

Účinnost a bezpečnost přípravku Afinitor (everolimus) v léčbě pacientů s pokročilým karcinomem ledviny v podmínkách reálné klinické praxe v České republice

Analýza dat z klinického registru RenIS České onkologické společnosti ČLS JEP – shrnutí výsledků pro elektronický report

Zprávu zpracovat autorský kolektiv pod vedením

prof. MUDr. R. Vyzula, CSc.; prof. MUDr. J. Fínek, CSc.; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.

Analýza dat, IT a management projektu: Mgr. M. Burger; Mgr. Z. Bortlíček; doc. RNDr. L. Dušek, Ph.D.; Mgr. K. Hejduk; RNDr. J. Jarkovský, Ph.D.; RNDr. D. Klimeš, Ph.D.; Ing. D. Schwarz, Ph.D.; Ing. Petr Brabec

Úvod

V celosvětovém srovnání zaujímá Česká republika v incidenci nádorů ledviny první místo u mužů i žen. Hodnota incidence přepočtená na světový standard ASR-W je 16,6, přičemž průměr Evropské unie je na hodnotě incidence 8. Situace tedy není záviděníhodná, nicméně důležité je, že incidence zhoubného novotvaru ledviny v České republice po prudkém nárůstu z počátku tohoto století v posledních letech stagnuje a pohybuje se v počtu okolo 2860 pacientů ročně. Podobný trend lze sledovat i v hodnotě každoroční mortality, která je na úrovni 1150 pacientů a je stabilní v podstatě již posledních 20 let (1). Přesto není důvod k jásotu, protože prudký nárůst incidence v minulých letech vytváří velkou epidemiologickou zátěž do budoucna jako důsledek výskytu pacientů s progresí z časných stádií. Prediktivní odhady prováděné každoročně Českou onkologickou společností hovoří o odhadované prevalenci v počtu 1755 pacientů ve stádiu IV onemocnění v roce 2013 s odhadem 840 nových potenciálně léčených pacientů v tomto stádiu (2). Těmto pacientům je třeba nabídnout pokud možno účinnou léčbu.

Přehled dat o klinické účinnosti z randomizovaných klinických studií

Po dlouhou dobu byla standardem terapie pokročilého renálního karcinomu cytokinová léčba Interferonem alfa nebo interleukinem 2. Medián přežití na této léčbě je dosahován v délce 11–13 měsíců, medián času do progresu 4,7 měsíce, response rate se pohybuje v rozmezí od 0 % do 30 % (3-5). Tato terapie má v léčbě pokročilého karcinomu ledviny stále své místo. Jako slibná se jeví vysokodávková terapie interleukinem 2, kterou lze dosáhnout 5–10 % kompletní remise (4,6), ovšem pouze u vysoce selektované populace nemocných. V poslední dekádě bylo pak dosaženo výrazného pokroku v léčbě těchto pacientů díky anti-angiogenní terapii, zejména zaměřené na vaskulární endoteliální růstový faktor (VEGF) a kinázu mTOR.

Přípravky z řady tzv. VEGFR inhibitorů dokázaly prodloužit celkové přežití pacientů s karcinomem ledviny zhruba na dvojnásobek ve srovnání s dosavadní cytokinovou terapií. Pro sunitinib ve studii fáze III v 1. linii léčby v porovnání s léčbou interferonem alfa byl prokázán medián přežití bez progresse onemocnění (PFS) 11 měsíců, medián celkového přežití 26,4 měsíců (7). Pro sorafenib pak ve studii fáze III (TARGET), kde většina pacientů byla léčena ve druhé (56 %) a třetí linii léčby (34 %) byl prokázán významně vyšší PFS ve srovnání s placebem (medián PFS 25 týdnů vs. 12 týdnů) a prodloužení celkového přežití na 19,3 měsíce versus 15,9 měsíce u pacientů léčených v placebové větvi studie (8).

Dalším cílem lékových intervencí v terapii renálního karcinomu je kináza mTOR. Její aktivita je u mnoha lidských nádorů zvýšená. Zde cílí svůj účinek léčivé přípravky s obsahem účinných látek temsirolimus a everolimus. Temsirolimus byl zkoušen ve studii fáze III u nepředléčených pacientů se špatnou prognózou v monoterapii, nebo v kombinaci s interferonem alfa s ramenem, ve kterém byli pacienti léčeni samotným interferonem. V případě celkového přežití byl medián 10,9 měsíce v rameni se samotným temsirolimem, v rameni s kombinací léčbou byl medián celkového přežití 8,4 měsíce a v rameni léčeném pouze interferonem alfa bylo dosaženo mediánu celkového přežití 7,3 měsíce (9).

Látka everolimus se váže na intracelulární protein FKBP-12 a tvoří komplex, který inhibuje aktivitu mTOR komplexu-1 (mTORC1). Inhibice mTORC1 signální kaskády interferuje s translací a syntézou proteinů redukcí aktivity ribozomální protein-S6-kinázy (S6K1) a vazebného proteinu 4E (4EBP-1) eukaryotického elongačního faktoru, které regulují proteiny zapojené do buněčného cyklu angiogeneze a glykolýzy. Everolimus redukuje hladinu vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF), který potencuje nádorové angiogenetické procesy. Tato látka je tedy účinný inhibitor růstu a proliferace nádorových buněk, endoteliálních buněk, fibroblastů a buněk hladkého svalstva krevních cév (10). Everolimus prokázal svoji účinnost v léčbě metastatického karcinomu ledviny u pacientů s progresí při předchozí léčbě VEGFR inhibitory (sunitinib, sorafenib) ve studii fáze III s názvem RECORD-01 (11). Tato mezinárodní, multicentrická, randomizovaná, dvojitě zaslepená studie fáze III RECORD-1 porovnávala u pacientů s metastazujícím renálním karcinomem, jejichž onemocnění progredovalo během léčby nebo po léčbě inhibitory tyrosinkinázy receptoru vaskulárního endoteliálního růstového faktoru (sunitinibem, sorafenibem nebo sunitinibem a sorafenibem) everolimus 10 mg/den s placebem, v obou případech v kombinaci s nejlepší podpůrnou léčbou. Ve studii byla povolena také předchozí léčba bevacizumabem a interferonem- α . Primárním cílem bylo přežití bez progresse onemocnění, sekundárními cíli bylo sledování bezpečnosti, léčebné odpovědi, celkového přežití a kvality života. Po radiologicky prokázané progresi onemocnění mohli po odslepení pacienti z ramena s placebem přejít na léčbu everolimem 10 mg/den v otevřené fázi studie. Afinitor[®] oproti placebo prokázal vyšší účinnost ve smyslu dosažení primárního cíle přežití bez progresse onemocnění (4,90 resp. 5,5 měsíce vs. 1,87 měsíce, $p < 0,0001$), se statisticky významným snížením rizika progresse nebo úmrtí o 67 %. Nebyl prokázán statisticky významný rozdíl v celkovém přežití (HR 0,87 (95% IS 0,65; 1,17); $p = 0,162$). Medián celkového přežití byl 14,8 měsíce u pacientů v čistě everolimové větvi versus 14,4 u pacientů na placebo se switchem na everolimus (80 % pacientů léčených placebem obdrželo po odslepení everolimus). V následné post hoc analýze byla

křivka přežití v placebové větvi rekonstruována matematickou metodou a oproštěna od vlivu překřížení ramen a přechodu pacientů z placeba na everolimus. Touto metodou dospěli autoři klinické studie k hodnotě celkového přežití v placebové větvi 10,0 měsíců, což je hodnota o 4,8 měsíce kratší než medián přežití pacientů léčených po celou dobu sledování everolimem (10,11).

Na základě výsledků této studie byl v březnu 2009 everolimus schválen pod obchodním názvem Afinitor® (Novartis) v Evropské unii v indikaci k léčbě pacientů s pokročilým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi onemocnění během VEGF-cílené terapie nebo po ní. Státní ústav pro kontrolu léčiv v České republice přiznal přípravku rok nato dočasnou úhradu ze zdravotního pojištění v režimu Vysoce inovativního přípravku, přičemž stanovil následující podmínky úhrady: everolimus je hrazen maximálně ve 3. linii terapie (včetně terapie cytokiny) u pacientů s metastatickým renálním karcinomem, u kterých došlo k progresi podle RECIST kritérií během VEGF-cílené terapie sunitinibem nebo sorafenibem nebo po ní. Léčba je ukončena, pokud je radiologicky dokumentována další progresse cílových lézí podle RECIST kritérií (12).

Cíl

V souvislosti se stanovením úhrady u tzv. Vysoce inovativních přípravků platí v České republice zákonem stanovená povinnost pro specializovaná pracoviště s oprávněním podávat takový přípravek, sbírat a předávat klinická data o účinnosti a postavení v klinické praxi držiteli registrace, zdravotním pojišťovně a odborným společností. Držitel registrace zase musí při žádosti o prodloužení dočasné úhrady uvést, jakým způsobem zajistí průběžné hodnocení terapie posuzovaným vysoce inovativním přípravkem, limitaci dopadu dočasné úhrady na finanční prostředky zdravotního pojištění, hodnocení nákladové efektivity, hrazení nákladů na doléčení pacienta vysoce inovativním přípravkem po uplynutí doby, na kterou byla stanovena dočasná úhrada, až do převedení pacienta na jinou terapii. Pokud předkládá držitel registrace žádost o trvalou úhradu z prostředků veřejného zdravotního pojištění pro Vysoce inovativní léčivý přípravek, požaduje SUKL, na základě zákonných ustanovení, předložení klinických výsledků z reálné klinické praxe v České republice. Cílem naší práce je poskytnout přehled o výsledcích terapie přípravkem Afinitor® (everolimus) v České republice a srovnat je s daty z registrační studie RECORD-01.

Zdroj dat pro srovnání s randomizovanou klinickou studií

Jako zdroj dat pro vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti v podmínkách populace v České republice slouží registr RenIS. RenIS je klinická databáze, kde probíhá prospektivní sběr dat pacientů léčených pro karcinom ledviny. Tohoto prospektivního sběru dat se účastní odborníci ze všech tzv. Komplexních onkologických center, která jako pracoviště se zvláštní smlouvou jsou oprávněna přípravek Afinitor® (everolimus) podávat pacientům. Aktuálně registr sleduje léčbu nejenom přípravkem Afinitor® (everolimus), ale také léčbu pomocí následujících preparátů: bevacizumab (Avastin®), pazopanib (Votrient®), sorafenib (Nexavar®), sunitinib (Sutent®) a temsirolimus (Torisel®). Projekt byl iniciován z podnětu ČLS JEP v červnu 2007. Získaná data umožní sledovat epidemiologickou charakteristiku

pacientů, používané léčebné režimy, analýzu léčebných odpovědí, modelování vlivu rizikových faktorů na přežívání pacientů a detailní rozbor zaznamenaných nežádoucích účinků. Systém pro sběr těchto dat je primárně orientován na léčbu pokročilého onemocnění a diseminovaných relapsů, nicméně zahrnuje všechny podstatné údaje vázané k primárnímu nádoru. Univerzální a obecně platná datová struktura registru umožňuje detailní sledování jakéhokoli léčebného schématu v logickém kontextu vývoje nemoci a při respektování vlivu faktorů významně ovlivňujících léčebné výsledky. Projekt je zcela otevřen pro spolupráci všem onkologickým centřům a skupinám v ČR.

Primárními cíli projektu RenIS jsou sledování celkového počtu pacientů léčených sorafenibem, sunitinibem, temsirolimem, everolimem, bevacizumabem a pazopanibem v České republice, hodnocení bezpečnosti uvedených léčiv, hodnocení efektivity léčby a použitých léčebných režimů. Druhotnými cíli jsou pak analýza přežití pacientů ve vztahu k sledovaným klinickým faktorům a eventuelně analýza souboru pacientů léčených biologickou léčbou ve vztahu k referenčním populačním datům v České republice (13).

Data použitá v této analýze jsou z dat zadaných do registru k 29. 1. 2013. Celkový klinický report je uveřejněn na stránkách projektu RenIS (14).

Základní vstupní data pacientů

K datu analýzy v lednu 2013 bylo v registru RenIS celkově 417 pacientů léčených everolimem v České republice. Everolimus byl podáván pacientům na základě platné indikace s ohledem na preskripční omezení SUKL (12). Základní charakteristiky pacientů a jejich srovnání se vstupními údaji o pacientech v klinické studii RECORD-01 jsou uvedeny v tabulce 1.

Tabulka 1 Základní charakteristiky pacientů v registru RenIS a ve studii RECORD-01

Sledovaný parametr	Registr RenIS (n=417)	Studie RECORD-01 (n=277)
Pohlaví - muži/ženy (%)	68/32	78/22
Věk (rok, medián)	65	61
ECOG PS - 0/1/2/3 (%)	33/61/6/<1	28/61/10/0*
Riziko MSKCC - nízké/střední/vysoké (%)	36/55/9	29/56/14
Předcházející VEGFR-TKI terapie: (%) celkově/ jen sunitinib/jen sorafenib/kombinace obou/jiná VEGFR-TKI léčba	100/55/16/25/4	100/45/29/26/0
Jiná předchozí systémová terapie: (%) imunoterapie/chemoterapie/radioterapie/ nefrektomie	51/4/14/90**	65/13/31/97

* přepočteno Karnofsky na ECOG (Zubrof), ** nefrektomie + parciální nefrektomie

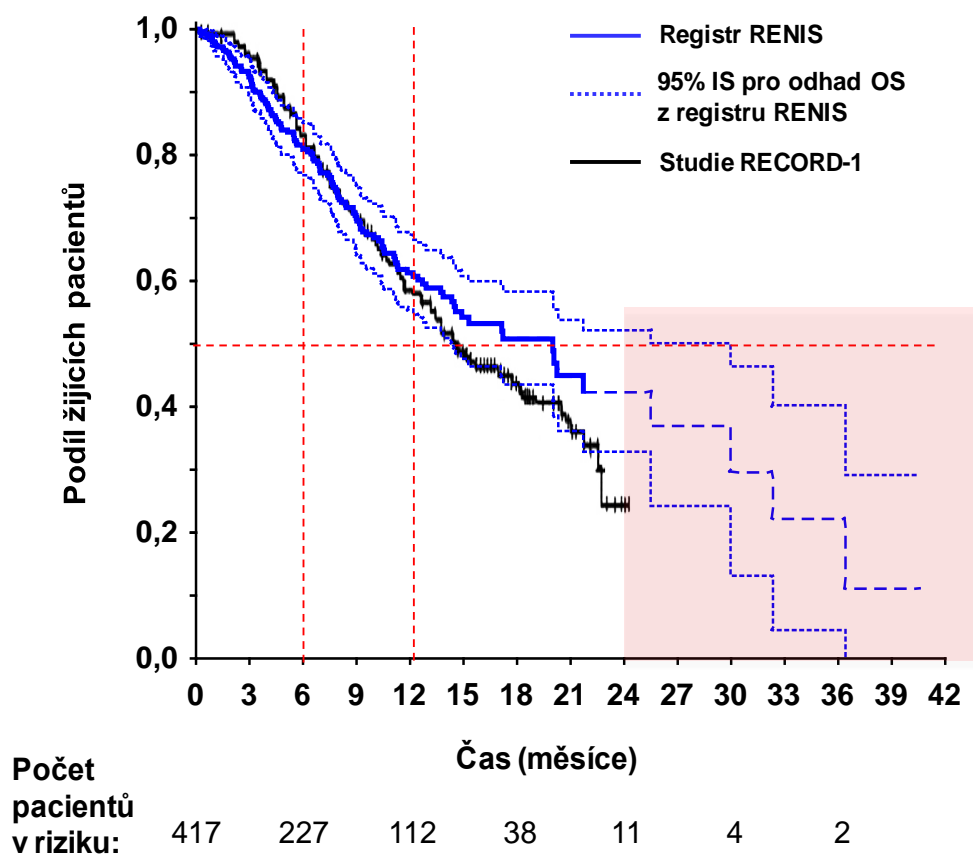
Jak vidno ze srovnání základních charakteristik pacientů v registru RenIS a klinické studii RECORD-01 obě kohorty pacientů jsou si v těchto parametrech vzácně podobné. Na základě této shody, zvláště pokud jde o parametry, které mohou mít

vliv na výsledek léčby, lze přistoupit na nepřímé srovnání dat o účinnosti everolimu ve studii RECORD-01 a registru RenIS. Nezávislými prognostickými faktory spojenými s kratším OS byly v klinické studii RECORD-01 (11) identifikovány horší výkonnostní stav pacientů (ECOG PS), hyperkalcemie, anémie a předchozí léčba sunitinibem. Podíváme-li se na tyto parametry, pak lze vyzorovat, že ECOG PS je v obou souborech naprosto srovnatelný, mírně ve prospěch pacientů v registru RenIS. Předléčenost sunitinibem je sice mírně vyšší v registru RenIS než ve studii RECORD-01 (55% vs 45%), což by mohlo negativně ovlivňovat parametr OS v registru RenIS, nicméně naopak, pokud jde o stupeň rizikovosti podle MSKCC, v registru RenIS je asi o 7% pacientů s nízkým rizikem více, než bylo v klinické studii RECORD-01.

Výsledky léčby

Pokud jde o hlavní sledovaný parametr v registru RenIS, tedy vyhodnocení celkového přežití pacientů léčených přípravkem Afinitor® (everolimus), bylo dosaženo hodnoty mediánu 20,0 měsíců (95% IS 15,5; 24,5) což je údaj, který je o více než 5 měsíců lepší než je hodnota naměřená v registrační studii RECORD (14,8 měsíce). Přežití pacientů bylo hodnoceno metodikou podle Kaplana-Meiera (viz obr. 1).

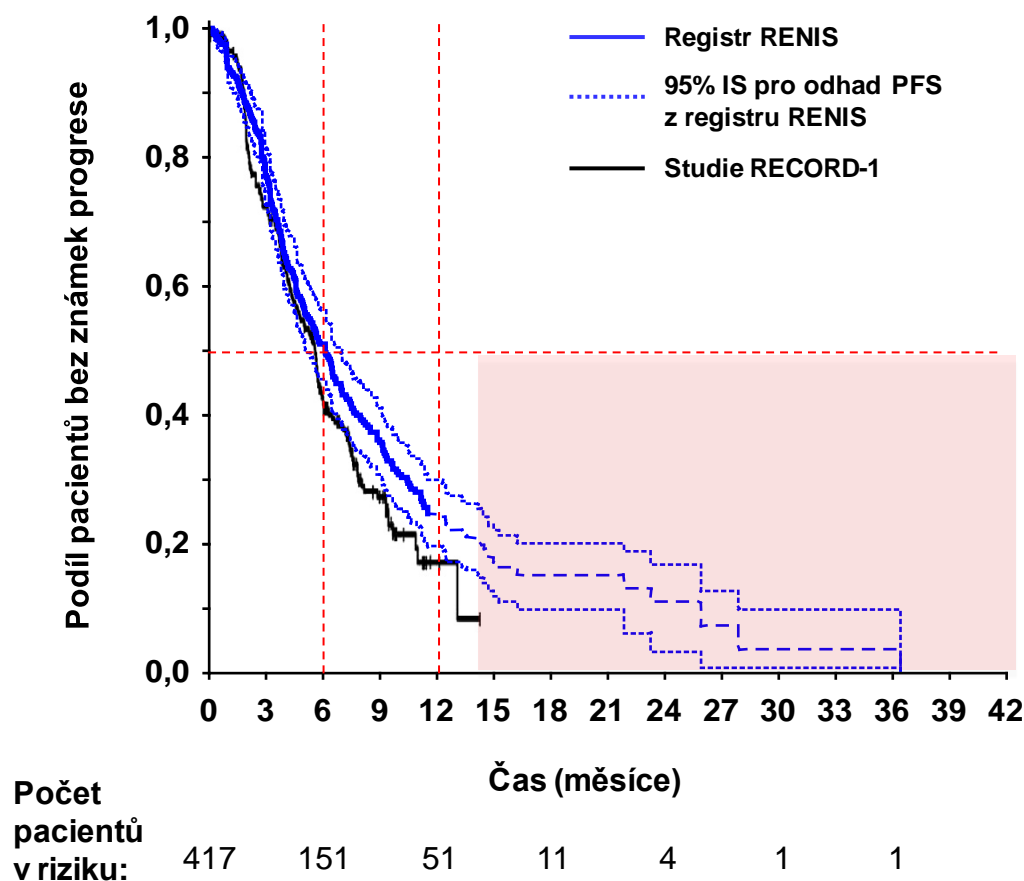
Obrázek 1 Kaplan-Meierova křivka vyjadřující celkové přežití pacientů v registru RenIS v porovnání se studií RECORD-01 (11).



Pozn. k obrázku č. 1: vzhledem limitaci dosažitelnou dobou sledování (nízký počet pacientů s dostatečnou potenciální dobou sledování) jsou výsledky po 24 měsíci zatíženy velkou variabilitou. Odhad 95% intervalu spolehlivosti dokládá, že v této oblasti nemají odhady přežití již dostatečnou sílu pro statistické testování hypotéz a generování závěrů.

V dalším sledovaném parametru, přežití bez známek onemocnění, bylo opět dosaženo v podmínkách klinické praxe v ČR hodnoty mírně lepších výsledků než ve studii RECORD-01 (viz obr. 2 a tab. 2).

Obrázek 2 Kaplan-Meierova křivka přežití bez známek progresse onemocnění u pacientů v registru RenIS v porovnání se studií RECORD-01 (11).



Tabulka 2 Porovnání výsledků přežití bez příznaků onemocnění (PFS) v registru RenIS a ve studii RECORD-01 (11)

	Registr RenIS	Studie RECORD-01
n	417	277
Medián PFS (95% IS)	6,1 měsíce (5,3; 6,9)	4,9 měsíce (4,0; 5,5) resp. 5,5 měsíce (4,6; 5,8)

Ve srovnání s předchozí analýzou z registru RenIS z března 2012 došlo k posunu hodnoty celkového přežití z 25,5 na 20,0 měsíců a k zúžení intervalu spolehlivosti (viz tab. 3). Vzhledem k menšímu počtu pacientů a kratší potenciální době sledování vykazovaly výsledky k 26. 3. 2012 větší variabilitu, což se odrazilo v širších intervalech spolehlivosti pro jednotlivé bodové odhady. Podobně se vyvíjely i výsledky v parametru přežití bez příznaku onemocnění (viz tab. 4).

Tabulka 3 Porovnání posunu výsledků celkového přežití (OS) v registru RenIS

	Stav k 29. 1. 2013	Stav k 26. 3. 2012
n	417	270
Medián OS (95% IS)	20,0 měsíce (15,5; 24,5)	25,5 měsíce (10,7; 40,4)

Tabulka 4 Porovnání posunu výsledků přežití bez příznaků onemocnění (PFS) v registru RenIS

	Stav k 29. 1. 2013	Stav k 26. 3. 2012
n	417	270
Medián PFS (95% IS)	6,1 měsíce (5,3; 6,9)	5,8 měsíce (4,5; 7,0)

Od léčby lze především očekávat stabilizaci onemocnění (CR, PR, SD). V klinické studii RECORD-01, na základě které byl přípravek registrován (11), bylo zaznamenáno 66,8 % pacientů s parciální odpovědí (PR) nebo neprogredujícím onemocněním (SD). U žádného pacienta nedošlo ke kompletní odpovědi (CR). U pacientů zařazených do databáze RenIS s ukončenou léčbou everolimem (n=282) byla stabilizace onemocnění zaznamenána u 41,2 % pacientů (CR=0 %, PR=5,3 %, SD=35,8 %). U 8,9 % pacientů nebylo možno léčebnou odpověď jednoznačně zhodnotit. U 6,4 % pacientů není léčebná odpověď uvedena.

Závažnými nežádoucími účinky ve studii RECORD-01 byly zejména infekce (10 %), dušnost (7 %) a únava (5 %). V registru RenIS byl závažný nežádoucí účinek zaznamenán u 25 (6,0 %) pacientů. Pouze nezávažné nežádoucí účinky se vyskytly u 76 (18,2 %) pacientů. V registru byly nejčastěji zaznamenány nežádoucí kožní projevy, hematologické, gastrointestinální a metabolické nežádoucí účinky a dýchací obtíže.

Závěr

Na základě výsledků poslední analýzy z registru RenIS (29. 1. 2013) lze konstatovat, že přípravek Afinitor (everolimus) prokázal, že mu právem náleží místo v managementu léčby metastatického karcinomu ledviny po selhání léčby VEGFR inhibitory. Přípravek je v podmínkách klinické praxe ČR používán podle indikačních kritérií a v souladu s preskripčním omezením stanoveným SÚKL (12).

Soubor pacientů z registru RenIS je s registrační studií RECORD-01 srovnatelný jak v základních charakteristikách, tak i pokud jde o výsledky léčby.

Příloha zprávy: prezentační zpracování příslušných dat klinického registru RenIS

Reference

1. www.svod.cz
2. Modrá kniha České onkologické společnosti- 16. vydání- Predikce 2013
3. Minasian L et al. JCO July 1993 vol. 11 no. 7 1368-1375
4. McDermott DF et al. Seminars in Oncology vol. 33, Issue 5 , Pages 583-587, October 2006
5. Klapper JA et al. CANCER July 15, 2008, vol. 113, no 2, Pages 293-301
6. Fyfe G et al. JCO March 1995, vol. 13 no. 3, Pages 688-696
7. Motzer RJ et al. J. Clin. Oncol. 27 (22): 3584–90. August 2009.
8. Bukowski RM et al. Journal of Clinical Oncology, 2007 ASCO Annual Meeting Proceedings Part I. Vol 25, No. 18S (June 20 Supplement), 2007: 5023.
9. Hudes G et al. NEJM 2007, 356 (22): 2271–2281.
10. Souhrnná preskripční informace přípravku Afinitor (everolimus)
11. Motzer RJ et al. Cancer 2010 Sep 15;116(18) 4256
12. www.sukl.cz
13. www.registry.cz
14. www.renis.registry.cz