

## Ewerolimus w leczeniu chorych na uogólnionego raka nerki z progresją po leczeniu inhibitorami kinazy

Rafał Stec

Na chwilę obecną brak jest bezpośredniego porównania ewerolimusu i aksytinibu oraz określenia, który z tych leków mógłby być skuteczniejszy w grupie chorych po niepowodzeniu leczenia TKI. Badaniem wskazującym na możliwy kierunek zastosowania odpowiedniej sekwencji ewerolimusu i aksytinibu w leczeniu chorych na rozlanego raka nerki jest randomizowane badanie kliniczne II fazy — RECORD-3. Wyniki badania RECORD-3 wskazują na bardziej optymalną sekwencję TKI-mTOR. Również wyniki dwóch nieinterwencyjnych, obserwacyjnych badań klinicznych wydają się potwierdzać koncepcję TKI-mTOR. Badania (AXIS i RECORD-1) w zakresie skuteczności są porównywalne — PFS po leczeniu TKI w obydwu przypadkach wynosi około 5 miesięcy, OS — około 15 miesięcy. Ewerolimus ma również odmienny profil toksyczności w porównaniu z aksytinibem, co pozwala uniknąć działań niepożądanych związanych z leczeniem TKI (kumulacja podobnych działań niepożądanych w sekwencji TKI-TKI). Ewerolimus ma prostsze dawkowanie: 10 mg raz na dobę, natomiast w przypadku aksytinibu wymagana jest modyfikacja dawki. Przy porównywalnej skuteczności obydwu leków decyzja terapeutyczna powinna zostać podjęta zależnie od profilu toksyczności leków oraz współistniejących schorzeń u pacjentów.

### Everolimus in the treatment of disseminated renal cancer progressing after therapy with kinase inhibitors

At present there is no direct comparison between everolimus and axitinib to assess which one is more effective in patients with ineffective treatment with TKIs. Randomized phase II clinical trial — RECORD-3 may eventually indicate the proper sequence of axitinib and everolimus in the treatment of patients with metastatic kidney cancer. This trial indicates that the TKI-mTOR sequence is more efficient. The results of two non-interventional, observational, clinical studies also support this concept. The efficacy of axitinib and everolimus (in AXIS and RECORD-1) is comparable — PFS is about 5 months, and OS is about 15 months. Everolimus has a different toxicity profile in comparison to axitinib, thus avoiding adverse events associated with treatment with TKIs (accumulation of similar adverse events in the sequence TKI-TKI). Everolimus has a more simple dosage of 10 mg once a day, while axitinib requires the dose modification. While the efficacy of both drugs is comparable, the therapeutic decision should be made on the basis of the profile of drug toxicity and patient's concomitant diseases.

NOWOTWORY Journal of Oncology 2015; 65, 5: 420–423

**Słowa kluczowe:** ewerolimus, aksytinib, inhibitory kinaz tyrozynowych, inhibitor m-TOR, rak nerki

**Key words:** everolimus, axitinib, tyrosine kinase inhibitors, mTOR inhibitors, renal cell cancer

Na chwilę obecną brak jest bezpośredniego porównania ewerolimusu i aksytinibu oraz określenia, który z tych leków mógłby być skuteczniejszy w grupie chorych po niepowodzeniu leczenia TKI (inhibitor kinazy tyrozynowej), ale

mamy dane z pośredniego porównania badań rejestracyjnych. Musimy rozważyć wszystkie argumenty za i przeciw każdemu leкови w celu dostosowania odpowiedniej terapii do chorego.

Badaniem wskazującym na możliwy kierunek zastosowania odpowiedniej sekwencji ewerolimusu i aksytynibu w leczeniu chorych na rozlanego raka nerki jest randomizowane badanie kliniczne II fazy — RECORD 3 (471 chorych w stosunku 1:1 losowo podzielono na dwie grupy: jedna w pierwszej linii otrzymała sunitynib, a druga — ewerolimus, natomiast po progresji choroby chorzy otrzymali odwrotną sekwencję leków: pierwsza grupa — ewerolimus, a druga — sunitynib). Łączny czas wolny od progresji choroby w grupie chorych ewerolimus→sunitynib był krótszy (bez uzyskania istotności statystycznej) w porównaniu z grupą chorych leczonych odwrotną sekwencją sunitynib→ewerolimus, odpowiednio 21,1 miesiąca w porównaniu z 25,7 miesiąca; (HR = 1,3; 95% CI, 0,9 do 1,7); nie uzyskano także znamienności statystycznej w zakresie przeżywalności ogólnej mimo różnic w medianach (odpowiednio 22,4 miesiąca w porównaniu z 32,0 miesiąca); (HR = 1,2; 95% CI, 0,9 do 1,6) [1, 2]. Wyniki badania RECORD-3 (sumaryczne mediany PFS i OS dla sekwencji sunitynib→ewerolimus i ewerolimus→sunitynib) wskazują na brak równorzędności pomiędzy porównaną kolejnością leków oraz na bardziej optymalną sekwencję TKI-mTOR.

Skuteczność leczenia ewerolimusem została potwierdzona w randomizowanym badaniu rejestracyjnym III fazy RECORD-1, w którym 410 chorych zostało losowo przydzielonych w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej ewerolimus lub placebo [3]. W porównaniu z badaniem rejestracyjnym ewerolimusu chorzy włączeni do badania rejestracyjnego aksytynibu (AXIS) mogli otrzymać tylko jedną linię leczenia (sunitynib, cytokiny, bewacyzumab, temsirolimus), natomiast chorzy leczeni ewerolimusem (RECORD-1) otrzymywali nawet kilka linii leczenia, w tym nawet dwie linie leczenia inhibitorami kinaz tyrozynowych (sunitynib i sorafenib), a więc potencjalnie byli to chorzy bardziej „przeleczeni” [4].

W badaniu AXIS czas wolny od progresji chorych uprzednio leczonych sunitynibem wyniósł 4,8 miesiąca, natomiast w badaniu RECORD-1 był nieco dłuższy po zastosowaniu tylko jednej linii inhibitorów kinaz tyrozynowych (sunitynib lub sorafenib) i wyniósł 5,4 miesiąca (łączna mediana PFS 4,9 miesiąca dla całej grupy chorych leczonych ewerolimusem, a w grupie chorych otrzymujących placebo 1,9 miesiąca,  $p < 0,001$ ). Pomimo że leczenie ewerolimusem nie wiązało się z uzyskaniem u znacznego odsetka chorych częściowych lub całkowitych odpowiedzi na leczenie, to u większości chorych obserwowano stabilizację choroby z redukcją wielkości ognisk nowotworowych [3, 4]. W wyniku możliwości przejścia chorych z grupy placebo do grupy leczonej ewerolimusem (większość chorych) nie udało się wykazać istotności statystycznej w zakresie przeżywalności ogólnej [3]. Wyniki obydwu badań (AXIS i RECORD-1) w zakresie skuteczności są porównywalne (PFS po leczeniu TKI w obydwu przypadkach ok. 5 miesięcy, OS ok. 15 miesięcy) pomimo tego, że chorzy leczeni w badaniu RECORD byli bardziej „przeleczeni”.

**Tabela 1.** Zestawienie toksyczności  $\geq 3$  stopnia aksytynibu i ewerolimusu

Aksytynib	Ewerolimus
Nadciśnienie — 17%	Zapalenie jamy ustnej — 3%
Biegunka — 11%	Zapalenie płuc — 3%
Zmęczenie — 10%	Zmęczenie — 3%
Zespół ręka-stopa — 6%	Infekcje — 2%
Uczucie zmęczenia — 6%	
Utrata apetytu — 4%	
Utrata wagi — 3%	
Białkomocz — 3%	
Nudności — 2%	

Nie zawsze randomizowane badania kliniczne III fazy odzwierciedlają codzienną praktykę kliniczną. Celowym wydaje się przeprowadzanie nieinterwencyjnych, obserwacyjnych, najczęściej porejestracyjnych badań klinicznych, których celem jest ocena skuteczności i profilu bezpieczeństwa stosowanych leków w rzeczywistości terapeutycznej. Dotychczas opublikowano wyniki dwóch nieinterwencyjnych badań klinicznych fazy IV. W „badaniu niemieckim” (analiza okresowa 196 chorych z 382 chorych włączonych pomiędzy 2009 a 2012 rokiem) uzyskano medianę czasu do progresji choroby (TTP) 7,0 mies. Należy zaznaczyć, że większość chorych (72%) włączonych do tego badania otrzymało wcześniej tylko jedną linię leczenia i był to głównie sunitynib (80%) [5]. W „badaniu włoskim” (100 chorych w ramach codziennej praktyki lekarskiej) mediana czasu wolnego od progresji choroby wyniosła 8,0 mies., kontrolę choroby stwierdzono aż u 81% chorych (u 19% chorych PR, a u 62% chorych SD). Również i w tym badaniu prawie wszyscy chorzy (99%) otrzymali sunitynib [6]. Wyniki tych dwóch badań wydają się potwierdzać koncepcję TKI-mTOR (w obydwu przypadkach PFS ewerolimusu był lepszy niż w badaniu rejestracyjnym RECORD-1).

Ewerolimus ma również odmienny profil toksyczności w porównaniu z aksytynibem, co pozwala uniknąć działań niepożądanych związanych z leczeniem TKI (kumulacja podobnych działań niepożądanych w sekwencji TKI→TKI). W badaniu AXIS leczenie aksytynibem wiązało się z przerwami w jego stosowaniu u 77% chorych i redukcji dawki aż u 31% chorych, natomiast w przypadku ewerolimusu (RECORD-1) odpowiednio u 35% oraz u 7% chorych [4]. Wiemy, że redukcja dawek leków może obniżyć skuteczność leczenia. Większy odsetek chorych leczonych aksytynibem w porównaniu z chorymi leczonymi ewerolimusem doświadczył działań niepożądanych  $\geq 3$  stopnia toksyczności [3, 7]. Zestawienie toksyczności  $\geq 3$  stopnia w tabeli 1.

W badaniu RECORD-1 ewerolimus przedłużył czas do ostatecznego pogorszenia sprawności wg skali Karnofskiego, podczas gdy w 28 dniu obserwacji po zakończeniu leczenia aksytynibem (AXIS) zaobserwowano poprawę jakości życia (FKSI-15) [4].

Musimy pamiętać także, że ewerolimus ma odmienny mechanizm działania w porównaniu z aksytinibem (a także z sunitynibem i sorafenibem), dlatego warto zastosować go w kolejnej linii leczenia po niepowodzeniu leczenia inhibitorami TKI (w przypadku progresji choroby zmiana na lek o odmiennym mechanizmie działania).

Nie ma ewidentnego dowodu naukowego wykazującego korelację pomiędzy odpowiedzią na leczenie w 1 linii, a odpowiedzią w 2 linii (czasem uważa się to jako kryterium pomagające w wyborze leku w 2 linii leczenia). Chorzy, którzy odpowiedzieli w 1 linii leczenia, w drugiej linii mogą odnieść korzyść zarówno z leczenia inhibitorami mTOR, jak i TKI. W analizie retrospektywnej przedstawionej podczas ESMO 2013 nie wykazano różnic istotnych statystycznie pomiędzy zastosowaniem TKI a inhibitorami mTOR w zakresie prawdopodobieństwa czasu trwania leczenia w drugiej linii, zastosowanej po niepowodzeniu leczenia TKI w pierwszej linii [8].

Potwierdzeniem tej tezy są również wyniki systematycznego przeglądu i metaanalizy porównujących skuteczność drugiej linii leczenia (inhibitory mTOR i TKI) oraz badań obserwacyjnych, odzwierciedlających codzienną praktykę kliniczną. 10 badań zakwalifikowanych do metaanalizy dotyczyło przeżywalności ogólnej, ale badane grupy chorych charakteryzowała niejednorodność ( $I^2 = 68\%$ ;  $p = 0,001$ ). Metaanaliza wybranych czterech wielośrodkowych, retrospektywnych kohortowych badań (brak znamiennej niejednorodności pomiędzy badanymi grupami chorych;  $I^2 = 0\%$ ;  $p = 0,61$ ) wykazała poprawę w zakresie przeżywalności ogólnej na korzyść leczenia inhibitorami mTOR w drugiej linii (> 75% chorych otrzymało ewerolimus) w porównaniu z zastosowaniem TKI w drugiej linii leczenia (> 60% chorych otrzymało sorafenib) [9]. Na tej podstawie nie można oczywiście jednoznacznie powiedzieć, że zastosowanie inhibitorów mTOR w drugiej linii wiąże się z wydłużeniem czasu przeżycia całkowitego (głównie ze względu na retrospektywny charakter badań), ale niewątpliwie takie leczenie nie jest gorsze od leczenia inhibitorami TKI w drugiej linii.

Ewerolimus ma także prostsze dawkowanie — 10 mg raz na dobę (ewentualna redukcja dawki do 5 mg w przypadku działań niepożądanych), natomiast w przypadku aksytinibu wymagany jest dobór dawki (rozpiętość dawki może wynosić od 1 mg do 10 mg) i częstsze wizyty na początku leczenia.

Różnice w leczeniu związane są także z dostępnością leków w Polsce w ramach „Programów Ministerstwa Zdrowia”. Aksytinib możemy zastosować po udokumentowanym niepowodzeniu wcześniejszego leczenia z zastosowaniem dwóch wielokinazowych inhibitorów (sunitynib lub pazopanib w 1 linii leczenia), stosowanych jako leczenie poprzedzające lub po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia cytokinami. Natomiast ewerolimusem możemy rozpocząć leczenie po udokumentowanym niepowodzeniu

wcześniejszego leczenia z zastosowaniem wszystkich trzech wielokinazowych inhibitorów (sunitynib, sorafenib, pazopanib), stosowanych jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii. Ponadto kwalifikacja do programu z aksytinibem wymaga czynności tarczycy prawidłowej lub wyrównanej farmakologicznie (niedoczynność tarczycy może być powikłaniem po leczeniu TKI, m.in. po sunitynibie). W przypadku ewerolimusu brak jest zapisu w „Programie Lekowym MZ” odnośnie chorób tarczycy.

## Podsumowanie

Przy porównywalnej skuteczności obydwu leków w badaniu RECORD-1 i AXIS decyzja terapeutyczna powinna zostać podjęta zależnie od profilu toksyczności leków oraz współistniejących schorzeń u pacjentów.

Randomizowane badanie kliniczne III fazy oceniające skuteczność inhibitorów TKI w III linii leczenia po niepowodzeniu stosowania jednej linii anty-VEGF i jednej linii inhibitorów mTOR wykazało aktywność zastosowania inhibitorów TKI w III linii leczenia. Mediana czasu wolnego od choroby dla chorych leczonych dowitynibem wyniosła 3,7 miesiąca i 3,6 miesiąca dla chorych leczonych sorafenibem. To badanie potwierdza zasadność zastosowania inhibitorów TKI w III linii leczenia [10].

**Dr hab. n. med. Rafał Stec**

*Klinika Onkologii*

*Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie*

*e-mail: drrafals@wp.pl*

*Otrzymano i przyjęto do druku: 28 kwietnia 2015 r.*

Na podstawie wystąpienia podczas III Konferencji Naukowej czasopisma *Nowotwory „Debaty onkologiczne”*, 10–11 kwietnia 2015 roku.

## Piśmiennictwo

1. Motzer RJ, Barrios Ch, Kim TM i wsp. 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. *J Clin Oncol* 2014; 32: 2765–2772.
2. Stec R, Szczylik C, Bodnar L i wsp. Miejsce ewerolimusu w leczeniu chorych na rozlanego raka nerki z przeważającą komponentą jasno-komorówkową. *OncoReview* 2014; supl. 4: 3–5.
3. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S i wsp. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–456.
4. Calvo E, Ravaud A, Bellmunt J. What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGFr-TKI? *Cancer Treat Rev* 2013; 39: 366–374.
5. Bergamann L, Goebell PJ, Kube U i wsp. 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; DOI: 10.1159/000348522.
6. Rizzo M, Facchini G, Savastano C i wsp. Everolimus as second-line therapy for metastatic renal cell carcinoma: a ‘real-life’ study. *Future Oncol* 2015; 11: 219–224.
7. Motzer RJ, Escudier B, Tomczak P i wsp. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival

- analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 552–562.
8. Elaidi RT, Harbaoui AH, Beuselinck B i wsp. What is the best treatment option for second-line in long-responders to the first line TKI in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) patients (pts): TKI-TKI or TKI-mTORi? Final results of a European retrospective study. ESMO 2013 Meeting, Abstract.
  9. Heng DY, Signorovitch J, Swallow E i wsp. Comparative Effectiveness of Second-Line Targeted Therapies for Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis of Real-World Observational Studies. *PLoS One* 2014; 10: 9: e114264.
  10. Motzer RJ, Porta C, Vogelzang NJ i wsp. Dovitinib versus sorafenib for third-line targeted treatment of patients with metastatic renal cell carcinoma: an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 286–296.

## Sprostowanie

Autorzy publikacji „Standardy leczenia żywieniowego w onkologii” *NOWOTWORY J Oncol* 2015; 65: 320–337: Stanisław Kłęk, Michał Jankowski, Wiesław Janusz Kruszewski, Jacek Fijuth, Aleksandra Kapała, Paweł Kabata, Piotr Wysocki, Maciej Krzakowski, Piotr Rutkowski, z ubolewaniem stwierdzają, że w poz. nr 66 spisu piśmiennictwa omyłkowo opuszczono nazwiska autorów. Pełne brzmienie danych tej pozycji to: Andrzej Szawłowski, Marek Pertkiewicz, Michał Drews, Adam Dziki, Ireneusz Krasnodębski, Jan Kulig, Paweł Lampe, Zoran Stojcev, Grzegorz Wallner, Wojciech Zegarski. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Chirurgii Onkologicznej. Przetoki układu pokarmowego u chorych leczonych z powodu nowotworów: diagnostyka i leczenie. *NOWOTWORY J Oncol* 2008; 58: 447–460.

autor korespondujący  
Dr n. med. Michał Jankowski  
Bydgoszcz