

Nivolumab με ipilimumab

Συνδυαστική αγωγή βελτιώνει την επιβίωση ασθενών με καρκίνο πνεύμονα

Δημοσίευση: 09 Φεβ 2018, 12:34 | Τελευταία ενημέρωση: 09 Φεβ 2018, 12:34



Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου πέτυχε ο συνδυασμός του nivolumab με ipilimumab έναντι της χημειοθεραπείας σε πρώτης γραμμής ασθενείς με προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC), σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συνεχιζόμενη μελέτη Φάσης 3 CheckMate-227.

Πρόκειται για την πρώτη και τη μόνη μελέτη Φάσης 3 που αξιολογεί και καταδεικνύει ένα υψηλής στατιστικής σημαντικότητας όφελος στην επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) με συνδυασμό I-O/I-O σε πρώτης γραμμής θεραπεία ασθενών των οποίων οι όγκοι έχουν υψηλό (≥ 10 μεταλλάξεις/μεγαβάση, mut/mb) φορτίο μεταλλάξεων του όγκου (TMB), ανεξάρτητα από την έκφραση του PD-L1.

Τι είναι το φορτίο μεταλλάξεων**του όγκου (TMB)**

Με την πάροδο του χρόνου, τα καρκινικά κύτταρα συσσωρεύουν μεταλλάξεις που δεν παρατηρούνται στα φυσιολογικά κύτταρα του οργανισμού. Το φορτίο μεταλλάξεων του όγκου, ή TMB, είναι ένας ποσοτικός βιολογικός δείκτης που αντιπροσωπεύει το συνολικό αριθμό μεταλλάξεων που φέρουν τα καρκινικά κύτταρα. Τα καρκινικά κύτταρα με υψηλό TMB έχουν υψηλότερα επίπεδα νεοαντιγόνων, τα οποία πιστεύεται ότι βοηθούν το ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίσει τους όγκους και να υποκινήσει μια αύξηση στα T κύτταρα καταπολέμησης του καρκίνου και την εκδήλωση αντινεοπλασματικής ανταπόκρισης. Το TMB είναι ένας τύπος βιολογικού δείκτη που ενδέχεται να βοηθήσει στην πρόβλεψη της πιθανότητας που έχει ένας ασθενής να ανταποκριθεί στις ανοσοθεραπείες.

Στη μελέτη, το TMB αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας την επικυρωμένη δοκιμασία FoundationOne CDx. Επιπλέον, με βάση την ενδιάμεση ανάλυση για τη συνολική επιβίωση (OS), η Επιτροπή Παρακολούθησης Δεδομένων εισηγήθηκε τη συνέχιση της μελέτης.

Το προφίλ ασφάλειας ήταν σε συμφωνία με ευρήματα που έχουν αναφερθεί στο παρελθόν στη θεραπεία πρώτης γραμμής του NSCLC για το συνδυαστικό σχήμα του nivolumab στη δόση των 3 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες μαζί με ipilimumab σε χαμηλή δόση (1 mg/kg) κάθε έξι εβδομάδες.

«Το TMB έχει αναδειχθεί σε σημαντικό βιολογικό δείκτη της δραστηριότητας της ανοσοθεραπείας. Για πρώτη φορά, αυτή η μελέτη Φάσης 3 δείχνει ανώτερη PFS με χορήγηση συνδυαστικής ανοσοθεραπείας στην πρώτη γραμμή θεραπείας σε ένα προκαθορισμένο πληθυσμό ασθενών με NSCLC και υψηλό TMB. Η CheckMate -227 έδειξε ότι το TMB αποτελεί έναν σημαντικό, ανεξάρτητο προβλεπτικό βιολογικό δείκτη, μέσω του οποίου μπορεί να καθορισθεί ένας πληθυσμός ασθενών πρώτης γραμμής με NSCLC που μπορούν να ωφεληθούν από το συνδυασμό του nivolumab με το ipilimumab», σύμφωνα με τον Μάθιου Χελμαν, M.D., ερευνητή της μελέτης και ογκολόγο στο Αντικαρκινικό Κέντρο Memorial Sloan Kettering.

Σχετικά με τη μελέτη CheckMate-227

Η CheckMate-227 είναι μία ανοιχτή μελέτη Φάσης 3 με περισσότερους από 2.500 τυχαίοποιημένους ασθενείς με ιστολογικούς τύπους εκ μη πλακωδών και εκ πλακωδών κυττάρων, η οποία αξιολογεί σχήματα με βάση το nivolumab έναντι πλατινούχου διπλού χημειοθεραπευτικού συνδυασμού σε ασθενείς με πρώτης γραμμής προχωρημένο μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (NSCLC). Το μεγάλο αυτό πρόγραμμα αποτελείται από τρία μέρη – Τα Μέρη 1α και 1β και το Μέρος 2.

Το nivolumab είναι ένας αναστολέας του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού PD-1 (πρωτεΐνη προγραμματισμένου θανάτου-1), ο οποίος είναι μοναδικά σχεδιασμένος για να αξιοποιεί το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού ώστε να συμβάλει στην αποκατάσταση της αντικαρκινικής ανοσολογικής ανταπόκρισης. Αξιοποιώντας το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού για την καταπολέμηση του καρκίνου, το nivolumab έχει καταστεί μία σημαντική θεραπευτική επιλογή σε πολλαπλούς τύπους καρκίνου.

Τον Ιούλιο του 2014, το nivolumab ήταν ο πρώτος αναστολέας του σημείου ελέγχου του ανοσοποιητικού PD-1 που έλαβε ρυθμιστική έγκριση οπουδήποτε στον κόσμο. Σήμερα το Nivolumab είναι εγκεκριμένο σε περισσότερες από 60 χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών, της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Ιαπωνίας. Τον Οκτώβριο του 2015, το συνδυαστικό σχήμα του nivolumab με ipilimumab της εταιρείας αποτέλεσε τον πρώτο συνδυασμό στην Ανοσο-Ογκολογία που έλαβε ρυθμιστική έγκριση για την αντιμετώπιση του μεταστατικού μελανώματος και αυτή τη στιγμή διαθέτει έγκριση σε περισσότερες από 50 χώρες, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών και της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Το Μέρος 1α αξιολογεί το nivolumab μαζί με ipilimumab και τη μονοθεραπεία με nivolumab έναντι χημειοθεραπείας σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι εκφράζουν το PD-L1. Το Μέρος 1β αξιολογεί το nivolumab μαζί με ipilimumab και το nivolumab μαζί με χημειοθεραπεία έναντι χημειοθεραπείας σε ασθενείς των οποίων οι όγκοι δεν εκφράζουν το PD-L1. Τα επίπεδα έκφρασης του PD-L1 αξιολογήθηκαν με τη διαγνωστική ανοσοϊστοχημική δοκιμασία 28-8 pharmDx.

Η ανακοίνωση βασίζεται σε μία ανάλυση ασθενών από τα σκέλη του συνδυασμού του nivolumab με ipilimumab και της χημειοθεραπείας σε ολόκληρο το Μέρος 1. Υπάρχουν δύο κύρια καταληκτικά σημεία στο Μέρος 1 για το συνδυασμό του nivolumab με ipilimumab: η συνολική επιβίωση (OS) σε ασθενείς με όγκους που εκφράζουν το PD-L1 (που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που εντάχθηκαν στο Μέρος 1α) και η επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε ασθενείς με υψηλό φορτίο μεταλλάξεων του όγκου (TMB), ανεξάρτητα από την έκφραση του PD-L1 (που αξιολογήθηκε σε ασθενείς που εντάχθηκαν στα Μέρη 1α και 1β). Περίπου 45% των ασθενών με αξιολογίσιμο TMB είχαν όγκους που εξέφραζαν υψηλό (≥ 10 mut/mb) TMB στη μελέτη. Η BMS έχει μία διαρκή συνεργασία με τη Foundation Medicine την οποία και θα συνεχίσει επιζητώντας ρυθμιστική έγκριση για το FoundationOne CDx ως συνοδευτική διαγνωστική δοκιμασία για την αξιολόγηση του TMB για την πιθανή ένδειξη του nivolumab μαζί με ipilimumab σε πρώτης γραμμής NSCLC.

Το Μέρος 2 αξιολογεί το nivolumab μαζί με χημειοθεραπεία έναντι της χημειοθεραπείας σε έναν ευρύ πληθυσμό με κύριο καταληκτικό σημείο την OS.

Το nivolumab και το ipilimumab χορηγούνται στη μελέτη στις εξής δόσεις: nivolumab: 3 mg/kg κάθε δύο εβδομάδες με χαμηλή δόση ipilimumab (1 mg/kg) κάθε έξι εβδομάδες.

