

# Premium Selection

## **Selected Trials with Everolimus in Renal Cell Carcinoma**

MEDICAL EDITIONS 2011 · No 2

Reprint  
Publications

The logo for Reprint Publications, featuring the text "Reprint Publications" in a sans-serif font, with a stylized graphic of three overlapping rectangular lines to the right.

© 2011 Reprint Publications GmbH & Co. KG

Whilst every effort is made by the publishers and the advisory board to ensure that no inaccurate or misleading data, opinions or statements appear in this journal, they wish to make it clear that the data and opinions appearing herein are the responsibility of the contributor concerned. Accordingly, the publishers, advisory board, editors and their respective employees, officers and agents accept no liability whatsoever for the consequences of any inaccurate or misleading data, opinions or statements. Approved product information should always be reviewed prior to prescribing.

Readers are reminded that, under internationally agreed copyright legislation, no portion of this publication may be reproduced, stored in a retrieval system, or transmitted in any form by any means, electronic, mechanical, photocopying, recording, or otherwise, without the prior written permission of Reprint Publications GmbH & Co. KG.

## Introduction

**Renal cell cancer accounts for 2 % of all malignancies. The increasing importance of these tumors worldwide also increasingly affects health care systems: Initial diagnoses show metastases already in 25 – 30 % of patients, and about 40 % of patients with initially limited renal cell cancer develop metastases during the course of their disease.**

Before targeted therapies became available renal cell carcinoma was predominantly treated by immunotherapeutics, i.e. with cytokines (IL-2 and IFN- $\alpha$ ). Despite their low response rates and their considerable level of toxicity IFN- $\alpha$  and IL-2 have for a long time been considered the standard treatment. Only during the last 5 years dramatic improvements in therapeutic options have occurred: In 2006 the first tyrosine kinase inhibitor was approved in Europe, followed by other compounds, and 2009 the mTOR inhibitor everolimus was launched.

mTOR (mammalian target of rapamycin), the rapamycin target structure in mammals, plays a central role in the molecular processes relevant for protein translation and thus for cell growth. Recent years have shown increasing interest in mTOR as a target molecule for antineoplastic therapies. Everolimus was developed as a highly selective rapamycin derivative with the benefits of oral application and a continuous inhibitory effect on mTOR.

This issue of “Premium Selection” presents an overview of clinical trials with everolimus in metastatic renal cell carcinoma. It introduces the pivotal trial RECORD-1 in tyrosine inhibitor refractory patients with renal cell carcinoma. Everolimus significantly improved the progression-free survival compared to placebo and had a well manageable safety profile.

This issue also presents special reviews investigating several details of the role of everolimus in renal cell carcinoma. Data from these trials demonstrate that even patients pre-treated with bevacizumab benefit from everolimus therapy. Everolimus given after the first tyrosine kinase inhibitor resulted in a longer progression-free survival than when given after two TKIs. Moreover, preliminary data show that treatment with a TKI as a third-line therapy after everolimus is effective, supporting a sequential therapy TKI – everolimus – TKI in metastatic renal cell carcinoma.

## Contents

### **Everolimus in metastatic renal cell carcinoma**

#### **Its efficacy in patients with tyrosine-kinase-refractory renal cell carcinoma**

Motzer RJ et al.,  
Cancer 2010;116:4256–4265

---

**7**

### **Pre-treated metastatic renal cell carcinoma**

#### **Practical experience with everolimus in Germany supports pivotal trial results**

Johannsen M et al.,  
German Cancer Congress 2010; Poster 112

---

**10**

### **Tyrosinekinase-refractory renal cell carcinoma**

#### **Everolimus shows longer progression-free survival when given after the first TKI than when applied after two TKIs**

Calvo E et al.,  
35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Poster 911

---

**12**

### **Everolimus following bevacizumab Patients with renal cell carcinoma will benefit**

Hutson T et al.,  
34<sup>th</sup> ESMO Congress 2009, Poster 955

---

**14**

**Sunitinib-refractory renal  
cell carcinoma**  
**Comparison of everolimus and  
sorafenib in sunitinib-refractory  
patients**

Di Lorenzo G et al.,  
35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Poster 925

---

**16**

**Metastatic renal cell carcinoma**  
**TKIs still active in patients  
pre-treated with TKI and everolimus**

Blésius A et al.,  
35<sup>th</sup> ESMO Congress 2010, Poster 908

---

**18**



**Everolimus in metastatic renal cell carcinoma****Its efficacy in patients with tyrosinekinase-refractory renal cell carcinoma**

Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Ports C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A

**Einleitung**

Everolimus hemmt die mTOR-Kinase, einen zentralen Regulator der Proteinsynthese und damit von Zellwachstum, Zellproliferation, Zellmetabolismus und Angiogenese. Die RECORD-1-Studie untersuchte die Substanz bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen, die unter vorausgegangener Behandlung mit Tyrosinkinaseinhibitoren (Sunitinib oder Sorafenib) progredient waren. Eine vorab geplante Interimanalyse zeigte, dass Everolimus das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo signifikant verbessert.<sup>1</sup> Das unabhängige Komitee zur Datenüberwachung stoppte und entblindete daraufhin die Studie.

Die vorliegende Publikation berichtet über die Wirksamkeits- und Sicherheitsergebnisse der finalen Analyse der RECORD-1-Studie bis zum Ende der doppelblinden Behandlung.

**Methoden**

- Prospektive, randomisierte, multizentrische doppelblinde placebokontrollierte Studie
- 416 erwachsene Patienten mit klarzelligem, metastasiertem Nierenzellkarzinom und Krankheitsprogression während oder bis zu 6 Monate nach Behandlung mit Sunitinib oder Sorafenib
- Randomisierung im Verhältnis 2:1 zu 10 mg/Tag Everolimus (oral) plus bester unterstützender Behandlung (n = 277) oder Placebo plus bester unterstützender Behandlung (n = 139)
- Die verblindete Behandlung erfolgte bis zur Progression, unakzeptabler Toxizität oder bis zum Studienabbruch.
- Placebopatienten mit Progression wurde eine offene Weiterbehandlung mit Everolimus angeboten.
- Der primäre Endpunkt war das zentral ermittelte progressionsfreie Überleben nach RECIST.
- Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben entsprechend der Beurteilung der Prüffärzte, die objektive Ansprechrate, das Gesamtüberleben, die Lebensqualität und die Sicherheit.
- In einer Gesamtüberlebensanalyse mit einem Rang-erhaltenden strukturellen Zeitfehlermodell<sup>2</sup> wurde der Behandlungseffekt für mögliche Verzerrungen durch die Umstellung von Placebo auf Everolimus nach Krankheitsprogression korrigiert. Dieser Analysetyp erlaubt die Rekonstruktion der ursprünglichen Placeboüberlebenskurve.

<sup>1</sup> Motzer RJ et al., Lancet 2008; 372: 449–456

<sup>2</sup> Rank-preserving structural failure time model

## Ergebnisse

- Beide Behandlungsgruppen waren demographisch (medianes Alter: 60 – 61 Jahre) und klinisch (MSKCC-Risikoscore<sup>3</sup>) vergleichbar.
- Die doppelblinde Behandlungsdauer betrug median 141 Tage (Everolimus) und 60 Tage (Placebo).

## Primäres Studienziel

- Das zentral-radiologisch ermittelte progressionsfreie Überleben betrug 4,9 Monate (Everolimus) bzw. 1,9 Monate (Placebo, Hazard Ratio: 0,33,  $p < 0,001$ ; Abbildung 1).
- Everolimus-Patienten hatten eine 25 %-ige Wahrscheinlichkeit, 10 Monate lang progressionsfrei zu bleiben.

## Sekundäre Studienziele

- Das von Prüfern dokumentierte progressionsfreie Überleben betrug median 5,5 Monate in der Everolimus- und 1,9 Monate in der Placebogruppe ( $p < 0,001$ ).
- Eine Stabilisierung der Erkrankung wurde bei 66,8 % der Everolimus- und 32,4 % der Placebopatienten erreicht.
- Bei 47 % der Everolimus- und 10 % der Placebopatienten nahm die Tumorgröße ab.
- Everolimus verlängerte die Dauer bis zu einer 10 %-igen Abnahme des Karnofsky-Performance-Scores im Vergleich zu Placebo signifikant ( $p = 0,004$ ; Abbildung 2).

- Mit Sunitinib vorbehandelte Patienten ( $n = 184$ ) hatten ein progressionsfreies Überleben von 3,9 Monaten (Everolimus) vs. 1,8 Monate (Placebo), bei Sorafenib-Vorbehandlung ( $n = 124$ ) waren es 5,9 bzw. 2,8 Monate, bei Vortherapie mit beiden Substanzen ( $n = 108$ ) 4,0 vs. 1,8 Monate.
- Das Gesamtüberleben betrug median 14,8 Monate (Everolimus) bzw. 14,4 Monate (Placebo). Nach Justierung für den Effekt der Umstellung von Placebo auf Everolimus hatten die ursprünglichen Everolimus-Patienten jedoch eine 1,9-fach längere Gesamtüberlebensdauer als Placebopatienten.
- Die Rang-erhaltende strukturelle Zeitfehleranalyse ermittelte mit Placebo eine Gesamtüberlebensdauer von 10,0 Monaten. Das sind 4,8 Monate weniger als in der Everolimus-Gruppe.

## Sicherheit

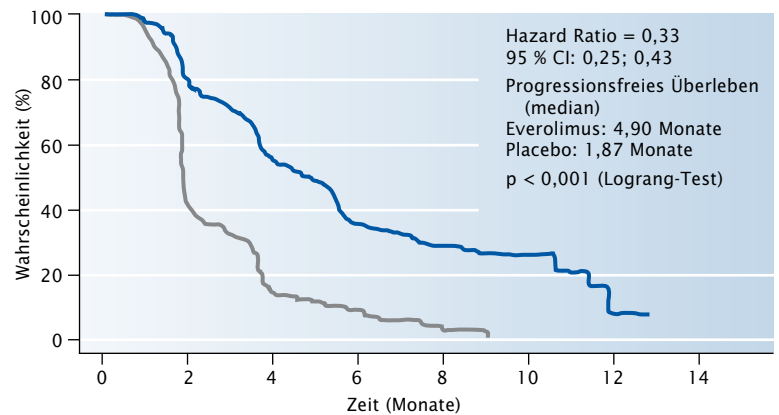
- Die doppelblinde Studienbehandlung dauerte in der Everolimus-Gruppe 1,9-mal länger als in der Placebogruppe.
- Bei 38 % der Everolimus- und 11 % der Placebopatienten wurde die Behandlung mindestens einmal wegen unerwünschter Ereignisse oder Laboranomalien unterbrochen.



- Bei 7 % der Everolimus- und 1 % der Placebopatienten erfolgte mindestens eine Dosisreduktion.
- 37 (14 %) Everolimus-Patienten entwickelten eine nicht-infektiöse Pneumonitis.
- Die Everolimus-Gruppe hatte ein 1,2-fach höheres Infektionsrisiko als die Placebo-Gruppe.

**Fazit**

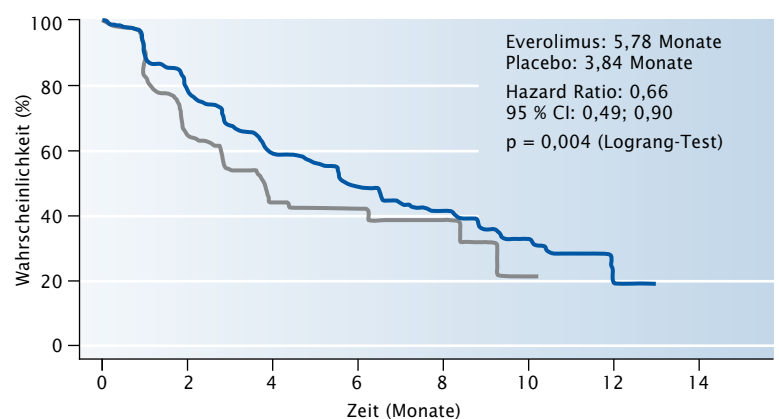
- Everolimus verzögert einen weiteren Progress bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen und Progredienz trotz Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie und ist sicher in der Anwendung.
- Aufgrund dieser Ergebnisse wurde Everolimus 2009 zur Therapie in der EU zugelassen.



Behandelte Patienten

■ Everolimus (n = 277)	277	192	115	51	26	10	1	0
■ Placebo (n = 139)	139	47	15	6	2	0	0	0

**Abbildung 1** Kaplan-Meier-Darstellung des progressionsfreien Überlebens (zentrale radiologische Beurteilung)  
CI = Konfidenzintervall



Behandelte Patienten

■ Everolimus (n = 277)	277	193	119	74	35	18	2	0
■ Placebo (n = 139)	139	66	25	13	7	1	0	0

**Abbildung 2** Kaplan-Meier-Darstellung der Zeit bis zur Verschlechterung des Karnofsky-Performance-Scores um 10 %  
CI = Konfidenzintervall

Deutsche Kurzfassung der Arbeit von Motzer RJ et al., „Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic Renal Cell – final results and analysis of prognostic factors“, Cancer 2010

<sup>3</sup> MSKCC-Risikoscore: Memorial Sloan Kettering Cancer Center Risk Score

## Pre-treated metastatic renal cell carcinoma

# Practical experience with everolimus in Germany supports pivotal trial results

Johannsen M, Kempkensteffen C, Miller K, Weikert S

### Einleitung

Die randomisierte, placebokontrollierte RECORD-1-Studie demonstrierte die Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen und Progress nach Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie.<sup>1</sup> Diese Phase-III-Studie belegte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit Everolimus im Vergleich zu Placebo und war die Basis für die Zulassung der Substanz in der Indikation fortgeschrittenes Nierenzellkarzinom bei Patienten mit Krankheitsprogression während oder nach gegen VEGF gerichteter Therapie.

In der Berliner Charite wurden 23 Nierenzellkarzinompatienten mit Everolimus therapiert und die Behandlungsverläufe dokumentiert.

### Methoden

- 6 Patienten erhielten Everolimus als Zweitlinientherapie nach Sunitinib.
- 12 Patienten erhielten Everolimus als Drittlinientherapie nach Immuntherapie plus Sorafenib oder Sunitinib.
- 5 Patienten erhielten Everolimus als Viertlinientherapie nach Immuntherapie/Bevacizumab, Sorafenib und Sunitinib.
- Zum Zeitpunkt der Auswertung wurden 6 der 23 Patienten noch behandelt.

### Ergebnis

- Nach einer mittleren Beobachtungszeit von 11,2 Monaten waren alle 23 Patienten auswertbar.

### Wirksamkeit

- Das mittlere progressionsfreie Überleben betrug 5,7 Monate.
- Bei 13 (56,5 %) Patienten wurde eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht.
- 10 (43,5 %) Patienten waren progredient (darunter 6 in Dritt- oder Viertlinientherapie).

## Therapiemanagement

- Nur bei einem Patienten wurde Everolimus auf dessen Wunsch wegen nicht objektivierbarer Nebenwirkungen abgesetzt.
- Weiterhin erfolgten eine Therapiepause wegen Nagelbettentzündung und zwei vorübergehende Dosisreduktionen wegen Hautexanthem bzw. Fatigue.

### Dokumentierte zweitgradige Toxizitäten

Dysgeusie	3 Patienten
Stomatitis	6 Patienten
Fatigue	8 Patienten
Exanthem	5 Patienten
Ödeme	2 Patienten
Übelkeit	3 Patienten
Nagelbettentzündung	3 Patienten

### Dokumentierte drittgradige Toxizitäten

Anämie	2 Patienten
Diarrhö	1 Patient
Fatigue	2 Patienten
Nagelbettentzündung	1 Patient
Hautwunde	1 Patient

- Außerdem wurden 5 Hypercholesterinämien (dreimal Grad 2, zweimal Grad 3), 4 Hypertriglyzeridämien (dreimal Grad 2, einmal Grad 3) und 4 Hyperglykämien (je zweimal Grad 2 und Grad 3) beobachtet.
- Die Toxizitäten waren mit dem für diese Substanz empfohlenen Nebenwirkungsmanagement gut beherrschbar und die Laborveränderungen medikamentös gut behandelbar.

## Fazit

- Die praktischen Erfahrungen mit Everolimus sind mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie vergleichbar.
- Bei metastasierten Nierenzellkarzinomen, die trotz Tyrosinkinaseinhibitoren progressiv sind, ist Everolimus wirksam.
- Everolimus wurde ausnahmslos besser vertragen als die Tyrosinkinaseinhibitor-Vorthherapie.
- Auf spezifische Nebenwirkungen wie Haut/Schleimhautveränderungen und Hyperglykämien sollte geachtet werden. Diese Nebenwirkungen stellen jedoch kein therapeutisches Problem dar.

Kurzfassung der Posters von Johannsen M et al., „Therapie des fortgeschrittenen Nierenzellkarzinoms nach einer Therapie mit Tyrosinkinase-Inhibitoren: Erste Erfahrungen mit Everolimus (Afinitor®) in der Praxis“, Deutscher Krebsskongress 2010

<sup>1</sup> Motzer RJ et al., Cancer 2010;116:4256–4265

## Tyrosinekinase-refractory renal cell carcinoma

# Everolimus shows longer progression-free survival when given after the first TKI than when applied after two TKIs

Calvo E, Hutson TE, Oudard S, Porta C, Grünwald V, Figlin RA, Ravaud A, Kpamegan E, Berg W, Motzer RJ

### Einleitung

Die randomisierte, placebokontrollierte RECORD-1-Studie (n = 416) belegte die Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit Sunitinib- oder Sorafenib-refraktären metastasierten Nierenzellkarzinomen.<sup>1</sup> Das progressionsfreie Überleben (PFS) war mit Everolimus deutlich länger als mit Placebo (median 4,9 Monate vs. 1,9 Monate). Everolimus reduzierte das Krankheitsprogressionsrisiko im Vergleich zu Placebo um 67 %.

Die hier präsentierte, vorab geplante Subgruppenanalyse der RECORD-1-Studie untersuchte den Nutzen der Patienten in Relation zur Anzahl der Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapien.

### Methoden

- Die RECORD-1-Studie randomisierte Nierenzellkarzinom-Patienten mit messbarer Krankheitsaktivität zu Everolimus bzw. Placebo (jeweils plus beste unterstützende Behandlung).
- Diese vorab geplante Analyse stratifizierte die Patienten entsprechend der Anzahl vorausgegangener Tyrosinkinaseinhibitor-Therapien und der Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (MSKCC)-Risikokategorie.

- Das progressionsfreie Überleben wurde mit dem Kaplan-Meier-Verfahren und dem Cox-Proportional-Hazard-Modell für Patienten mit einer versus zwei Vortherapien berechnet.

### Ergebnisse

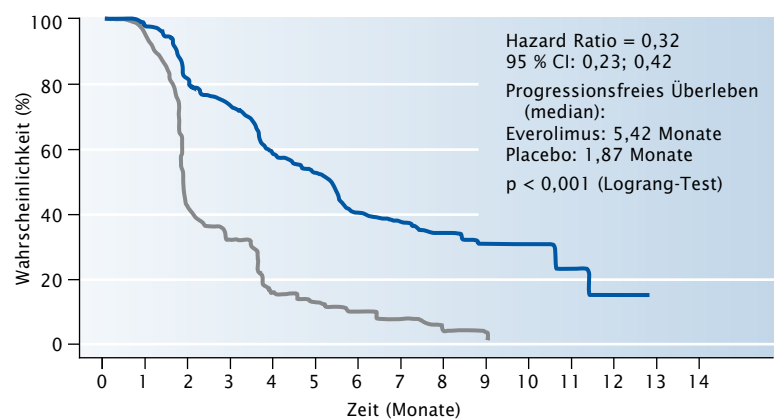
- Die meisten Patienten hatten nur eine Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapie erhalten (74 %). Bei 26 % der Patienten waren der Studie zwei Vortherapien vorausgegangen.
- Die demographischen und klinischen Ausgangscharakteristika der beiden Behandlungsgruppen der RECORD-1-Studie waren vergleichbar.

### Wirksamkeit

- Patienten mit nur einer Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapie hatten ein progressionsfreies Überleben von median 5,4 Monaten (Everolimus) verglichen mit 1,9 Monaten unter Placebo (Abbildung 1).
- Bei Everolimus-Patienten mit zwei Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapien betrug das progressionsfreie Überleben median 3,8 Monate verglichen mit 1,9 Monaten bei Placebopatienten (Abbildung 2).

**Fazit**

- Nierenzellkarzinompatienten profitieren gegenüber Placebo von Everolimus.
- Everolimus ist bei Patienten mit ein oder zwei Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapien mit einem längeren progressionsfreien Überleben assoziiert als Placebo.
- Patienten mit nur einer Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapie hatten ein längeres progressionsfreies Überleben.

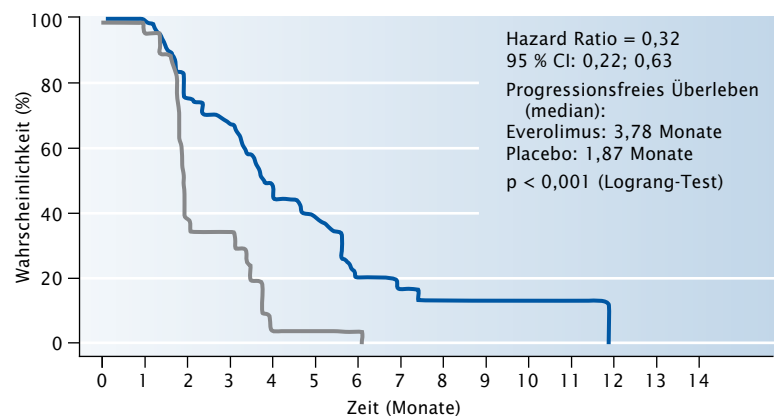


Behandelte Patienten

■ Everolimus (n = 211)	211	194	146	126	90	74	45	38	22	19	8	6	1	0	0
■ Placebo (n = 106)	106	99	38	27	14	10	6	4	2	2	0	0	0	0	0

**Abbildung 1** Progressionsfreies Überleben von Patienten mit einer Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapie (Everolimus vs. Placebo)

CI = Konfidenzintervall



Behandelte Patienten

■ Everolimus (n = 66)	66	61	46	39	25	18	6	5	4	3	2	2	0	0	0
■ Placebo (n = 33)	33	29	9	7	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0

**Abbildung 2** Progressionsfreies Überleben von Patienten mit zwei Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapien (Everolimus vs. Placebo)

CI = Konfidenzintervall

Deutsche Kurzfassung der Posters von Calvo E et al., „Phase 3 RECORD-1 study of everolimus in metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients with 1 versus 2 prior vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy“, 35. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie 2010

<sup>1</sup> Motzer RJ et al., Cancer 2010;116:4256–4265

## Everolimus following bevacizumab

# Patients with renal cell carcinoma will benefit

Hutson T, Negrier S, Kay A

### Einleitung

Die Rapamycin-Zielstruktur bei Säugetieren (mammalian target of rapamycin [mTOR]) reguliert die Proteinsynthese und damit Zellwachstum, Zellproliferation und Angiogenese.<sup>1</sup> Der mTOR-Signalweg ist bei den meisten Nierenzellkarzinomen stark aktiviert.<sup>2</sup> Everolimus ist ein oral verabreichter Inhibitor von mTOR und wirkt der Tumorprogression durch Hemmung der Proteinsynthese und somit von Tumorzellwachstum, -proliferation, -metabolismus und -angiogenese entgegen.

Im Anschluss an eine Phase-II-Studie, die mit Everolimus bei Patienten mit vorbehandelten metastasierten Nierenzellkarzinomen ein progressionsfreies Überleben von median 11,2 Monaten beobachtete<sup>3</sup>, verglich eine Phase-III-Studie Everolimus und Placebo bei Nierenzellkarzinompatienten, die trotz einer gegen VEGF gerichteten Therapie progredient waren (RECORD-1-Studie).<sup>4</sup> In der RECORD-1-Studie war eine Vortherapie mit Bevacizumab erlaubt. Die vorliegende Untersuchung wertet diese Patienten gesondert aus.

### Methoden

- Die RECORD-1-Studie randomisierte Nierenzellkarzinom-Patienten (n = 416) mit messbarer Krankheitsaktivität zu Everolimus bzw. Placebo (jeweils plus beste unterstützende Behandlung).
- 38 Patienten hatten eine Vortherapie mit Bevacizumab erhalten.

### Ergebnisse

- 24 der 38 Patienten mit Bevacizumab-Vortherapie erhielten Everolimus, 14 Placebo.
- Die demographischen Ausgangscharakteristika der beiden Bevacizumab-Subgruppen waren vergleichbar.
- Das Durchschnittsalter betrug 59,5 bzw. 63,0 Jahre.
- Die Häufigkeit vorausgegangener systemischer Immuntherapie und Chemotherapie war in beiden Gruppen ähnlich.

### Wirksamkeit

- Everolimus verlängerte bei mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten das progressionsfreie Überleben statistisch signifikant im Vergleich zu Placebo. (median 5,75 Monate vs. 1,77 Monate; p = 0,001; Abbildung 1).

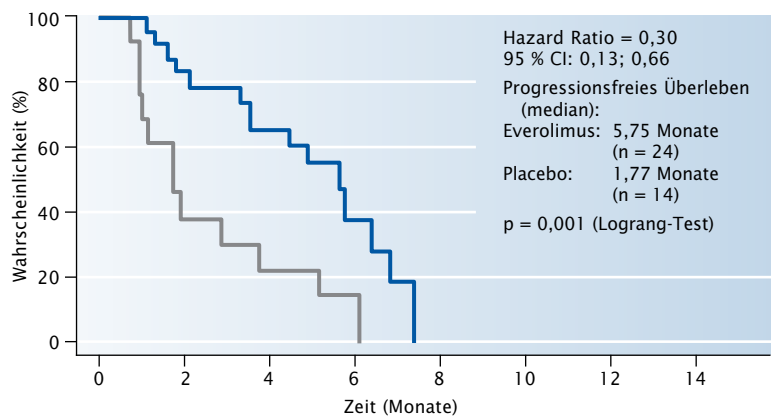
### Sicherheit

- Bei Patienten mit Bevacizumab-Vortherapie war das Sicherheitsprofil von Everolimus mit dem Profil in der gesamten RECORD-1-Studienpopulation vergleichbar.
- Die wichtigsten unerwünschten Ereignisse mit Everolimus waren Infektionen (Grad 4: 2 Patienten) und Anämien (bei allen Patienten, 25 % Grad 3, 4 % Grad 4)

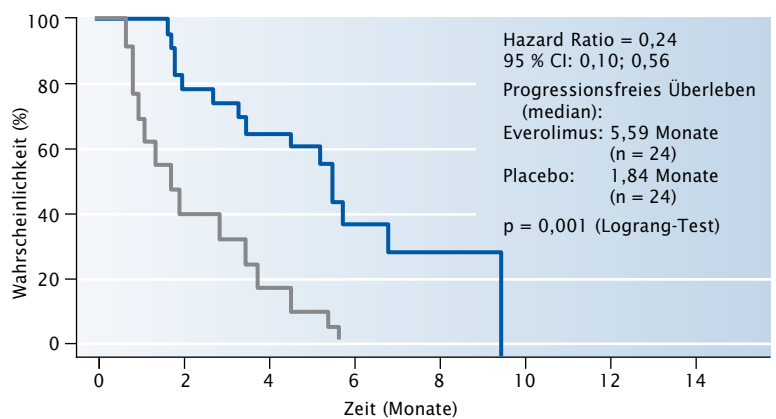
### Fazit

- Everolimus hatte bei mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten denselben positiven Effekt auf das progressionsfreie Überleben wie in der Gesamtpopulation.
- Everolimus hat bei mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten ein akzeptables Sicherheitsprofil.

#### Zentrale radiologische Beurteilung



#### Beurteilung der Prüffärzte



**Abbildung 1** Progressionsfreies Überleben der Patienten der RECORD-1-Studie mit Bevacizumab-Vortherapie

CI: Konfidenzintervall

Deutsche Kurzfassung der Posters von Hutson T et al., „Randomized, placebo-controlled, phase 3 study of everolimus, a novel therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: subgroup analysis of patients progressing on prior bevacizumab therapy“, 34. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie 2009

<sup>1</sup> Patel et al., Clin Cancer Res 2006;12:7215–7220

<sup>2</sup> Pantuck et al., Cancer 2007;109:2257–2267

<sup>3</sup> Jac et al., J Clin Oncol 2007;25(suppl):261s, Abstract 5107

<sup>4</sup> Motzer et al., Lancet 2008;372:449–456

## Sunitinib-refractory renal cell carcinoma

# Comparison of everolimus and sorafenib in sunitinib-refractory patients

Di Lorenzo G, Casciano R, Malangone E, Buonerba C, Sherman S, Wang X, Liu Z, de Placido S

### Einleitung

Sunitinib ist derzeit die meist eingesetzte Erstlinientherapie beim metastasierten Nierenzellkarzinom. Bei vielen Patienten kommt es jedoch unter dieser Therapie zur Progression, sodass ein Bedarf für weitere effektive Behandlungsoptionen nach Versagen dieser Substanz besteht. Bis zur Zulassung von Everolimus wurde bei Progress unter Sunitinib mit einem zweiten Tyrosinkinaseinhibitor behandelt.

Mit Everolimus steht nun für Nierenzellkarzinompatienten mit Tyrosinkinaseinhibitor-Versagen eine Therapiealternative zur Verfügung. Die RECORD-1-Studie demonstrierte, dass Everolimus das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu Placebo verlängert.<sup>1</sup> Da bisher jedoch keine direkten Vergleichsstudien zwischen Everolimus und Tyrosinkinaseinhibitoren vorliegen, wurden Everolimus und Sorafenib mit Hilfe eines indirekten statistischen Verfahrens miteinander verglichen.

### Methoden

- Vergleichende Analyse der individuellen Patientendaten der RECORD-1-Studie (Phase-III-Studie: Everolimus vs. Placebo) und einer einarmigen Phase-II-Studie mit Sorafenib<sup>2</sup>
- Aus der RECORD-1-Studie wurden Everolimuspatienten mit Sunitinib als einziger Tyrosinkinaseinhibitor-Vortherapie ausgewählt (n = 127), aus der Sorafenib-Population wurden nur Patienten mit klarzelligen metastasierten Nierenzellkarzinomen berücksichtigt (n = 45).
- Der initiale Vergleich zwischen beiden Populationen ergab Unterschiede bei Geschlechterverteilung, MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) -Risikoscores, Vortherapien und Performancestatus.
- 1000 randomisierte Stichproben (n = 41, Mehrfachberücksichtigung von Patienten) wurden aus der Sunitinib-refraktären Everolimus-Population (n = 127) ausgewählt. Alle Substichproben hatten dieselbe MSKCC-Risikoscore-Verteilung (niedrig, mittel, hoch) wie die Sorafenib-Population mit klarzelligen Karzinomen.
- Das mediane Gesamt- und progressionsfreie Überleben wurde für jede der 1000 randomisierten Substichproben bestimmt.



- Es folgte die Berechnung der Durchschnittswerte für das mediane Gesamtüberleben und das mediane progressionsfreie Überleben.
- Die Überlebenswerte wurden mit denen der Patienten in der einarmigen Sorafenib-Studie verglichen.

### Ergebnis

- Die Studienpopulation setzte sich aus 1000 randomisierten Stichproben (n = 41) der Sunitinib-refraktären Everolimus-Patienten der RECORD-1-Studie und 45 Sorafenib-Patienten einer einarmigen Phase-II-Studie mit denselben MSKCC-Risikoscores zusammen.

### Wirksamkeit

- Die Berechnung ergab eine deutliche, klinisch bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens mit Everolimus (median 82,4 Wochen, 95 %-Konfidenzintervall: 78, 86) im Vergleich zu Sorafenib (median 32,0 Wochen, 95 %-Konfidenzintervall: 22, 64).
- Da sich die beiden Konfidenzintervalle nicht überlappen, sollte der Unterschied statistisch signifikant sein.
- Everolimus-Patienten lebten median 2,6-mal länger als Sorafenib-Patienten nach Progress unter Sunitinib-Vortherapie.
- Everolimus verlängerte das progressionsfreie Überleben in klinisch bedeutsamer Größenordnung im Vergleich zu Sorafenib (32,0 Wochen [95 %-Konfidenzintervall: 31, 38] versus 16,0 Wochen [95 %-Konfidenzintervall: 8, 40]).

### Fazit

- Everolimus führt bei Sunitinib-refraktären Nierenzellkarzinom-Patienten nach dieser Analyse zu einem numerisch deutlichen Überlebensvorteil im Vergleich zu Sorafenib.
- Obwohl einige Verzerrungen und Limitationen die Aussagekraft dieser Studienergebnisse beeinträchtigen könnten, stimmen die Resultate mit den bisherigen Forschungsergebnissen und Praxisleitlinien gut überein.
- Besonders hervorzuheben sind die NCCN-Therapieleitlinien, die bei Tyrosinkinase-inhibitor-refraktärem klarzelligem metastasierten Nierenzellkarzinom Everolimus als einzige Zweitlinientherapie der Kategorie 1 empfehlen.

	RECORD-1 Sunitinib -> Everolimus (n = 41)	Di Lorenzo <sup>2</sup> Sunitinib -> Sorafenib (n = 45)
MSKCC: Niedrig (0)	85,4%	84,4%
MSKCC: Medium (1-2)	9,8%	11,1%
MSKCC: Hoch (≥ 3)	4,9%	4,4%
Medianes PFS	32,0 (31, 38) Wochen	16,0 (8, 40) Wochen
<b>Medianes Gesamtüberleben</b>	<b>82,4 (78, 86) Wochen</b>	<b>32,0 (22, 64) Wochen</b>

**Tabelle 1** Indirekter Vergleich von Everolimus und Sorafenib bei Sunitinib-refraktären Patienten mit Nierenzellkarzinom  
PFS = Progressionsfreies Überleben

Deutsche Kurzfassung der Poster von Di Lorenzo G et al., „An adjusted indirect comparison of everolimus and sorafenib therapy in sunitinib-refractory mRCC patients using a robust matching technique“, 35. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie 2010

<sup>1</sup> Motzer RJ et al., Lancet 2008;372:449–456

<sup>2</sup> Di Lorenzo G et al., J Clin Oncol 2009;27:4469–4474

## Metastatic renal cell carcinoma

# TKIs still active in patients pre-treated with TKI and everolimus

Blésius A, Beuselinck B, Chevreau C, Rovaud A, Rolland F, Oudard S, Escudier B

### Einleitung

Eine große Phase-III-Studie belegte die Wirksamkeit von Everolimus bei Patienten mit metastasierten Nierenzellkarzinomen und Tyrosinkinaseinhibitor-Versagen (RECORD-1).<sup>1</sup> Everolimus ist gegenwärtig die Standardtherapie für diese Patienten. Es war jedoch bisher nicht bekannt, inwieweit eine erneute Tyrosinkinaseinhibitor-Gabe nach Everolimus wirksam ist.

Eine retrospektive Analyse wertete deshalb gezielt die Daten der französischen Teilnehmer der RECORD-1-Studie aus, die nach Everolimus erneut Tyrosinkinaseinhibitoren erhalten hatten.

### Methoden

- Französische Patienten der RECORD-1-Studie mit Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie (Sunitinib, Sorafenib oder Dovitinib) nach Everolimus-Therapie wurden retrospektiv analysiert.
- Die demographischen Daten, die Art und die Dauer der Tyrosinkinaseinhibitor-Behandlung, das beste Ansprechen und das Behandlungsergebnis wurden dokumentiert.

### Ergebnisse

- Die RECORD-1-Studie schloss in Frankreich 105 Patienten ein.
- 36 der 105 Patienten erhielten nach Everolimus weitere Tyrosinkinaseinhibitoren (30 Männer, 6 Frauen).
- 13 Patienten hatten einen guten, 22 einen mittleren und ein Patient einen ungünstigen MSKCC-Risikoscore.
- 17 Patienten erhielten Sunitinib, 15 Sorafenib und 4 Dovitinib (TKI 258) als Therapie nach Everolimus.
- Das mediane progressionsfreie Überleben der initialen Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie betrug 11,4 Monate.
- Das mediane progressionsfreie Überleben der Everolimus-Therapie betrug 8,9 Monate.
- Das mediane progressionsfreie Überleben nach vorausgegangener Tyrosinkinase- und Everolimus-Therapie betrug 8,2 Monate (Tabelle 1).

### Wirksamkeit

- Bei 68,6 % der Patienten führte die erneute Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie nach Everolimus zu einer Krankheitsstabilisierung, bei 8,6 % kam es zu einer partiellen Remission (Tabelle 1).

- Das progressionsfreie Überleben betrug median 5,3 Monate (Sorafenib), 8 Monate (Sunitinib) und 12,0 Monate (Dovitinib) (Tabelle 1).
- Die Therapiesequenz Tyrosinkinaseinhibitor/Everolimus/Tyrosinkinaseinhibitor führt zu einem progressionsfreien Überleben von median 11,4 Monaten, 8,9 Monaten und 8,2 Monaten (Tabelle 1).
- Das Gesamtüberleben erreichte median 29,1 Monate ab Everolimus-Therapie (Abbildung 1).
- Patienten, die Sunitinib nach Everolimus erhielten, hatten ein Gesamtüberleben von median 30,5 Monaten (Abbildung 1).
- Bei Abschluss der Erhebung war bei 8 Patienten die Tyrosinkinaseinhibitor-Behandlung nicht abgeschlossen, 16 von 36 Patienten waren noch am Leben (Tabelle 1).

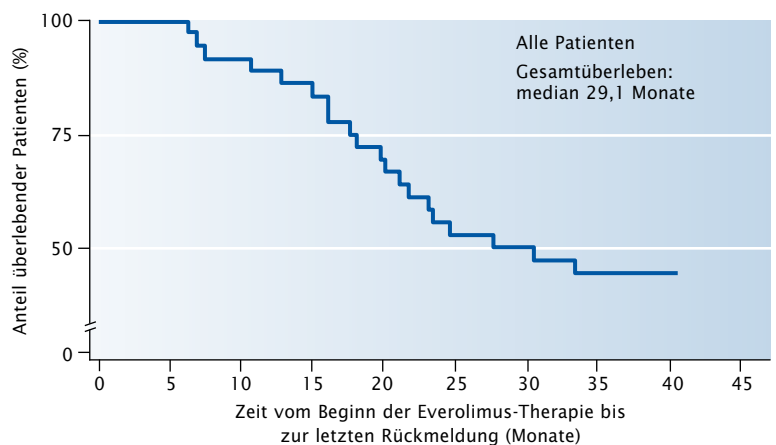
## Fazit

- Tyrosinkinaseinhibitoren sind als Drittlinientherapie nach Everolimus erneut effektiv.
- Everolimus schränkt die Wirksamkeit von Tyrosinkinaseinhibitoren in der Drittlinientherapie nicht ein.
- Die Therapiesequenz Tyrosinkinaseinhibitor/Everolimus/Tyrosinkinaseinhibitor führt zu einem progressionsfreien Überleben von median 11,4 Monaten, 8,9 Monaten und 8,2 Monaten.

<b>Objektives Ansprechen = PR/SD (%)</b>	8,6/68,6
Mediane Dauer des TKI-Ansprechens nach Everolimus-Therapie (Monate)	7,9
<b>Medianes progressionsfreies Überleben, alle (Monate)</b>	8,2
Sorafenib	5,3
Sunitinib	8,0
Dovitinib	12,0
<b>Medianes Gesamtüberleben (Monate ab Everolimus-Therapie)</b>	29,1
<b>Noch unter Behandlung mit TKI/lebende Patienten (n)</b>	8/16

**Tabelle 1** Ergebnisse der Tyrosinkinaseinhibitor-Therapie nach Abschluss der RECORD-1-Studie (n = 36)

PR: Partielle Remission, SD: Standardabweichung, TKI: Tyrosinkinaseinhibitoren



**Abbildung 1** Gesamtüberleben aller Patienten ab Everolimus-Therapie

Deutsche Kurzfassung des Posters von Blésius A et al., „Are TKIs still active in patients treated with TKI and everolimus? Experience from 36 patients treated in France in the RECORD 1 trial“, 35. Kongress der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie 2010

<sup>1</sup> Motzer RJ et al., Lancet 2008;372:449–456

## Impressum

Reprint Publications GmbH & Co. KG  
Industriestraße 163  
50999 Köln  
Germany  
Tel.: +49(0)22 36-87077-50  
Fax: +49(0)22 36-87077-29