

Everolimus beim Nierenzellkarzinom

Gezeigte Wirksamkeit und Verträglichkeit in der 2. Linie nach Sunitinib oder Sorafenib

Seit der Einführung der zielgerichteten Therapien werden Patienten mit metastatischem Nierenzellkarzinom initial mit einem Anti-VEGF zielgerichtet behandelt. Viele dieser Medikamente sind als Erstlinientherapie wirksam. Leider entwickelt sich oft nach einiger Zeit eine Resistenz gegenüber den 1st Linien TKI (1) und die meisten Patienten durchlaufen mindestens noch eine nachfolgende Therapielinie. Der mTOR Inhibitor Everolimus (Afinitor®) hat sich in der zweiten Linie in mehreren Studien etabliert – auch gerade aufgrund des anderen Wirkmechanismus (2).

Die zielgerichteten Substanzen haben die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom (mRCC) verbessert. In der Erstlinie sind Anti-VEGF wie Pazopanib oder Sunitinib zum Standard geworden (3). Der mTOR Inhibitor Everolimus wurde aufgrund der Phase-3-Studie RECORD-1 (4), nach vorangegangener Anti-VEGF-gerichteter Therapie bei einer signifikanten Verlängerung des medianen PFS (4.9 vs 1.9 Monate, HR 0.33, $p < 0.001$) als 2. Linientherapie nach Versagen einer Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib zugelassen.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Everolimus waren Stomatitis, Rash und Fatigue zumeist milden Grades (5).

Bestätigte Wirksamkeit und sichere Anwendung von Everolimus in der 2. Linie

In RECORD-3 (6), einer randomisierten multizentrischen Phase-2-Studie, konnte sich Everolimus in der 2. Linie mit einem kombinierten medianen PFS (Erstlinientherapie mit Sunitinib) von 25.8 Monaten sowie dem kombinierten medianen OS von 32 Monaten als eine Standardtherapie beim fortgeschrittenen Nierenzellkarzinom etablieren.

Die Resultate unterstützen den Einsatz von Everolimus in der 2. Linientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

Die Resultate unterstützen den Einsatz von Everolimus in der 2. Linientherapie des metastasierten Nierenzellkarzinoms.

RECORD-4 untermauert den Einsatz von Everolimus in der 2. Linie

In der am ASCO 2015 vorgestellten multizentrischen Studie RECORD-4 (7) zeigte Everolimus bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom erneut einen Benefit in der second line-Therapie. In dieser Phase-2-Studie wurden 134 Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom mit einer Tumorprogression, die in der first line entweder Sunitinib oder eine andere anti-VEGF Substanz wie Sorafenib oder Bevacizumab, Pazopanib oder ein Zytokin erhielten, mit Everolimus* in einer Dosierung von 10mg täglich behandelt. Damit

konnte ein PFS von durchschnittlich 7.8 Monaten erreicht werden (Abb. 1).

Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus in der klinischen Routine: CHANGE-Studie

In einer prospektiven nicht interventionellen Beobachtungsstudie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Everolimus nach initialer zielgerichteter Therapie mit TKI bei Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom in der klinischen Routine untersucht (8). Das hauptsächliche Ziel war die Bestimmung der Wirksamkeit in der Zeit bis zur Progression (TTP) neben PFS, Behandlungsdauer und Tumoransprechen. Adhärenz zum Everolimus-Regime und Verträglichkeit wurden ebenfalls untersucht.

In der gesamten Population (n=334) betrug der mediane Follow-up 5.2 Monate (Range 0-32 Monate). Die mittlere Behandlungsdauer (Sicherheitspopulation n=318) lag bei 6.5 Monaten (95% KI 5-8 Monate). Das mediane TTP und das mediane PFS waren in den untersuchten Populationen gleich. Bei Patienten, die Everolimus als second line erhielten (n=211) betrug das mediane TTP 7.1 Monate und das mediane PFS 6.9 Monate (5-9 Monate) (Abb. 2A und B).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse waren Dyspnoe (17%), Anämie (15%), und Fatigue (12%). Pneumonitis kam bei 4% der Patienten vor. 21% der Patienten benötigten eine Dosisanpassung und 20% einen Dosisunterbruch (mediane Dauer 14 Tage, Range 2-90 Tage). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Karnofsky Performance Status (KPS) um mehr als 10% vom Baseline-Wert betrug 8.4 Monate (6-10 Monate).

Bergmann et al. (8) konnten in ihrer Studie auch zeigen, dass folgende Korrelation im Ansprechen der Zweitlinientherapie mit Everolimus vorliegen könnte: Je länger die Therapiedauer in der ersten Linie war, desto besser war das Ansprechen unter Everolimus. Dies wurde bereits für andere therapeutische Optionen untersucht. Die Autoren schlossen

*Everolimus (Afinitor®) ist in der Schweiz zugelassen nach Versagen einer Therapie mit Sunitinib oder Sorafenib

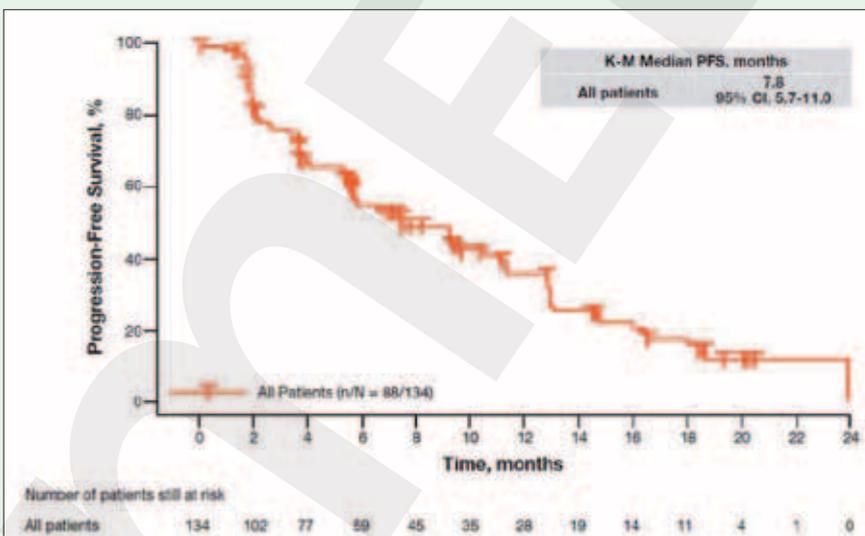


Abb. 1: RECORD-4-Studie (7): PFS in der Gesamtpopulation (Kaplan-Meier) Das Tolerabilitätsprofil entsprach den Erfahrungen aus der RECORD-1-Studie (4).

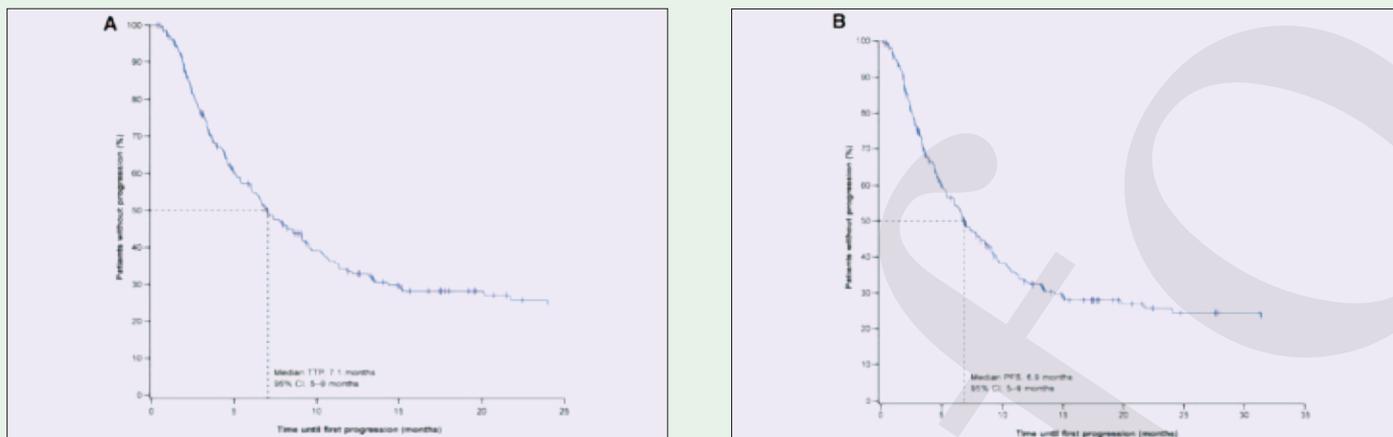


Abb 2: CHANGE-Studie (8): TTP (A) und PFS (B) in der Population, die Everolimus second line erhielten (n=211)

daraus, dass diese Korrelation mehr für eine langsam progrediente Erkrankung sprechen würde und kein Kriterium für eine Therapiewahl darstellt (2, 9).

Die Ergebnisse dieser nicht interventionellen Studie sprechen für den Einsatz von Everolimus nach einer vorangegangenen Therapie und bestätigen dies in einer weiteren prospektiven Studie.

Die GOLD-Studie zeigte eine Evidenz für die Wirksamkeit eines TKI in der Drittlinietherapie – nach einem TKI und Everolimus (10).

Everolimus bietet mit einer einmal täglichen Dosierung von einer 10 mg Tablette eine unkomplizierte Anwendung. Auftretende Nebenwirkungen können gut mit einer Dosisreduktionen oder – unterbrechung gehandhabt werden (11).

Ähnlich wie bei anderen zielgerichteten Therapien konnte auch bei Everolimus eine Korrelation zwischen Wirksamkeit und Nebenwirkung gezeigt werden (12). Rugo et al. konnten zeigen, dass unabhängig von der Indikation das Auftreten von Stomatitis mit

einem längeren PFS einhergeht: so zeigte sich auch in der RECORD-1 Studie ein Trend für ein längeres PFS falls Patienten in den ersten 8 Wochen eine Stomatitis entwickelten. Insgesamt stellt die Tolerabilität eine wichtige Überlegung für die Therapiewahl dar:

Die kumulative Toxizität bei der sequenziellen Anwendung von TKIs kann zu einer grösseren Anzahl von Unterbrüchen oder Dosisreduktionen oder einer höheren Wahrscheinlichkeit für Nebenwirkungen führen (2, 13) – entsprechend Dr. Calvo:

«... therapeutic planning requires us to take a long-term view of our patient's treatment that includes quality of life and a balance between symptom control, adverse event management and avoidance of unnecessary drug interruptions or dose reductions. In the absence of curative therapies, sustaining a patient's quality of life is a major goal throughout the course of treatment and choosing a second-line agent that is able to adequately achieve this by limiting adverse events should be a priority» (2).

Fazit

- ▶ Die zielgerichteten Substanzen haben die Behandlung von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom verbessert. Leider entwickelt sich nach einiger Zeit oft eine Resistenz gegenüber dem Erstlinien TKI (1) und die meisten Patienten durchlaufen mindestens noch eine nachfolgende Therapielinie.
- ▶ Der mTOR Inhibitor Everolimus (Afinitor®) hat sich als zweite Linie in mehreren Studien etabliert – auch gerade aufgrund des anderen Wirkmechanismus (2).
- ▶ Gute Wirksamkeit und Verträglichkeit von Everolimus wurde in verschiedenen Beobachtungsstudien, mehreren randomisierten Studien, sowie in der täglichen Anwendung bei Patienten gezeigt, die mit Everolimus nach vorheriger Therapie mit einem anti-VEGF-zielgerichteten Medikament behandelt wurden.
- ▶ Die Resultate bestätigen Everolimus als Standard-Option in der second line-Therapie von Patienten mit metastasiertem Nierenzellkarzinom. Dies entspricht auch den Empfehlungen der ESMO-Guidelines (3)

Literatur:

1. Starlinger P et al. Systemic effects of anti-VEGF therapy – Mini-review. European Surgery 2010; 42:12-16
2. Calvo E et al. What is the optimal therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma who progress on an initial VEGF-TKI? Cancer Treat Rev. 2013 Jun;39(4):366-742.
3. Escudier B et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii49-56.
4. Motzer RJ et al. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. Cancer 2010; 116: 4256-4265
5. Motzer et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial Lancet 2008; 372: 449-56
6. Motzer RJ et al. 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(25):2765-7
7. Motzer RJ et al. RECORD-4: A multicenter, phase II trial of second-line everolimus in patients with metastatic renal cell carcinoma. J Clin Oncol 2015; 33. suppl, abstract 4518
8. Bergmann L et al. Everolimus in metastatic renal cell carcinoma after failure of initial anti-VEGF therapy: final results of a noninterventional study. BMJ Cancer 2015; 15: 303-312
9. Escudier B et al. Axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma: subanalyses by prior therapy from a randomised phase III trial, British Journal of Cancer (2014) 110, 2821–2828
10. Motzer Ret al. 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;15:286–96.
11. Yardley DA, Adverse Event Management of mTOR Inhibitors During Treatment of Hormone Receptor Positive Advanced Breast Cancer: Considerations for Oncologists, Clin Breast Cancer. 2014, Jun 4. pii: S1526-8209(14)00084-6
12. Rugo HS et al. Meta-analysis of stomatitis incidence in everolimus, (EVE) clinical studies and its relationship with efficacy, J Clin Oncol 2014;32:5s, (suppl; abstr 645
13. Wong MK et al. Comparative outcomes of everolimus, temsirolimus and sorafenib as second targeted therapies for metastatic renal cell carcinoma: a US medical record review. Curr Med Res Opin 2013:1-9

IMPRESSUM

Berichterstattung:

Prof. Dr Dr h.c. Walter F. Riesen

Redaktion: Thomas Becker

Unterstützt von Novartis Pharma Schweiz AG, Rotkreuz

© Aerzteverlag medinfo AG, Erlenbach