

# Badanie kliniczne III fazy oceniające zastosowanie ewerolimusu w leczeniu rozsialego raka nerkowokomórkowego Wyniki końcowe i analiza czynników prognostycznych

Phase 3 Trial of Everolimus for Metastatic  
Renal Cell Carcinoma  
Final Results and Analysis of Prognostic Factors

Przedrukowano z:  
*Cancer* 2010; 116: 4256-65  
ISSN 1097-0142  
©2010 American Cancer Society

**Robert J. Motzer, MD<sup>1</sup>; Bernard Escudier, MD<sup>2</sup>;  
Stephane Oudard, MD, PhD<sup>3</sup>; Thomas E. Hutson, DO, PharmD<sup>4</sup>;  
Camillo Porta, MD<sup>5</sup>; Sergio Bracarda, MD<sup>6</sup>; Viktor Grünwald, MD<sup>7</sup>;  
John A. Thompson, MD<sup>8</sup>; Robert A. Figlin, MD<sup>9</sup>;  
Norbert Hollaender, PhD<sup>10</sup>; Andrea Kay, MD<sup>11</sup>;  
i Alain Ravaud, MD, PhD<sup>12</sup>, dla grupy badawczej RECORD-1**

<sup>1</sup>Department of Medicine, Genitourinary Oncology Service,  
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, New York;

<sup>2</sup>Immunotherapy Unit, Gustave Roussy Institute, Villejuif, France;

<sup>3</sup>Oncology Translational Research Unit, Georges Pompidou Hospital, Paris, France;

<sup>4</sup>Medical Oncology, US Oncology/Baylor-Sammons Cancer Center, Dallas, Texas;

<sup>5</sup>Medical Oncology, IRCCS San Matteo University Hospital Foundation, Pavia, Italy;

<sup>6</sup>Medical Oncology, San Donato Hospital, Arezzo, Italy;

<sup>7</sup>Clinic for Hematology, Hemostaseology, Oncology and Stem Cell Transplantation,  
Medical School Hannover, Hannover, Germany;

<sup>8</sup>Medical Oncology, Seattle Cancer Care Alliance, Seattle, Washington;

<sup>9</sup>Medical Oncology & Therapeutics Research, City of Hope National Medical Center,  
Duarte, California;

<sup>10</sup>Oncology, Novartis Oncology, Basel, Switzerland;

<sup>11</sup>Oncology, Novartis Oncology, Florham Park, New Jersey;

<sup>12</sup>Medical Oncology, Saint Andre' CHU Hospital, Bordeaux, France

W skład niezależnej komisji monitorowania danych wchodzili R. Bukowski, W.M. Stadler, D. White, i C. Schmoor.

W skład grupy badawczej RECORD-1 weszli następujący badacze oraz ich zespoły badawcze: Australia – I. Davis, H. Gurney, K. Pittman, D. Goldstein oraz P. Mainwaring; Kanada – J. Knox, S. Ades, T. Cheng, S. Hotte, Y.J. Ko, M. MacKenzie oraz S. North; Francja – B. Escudier, S. Oudard, A. Ravaud, A. Caty, F. Rolland, C. Chevreau, B. Duclos, i S. Negrier; Niemcy – V. Grünwald, J. Gschwend, P. Albers, L. Bergmann i J. Beck; Włochy C. Porta, S. Bracarda, P. Conte, E. Bajetta, R. Passalacqua, C. Sternberg, F. Boccardo, i G. Carteni; Japonia – H. Akaza, H. Uemura, N. Shinohara, N. Tsuchiya, H. Fujimoto, M. Niwakawa, H. Kanayama, M. Eto, Y. Sumiyoshi, T. Tsukamoto, M. Usami, A. Terai, Y. Hamamoto, i M. Maruoka; Holandia – S. Osanto, C. Van Herpen, F. Van Den Eertwegh i G. Groenewegen; Polska – C. Szczylik, J. Pikiel, A. Pluzanska i R. Zdrojowy; Hiszpania – E. Calvo, F. del Muro, M. Climent, D. Castellano i P. Maroto; Stany Zjednoczone – R. Motzer, T. Hutson, J. Thompson, R. Figlin, N. Gabrail, L. Appleman, D. George, J. Hamm, A. Hussain, J. Hajdenberg, N. Vogelzang, T. Logan, J. Beck, K. Rathmell, P. Lara, A. Dudek, U. Vaishampayan, M. Gordon, T. Anderson, M. Danso, W. Berry, R. Gersh, G. Guzley, D. Loesch, D. Schlossman, D. Smith i C. Alemany.

## ABSTRACT

A phase 3 trial demonstrated superiority at interim analysis for everolimus over placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC) progressing on vascular endothelial growth factor receptor–tyrosine kinase inhibitors. Final results and analysis of prognostic factors are reported.

**METHODS:** Patients with mRCC (N=416) were randomized (2:1) to everolimus 10 mg/d (n=277) or placebo (n=139) plus best supportive care. Progression-free survival (PFS) and safety were assessed to the end of double-blind treatment. Mature overall survival (OS) data were analyzed, and prognostic factors for survival were investigated by multivariate analyses. A rank-preserving structural failure time model estimated the effect on OS, correcting for crossover from placebo to everolimus.

**RESULTS:** The median PFS was 4.9 months (everolimus) versus 1.9 months (placebo) (hazard ratio [HR], 0.33; P <0.001) by independent central review and 5.5 months (everolimus) versus 1.9 months (placebo) (HR, 0.32; P <0.001) by investigators. Serious adverse events with everolimus, independent of causality, in ≥5% of patients included infections (all types, 10%), dyspnea (7%), and fatigue (5%). The median OS was 14.8 months (everolimus) versus 14.4 months (placebo) (HR 0.87; P=0.162), with 80% of patients in the placebo arm crossed over to everolimus. By the rank-preserving structural failure time model, the survival corrected for crossover was 1.9-fold longer (95% confidence interval, 0.5–8.5) with everolimus compared with placebo only. Independent prognostic factors for shorter OS in the study included low performance status, high corrected calcium, low hemoglobin, and prior sunitinib (P <0.01).

**CONCLUSIONS:** These results established the efficacy and safety of everolimus in patients with mRCC after progression on sunitinib and/or sorafenib.

**KEY WORDS:** everolimus, metastatic renal cell carcinoma, phase 3, prognostic factors, RAD001

## STRESZCZENIE

Analiza etapowa w badaniu III fazy wykazała przewagę everolimusu nad placebo u chorych na rozlanego raka nerkowokomórkowego (mRCC), u których postęp choroby nastąpił w trakcie leczenia inhibitorami kinazy tyrozynowej naczyniowo-śródbłonkowego czynnika wzrostu. W pracy przedstawiono wyniki końcowe oraz analizę czynników prognostycznych.

**METODY:** Chorzy na mRCC (N=416) zostali zrandomizowani (2:1) do grupy otrzymującej everolimus w dawce 10 mg/dobę (n=277) lub do grupy otrzymującej placebo (n=139) w skojarzeniu z najlepszą terapią wspomagającą. Czas przeżycia wolnego od progresji choroby nowotworowej (PFS) oraz bezpieczeństwo oceniane były do końca podwójnie zaślepionego leczenia. Analizie poddane zostały końcowe dane dotyczące czasu przeżycia całkowitego (OS), natomiast czynniki prognostyczne dotyczące przeżycia zostały zbadane za pomocą analiz wielu zmiennych. Wpływ na OS oszacowano za pomocą modelu *rank-preserving structural failure time* (RPSFT), korygującego wpływ przejścia z placebo na everolimus (ang. *cross-over*).

**WYNIKI:** Mediana PFS wyniosła 4,9 miesiąca (everolimus) w porównaniu z 1,9 miesiąca (placebo) (współczynnik ryzyka [HR] 0,33; p <0,001) według niezależnej oceny centralnej oraz 5,5 miesiąca (everolimus) w porównaniu z 1,9 miesiąca (placebo) (HR 0,32; p <0,001) według badaczy. Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z everolimusem, niezależne od przyczyny, u ≥5% obejmowały infekcje (wszystkie rodzaje, 10%), duszność (7%) oraz zmęczenie (5%). Mediana OS wyniosła 14,8 miesiąca (everolimus) w porównaniu z 14,4 miesiąca (placebo) (HR 0,87; p=0,162), przy czym 80% pacjentów z grupy placebo po wystąpieniu progresji otrzymało leczenie everolimusem. Za pomocą modelu RPSFT stwierdzono, że czas przeżycia całkowitego po uwzględnieniu przejścia chorych z placebo na leczenie everolimusem był 1,9-krotnie dłuższy (95% przedział ufności: 0,5–8,5) w przypadku leczenia everolimusem w porównaniu z samym placebo. Niezależne czynniki prognostyczne krótszego OS w badaniu obejmowały: zły stan sprawności, wysokie stężenie wapnia skorygowanego, niskie stężenie hemoglobiny oraz wcześniejsze leczenie sunitynibem (p <0,01).

**WNIOSKI:** Powyższe wyniki potwierdzają skuteczność i bezpieczeństwo stosowania everolimusu u chorych na mRCC, u których do progresji choroby doszło w trakcie terapii sunitynibem i/lub sorafenibem.

**SŁOWA KLUCZOWE:** everolimus, rozlany rak nerkowokomórkowy, faza III, czynniki prognostyczne, RAD001