

Léčba mRCC

Jindřich Fínek

Alena Dvořáková

FN a LF UK v Plzni

Možnosti systémové léčby

Látka	Název	Registrace EU	Účinek	Indikace
sunitinib	Sutent	01/2007	VEGFR-TKI	1.Linie (dobrá a středně d.p.)
sorafenib	Nexavar	06/2006	VEGFR-TKI	2.Linie po cytokinech
temsirolimus	Torisel	11/2007	mTOR	1.Linie (špatná prognóza)
bevacizumab + IFN	Avastin	12/2007	Anti-VEGF	1.Linie (dobrá a středně d.p.)
everolimus	Afinitor	8/2009	mTOR	2.Linie (a další) po sun/sor

1.Linie léčby

- **sunitinib**
- **bevacizumab v kombinaci s INF**
- **temsirolimus**

Sunitinib

**Kontrolovaná randomizovaná klinická studie
fáze III u pacientů s nepředléčeným mRCC**

Léčba: Sutent p.o. 50 mg/denně (režim 4/2=4
týdny léčba; 2 týdny bez léčby)

VS

INF-alfa 9 MIU s.c. 3x týdně (1.týden
3x3MIU, 2.týden 3x6MIU + dále 3x9MIU)

Sutent vs IFN

Parametr	Sutent(n 375)	IFN (n 375)	p	HR (95%)CI
PFS (prim)	11 měs	5 měs	< 0,001	0,42 (0,32 – 0,54)
ORR (sek)	31% 47%	6 % 12%	< 0,001	NA
OS (sek)	26,4 m	21,8 m	0,051	0,82 (0,67 - 1,00)

Bevacizumab (AVASTIN)+ INF alfa

**Kontrolovaná randomizovaná klinická studie
fáze III u pacientů s nepředléčeným mRCC
(AVOREN)**

Léčba: bevacizumab i.v.+ INF-alfa s.c.(10mg/kg
1x/2 týdny + 9MIU 3x týdně)

VS

INF –alfa s.c.(9MIU 3x týdně)

Avastin + IFN vs IFN

Parametr	Avastin + IFN (327)	IFN (322)	p	HR (95%)CI
PFS (prim)	10,2 m	5,4 m	< 0,0001	0,63 (0,52 – 0,75)
ORR (sek)	31%	13 %	< 0,0001	NA
OS (sek)	23,3 m	21,3 m	0,336	0,91 (0,76 - 1,1)s

Temsirolimus (TORISEL)

**Kontrolovaná, randomizovaná, trojramenná
klinická studie fáze III u pacientů
s nepředléčeným mRCC a se špatnou prognózou**

Léčba: Torisel 25 mg i.v. 1x týdně

vs Torisel 15 mg i.v. 1x týdně + INF alfa 6MIU
s.c. 3x týdně

vs INF alfa (3 MIU, se zvýšením až na 18 MIU
s.c. 3x týdně)

Torisel vs IFN

Parametr	Torisel (209)	IFN(207)	p	HR (95%)CI
PFS (sek)	5,6 m	3,2 m	< 0,0042	0,74 (0,6 – 0,91)
ORR (sek)	9,1 %	5,3 %	< 0,136	NA
OS (prim)	10,9 m	7,3 m	0,025	0,78 (0,63 - 0,97)

Studie fáze II podávání sorafenibu u nepředléčených pacientů

**Výsledky další randomizované nepodporují
podávání sorafenibu v 1.linii léčby**

Léčba: sorafenib 400 mg 2x denně vs INF 9 MIU
3x týdně (po progresi onemocnění možnost
přechodu z INF na sorafenib nebo zvýšení
dávky na 600 mg 2x denně)

Nexavar vs IFN v1. linii fáze II

Parametr	Nexavar (97)	IFN (92)	p	HR (95%)CI
PFS (prim)	5,7 m	5,6 m	< 0,50	0,88 (0,61–1,27)
ORR (sek)	5 %	9 %	NS	
OS				

Vyšší linie léčby

Vyšší linie léčby

Data jsou k dispozici u 3 přípravků v odlišném algoritmu podávání:

Everolimus (po selhání sunitinibu nebo sorafenibu nebo obou)

Sunitinib , sorafenib (po selhání cytokinů)

Afinitor vs placebo

Studie RECORD-1

Randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie u pacientů s metastazujícím renálním karcinomem, jejichž onemocnění progredovalo po nebo v průběhu předchozí linii léčby sunitinibem nebo sorafenibem. Byla povolena také předchozí léčba bevacizumabem a interferonem- α .

Léčba:

everolimus – 10 mg p.o. + BSC

vs

placebo + BSC

Afinitor vs placebo

Parametr	Afinitor (277)	Placebo 139	p	HR (95%)CI
PFS (prim)	4,9 m	1,9 m	< 0,0001	0,33 (0,25–0,43)
ORR (sek)	2 %	0 %		
OS (sek)	14.75 m	14,39 m	0,0177	0,87 (0,65 - 0,1,17)

67% snížení rizika úmrtí, zkresleno cross- over designem, SD
67% versus 32% ve prospěch everolimu)

Nexavar vs placebo

Randomizovaná, placebem kontrolovaná studie fáze III u pacientů po selhání předchozí léčby **cytokiny (studie TARGET)**

Léčba: sorafenib 400 mg p.o. 2x denně vs placebo

Nexavar vs placebo

Parametr	Nexavar (384)	Placebo (385)	p	HR (95%)CI
PFS (prim)	5,5 m	2,8 m	< 0,000001	0,44 (0,35–0,55)
ORR (sek)	10 %	2 %		
OS (prim)	19.3 m	15,9 m	0,015	0,77 (0,63 - 0,95)

zkresleno cross- over designem po 1 interim analýze

Sekvenční léčba

- **neexistence průkazu účinnosti podávání sekvenčního podávání sun(sor)→sor(sun)**
- **dosud neprovedena žádná kontrolovaná prospektivní studie tohoto sekv. podávání**
- **dostupné pouze retrospektivní údaje**
- **jediná prospektivní studie z roku 2009 prokazuje pouze omezenou účinnost podání sorafenibu po sunitinibu**

„di Lorenzo%“

- **Prospektivní, otevřená, nerandomizovaná, multicentrická studie fáze II podávání sorafenibu po selhání sunitinibu**
- **Výsledky - ORR 9,6 % (95% CI, 5 %-17 %)**
- **Medián TTP = 3,7 měsíce**
- **Medián OS = 7,4 měsíce**
- **Progrese onemocnění po 16 týdnech u 81 % pacientů**
- **Závěr – Sorafenib byl u pacientů s mRCC refrakterních na sunitinib dobře tolerován, ale prokázána jen omezená účinnost**

Racionální algoritmus

léčby mRCC

Léčba	Prognóza MSKCC nebo předchozí léčba	Doporučená léčba
1. Linie	Dobrá, středně dobrá	Sunitinib nebo bevacizumab + IFN
	Špatná prognóza	temsirolimus
2. linie	Po sehnání cytokinů	sorafenib
	Po selhání VEGFR- TKI	everolimus
	Po selhání mTor	studie
MOÚ, 21.5.2010		



MOU, 21.5.2010

Závěr :

- **Sutent představuje v 1. linii účinnou , s nejprůkaznějšími daty a dnes nejlevnější léčbu**
- IFN alfa v 1. linii **pouze** v kombinaci s Avastinem.
- **Jiné postavení nemá**
- 2.linie léčby bez Afinitoru po anti - VEGF může znamenat pouze mrhání prostředků