

Další linie cílené léčby u nemocných s metastatickým renálním karcinomem s progresí na léčbě pazopanibem: expertní stanovisko České kooperativní skupiny pro metastatický renální karcinom

Büchler T.¹, Fínek J.², Hájek J.³, Kocák I.⁴, Kubáčková K.⁵, Lakomý R.⁴, Melichar B.⁶, Petruželka L.⁷, Poprach A.⁴, Puzanov I.⁸, Šíffnerová H.⁹, Tomášek J.⁴, Vyzula R.⁴, Zemanová M.⁷ za Českou kooperativní skupinu pro metastatický renální karcinom

¹ Onkologická klinika 1. LF UK a Thomayerovy nemocnice, Praha

² Onkologické a radioterapeutické oddělení FN Plzeň

³ Klinika onkologická FN Ostrava

⁴ Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno

⁵ Radioterapeuticko-onkologické oddělení FN Motol, Praha

⁶ Onkologická klinika FN Olomouc a LF UP Olomouc

⁷ Onkologická klinika 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice, Praha

⁸ Division of Hematology-Oncology, Vanderbilt University Medical Center, Nashville, USA

⁹ Onkologické oddělení Nemocnice České Budějovice

TB, BM, JT a MZ dostali honoráře za přednášky, publikace a konzultace do společností GSK, Pfizer, Novartis a Bayer.

TB, BM, JT and MZ received lecture, publication and consultation honoraria from GSK, Pfizer, Novartis and Bayer.



doc. MUDr. Tomáš Büchler, Ph.D.

Onkologická klinika 1. LF UK

a Thomayerovy nemocnice

Vídeňská 800

140 59 Praha

e-mail: tomas.buchler@ftn.cz

Úvod

Pazopanib (Votrient) je registrován pro první linii léčby metastatického renálního karcinomu (mRCC) pro pacienty s dobrou a střední prognózou a pro druhou linii léčby u nemocných s progresí na léčbě cytokiny. Je tyrozinkinázovým inhibítorem (TKI) s účinností hlavně na receptory VEGFR (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)-1, -2 a -3, PDGFR (Platelet-Derived Growth Factor Receptor) a c-kit. Doporučená dávka pazopanibu je 800 mg perorálně jednou denně. Ve studii fáze III prodloužil pazopanib signifikantně přežití bez progresu (PFS) ve srovnání s placebem (9,2 vs 4,2 měsíce HR (95% CI) = 0,46 (0,34–0,62)) [1]. Podle nedávno zveřejněných výsledků studie COMPARZ je pazopanib v první linii léčby ekvivalentní dalšímu TKI sunitinibu (Sutent) z hlediska léčebných výsledků (PFS pazopanib 8,4 měsíce, sunitinib 9,5 měsíce, HR (95% CI) = 1,047 (0,898–1,22)) a vý-

hodnější v řadě parametrů z hlediska toxicity [2]. Studie COMPARZ a další randomizovaná studie PISCES dále prokázaly lepší subjektivní snášenlivost pazopanibu ve srovnání se sunitinibem [3]. Léčbu pazopanibem zahajujeme v dávce 800 mg jednou denně (IB) [1]. Zahájení nižší dávkou s postupnou titrací nemá oporu v randomizovaných studiích.

Možnosti terapie po progresi na pazopanibu a důkazy z klinických studií

V České republice je pazopanib dostupný od roku 2011 a podle poslední aktualizace registru RENIS jím bylo nebo je léčeno 111 pacientů s mRCC [4]. Většina z těchto nemocných je při progresi schopna další cílené terapie. Dosud nemáme k dispozici výsledky randomizovaných studií, na nichž by bylo možné postavit doporučení pro další cílenou terapii u nemocných progredujících na pa-

zopanibu. Úhradový dodatek Státního ústavu pro kontrolu léčiv (SÚKL) rovněž neposkytuje vodítko pro sekvenční terapii v této situaci [5].

Zásadními randomizovanými studiemi sekvenční terapie jsou studie RECORD-1 a studie AXIS [6,7].

Podklad pro indikaci perorálního inhibitoru mTOR (Mammalian Target Of Rapamycin) everolimu (Afinitor) u pacientů s nádory progredujícími při léčbě TKI přinesla randomizovaná studie fáze III RECORD-1. V této studii byl everolimus srovnáván s placebem u pacientů se světlebuněčným mRCC po progresi na léčbě sunitinibem, multikinázovým inhibítorem sorafenibem (Nexavar) nebo oběma jmenovanými cílenými léky. Část pacientů byla navíc předléčena cytokiny a/nebo bevacizumabem (Avastin), protilátkou proti VEGF. Překřížení (cross-over) z ramene s placebem do aktivního ramene po

Tab. 1. Výhody a nevýhody sekvenční léčby jednotlivými cílenými léky u pacientů s progresí na léčbě pazopanibem.

Lék	Pro	Proti
everolimus	Pazopanib je TKI podobný sunitinibu nebo sorafenibu. Účinnost terapie everolimem byla prokázána u pacientů s progresí na léčbě sunitinibem a/nebo sorafenibem (IB) [1].	Sekvence pazopanib-everolimus nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Everolimus nemá po pazopanibu úhradu a je nutné individuálně žádat pojišťovnu o schválení úhrady pro každého pacienta.
sunitinib	Existují výsledky nerandomizovaných retrospektivních studií, podle nichž je sekvence TKI-TKI-mTOR lepší než TKI-mTOR-TKI (IIID) [9]. Indikační omezení SÚKL umožňuje úhradu sunitinibu po pazopanibu.	Sekvence pazopanib-sunitinib nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Pokud jsou pacienti již před pazopanibem předlěčeni cytokiny (event. s bevacizumabem), případně dále nasazený everolimus se dostane do 4. linie, v níž nemá schválenou úhradu.
sorafenib	Existují výsledky nerandomizovaných retrospektivních studií, podle nichž je sekvence TKI-TKI-mTOR lepší než TKI-mTOR-TKI (IIID) [9].	Sekvence pazopanib-sorafenib nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Pokud jsou pacienti již před pazopanibem předlěčeni cytokiny (event. + bevacizumabem), everolimus se dostane do 4. linie, v níž nemá schválenou úhradu. Je nutné individuálně žádat pojišťovnu o schválení úhrady sorafenibu pro každého pacienta.
axitinib	Pazopanib je TKI podobný sunitinibu nebo sorafenibu. Účinnost terapie axitinibem byla prokázána v randomizované studii u pacientů s progresí na léčbě sunitinibem a/nebo cytokiny (IB) [7].	Sekvence pazopanib-axitinib nebyla vyzkoušena v prospektivní studii. Pokud jsou pacienti již před pazopanibem předlěčeni cytokiny (event. + bevacizumabem), případně dále nasazený everolimus se dostane do 4. linie, v níž nemá schválenou úhradu. Axitinib nemá zatím stanovenou úhradu ani cenu, je nutné individuálně žádat pojišťovnu o schválení úhrady pro každého pacienta.
individualizovaná léčba: TKI (sunitinib, axitinib nebo sorafenib) u pacientů s dobrou odpovědí na pazopanib nebo everolimus u pacientů bez klinické odpovědi na pazopanib	Retrospektivní výsledky naznačují korelaci mezi odpovědí nádoru (clinical benefit – CR + PR + SD) při prvním a druhém TKI (IIID) [10].	Sekvenční analýzy pazopanibu a jiných cílených léků zatím nejsou k dispozici. Retrospektivní analýzy u pacientů léčených jinými TKI ukazují, že délka odpovědi (PFS) na první TKI je špatným vodítkem pro nasazení dalšího TKI (IIID) [10,11]. Další nevýhody/omezení viz výše u individuálních léků.

progresi bylo povoleno a tuto možnost využilo až 76 % pacientů. Studie prokázala prodloužení přežití bez progresu u pacientů léčených everolimem, ale možná i vzhledem ke značnému překřížení ramen se nepodařilo prokázat prodloužení celkového přežití [6,8].

Axitinib (Inlyta) je velmi potentní tyrozinkinázový inhibitor druhé generace s účinností na VEGFR-1, -2 a -3, PDGFR a c-kit. Iničiální dávka axitinibu je 5 mg per os dvakrát denně s možností eskalace až na 10 mg dvakrát denně u pacientů, u nichž nenastala dekompenzace hypertenze nebo jiné závažné nežádoucí účinky. Do studie AXIS, která se stala podkladem pro re-

gistraci axitinibu, byli zařazováni nemocní po předchozí léčbě sunitinibem, bevacizumabem, cytokiny nebo temsirolimem. Axitinib prodlužoval PFS více než sorafenib, i když nikoli v podskupinách nemocných předlěčených bevacizumabem nebo temsirolimem (obě kohorty byly však velmi malé) [7].

Z hlediska současných poznatků o systémové terapii mRCC je několik možností následující terapie pacientů s progresí na pazopanibu, jejichž stav umožňuje a vyžaduje systémovou léčbu (tab. 1). U této léčby je kromě důkazů ve smyslu medicíny založené na důkazech nutné posuzovat i možnost úhrady dané léčby v klinické praxi v ČR.

Doporučení expertů

U nemocných s mRCC by mělo být vždy preferenčně zvažováno zařazení do klinické studie.

Všechna níže uvedená doporučení jsou úrovně stupně E (založené na důkazech úrovně IV a V), pokud není uvedeno jinak. Léky označené * nemají v této situaci úhradu a je nutné o jejich úhradu u konkrétního pacienta žádat příslušnou zdravotní pojišťovnu.

1. U nemocných, kteří dosáhnou během terapie pazopanibem stabilizaci onemocnění nebo regrese nádoru (hodnoceno podle restagingu po třech měsících léčby), lze doporučit ve druhé linii nasazení jiného tyrozinkinázového inhibitoru - sunitinibu

Tab. 2. Stupně doporučení a úrovně důkazů podle zásad medicíny založené na důkazech.**Stupně doporučení:**

- A. Doporučení podpořené nejméně dvěma studiemi úrovně I.
- B. Doporučení podpořené jen jednou studií úrovně I.
- C. Doporučení podpořené pouze studiemi úrovně II.
- D. Doporučení podpořené nejméně jednou studií úrovně III.
- E. Doporučení podpořené důkazy úrovně IV nebo V.

Úrovně důkazů:

- I. Randomizované studie na velkém počtu jednotlivců s jednoznačnými výsledky.
- II. Randomizované studie na malém počtu jednotlivců s ne zcela jednoznačnými výsledky.
- III. Nerandomizované studie se současnými kontrolními skupinami jednotlivců.
- IV. Nerandomizované studie s historickými kontrolními skupinami jednotlivců, zkušenostmi a názory expertů.
- V. Kazuistiky, nekontrolované studie, zkušenosti a názory expertů.

nebo axitinibu* (možnost podání sora-
fenibu* v této indikaci je při kon-
traindikacích sunitinibu a axitinibu).

2. Při další progresi (tj. po dvou TKI,
z nichž jeden je sunitinib nebo sora-
fenib) je doporučena terapie evero-
limem (IB).
3. U nemocných s prokázanou pro-
gresí po třech měsících léčby pazo-
panibem lze doporučit ve druhé linii
nasadit everolimus*.
4. U nemocných s progresí po pazo-
panibu a everolimu je možno zvážit
další linii léčby některým TKI (suniti-
nib*, axitinib*).

Literatura

1. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J et al. Pazopanib in lo-
cally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results

of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2010; 28(6):
1061–1068.

2. Motzer R, Hudson TE, Reeves J et al. Randomized,
open-label, phase III trial of pazopanib versus suniti-
nib in first-line treatment of patients with metastatic
renal cell carcinoma (mRCC): results of the COMPARZ
trial. Presented at: 2012 European Society for Medi-
cal Oncology; Vienna, Austria; October 1, 2012. Abstract
LBA 8.

3. Escudier B, Porta C, Bono B et al. Patient preference
between pazopanib and sunitinib: Results of a rando-
mized double-blind, placebo-controlled, cross-over
study in patients with metastatic renal cell carcinoma –
PISCES study, NCT 01064310. ASCO 2012; Abstract
CRA4502.

4. Hejduk K, Brabec P, Borlíček Z et al. Analytický re-
port z klinického registru Renis (Votrient/pazopa-
nib) k 8.10.2012. <http://www.linkos.cz/prehled-registru/klinicky-registr-renis-1/#Votrient> (přístup
14. 11. 2012).

5. SÚKL. <http://www.sukl.cz/modules/medication/> (pří-
stup 14. 12. 2012).

6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Efficacy of eve-
rolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-

-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lan-
cet* 2008; 372(9637): 449–456.

7. Rini BI, Escudier B, Tomczak P et al. Comparative effecti-
veness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell
carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;
378(9807): 1931–1939.

8. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S et al. Phase 3 trial of
everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final re-
sults and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;
116(18): 4256–4265.

9. Iacovelli R, Santoni M, Di Lorenzo et al. Progression free
survival (PFS) and overall survival (OS) in patients recei-
ving 3 targeted therapies (TTs) for metastatic renal-cell
carcinoma (mRCC). *Ann Oncol* 2012; 23 (Suppl 9). Abs-
tract 818P.

10. Büchler T, Pavlik T, Bortlcek Z et al. Objective response
and time to progression on sequential treatment with su-
nitinib and sorafenib in metastatic renal cell carcinoma.
Med Oncol 2012; 29(5): 3321–3324.

11. Al-Marrawi MY, Rini BI, Harshman LC et al. The asso-
ciation of clinical outcome to front-line VEGF-targeted
therapy with clinical outcome to second-line VEGF-targe-
ted therapy in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) pa-
tients (Pts). *J Clin Oncol* 2011; 29 (Suppl): A 4555.

Informace z České onkologické společnosti

Zápis ze schůze výboru České onkologické společnosti konané dne 18. 12. 2012 v Praze naleznete na www.linkos.cz