

Ramucirumab – egy új gyógyszer az onkológiában

Telekes András dr.^{1,2} ■ Deme Dániel²

¹Bajcsy-Zsilinszky Kórház, Onkológia, Budapest

²Szent Lázár Megyei Kórház, Onkológia, Salgótarján

A ramucirumab egy humanizált vascularis endothelialis növekedési faktor receptor-2 elleni monoklonális antitest, amely megakadályozza a vascularis endothelialis növekedési faktor-A, -C és -D ligandok kötődését. Gátolja továbbá a p44/p42 mitogén aktiválta proteinkinázok ligand által stimulált aktivációját, ezzel neutralizálva a humán endothel-sejtek ligand által indukált proliferációját és migrációját. A REGARD (Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) és a RAINBOW (Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) vizsgálatok eredményei alapján a ramucirumab befogadásra került másodvonalbeli kezelésként, mint monoterápia és paclitaxellel történő kombinációban a lokálisan recidiváló és nem reszekábilis vagy metasztatizáló gyomorrákban (beleértve a gastrooesophagealis junctio adenocarcinomáját is). Az eddigi adatok alapján előrehaladott szolid daganatokban szenvedő betegeknél a progressziómentes túlélést és a teljes túlélést megnyújthatja a ramucirumab adása, de emellett az összes nemkívánatos esemény kockázatát is megemelhetheti (fáradtság, neutropenia, vérzés, hányinger, stomatitis). A szerzők áttekintik a ramucirumabbal végzett vizsgálatokat. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(40), 1587–1594.

Kulcsszavak: ramucirumab, humanizált monoklonális antitest, gyomorrák, szolid daganatok

Ramucirumab – a new anticancer agent

Ramucirumab is a humanized monoclonal antibody against vascular endothelial growth factor receptor-2, which inhibits the binding of vascular endothelial growth factor-A, -C and -D ligands. Furthermore it blocks the ligand stimulated activation of p44/p42 mitogen activated protein kinases, thus neutralizing the ligand induced proliferation and migration of human endothelial cells. Based on the results of the REGARD (Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) and the RAINBOW (Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma) studies ramucirumab was approved for 2nd line treatment as monotherapy and in combination with paclitaxel for patients with local relapse and unresectable or metastatic gastric cancer (including gastro-esophageal junction adenocarcinoma). Based on the results, in advanced solid malignancies, ramucirumab may prolong progression free survival and overall survival, although it may increase the risk of all adverse events (fatigue, neutropenia, haemorrhage, nausea, stomatitis). The authors review the clinical studies of ramucirumab.

Keywords: ramucirumab, humanized monoclonal antibody, gastric cancer, solid malignancies

Telekes, A., Deme, D. [Ramucirumab – a new anticancer agent]. *Orv. Hetil.*, 2016, 157(40), 1587–1594.

(Beérkezett: 2016. június 1.; elfogadva: 2016. július 27.)

Rövidítések

5FU = 5-fluorouracil; AUC = görbe alatti terület; C_{\min} = minimális plazmakoncentráció; CI = konfidenciaintervallum; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; FGFR = fibroblast növekedési faktor receptor; FOLFIRI = irinotecan, folinsav, 5-fluorouracil; FOLFOX = oxaliplatin, folinsav, 5-flu-

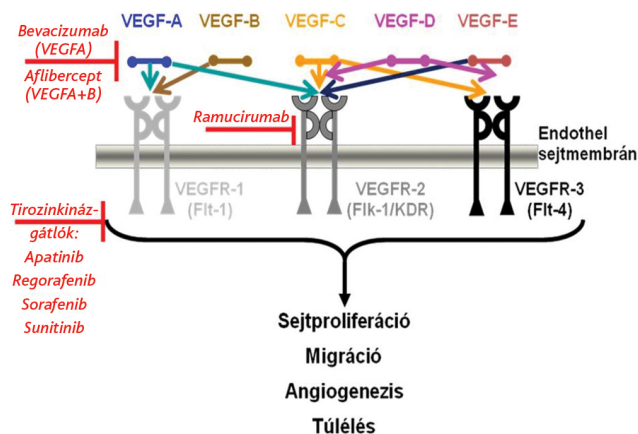
orouracil; GEJ = gastrooesophagealis átmenet; HCC = hepatocellularis carcinoma; HR = kockázati arány; mCRC = áttétes vastag- és végbélrák; mCRPC = áttétes kasztrációrezisztens prosztatarák; NSCLC = nem kissejtes tüdőrák; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés; RR = válaszarány; VEGFR = vascularis endothelialis növekedési faktor receptor

A gyógyszer és hatásmechanizmusa

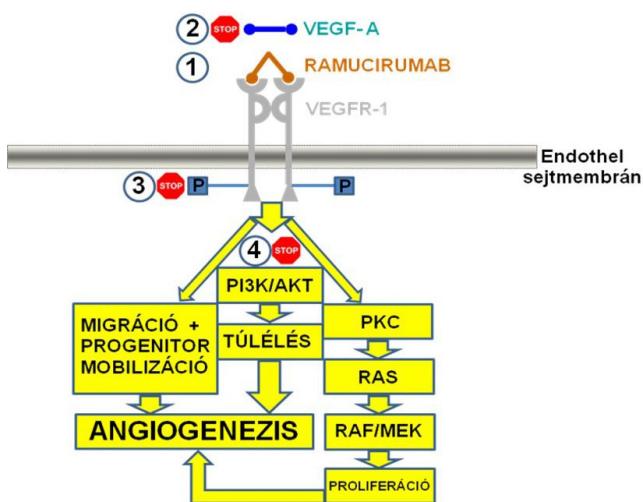
A ramucirumab egy humanizált immunoglobulin-G-1 alcsoportba tartozó monoklonális antitest, amely a VEGF-receptor-2-höz (VEGFR-2) kötődve gátolja a receptoraktivációt és ezáltal az intracelluláris jelátviteli utakat. A daganatok érellátása (és ezáltal a tápanyagok biztosítása) a primer daganat és a metasztázisok növekedésének fontos feltétele. Jelenlegi tudásunk szerint ebben a VEGF-rendszer alapvető szerepet játszik. A VEGF-rendszer öt ligandot (VEGF-A, -B, -C, -D, -E) és három receptort – VEGFR-1 (flt 1), VEGFR-2 (KDR: kinase-insert domain receptor) és VEGFR-3 (flt 4) – tartalmaz. A receptorok közül a VEGFR-2 játssza a legfontosabb szerepet a daganatfüggő angiogenezisben [1]. A VEGFR-2^{-/-} knock-out egerek a kialakuló szigetserű vérzésekben, az endothelialis és haematopoieticus sejtek defektusaiban pusztultak el. A VEGFR-2 egy sejtfelszíni, transzmembrán kinázreceptor, amely elsősorban a vascularis endothelsejteken található, de kimutatható a megakaryocytákban és haematopoieticus sejtekben is [2]. A VEGFR-2-receptorhoz az öt ligand közül négy képes kötődni (VEGF-A, -C, -D, -E). A VEGFR-2-ligand-kötődés következményeként a sejtben belül több jelátviteli út aktiválódik és ennek következtében fokozódik a tumorangiogenezis [3]. Annak ellenére, hogy a VEGF-A receptorkötő affinitása a VEGFR-2-receptorhoz csak tizede a VEGFR-1-hez mutatott aktivitásnak, mégis a VEGFR-2-t tekintik a tumor-angiogenezis főszereplőjének, mivel a foszforilációja által elindított intracelluláris jelátviteli kaszkád hatékonyabb intermediereket aktivál, mint a másik két receptor [4]. A VEGF-ellenes terápiákat az onkológiai gyógyszerfejlesztések élvonalába kerültek [5]. A VEGF-rendszert és az ellene kifejlesztett terápiákat az 1. ábra mutatja. A ramucirumab hatásmechanizmusát a 2. ábrán tüntettük fel.

A ramucirumab szelektíven kötődik a VEGFR-2-receptor extracelluláris kötőhelyéhez. A gyógyszer IC₅₀-értéke 0,8–1,0 nM [6]. Fontos, hogy a ramucirumab receptoraffinitása nyolcszorosa a természetes ligandoknak. Ramucirumab adását követően a VEGF-ligandok mennyiségének növekedését és a VEGFR-2-receptor csökkenését észlelték, ami megfelel a szelektív receptor-gátlás következményének. Mi több, a 8–16 mg/kg dózistartományban a plazmafelezési idő 200–300 óra, a steady-state koncentráció elérése után [7]. A ramucirumab farmakokinetikája nemlineáris, az emelkedő dózissal a clearance csökken [8]. A ramucirumab adagolása testsúlykilogramm szerint történik, intravénásan. A szert fiziológiás NaCl-dal kell hígítani. A ramucirumab hatékony angiogenezis-gátlónak bizonyult gyomordaganatok esetén [9].

A ramucirumab és kemoterápiás kombináció potenciális mellékhatásaként sporadikus angioma alakulhat ki. A VEGFR-2-t kódoló KDR-gén p.T771R-mutációja esetén fokozódik az érzékelődés, így az angioma kialakulásának nő az esélye a ramucirumabkezelés alatt [10].



1. ábra | A VEGF-rendszer és az ellene kifejlesztett terápiák



2. ábra | A ramucirumab hatásmechanizmusa: 1. A ramucirumab a VEGFR-2 extracelluláris doménjéhez kötődik. 2. Gátolja a VEGF-A kötődését. 3. Gátolja a VEGFR-2 foszforilációját. 4. Gátolja a downstream szignálutvonalakat

Preklinikai vizsgálatok

A DC101 (a ramucirumab egerekben alkalmazható verziója) a VEGFR-2-ellenes terápiák *in vivo* experimentális vizsgálatára lett kifejlesztve. A DC101 gátolta a tumor-növekedést egérxenograft-modellben [11]. Mi több, egérmodellben tumorreszekciót követően a DC101 gátolta a metasztázisképződést [12]. Mivel a VEGFR-2-ellenes DC101 igazolta a terápiás várakozásokat [13–15], így került kifejlesztésre a teljesen humanizált ramucirumab, mivel a humán IgG-1 jóval kevésbé immunogén, mint a nem teljesen humanizált monoklonális antitestek, így a klinikai vizsgálatokban jobban tolerálhatók [16]. A DC101 20 µg/ml koncentrációban megfelelő terápiás hatást mutatott. Az állatkísérletek során a koncentráció-nadír (C_{min}) nem csökkent a 20 µg/ml érték alá, ezért a klinikai vizsgálatok számára is ezt a célkoncentrációt választották [17].

Fázis I–II vizsgálatok

Az első fázis I és dóziskereső vizsgálatot 25 betegen végezték, akik előrehaladott szolid tumorokban szenvedtek, és akik már kimerítették a standard kezelés összes lehetőségét. A dózisokat 2 mg/kg kezdő dózissal 16 mg/kg dóziséig emelték 7 lépésben (2 mg/kg, 4 mg/kg, 6 mg/kg, 8 mg/kg, 10 mg/kg, 13 mg/kg, 16 mg/kg). Egy adott beteg esetén a dózismelés nem volt megengedett. A maximális tolerálható dózissal a 13 mg/kg bizonyult hetente adva. A dózislimitáló toxicitás a grade 3 hypertensio kialakulása volt. A betegek több mint 25%-ában előforduló mellékhatások/tünetek (a ramucirumabtól való függésüket nem vizsgálták) a következők voltak: fáradtság (51,4%), fejfájás (51,4%), perifériás oedema (35,1%), hasmenés (35,1%), hányinger (32,4%), felső légúti infekció (32,4%), hasi fájdalom (29,7%), anorexia (29,7%), székrekedés (29,7%), orrvérzés (29,7%), proteinuria (29,7%), ízületi fájdalom (27,0%), köhögés (27,0%) és nehézlégzés (27,0%).

A farmakokinetikai vizsgálatok azt igazolták, hogy a ramucirumab clearance-e a 8 mg/kg dózissal telítődik, ami arra utal, hogy az összes VEGFR-2-receptor gátolva van ennél a dózissal. A preklinikai adatok alapján előre

meghatározott C_{min} -értéket (20 µg/ml) minden beteg esetén elérték. A standard dózissal a fentiek alapján a 8 mg/kg-ot választották, 60 perces infúzióban, kéthetente [18]. A biztonságosság megfelelő volt, grade 3 toxicitást néhány esetben észleltek, köztük a hypertenziót, mélyvénás trombózt, proteinuriát és hányást. Fontos, hogy már a fázis I vizsgálat során észleltek terápiás hatást. A 27 mérhető elváltozás követése során 4 betegnél (11%) észleltek parciális remissziót, ami 12 hétig tartott, komplett remisszió nem volt. A terápiás válaszok közül kettőt a 4 mg/kg dózissal (melanoma és gyomordaganat), egyet a 13 mg/kg dózissal (leiomyosarcoma) és egyet a 16 mg/kg dózissal (ováriumcarcinoma) észleltek. A többi 21 betegnél a stabil betegség volt az elért legjobb terápiás válasz. Egy másik fázis I vizsgálatban 14 beteget vizsgáltak. Itt a gyógyszert kéthetente adták 6–10 mg/kg dózisban. A szükséges minimum plazmakoncentrációt (C_{min}) ebben a vizsgálatban is minden beteg esetén elérték [19]. A ramucirumabmal összesen 7 fázis I vizsgálatot végeztek (NCT00793975, NCT00786383, NCT01005355, NCT01253525, NCT01515306, NCT01567163, NCT01634555), ezekben összesen 174 beteg vett részt. A fázis I vizsgálatokat az 1. táblázat foglalja össze.

1. táblázat | A fázis I vizsgálatok összefoglalása

	NCT00786383	NCT00793975	NCT01005355	NCT01253525	NCT01515306	NCT01567163	NCT01634555
N	25	37	15	6	A: 24; B: 16	22	29
Daganat	Előrehaladott szolid daganat	Előrehaladott szolid daganat	Előrehaladott szolid daganat	Adenocarcinoma	Előrehaladott szolid daganat	Előrehaladott szolid daganat	Szolid tumorok
Kezdő dózis	6 mg/ttkg	2 mg/ttkg, 2 hetente	6–8–10 mg/ttkg, 2 hetente, 6 hétig, 3 kohorsz-csoportban (3–6–6 beteg)	8 mg/ttkg, 1,15 nap + paclitaxel 80 mg/m ² , 1, 8, 15 nap; 28 napos ciklusokban	A: 1. ciklus paclitaxel 80 mg/m ² , utána R: 8 mg/ttkg, 1,15 nap + paclitaxel 80 mg/m ² , 1, 8, 15 nap 28 napos ciklusban; B: 1. ciklus R 8 mg/ttkg, utána, mint A-ban	1 ciklus docetaxel 75 mg/m ² , utána R: 10 mg/ttkg, docetaxel 75 mg/m ² 1 nap, 3 hetes ciklusokban	8 mg/ttkg + FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m ² , 5-FU 400 mg bolus, majd 2044 mg/m ² , 48 órán át, 2 hetes ciklusokban)
Dózismelés	6–8–10–15–20 mg/ttkg	2–4–6–8–10–13–16 mg/ttkg					
Maximális tolerálható dózis		13 mg/ttkg hetente					
Életkor	Medián 63,9 (29,5–79,5) év	Medián 58 (35–76) év	18–65 év, n = 13; >65 év, n = 2	átlagéletkor: 57,6 év	A: 18–65 év, n = 13; >65 év, n = 10; B: 18–65 év, n = 10; >65 év, n = 6	18–65 év, n = 14; >65 év, n = 8	18–65 év, n = 19; >65 év, n = 10
Megjegyzés	Az Amerikai Egyesült Államokban végezték	Az Amerikai Egyesült Államokban végezték	Japánban végezték	Japánban végezték	Az Amerikai Egyesült Államokban végezték	Az Amerikai Egyesült Államokban végezték	Az Amerikai Egyesült Államokban végezték

R = ramucirumab.

Egy fázis II vizsgálatba 164, előzetesen nem kezelt, előrehaladott nyelőcsődaganatban, gastrooesophagealis átmenet (GEJ-) daganatban és gyomorrákban szenvedő beteget vontak be. Valamennyi beteg módosított FOL-FOX-kezelésben részesült, és ramucirumabot (8 mg/kg) vagy placebót kaptak [20]. Az elsődleges végpont a PFS volt, a másodlagos az RR, OS és biztonságosság. Bár a betegségkontroll-ráta a ramucirumabkaron magasabb volt, mint a kontrollkaron (87% vs. 67%), sem a medián PFS (6,44 hónap vs. 6,74 hónap; HR: 0,98; 95% CI: 0,69–1,37), sem a medián OS (11,7 hónap vs. 11,5 hónap; HR: 1,08; 95% CI: 0,73–1,58) nem különbözött. További elemzések kimutatták, hogy a PFS a gyomor- és a GEJ-daganatban jelentősen magasabb volt. Mivel a nyelőcsődaganat ismertén nem igazán reagál az angiogenezis-inhibitorokra, ezért az oesophagusdaganatok bevonásával magyarázták a két kar közötti különbség hiányát.

Egy fázis II vizsgálatban 42, előrehaladott állapotú vagy metasztatikus primer májrákos beteg vizsgálati értékeit tanulmányozták. Az eredmény igen ígéretesnek tűnt (betegségkontroll-ráta 69%, medián PFS 4 hónap, OS 12 hónap). A vizsgálatba került betegek többségének májfunkciós értékei megfelelőek voltak. Amikor az értékelést a különböző alcsoportok szerint is elvégezték, azt észlelték, hogy a ramucirumabkezelés hatékonyabb volt a Child–Pugh B csoportban annál, mint amit a Child–Pugh A csoportnál észleltek (18 hónap vs. 4,4 hónap) [21].

Egy másik fázis II vizsgálat során a ramucirumab + paclitaxel + carboplatin kombinációs kezelés eredményeit értékelték első vonalban III/IVB stádiumú NSCLC-betegek esetén (n = 40) [22]. A vizsgálat kérdése az volt, hogy a ramucirumab hozzáadásával az első vonalú paclitaxel + carboplatin kombinációhoz el lehet-e érni a bevacizumab korábbi, hasonló vizsgálata során a 6 hónapos kontrollnál észlelt PFS-rátát. Az első napon a betegek először 10 mg/kg ramucirumabot kaptak iv. >60 perces infúzióban, majd paclitaxelt (200 mg/m² iv., >3 órás infúzióban), végül carboplatint (AUC 6, >30 perces infúzióban). A paclitaxel előtt a betegek premedikációban részesültek, például 6 és 12 órával az infúzió előtt orális 20 mg dexamethasont kaptak vagy ezzel egyenértékű iv. szteroidot az infúziót közvetlenül megelőzően, antihisztamint (H₁-antagonista) és antiemetikumot (például cimetidin 300 mg iv.). A ciklusokat – maximum 6 ciklusig – 21 naponta ismételték. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS-ráta volt 6 hónapnál, másodlagos végpontok a PFS, OS, objektív RR volt, ezenfelül tanulmányozták a vizsgált készítmény farmakokinetikáját és biztonságosságát, illetve a hatékonysággal összefüggést mutató biomarkereket kerestek. A betegek 59%-a ért el 6 hónapos PFS-t (95% CI: 41,3–72,9%), ez a bevacizumabos vizsgálatnál (ECOG-E4599 [23]) 55% volt. A medián PFS, medián OS és objektív RR a ramucirumab- és bevacizumabvizsgálatban a következők voltak: 7,85 (95% CI: 5,49–9,86) hónap, illetve 6,2 hónap; 16,85 (95% CI:

14,82–28,58) hónap, illetve 12,3 hónap; 55% (95% CI: 38,5–70,7%) és 35% voltak. Érdekes módon az FGFR-2-receptor gén single-nucleotide polimorfizmusa (rs2981582) szignifikáns korrelációt mutatott a teljes túléléssel. Mivel az eredmények a historikus kontrollal összevethetőek voltak, de a bevacizumabvizsgálattal ellentétben a ramucirumabkaron nem volt kezeléssel összefüggő halálozás, ezért a készítmény további fejlesztését javasolták a szerzők NSCLC első vonalú kezelésére.

Egy másik fázis II vizsgálatba előrehaladott, nem lap-hám NSCLC-daganatban szenvedő betegeket (n = 140) vontak be [24]. A vizsgálat során a betegeket 1:1 arányban randomizálták. Az A karon a betegek háromhetente maximum 6 ciklus cisplatin- vagy carboplatin + pemetrexed kezelésben részesültek, majd fenntartó kezelésként pemetrexedet kaptak. A B karon ugyanazt a kemoterápiát alkalmazták 10 mg/kg ramucirumabbal együtt, majd fenntartó kezelésként a betegek ramucirumabot + pemetrexedet kaptak. A vizsgálat elsődleges végpontja a PFS volt, ami az A és B karon 5,6 hónap, illetve 7,2 hónap volt (HR: 0,75; p = 0,132). A betegségkontroll-ráta már szignifikáns különbséget eredményezett: A kar = 70%, B kar = 86% (p = 0,031). A ramucirumab hozzáadása a kemoterápiához nem eredményezett nem várt mellékhatásokat. A leggyakoribb grade 3 mellékhatások a neutropenia, hányinger, hypertonia, hátfájás és fáradékonyság voltak.

Docetaxellel előkezelt mCRPC-ben végzett fázis II vizsgálatban (n = 132) hasonlították össze a ramucirumab (R) + mitoxantron (M) + prednisonon (P) hatását a cixutumumab (C) + MP-vel. A 21 napos ciklusban a ramucirumabot 6 mg/kg dózisban hetente adták. Medián cPFS R + MP-re 6,7 hónap (95%-os CI: 4,5–8,3) és C + MP-re 4,1 hónap (95%-os CI 2,2–5,6), és a medián OS 13 és 10,8 hónap volt a fenti sorrendben. A fáradtság volt a leggyakoribb nemkívánatos esemény. A nem hematológiai grade 3–4 nemkívánatos események incidenciája <10% volt mindkét karon. Kardiális diszfunkció 7,6%-ban jelentkezett a ramucirumabkaron [25].

A fázis II vizsgálatokat a 2. táblázat foglalja össze.

Fázis III vizsgálatok

Ez ideig gyomor- és GEJ-daganatok bevonásával két fázis III vizsgálatot végeztek, nevezetesen a REGARD (NCT00917384) és RAINBOW (NCT01170663) vizsgálatot. Az első vizsgálatban 355, a másodikban 655 beteg vett részt. A REGARD vizsgálatban a két kar ramucirumab (R) + BSC (best supportive care) és placebo (P) + BSC volt, 2:1 arányú randomizációval (R + BSC: 238 beteg, P + BSC: 117 beteg) [26]. A vizsgálatba azok a betegek léphettek be, akiknek az ECOG PS 0–1 volt, és 4 hónapon belül progrediáltak a metasztatikus első vonalú kezelést követően, vagy 6 hónapon belül az adjuváns 5-FU + platina kezelés után. A betegek kéthetente kapták a ramucirumabot 8 mg/kg dózisban. A vizsgálatban a betegek csak az egyik karon vehettek részt, a cross-

2. táblázat | A fázis II. vizsgálatok összefoglalása

N	164	42	40	140	132
Daganat	Előrehaladott nyelőcső, GEJ, gyomor	mHCC	NSCLC st. III/IVb	Előrehaladott, nem laphám NSCLC	mCRPC docetaxel után
Tx	mFOLFOX + R/P		TAX + CBP + R	Platina + PEM +/-R és fenntartó PEM +/-R	Mitoxantron + prednisolon + R/C
R-dózis	8 mg/ttkg		10 mg/ttkg	10 mg/ttkg	6 mg/ttkg hetente 21 napos ciklusban
Betegségkontroll-ráta	R 87% P 67%	R 69%		+R 86% -R 70%	
PFS	R 6,44 hó P 6,74 hó	4 hó	7,85 hó	+R 7,2 hó -R 5,6 hó	R 6,7 hó C 4,1 hó
OS	R 11,7 hó P 11,5 hó	12 hó	16,85 hó		R 13 hó C 10,8 hó
PFS-ráta			59% (6 hónapra vonatkoztatva)		
Objektív válaszarány			55%		

C = cixutumumab; P = placebo; PEM = pemetrexed; R = ramucirumab; TAX = paclitaxel; Tx = terápia.

3. táblázat | A fázis III vizsgálatok összefoglalása

	REGARD	RAINBOW	REACH	REVEL	RAISE
N	355	665	565	1253	
Daganat	Előrehaladott vagy metasztatikus gyomor/GEJ daganat	Metasztatikus vagy rekurrens gyomorrák	Előrehaladott HCC	mNSCLC	mCRC
Tx	2nd line BSC + R/P	2nd line TAX + R/P	2nd line R/P	2nd line docetaxel + R/P	2nd line FOLFIRI + R/P
R-dózis	8 mg/ttkg 2 hetente	8 mg/ttkg 2 hetente		10 mg/ttkg 3 hetente	
Betegségkontroll-ráta	R 49% P 23%	R 80% P 64%			
PFS	R 2,1 hó P 1,3 hó	R 4,4 hó P 2,8 hó		R 4,5 hó P 3 hó	R 7,7 hó P 4,5 hó
OS	R 5,2 hó P 3,8 hó	R 9,6 hó P 7,3 hó	R 9,2 hó P 7,6 hó	R 10,5 hó P 9,1 hó	R 13,3 hó P 11,7 hó
Objektív válaszarány		R 28% P 16%		R 23% P 14%	

P = placebo; R = ramucirumab; TAX = paclitaxel.

over terápiára (azaz a placebokarról a ramucirumabkarrá való kerülésre progresszió esetén) nem volt lehetőség. A vizsgálat elsődleges végpontja az OS volt. A medián OS az R + BSC karon 5,2 hónapnak, a P + BSC karon 3,8 hónapnak bizonyult ($p = 0,047$). A medián PFS időtartama ugyancsak szignifikáns eltérést mutatott (2,1 hónap *vs.* 1,3 hónap; HR 0,48; $p < 0,0001$). A terápia medián időtartama a két karon ugyancsak különböző volt (R + BSC 8 hét, P + BSC 6 hét). Az RR nem mutatott szignifikáns eltérést (R + BSC 3,4% *vs.* P + BSC 2,6%), a betegségkontroll-ráta azonban igen (R + BSC 49%, P + BSC 23%; $p < 0,0001$). Az alsóport-analízis valamennyi vizsgált stratumban (például testsúlycsökkenés

szerint, a primer tumor lokalizációja szerint) kimutatta a ramucirumabkezelés előnyét a placebóval szemben. Érdekes módon úgy tűnt, hogy a férfi betegek többet profitáltak a ramucirumabkezelésből, mint a nőbetegek. A HR a teljes túlélés szempontjából a férfiak és nők esetén a következők voltak: 0,67 (95% CI: 0,49–0,91), illetve 1,43 (95% CI: 0,85–2,40). A ramucirumab jól tolerálhatóan bizonyult, a legfontosabb mellékhatás a vérnyomás emelkedése (8%) volt (ez a BSC-karon 3%-nak bizonyult), grade 4 hypertonia nem volt. Az életminőség-vizsgálatok azt igazolták, hogy stabil állapot vagy javulás hathetes kezelést követően a ramucirumabkaron 34%, a placebokaron 13% volt. A vizsgálatban 182 beteg

volt 65 évesnél idősebb. A terápia hatékonysága a 65 évesnél fiatalabbak és idősebbek között nem különbözött (a túlélés szempontjából a HR: >65 év: 0,72 [95% CI: 0,4–1,1], illetve <65 év: 0,84 [95% CI: 0,61–1,17], $p = 0,56$). A PFS szintén nem különbözött az életkor függvényében. Annak ellenére, hogy az OS-eltérés a két kar között mindössze 1,4 hónap volt, a RAINBOW vizsgálat mégis áttörést jelentett, mivel ez az első vizsgálat, ami egy angiogenezis-gátló terápiai aktivitását kimutatta a teljes túlélés vonatkozásában GEJ-rák és előrehaladott gyomorrák esetén, mi több, ez volt az első vizsgálat, ami ebben az indikációban kimutatta egy célzott terápiai szer monoterápiai aktivitását.

A RAINBOW kettős vak, placebokontrollált vizsgálatban a randomizáció 1:1 arányban történt a két kar között ramucirumab + paclitaxel (R + P), illetve placebo + paclitaxel (P + P) [27]. Az első csoportba 330, a másodikba 335 beteget randomizáltak. A betegek az első vonalú 5-FU + platina kezelés kudarca után kerülhettek a vizsgálatba. A betegek a paclitaxelt (80 mg/m²) az 1., a 8. és a 15. napon kapták, a ramucirumab (8 mg/kg) az első napon került beadásra, majd azt követően kéthetente. A ciklusok 28 naposak voltak. A kezelést progresszióig, elfogadhatatlan toxicitásig vagy a bejegyzés visszavonásáig folytatták. A cross-over itt sem volt engedélyezett. A kezeléseket medián időtartama az R + P és P + P karon 18, illetve 12 hét volt. A medián OS az R + P, illetve P + P karon 9,6, illetve 7,3 hónap volt ($p = 0,0169$; HR = 0,8), a medián PFS pedig 4,4, illetve 2,8 hónapnak bizonyult ($p < 0,0001$; HR = 0,6). Ebben a vizsgálatban az objektív terápiai válaszarány (komplett remisszió + parciális remisszió) is szignifikáns különbséget mutatott (R + P: 28%, P + P: 16%; $p = 0,0001$), a betegségkontroll-ráta 80%, illetve 64% volt ($p < 0,001$). A legfontosabb mellékhatások a neutropenia, leukopenia, anaemia, hypertonia és fáradékonyság voltak. A grade 3–4 mellékhatások mintegy 20%-kal megemelkedtek a ramucirumab + paclitaxel kombinációban (82% vs. 63%). A legfontosabb grade 3–4 mellékhatások az R + P, illetve P + P karon a következők voltak: neutropenia 40,7% vs. 18,8%, leukopenia 17,4% vs. 6,7%, hypertonia 14,1% vs. 2,4%. A mellékhatások fokozódása azonban nem eredményezte a kezeléseket nagyobb arányú megszakítását a R + P karon, illetve a kezeléssel összefüggésbe hozható halálozás sem különbözött (4,0% vs. 4,6%). A COX regressziós analízis hét független prognosztikai faktort állapított meg a túlélés szempontjából: ázsiai rassz, ECOG PS 0, testsúlycsökkenés <10% az elmúlt három hónapban, kevés számú metasztázis, ascites hiánya, jól differenciált tumorhisztológia, előzetes gastrectomia [28]. A mellékhatások ellenére az R + P kezelés jól tolerálhatónak bizonyult. Az R + P kezelés megfelelő hatékonyságot mutatott ahhoz, hogy másodvonali terápiai opcióként számításba kerüljön. A ramucirumab az első angiogenezis-gátló, amit az FDA (Food and Drug Administration) 2014 áprilisában befogadott az előrehaladott gyomor- és GEJ-tumorkok kezelésére 5-FU + plati-

na kezelés progressziója után monoterápiában [29], illetve 2014. novemberben paclitaxellel kombinációban, másodvonalonban.

A fázis II eredménye alapján randomizált, placebo-kontrollos, kettős vak, multicentrikus fázis III vizsgálat indult primer, előrehaladott hepatocellularis carcinómában REACH néven (NCT01140347), másodvonalonban [30]. A vizsgálatban 565 beteg vett részt (27 ország 154 centrumában), akik az első vonalú sorafenibkezelés alatt vagy után progrediáltak vagy azt nem tolerálták. A randomizáció 1:1 arányban történt (283 beteg kapott ramucirumabot [R], 282 placebót [P]). A medián túlélés az R csoportban 9,2 (95% CI: 8,0–10,6) hónap, míg a P csoportban 7,6 (95% CI: 6,0–9,3) hónap volt (HR: 0,87; 95% CI: 0,72–1,05; $p = 0,14$). Új mellékhatást nem észleltek. A fázis III vizsgálat nem igazolta a fázis II alapján kialakult várakozásokat.

Egy másik fázis III vizsgálatban (REVEL) nem kissejtes metasztatikus tüdőrákban összehasonlították a ramucirumab (R) + docetaxel (D) kezelést ($n = 628$) a placebo (P) + docetaxel kezeléssel ($n = 625$), első vonalú platinaalapú terápiát követő progresszió után [31]. A betegek átlagéletkora 62 év volt. A betegek a docetaxelt (75 mg/m²) 3 hetente kapták. Érdekes módon az R-t ugyancsak háromhetente adták (10 mg/kg). Az elsődleges terápiai végpont az OS volt, a másodlagosak a PFS, objektív RR és szupportáció voltak. Az R + D csoport statisztikailag szignifikáns előnyt mutatott a P + D csoporttal szemben mind a medián OS (10,5 [95% CI: 9,5–11,2] hónap vs. 9,1 [95% CI: 8,4–10,0] hónap; HR: 0,86 [95% CI: 0,75–0,98]; $p = 0,024$), mind a medián PFS (4,5 [95% CI: 4,2–5,4] hónap vs. 3,0 [95% CI: 2,8–3,9] hónap; HR: 0,76 [95% CI: 0,68–0,86]; $p < 0,001$) vonatkozásában. Az objektív RR-értékek között ugyancsak szignifikáns különbség mutatkozott, R + D 23% (95% CI: 20–26), P + D 14% (95% CI: 11–17), $p < 0,001$. A REVEL vizsgálat alapján a ramucirumabot az FDA jóváhagyta 2014 decemberében a IV. stádiumú NSCLC-betegek másodvonali kezelésére [32]. Azoknak a betegeknek, akiknek a daganata EGFR- vagy ALK-mutáns, a ramucirumab előtt ezekre célzott kezelést kell kapniuk.

Fázis III vizsgálat történt metasztatikus vastag- és végbélrákban szenvedő betegeknél is (RAISE trial) [33]. A betegek ramucirumab- vagy placebokezelésben részesültek másodvonali FOLFIRI-kezeléssel együtt azt követően, hogy progrediáltak az első vonalú kezelés (bevacizumab, oxaliplatin és 5-FU) alatt vagy után. A ramucirumab + FOLFIRI szignifikáns módon hosszabb OS-t eredményezett, mint a placebo + FOLFIRI (13,3 vs. 11,7 hónap; HR: 0,84; 95% CI: 0,73–0,98; $p = 0,0219$). A PFS ugyancsak szignifikáns eltérést mutatott (7,7 vs. 4,5 hónap; HR: 0,79; 95% CI: 0,70–0,90; $p < 0,0005$).

A fázis III vizsgálatokat a 3. táblázat foglalja össze.

Jelenleg folyamatban lévő klinikai vizsgálatok

A gyomor- és nyelőcsődaganatot egyrészt magasabb dózistartományban monoterápiában, másrészt paclitaxellel kombinálva, harmadrészt nab-paclitaxellel együtt vizsgálják. Gyermeknekél refrakter szolid daganatokban monoterápiában, felnőtteknél előkezelt epeúti carcinómában, HCC-ben emelkedett AFP-érték esetén vizsgálják. Gyomor- és GEJ-adenocarcinoma esetén, NSCLC-ben, tranzicionális sejtes urothelialis carcinómában pembrolizumabbal kombinálva vizsgálják. Áttétes GEJ-adenocarcinoma esetén első vonalban ramucirumab + capecitabin + ciszplatin kombinációval folyik fázis III vizsgálat (RAINFALL). Előrehaladott daganatokban ramucirumab és LY2875358 kombinációval, mNSCLC-ben erlotinibbel, HCC-ben FOLFOX-4-gyel, urothelialis carcinómában platina utáni progresszióban docetaxellel, mCRC-ben bevacizumab utáni progresszióban cetuximab + irinotecan adásával együtt vizsgálják.

Következtetések

A gyomorrákban a ramucirumab befogadásáig nem volt standard másodvonalú kezelés, mivel a bevacizumab nem növelte a teljes túlélést. A REGARD és RAINBOW vizsgálatok egymást megerősítő eredményei alapján a ramucirumab-monoterápia és a paclitaxel + ramucirumab kezelés ezt a kérdést jelenleg megoldotta. A tüdődaganatokban mutatott eredmény bár pozitív, a klinikai relevancia azonban megkérdőjelezhető a közölt irányelvek alapján [34]. E szerint NSCLC esetén klinikailag relevánsnak tekinthető a túlélés szempontjából 2,5–4 hónap, a PFS szempontjából 3–4 hónap. A REVEL vizsgálatban a ramucirumab adása 1,4 hónapos OS-előnyt és 1,5 hónapos PFS-előnyt jelentett. Mivel azonban a ramucirumab pozitív hatása az NSCLC valamennyi szövettani típusában kimutatható volt (például a laphámtumorokon is), további tüdődaganatos vizsgálatok javasoltak.

A RAISE vizsgálat alapján vastag- és végbélrákban az OS-előny 1,6 hónap, a PFS-előny 3,2 hónap volt, ebből az OS-érték nem éri el az előző hivatkozásban megállapított klinikailag releváns értéket, míg a PFS igen. Bár mCRC-ben másodvonalú kezelésként ramucirumab és FOLFIRI kombináció jól tolerálható [35], azonban metasztatikus colorectalis carcinoma másodvonalú kezelésében a ramucirumab költséghatékonysága rosszabb, mint a bevacizumab vagy az aflibercept használata során (az OS-nyereség egyenként 1,4 hónap), ezért mCRC-ben alkalmazása nem gazdaságos. A bevacizumabot tartalmazó kombinációs sémával összehasonlítva a ramucirumabbal történő kezelés több mint kétszer költségesebb. Egy körülbelül 70 kg súlyú páciens egyhavi ramucirumab (kéthetente 8 mg/kg dózisban) kezelésének költsége körülbelül 2,2 millió forint [36].

Metasztatikus emlőrákban az eredmények negatívak voltak [37], csakúgy, mint metasztatikus veserákban (objektív RR 5,1%) [38], ismét bizonyítva, hogy ugyanazon tumorelleses gyógyszerre a különféle daganatok eltérő mértékben reagálnak.

A fentiek alapján a ramucirumab a gyomor- és GEJ-daganatok esetén a magyar betegek számára is elérhető kellene, hogy legyen. A tüdő laphámrákjaiban, mCRPC-ben és más daganatokban a további vizsgálatok fogják meghatározni a ramucirumab helyét és szerepét.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: T. A.: Irodalmi áttekintés, a dolgozat szövegének megírása, a táblázatok és ábrák kiegészítése. D. D.: A dolgozat szövegének kiegészítése, a táblázatok és az ábrák szerkesztése. A cikk végleges változatát a szerzők elolvasták és jóváhagyták.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Kerbel, R. S.: Tumor angiogenesis. *N. Engl. J. Med.*, 2008, 358(19), 2039–2049.
- [2] Holmes, K., Roberts, O. L., Thomas, A. M., et al.: Vascular endothelial growth factor receptor-2: structure, function, intracellular signalling and therapeutic inhibition. *Cell. Signal.*, 2007, 19(10), 2003–2012.
- [3] Hicklin, D. J., Ellis, L. M.: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J. Clin. Oncol.*, 2005, 23(5), 1011–1027.
- [4] Aprile, G., Bonotto, M., Ongaro, E., et al.: Critical appraisal of ramucirumab (IMC-1121B) for cancer treatment: from benchside to clinical use. *Drugs*, 2013, 73(18), 2003–2015.
- [5] Smith, N. R., Wedge, S. R., Pommier, A., et al.: Mechanisms that influence tumour response to VEGF-pathway inhibitors. *Biochem. Soc. Trans.*, 2014, 42(6), 1601–1607.
- [6] Lu, D., Jimenez, X., Zhang, H., et al.: Selection of high affinity human neutralizing antibodies to VEGFR2 from a large antibody phage display library for antiangiogenesis therapy. *Int. J. Cancer*, 2002, 97(3), 393–399.
- [7] Miao, H. Q., Hu, K., Jimenez, X., et al.: Potent neutralization of VEGF biological activities with a fully human antibody Fab fragment directed against VEGF receptor 2. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2006, 345(1), 438–445.
- [8] Spratlin, J. L., Mulder, K. E., Mackey, J. R.: Ramucirumab (IMC-1121B): a novel attack on angiogenesis. *Future Oncol.*, 2010, 6(7), 1085–1094.
- [9] Jayle, M., Smyth, E. C., Chau, I., et al.: Ramucirumab: successfully targeting angiogenesis in gastric cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2014, 20(23), 5875–5881.
- [10] Lim, Y. H., Odell, I. D., Ko, C. J., et al.: Somatic p.T771R KDR (VEGFR2) mutation arising in a sporadic angioma during ramucirumab therapy. *JAMA Dermatol.*, 2015, 151(11), 1240–1243.
- [11] Prewett, M., Huber, J., Li, Y., et al.: Antivascular endothelial growth factor receptor (fetal liver kinase 1) monoclonal antibody inhibits tumor angiogenesis and growth of several mouse and human tumors. *Cancer Res.*, 1999, 59(20), 5209–5218.
- [12] Franklin, M. C., Navarro, E. C., Wang, Y., et al.: The structural basis for the function of two anti-VEGF receptor 2 antibodies. *Structure*, 2011, 19(8), 1097–1107.

- [13] *Fong, G. H., Rossant, J., Gertsenstein, M., et al.*: Role of the Flt-1 receptor tyrosine kinase in regulating the assembly of vascular endothelium. *Nature*, 1995, 376(6535), 66–70.
- [14] *Witte, L., Hicklin, D. J., Zhu, Z., et al.*: Monoclonal antibodies targeting the VEGF receptor-2 (Flk1/KDR) as an anti-angiogenic therapeutic strategy. *Cancer Metastasis Rev.*, 1998, 17(2), 155–161.
- [15] *Brunns, C. J., Liu, W., Davis, D. W., et al.*: Vascular endothelial growth factor is an in vivo survival factor for tumor endothelium in a murine model of colorectal carcinoma liver metastases. *Cancer*, 2000, 89(3), 488–499.
- [16] *Clarke, J. M., Hurwitz, H. I.*: Targeted inhibition of VEGF receptor 2: an update on ramucirumab. *Expert Opin. Biol. Ther.*, 2013, 13(8), 1187–1196.
- [17] *Wadhwa, R., Taketa, T., Sudo, K., et al.*: Ramucirumab: a novel antiangiogenic agent. *Future Oncol.*, 2013, 9(6), 789–795.
- [18] *Spratlin, J. L., Cohen, R. B., Eadens, M., et al.*: Phase I pharmacologic and biologic study of ramucirumab (IMC-1121B), a fully human immunoglobulin G1 monoclonal antibody targeting the vascular endothelial growth factor receptor-2. *J. Clin. Oncol.*, 2010, 28(5), 780–787.
- [19] *Chiorean, E., Sweeney, C., Hurwitz, H., et al.*: Phase I dose-escalation study of the anti-VEGFR-2 recombinant human IgG1 MAb IMC-1121B administered every other week (q2w) or every 3 weeks (q3w) in patients (pts) with advanced cancers. *Mol. Cancer Therapeut.*, 2007, 6(11 Suppl.), B15.
- [20] *Yoon, H. H., Bendell, J. C., Braiteh, F. S., et al.*: Ramucirumab (RAM) plus FOLFOX as front-line therapy (Rx) for advanced gastric or esophageal adenocarcinoma (GE-AC): randomized, double-blind, multicenter phase 2 trial. 2014 ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(Suppl. 5), Abstract 4004.
- [21] *Zhu, A. X., Finn, R. S., Mulcahy, M., et al.*: A phase II and biomarker study of ramucirumab, a human monoclonal antibody targeting the VEGF receptor-2, as first-line monotherapy in patients with advanced hepatocellular cancer. *Clin. Cancer Res.*, 2013, 19(23), 6614–6623.
- [22] *Camidge, D. R., Berge, E. M., Doebele, R. C., et al.*: A phase II, open-label study of ramucirumab in combination with paclitaxel and carboplatin as first-line therapy in patients with stage IIIB/IV non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 2014, 9(10), 1532–1539.
- [23] *Sandler, A., Gray, R., Perry, M. C., et al.*: Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, 2006, 355(24), 2542–2550.
- [24] *Doebele, R. C., Spigel, D., Tehfe, M., et al.*: A phase 2 randomized open-label study of ramucirumab (IMC 1121B; RAM) in combination with first-line platinum-based chemotherapy in patients (pts) with recurrent or advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): final results from non-squamous (NSQ) pts. *J. Thorac. Oncol.*, 2013, 8, S290.
- [25] *Hussain, M., Rathkopf, D., Liu, G., et al.*: A randomised non-comparative phase II trial of cixutumumab (IMC-A12) or ramucirumab (IMC-1121B) plus mitoxantrone and prednisone in men with metastatic docetaxel-pretreated castration-resistant prostate cancer. *Eur. J. Cancer*, 2015, 51(13), 1714–1724.
- [26] *Fuchs, C. S., Tomasek, J., Yong, C. J., et al.*: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*, 2014, 383(9911), 31–39.
- [27] *Wilke, H., Muro, K., Van Cutsem, E., et al.*: Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2014, 15(11), 1224–1235.
- [28] *Wilke, H., Van Cutsem, E., Oh, S. C., et al.*: RAINBOW: A global, phase 3, randomised, double-blind study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in the treatment of metastatic gastric adenocarcinoma following disease progression on first-line platinum- and fluoropyrimidine-containing combination therapy: results of a multiple Cox regression analysis adjusting for prognostic factors. 2014 ASCO Annual Meeting. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(Suppl. 5), Abstract 4076.
- [29] *Poole, R. M., Vaidya, A.*: Ramucirumab: first global approval. *Drugs*, 2014, 74(9), 1047–1058.
- [30] *Zhu, A. X., Park, J. O., Ryou, B. Y., et al.*: Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 2015, 16(7), 859–870.
- [31] *Garon, E. B., Ciuleanu, T. E., Arrieta, O., et al.*: Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*, 2014, 384(9944), 665–673.
- [32] *Larkins, E., Sceapura, B., Blumenthal, G. M., et al.*: U.S. Food and Drug Administration approval summary: Ramucirumab for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer following disease progression on or after platinum-based chemotherapy. *Oncologist*, 2015, 20(11), 1320–1325.
- [33] *Tabernero, J., Yoshino, T., Cohn, A. L., et al.*: Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol.*, 2015, 16(5), 499–508.
- [34] *Ellis, L. M., Bernstein, D. S., Voest, E. E., et al.*: American Society of Clinical Oncology perspective: raising the bar for clinical trials by defining clinically meaningful outcomes. *J. Clin. Oncol.*, 2014, 32(12), 1277–1280.
- [35] *Yoshino, T., Yamazaki, K., Gotoh, M.*: Safety and pharmacokinetics of second-line ramucirumab plus FOLFIRI in Japanese patients with metastatic colorectal carcinoma. *Anticancer Res.*, 2015, 35(7), 4003–4007.
- [36] *Goldstein, D. A., El-Rayes, B. F.*: Considering efficacy and cost, where does ramucirumab fit in the management of metastatic colorectal cancer? *Oncologist*, 2015, 20(9), 981–982.
- [37] *Mackey, J. R., Ramos-Vazquez, M., Lipatov, O., et al.*: Primary results of ROSE/TRIO-12, a randomized placebo controlled phase III trial evaluating the addition of ramucirumab to first-line docetaxel chemotherapy in metastatic breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2015, 33(2), 141–148.
- [38] *Garcia, J. A., Hudes, G. R., Choueiri, T. K., et al.*: A phase 2, single-arm study of ramucirumab in patients with metastatic renal cell carcinoma with disease progression on or intolerance to tyrosine kinase inhibitor therapy. *Cancer*, 2014, 120(11), 1647–1655.

(Telekes András dr.,
Budapest, Maglódi út 89–91., 1106
e-mail: andras.telekes@bajcsy.hu)