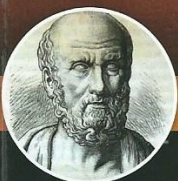


ΠΑΓΚΟΣΜΙΑ ΒΗΜΑΤΑ
ΣΤΗΝ

RESEARCH / FDA / CURE / EMA / NEW MEDICINES

Ιατρική

2016



Η ανοσοθεραπεία στον καρκίνο του πνεύμονα

Βασίλης Ι. Σοφία, M.D., MSc, Ph.D., Παθολόγος-Ογκολόγος, Ιατρικό Διαβαλκανικό Κέντρο

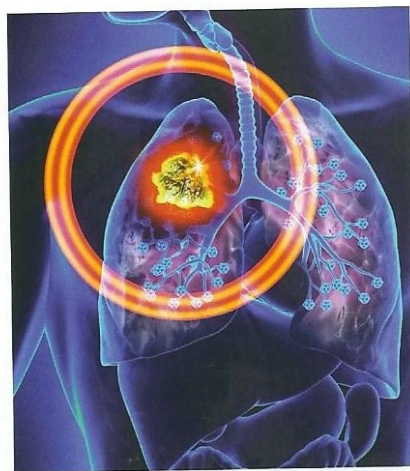
Ο καρκίνος του πνεύμονα αποτελεί στην Ελλάδα το συχνότερο τύπο καρκίνου στους άντρες και το δεύτερο στις γυναίκες. Το 80% των ασθενών διαγιγνώσκεται σε προχωρημένο στάδιο νόσου. Η συστηματική θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα αφορά τη χημειοθεραπεία και τους βιολογικούς τροποποιητές. Η συστηματική χημειοθεραπεία με πλατινίου συνδυασμούς είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, αλλά ο μέσος χρόνος επιβίωσης δεν ξεπέρασε τον 1 χρόνο και ήταν μικρότερη η πενταετής επιβίωση. Η βιολογική τροποποιητές, φάρμακα που μπλοκάρουν συγκεκριμένο στόχο, θεωρείται πιο ειδική και λιγότερο τοξική, δίνει πολύ καλά αποτελέσματα αλλά μόνο σε μια μικρή ομάδα ασθενών. Παρ' όλη τη μεγάλη πρόοδο τα τελευταία χρόνια, τα αποτελέσματα παραμένουν φτωχά, με αποτέλεσμα να οδηγούμαστε στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών, όπως η ανοσοθεραπεία.

Πολλές δεκαετίες οι ερευνητές μελετούσαν την ανοσοθεραπεία σαν αντικαρκινική θεραπεία. Υπάρχει μαρτυρία πως το ανοσοποιητικό σύστημα, όταν ενεργοποιηθεί καταλλήλως, μπορεί να σκοτώσει τα καρκινικά κύτταρα. Φάρμακα ανοσοθεραπείας, όπως η Ιντερφερόνη Α και η Ιντερλευκίνη 2 για μελάνωμα και καρκίνο κεφαλοθώρακος και το BCG για μη διηθητικό καρκίνο ουροδόχου κύστης, χρησιμοποιήθηκαν με καλά αποτελέσματα τις τελευταίες δεκαετίες.

Η επιστήμη έστρεψε τις ελπίδες της στη χρήση των εμβολίων τα τελευταία χρόνια και επενδύθηκαν αρκετά στην έρευνα γι' αυτά. Η λογική της ανάπτυξης των διάφορων εμβολίων στηρίζεται στην ενεργοποίηση

του ανοσοποιητικού συστήματος και την ευαισθητοποίησή του ειδικά απέναντι στα καρκινικά κύτταρα, προκειμένου να τα καταπολεμήσει. Μέχρι σήμερα κανένα εμβόλιο δεν έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με βελτίωση της πρόγνωσης όσον αφορά τον καρκίνο του πνεύμονα.

Η ανοσοθεραπεία έχει στόχο την απελευθέρωση του «μπλοκαρισμένου» ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών, ώστε να μπορεί το ίδιο να πολεμά τους όγκους. Τα νεότερα αυτά φάρμακα της ανοσοθεραπείας ονομάζονται αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου («immune checkpoint inhibitors»). Πρόκειται δηλαδή για φάρμακα που «απελευθερώνουν» το ανοσοποιητικό σύστημα από τα φυσικά φρένα-αναστολείς επιτρέποντάς του να επιτίθεται και να σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Ενεργοποιούν το στρατό του σώματος, που μέχρι τη στιγμή αυτή μοιάζει με στρατό χωρίς όπλα, σε στρατό εκπαιδευμένο και αποτελεσματικό. Ουσιαστικά μιλάμε για ένα είδος ανοσοθεραπείας (immunotherapy), που στόχο έχει τη διέγερση του ανοσοποιητικού



συστήματος ενάντια στην ανάπτυξη κακοήθων όγκων.

Αυτή η μορφή ανοσοθεραπείας αποτελεί μια πιο σύγχρονη αντιμετώπιση του καρκίνου και έχει δώσει ως τώρα εντυπωσιακά αποτελέσματα. Ήδη έχουν λάβει έγκριση τέτοιοι παράγοντες ανοσοθεραπείας για το μεταστατικό μελάνωμα και τον μεταστατικό μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, όπου έχουν φανεί εντυπωσιακές ανταποκρίσεις και μάλιστα με μεγαλύτερη διάρκεια απ' ό,τι έχει επιτευχθεί με τις μέχρι τώρα συμβατικές και άλλες μοριακές θεραπείες.

Σημαντικότεροι μέχρι στιγμής από τους αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου («immune checkpoint inhibitors») έχουν αποδειχθεί οι PD-1/PD-L1 αναστολείς. Το Nivolumab ανήκει στους επανομαζόμενους αναστολείς του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου («immune checkpoint inhibitors»). Πρόκειται δηλαδή για ένα φάρμακο που εμποδίζει τη δραστηριότητα των T-κυττάρων μέσω αναστολής του υποδοχέα ελέγχου PD-1 (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος Protein 1). Η αναστολή του PD-1 έχει ως αποτέλεσμα την ενισχυμένη επίθεση του ανοσολογικού συστήματος κατά των συμπαγών όγκων.

Το Μάρτιο 2015 ο FDA ενέκρινε το Nivolumab (Bristol-Myers) για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού, πλακώδους, μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SQ NSCLC) μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία. Η έγκριση δόθηκε με βάση τη μελέτη Checkmate -017 και τη μελέτη Checkmate -063.

Στην πολυκεντρική μελέτη Checkmate -017 συμμετείχαν 272 ασθενείς με NSCLC. Μετά από τυχαίοποιημένη κατανομή τους χορηγήθηκε Nivolumab κάθε 2 εβδομάδες ή τους δόθηκε η στάνταρ θεραπεία με Docetaxel κάθε 3 εβδομάδες.

Όλοι οι ασθενείς είχαν παρουσιάσει αύξηση του όγκου μετά την προηγούμενη χημειοθεραπεία με βάση την πλατίνα. Η μελέτη διακόπηκε πρόωρα τον Ιανουάριο, όταν ένα σημαντικό πλεονέκτημα του Nivolumab ήταν ήδη εμφανές, καθώς διαπιστώθηκε ότι το εν λόγω αντίσωμα παράτεινε το μέσο χρόνο επιβίωσης από 6

μήνες στο σκέλος με Docetaxel σε 9,2 μήνες. Το Nivolumab σχεδόν διπλασίασε τη συνολική επιβίωση των ασθενών στον 1 χρόνο έναντι της χημειοθεραπείας (42% έναντι 24%) και επέδειξε 41% μείωση του κινδύνου θανάτου έναντι της δοσεταξέλης.

Το προφίλ ασφάλειας του Nivolumab αποδείχθηκε αρκετά καλό. Το πιο συχνό σχετιζόμενο με τη θεραπεία συμβάν που οδήγησε σε διακοπή στο σκέλος Nivolumab ήταν η πνευμονίτιδα.

Η CheckMate -063 είναι μία Φάσης II, μονού σκέλους, ανοικτή μελέτη στην οποία συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με μεταστατικό, πλακώδη, μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα και επιδείνωση νόσου μετά από δύο ή περισσότερες γραμμές θεραπείας. Το ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης ήταν 14,5% με εκτιμώμενο ποσοστό επιβίωσης στο 1 έτος 41% και διάμεση επιβίωση: OS 8,21 μήνες.

Το Pembrolizumab αποτελεί το δεύτερο εκπρόσωπο της ομάδας αυτής των ανοσοθεραπευτικών φαρμάκων. Το Pembrolizumab είναι ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα, το οποίο δρα εμποδίζοντας την αλληλεπίδραση μεταξύ του PD-1 και των συνδετών του, PD-L1 και PD-L2, ενεργοποιώντας έτσι τα Τ λεμφοκύτταρα που μπορεί να επηρεάσουν και τα νεοπλασματικά αλλά και τα υγιή κύτταρα.

Έδειξε πολύ καλά αποτελέσματα σε ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, των οποίων οι όγκοι επιδεικνύουν έκφραση του PD-L1 μεγαλύτερο ή ίσο του 1%.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν από τη μελέτη KEYNOTE -010, το Pembrolizumab βελτιώνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση σε σχέση με τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, των οποίων οι όγκοι έχουν οιοδήποτε βαθμό έκφρασης του PD-L1 και είχαν λάβει προηγούμενως άλλη θεραπεία.

Η μελέτη KEYNOTE -010 Φάσης 2/3 πραγματοποιήθηκε σε 1.034 ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα, των οποίων οι όγκοι επιδεικνύουν έκφραση του PD-L1 μεγαλύτερο ή ίσο του 1%. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η εγκεκριμένη δοσολογία του Pembrolizumab (2 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες), καθώς και μια ερευνητική



δοσολογία του (10 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες), σε σύγκριση με δοσεταξέλη, βελτίωσαν σημαντικά τη συνολική επιβίωση των ασθενών.

Τον Οκτώβριο 2015 ο FDA ενέκρινε το Pembrolizumab (Merck) για την αντιμετώπιση του τοπικά προχωρημένου ή μεταστατικού, πλακώδους, και μη πλακώδους μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (SQ NSCLC) μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία για όγκους που βρέθηκαν θετικοί για PD-L1.

Ειδικότερα, το Pembrolizumab βελτίωσε τη Συνολική Επιβίωση (OS) κατά 46% για τη δόση των 2 mg/kg και κατά 50% για τη δόση των 10 mg/kg, σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη. Η διάμεση Συνολική Επιβίωση (OS) για το Pembrolizumab (2 mg/kg και 10 mg/kg, κατ' αντιστοιχία) ήταν 14,9 μήνες και 17,3 μήνες σε σύγκριση με τους 8,2 μήνες για τη δοσεταξέλη. Μεταξύ των ασθενών με υψηλότερα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 (με TPS > 50%), η Συνολική Επιβίωση (OS) ήταν ανώτερη και για τις δύο δόσεις του Pembrolizumab σε σύγκριση με τη δοσεταξέλη.

Μελέτες όπως η KEYNOTE -010 με το Pembrolizumab ανοίγουν το δρόμο για μια καλύτερη κατανόηση του πώς να εντοπίσουμε το κατάλληλο φάρμακο για κάθε ασθενή. Τα ευρήματα των μελετών αναδεικνύουν ότι το pembrolizumab προσέφερε ανώτερη Συνολική Επιβίωση (OS) σε ασθενείς με προχωρημένο καρκίνο του πνεύμονα, οι οποίοι είχαν έκφραση του PD-L1.

Άλλος εκπρόσωπος της ομάδας των αναστολέων του ανοσοποιητικού σημείου ελέγχου («immune checkpoint inhibitors») είναι το φάρμακο Atezolizumab (MPDL3280A) (Genentech/Roche). Πρόκειται για αντίσωμα που στοχεύει το PD-L1. Είναι το επόμενο που θα πάρει έγκριση από την

ομάδα αυτή των φαρμάκων. Το Atezolizumab παρουσιάζει εντυπωσιακή δράση ενάντια στους καρκίνους του πνεύμονα και της ουροδόχου κύστης. Πιο συγκεκριμένα, εμφανίζεται να συρρικνώνει τους όγκους κατά 27% σε ορισμένες περιπτώσεις και να παρατείνει τον βίο βαριά ασθενών κατά περίπου 8 μήνες.

Μετά από τα 3 φάρμακα που αναφέρθηκαν αλλά θα ακολουθήσουν όπως τα Durvalumab (MEDI4736) και Avelumab (MSB00107180). Από τις μέχρι τώρα μελέτες έχει αποδειχθεί ότι τα νεότερα ανοσοθεραπευτικά φάρμακα γίνονται καλά ανεκτά με μικρή τοξικότητα, διαφορετική από εκείνη της χημειοθεραπείας. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφάνισαν τοξικότητα σχετιζόμενη με το ανοσοποιητικό σύστημα.

Αδυναμία, πυρετός, διάρροια, αρθρικοί υπο- και υπερθυρεοειδισμός, εξάνθημα και κάποιες από τις συνήθεις παρενέργειες που αντιμετώπιστηκαν εύκολα. Η πνευμονίτιδα ήταν αίτιο διακοπής του φαρμάκου, αλλά ευτυχώς με πολύ μικρή συχνότητα εμφάνισης.

Τα ειδικά φάρμακα για την ανοσοθεραπεία έχουν ήδη φέρει επανάσταση στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονα, και τώρα βλέπουμε πώς θα μπορούσαν να είναι ακόμα πιο ισχυρά όταν είναι συνδυασμένα. Αλλά τα αποτελέσματα καθιστούν σαφές ότι χρειάζεται προσοχή, καθώς ο συνδυασμός που χρησιμοποιείται σε μελέτες (Nivolumab και Ipilimumab) δείχνει μεγαλύτερες παρενέργειες, οι οποίες θα μπορούσαν να αντισταθμίσουν τα οφέλη τους για ορισμένους ασθενείς.

Επίσης, αυτή τη στιγμή διεξάγονται επιβεβαιωτικές μελέτες και για άλλους συμπαγείς όγκους, καθώς και ορισμένες ασθένειες με πολύ υποσχόμενα αποτελέσματα.

Τα καινούρια μονοπάτια που ανοίχουν τα ακολουθούν πολλές φαρμακευτικές εταιρείες και όλοι ελπίζουν ότι στα επόμενα έρχονται η ανοσοθεραπεία θα καθιστά τον δρόμο καλής ποιότητας ζωής σε πολλούς ασθενείς που σήμερα βλέπουν μπροστά τους μόνο αδιέξοδο. Ίσως είμαστε στην αρχή μιας νέας εποχής στη θεραπεία του καρκίνου.