

Everolimus bij gemetastaseerd niercelcarcinoom

De behandel mogelijkheden van het gemetastaseerd niercelcarcinoom zijn de afgelopen jaren enorm toegenomen. Daar waar tot ongeveer 10 jaar geleden alleen interferon-alfa met beperkt succes kon worden toegepast, heeft de introductie van een aantal specifieke remmers van de angiogenese geleid tot een duidelijke uitbreiding van de mogelijkheden voor behandeling. Tegenwoordig zijn er enkele middelen geregistreerd voor de eerste- en tweedelijnsbehandeling. Van belang is te melden dat het merendeel van de beschikbare studiegegevens behandeling van het heldercellig niercelcarcinoom betreft. Dit type omvat ongeveer 80 procent van de diagnoses bij het niercelcarcinoom.

In de eerste lijn hebben sunitinib en de combinatie van interferon-alfa met bevacizumab geleid tot een aanzienlijke verlenging van de progressievrije overleving ten opzichte van de behandeling met interferon-alfa alleen [1, 2]. Recentelijk zijn ook positieve effecten op de totale overleving gepubliceerd [1]. De toepassing van sorafenib in de tweede lijn na falen op een eerdere behandeling met immunotherapie heeft in vergelijking met *best supportive care* eveneens een gunstig effect op de progressievrije en totale overleving laten zien [3].

Mede gebaseerd op het gemak van toediening lijkt in Nederland in de eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom sunitinib te worden gezien als het middel van keuze voor patiënten die een goede of een intermediaire prognose hebben volgens de classificatie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Ook de combinatie van interferon-alfa met bevacizumab kan in deze omstandigheden worden gegeven. Na progressie onder dan wel intolerantie voor op cytokine-gebaseerde behandeling zijn zowel sorafenib, op basis van een gerandomiseerde studie, als sunitinib, op basis van twee-eenarmige fase-II-studies, geregistreerd voor de behandeling in de tweede lijn.

Studieresultaten mTOR-remmers

Remmers van het *mammalian target of rapamycin* (mTOR) hebben een ander specifiek aangrijpingspunt in vergelijking met angiogeneseremmers. Temsirolimus is een intraveneus toe te dienen mTOR-remmer en is geregistreerd voor de behandeling van patiënten met een niet eerder behandeld, gevorderd of gemetastaseerd niercelcarcinoom met een ongunstige prognose (3-6 risicofactoren), maar in een nog redelijke conditie. Everolimus is eveneens een specifieke remmer van mTOR en dient oraal te worden toegediend. Recentelijk zijn gegevens gepubliceerd van twee studies waarbij everolimus werd toegediend aan niercelcarcinoompatiënten

die progressie vertoonden na voorgaande behandeling. In een multicenter fase-II-studie [4] kregen 41 patiënten met een overwegend heldercellig niercelcarcinoom eenmaal daags 10 mg everolimus. Hiervan hadden 34 patiënten een eerdere behandeling gehad: 25 patiënten hadden immunotherapie met interferon-alfa, interleukine-2 of een combinatie van deze middelen gehad en 9 patiënten hadden een andere behandeling gehad, deels bestaande uit anti-VEGF-therapie. Het merendeel van de patiënten had twee of meer orgaansystemen met metastasen. In totaal 39 patiënten vielen in de goede- of intermediaire-prognosegroep conform de criteria van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Van de 31 patiënten die evalueerbaar waren voor respons door een onafhankelijke reviewer, was er bij 6 sprake van ziekteprogressie dan wel ziektestabilisatie gedurende een periode van minder dan 3 maanden. Bij 2 patiënten werd een langdurige (> 20 maanden durende) partiële respons waargenomen en bij 23 patiënten was er sprake van ziektestabilisatie gedurende een periode van langer dan 3 maanden (van wie 18 gedurende ten minste 6 maanden). Er waren geen complete responsen. De mediane progressievrije overleving bedroeg 11,2 maanden en de totale overleving bedroeg 22,1 maanden. De belangrijkste bijwerkingen waren misselijkheid, anorexie, diarree, stomatitis, pneumonitis en huiduitslag. Toxiciteit graad 3 en 4 bestond uit pneumonitis, trombocytopenie en laboratoriumafwijkingen, zoals transaminasestijging, hyperglykemie en hyperlipidemie.

In een internationale multicenter gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde fase-III-studie [5], met als primair eindpunt progressievrije overleving, werden 410 patiënten met overwegend heldercellig gemetastaseerd niercelcarcinoom met progressie na ten minste behandeling met sunitinib of sorafenib of na de sequentiële behandeling van beide middelen 2:1 gerandomiseerd voor eenmaal daags everolimus 10 mg dan wel placebo. De studie was gepowered om een toename van 50 procent in progressievrije overleving (van 3,0 naar 4,5 maanden) aan te tonen. Interimanalyses waren gepland nadat bij 30 procent en 60 procent van de deelnemende patiënten het primaire event (ziekteprogressie) was waargenomen. De groepen waren goed gematched voor de belangrijkste demografische parameters, met in beide groepen 15 procent van de patiënten met slechte prognostische parameters conform de classificatie van het Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Meer dan 95 procent van de patiënten had een nefrectomie ondergaan. De voorbehandeling was divers, waarbij alle patiënten sunitinib en/of sorafenib hadden gekregen en 73 procent van de patiënten in de everolimusgroep en 76 procent van de patiënten in de placebogroep tevens interferon-alfa en/of interleukine-2 kreeg. Het merendeel van de patiënten had twee of meer orgaansystemen met metastasen.

Bij de tweede geplande interimanalyse na 191 events van ziekteprogressie, waarvan 90 events (65 procent) in de placebogroep en 101 events (37 procent) in de everolimusgroep, werd vanwege een significant verschil in het optreden van dit eindpunt de studie opgeschort; de mediane

	Everolimus	Placebo	Goed
PASKWIL-criteria			
Aantal patiënten	272	138	
Responskans	1%	0%	-
Responduur	n.n.b.	n.n.b.	
PFS	4,0 mnd	1,9 mnd (HR: 0,30)	+
Toxiciteit graad 3-4	19%	1%	+
Mediane overleving	n.n.b.		
1-jaarsoverleving	n.n.b.		
Kosten	n.n.b.		

Tabel 1. Resultaten RECORD-1 [5] aan de hand van de PASKWIL-criteria.

progressievrije overleving in de everolimusgroep was 4,0 maanden en in de placebogroep 1,9 maanden. De mediane overleving bedroeg 8,8 maanden voor de placebogroep. Voor de everolimusgroep was de mediane overleving nog niet bereikt. Het responspercentage in de met everolimus behandelde patiënten was 1 procent en in de placebogroep werden geen objectieve responsen gezien. De belangrijkste bijwerkingen in de everolimusgroep waren stomatitis, huiduitslag en moeheid. Pneumonitis kwam voor bij 8 procent van de patiënten en bij 8 patiënten was deze graad 3. Hyperglykemie, hypercholesterolemie en hyperlipidemie werden vaker gezien in de everolimusgroep.

Bespreking everolimus

De resultaten van beide eerder in deze publicatie besproken studies tonen effectiviteit aan van everolimus bij de behandeling van het gemetastaseerd niercelcarcinoom na eerdere voorbehandeling met sunitinib en/of sorafenib. Wanneer de studiegegevens worden toegespitst op de Nederlandse situatie, waarbij het merendeel van de patiënten met gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom wordt behandeld met sunitinib in de eerste lijn en sorafenib in de tweede lijn, is er een plaats voor behandeling met everolimus na progressie onder deze behandelingen.

Conclusie

Everolimus heeft toegevoegde waarde voor de behandeling van patiënten met een heldercellig niercelcarcinoom na eerdere behandeling met, dan wel progressie van ziekte onder sunitinib, en voorts na behandeling met of progressie

van ziekte onder sorafenib gegeven na eerdere behandeling met immunotherapie.

Status

Everolimus wordt momenteel beoordeeld door de Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het College voor Zorgverzekeringen (CVZ).

Referenties mRCC

1. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27(22):3584-90.
2. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab and interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 2007;370(9605):2103-11.
3. Escudier B, Eisen T, Stadler WM, et al. Sorafenib for treatment of renal cell carcinoma: final efficacy and safety results of the phase III treatment approaches in renal cancer global evaluation trial. *J Clin Oncol* 2009;27(20):3312-8.
4. Amato RJ, Jac J, Giessinger S, et al. A phase 2 study with a daily regimen of the oral mTOR inhibitor RAD001 (everolimus) in patients with metastatic clear cell renal cell cancer. *Cancer* 2009;115(11):2438-46.
5. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al; RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372(9637):449-56.

	Patiënten	Voorkeursbehandeling	Alternatief
Lijn			
1° lijn	favourable risk of intermediate risk	sunitinib	bevacizumab + interferon-alfa
	poor risk	temsirolimus	sunitinib
2° lijn	eerder cytokine	sorafenib	sunitinib
	eerder VEGFR-TKI	everolimus	

Behandelingsalgoritme 2010 voor het gemetastaseerd heldercellig niercelcarcinoom van de Werkgroep Immunotherapie Nederland voor Oncologie (WIN-O).