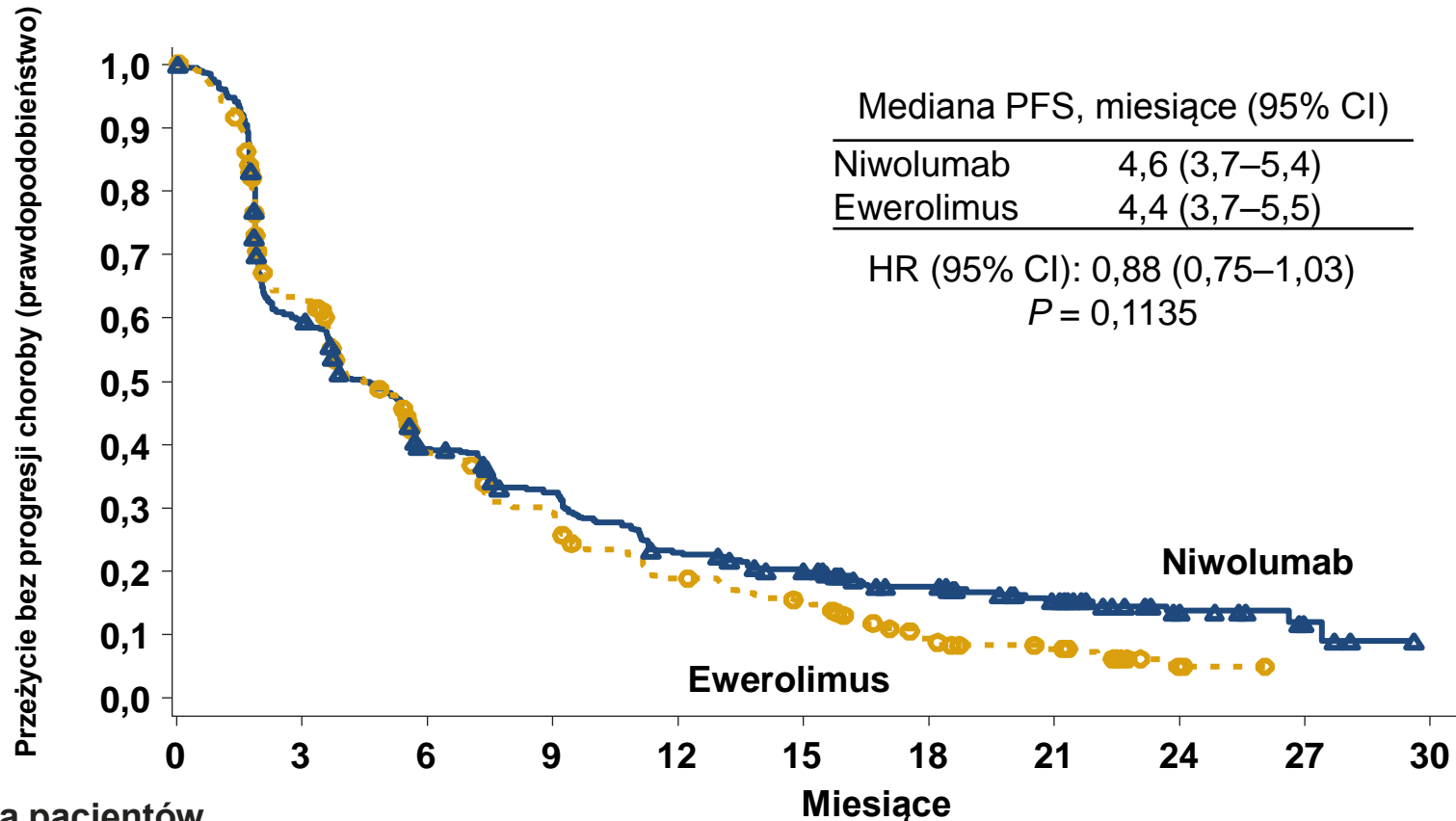
Przeżycie całkowite

	Niwolumab	Ewerolimus
Przeżycie po 1 roku, % pacjentów	76	52
Przeżycie po 2 latach, % pacjentów	67	42
Przeżycia po 3 latach, % pacjentów	39	30

Aktywność przeciwnowotworowa

	Niwolumab N = 410	Ewerolimus N = 411
Odsetek odpowiedzi obiektywnych, %	26	5
Iloraz szans (95% CI)	6,13 (3,77–9,95)	
Wartość <i>P</i>	<0,0001	
Najlepsza odpowiedź ogółem, %		
Odpowiedź całkowita	1	1
Odpowiedź częściowa	25	5
Stabilizacja stanu chorobowego	34	56
Progresja choroby	35	27
Nie oceniono	6	11
Mediana czasu do wystąpienia odpowiedzi, miesiące (zakres)	3,5 (1,4–24,8)	3,7 (1,5–11,2)
Mediana czasu trwania odpowiedzi, miesiące (zakres)*	12,0 (0–36,8+)	12,0 (0–33,0+)
Trwająca odpowiedź, n/N (%)	30/105 (29)	3/22 (14)

Czas przeżycia bez progresji choroby



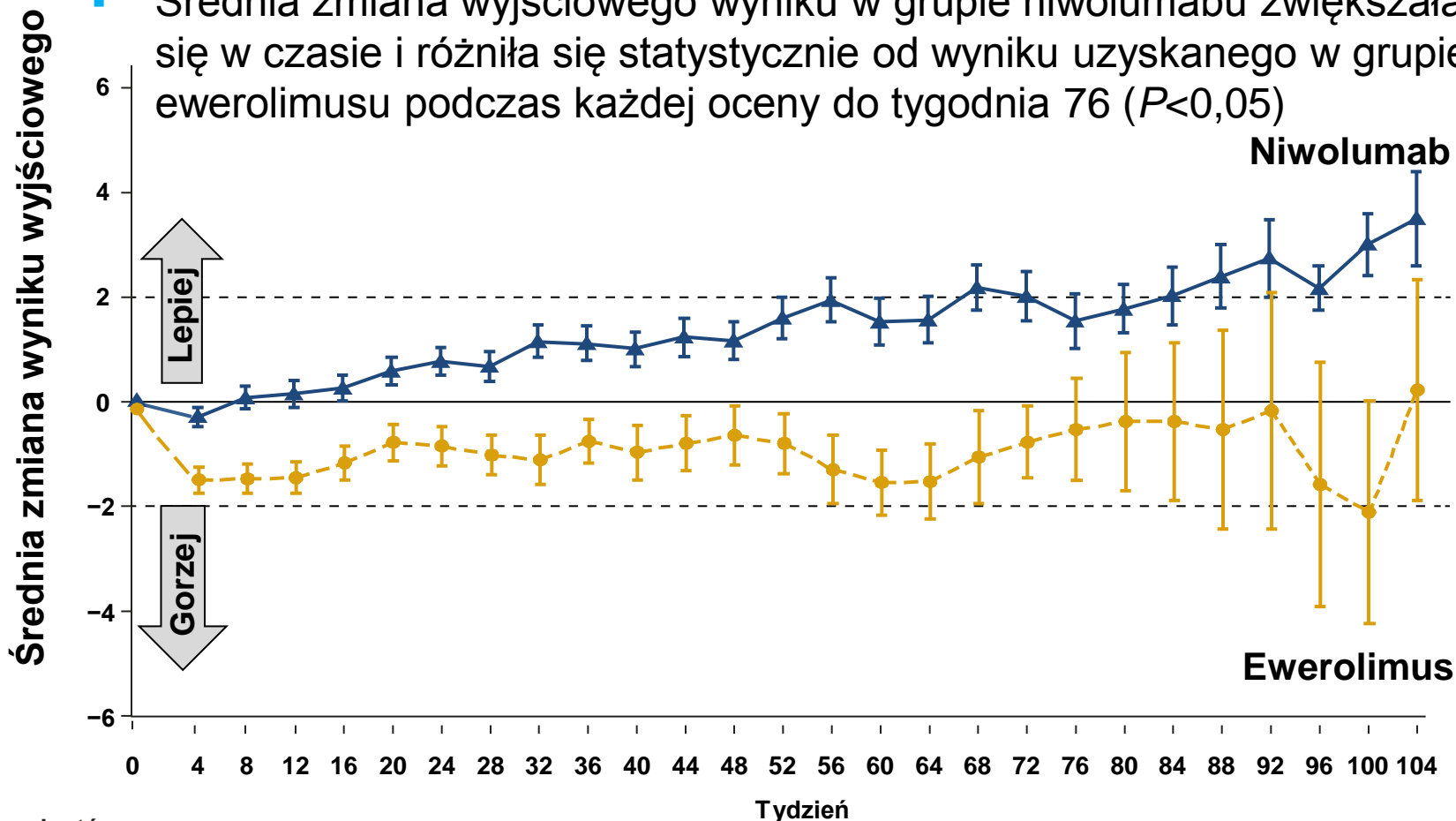
Liczba pacjentów

Niwolumab	410	230	145	116	81	66	48	29	11	4	0
Ewerolimus	411	227	129	97	61	47	25	16	3	0	0

- W analizie post hoc obejmującej pacjentów, u których nie wystąpiła progresja choroby ani zgon w okresie 6 miesięcy, mediana PFS wynosiła 15,6 miesiąca w grupie niwolumabu w porównaniu z 11,7 miesiąca w grupie ewerolimusu (HR (95% CI): 0,64 (0,47–0,88))

Zmiana wyjściowego wyniku oceny jakości życia uwarunkowanej stanem zdrowia za pomocą kwestionariusza FKSI-DRS

- Średnia zmiana wyjściowego wyniku w grupie niwolumabu zwiększała się w czasie i różniła się statystycznie od wyniku uzyskanego w grupie ewerolimusu podczas każdej oceny do tygodnia 76 ($P < 0,05$)



Liczba pacjentów

Niwolumab	362	334	302	267	236	208	186	164	159	144	132	119	112	97	90	89	81	72	63	59	53	44	43	31	30	26	20
Ewerolimus	344	316	270	219	191	157	143	122	102	97	87	74	73	63	58	49	44	35	30	28	24	21	15	12	12	9	9

Niwolumab-program wczesnego dostępu doświadczenia własne

- 9 chorych z mRCC
- 5 mężczyzn i 4 kobiety
- średnia wieku 57 lat (39-71 lat)
- u wszystkich chorych niwolumab stosowano w 3 i 4 linii:
 - 2 sunitynib-ewerolimus-niwolumab
 - 3 sunitynib-aksytynib-niwolumab
 - 2 pazopanib-ewerolimus-niwolumab
 - 1 INF alfa +/- Trovax-aksytynib-ewerolimus-niwolumab
 - 1 sunitynib-aksytynib-INF alfa-niwolumab

Niwolumab-program wczesnego dostępu doświadczenia własne

- ocena odpowiedzi na koniec czerwca 2018
 - u 4 chorych częściowa odpowiedź (PR)
 - u 2 chorych stabilizacja (SD)
 - u 3 chorych progresja choroby (PD)
- średni czas wolny od progresji (PFS) – 13 miesięcy

Niwolumab-program wczesnego dostępu doświadczenia własne

- ...wszyscy chorzy podkreślają dobrą tolerancję leczenia w porównaniu z poprzednimi terapiami oraz dobrą jakość życia w trakcie stosowania niwolumabu....

Dziękuję za uwagę