

Kombinace axitinib s avelumabem v léčbě metastatického karcinomu ledviny

Igor Richter^{1,2,3}, Adrián Hraboš⁴, Josef Dvořák², Sofya Al-Samsan¹, Jiří Bartoš¹, Vladimír Šámal⁵

¹Onkologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

²Onkologická klinika 1. LF UK a Fakultní Thomayerova nemocnice, Praha

³Fakulta zdravotnických studií, Technická univerzita Liberec

⁴Kardiologická a interní ambulance, Praha

⁵Urologické oddělení, Krajská nemocnice Liberec, a. s.

Incidence karcinomu ledviny (Renal cell carcinoma – RCC) v České republice patří celosvětově mezi nejvyšší. V léčbě metastatického RCC (mRCC) lze individuálně zvážit i metody lokální léčby, nicméně dominantní postavení má systémová onkologická léčba, která v poslední době prochází významným rozvojem. Největšího významu dosáhla cílená léčba a imunoterapie spočívající v inhibici receptoru PD1 (programmed cell death protein 1) a jeho ligandu (PD-L1) nebo v inhibici CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4). Podobně jako u jiných onkologických onemocnění, i v případě mRCC, má zásadní význam výběr léčby první linie. Současným trendem je podání kombinované léčby. Ta může kombinovat cílenou terapii s imunoterapií, případně podání kombinované imunoterapie. Problémem výběru optimálního léčebného postupu je skutečnost, že zatím nemáme k dispozici jasně definované prognostické či prediktivní biomarkery použitelné v běžné klinické praxi. Na podkladě klinických nálezů a laboratorních výsledků je nutno před zahájením systémové léčby nemocné s mRCC stratifikovat do prognostických skupin. Jednou z možností je kombinace inhibitoru tyrozinkinázového receptoru (TKI) axitinibu s anti PD-L1 protilátkou avelumabem. Klinická studie 3. fáze JAVELIN Renal 101 hodnotila přínos kombinované léčby axitinib + avelumab ve srovnání se standardní léčbou sunitinibem v první linii mRCC se světlobuněčnou složkou u 886 pacientů. Studie prokázala významné prodloužení přežití bez známek progresu (PFS) u pacientů léčených kombinací axitinib + avelumab, jak v celé populaci, tak v populaci s expresí PD-L1. Celkové přežití (OS) zatím prodlouženo nebylo, i vzhledem k nezralosti dat. Aktuálně lze kombinaci avelumab + axitinib v ČR podat u pacientů s mRCC v první linii v dobré prognostické skupině.

Klíčová slova: karcinom ledviny, metastázy, avelumab, axitinib, cílená léčba, imunoterapie.

Avelumab plus axitinib combination in treating metastatic renal cell carcinoma

The incidence of renal cell carcinoma (RCC) in the Czech Republic is among the highest worldwide. In the treatment of metastatic RCC (mRCC), even methods of local therapy can be considered individually; however, systemic cancer therapy has a dominant role and has recently made significant advances. Targeted therapy and immunotherapy consisting in the inhibition of PD1 (programmed cell death protein 1) receptor and its ligand (PD-L1) or in CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4) inhibition have reached the greatest importance. In the case of mRCC, similar to other cancer diseases, the choice of first-line treatment is of major importance. The current trend is administration of combination therapy. This can involve combined targeted therapy and immunotherapy and/or the administration of combination immunotherapy. The choice of optimal therapeutic strategy is complicated by the fact that, as yet, there are no clearly defined prognostic or predictive biomarkers utilizable in routine clinical practice. On the basis of clinical findings and laboratory results, it is necessary to stratify patients with mRCC into prognostic groups prior to initiation of systemic treatment. One of the options is the combination of the tyrosine kinase receptor inhibitor (TKI) axitinib with the anti-PD-L1 antibody avelumab. The phase 3 JAVELIN Renal 101 clinical trial evaluated the benefit of combination therapy with avelumab plus axitinib in comparison with a standard treatment with first-line sunitinib for mRCC with a clear cell component in 886 patients. The trial has shown a significant improvement in the progression-free survival (PFS) in patients treated with the

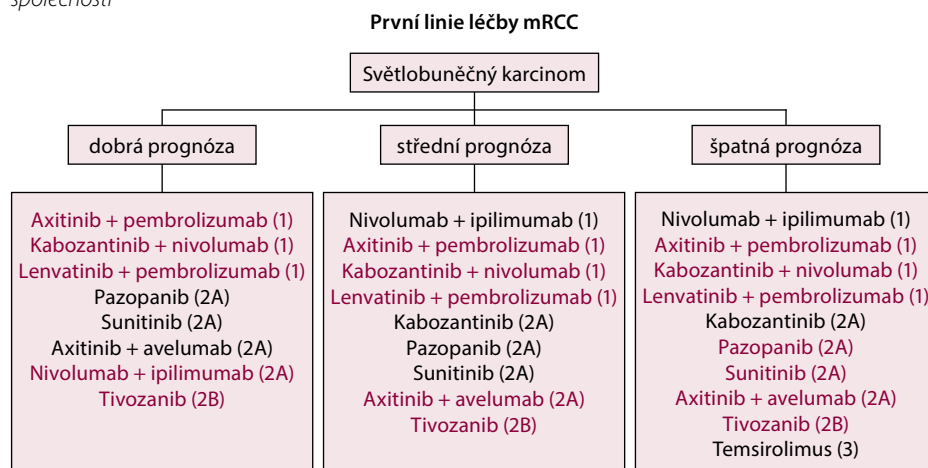
avelumab plus axitinib combination, both in the overall population and in that with PD-L1 expression. The overall survival (OS) has not yet been extended, also due to data immaturity. Currently in the Czech Republic, the avelumab plus axitinib combination can be administered in patients with mRCC in the first line in the good prognosis group.

Key words: renal cell carcinoma, metastases, avelumab, axitinib, targeted therapy, immunotherapy.

Úvod do problematiky

Incidence karcinomu ledviny (RCC) v České republice patří celosvětově mezi nejvyšší (1). Přibližně 70 % zhoubných nádorů ledvin představuje světlóbuňčný karcinom. Tato porucha je spojena s akumulací hypoxia indukovaného faktoru (HIF), v důsledku čehož dochází k podobným metabolickým jevům jako při hypoxii. Výsledkem je indukce vasculárního endoteliálního růstového faktoru (VEGF) s následnou stimulací angiogeneze (2). V léčbě metastatického RCC (mRCC) lze individuálně zvážit i metody lokální léčby (chirurgické výkony, techniky radioterapie s využitím stereotaktického ozáření, intervenční radiologické postupy apod.). Dominantní postavení v léčbě mRCC má ale systémová terapie, která v poslední době prochází významným rozvojem. Největšího významu v současné klinické praxi dosáhla cílená léčba a imunoterapie (3–9). Cílená terapie představuje většinou podání inhibitorů receptorů pro VEGF (VEGFR). Imunoterapie je založená na inhibici kontrolních bodů imunitní reakce spočívající v inhibici receptoru PD1 (programmed cell death protein 1) a jeho ligandu (PD-L1) a inhibici CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte antigen 4). V ČR lze nyní indikovat celkem 3 linie léčby mRCC. Podobně jako u jiných onkologických onemocnění, i v případě mRCC má zásadní význam výběr léčby první linie. Nejsilnější míru doporučení má aktuálně podání kombinované léčby. Ta může kombinovat cílenou terapii s imunoterapií nebo se jedná o podání kombinované imunoterapie (ipilimumab + nivolumab). Léčebný algoritmus první linie mRCC podle doporučení České onkologické společnosti (ČOS) je uveden na obr. č. 1. Problémem výběru optimálního léčebného postupu je skutečnost, že zatím nemáme k dispozici jasně definované prediktivní biomarkery použitelné v běžné klinické praxi. Existují ale prognostické modely vycházející z klinických nálezů pacientů a laboratorních hodnot. Před zahájením systémové léčby je nutno nemocné s mRCC stratifikovat do jed-

Obr. 1. Léčebný algoritmus metastatického karcinomu ledviny podle doporučení České onkologické společnosti



notlivých prognostických skupin. Lze využít klasifikaci podle MSKCC, či stále více preferovanou novější IMDC klasifikaci (10). Léčba první linie mRCC byla v ČR v posledních letech doménou dvou tyrozinkinázových inhibitorů (TKI) sunitinibu a pazopanibu (11, 12).

U selektované skupiny pacientů v dobré prognostické skupině lze využít i možnosti aktivního sledování. Jedná se o asymptomatické nemocné s méně rozsáhlým metastatickým postižením zvláště prognosticky v příznivějších lokalizacích (např. plíce, mediastinální lymfatické uzliny). Výhodou je zabránění vystavit pacienty nežádoucím účinkům léčby, nevýhodou může být rychlejší progresse s vlivem na zhoršení celkového stavu pacientů. V případě indikace léčby první linie u nemocných v dobré prognostické skupině lze volit monoterapii TKI či kombinaci axitinib + avelumab. Kombinační režimy s doporučením úrovně 1 nivolumab + kabozantinib, axitinib + pembrolizumab či lenvatinib + pembrolizumab nemají v ČR stanovenou úhradu.

U nemocných ve střední a špatné prognostické skupině má nejsilnější míru doporučení 1 kombinace ipilimumab + nivolumab (9). Tato možnost je plně hrazena i v ČR. Další léčebné postupy se stejnou úrovní doporučení představuje kombinace nivolumab + kabozantinib, axitinib + pembrolizumab či lenvatinib +

pembrolizumab. Podobně jako u nemocných v dobré prognostické skupině, tyto postupy zatím nemají úhradu v ČR. I u pacientů v této skupině lze indikovat monoterapii TKI (pazopanib, sunitinib, kabozantinib), i když s nižší úrovní doporučení (2A, obr. č. 1).

Jak bylo zmíněno výše, současně léčebná doporučení preferují podání kombinované léčby. Jednou z možností je kombinace axitinibu s avelumabem, kterou se zabývá další text.

Kombinace axitinib a avelumab v léčbě mRCC

Axitinib je TKI, který měl dosud své uplatnění v ČR u pacientů ve druhé linii léčby po přechodném podání sunitinibu. Registrační studie AXIS prokázala významné prodloužení mediánu přežití bez známek progresse (PFS) u pacientů léčených axitinibem ve srovnání se sorafenibem (13, 14). Důležitou skutečností studie bylo, že se jednalo o první srovnání dvou TKI v léčbě 2. linie mRCC. Axitinib prokázal příznivý profil nežádoucích účinků (13, 14). Tuto skutečnost jsme pozorovali i ve vlastním souboru nemocných (15). Právě příznivý poměr mezi účinností a tolerancí axitinibu se stal podkladem pro jeho využití v kombinaci s avelumabem. Důležitou skutečností je nízký výskyt hepatální toxicity, která by mohla být limitující při jiných TKI v kombinaci s imunoterapií.

Avelumab je humánní protilátka proti PD-L1, vazbou na tento ligand dochází k zabránění interakce mezi PD-L1 a PD-1 receptorem a následně odblokování imunosuprese vůči nádorovým buňkám, respektive jejich antigenům. Imunitní systém pacienta pak za pomoci buněčné, ale i humorální imunity likviduje tumorové buňky. U avelumabu se navíc předpokládá indukce tzv. protilátkami zprostředkované cytotoxické reakce (ADCC) ve srovnání s ostatními PD-1/PD-L1 inhibitory (16).

Klinická studie 3. fáze JAVELIN Renal 101 hodnotila přínos kombinované léčby axitinib + avelumab ve srovnání s dosud standardní léčbou sunitinibem v první linii mRCC se světlobuněčnou složkou u 886 pacientů (6). Charakteristika pacientů je uvedena v tabulce č. 1.

Primárním cílem studie bylo stanovení PFS a celkového přežití (OS) u pacientů s pozitivitou exprese PD-L1 $\geq 1\%$ stanovenou imunohistochemicky v imunokompetentních buňkách v oblasti nádoru. Pozitivita PD-L1 byla zjištěna u 63,2 % pacientů. Sekundárními cíli bylo stanovení PFS, OS v celé populaci, dále stanovení léčebné odpovědi, délky trvání léčebné odpovědi a bezpečnosti terapie. Dávkování axitinibu bylo standardně 2×5 mg/den per os, podání avelumabu bylo v dávce 10 mg/kg à 2 týdny intravenózně. Sunitinib byl podáván v dávce 50 mg/den, v režimu 4/2 (4 týdny užívání/2 týdny pauza). Studie prokázala významné prodloužení mediánu PFS v případě kombinace jednak u pacientů s expresí PD-L1 (13,8 vs. 7,2 měsíce, HR 0,61; 95% CI 0,47–0,79; $p < 0,001$; obr. č. 2), jednak v celé populaci (13,8 vs. 8,4 měsíce, HR 0,69; 95% CI 0,56–0,84; $p < 0,001$). Medián OS významně prodloužen nebyl u pacientů s expresí PD-L1, podobně i v rámci celé populace.

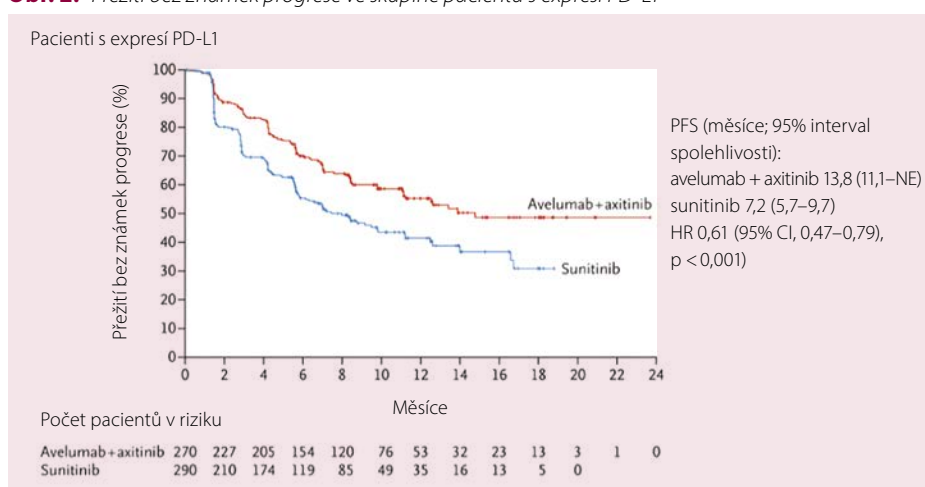
Studie dále prokázala vysoké procento celkové léčebné odpovědi kombinované léčby jak u pacientů s expresí PD-L1, tak i v celé studijní populaci (tab. č. 2).

V regresní analýze kombinovaná léčba prokázala významně delší PFS u pacientů s expresí PD-L1 ve všech prognostických skupinách dle MSKCC či IMDC. Podle analýzy se dále zdá výraznější vliv kombinace u pacientů mladších 65 let a v lepším výkonnostním stavu. Toxicita stupně 3 a 4 byla v obou ramenech podobná (71,2 vs. 71,5 %) a odpovídala toxicitě jednotlivých léků. Z důvodu nežádoucích účinků ukončilo léčbu oba preparáty kombinace 3,5 % a 8 % pacientů léčených sunitinibem. Avelumab byl ukončen z důvodu toxicity u 14,7 % a axitinib u 8,1 % nemocných. Přehled nežádoucích účinků je uveden v tabulce č. 3. Po progresi bylo další linií léčeno 20,8 % pacientů z kombinovaného ramene (převážně byl indikován kabozantinib) a 39,2 % pacientů léčených sunitinibem (převážně byl indikován nivolumab a kabozantinib).

Tab. 1. Charakteristika pacientů zařazených do klinické studie JAVELIN Renal 101

Charakteristika	PD-L1 pozitivní pacienti		Celá populace	
	Avelumab + axitinib (N = 270)	Sunitinib (N = 290)	Avelumab + axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
Medián věku (rozmezí)	62,0 (29–83)	60,5 (27–88)	62,0 (29–83)	61,0 (27–88)
Pohlaví (%)				
■ muži	203 (75,2)	224 (77,2)	316 (71,5)	344 (77,5)
■ ženy	67 (24,8)	66 (22,8)	126 (28,5)	100 (22,5)
Prognostická skupina dle IMDC (%)				
■ dobrá	52 (19,3)	59 (20,3)	94 (21,3)	96 (21,6)
■ střední	173 (64,1)	191 (65,9)	271 (61,3)	276 (62,2)
■ špatná	44 (16,3)	39 (13,4)	72 (16,3)	71 (16,0)
■ neznámá	1 (0,4)	1 (0,3)	5 (1,1)	1 (0,2)
Předchozí nefrektomie (%)				
■ ano	233 (86,3)	252 (86,9)	352 (79,6)	355 (80,0)
■ ne	37 (13,7)	38 (13,1)	90 (20,4)	89 (20,0)

Obr. 2. Přežití bez známek progresie ve skupině pacientů s expresí PD-L1



Tab. 2. Hodnocení léčebné odpovědi podle výsledků klinické studie JAVELIN Renal 101

Charakteristika	PD-L1 pozitivní pacienti		Celá populace	
	Avelumab + axitinib (N = 270)	Sunitinib (N = 290)	Avelumab + axitinib (N = 442)	Sunitinib (N = 444)
ORR (%)	55,2	25,5	51,4	25,7
CR (%)	4,4	2,1	3,4	1,8
PR (%)	50,7	23,4	48,0	23,9
SD (%)	26,7	43,1	29,6	45,5
PD (%)	11,1	21,7	11,5	18,7

tě jednotlivých léků. Z důvodu nežádoucích účinků ukončilo léčbu oba preparáty kombinace 3,5 % a 8 % pacientů léčených sunitinibem. Avelumab byl ukončen z důvodu toxicity u 14,7 % a axitinib u 8,1 % nemocných. Přehled nežádoucích účinků je uveden v tabulce č. 3. Po progresi bylo další linií léčeno 20,8 % pacientů z kombinovaného ramene (převážně byl indikován kabozantinib) a 39,2 % pacientů léčených sunitinibem (převážně byl indikován nivolumab a kabozantinib).

V roce 2020 byla publikovaná další analýza klinické studie JAVELIN Renal 101 při minimální době sledování všech pacientů 13 měsíců. Podobně jako primární publikované výsled-

ky, i v této analýze bylo prokázáno významné prodloužení mediánu PFS u pacientů léčených kombinací axitinib + avelumab jak v rámci populace s expresí PD-L1 (HR 0,62; 95% CI 0,490–0,777), tak i v celé populaci (HR 0,69; 95% CI 0,574–0,825). Celkové přežití nadále nebylo prodlouženo ve skupině pacientů s expresí PD-L1 (HR 0,83; 95% CI 0,596–1,151), podobně nebylo prodlouženo OS ani v celé populaci (HR 0,80; 95% CI 0,616–1,027). I v této analýze bylo prokázáno vyšší procento léčebné odpovědi u pacientů na kombinované terapii, kde navíc došlo i ke kratšímu dosažení léčebné odpovědi ve srovnání se sunitinibem (2,7 vs. 4,0 měsíce u celé populace; 2,0 vs. 3,1 měsíce u PD-L1

Tab. 3. Přehled vybraných nežádoucích účinků ve studii JAVELIN Renal 101

Ramena	Avelumab + axitinib (N = 434)		Sunitinib (N = 439)	
Toxicita (%)	Celkem	Grade 3–4	Celkem	Grade 3–4
Celková	99,5	71,2	99,3	71,5
Průjem	62,2	6,7	47,6	2,7
Hypertenze	49,5	25,6	36,0	17,1
Únava	41,5	3,5	40,1	3,6
Nevolnost	34,1	1,4	39,2	1,6
Hand-foot syndrom	33,4	5,8	33,7	4,3
Hypothyroidní	24,9	0,2	13,9	0,2
Stomatitida	23,5	1,8	23,5	0,9
Elevace ALT	17,1	6,0	11,4	2,5
Elevace AST	14,5	3,9	11,8	2,1
Kožní vyrážka	14,3	0,5	11,2	0,5
Anémie	6,0	1,6	23,0	8,2
Trombocytopenie	3,5	0,2	19,4	6,2
Neutropenie	1,4	0,2	18,9	8,0

Tab. 4. Léčebné výsledky jednotlivých prognostických skupin podle IMDC v celé studijní populaci (12)

IMDC riziková skupina	Dobrá	Střední	Špatná
Medián PFS (měsíce)			
■ avelumab + axitinib	24	11,6	6,0
■ sunitinib	16,7	8,3	2,9
■ HR (95% CI)	0,626 (0,397–0,986)	0,756 (0,603–0,948)	0,514 (0,342–0,774)
Medián OS (měsíce)			
■ avelumab + axitinib	NE	30,0	21,2
■ sunitinib	NE	28,6	11,0
■ HR (95% CI)	0,812 (0,336–1,960)	0,860 (0,615–1,202)	0,570 (0,363–0,895)
Léčebná odpověď (%)			
■ avelumab + axitinib	67,0	53,1	31,9
■ sunitinib	39,6	26,8	12,7
■ OR (%)	3,102 (1,645–5,869)	3,095 (2,132–4,500)	3,234 (1,288–8,627)

pozitivní populaci). V tabulce č. 4 uvádíme výsledky (PFS, OS a ORR) v rámci jednotlivých prognostických skupin dle IMDC (17).

Na konferenci ASCO 2021 byla publikována další, již třetí, interim analýza této studie, opět ve vztahu k prognostickým skupinám. Přetrvává významný vliv kombinace axitinib + avelumab na prodloužení PFS, stále ale nebylo dosaženo významného prodloužení OS. Data jsou nadále nezralá a bude nutno k definitivním závěrům vyčkat na finální zpracování při delším mediánu sledování. Tato analýza dále prokázala u pacientů v dobré prognostické skupině 9,6% dosažení klinické kompletní remise.

Renální karcinom se sarkomatoidní složkou (sRCC) představuje agresivní onemocnění s horší prognózou. Cílená léčba sRCC je možnou terapeutickou cestou, výsledky ze studií však ukázaly kratší PFS i OS ve srovnání s pa-

cienty s metastatickým renálním karcinomem bez sarkomatoidní složky (18). Na podkladě post hoc analýz klinických studií hodnotících imunoterapii se zdá, že tento léčebný postup může prokázat významnější léčebné výsledky i u pacientů s sRCC. V klinické studii JAVELIN Renal 101 bylo 12,2% pacientů se sRCC. V rámci zhodnocení této podskupiny byla u pacientů se sRCC dosažena ORR u 47% nemocných (4% měli kompletní remisi), medián PFS činil 7 měsíců a 1leté OS bylo popsáno v 83% případů (19).

Závěr

Kombinace avelumab + axitinib představuje nový postup léčby mRCC. Podle klinické studie JAVELIN Renal 101 došlo k významnému prodloužení PFS a významnému zvýšení procenta ORR u nemocných léčených touto kombinací. Aktuálně lze kombinaci axitinib + avelumab v ČR indikovat u pacientů v první

linii, kteří jsou zařazení do dobré prognostické skupiny. Jedná se o první možné použití imunoterapie v této prognostické skupině v první linii. Úhrada pro pacienty ve střední a dobré prognostické skupině nebyla stanovena. Důvodem mohla být skutečnost, že pro tuto skupinu pacientů je k dispozici již účinná imunoterapie ve formě kombinace ipilimumab + nivolumab, i když se jedná o zásadně jiný terapeutický postup. Dalším důvodem omezené úhrady kombinace axitinib + avelumab pouze pro pacienty v dobré prognostické skupině může být skutečnost, že zatím nedošlo k významnému prodloužení OS. Důvodem mohou být zatím nezralá data s kratší dobou sledování.

V klinické praxi bychom měli kombinaci axitinib + avelumab zvažovat především u pacientů s rozsáhlejším metastatickým postižením s cílem dosáhnout časnou léčebnou odpověď a zabránit rozvoji symptomatického onemocnění ve srovnání s aktivním sledováním či monoterapií pazopanibem nebo sunitinibem. Dále lze kombinaci zvážit i u pacientů ve věku pod 65 let či v případě výskytu renálního karcinomu se sarkomatoidní složkou. Další výhodou kombinace axitinib + avelumab je přijatelná snášenlivost. I v naší klinické praxi pozorujeme tuto skutečnost u prvních léčených pacientů. Nevýhodou kombinované léčby ve srovnání s monoterapií TKI jsou mnohem častější návštěvy pacientů na ambulanci s nutností aplikace nitrožilní infuze, větší zátěž zdravotnického personálu a vyšší cena léčby, zvláště v době přicházejících generických léků.

Rozšíření úhrady kombinace axitinib + avelumab na celé spektrum pacientů s mRCC bude nejspíše záviset na tom, zda při definitivní analýze bude významně prodlouženo i OS pacientů. Navíc ve střední a špatné prognostické skupině již jsou s úrovní doporučení 1 kombinace kombinující TKI a imunoterapii, které prodloužily významně OS. U těchto režimů (např. kabozantinib + nivolumab) lze spíše čekat schválení úhrady.

LITERATURA

- Dušek L, Mužík J, Kubásek M, et al. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [internet]. Masarykova univerzita, Verze 7[2007].
- Kaelin WG Jr. The von Hippel-Lindau tumour suppressors protein: O2 sensing and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2008;8:865–873.
- Richter I, Dvořák J. Úvod do problematiky léčby zhoubných

nádorů ledvin. *Klin Onkol*. 2018;31:110–116.

- Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007;356:115–124.
- Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, et al. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013;369:722–731.

- Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2019;380:1103–1115

**Další literatura u autora
a na www.onkologics.cz**