

Klinické hodnocení fáze III posuzující regorafenib u pacientů s neresekovatelným karcinomem jater splnilo primární cíl – zlepšení celkového přežití

Kubala E.

Klinika onkologie a radioterapie LF UK a FN Hradec Králové

Podle výsledků klinického hodnocení fáze III RESORCE (REGorafenib after SO-Rafenib in patients with hepatoCELLular carcinoma) zveřejněných v květnu 2016 regorafenib (Stivarga®) statisticky významně zlepšil celkové přežití (overall survival – OS) ve srovnání s nejlepší podpůrnou léčbou u pacientů s inoperabilním hepatocelulárním karcinomem (hepatocellular carcinoma – HCC), kteří progredovali na předchozí léčbě se sorafenibem (Nexavar®).

Léčba HCC je jednou z priorit současné medicíny, protože HCC je nejčastější formou karcinomu jater a celosvětově představuje přibližně 70–85 % karcinomů jater. Karcinom jater je šestým nejčastějším nádorovým onemocněním na světě a globální druhou vedoucí příčinou úmrtí v souvislosti s karcinomem [1].

Regorafenib je perorální multikinázový inhibitor. Ovlivňuje různé kinázy, které řídí nádorovou proliferaci, neoangiogenezi a mikroprostředí nádoru. Inhibicí KIT, PDGFR, RET ovlivňuje nekontrolovatelný růst nádoru. Blokádou PDGFR-β; FGFR působí na mikroprostředí nádoru, komunikaci mezi stromatem nádoru a nádorovými buňkami, což významně ovlivní růst dělení a šíření nádorových buněk. Inhibuje neoangiogenezi prostřednictvím receptorů VEGFR1–3, TIE-2, což způsobuje omezení výživy a zásobení kyslíkem nádorové tkáně. Právě široké blokování různých mutovaných signálních drah umožnilo regorafenibu ovlivnit nádorový růst u pacientů již předléčených několika liniemi léčby. Tímto

komplexním působením regorafenib blokuje nádorový růst a zabraňuje progresi nádorového onemocnění.

Léčba regorafenibem prokázala statisticky významné zlepšení z hlediska OS, přežití bez progresu (progression-free survival – PFS) a zlepšené výsledky kontroly nemoci ve srovnání s placebem u předléčených pacientů s metastazujícím kolorektálním karcinomem ve dvou placebem kontrolovaných randomizovaných studiích fáze III CORRECT a CONCUR [2,3]. Výsledky ve studii CORRECT ukázaly 23% snížení rizika úmrtí v rameni s regorafenibem a ve studii CONCUR dokonce 45% snížení. Podobné výsledky byly pozorovány ve dvou otevřených jednoramenných studiích REBECCA a CONSIGN [4,5], ve kterých byly vyhodnoceny výsledky léčby získané z klinické praxe. Regorafenib byl indikován k léčbě dospělých pacientů s metastatickým kolorektálním karcinomem po předchozí léčbě dostupnými terapiemi vč. chemoterapie na bázi fluoropyrimidinu, anti-VEGF terapie a anti-EGFR terapie, nebo pacientů, u nichž tyto terapie nelze použít, a dále k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým GIST, u nichž došlo k progresi nebo kteří nesnášeli předchozí léčbu imatinibem a sunitinibem.

Příznivé výsledky studie RESORCE vycházejí z klinického hodnocení fáze II prezentované Bruixem et al [6]. Primárním cílem studie byla bezpečnost a sekundárním cílem účinnost léčby regorafenibem u sorafenibem předléčených pacientů. Do studie bylo za-



MUDr. Eugen Kubala
Klinika onkologie a radioterapie
LF UK a FN Hradec Králové
Sokolská 581
500 05 Hradec Králové
e-mail: kubaleug@fnhk.cz

Obdrženo/Submitted: 22. 5. 2016

řazeno 36 pacientů s HCC s mírně poškozenou funkcí jater (Child-Pugh A). Průměrné trvání léčby bylo 19,5 týdne (rozmezí 2–103 týdnů). Po uzavření dat bylo průměrné trvání léčby sorafenibem 19,5 týdne (rozmezí 2–103 týdnů) a po něm ještě tři pacienti pokračovali v léčbě. Důvodem ukončení nebo přerušování léčby byly nežádoucí účinky (56 %), progresu onemocnění (28 %), rozhodnutí pacienta o odstoupení ze studie (6 %) a smrt (3 %). Celkem 18 pacientů ukončilo léčbu kvůli nežádoucím účinkům, u 7 (19%) z nich byl prokázán přímý vztah nežádoucích účinků ke zkoušenému léčivu. U 17 pacientů (47 %) bylo nutno pro vedlejší účinky snížit dávku a u 35 pacientů (97 %) musela být přechodně přerušena léčba. Vedlejší účinky, které se vyskytovaly nad 5 % a stupně ≥ 3 , byly únava (17 %), HFSR (14 %), průjem (6 %), hyperbilirubinemie (6 %), hypofosfatemie (6 %). Kontroly onemocnění bylo dosaženo u 26 pacientů (částečná odpověď n = 1; stabilizace onemocnění n = 25). Medián PFS byl 4,3 měsíce (95% CI 2,9–13,1) a medián OS byl 13,8 měsíce (95% CI 9,3–18,3). Je nutno pouká-

zat na to, že všichni již byli předléčeni sorafenibem. Bylo tak prokázáno, že toxicita regorafenibu je i přes předchozí léčbu jiným tyrozinkinázovým inhibítorem dobře zvladatelná. Regorafenib prokázal svoji účinnost po předchozí léčbě jiným tyrozinkinázovým inhibítorem (sorafenibem). Tato příznivá data byla logickým východiskem ke koncipování studie fáze III.

Klinické hodnocení RESORCE je randomizovaná, multicentrická, dvojitě zaslepená, placebem kontrolovaná studie fáze III. Do studie bylo zařazeno 573 pacientů s HCC, u kterých došlo k selhání předchozí 1. linie léčby se sorafenibem. Výběr pacientů byl velmi přísný. Do studie nebyli zařazeni pacienti, kteří ukončili léčbu se sorafenibem pro intoleranci. Pacienti měli výkonnostní stav ECOG 0 nebo 1 a lehké postižení jaterních funkcí (Child-Pugh A). Průměrný věk pacientů byl 63 let, 88 % z nich byli muži a 87 % pacientů bylo diagnostikováno ve stadiu C dle BCLC. Pacienti byli randomizováni v poměru 2 : 1 do ramene s regorafenibem (379 pacientů s dávkováním: regorafenib 160 mg 1krát denně 1.–21. den v 28denním cyklu) nebo do ramene s placebem a s nejlepší podpůrnou léčbou (194 pacientů) s obdobným dávkovacím schématem jako regorafenib. Primárním cílem bylo OS a druhotné cíle zahrnovaly PFS, dobu do progresse, míru objektivních odpovědí a četnost kontroly onemocnění. V průběhu celé studie byla také hodnocena bezpečnost a snášenlivost léčby regorafenibem. Výsledky klinického hodnocení RESORCE zveřejněné v květnu 2016 přinesly příz-

nivé zprávy o účinnosti léčby regorafenibem ve 2. linii léčby pokročilého HCC po selhání léčby sorafenibem. Podrobné výsledky byly prezentovány na kongresu WCGI v Barceloně [7], který proběhl na přelomu června a července 2016. Regorafenib byl podáván průměrně 3,6 měsíce (0,03–29,4) vs. 1,9 měsíce (0,2–27,4) podávání placeba. Primární cíl byl splněn. Medián OS u pacientů léčených regorafenibem dosáhl 10,6 vs. 7,8 měsíce u pacientů léčených placebem (HR 0,46; 95% CI 0,37–0,56; $p < 0,001$). Léčba s regorafenibem snížila riziko progresse nebo úmrtí o 54 %. Výsledky sekundárních cílů potvrdily vysokou účinnost regorafenibu při léčbě metastazujícího HCC ve 2. linii léčby. Medián PFS dosáhl u regorafenibu 3,1 vs. 1,5 měsíce u placeba, doba do progresse byla u regorafenibu 3,2 vs. 1,5 měsíce u placeba (HR 0,44; 95% CI 0,36–0,55; $p < 0,001$). Celkový počet odpovědí u regorafenibu dosáhl 10,6 vs. 4,1 % u placeba ($p = 0,005$). Celkový počet všech klinických odpovědí (kompletní odpověď, parciální odpověď a stabilní onemocnění) byl dosažen u regorafenibu u 65,2 % pacientů vs. 36,1 % u placeba ($p < 0,001$). Toxicita léčby s regorafenibem byla očekávaná a akceptovatelná. Stupeň ≥ 3 nežádoucích účinků se vyskytoval častěji ve skupině pacientů léčených regorafenibem oproti pacientům s placebem, u hypertenze (15,2 vs. 4,7 %), u hand-foot kožního syndromu (12,6 vs. 0,5 %), u únavy (9,1 vs. 4,7 %) a u průjmu (3,2 vs. 0 %). Toxicita léčby vedla k úpravě dávky regorafenibu u 68,2 % pacientů a u 31,1 % pacientů léčených placebem.

Závěr

Regorafenib výrazně zlepšil OS u nemocných s HCC stadia C, kteří progredovali v průběhu 1. linie léčby sorafenibem. Nežádoucí účinky byly ve shodě se známým bezpečnostním profilem regorafenibu. Podrobné výsledky studie fáze III RESORCE potvrdily výsledky předchozí studie fáze II. Byl učiněn další důležitý krok v léčbě pokročilého HCC a regorafenib je možným kandidátem pro standardní léčbu pokročilého HCC ve 2. linii.

Literatura

1. World Health Organization [online]. International Agency for Research, GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [updated 2015 Sept 30]. Available from: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
2. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381(9863): 303–312. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
3. Li J, Qin S, Xu R et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16(6): 619–629. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
4. Tougeron D, Desseigne F, Etienne PL et al. REBECCA: a large cohort study of regorafenib (REG) in the real-life setting in patients (pts) previously treated for metastatic colorectal cancer (mCRC). *Ann Oncol* 2014; 25(4): iv167–iv209.
5. Van Cutsem E, Ciardiello F, Seitz JF et al. LBA-05 results from the large, open-label phase 3b CONSIGN study of regorafenib in patients with previously treated metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2015; 26 (Suppl 4): iv118.
6. Bruix J, Tak WY, Gasbarrini A et al. Regorafenib as second-line therapy for intermediate or advanced hepatocellular carcinoma: multicentre, open-label, phase II safety study. *Eur J Cancer* 2013; 49(16): 3412–3419. doi: 10.1016/j.ejca.2013.05.028.
7. Bruix J, Merle P, Granito A et al. Efficacy and safety of regorafenib versus placebo in patients with hepatocellular carcinoma (HCC) progressing on sorafenib: results of the international, randomized phase 3 RESORCE trial. *Ann Oncol* 2016; 27 (Suppl 2): ii1–ii3, abstr. LBA 03.