

Badanie kliniczne III fazy oceniające zastosowanie pazopanibu w leczeniu raka nerki – omówienie założeń i wyników badania

Omówienie artykułu: Cora N. Sternberg, Ian D. Davis, Jozsef Mardiak, Cezary Szczylik i wsp.: Pazopanib in Locally Advanced of Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1061-1068.

Opracowanie: dr n. med. Irena Federowicz



CEL

Pazopanib jest doustnym inhibitorem angiogenezy skierowanym przeciwko receptorowi naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu (VEGFR, *vascular endothelial growth factor receptor*), receptorowi płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGFR, *platelet-derived growth factor receptor*) oraz c-Kit.

Przedstawione w tym artykule badanie randomizowane III fazy z podwójnym zaślepieniem próby i z grupą kontrolną otrzymującą placebo przeprowadzono, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania pazopanibu w monoterapii chorych na zaawansowanego RCC (RCC, *renal cell carcinoma*), uprzednio nieleczonych albo po leczeniu cytokinami.

CHORZY I METODY

Badanie obejmowało chorych na miejscowo zaawansowanego i/lub rozsianego RCC, z mierzalnymi zmianami nowotworowymi. U wszystkich chorych w badaniu histopatologicznym stwierdzono raka jasnokomórkowego (wyłącznie lub w przeważającej części). Chorzy byli: uprzednio nieleczeni albo po leczeniu cytokinami,

≥ 18. r.ż., o stanie sprawności ECOG PS ≤ 1 (stan sprawności w skali Eastern Cooperative Oncology Group), z odpowiednią czynnością nerek, wątroby i szpiku. **Z badania wykluczono chorych**, u których stwierdzono: przerzuty do OUN, zmiany obejmujące opony mózgowo-rdzeniowe, źle kontrolowane nadciśnienie tętnicze (skurczowe ≥ 140 mmHg lub rozkurczowe ≥ 90 mmHg mimo leczenia hipotensyjnego), odstęp QTc ≥ 470 ms i następujące zdarzenia sercowo-naczyniowe w czasie poprzedzających sześciu miesięcy: zastoinowa niewydolność serca III/IV klasy wg NYHA (New York Heart Association), angioplastyka wieńcowa lub założenie stentów, zawał mięśnia sercowego, niestabilna choroba wieńcowa lub udar mózgu.

Rekrutację do badania prowadzono od kwietnia 2006 r. do kwietnia 2007 r. w 80 ośrodkach w Europie, Azji, Ameryce Południowej, Afryce Północnej, Australii i Nowej Zelandii.

Chorzy zostali losowo przydzieleni w stosunku 2:1 do doustnej terapii pazopanibem albo do grupy placebo. Oba ramiona badania były dobrze zrównoważone pod względem cech demograficznych i charakterystyki chorych.

TABELA 1.
Dane demograficzne i charakterystyka chorych.

Parametr	Pazopanib (n = 290)		Placebo (n = 145)	
	Liczba	%	Liczba	%
Mediana wieku (lata)	59		60	
Rozpoznanie histologiczne				
Rak jasnokomórkowy nerki	264	91	129	89
Rak w przeważającej części jasnokomórkowy	25	9	16	11
Lokalizacje przerzutów				
Płuca	214	74	106	73
Węzły chłonne	157	54	86	59
Kości	81	28	38	26
Wątroba	75	26	32	22
Nerka	66	23	36	25
Liczba zajętych narządów				
1	53	18	20	14
2	78	27	50	34
≥3	159	55	75	52
Stan sprawności wg ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)				
0	123	42	60	41
1	167	58	85	59
Ryzyko wg MSKCC (Memorial Sloan-Kettering Cancer Center)				
Niskie	113	39	57	39
Pośrednie	159	55	77	53
Wysokie	9	3	5	3
Nieznane	9	3	6	4
Przebyta nefrektomia	258	89	127	88
Wcześniejsze leczenie systemowe				
Brak wcześniejszego leczenia	155	53	78	54
Wstępne leczenie cytokinami	135	47	67	46

Zmodyfikowano na podstawie: J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1061-1068.

Chorzy podlegali ciągłemu leczeniu pazopanibem w dawce 800 mg raz na dobę do wystąpienia progresji choroby, zgonu, nieakceptowanej toksyczności lub wycofania zgody na udział w badaniu z dowolnych przyczyn. Chorzy, u których doszło do progresji, zostali powiadomieni o rodzaju stosowanego u nich leczenia. Jeśli przyjmowali placebo, mieli możliwość podjęcia leczenia pazopanibem w ramach badania otwartego (VEG107769) pod warunkiem spełnienia określonych wcześniej kryteriów włączenia do tego badania. Spośród 145 chorych otrzymujących placebo badaniem VEG107769 objęto 70 osób (48%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji (PFS, *Progression Free Survival*). Głównym drugorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (OS, *Overall Survival*), **pozostałymi** zaś: odsetek odpowiedzi

(ORR = CR + PR), czas utrzymywania się odpowiedzi i bezpieczeństwo. Oceniano również jakość życia związaną ze zdrowiem (HRQoL, *Health-Related Quality of Life*). Badania obrazowe podlegały **ocenie badacza** oraz niezależnej ocenie (**IRC**).

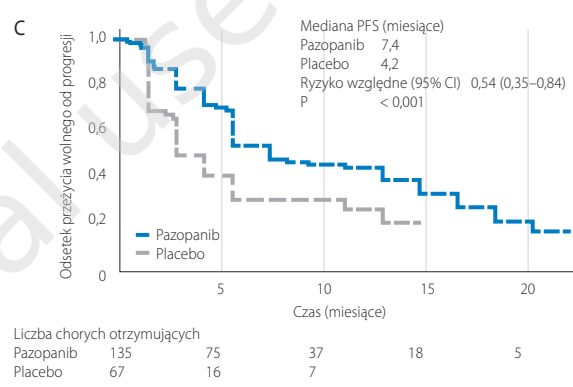
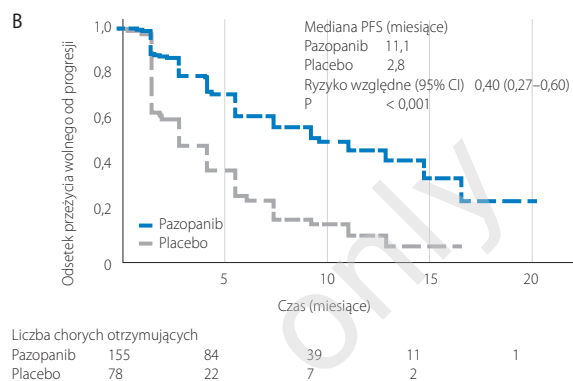
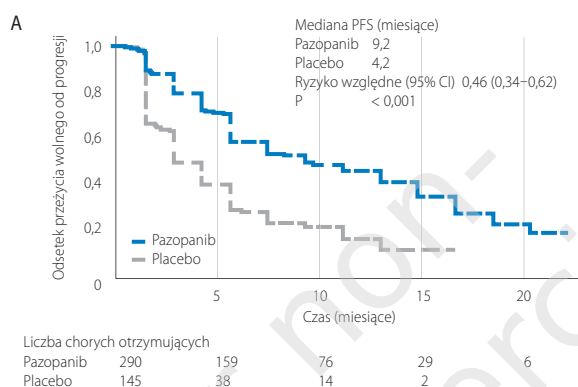
WYNIKI

Spośród 435 chorych włączonych do badania 233 osoby (54%) nie były uprzednio leczone, a 202 osoby (46%) otrzymywały cytokiny. PFS było znacząco wydłużone w grupie leczonej pazopanibem w porównaniu z placebo w całej populacji badanej: mediana PFS wynosiła odpowiednio 9,2 i 4,2 miesiąca; ryzyko względne (HR, *Hazard Ratio*): 0,46; 95% CI: 0,34–0,62; $p < 0,0001$. W subpopulacji chorych wcześniej nieleczonych: mediana PFS wynosiła odpowiednio 11,1 i 2,8 miesiąca; HR: 0,40; 95% CI: 0,27–0,60;

$p < 0,0001$. W subpopulacji chorych leczonych wcześniej cytokinami: mediana PFS wynosiła odpowiednio 7,4 i 4,2 miesiąca; HR: 0,54; 95% CI: 0,35–0,84; $p < 0,001$.

RYCINA 1.

Krzywe przeżycia Kaplana–Meiera w odniesieniu do przeżycia wolnego od progresji (PFS) według niezależnej oceny w (A) całej badanej populacji, (B) subpopulacji chorych uprzednio nieleczonych, (C) subpopulacji chorych uprzednio leczonych cytokinami. Różnica mediany PFS między chorymi B i C otrzymującymi placebo jest artefaktem analizy opartej na wizytach (*visit-based analysis*).



Zmodyfikowano na podstawie: J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1061-1068.

Analizy podgrup wykazały, że PFS wydłużyło się **znamiennie** u chorych leczonych pazopanibem w porównaniu z chorymi otrzymującymi placebo, niezależnie od wcześniejszego leczenia cytokinami czy też braku tego leczenia, kategorii ryzyka MSKCC (**zarówno ryzyko niskie, jak i pośrednie wg MSKCC**), płci, wieku czy ECOG PS.

Odsetek odpowiedzi wyniósł 30% v. 3% ($p < 0,001$), przy czym mediana czasu utrzymywania się odpowiedzi przy leczeniu pazopanibem była dłuższa niż rok (58,7 tygodnia). Większość zdarzeń niepożądanych wystąpiła w 1./2. stopniu. W ramieniu z pazopanibem najczęściej obserwowano: biegunkę (52%), nadciśnienie (40%), zmianę koloru włosów (38%), nudno-

TABELA 2.

Podsumowanie odpowiedzi na leczenie na podstawie niezależnej oceny.

Parametr	Pazopanib (n = 290)		Placebo (n = 145)	
	Liczba	%	Liczba	%
Całkowita populacja badania. Najlepsza odpowiedź				
Odpowiedź całkowita	1	<1	0	
Odpowiedź częściowa	87	30	5	3
Stabilizacja choroby	110	38	59	41
Progresja choroby	51	18	58	40
Odsetek odpowiedzi (CR + PR)	88*	30	5	3
95% CI	25,1 – 35,6		0,5 – 6,4	
Subpopulacja chorych uprzednio nieleczonych				
Odpowiedź (CR + PR)	49	32	3	4
95% CI	24,3 – 38,9		0,0 – 8,1	
Subpopulacja chorych uprzednio leczonych cytokinami				
Odpowiedź (CR + PR)	39	29	2	3
95% CI	21,2 – 36,5		0,0 – 7,1	

Objaśnienia: CR – odpowiedź całkowita; PR – odpowiedź częściowa; * $P < 0,001$.
Zmodyfikowano na podstawie: J. Clin. Oncol. 2010; 28: 1061-1068.

ści (26%), brak apetytu (22%) i wymioty (21%). Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych w 3./4. stopniu należały nadciśnienie (<4%) i biegunka (4%). Spośród klinicznych nieprawidłowości laboratoryjnych w ramieniu z pazopanibem najczęściej rejestrowano zwiększoną aktywność ALT i AST. Wzrost aktywności ≥ 3 razy górnej granicy normy wystąpił u 52 chorych leczonych pazopanibem (18%): u 45 chorych (87%) zwiększona aktywność ALT powróciła do maksymalnie 1. stopnia po modyfikacji dawki, przerwaniu leczenia lub zaprzestaniu leczenia, w przypadku siedmiu chorych (13%) nie dysponowano danymi z obserwacji, wystarczającymi do oceny poprawy.

Jakość życia pacjentów oceniano za pomocą 3 kwestionariuszy: EORTC QLQ-C30, EQ-5D, EQ-5D VAS. Ponad 90% pacjentów wypełniło kwestionariusze we wszystkich 5 punktach czasowych. Potwierdzono brak klinicznie istotnych różnic jakości życia (QoL) między otrzymującymi pazopanib a otrzymujący-

mi placebo we wszystkich zastosowanych kwestionariuszach. Różnice te były mniejsze niż MID – minimalna istotna różnica dla każdego kwestionariusza. Pazopanib umożliwiał utrzymanie jakości życia (QoL) na poziomie porównywalnym z grupą placebo we wszystkich punktach czasowych obserwacji: od randomizacji do 48. tygodnia obserwacji. Zdarzenia niepożądane związane z pazopanibem nie wpłynęły z kliniczną ani statystyczną istotnością na jakość życia. Różnice w jakości życia wynikające ze stosowania pazopanibu albo placebo nie były klinicznie znaczące.

WNIOSKI

Pazopanib znacząco wydłużał PFS i zwiększał odsetek odpowiedzi w porównaniu z placebo u chorych na miejscowo zaawansowanego i/lub rozsianego RCC, uprzednio nieleczonych albo po leczeniu cytokinami.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Irena Federowicz
Przychodnia Specjalistyczna NZOZ Magodent
ul. Narbutta 83, 02-524 Warszawa
e-mail: ifederowicz@coi.waw.pl