

# Potencjał i dostępność leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu raka nerki

Jakub Żołnerek, Centrum Onkologii-Instytut

w Warszawie  
**Seminarium edukacyjne**

**pt.: Innowacje w leczeniu raka nerki**

Warszawa, 14.06.2012

# Immunoterapia cytokinami (IFN alfa) a mPFS?

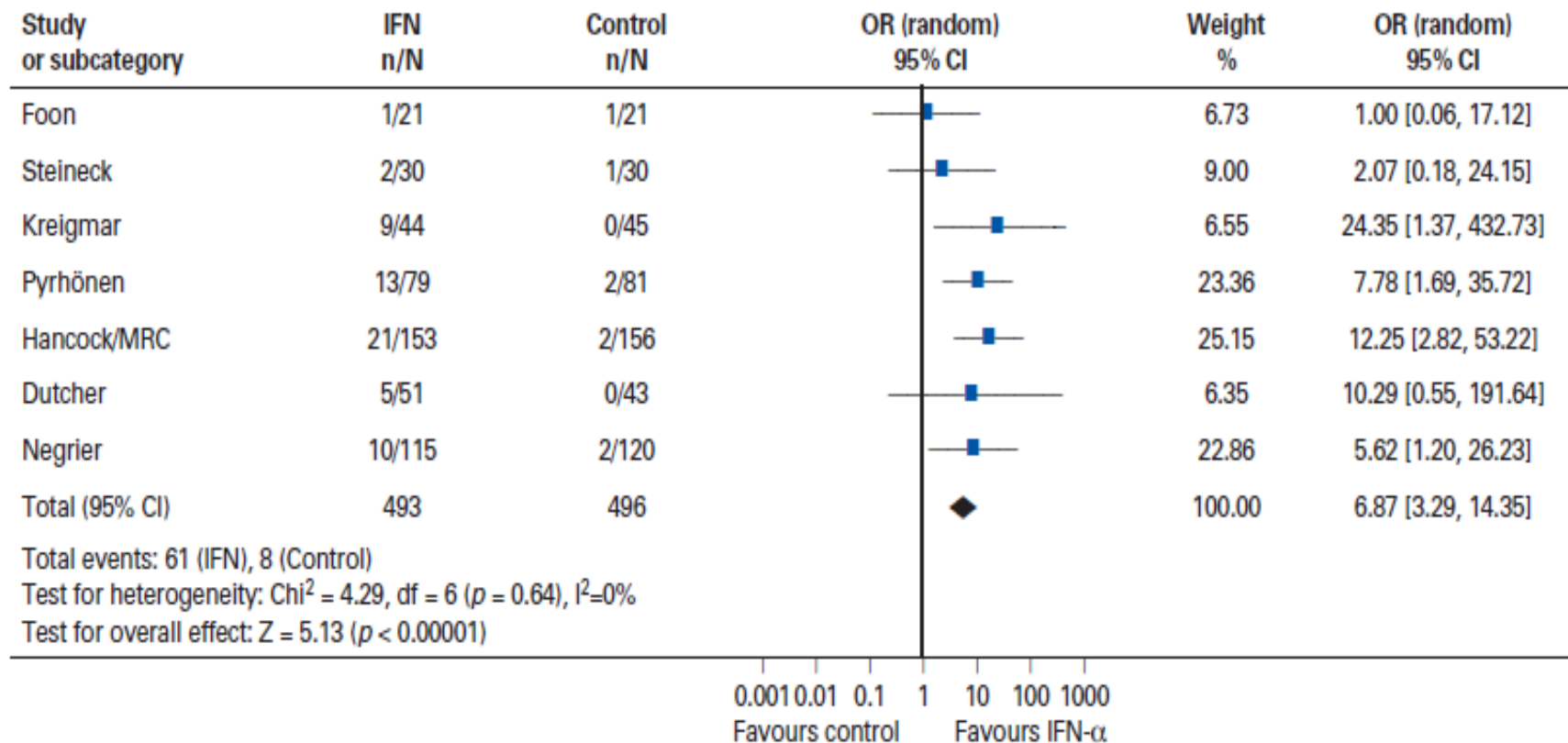
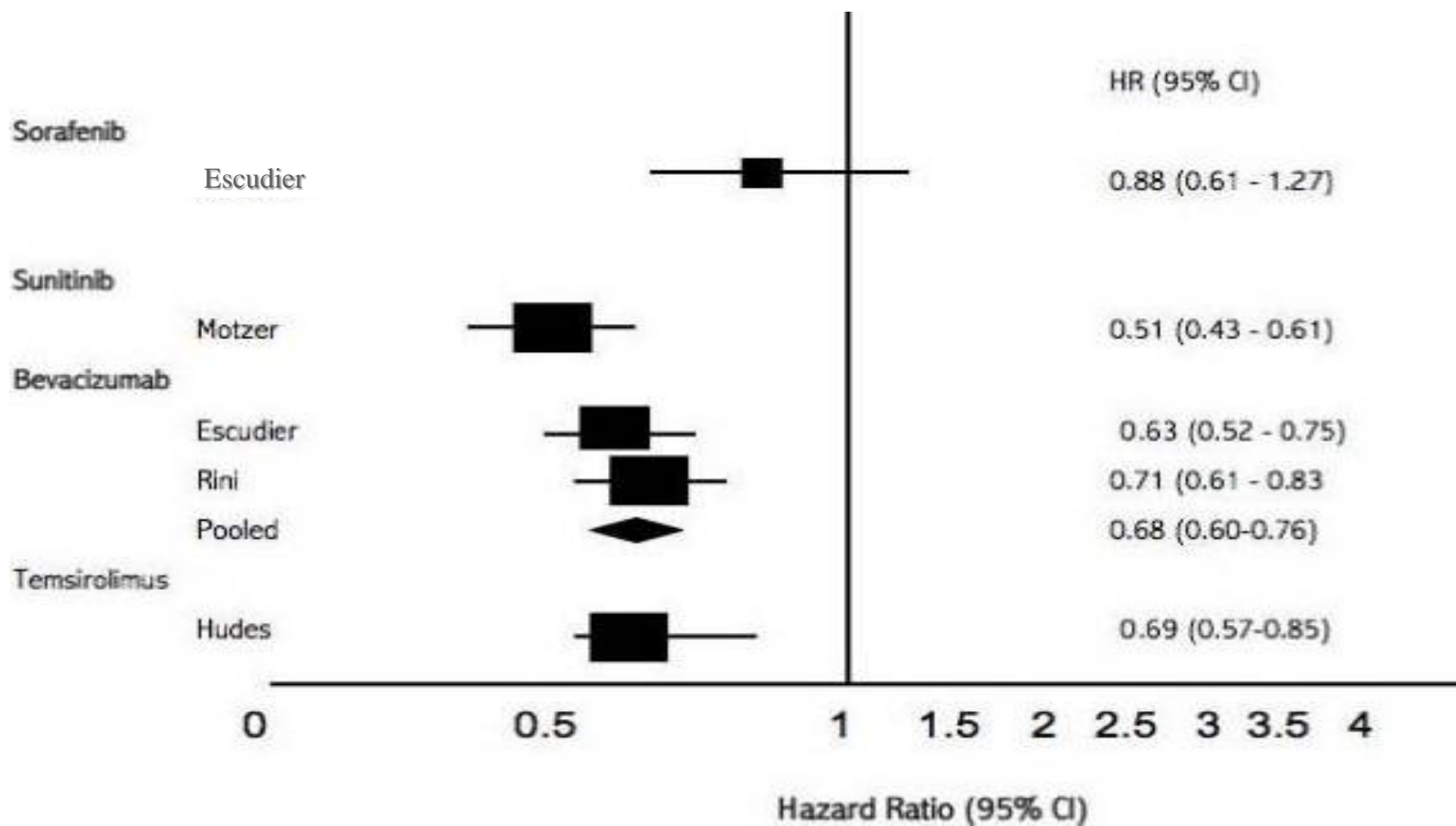


Fig. 1. Meta-analysis of response in randomized trials of interferon- $\alpha$  versus control in patients with inoperable renal cell carcinoma.

# Immunoterapia cytokinami (IFN alfa) a mOS

Leczenie	Liczba pacjentów	Mediana OS (miesiące)	Współczynnik ryzyka zgonu HR	wartość p
mdLL2+INF- $\alpha$ vs inne	425	20 vs. 12,5	nie oceniane	0,55
hdLL2 vs IdlL2 / INF- $\alpha$	192	17,5 vs. 13	nie oceniane	0,21
INF- $\alpha$ vs non- INF- $\alpha$	492	15,4 vs. 15,1	1,0	0,99
IdlL2 vs non-IdlL2	482	15,7 vs 14,9	1,7	0,52
Sunitynib vs INF- $\alpha$	750	26,4 vs 20	0,81	SS

# Potencjał leków ukierunkowanych molekularnie a mPFS?



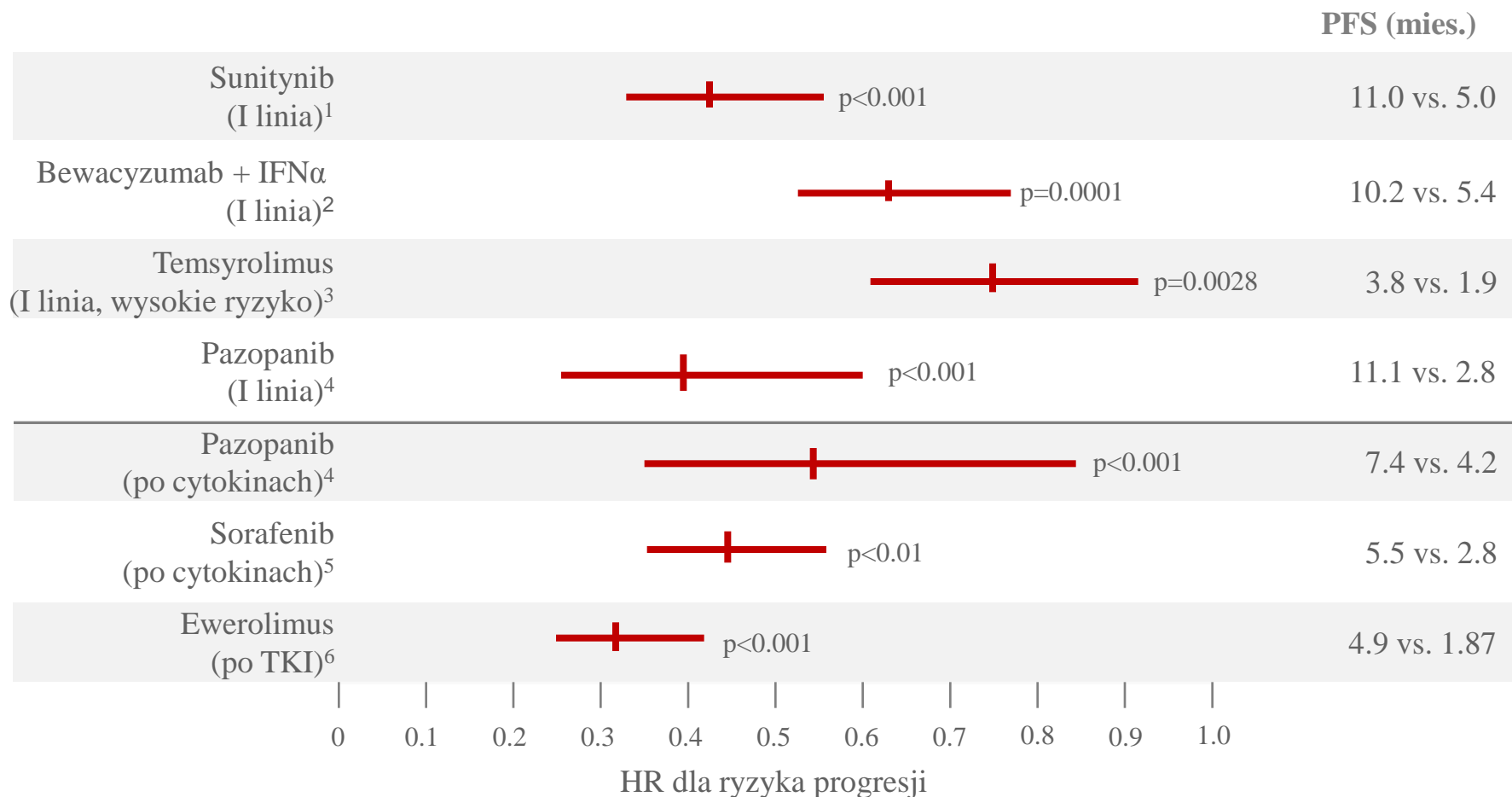
# Miejsce leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu mRCC

## Standard postępowania w mRCC

	Populacja	faza II/III
I rzut leczenia	korzystne lub pośrednie ryzyko	IFNalfa/IL-2 <b>sunitinib</b> <b>pazopanib</b> bewacyzumab+IFNalfa
	niekorzystne ryzyko	<b>temsylolimus</b> sunitinib
II rzut leczenia	po cytokinach	<b>sorafenib</b> pazopanib sunitinib
	po VEGFr TKI	ewerolimus axitinib (po Su)
	po mTOR STKI	-

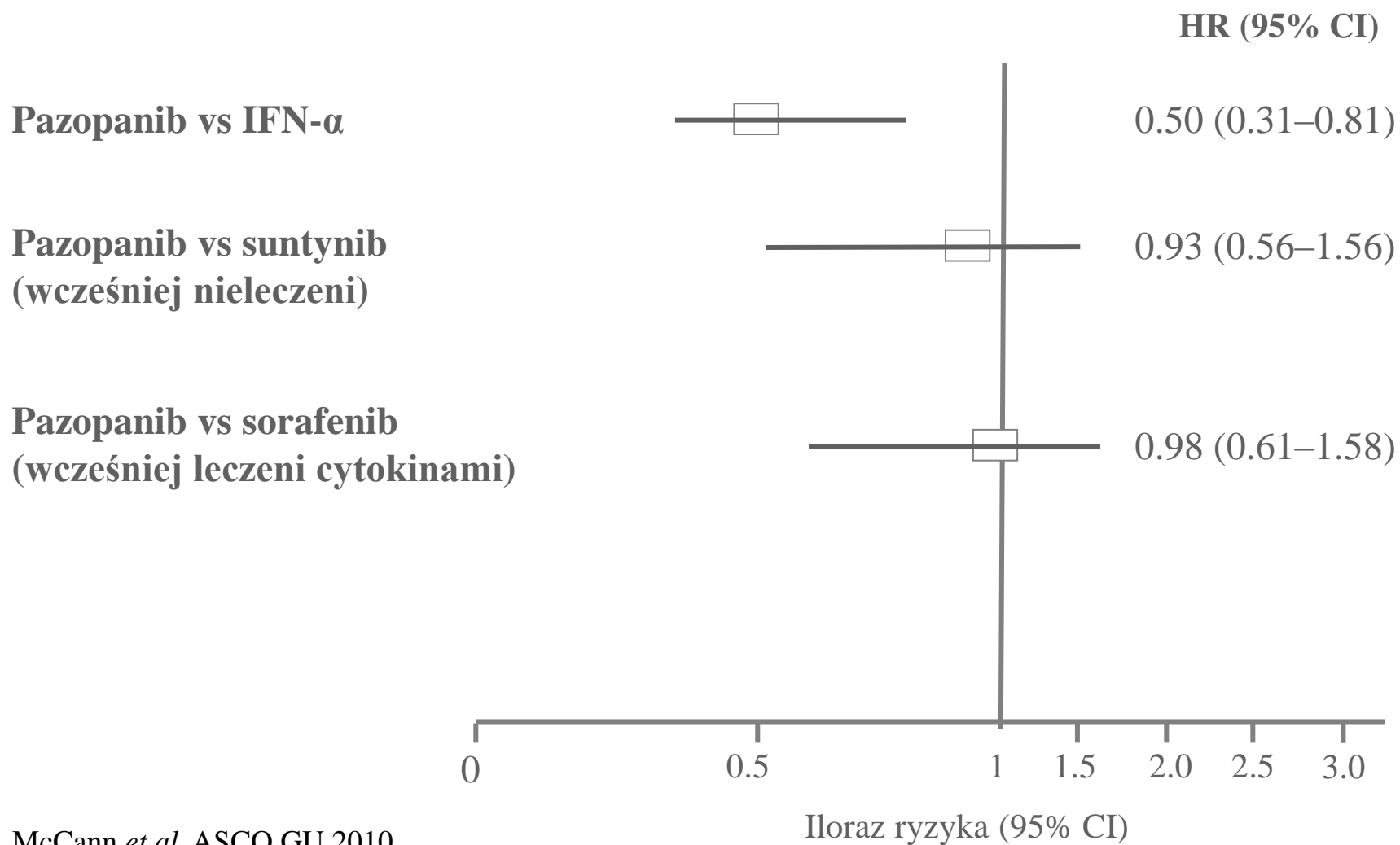
1. Escudier B et al. N Engl J Med 2007;356:125–34;
2. Escudier B et al. J Clin Oncol 2009;27:3312–18;
3. Stadler WM et al. Cancer 116:1272–80;
4. Gore ME et al. J Clin Oncol 2010;28:abstract 4605;
5. Hutson TE, et al. Eur J Cancer 2010;46:2432-2440.
7. Beck J et al. Ann Oncol 2011;doi:10.1093/annonc/mdq651.

# Leki ukierunkowane molekularnie a mPFS



1. Motzer RJ, et al. *New Engl J Med* 2007;356:115–24. 2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007;370:2103–11; 3. Hudes GH, et al. *New Eng J Med* 2007;356:2271–81. 4. Sternberg C, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8; 5. Escudier B, et al. *New Engl J Med* 2007;356:125–34. 6. Kay WG, et al. *EAU 2009;abstr 257*

# Skuteczność wiodących TKI – względne ryzyko PD



# Skuteczność leków ukierunkowanych molekularnie w mRCC – wpływ na mOS

Leczenie	mOS (m-ce)	Znamienność statystyczna	Komentarz
Temsirolimus <sup>1</sup> I linia (n=209)	10,9	tak	Jedyny lek, który w mRCC wykazał w sposób czysty metodycznie wpływ na ↑mOS
Sunitynib <sup>2</sup> I linia (n=375)	26,4	tak	OS jako drugorzędowy punkt końcowy (analiza nastawiona na wykazanie różnic mPFS)
Sorafenib <sup>3</sup> II linia (n=451)	17,8	tak	Znamienność różnicy mOS dopiero po odcięciu danych osób z cross-over

N/A, dane niedostępne; †Dane pochodzące z badania II fazy

1. Hudes et al. New Engl J Med 2007;356:2271–81; 2. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2009;27:3584–90; 3. Escudier B, et al. New Engl J Med 2007;356:125–34



# Leki ukierunkowane molekularnie w RCC

## Ocena QoL w badaniach klinicznych

Sunitinib	Sorafenib	Pazopanib	Temsirolimus	Ewerolimus
FKSI-DRS				FKSI-DRS
	FKSI-10			
FKSI-15	FKSI-15			
FACT-G				
	FACT-G PWB			
EQ-5D index		EQ-5D index	EQ-5D index	
EQ-5D VAS		EQ-5D VAS	EQ-5D VAS	
TWIST			TWIST	
		EORTC QLQ-C30		EORTC QLQ-C30

1. Motzer RJ, et al. *New Engl J Med* 2007;356:115–24. 2. Escudier B, et al. *Lancet* 2007;370:2103–11; 3. Hudes GH, et al. *New Eng J Med* 2007;356:2271–81. 4. Sternberg C, et al. *J Clin Oncol* 2010;28:1061–8; 5. Escudier B, et al. *New Engl J Med* 2007;356:125–34. 6. Kay WG, et al. *EAU* 2009;abstr 257

# Toksyczność leków ukierunkowanych molekularnie w mRCC

Leczenie	Zakończenie leczenia %	Redukcja dawki %	Czasowa przerwa w leczeniu %
Sorafenib <sup>1</sup> (n=451)	10	13 (35**)	21(61**)
Sunitynib <sup>2</sup> (n=375)	19	50	N/A
Pazopanib <sup>3,4</sup> (n=290)	14	36	42*
Axitinib <sup>5†</sup> (n=62)	35	45	73

N/A, dane niedostępne; †Dane pochodzące z badania II fazy

1. Escudier B, et al. N Engl J Med 2007;356:125–34; 2. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2009;27:3584–90; 3. Sternberg et al. J Clin Oncol 2010;28:1061–8; 4. US PI Votrient, April 2010; 5. Rini et al. J Clin Oncol. 2009;27:4462–8; . \*US PI Votrient, April 2010. \*\* Stadler i wsp. Safety and efficacy Results of Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib. Expanded access Program in North America Cancer March 1, 2010 .

# Toksyczność leków ukierunkowanych molekularnie w mRCC?

Leczenie	Zakończenie leczenia %	Redukcja dawki %	Czasowa przerwa w leczeniu %
Temsirolimus <sup>1</sup> I linia (n=209)	7% (vs 14% IFN $\alpha$ vs 20% lecz. skojarzone)	23% (vs 39% IFN $\alpha$ vs 30% lecz. skojarzone)	66% (vs 68% IFN $\alpha$ vs 82% lecz. skojarzone)
Ewerolimus <sup>2,3</sup> $\geq$ II linia (n=277)	7% (vs 0% placebo)	7% (vs 1% placebo)	38% (vs 11% placebo)

N/A, dane niedostępne; †Dane pochodzące z badania II fazy

1. Hudes et al. New Engl J Med 2007;356:2271–81; 2. Motzer et al. Cancer. 2010;116:4256–65; 3. EU SmPC Afinitor May 2010. 4. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol 2009;27:3584–90;

# Częstość występowania działań niepożądanych w badaniach 3 fazy terapii celowanych w RCC<sup>1</sup>

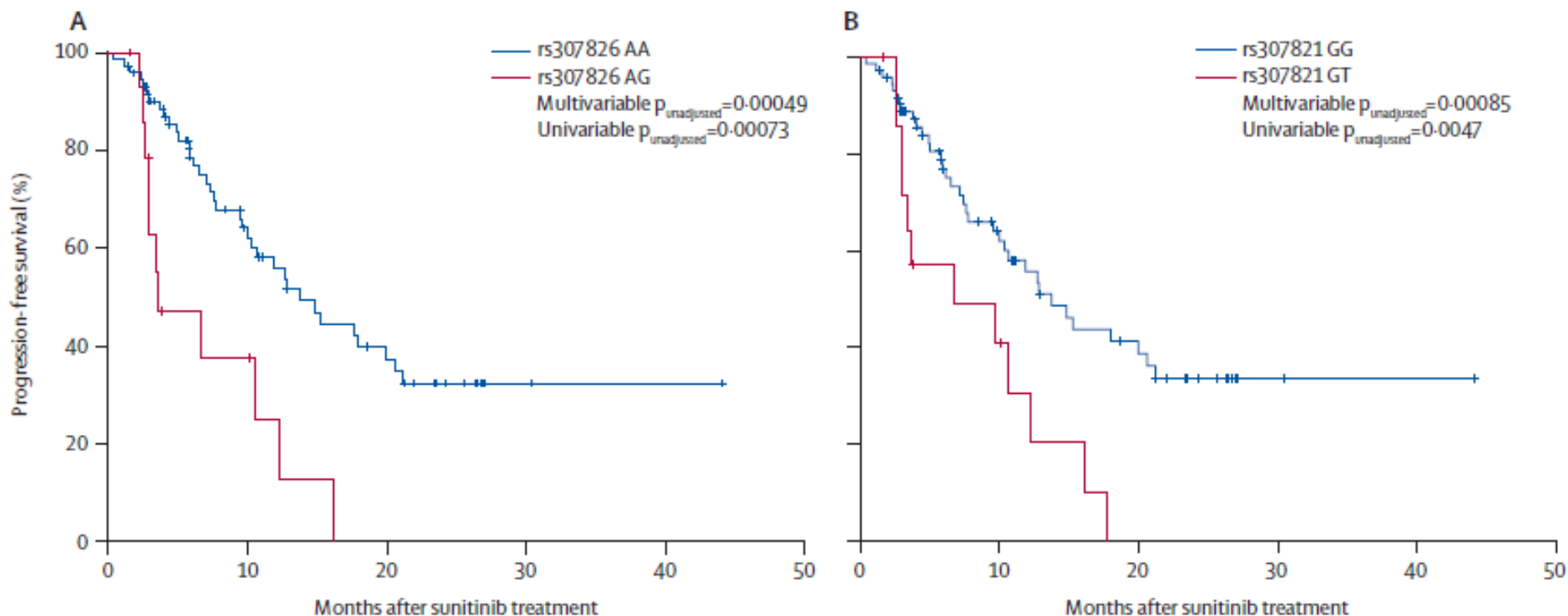
**Table 4** Incidence and severity of commonly reported adverse events associated with targeted agents for the treatment of mRCC

Selected toxicity	Percentage incidence for each targeted agent, all grades (grades 3–4) <sup>a</sup>					
	Sunitinib [54]	Sorafenib [50]	Pazopanib [55]	Bevacizumab+IFN- $\alpha$ [53]	Temsirolimus [49]	Everolimus [47]
Arterial hypertension	30 (12)	17 (4)	40 (4)	26 (3)	–	–
Asthenia	20 (7)	–	14 (3)	32 (10)	51 (11)	18
Bleeding/Epistaxis	18 (1)	–	–	33 (3)	–	–
Diarrhea	61 (9)	43 (2)	52 (4)	20 (2)	27 (1)	17
Fatigue	54 (11)	37 (5)	19 (2)	33 (12)	–	20 (3)
Hand–foot syndrome	29 (9)	30 (6)	–	–	–	–
Mucositis	26 (2)	–	–	–	–	14
Pneumonitis	–	–	–	–	–	8 (3)
<b>Hematological abnormalities/renal toxicities</b>						
Anemia	79 (8)	8 (3)	–	10 (3)	45 (20)	91 (9)
Leucopenia	78 (8)	–	37 (0)	–	6 (1)	26 (0)
Neutropenia	77 (18)	–	34 (1)	7 (4)	7 (3)	11 (0)
Thrombocytopenia	68 (9)	–	32 (1)	6 (2)	14 (1)	20 (<1)
Proteinuria	–	–	–	18 (7)	–	–
Increased creatinine	70 (<1)	–	–	–	14 (3)	46 (<1)
Increased creatine kinase	49 (3)	–	–	–	–	–

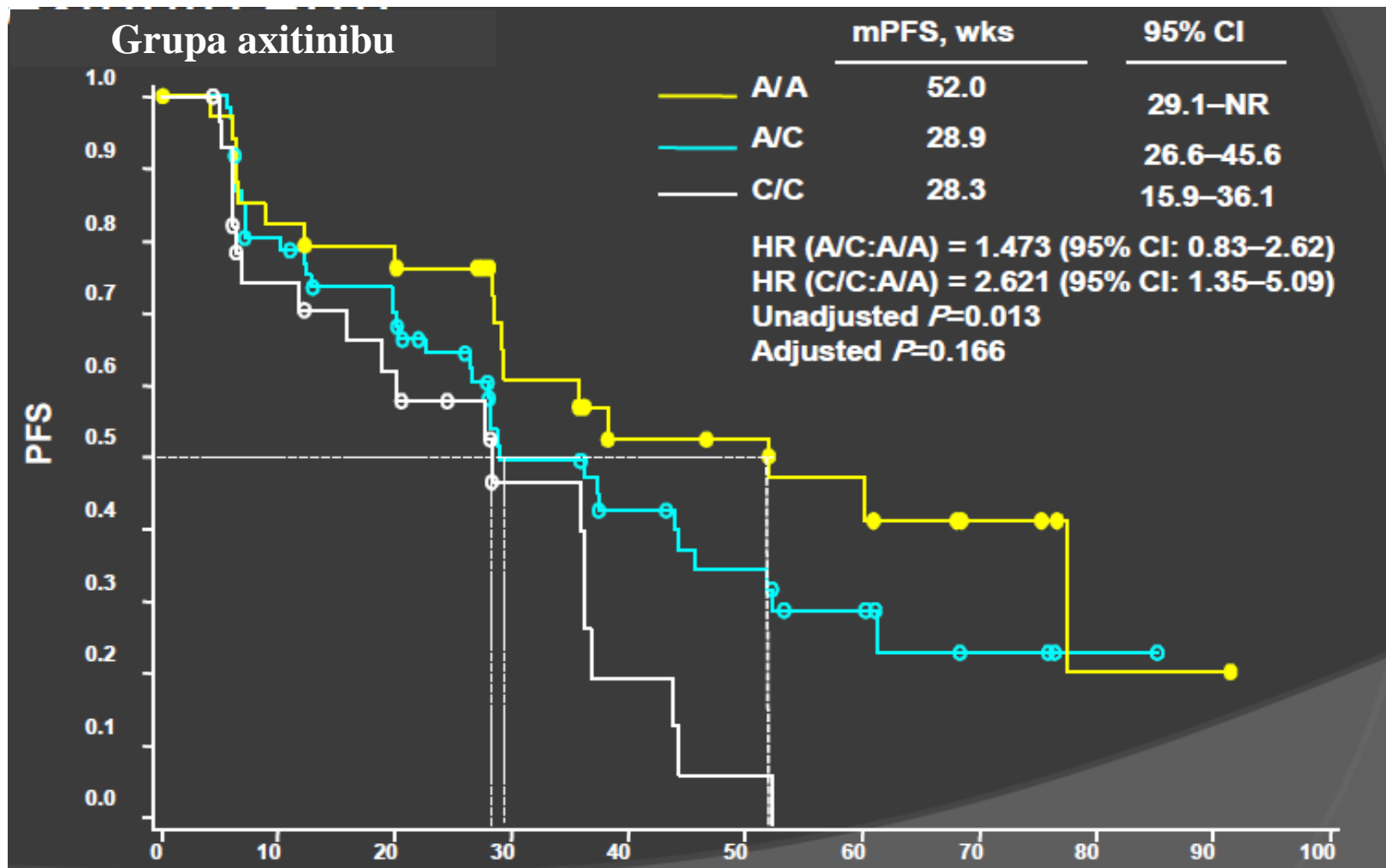
Sylvie Négrier Antiangiogenic treatments and mechanisms of action in renal cell carcinoma Invest New Drugs May 2011

# Czynniki rokownicze/predykcyjne dla sunitynibu?

## PFS a polimorfizm VEGFR3 w populacji chorych leczonych sunitynibem



# Czynniki rokownicze/predykcyjne dla axitinibu?



---

# **Leczenie sekwencyjne**

Jakiego efektu terapeutycznego możemy spodziewać się po zastosowaniu leczenia sekwencyjnego?

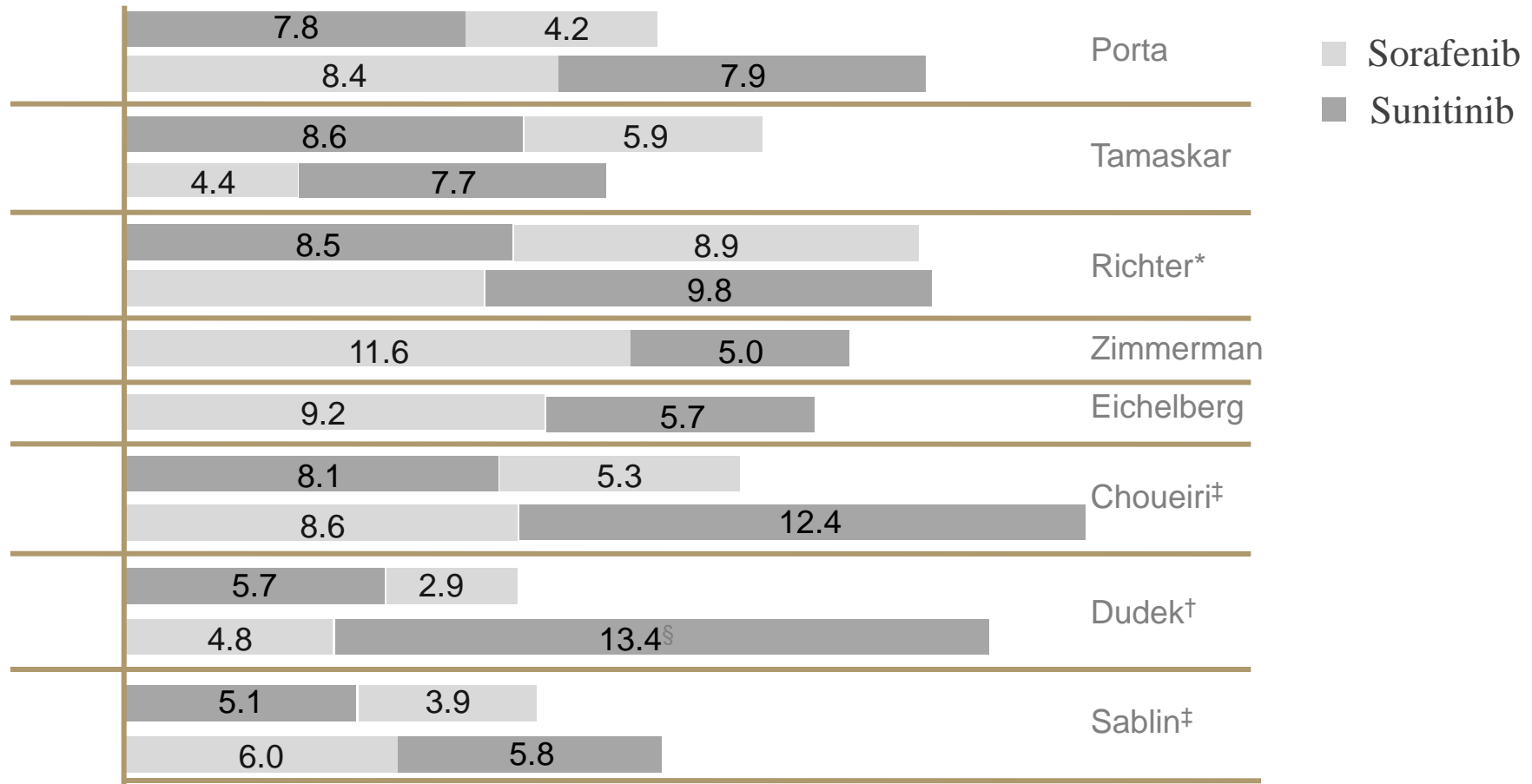
---

Wydłużenie łącznego PFS



# Jaka jest optymalna sekwencja leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu mRCC?

## Analizy retrospektywne



# Jaka jest optymalna sekwencja leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu mRCC?

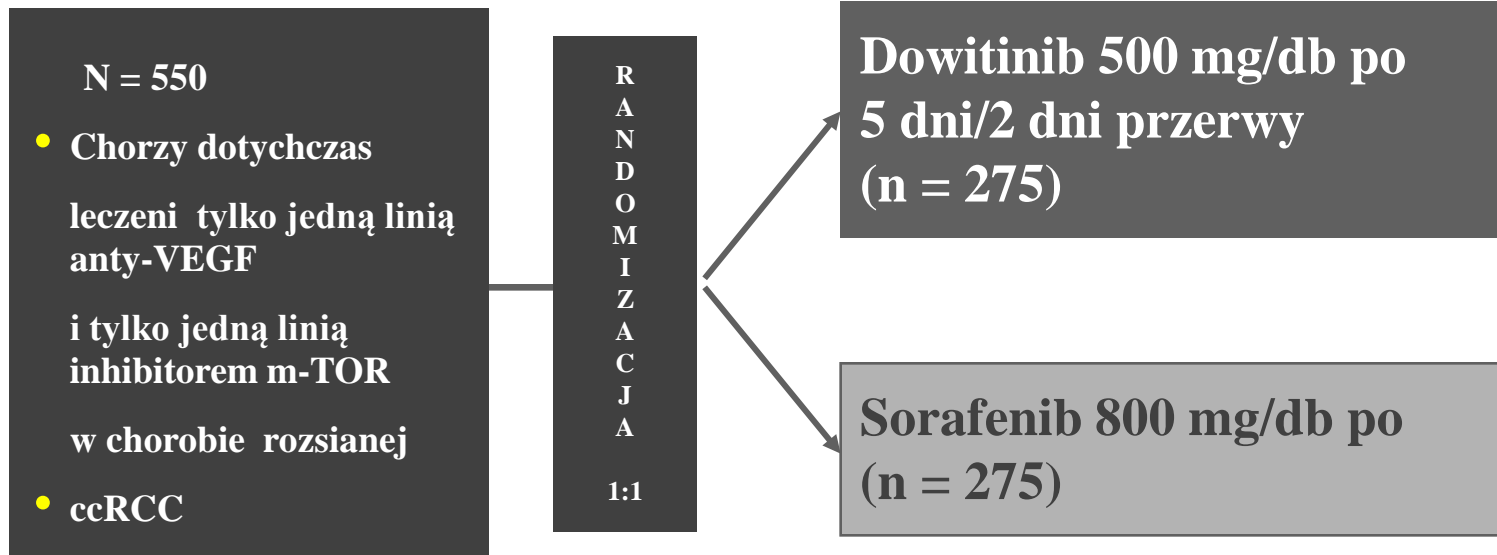
I linia	II linia	III linia	IV linia	Łączny PFS
Sunitinib	Sorafenib	Ewerolimus		19,5 m-ca
Bew + IFN- $\alpha$	Sorafenib	Sunitinib	Ewerolimus	27,1 m-ca
Bew + IFN- $\alpha$	Sunitinib	Sorafenib	Ewerolimus	25,7 m-ca
IFN- $\alpha$	Axitinib	Ewerolimus		24,7 m-ca
Bew + IFN- $\alpha$	Sorafenib	Axitinib	Ewerolimus	27,6 m-ca
Pazopanib	Ewerolimus			16,0 m-ca*
IFN- $\alpha$	Pazopanib	Ewerolimus		17,3 m-ca*

Escudier B i wsp. Sequential therapy in renal cell carcinoma. Cancer 2009;115:2321-2326

\*obliczenia własne

# TKI w terapii mRCC

# III linia Dowitinib (NCT01223027 )



Pierwszorzędowy punkt końcowy:

-PFS

Drugorzędowe punkty końcowe:

- OS, ORR, bezpieczeństwo, QoL, PK cząsteczki Dowitinibu

Jakiego efektu terapeutycznego możemy spodziewać się po zastosowaniu leczenia sekwencyjnego?

---

Wydłużenie OS

# Czy leczenie sekwencyjne ma wpływ na mOS?

17 rejestrów w ramach tzw. SEER (National Surveillance Epidemiology and End Results) registry

Rejestry MDCSS (Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System)

porównanie OS z okresu 2000-2003 (przed TKI) vs 2005-2008 (Kaplan-Meier; HR +95%CI + p metodą Cox'a)

brak danych co do konkretnej opcji zastosowanego leczenia, MSKCC, QoL

SEER

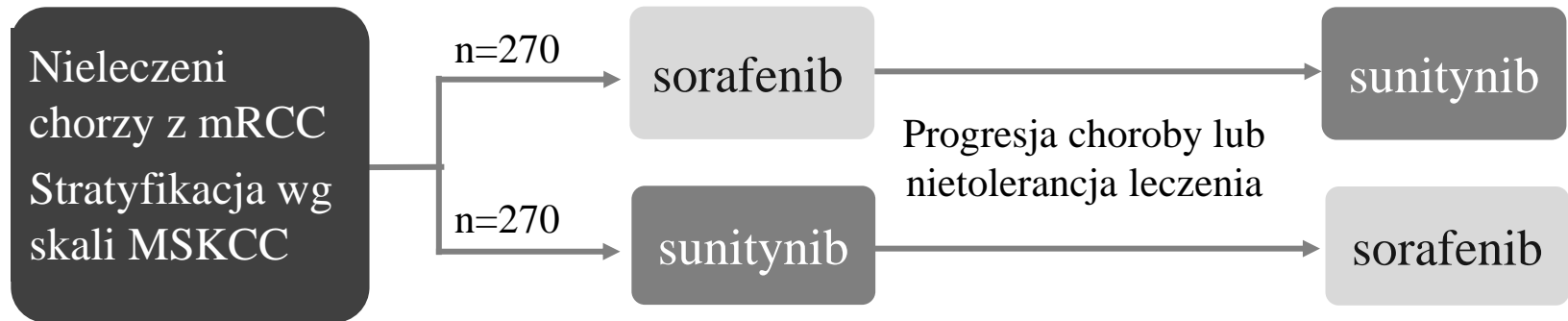
okres	mOS	95%CI	p
2000-2003	15	14-16	<0.0001
2005-2008	20	19-21	

MDCSS

okres	mOS	95%CI	p
2000-2003	12	9-14	0.0004
2005-2008	21	16-21	

# Jaka jest optymalna sekwencja leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu mRCC?

## Badanie SWITCH



Pierwszorzędowy punkt końcowy

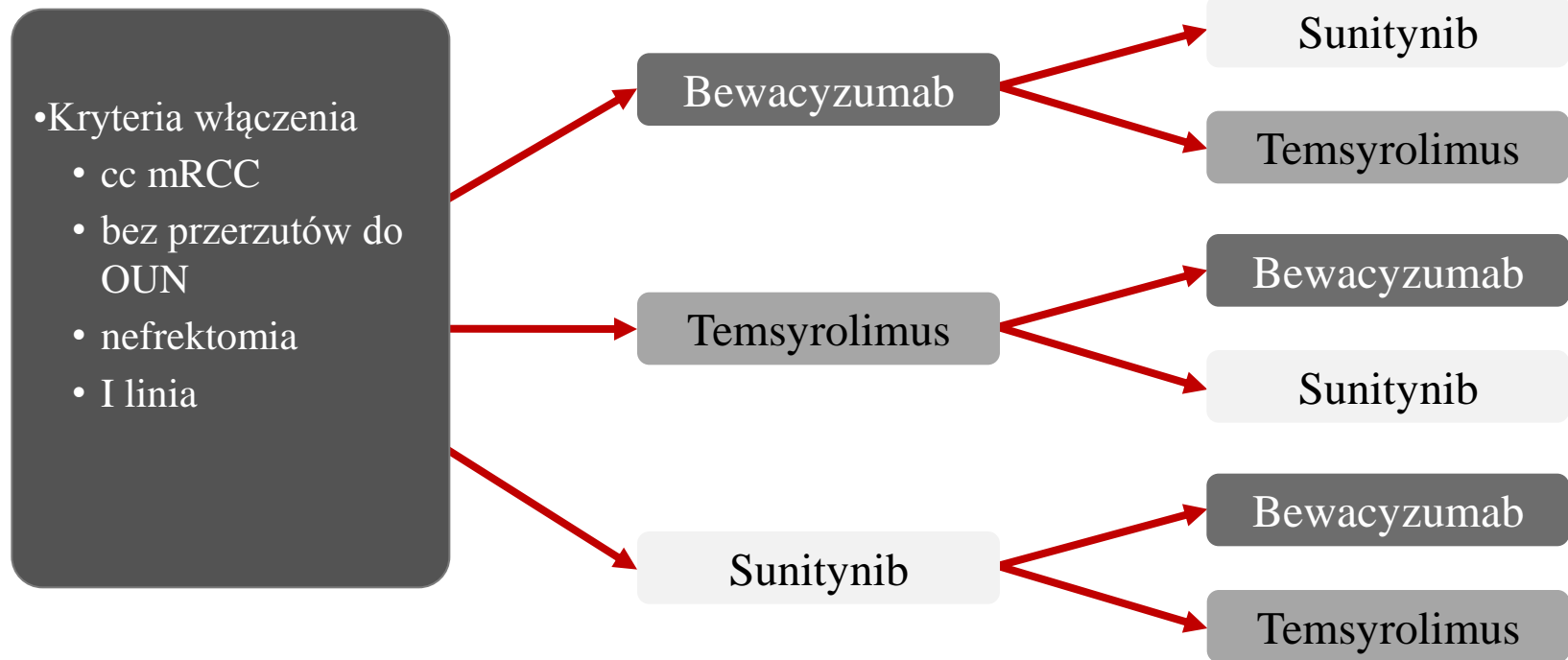
- Całkowite PFS (po obu liniach leczenia)

Drugorzędowe punkty końcowe

- Całkowity TTP; OS; TTP w I linii;
- PFS dla I i II linii leczenia; DCR dla I i II linii leczenia
- bezpieczeństwo

Czas badania: styczeń 2009–wrzesień 2012

# Jaka jest optymalna sekwencja leków ukierunkowanych molekularnie w leczeniu mRCC?



Docelowa rekrutacja: 240 pacjentów

Punkty końcowe: PFS, OS, ORR, PD

# Podsumowanie

---

Leczenie sekwencyjne to atrakcyjna opcja leczenia ponieważ:

- wykorzystuje dostępne w klinice i zarejestrowane w RCC leki oraz ich odmienny mechanizm działania
- pozwala przewidzieć toksyczność leczenia – równą toksyczności leków stosowanych w monoterapii
- koszt monoterapii



# Dostępność leków ukierunkowanych molekularnie w Polsce w oparciu o PT 2012

	Populacja	faza II/III
I rzut leczenia	korzystne lub pośrednie ryzyko	IFNalfa <b>sunitinib</b>
	niekorzystne ryzyko	-
II rzut leczenia	po cytokinach	<b>sorafenib</b> -
	po VEGFr TKI	ewerolimus -
	po mTOR STKI	-

# Dostępność leków ukierunkowanych molekularnie w Polsce w oparciu o PT 2012

I linia	II linia	III linia	IV linia	Łączny PFS
IFN- $\alpha$	Sorafenib	Ewerolimus		16,4 m-ca*
Sunitinib	Ewerolimus			14,9 m-ca*

\*obliczenia własne

---

**Dziękuję**