

# Ewerolimus w codziennej praktyce klinicznej. Omówienie niemieckiego nieinterwencyjnego badania ewerolimusu w terapii przerzutowego raka nerki po niepowodzeniu leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych

Everolimus in clinical practice. Review of German non-interventional study of everolimus in metastatic renal cell cancer after failure of initial tyrosine kinase inhibitor therapy

*dr n. med. Paweł Nurzyński, prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała*  
*Klinika Onkologii i Hematologii, Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie*



## STRESZCZENIE

Leczenie przerzutowego raka nerki ewerolimusem po niepowodzeniu terapii anti-VEGF jest obecnie standardem. Badacze niemieccy zebrali dane z 79 ośrodków w celu oceny bezpieczeństwa i skuteczności leku. Otrzymane wyniki były lepsze niż w badaniu rejestracyjnym – średni czas do progresji wyniósł 7 miesięcy, a w badaniu rejestracyjnym RECORD-1 wyniósł on 4,9 miesiąca, jednak ze względu na nieinterwencyjny charakter badania trzeba je przyjąć z pewną rezerwą. Ocena bezpieczeństwa potwierdziła dobrą tolerancję leku. Zaskakująco niski okazał się odsetek pacjentów z zapaleniem płuc: jedynie 3% działań niepożądanych w stosunku do 14% w badaniu RECORD-1. W dyskusji omówiono wyniki badania oraz strategię leczenia sekwencyjnego na podstawie uzyskanych wyników badań temsirolimusu (INTORSECT), sorafenibu (INTORSECT, AXIS), aksitinibu (AXIS), ewerolimusu (RECORD-3).

**SŁOWA KLUCZOWE:** ewerolimus, badanie nieinterwencyjne, bezpieczeństwo

## ABSTRACT

Everolimus is a standard for treatment of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF)-refractory patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). A German study documented mRCC patient treated everolimus from 79 sites. Results from German study were better then RECORD-1 study – the median time to progression was 7 months versus the median progression free survival was 4.9 months but results from non-interventional study should be treated with reserve. Tolerance of everolimus was good. Pneumonitis was reported as an AE for only 3% patient, in RECORD-1 study in 14%. Results from German study and strategy of sequential treatment were discussed (results from studies INORSECT, AXIS, RECORD-3).

**KEY WORDS:** everolimus, non-interventional study, safety

Terapia ewerolimusem u pacjentów z przerzutowym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii inhibitorami kinaz tyrozynowych jest standardem w warunkach polskich. Doświadczenia lekarzy w prowadzeniu tych chorych i coraz więcej informacji na temat postępowania w przypadku wystąpienia działań niepożądanych pozwalają na bezpieczne i efektywne stosowanie tego leku. Badacze niemieccy pokusili się o analizę skuteczności i toksyczności ewerolimusu u pacjentów leczonych nim w codziennej praktyce klinicznej. Oczywiście zdawano sobie sprawę z ograniczeń statystycznych i merytorycznych tej analizy, ale każde nowe doniesienie oparte na dużej grupie pacjentów pozwala obiektywnie oceniać nowy lek.

Ewerolimus jest inhibitorem kinazy mTOR odpowiedzialnym za hamowanie wzrostu i namnażania się komórek nowotworowych, komórek śródbłonna naczyniowego, komórek mięśni gładkich naczyń i fibroblastów. Odpowiada również za obniżenie stężenia czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF). Wielokierunkowe działanie tej substancji zachęciło badaczy do zaprojektowania i przeprowadzenia badania w przerzutowym raku nerki. W wieloośrodkowym, randomizowanym, zaślepionym badaniu RECORD-1 wykazano skuteczność ewerolimusu (w porównaniu z placebo) w terapii przerzutowego raka nerki u pacjentów po wcześniejszej terapii sunitinibem, sorafenibem lub bewacyzumabem w skojarzeniu z interferonem. Ewerolimus znacząco przedłużał przeżycie wolne od progresji (PFS) w stosunku do placebo, odpowiednio 4,9 miesiąca w stosunku do 1,9 miesiąca – 95% przedział ufności (CI): 4,0–5,5 miesiąca;  $p < 0,001$ . Średni czas przeżycia (OS) wyniósł dla pacjentów leczonych ewerolimusem 14,8 miesiąca, a dla chorych z grupy placebo 14,4 miesiąca ( $p = 0,162$ ), ale większość chorych z ramienia z placebo otrzymała po progresji terapię ewerolimusem [1].

W niemieckim badaniu obserwacyjnym zaaprobowanym przez lokalne komisje bioetyczne rekrutacja pacjentów trwała od sierpnia 2009 r. do stycznia 2012 r. Kwalifikowano chorych powyżej 18. r.ż. z przerzutowym rakiem nerki po niepowodzeniu terapii jednym inhibitorem kinaz (TKI). Do badania włączono również pacjentów leczonych wcześniej cytokinami lub bewacyzumabem. Chorzy leczeni drugim inhibitorem kinaz tyrozynowych byli włączani do badania pod warunkiem trwania tej terapii do jednego miesiąca. Ewerolimus był podawany w dawce 10 mg/24 h [2].

Rekrutację zakończono po zakwalifikowaniu 382 pacjentów. Pierwszą okresową analizę zaplanowano po zrekrutowaniu 100 pacjentów, których leczenie trwało co najmniej 3 miesiące lub udokumentowano u nich przerwanie terapii. Drugą analizę okresową przeprowadzono po 10 miesiącach od pierwszej analizy – jej wyniki przedstawiono poniżej. Pacjentów podzielono do celów statystycznych na różne grupy. Całkowitą populację

– chorzy z udokumentowanym leczeniem trwającym co najmniej 3 miesiące, populację bezpieczeństwa leku – chorzy z całkowitej populacji, którzy mieli udokumentowane przyjmowanie leku i przynajmniej jedną ocenę efektywności oraz bezpieczeństwa leku, populację skuteczności – pacjenci z populacji bezpieczeństwa poniżej lub powyżej 90 dni od momentu rozpoczęcia leczenia, którzy przyjmowali wcześniej jeden TKI lub dwa, ale drugi  $\leq 1$  miesiąca, populację pacjentów leczoną jednym TKI, populację leczoną  $< 6$  miesięcy wcześniejszą terapią anti-VEGF, populację leczoną  $\geq 6$  miesięcy wcześniejszą terapią anti-VEGF.

Celem badania była ocena skuteczności terapii ewerolimusem oraz czasu jej trwania. Ocenę skuteczności przeprowadzono na podstawie czasu do progresji (TTP), zdefiniowanego jako okres od momentu rozpoczęcia leczenia ewerolimusem do progresji choroby nowotworowej stwierdzonej przez badacza. Ze względu na nieinterwencyjny charakter badania nie planowano wielkości próby. Bazowano na analizie epidemiologicznej zachorowań.

## WYNIKI

Ocenę oparto na analizie okresowej uzyskanych danych 196 chorych (całkowita populacja) z 79 ośrodków niemieckich w okresie pomiędzy sierpniem 2009 r. a wrześniem 2011 r. Do badania włączono pacjentów leczonych co najmniej 3 miesiące lub tych, którzy przerwali leczenie w momencie zamknięcia bazy do analizy pośredniej. W populacji bezpieczeństwa było 195 chorych, populacja skuteczności liczyła 165 chorych, populacja leczonych jednym inhibitorem kinaz tyrozynowych (TKI) – 121 chorych, leczonych anti-VEGF  $< 6$  miesięcy – 69 chorych, a leczonych anti-VEGF  $\geq 6$  miesięcy – 121 chorych. W momencie przeprowadzania analizy średni czas obserwacji wynosił 142 dni (przedział: 9–665 dni) dla całkowitej populacji pacjentów. 186 pacjentów rozpoczęło terapię ewerolimusem, jeden pacjent nie otrzymał leczenia, 10 chorych spełniło kryteria włączenia po rozpoczęciu terapii ewerolimusem, a 20 chorych otrzymało  $\geq 2$  linie leczenia VEGFr-TKI przed rozpoczęciem leczenia ewerolimusem. W populacji przeważali mężczyźni (75%) i chorzy z rakiem jasnokomórkowym nerki (92%). Wyjściowo u pacjentów stwierdzano przerzuty do dwóch narządów (przedział: 1–7), najczęściej do płuc i kośćca. Podstawowym wskazaniem do rozpoczęcia terapii ewerolimusem była progresja w trakcie wcześniejszej terapii (84%) i większość pacjentów otrzymała uprzednio jedną linię leczenia (72%). Pacjenci najczęściej byli leczeni sunitinibem (80%) przez okres średnio 9 miesięcy (przedział: 0–49,4 miesiąca). Średni czas terapii sorafenibem, bewacyzumabem (w monoterapii lub z IFN), cytokinami wyniósł odpowiednio: 5,9 miesiąca (0,1–41,4), 4 miesiące (0,3–20,7) i 7,1 miesiąca (4–13).

Opierając się na metodzie statystycznej Kaplana–Meiera, oszacowano średni czas terapii dla populacji skuteczności, wyniósł on 7,3 miesiąca (95% CI: 4,7–10,9 miesiąca). W populacji leczonych wcześniej < 6 miesięcy i ≥ 6 miesięcy anti-VEGF średni czas terapii wyniósł odpowiednio 7,5 miesiąca (95% CI: 4,9–11 miesięcy) i 7,4 miesiąca (95% CI: 4,8–10,9 miesiąca) (tab. 1).

pożądanymi niezależnie od stopnia toksyczności były duszność (14%), niedokrwistość (13%) i ból (9%). Z poważnych działań niepożądanych najczęściej odnotowywano niedokrwistość (4%), duszność (3%) i ból (3%). Zapalenie płuc było działaniem niepożądanym w 3% przypadków, z czego 2% odnotowano jako poważne działania niepożądane. Zmiana dawkowania leku była konieczna

TABELA 1.  
Analiza zależności czasu wcześniejszej terapii anti-VEGF od czynników demograficznych.

|  | Średni czas (przedział)    |                             |
|--|----------------------------|-----------------------------|
|  | < 6 miesięcy (liczba = 69) | ≥ 6 miesięcy (liczba = 121) |
| Czas terapii ewerolimusem w miesiącach             | 7,5 (4,9–11,1)             | 7,4 (4,8–10,9)              |
| Czas od diagnozy raka nerki w latach               | 2,1 (0,4–20,7)             | 3,5 (0,7–22,9)              |
| Czas od diagnozy przerzutowego raka nerki w latach | 0,9 (0,1–13,9)             | 2,2 (0,3–15,8)              |
| Czas terapii przed ewerolimusem w miesiącach       | 4,0 (0,0–156,4)            | 19,0 (6,0–186,1)            |

W momencie analizy okresowej 60 pacjentów było w trakcie leczenia (31%), u pozostałych leczenie zostało przerwane z powodu progresji choroby (35%), działań ubocznych (18%), śmierci (11%) lub innych przyczyn. Wśród 136 chorych, którzy przegrali leczenie ewerolimusem, 59 (45%) otrzymało kolejną linię leczenia, najczęściej kolejny TKI, taki jak sorafenib, sunitinib czy pazopanib. W populacji efektywności leczenia (165 pacjentów) średni czas do progresji wyniósł 7 miesięcy (95% CI: 5,1–9 miesięcy). Wyniki były podobne w populacji chorych leczonych jednym VEGFr-TKI (121 chorych) (średni TTP: 7,1 miesiąca; 95% CI: 5,5–9 miesięcy). W populacji 68 pacjentów leczonych < 6 miesięcy wcześniejszą terapią anti-VEGF TTP wyniósł 6,6 miesiąca (95% CI: 3,8 miesiąca – nie osiągnięto), a w 93-osobowej grupie leczonych powyżej 6 miesięcy 7,4 miesiąca (95% CI: 4,6–9,6 miesiąca). W momencie analizy nie była możliwa ocena czasu całkowitego przeżycia (tab. 2).

Bezpieczeństwo oceniono w wybranej do tego populacji 136 chorych. U 70% z nich stwierdzono co najmniej jedno działanie niepożądane, u 67 pacjentów (34%) stwierdzono 148 poważnych działań niepożądanych. 114 pacjentów (58%) doświadczyło przynajmniej jednej niepożądanego reakcji na lek, a u 36 pacjentów (18%) odnotowano 80 poważnych niepożądanych reakcji na lek. Działania niepożądane w 3. i 4. stopniu toksyczności odnotowano u 67 pacjentów (34%). 27 pacjentów zmarło w trakcie leczenia, z czego 23 z powodu progresji choroby, a 4 przypadki miały inne przyczyny: udar (1), powikłania chirurgiczne (2), niewydolność nerek (1) niezwiązana z lekiem. Podstawowymi działaniami nie-

TABELA 2.  
Charakterystyka chorych, którzy zakończyli udział w badaniu (całkowita populacja = 196).

| Dane opisowe                                 | Liczba (%) |
|--|------------|
| Pacjenci, którzy zakończyli udział w badaniu | 136 (69)   |
| Powody zakończenia <sup>a</sup>              |            |
| • progresja                                  | 69 (35)    |
| • śmierć                                     | 21 (11)    |
| • działania uboczne                          | 35 (18)    |
| • decyzja pacjenta                           | 18 (9)     |
| • niepojawienie się na wizycie               | 9 (5)      |
| • brak skuteczności                          | 7 (4)      |
| • wycofanie zgody                            | 5 (3)      |
| Dawka ewerolimusu w momencie zakończenia     |            |
| • 10 mg                                      | 104 (85)   |
| • 5 mg                                       | 18 (15)    |
| Kolejna linia leczenia                       |            |
| • sunitinib                                  | 17 (29)    |
| • sorafenib                                  | 24 (41)    |
| • pazopanib                                  | 8 (14)     |
| • temsirolimus                               | 4 (7)      |
| • interferon                                 | 1 (2)      |
| • winblastyna                                | 2 (3)      |
| • inne                                       | 3 (5)      |

<sup>a</sup> była możliwa więcej niż jedna odpowiedź

u 26% pacjentów z całkowitej populacji, a przerwanie leczenia u 13% pacjentów (26 chorych) i trwało średnio 16 dni (przedział: 5–53). Czas do pogorszenia się stanu chorego ≥ 10% wg skali Karnofsky'ego wyniósł 7,3 miesiąca (95% CI: 5,6–10,1 miesiąca)

dla populacji bezpieczeństwa. Ponad 75% lekarzy dobrze oceniali tolerowanie leczenia ewerolimusem i przestrzeganie zaleceń terapeutycznych przez pacjentów (w przybliżeniu 97%) (tab. 3).

może częste powikłanie, ale niewyleczone ogniska infekcyjne są zagrożeniem dla tych pacjentów. Mechanizm działania immunosupresyjnego leku jest oparty na zahamowaniu podziałów

TABELA 3.

Działania uboczne odnotowane u co najmniej 5% ze 195 pacjentów (populacja bezpieczeństwa n = 195).

| Działanie        | Pacjenci, liczba (%)            |                               |   |
|------------------|---------------------------------|-------------------------------|---|
|                  | Wszystkie działania niepożądane | Poważne działania niepożądane | Ciężkie działania niepożądane (3. i 4. st.) |
| Duszność         | 27 (14)                         | 5 (3)                         | 8 (4)                                       |
| Niedokrwistość   | 25 (13)                         | 8 (4)                         | 6 (3)                                       |
| Nudności         | 18 (9)                          | 3 (2)                         | 6 (3)                                       |
| Ból              | 17 (9)                          | 5 (3)                         | 8 (4)                                       |
| Stomatitis       | 16 (8)                          | 1 (< 1)                       | 3 (2)                                       |
| Kaszel           | 14 (7)                          | 1 (< 1)                       | 3 (2)                                       |
| Świąd            | 12 (6)                          | 1 (< 1)                       | 1 (1)                                       |
| Obrzęki obwodowe | 11 (6)                          | 1 (< 1)                       | 0 (0)                                       |

## DYSKUSJA

Charakter samego badania nie pozwala na wysnuć wiążących wniosków. Z pewnością czas do progresji TTP był dłuższy (7 miesięcy) niż w badaniu RECORD-1 (4,9 miesiąca). Trzeba jednak wziąć pod uwagę subiektywną ocenę progresji przez badaczy w badaniu nieinterwencyjnym w porównaniu z obiektywną oceną progresji choroby opartą na skali RECIST 1.0 w badaniu RECORD-1. W badaniu niemieckim stwierdzono również dłuższy czas do progresji u pacjentów dłużej leczonych terapią I linii,  $\geq 6$  miesięcy i  $< 6$  miesięcy odpowiednio 7,4 miesiąca i 6,6 miesiąca. Ta różnica może sugerować, że pacjenci dłużej leczeni w I linii ( $> 6$  miesięcy) mieli dłuższą odpowiedź na terapię ewerolimusem w II linii. Trudno komentować wyniki dotyczące bezpieczeństwa. Reżim badania III fazy zawsze powoduje więcej zgłoszonych działań niepożądanych. W badaniu nieinterwencyjnym prawdopodobnie część tych działań po prostu nie została zareportowana. Ciekawe jest spostrzeżenie, że jedynie u 13% pacjentów przerwano leczenie w badaniu nieinterwencyjnym, a w badaniu RECORD-1 odsetek ten wynosił aż 38%. Wydaje się, że mniejsze obawy związane z działaniami niepożądanymi i wiedza dotycząca leczenia tych działań mogły z kolei spowodować, że większa była grupa chorych, u których jedynie zmodyfikowano dawkę: w badaniu nieinterwencyjnym 26%, a w badaniu rejestracyjnym jedynie 7%. Ciekawe, że zapalenie płuc odnotowano w badaniu RECORD-1 w 14% przypadków, a w badaniu niemieckim jedynie w 3%. Własne doświadczenia wskazują, że nie powinno się lekceważyć immunosupresyjnego działania leku. Nie jest to

komórkowych limfocytów i mięśni gładkich naczyń w fazie G1 oraz hamowaniu namnażania się limfocytów T i B pod wpływem IL-2 i IL-15. Swoją drogą, w kolejnych badaniach klinicznych ciekawe byłoby skojarzenie ewerolimus z interleukiną 2 czy z interferonem  $\alpha$ . Trudnym zagadnieniem pozostaje leczenie sekwencyjne. Dysponujemy już wynikami kilku badań, które jednak nie zmieniają diametralnie naszego podejścia. W badaniu AXIS stwierdzono, że aksitinib jest lekiem skuteczniejszym po terapii sunitinibem niż sorafenib – PFS: 4,8 miesiąca w stosunku do 3,4 miesiąca, ale nie udowodniono wpływu na całkowity czas przeżycia (odpowiednio 15,2 miesiąca i 16,5 miesiąca) [3]. W badaniu INORSECT temsirolimus powodował dłuższy PFS (4,28 miesiąca) niż sorafenib (3,91 miesiąca), ale całkowity czas przeżycia był znacząco lepszy w przypadku sorafenibu (16,64 miesiąca) niż temsirolimusu (12,2 miesiąca) [4]. Kolejnym badaniem, którego wyniki pojawiły się na ASCO 2013, jest RECORD 3. Badano w nim sekwencję sunitinib – ewerolimus w stosunku do sekwencji ewerolimus – sunitinib. Wnioskiem z badania jest utrzymanie wcześniejszego standardu leczenia: sunitinib w I linii, a ewerolimus w II linii leczenia. Czas przeżycia dla sekwencji sunitinib – ewerolimus wyniósł 32,03 miesiąca, a dla sekwencji odwrotnej tylko 22,41 miesiąca [5]. Ponieważ nie dysponujemy jeszcze wynikami badania BERAT, bezpośrednio porównującego aksitinib z ewerolimusem w II linii leczenia, wydaje się, że złotym standardem II linii pozostaje terapia ewerolimusem, która dzięki coraz większemu doświadczeniu personelu medycznego staje się coraz bezpieczniejsza.

## Piśmiennictwo

1. Motzer R.J., Escudier B., Oudard S. et al.: Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010; 116: 4256-4265.
2. Bergmann L., Goebell P., Kubec U. et al.: Everolimus in Metastatic Renal Cell Carcinoma after Failure of Initial Vascular Endothelial Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitor (VEGFR-TKI) Therapy: Results of an Interim Analysis of a Non-Interventional Study. *Onkologie* 2013; 36: 95-100.
3. Rini B.I., Escudier B., Tomczak P. et al.: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011; 378: 1931-1939.
4. Hutson T.E., Escudier B., Esteban E. et al.: Temsirolimus vs. sorafenib as second line therapy in metastatic renal cell carcinoma: phase 3 results from the INTORSEC trial. Presented at 37th Congress of the European Society for Medical Oncology (ESMO), Vienna, Austria, September 28–October 2, 2012.
5. Motzer R., Barrios C., Kim T. et al.: Record-3: Phase II randomized trial comparing sequential first-line everolimus and second-line sunitinib versus first-line sunitinib and second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. Abstract No 4504 presented ASCO meeting 2013.

### Adres do korespondencji:

dr n. med. Paweł Nurzyński  
prof. dr hab. n. med. Andrzej Deptała  
Klinika Onkologii i Hematologii  
Centralny Szpital Kliniczny MSW w Warszawie  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa  
e-mail: onkologia@cskmswia.pl