

Co wiemy na temat farmakokinetyki i interakcji aksytynibu oraz ich wpływu na skuteczność leczenia raka nerkowokomórkowego?

What do we know about axitinib pharmacokinetics and interactions and their influence on the efficacy of renal cell carcinoma treatment?

Zuzanna Synowiec¹, Anna Jabłecka²

¹ Oddział Chemioterapii, Szpital Kliniczny Przemienienia Pańskiego w Poznaniu

² Zakład Farmakologii Klinicznej, Uniwersytet Medyczny w Poznaniu

Streszczenie

Aksytynib jest inhibitorem kinaz tyrozynowych, wysoce selektywnym wobec receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń. W 2012 roku został zatwierdzony do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Lek jest stosowany w dawce początkowej 5 mg przyjmowanej dwa razy na dobę z możliwością jej zwiększenia po spełnieniu kryteriów klinicznych. Lek charakteryzuje się liniową farmakokinetyką, krótkim biologicznym okresem półtrwania oraz dużą objętością dystrybucji. Jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 i 5, a wydalany poprzez układ wątrobowo-żółciowy. W badaniach klinicznych odnotowano dużą zmienność osobniczą w zakresie stężeń aksytynibu we krwi po przyjęciu tej samej dawki. Istnieją dane na temat związku pomiędzy ekspozycją na lek, a jego skutecznością oraz występującymi działaniami niepożądanymi. Z tego względu znajomość właściwości farmakokinetycznych leku, czynników na nie wpływających oraz interakcji leku jest bardzo istotna w praktyce klinicznej. (*Farm Współ 2016; 9: 78-87*)

Słowa kluczowe: rak nerki, aksytynib, farmakokinetyka, interakcje, skuteczność leczenia

Summary

Axitinib is a highly-selective tyrosine kinase inhibitor of vascular endothelial growth factor receptors. In 2012 it was approved for second-line treatment of advanced renal cell carcinoma. The drug is given at a starting dose of 5 mg twice daily. Patients who meet clinical criteria are allowed to have their dose increased. Axitinib has a linear pharmacokinetics, a short plasma half-life and a big volume of distribution. The drug is metabolized primarily by CYP 3A4/5 and eliminated via hepatobiliary excretion. A significant interindividual variability in the concentration of the drug in blood after the same dose was demonstrated in clinical trials. Moreover, there is some evidence about the relation between axitinib exposure and the efficacy of the treatment and adverse events. Because of that, information about axitinib pharmacokinetic parameters and factors affecting them is very important in clinical practice. (*Farm Współ 2016; 9: 78-87*)

Keywords: renal cell-carcinoma, axitinib, pharmacokinetics, interactions, treatment

Wstęp

Rak nerki stanowi ok. 2-3% nowotworów złośliwych występujących u ludzi dorosłych, a jego najczęstszym typem histologicznym jest rak ner-

kowokomórkowy (RCC, ang. renal cell carcinoma). W około 30% przypadków choroba jest rozpoznawana w IV stopniu zaawansowania klinicznego, a u ok. 30% pacjentów leczonych pierwotnie radykalnie docho-

dzi w późniejszym czasie do uogólnienia choroby. Obecność przerzutów odległych wymaga wdrożenia leczenia systemowego, a RCC jest nowotworem chemoopornym. Stosowanie cytostatyków można rozważać jedynie w rzadkich przypadkach zaawansowanego RCC o zróżnicowaniu mięsakowatym i wywodzącego się z kanalików zbiorczych [1-4].

Rak jasnokomórkowy (ccRCC – clear cell renal cell carcinoma) stanowi ok. 80% przypadków RCC [1]. Leki obecnie stosowane w leczeniu zaawansowanego RCC zostały zarejestrowane w większości przypadków do leczenia chorych z podtypem jasnokomórkowym lub z jego przeważającą komponentą ($\geq 50\%$ utkania). Należą one do grupy inhibitorów kinaz tyrozynowych (TKIs, ang. tyrosine kinase inhibitors), przeciwciał monoklonalnych oraz inhibitorów szlaku mTOR (ang. mammalian target of rapamycin). Jedynie w wyselekcjonowanych przypadkach stosuje się obecnie cytokiny. Przed wprowadzeniem leków ukierunkowanych molekularnie to właśnie immunoterapia była przez wiele lat głównym sposobem leczenia RCC [3-6]. Aksytnib został zarejestrowany przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA, ang. US Food and Drug Administration) do stosowania w II linii leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego na podstawie wyników badania III fazy AXIS [7].

Aksytnib (Inlyta®) to pochodna indazolowa. Lek jest inhibitorem kinaz tyrozynowych, silnym i wysoce selektywnym wobec receptorów dla czynnika wzrostu śródbłonna naczyń VEGFR 1-3 (ang. vascular endothelial growth factor receptor) [8,9]. Jego działanie inhibicyjne występuje już przy stężeniach subnanomolarnych, IC₅₀ (ang. half maximal inhibitory concentration; stężenie, przy którym następuje blokowanie 50% aktywności receptorów) wynosi 0,1-0,3 nM [5,9]. Aktywność leku wobec receptorów dla płytkopochodnego czynnika wzrostu (PDGF, ang. platelet-derived growth factor) oraz czynnika wzrostu komórek pnia (c-KIT) wykazana *in vitro* jest około 8 razy słabsza w porównaniu do aktywności wobec VEGFRs. Aksytnib łączy się selektywnie z wewnątrzkomórkowymi domenami VEGFR1-3 blokując ich autofosforylację. W ten sposób hamuje wewnątrzkomórkową transdukcję sygnału, a w efekcie negatywnie wpływa na przeżycie i proliferację komórek śródbłonna oraz ich zdolność do formowania naczyń [9,10].

Farmakokinetyka aksytnibu i czynniki na nią wpływające

Aksytnib charakteryzuje się liniową farmakokinetyką w zakresie dawek od 1 do 20 mg przyjmowanych dwa razy na dobę [11]. Biodostępność leku po podaniu doustnym wynosi 58%. Maksymalne stężenie aksytnibu we krwi (C_{max}) osiąga się po czasie (T_{max}) wynoszącym 2,5-4,1 godz. Okres biologicznego półtrwania ($t_{1/2}$) jest krótki, wynosi 2,5-6,1 godz., w związku z tym lek dawkowany jest dwa razy na dobę. Wiązanie aksytnibu z białkami osocza *in vitro* wynosi $> 99\%$ (w największym stopniu z albuminami, a w umiarkowanym stopniu z kwasną α_1 -glikoproteina). Średnie stężenie maksymalne w stanie stacjonarnym (C_{max}^{ss}) wynosi 27,8 ng/ml, a 24-godzinne AUC (ang. Area Under the Curve) 265 ng x h/ml. Objętość dystrybucji (V_d) aksytnibu jest duża, wynosi 160 l, a średni klirens leku 38l/h. Aksytnib jest metabolizowany w wątrobie (głównie przez CYP3A4/5, w mniejszym stopniu przez CYP1A2, CYP2C19 i UGT1A1). Wydalany jest w 30-60% z kałem (w tym 12% dawki w postaci niezmiennionej) i w 23% z moczem (brak leku w postaci niezmiennionej). Metabolitami leku są sulfotlenek i N-glukuronid, jednak *in vitro* wykazują odpowiednio 400- i 8000-krotnie mniejszą aktywność wobec VEGFR-2 w porównaniu z aksytnibem [8].

Poniżej przedstawiono wyniki badań klinicznych, których przedmiotem była analiza czynników mogących wpływać na farmakokinetykę aksytnibu. Ich znajomość jest istotna w celu optymalizacji skuteczności i bezpieczeństwa terapii.

▪ Jedzenie

Po raz pierwszy farmakokinetykę aksytnibu oceniano podczas badania I fazy (FIH, ang. first in human) przeprowadzonego na grupie 36 pacjentów z zaawansowaną chorobą nowotworową. Głównym celem badania było określenie maksymalnie tolerowanej dawki leku (MTD, ang. maximum-tolerated dose), którą ustalono na 5 mg przyjmowane dwa razy dziennie. Analiza farmakokinetyczna wykazała, że farmakokinetyka aksytnibu jest zmienna osobniczo. W podgrupie pacjentów, w której analizowano wpływ jedzenia na farmakokinetykę leku wykazano lepszą absorpcję aksytnibu (wyrażoną poprzez zwiększenie AUC₀₋₂₄ o 49%, wzrost C_{max} o 79% oraz skrócenie T_{max}) po przyjęciu go na czczo (po co najmniej 6 godz.) w porównaniu do przyjęcia go po posiłku, natomiast okres biologicznego półtrwania leku nie różnił się istot-

Tabela I. Czynniki oraz leki wpływające na farmakokinetykę aktytynibu
 Table I. Factors and drugs affecting axitinib pharmacokinetics

Czynnik	Wpływ na farmakokinetykę aktytynibu	Zalecenia
Na czczo vs. posiłek [12]	49% ↑AUC ₀₋₂₄ ; 79% ↑C _{max} ; ↓T _{max}	Przyjmowanie aktytynibu na czczo
Tłusty posiłek vs. na czczo [14]	Forma IV FCIR - 23% ↓AUC _{0-∞} ; 39% ↓C _{max}	Przyjmowanie aktytynibu z posiłkiem
Tłusty posiłek vs. na czczo [14] Umiarkowanie tłusty posiłek vs. na czczo [14]	Forma XLI FCIR - 19% ↑AUC _{0-∞} ; 11% ↑C _{max} Forma XLI FCIR - 10% ↓AUC _{0-∞} ; 16% ↓C _{max}	Przyjmowanie aktytynibu z posiłkiem lub bez
IPP (rabeprazol) [12]	5% ↓AUC ₀₋₂₄ ; 27% ↓C _{max}	Można stosować z aktytynibem
Umiarkowane zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh'a) [21]	2x ↑AUC _{0-∞} ; 28% ↑C _{max}	Zmniejszenie dawki początkowej aktytynibu do 2x2mg
Fenytoina [12]	10x ↓AUC ₀₋₂₄ i C _{max}	Unikać stosowania z aktytynibem
Ryfampicyna [17]	79% ↓AUC _{0-∞} ; 71% ↓C _{max}	Unikać stosowania z aktytynibem
Ketokonazol [22]	2x ↑AUC _{0-∞} ; 1,5x ↑C _{max} ;	Unikać stosowania z aktytynibem

AUC (area under the curve) - pole powierzchni pod krzywą; C_{max} - stężenie maksymalne; IPP - inhibitory pompy protonowej.

nie. Na podstawie uzyskanych wyników lek zarekomendowano do przyjmowania na czczo (tabela I) [12].

Pithavala i wsp. opisali dwa badania zaprojektowane celem oceny wpływu jedzenia na farmakokinetykę pojedynczej dawki 5 mg aktytynibu. Przeprowadzono je na grupach zdrowych ochotników stosując dwie różne formy polimorficzne leku oznaczone numerami IV i XLI. W pierwszym z badań zastosowano dostępną wówczas formę leku – tabletki IV FCIR (ang. film-coated immediate-release, powlekane o natychmiastowym uwalnianiu). Wyniki wykazały 23% zmniejszenie AUC_{0-∞} i 39% zmniejszenie C_{max} formy IV FCIR aktytynibu w grupie osób przyjmujących go z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, w porównaniu do grupy pozostającej na czczo na 10 godz. przed i 4 godz. po przyjęciu leku. Nie wykazano natomiast różnicy w farmakokinetyce leku po przyjęciu go z posiłkiem w porównaniu do pozostawania na czczo przez 2 lub 1 godz. przed i po przyjęciu leku. Lek w formie IV FCIR zarekomendowano do przyjmowania z posiłkiem ze względu na to, że niemożliwe jest pozostawanie na czczo przez tak samo długi czas przed poranną i wieczorną dawką. Ponadto pozwala to uniknąć wahań w stężeniu leku we krwi po porannej i wieczornej dawce [13,14]. Drugie badanie dotyczyło nowszej formy leku – XLI FCIR, która okazała

się bardziej stabilna termodynamicznie w porównaniu do IV FCIR. Ze względu na lepsze właściwości forma XLI FCIR została zarekomendowana do stosowania w dalszych badaniach. W tym badaniu zmiany w farmakokinetyce aktytynibu po przyjęciu go zarówno z wysokokalorycznym posiłkiem o dużej zawartości tłuszczu, jak i z posiłkiem o umiarkowanej zawartości tłuszczu w porównaniu do przyjęcia go na czczo (po całej nocy bez jedzenia) zostały uznane za nieistotne klinicznie, gdyż były mniejsze od obserwowanej w badaniach zmienności międzypersonicznej AUC i C_{max}. Zmiany AUC i C_{max} aktytynibu po przyjęciu go z posiłkami szczegółowo przedstawiono w tabeli I. Podsumowując wyniki obu badań, autorzy wykazali mniejszy wpływ jedzenia na formę XLI FCIR aktytynibu w porównaniu do formy IV FCIR [14]. Obecnie rekomenduje się przyjmowanie formy XLI FCIR leku z jedzeniem lub bez [8].

▪ Inhibitory pompy protonowej

Wpływ równoczesnego stosowania IPP (inhibitora pompy protonowej) na farmakokinetykę aktytynibu badano na przykładzie rabeprazolu (silnego IPP) podczas wspomnianego już badania I fazy (FIH). 6 pacjentów otrzymywało rabeprazol w dawce 20 mg przez 5 dni, trzy godziny przed przyjęciem porannej dawki aktytynibu. Analiza farmakokinetyczna wyko-

nana 5. dnia wykazała niższe wartości C_{max} , ale bez istotnego wpływu na AUC (tabela I). Zmiany całkowitej ekspozycji na aktytynib po przyjęciu rabeprazolu były minimalne. Ustalono, że stosowanie IPP w trakcie terapii aktytynibem nie powoduje istotnych klinicznie zmian w absorpcji leku, chociaż rozpuszczalność aktytynibu w wodzie jest zależna od pH i jest wyższa w pH kwaśnym [12].

▪ Czynniki osobnicze

W zbiorczych analizach wyników badań klinicznych I i II fazy przeprowadzonych zarówno na grupach zdrowych ochotników (383 pacjentów), jak i chorych na zaawansowanego RCC (181 pacjentów) i inne nowotwory złośliwe (26 pacjentów) określano wpływ czynników osobniczych na farmakokinetykę aktytynibu. Na podstawie uzyskanych wyników uznano, że zmienne takie jak płeć, wiek, masa ciała, rasa oraz polimorfizmy genetyczne enzymów metabolicznych UGT1A1*28 i CYP2C19 nie wpływają w sposób klinicznie istotny na farmakokinetykę aktytynibu i nie wymagają dostosowywania jego dawki [15,16].

Wyższa masa ciała skutkowałą zwiększeniem objętości dystrybucji, wywołując jednak tylko graniczne zmiany C_{max} , bez wpływu na całkowitą ekspozycję na aktytynib [15,16]. U pacjentów w wieku > 60 lat oraz należących do populacji japońskiej odnotowano zmniejszenie klirensu aktytynibu, odpowiednio o 21,3 i 24,9%, skutkujący zwiększeniem ekspozycji na lek u tych pacjentów, w porównaniu do pacjentów młodszych i należących do rasy kaukaskiej [15]. W badaniu oceniającym wpływ ryfampicyny na farmakokinetykę aktytynibu odnotowano niewielkie różnice w AUC i C_{max} pomiędzy zdrowymi ochotnikami należących do rasy kaukaskiej i japońskiej [17]. Autorzy kolejnej populacyjnej analizy, przeprowadzonej zarówno na grupie zdrowych ochotników, jak i pacjentach chorujących na mRCC, również nie wykazali różnic w farmakokinetyce aktytynibu u rasy kaukaskiej i azjatyckiej. Nie wykazano również, aby polimorfizmy genetyczne enzymów metabolicznych CYP3A5, CYP2C19 i UGT1A1 miały istotny wpływ na farmakokinetykę aktytynibu [18]. Z kolei w metaanalizie wyników 11 badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem zdrowych ochotników, nie stwierdzono statystycznie istotnego związku pomiędzy polimorfizmami genetycznymi enzymów CYP2C19, CYP3A4, CYP 3A5, UGT1A1 oraz transporterów tj. P-glikoproteina i OATP1B1, a ekspozycją

na aktytynib w grupie zdrowych ochotników. Żaden z analizowanych polimorfizmów nie zmieniał w istotnym stopniu farmakokinetyki aktytynibu [19].

▪ Zaburzenia czynności nerek

Układ moczowy nie bierze w istotny sposób udziału w eliminacji aktytynibu, a lek nie występuje w moczu w postaci niezmienionej. Wpływ niewydolności nerek na farmakokinetykę aktytynibu retrospektywnie opisali Chen i wsp. Wyniki analizy wykazały brak istotnych różnic w klirensie aktytynibu w zależności od czynności nerek. Farmakokinetyka aktytynibu była podobna u pacjentów z prawidłową i upośledzoną czynnością nerek. Ponadto autorzy wykazali, że upośledzona czynność nerek nie wpływa na tolerancję leczenia, a wyjściowa czynność nerek nie ma związku z częstością jej pogorszenia w trakcie leczenia. W grupie pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny 60-89ml/min) do ciężkich (klirens kreatyniny 15-29ml/min) zaburzeń czynności nerek nie jest konieczna modyfikacja początkowej dawki aktytynibu. Zaleca się rozpoczęcie leczenia w standardowej dawce 5mg przyjmowanych dwa razy dziennie. Leku nie badano u pacjentów z klirensiem kreatyniny < 15 ml/min [15,20].

▪ Zaburzenia czynności wątroby

Aktytynib w większości wydalany jest przez przewód pokarmowy. Wpływ zaburzeń czynności wątroby na farmakokinetykę aktytynibu po przyjęciu pojedynczej dawki leku 5 mg badano na grupie 24 pacjentów, w tym 8 z prawidłową funkcją wątroby, 8 z łagodnymi (klasa A w skali Child-Pugh) i 8 z umiarkowanymi (klasa B w skali Child-Pugh) zaburzeniami czynności wątroby. Wykazano, że łagodne zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na farmakokinetykę aktytynibu, podczas gdy u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby stwierdzono 2-krotny wzrost $AUC_{0-\infty}$ oraz wzrost C_{max} o ok. 28%. Takie wyniki wskazują na konieczność zmniejszenia dawki aktytynibu w przypadku wystąpienia umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby w trakcie leczenia aktytynibem [21]. U tych pacjentów zaleca się zmniejszenie początkowej dawki leku do 2 mg przyjmowanych dwa razy na dobę (tabela I) [8,16]. Leku nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby z uwagi na związane z mechanizmem działania aktytynibu zwiększone ryzyko krwawienia i koagulopatii w tej grupie pacjentów [21].

Ponadto w badanych grupach nie zaobserwowano wyraźnych zmian w stopniu wiązania aktytynibu przez białka. W badaniu zauważono trend wzrostu wartości AUC aktytynibu związany ze zmniejszeniem poziomu albumin oraz wzrostem wartości aminotransferazy alaninowej (ALT, ang. *alanine transaminase*), aminotransferazy asparaginowej (AST, ang. *aspartate transaminase*), bilirubiny oraz czasu protrombinowego (PT, ang. *prothrombin time*). Zależność taka nie osiągnęła jednak znamienności statystycznej. Słaba była również zależność pomiędzy wielkością niezwiązaną frakcji aktytynibu a poziomem albumin [21].

W każdej z badanych grup pojedyncza dawka 5 mg była dobrze tolerowana [21].

Interakcje

W trakcie badania FIH zauważono 10-krotne zmniejszenie wartości AUC_{0-24} i C_{max} aktytynibu we krwi u pacjentki, która rozpoczęła leczenia fenytoiną, będącą silnym induktorem enzymów CYP450 (tabela I). Skutkiem tej interakcji była szybka progresja choroby nowotworowej. Na tej podstawie zalecono niestosowanie silnych induktorów CYP3A4 oraz CYP1A2 w trakcie leczenia aktytynibem [12].

Wpływ silnego induktora (ryfampicyny) na farmakokinetykę aktytynibu, badano na grupie 40 zdrowych ochotników. Pacjenci otrzymywali ryfampicynę w dawce 600 mg dziennie przez 9 dni, a 8. dnia dodatkowo 5 mg aktytynibu. Analiza farmakokinetyczna wykazała zmniejszenie $AUC_{0-\infty}$ aktytynibu o 79%, a C_{max} o 71% (tabela I) [17]. W związku z tym do leczenia skojarzonego z aktytynibem zaleca się wybór leków niebędących induktorami CYP3A4 lub o minimalnym potencjale indukcyjnym. Jeśli konieczne jest stosowanie takiego induktora należy stopniowo zwiększać dawkę aktytynibu oraz monitorować pacjenta w celu wykrycia ewentualnych działań niepożądanych. Po zaprzestaniu stosowania induktora należy zmniejszyć dawkę aktytynibu [8,17].

Wpływ silnego inhibitora CYP3A4 na aktytynib zbadano na grupie 32 zdrowych ochotników. Przyjmowali oni doustnie 400 mg ketokonazolu dziennie przez 7 dni, a 4. dnia podawano im 5 mg aktytynibu. Analiza farmakokinetyczna wykazała 2-krotny wzrost wartości $AUC_{0-\infty}$ i 1,5-krotny C_{max} aktytynibu w trakcie równoczesnego stosowania ketokonazolu (tabela I). Z tego powodu zaleca się unikanie stosowania silnych inhibitorów CYP 3A4 w trakcie leczenia aktytynibem, z uwagi na ryzyko nasilenia działań

niepożądanych [22]. Zaleca się wybieranie leków bez wpływu lub o minimalnym potencjale hamującym wobec CYP3A4. Jeśli konieczne jest zastosowanie silnego inhibitora należy zmniejszyć dawkę aktytynibu o około połowę (do 2 mg przyjmowanych dwa razy dziennie). Po odstawieniu inhibitora CYP3A4 należy rozważyć powrót do wyjściowej dawki aktytynibu [8].

W tabeli II wymieniono inhibitory i induktory CYP3A4 przeciwwskazane w trakcie leczenia aktytynibem.

Nie wykazano istotnego wpływu palenia papierosów (rozważanego jako potencjalnego induktora CYP1A2) na farmakokinetykę aktytynibu. W grupie palących pacjentów wykazano jedynie 2% zwiększenie klirensu aktytynibu w porównaniu do pacjentów niepalących. Niemniej jednak wnioski wyciągnięto na podstawie małej grupy chorych, ponieważ tylko 19 pacjentów (co stanowi ok. 3%) z analizowanej grupy 590 było palaczami. Nie jest jasne znaczenie kliniczne palenia w trakcie leczenia aktytynibem [15].

Tabela II. Leki przeciwwskazane w trakcie terapii aktytynibem [8]

Table II. Drugs contraindicated during axitinib treatment [8]

Inhibitory CYP 3A4	Induktory CYP 3A4
Ketokonazol	Rifampicyna
Itrakonazol	Deksametazon
Klarytromycyna	Fenytoina
Erytromycyna	Karbamazepina
Atazanawir	Ryfabutyna
Indynawir	Ryfapentyna
Nafazodon	Fenobarbital
Nelfinawir	Dziurawiec (<i>hypericum perforatum</i>)
Rytonawir	
Sakwinawir	
Telitromycyna	
Grejfrut, sok z grejfruta	

Wpływ stężenia leku we krwi na skuteczność leczenia

Znajomość czynników wpływających na stężenie aktytynibu we krwi jest istotna z klinicznego punktu widzenia, ponieważ istnieją dane na temat jego związku z wynikami leczenia chorych na raka nerki oraz występującymi w trakcie terapii działaniami

niepożądanymi [15,23-26]. Ocena skuteczności leczenia przeciwnowotworowego z zastosowaniem leków ukierunkowanych molekularnie, w tym aksytynibu, możliwa jest po wykonaniu badania obrazowego np. tomografii komputerowej, zwykle dopiero po 3 miesiącach leczenia. W tym czasie pacjenci są narażeni na występowanie działań niepożądanych, a nie ma pewności czy leczenie będzie u nich efektywne.

W badaniach klinicznych analizowano związek stężenia aksytynibu we krwi z wynikami leczenia chorych na raka nerki. Ponadto z uwagi na mechanizm działania leku i wynikające z niego jedno z najczęściej występujących działań niepożądanych, jakim jest nadciśnienie tętnicze, rozważano zasadność stosowania wartości rozkurczowego ciśnienia tętniczego jako biomarkera skuteczności.

Retrospektywna analiza wyników 3 badań klinicznych II fazy [27-29] przeprowadzonych z udziałem 181 pacjentów chorych na mRCC wykazała, że wyższa ekspozycja na aksytynib i rozkurczowe ciśnienie tę-

tnicze (DBP, ang. diastolic blood pressure) były niezależnie powiązane z występowaniem dłuższej mediany czasu wolnego od progresji (PFS, ang. progression free survival), czasu całkowitego przeżycia (OS, ang. overall survival) oraz większym prawdopodobieństwem uzyskania częściowej odpowiedzi na leczenie (PR, ang. partial response) ocenianej na podstawie wyników kontrolnych badań obrazowych [15].

Odnotowano 1,5-krotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania PR przy wzroście wartości AUC o 100 hxng/ml, mierzonym pod koniec 4 tygodnia leczenia. Zależność była istotna statystycznie ($p < 0,0001$). W grupie pacjentów, u których AUC wyniosło ≥ 300 hxng/ml mediany PFS i OS były statystycznie istotnie dłuższe w porównaniu do pacjentów uzyskujących wartości niższe (tabela III). Wykazano również 1,6-krotny wzrost prawdopodobieństwa uzyskania PR przy wzroście wartości DBP o 10 mmHg i ta zależność również osiągnęła znamienność statystyczną ($p = 0,0042$). Również w grupie pacjentów, u których

Tabela III. Zależność pomiędzy ekspozycją na aksytynib lub wartościami DBP a wynikami leczenia
Table III. Relation between axitinib exposure or DBP and efficacy

	Linia leczenia	Marker	Wyniki leczenia
[15]	II (po cytokinach); II i kolejne (po sorafenibie)	AUC ≥ 300 h x ng/ml	PFS: 13,8 vs. 7,4 m-ca; $p = 0,003$ OS: 37,4 vs. 15,8 m-ca; $p < 0,001$
		DBP ≥ 90 mmHg	PFS: 14,6 vs. 7,8 m-ca; $p = 0,006$ OS: 29,5 vs. 18,5 m-ca; $p = 0,024$
[23]	II (po cytokinach)	C _{1-2h} 45,2-56,4 ng/ml oraz AUC 154-620 h x ng/ml	PFS: 28,3 vs. 7,5-11,8 m-ca OS: NE vs. 20,3-27,7 m-ca ORR: 81,8% vs. 16,7-53,8%
[25]	I	AUC 191-260 h x ng/ml	PFS: 19,4 vs. 11,5-13,9 m-ca
		AUC ≥ 200 ng/ml (grupa A)	PFS: 14,5 vs. 8,3m-ca
		Δ DBP ≥ 10 mmHg	PFS: 16,6 vs. 5,7 m-ca; $p < 0,001$
		Δ DBP ≥ 15 mmHg	PFS: 16,6 vs. 9,2 m-ca; $p = 0,031$
[26]	Po ≥ 1 linii leczenia z TKI	C _{min ss} ≥ 5 ng/ml	PFS: 13,7 vs. 4,7 m-ca; $p = 0,133$
	Aksytynib jako 1. TKI		PFS: 13,7 vs. 3,7 m-ca; $p = 0,069$

AUC (area under the curve) - pole powierzchni pod krzywą; DBP (diastolic blood pressure) - rozkurczowe ciśnienie tętnicze, Δ DBP - wzrost wartości DBP; C_{1-2h} - stężenie we krwi po 1-2 godz. od przyjęcia leku, C_{min^{ss}} - stężenie minimalne w stanie stacjonarnym; PFS (progression free survival) - czas przeżycia wolny od progresji; OS (overall survival) - czas całkowitego przeżycia, ORR (objective response rate) - wskaźnik obiektywnych odpowiedzi [procent pacjentów uzyskujących całkowitą lub częściową odpowiedź na leczenie ocenianą na podstawie wyników badań obrazowych zgodnie z kryteriami RECIST].

choć raz odnotowano wartość DBP ≥ 90 mmHg, mediany PFS i OS były statystycznie istotnie dłuższe (tabela III). Wyniki badania wykazały jednak słabą zależność pomiędzy wartościami DBP i AUC. Uznano, że związany z leczeniem wzrost DBP nie może być prostym wskaźnikiem wyższej ekspozycji na aksytynib [15]. W jednym z badań ujętych w/w analizie (leczenie zaawansowanego RCC opornego na cytokiny [27]) mierzono stężenie leku we krwi po 1-2 godz. od przyjęcia pierwszej dawki 5 mg w 1. cyklu terapii. Grupę 48 pacjentów podzielono na cztery podgrupy, w zależności od uzyskanego stężenia leku we krwi. Każda z podgrup liczyła od 12 do 13 pacjentów. W podgrupie 3., w której stężenie leku osiągnęło wartości od 45,2 do 56,4 ng/ml uzyskano lepsze wyniki leczenia (ORR, PFS i OS – tabela III) W 4. podgrupie pacjentów, w której stężenia aksytynibu we krwi były wyższe, częściej (w pierwszych 6 miesiącach leczenia) występowały działania niepożądane w stopniu ≥ 3 wg CTCAE (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*). Wartości AUC_{0-12h} wyznaczone dla każdej z podgrup nakładały się [23]. Należy jednak zwrócić uwagę, że w badaniu rejestracyjnym AXIS mediana PFS w grupie pacjentów otrzymujących aksytynib różniła się w zależności od leczenia zastosowanego w I linii (12,1 m-ca dla cytokin w porównaniu do 4,8 m-ca dla sunitynibu). Choć uważa się, że rak nerki jest wrażliwy na leczenie anty-VEGF pomimo niepowodzenia leczenia I linii z zastosowaniem tej grupy leków, to wynik terapii może być gorszy [7]. Obecnie standardem leczenia I linii chorych na mRCC, o korzystnym i pośrednim rokowaniu są inhibitory kinaz tyrozynowych (sunitynib, pazopanib), a cytokiny stanowią jedynie dodatkową opcję [5,6]. W związku z tym wyniki uzyskane w badaniu trudno przełożyć na największą populację aktualnie leczoną aksytynibem.

Wpływ wartości AUC oraz DBP na skuteczność leczenia analizowano również prospektywnie w badaniu II fazy [24], w którym wzięło udział 213 pacjentów wcześniej nieleczonych z powodu zaawansowanego RCC. Autorzy wyjaśniają, że lek badano w I linii, tak aby uniknąć czynników wynikających z wcześniej stosowanego leczenia, które mogłyby myląco wpływać na rezultaty badania [24].

Po 4 tygodniach leczenia w dawce 2 x 5 mg dziennie, pacjentów stosujących maksymalnie dwa leki hipotensyjne, u których przez 2 kolejne tygodnie nie występowały działania niepożądane w stopniu > 2 wg CTCAE i ciśnienie tętnicze (BP, ang. blood pressure)

wynosiło $\leq 150/90$ mmHg, randomizowano 1:1 do grup, w których zwiększano dawkę leku (w grupie A z zastosowaniem aksytynibu i w grupie B z zastosowaniem placebo). Pacjenci niespełniający kryteriów randomizacji stanowili grupę C i dalej otrzymywali lek w dawce podstawowej. Analiza farmakokinetyczna przeprowadzona 15. dnia 1. cyklu leczenia, na grupie 69 pacjentów, wykazała występowanie niższej ekspozycji na lek w grupach podlegających randomizacji (A i B), a wyższej w grupie C. Według autorów oznacza to, że zastosowane w badaniu kryteria kliniczne właściwie identyfikowały pacjentów z niższą ekspozycją na aksytynib. Ponadto analiza wykonana 15. dnia 2. cyklu wykazała wzrost ekspozycji na lek w grupie A [24].

W grupie A odnotowano wyższy wskaźnik obiektywnych odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate) niż w grupie B (54 vs. 34%; $p = 0,019$), ale nie uzyskano znaczącego statystycznie rezultatu w długości mediany PFS (14,5 vs. 15,7 m-ca; $p = 0,24$). W grupie C ORR wyniósł 59%, a mediana PFS 16,6 m-ca. Dawkę leku, z powodu działań niepożądanych, najczęściej zredukowano w grupie C, a więc osiągającej najwyższe wartości ekspozycji na lek. Spełnienie kryteriów klinicznych nie zawsze gwarantowało tolerancję leczenia w wyższej dawce, ponieważ 18% pacjentów z grupy A wymagało w późniejszym czasie jej zmniejszenia poniżej wcześniej tolerowanego poziomu, co skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na lek. Według autorów mogło to wpłynąć na brak różnicy w długości mediany PFS pomiędzy grupą A i B. Sugerują oni, że być może, aby zoptymalizować postępowanie należałoby stosować pośrednie dawki leku np. 2 x 6 mg dziennie [24].

Dalsza analiza wyników tego badania wykazała dłuższą medianę PFS u pacjentów, u których wartości AUC mieściły się w zakresie od 191 do 260 ng x h/ml. Ponadto w grupie A wykazano, że wyższe wartości AUC miały związek z osiąganiem obiektywnej odpowiedzi na leczenie. U pacjentów z grupy A osiągających wartości AUC ≥ 200 ng x h/ml odnotowano również dłuższą medianę PFS (tabela III). Takich zależności nie odnotowano w grupach B i C. Według autorów przyczyną mogą być czynniki zależne od pacjenta lub nowotworu wpływające na wartość prognozy terapeutycznej i wyniki leczenia, w związku z tym nie określono wartości optymalnej ekspozycji na aksytynib [25].

Wykazano również dłuższe mediany PFS i OS w grupie pacjentów, u których w trakcie leczenia nastąpił wzrost wartości DBP o ≥ 10 lub ≥ 15 mmHg (tabela III) [25]. Analiza wartości ciśnienia tętniczego i eks-

pozycji na lek przeprowadzona na grupie 62 chorych z tego badania wykazała, że istnieje związek pomiędzy wzrostem ekspozycji na lek, a wzrostem wartości DBP, ale nie jest on proporcjonalny. W związku z tym, że na wartość BP wpływają czynniki osobnicze tj. masa ciała, palenie papierosów, wywiad rodzinny, choroby nerek, nadnerczy czy tarczycy, wartość DBP nie powinna być stosowana jako jedyne kryterium dla dostosowania dawki aksytynibu. Zwiększanie dawki leku do momentu uzyskania wzrostu ciśnienia tętniczego nie jest dobrym sposobem do osiągnięcia wartości terapeutycznych ekspozycji na lek, gdyż wartość DBP nie jest prostym wskaźnikiem ekspozycji na aksytynib [30].

Należy zwrócić uwagę, że w opisanym badaniu lek stosowano w I linii, w której aksytynib nie otrzymał rejestracji. Wyniki leczenia pacjentów w II linii mogą być inne, ponieważ mediany PFS uzyskane w badaniu są dłuższe niż osiągnięte w badaniu rejestracyjnym AXIS (6,7 m-ca dla aksytynibu) [7]. Ponadto kryteria kwalifikujące do zwiększania dawki aksytynibu różniły się od obowiązujących zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego, wg której stosowanie leków hipotensyjnych jest czynnikiem wykluczającym [8]. Duża grupa pacjentów leczonych z powodu raka nerki aksytynibem przyjmuje leki hipotensyjne z powodu nadciśnienia tętniczego pierwotnego lub wywołanego wcześniejszym leczeniem sunitynibem, w związku z tym nie ma możliwości zwiększenia dawki leku. Z tego powodu wyniki leczenia pacjentów aktualnie leczonych aksytynibem mogą się różnić od uzyskanych w tym badaniu.

Tsuchija i wsp. przeprowadzili badanie na grupie 24 chorych na zaawansowanego RCC, które wykazało statystycznie istotną zależność pomiędzy minimalnym stężeniem aksytynibu w stanie stacjonarnym (C_{\min}^{ss}) mierzonym 7. dnia 1. cyklu leczenia, a odpowiedzią na leczenie ($p = 0,043$) i występowaniem nadciśnienia tętniczego ($p = 0,037$), niedoczynności tarczycy ($p = 0,024$) oraz białkomoczu ($p = 0,027$). W grupie pacjentów, u których stężenie leku wyniosło ≥ 5 ng/ml, zaobserwowano tendencję do uzyskiwania dłuższej mediany PFS, bez uzyskania znamienności statystycznej. Podobnie w podgrupie pacjentów, dla których aksytynib był pierwszym stosowanym lekiem z grupy TKI (tabela III) [26]. Wśród pacjentów, którzy zakończyli leczenie z powodu działań niepożądanych (6 osób), u 3, którzy doświadczyli ciężkich powikłań, zanotowano znacząco

wyższe stężenia aksytynibu we krwi (> 40 ng/ml) [31]. Autorzy wnioskują, że TDM (and. Therapeutic drug monitoring) może być użytecznym narzędziem stosowanym w celu określania właściwej dawki aksytynibu oraz prewencji ciężkich działań niepożądanych [26]. W tym badaniu uczestniczyli pacjenci wcześniej nieleczeni oraz otrzymujący wcześniej jedną lub więcej linii leczenia z zastosowaniem TKI, co wpływało na skuteczność terapii. Aby wyciągnąć wnioski na temat zastosowania TDM w leczeniu chorych na RCC aksytynibem potrzebne są dalsze badania.

Podsumowanie

Aksytynib jest lekiem, który wykazał aktywność w leczeniu zaawansowanego raka nerki. Ze względu na dane na temat związku skuteczności leczenia z ekspozycją na lek bardzo ważna jest znajomość czynników wpływających na farmakokinetykę leku oraz jego interakcji. Równoczesne zastosowanie substancji znacząco wpływających na stężenie aksytynibu we krwi może skutkować progresją choroby nowotworowej lub wystąpieniem nasilonych działań niepożądanych.

Aksytynib został zatwierdzony do stosowania w II linii leczenia. Z uwagi na wyselekcjonowane przypadki, w których aktualnie zaleca się stosowanie cytokin w I linii leczenia zaawansowanego RCC, głównym lekiem, po którym stosuje się aksytynib jest sunitynib. Jak pokazują wyniki badania AXIS zastosowanie leku z grupy TKI w II linii leczenia, po niepowodzeniu leczenia z zastosowaniem cytokin, daje lepsze wyniki niż po zastosowaniu sunitynibu. W opisanych badaniach nie analizowano związku ekspozycji na lek z wynikami leczenia w zależności od leczenia stosowanego w I linii.

Wyniki badań i praktyka kliniczna pokazują, że dostosowywanie dawki aksytynibu na podstawie kryteriów klinicznych, w tym wartości ciśnienia tętniczego nie jest idealnym wskaźnikiem pacjentów, którzy odniosą korzyść z leczenia. Wzrost wartości ciśnienia tętniczego nie może być stosowany jako wyłączny marker ekspozycji na lek. Być może połączenie standardowego postępowania z oceną ekspozycji na lek, pomogłoby uniknąć nasilonych działań niepożądanych i wynikających z nich przerw w leczeniu, które mogą niekorzystnie wpływać na całościowy wynik terapii. Konieczne są dalsze badania w celu identyfikacji czynników mogących ułatwiać optymalizację leczenia aksytynibem.

Konflikt interesów/ Conflict of interest

Brak/ None

Adres do korespondencji:

✉ Zuzanna Synowiec

Oddział Chemioterapii

ul. Szamarzewskiego 82/84; 60-568 Poznań

☎ (+48 61) 854 90 38

✉ e-mail: zuzannalsiak@gmail.com

Piśmiennictwo

1. Kozłowski W, Cierniak Sz, Waśniewska D. Współczesna diagnostyka patomorfologiczna raka nerki. W: Szczylik C, Wcisło G (red.). Rak nerki. Współczesna diagnostyka i terapia. Poznań: Termedia Wydawnictwa Medyczne; 2010. s. 57-73.
2. Hałoń A. Patologia raka nerki. W: Jassem J, Krzakowski M (red.) Nowotwory układu moczowo-płciowego. Praktyczny przewodnik dla lekarzy. Gdańsk: ViaMedica; 2013. s. 32-41.
3. Stelmach A, Wysocki PJ, Fijuth J, Potemski P. Rak nerki. W: Krzakowski M, Warzocha K (red.). Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych 2013 rok. Tom I. Gdańsk: ViaMedica; 2013. s. 369-377.
4. Wysocki PJ, Borkowski T. Nowotwory układu moczowo-płciowego. W: Krzakowski M, Potemski P, Warzocha K, Wysocki PJ (red.). Onkologia kliniczna. Tom II. Gdańsk: ViaMedica; 2015. s. 751-760.
5. Escudier B, Porta C, Schmidinger M i wsp. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014;25 Suppl 3:iii49-iii56.
6. Program leczenia raka nerki <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/programy-lekowe/>.
7. Rini B, Escudier B, Tomczak P i wsp. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931-9.
8. Charakterystyka produktu leczniczego Inlyta http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR__Product_Information/human/002406/WC500132188.pdf.
9. Mittal K, Wood L, Rini B: Axitinib in metastatic renal cell carcinoma. *Biol Ther.* 2012;2(1):5.
10. Hu-Lowe DD, Zou HY, Grazzini ML i wsp. Nonclinical antiangiogenesis and antitumor activities of axitinib (AG-013736), an oral, potent, and selective inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases 1, 2, 3. *Clin Cancer Res.* 2008;14(22):7272-83.
11. Chen Y, Tortorici MA, Garrett M i wsp. Clinical Pharmacology of Axitinib. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:713-25.
12. Rugo HS, Herbst RS, Liu G i wsp. Phase I trial of the oral antiangiogenesis agent AG-013736 in patients with advanced solid tumors: pharmacokinetic and clinical results. *J Clin Oncol.* 2005;23(24):5474-83.
13. Pithavala YK, Toh M, Mount J i wsp.: Effect of food on the pharmacokinetics of Axitinib (AG-013736) in healthy volunteers. Annual Meeting of the American Association of Cancer Research (AACR); San Diego, CA, 2008 Apr 12-16; Abstrakt.
14. Pithavala YK, Chen Y, Toh M i wsp.: Evaluation of the effect of food on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2012;70(1):103-12.
15. Rini BI, Garrett M, Poland B i wsp. Axitinib in metastatic renal cell carcinoma: results of a pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis. *J Clin Pharmacol.* 2013;53(5):491-504.
16. Garrett M, Poland B, Brennan M i wsp. Population pharmacokinetic analysis of axitinib in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77(3):480-92.
17. Pithavala YK, Tortorici M, Toh M i wsp.: Effect of rifampin on the pharmacokinetics of Axitinib (AG-013736) in Japanese and Caucasian healthy volunteers. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2010;65(3):563-570.
18. Chen Y, Suzuki A, Tortorici MA i wsp. Axitinib plasma pharmacokinetics and ethnic differences. *Invest New Drugs* 2015;33(2):521-32.
19. Brennan M, Williams JA, Chen Y i wsp. Meta-analysis of contribution of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes or transporters to axitinib pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68:645-55.
20. Chen Y, Rini BI, Motzer RJ i wsp.: Effect of Renal Impairment on the Pharmacokinetics and Safety of Axitinib. *Target Oncol.* 2016;11(2):229-34.
21. Tortorici MA, Toh M, Rahavendran SV i wsp. Influence of mild and moderate hepatic impairment on axitinib pharmacokinetics. *Invest New Drugs.* 2011;29:1370-80.
22. Pithavala YK, Tong W, Mount J i wsp. Effect of ketoconazole on the pharmacokinetics of axitinib in healthy volunteers. *Invest New Drugs.* 2012;30(1):273-81.
23. Rini BI, de La Motte Rouge T, Harzstark AL i wsp. Five-year survival in patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma treated with axitinib. *Clin Genitourin Cancer.* 2013;11(2):107-14.

24. Rini BI, Melichar B, Ueda T i wsp. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomised double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1233-42.
25. Rini BI, Melichar B, Fishman MN i wsp. Axitinib dose titration: analyses of exposure, blood pressure and clinical response from a randomised phase II study in metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol.* 2015;26(7):1372-7.
26. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N i wsp.: Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *Eur Urol Suppl* 2015; 14/2:e8.
27. Rixe O, Bukowski RM, Michaelson MD i wsp. Axitinib treatment in patients with cytokine-refractory metastatic renal-cell cancer: a phase II study. *Lancet Oncol.* 2007;8(11):975-984. Abstrakt.
28. Rini BI, Wilding G, Hudes G i wsp. Phase II study of axitinib in sorafenib-refractory metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2009;27(27):4462-8.
29. Tomita Y, Uemura H, Fujimoto H i wsp. Key predictive factors of axitinib (AG-013736)-induced proteinuria and efficacy: a phase II study in Japanese patients with cytokine-refractory metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer.* 2011;47(17):2592-602. Abstrakt.
30. Chen Y, Rini BI, Bair AH i wsp. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of 24-h diastolic ambulatory blood pressure changes mediated by axitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Clin Pharmacokinet.* 2015;54(4):397-407.
31. Tsuchiya N, Igarashi R, Suzuki-Honma N i wsp. Association of pharmacokinetics of axitinib with treatment outcome and adverse events in advanced renal cell carcinoma patients. *J Clin Oncol* 2015;suppl 7:abstr 506.