

# Zalecenia dotyczące pozarejestrowanego stosowania rapamycyny (Rapamune) w stwardnieniu guzowatym

## Recommendations for extralicense application of rapamycin in tuberous sclerosis

Sergiusz Józwiak<sup>1</sup>, Marek Mandra<sup>2</sup>, Wojciech Młynarski<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Klinika Neurologii, Epileptologii i Rehabilitacji Pediatrycznej, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie

<sup>2</sup>Klinika Neurochirurgii Dziecięcej, Wydział Zdrowia Publicznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>3</sup>Klinika Pediatrii, Onkologii, Hematologii i Diabetologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi.

### STRESZCZENIE

Stwardnienie guzowate jest genetycznie uwarunkowaną chorobą o częstości 1:6000 osób w populacji ogólnej. Do głównych objawów choroby należą padaczka oraz liczne nowotwory łagodne w nerek, mózgu, serca, wątroby oraz guzki siatkówki. Patomechanizm choroby polega na braku lub niedostatecznym hamowaniu szlaku mTOR, odgrywającego istotną rolę zarówno w nowotworzeniu, jak i w indukowaniu napadów padaczkowych. W ostatnich latach pojawiło się wiele doniesień o zastosowaniu inhibitorów szlaku mTOR- ewerolimus oraz rapamycyny w leczeniu stwardnienia guzowatego. Oba leki mają podobną skuteczność oraz profil bezpieczeństwa. O ile jednak w przypadku ewerolimus przeprowadzono zaślepione, randomizowane badania kliniczne prowadzące do rejestracji leku w leczeniu guzów angiomiolipoma nerek oraz podwysięłkowych gwiaździaków olbrzymiokomórkowych mózgu, o tyle rapamycyna takich badań nie posiada i jej stosowanie wymaga większej ostrożności. W niniejszych zaleceniach podjęto próbę przybliżenia tej problematyki lekarzom prowadzącym chorych na stwardnienie guzowate.

**Słowa kluczowe:** stwardnienie guzowate, szlak mTOR, rapamycyna

### ABSTRACT

Tuberous sclerosis (TS) is a genetically determined condition appearing with incidence of 1 in 6000 in general population. Among the main clinical manifestations of TS are epilepsy and multiple benign neoplasms in kidneys, brain, heart, liver and retina. Pathogenesis of the disease is caused by lack or insufficient inhibition of the mTOR pathway, which leads to the development of the tumors and induction of epileptic seizures. Last years brought multiple reports on the use of mTOR inhibitors – everolimus and rapamycin as a potential treatment in TS. Both have similar efficacy and safety profile. However only everolimus had its double-blind, randomized clinical trials, which led to the registration of the drug in renal angiomyolipomas and subependymal giant-cell astrocytomas in the brain. Rapamycin has not had such studies and its application requires special attention. These recommendations are an attempt to enlighten this issue to other specialists treating the patients with TS.

**Key words:** tuberous sclerosis, mTOR pathway, rapamycin

Stwardnienie guzowate jest genetycznie uwarunkowaną chorobą o częstości 1:6000 osób w populacji ogólnej. Do głównych objawów choroby należą padaczka oraz liczne nowotwory łagodne w nerek, mózgu, serca, wątroby oraz guzki siatkówki.

Patomechanizm choroby polega na braku lub niedostatecznym hamowaniu szlaku mTOR, odgrywającego istotną rolę zarówno w nowotworzeniu, jak i w indukowaniu napadów padaczkowych, co udowodniły prace z ostatnich kilku lat [1, 2].

Badania przedkliniczne i kliniczne nad zastosowaniem inhibitorów szlaku mTOR w stwardnieniu guzowatym doprowadziły w ostatnich 4 latach do wydania zgody przez FDA (USA) oraz EMA (Europa) na rejestrację jednego z inhibitorów szlaku mTOR, ewerolimus (Novartis), do stosowania w leczeniu guzów mózgu SEGA (podwysięłkowych gwiaździaków olbrzymiokomórko-

wych) oraz guzów nerek angiomiolipoma (AML) u chorych z tą jednostką chorobową. Odwracając podstawowy mechanizm prowadzący do występowania objawów chorobowych, inhibitory mTOR wykazują także korzystne działanie na inne objawy stwardnienia guzowatego, dla których ewerolimus nie ma rejestracji, m.in. na padaczkę oraz rosnące zmiany skórne.

Aktualnie są znane i stosowane w praktyce klinicznej 2 inhibitory szlaku mTOR: **ewerolimus** (Votubia, Afinitor firmy Novartis) posiadający rejestrację FDA i EMA do leczenia guzów SEGA (niezależnie od wieku pacjenta) i AML (u pacjentów powyżej 18 roku życia) w stwardnieniu guzowatym, oraz **sirolimus** (rapamycyna – Wyeth/Pfizer) stosowany w transplantologii oraz w onkologii (np. rak jasnokomórkowy nerki), ale nieposiadający rejestracji do stosowania w stwardnieniu guzowatym.

Pomimo braku rejestracji istnieje szereg publikacji dokumentujących korzystne działanie sirolimusu w leczeniu stwardnienia guzowatego, zwłaszcza w odniesieniu do guzów nerek, guzów mózgu (SEGA), oraz lekoopornych napadów padaczkowych.

Wskazane jest stosowanie leków zgodnie z ich rejestracją i w każdym przypadku, jeśli istnieje taka możliwość, u chorego ze stwardnieniem guzowatym i guzem SEGA lub AML należy dążyć do zastosowania leku zarejestrowanego. W sytuacjach, które nie są objęte rejestracją leku, lub gdy zastosowanie leku zarejestrowanego nie jest możliwe z innych przyczyn (brak tolerancji, inne), można rozważyć zastosowanie leku niezarejestrowanego, biorąc pod uwagę dane dotyczące jego skuteczności i bezpieczeństwa dostępne w literaturze.

### 1. GUZY NEREK.

Jedynym zarejestrowanym do stosowania w AML związanym ze stwardnieniem guzowatym inhibitorem mTOR jest ewerolimus. Zgodnie z charakterystyką produktu, wskazaniem do tego leczenia są guzy AML nerek, u dorosłych pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, którzy wymagają leczenia, ale nie jest u nich konieczne pilne leczenie chirurgiczne.

Należy jednak zauważyć, że istnieje również grupa dzieci, które leczenia z powodu AML wymagają. Grupa ta nie jest objęta rejestracją ewerolimusu.

Aktualnie istnieją w piśmiennictwie opisy kliniczne oraz kilka zainicjowanych przez badaczy badań potwierdzających skuteczność sirolimusu w leczeniu guzów AML [3].

Pierwszym większym badaniem było badanie u 25 chorych z guzami AML, którzy otrzymywali lek przez pierwszych 12 miesięcy. W tym czasie stwierdzono zmniejszenie guza średnio do 53% jego pierwotnej objętości. W czasie kolejnych 12 miesięcy obserwacji bez leku guzy odrosły średnio do 86% pierwotnej objętości sprzed badania [4].

W nierandomizowanym badaniu II fazy Davies i wsp. wykazali zmniejszenie guzów AML na leczeniu sirolimusem u wszystkich 16 chorych, w tym u 8, o co najmniej 30% [5].

Cabrera-Lopez i wsp. [6] w dwuletnim, prospektywnym, niezaślepionym badaniu II/III fazy u 17 chorych powyżej 10 r.ż. leczonych sirolimusem wykazali zmniejszenie guzów AML (o co najmniej 50%) u 59% pacjentów.

Przegląd piśmiennictwa dotyczącego skuteczności sirolimusu w guzach AML opublikowali ostatnio Peng i wsp. [7].

### 2. GUZY MÓZGU SEGA

Jedynym inhibitorem mTOR zarejestrowanym do stosowania w guzach SEGA, związanym ze stwardnieniem guzowatym jest ewerolimus. Zgodnie z charakterystyką produktu, wskazaniem do tego leczenia są guzy SEGA u pacjentów ze stwardnieniem guzowatym, niezależnie od wieku, którzy wymagają leczenia, ale nie mogą być skutecznie leczeni chirurgicznie.

W sytuacjach, gdy nie jest możliwe zastosowanie leku zarejestrowanego, można rozważyć zastosowanie sirolimusu, w stosunku do którego istnieją opublikowane dane na temat skuteczności i bezpieczeństwa w leczeniu guzów SEGA związanych ze stwardnieniem guzowatym.

Pierwszą publikacją nt. leczenia guzów mózgu SEGA sirolimusem przedstawili Franz i wsp. [8]. Wykazali oni zmniejszenie guzów SEGA u wszystkich 5 chorych leczonych rapamycyną. Po przerwaniu leczenia obserwowano odrost guza. Ponowne włączenie powodowało ponowny regres wielkości nowotworu. Aktualnie pacjenci kontynuują leczenie rapamycyną. Jest to najdłużej leczona grupa chorych z guzami SEGA leczona inhibitorami mTOR. Czas obserwacji przekracza 8 lat (dane niepublikowane od autora).

W piśmiennictwie istnieje szereg opisów klinicznych i jedno niezaślepienie badanie porównujące skuteczność sirolimusu i everolimusu na kilkusobowej grupie chorych z guzami SEGA. Autorzy nie stwierdzili istotnych różnic w skuteczności oraz bezpieczeństwie między lekami [9].

### 3. LECZENIE PADACZKI

Nie ma dotychczas żadnego zarejestrowanego dla tego wskazania inhibitora mTOR, istnieje jednak wiele danych wskazujących na korzystny wpływ leczenia ewerolimusem lub rapamycyną na kontrolę napadów w padaczce związanej ze stwardnieniem guzowatym.

Badania na zwierzętach, jak również badania ludzkich ognisk padaczkorodnych wskazują, że zaburzenia aktywności szlaku mTOR występujące w stwardnieniu guzowatym wiążą się z nieprawidłowym przekazywaniem GABAergicznym i są przyczyną padaczki obserwowanej u 80-90% chorych z tym zespołem [10, 11].

W otwartych badaniach klinicznych ewerolimusu udokumentowano już skuteczność tego inhibitora mTOR w padaczce w stwardnieniu guzowatym [12], a obecnie prowadzone są wieloośrodkowe, zaślepienie, randomizowane badania tego leku w padaczce lekoopornej (badanie EXIST3, Novartis).

W odniesieniu do sirolimusu potwierdzono tego typu działanie w badaniach na zwierzętach [1, 13] i na niewielkich grupach pacjentów [9, 14], ale nie prowadzono dotychczas żadnych dużych, randomizowanych badań klinicznych.

Należy podkreślić, że w czasie prowadzonych u chorych ze stwardnieniem guzowatym kuracji inhibitorami mTOR podawanymi doustnie z powodu guzów nerek i mózgu dokumentuje się skuteczność tego typu leczenia także w stosunku wielu innych objawów stwardnienia guzowatego [15].

Zarówno w przypadku stosowania w guzach mózgu, jak i nerek, dowiedziono niezbicie, że przerwanie leczenia inhibitorem mTOR prowadzi do odrostu guza. Z tego względu leczenie inhibitorem mTOR powinno być podejmowane u tych chorych u których jest to konieczne, i będzie prowadzone być może przez wiele lat.

### Praktyczne uwagi dotyczące stosowania rapamycyny (Sirolimusu/Rapamune) w stwardnieniu guzowatym

**Dawkowanie:** Leczenie rapamycyną prowadzi się nie tyle w oparciu o ściśle określoną dawkę, co o utrzymywane stężenie leku we krwi. Z tego względu musi być prowadzona kontrola stężenia leku. Badania te należy wykonywać często, początkowo co tydzień, następnie co 2 tygodnie.

Zazwyczaj leczenie rozpoczyna się od dawki 0,5mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała, aby osiągać poziom stężenia leku we krwi 3-6ng/ml. W przypadku braku skuteczności dawkę można podnieść do osiągnięcia stężenia leku we krwi 6-10ng/ml. Może to się wiązać ze zwiększonym ryzykiem objawów ubocznych leku, przy czym należy pamiętać, że w transplantologii utrzymywane stężenie leku we krwi wynosi 10-20ng/ml.

**Obserwowane objawy uboczne:** Najczęstszym objawem ubocznym leczenia inhibitorami mTOR są stany zapalne i owrzodzenia jamy ustnej. Objaw ten występuje w przebiegu leczenia u około 70-80% chorych. W zależności od stopnia zaawansowania owrzodzeń może być konieczne zmniejszenie dawki leku, lub czasowe przerwanie jego podawania. Jeśli owrzodzenia zmusiły do przerwania leczenia, zazwyczaj można je podjąć po wyleczeniu, ale należy rozważyć zmniejszenie dawki leku.

W czasie leczenia należy początkowo co 2 tygodnie, a następnie raz na 2-3 miesiące wykonywać kontrolne badania morfologii krwi obwodowej, transaminaz, lipidogramu i stężenia fibrynogenu. W razie wystąpienia istotnych odchyleń w zakresie liczby białych krwinek, lub innych, należy rozważyć czasowe odstawienie leku, lub zmniejszenie jego dawki. W każdym przypadku stwierdzenia hiperlipemii należy zalecać pacjentom przestrzeganie diety hipolipemizującej.

Infekcje, w tym infekcje dróg oddechowych, występowały u poniżej 20 chorych. W razie wystąpienia, szczególnie u dzieci, infekcji z gorączką również należy rozważyć czasowe odstawienie leku, i/lub zmniejszenie jego dawki.

W czasie leczenia nie powinno się stosować żywych szczepionek. W przypadku konieczności zabiegu chirurgicznego trzeba na około tygodnia przed planowanym zabiegiem odstawić leczenie sirolimusem i można rozpocząć ponownie po wygojeniu rany. Więcej patrz: Bissler i wsp. [4].

### UWAGI KOŃCOWE

Aktualnie, ewerolimus jest inhibitorem mTOR posiadającym randomizowane badania w guzach mózgu i nerek w stwardnieniu guzowatym. Przytoczone w powyższej opinii liczne prace wskazują, że charakteryzując się jednakowym mechanizmem działania, zarówno ewerolimus, jak i rapamycyna wykazują podobną skuteczność kliniczną oraz podobny profil bezpieczeństwa.

Należy podkreślić, że w przypadku równej dostępności obu inhibitorów mTOR, zgodnie z zasadami Dobrej Praktyki Klinicznej, należy bezwzględnie stosować preparaty posiadające rejestrację w tym wskazaniu. Opiekunowie prawni i/lub pacjent w wieku >16 lat powinni pisemnie wyrazić zgodę na leczenie lekiem poza wskazaniami rejestracyjnymi. Należy również rozważyć uzyskanie zgody komisji bioetycznej na takie postępowanie. Stosowanie leku posiadającego refundację, ale nie zarejestrowanego w danym wskazaniu, nie zwalnia lekarza z odpowiedzialności cywilnej za ewentualne działania uboczne leku. Z tego względu zaleca się by stosowanie pozarejestryjne inhibitorów mTOR odbywało się w ośrodkach referencyjnych, posiadających doświadczenie w leczeniu stwardnienia guzowatego.

Przedstawione w niniejszym opracowaniu uwagi na temat stosowania rapamycyny w stwardnieniu guzowatym mają za zadanie pomóc w prowadzeniu leczenia, jednak zawsze bezpośrednią odpowiedzialność za stosowane leczenie ponosi lekarz prowadzący.

### PIŚMIENNICTWO:

- [1] Zeng LH, Xu L., Gutmann DH i wsp. Rapamycin prevents epilepsy in a mouse model of TSC. *Ann.Neurol.*, 2008; 63(4): 444-53.
- [2] Curatolo P, Bombardieri R., Jozwiak S., Tuberous sclerosis, *Lancet*, 2008; 372: 657-68.
- [3] Wienecke R., Fackler I., Linsenmaier U., i wsp.. Antitumoral activity of rapamycin in renal angiomyolipoma associated with tuberous sclerosis complex. *Am.J.Kidney Dis.*, 2006; 48(3): e27-29.
- [4] Bissler JJ, McCormack FX, Young LR, i wsp. Sirolimus for angiomyolipoma in tuberous sclerosis complex or lymphangioleiomyomatosis. *NEJM*, 2008; 358(2): 140-151.
- [5] Davies DM, deVries PJ, Johnson SR., i wsp. Sirolimus therapy for angiomyolipoma in tuberous sclerosis and sporadic lymphangioleiomyomatosis: a phase 2 trial. *Clin.Cancer Res*, 2011; 17(12): 4071-4081.
- [6] Cabrera-Lopez C., Marti T, Catala V. i wsp. Assessing the effectiveness of rapamycin on angiomyolipoma in tuberous sclerosis; a two years trial. *Orphanet J.Rare Dis.*, 2012; 7:87.
- [7] Peng ZF., Yang L., Wang TT, i wsp. Efficacy and safety of sirolimus for renal angiomyolipoma in patients with tuberous sclerosis complex or sporadic lymphangioleiomyomatosis: a systematic review. *J. Urol.*, 2014; 2014;192(5):1424-30.
- [8] Franz D., Leonard J., Tudor C i wsp. Rapamycin causes regression of astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *Ann Neurol*, 2006; 59(3): 490-493.
- [9] Cardamone M., Flanagan D., Mowat D., i wsp. Mammalian target of rapamycin inhibitors for intractable epilepsy and subependymal giant cell astrocytomas in tuberous sclerosis complex. *J.Pediatrics*, 2014; 164: 1195-1200.
- [10] Fu C., Cawthon B., Clinkscales W., i wsp. GABAergic interneuron development and function is modulated by the TSC1 gene. *Cerebral Cortex* 2012; 22: 2111-9.
- [11] Taki MM, Harada M., Mori K., i wsp.. High gamma-aminobutyric acid level in cortical tubers in epileptic infants with tuberous sclerosis complex measured with the MEGA- editing J-difference method and a 3-Tesla clinical MRI instrument. *NeuroImage* 2009; 47: 1207-14.

- [12] Krueger DA, Care MM, Holland K., i wsp. Everolimus for subependymal giant-cell astrocytomas in tuberous sclerosis. *NEJM*, 2010; 363(19): 1801-11.
- [13] Raffo E., Coppola A., Ono T., i wsp. A pulse rapamycin therapy for infantile spasms and associated cognitive decline. *Neurobiol. Dis.*, 2011; 43(2): 322-29.
- [14] Muncy J., Butler LJ, Koenig MK, Rapamycin reduces seizure frequency in tuberous sclerosis complex. *J.Child Neurol*, 2009; 24: 477.
- [15] Kotulska K, Borkowska J., Józwiak S., Possible prevention of tuberous sclerosis complex. *Pediatrics*, 2013; 132(1): e 239-42.

**Address:**

Sergiusz Józwiak, Klinika Neurologii, Epileptologii i Rehabilitacji Pediatrycznej, Instytut Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka w Warszawie,  
e-mail: sergiusz.jozwiak@gmail.com