

Avelumab y Axitinib en el tratamiento de carcinoma de riñón: Seguridad y eficacia

Introducción

A nivel global hay más de 400.000 nuevos casos por año de cáncer de riñón. Se cree que el diagnóstico ha aumentado debido al uso de los estudios de imágenes transversales que detectan tumores indolentes y al aumento global de la obesidad, un factor de riesgo para cáncer de riñón. Uno de tres diagnósticos de cáncer de riñón desarrollará enfermedad avanzada con metástasis.

El tratamiento del carcinoma renal metastásico (CRm) ha cambiado rápidamente en la última década gracias al desarrollo de múltiples nuevas opciones terapéuticas. La enfermedad puede ser estadificada por criterios en, riesgo 'favorable', 'intermedio' y 'pobre' para los cuales existe una pequeña diferencia en el tratamiento.

La mayoría de los pacientes desarrolla progresión de la

enfermedad y muere a pesar de la disponibilidad de las múltiples líneas de tratamiento activo. Nuevas combinaciones de agentes luchan por lograr un aumento en la tasa y duración de la respuesta al tratamiento. Combinaciones de inhibidores de la tirosin quinasa (TKIs) e inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) han sido aprobados y obtenido licencias recientemente como primera línea para su uso en CRm.

La combinación avelumab/axitinib une a una segunda generación, TKI altamente selectivo a un inhibidor del ligando 1 de muerte programada (PD-L1). Esta combinación fue aprobada por la FDA y la EMA en 2019 para el tratamiento de primera línea en pacientes adultos con carcinoma de células renales avanzado.

Visión general del mercado

El receptor de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) dirigido a TKIs ha comprendido todos los aspectos en el tratamiento de CRm desde la aprobación de sunitinib y sorafenib en 2006. El inhibidor de la activación del "objetivo de la rapamicina" de los mamíferos (mammalian Target of Rapamycin, mTOR) como el temsirolimus y everolimus también demostraron eficacia en CRm.

Recientemente dos combinaciones de ICI con TKI (pembrolizumab/axitinib y Avelumab/axitinib) han sido aprobadas por la FDA y EMA, así como la combinación de dos ICI.

A pesar de la cantidad de nuevas terapias para CRm, existe un grupo sustancial de pacientes que no producen una respuesta significativa. Los tratamientos estándar actuales de primera línea para el CR avanzado muestran una tasa de respuesta global (ORR, siglas en inglés) de apenas 40-50%.

AVELUMAB

Avelumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humano dirigido contra el ligando de muerte programada (PD-L1). Al bloquear la unión de PD-L1 con los receptores PD-1 y B7.1, inhibe la inactivación de las células T y así reestablece la respuesta inmune antitumoral.

Reteniendo el fragmento de región cristalizante nativo, avelumab involucra el sistema inmune innato y ha mostrado inducir la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) in vitro.

Los otros anticuerpos anti-PD-L1 fueron específicamente diseñados para eliminar la opción de ADCC a fin de minimizar el riesgo de toxicidad. Así, Avelumab es el único anti-PD-L1 en uso actual en CRm que induce ADCC, aunque permanece poco claro si esto le confiere algún beneficio clínico práctico.

Farmacodinamia

Los complejos ligando-receptor entre las células T y otras células inmunológicas o células inmunomoduladoras está establecida por los llamados puntos de control inmunitarios, los cuales pueden ser inhibitorios o estimulatorios. Estas interacciones conducen a un refuerzo o reducción general de la reacción inmune, que necesita estar balanceada para habilitar un control efectivo de células infectadas o malignas manteniendo, al mismo tiempo, una auto tolerancia intacta.

Otra proteína inhibitoria transmembrana que se expresa en las células inmunes es PD-1, el cual es activado por células tumorales al unirse a PD-L1. Los anticuerpos monoclonales con objetivo en PD-1 y PD-L1 han sido desarrollados para bloquear esta unión y han mostrado actividad antitumoral en una serie de tumores sólidos.

El carcinoma de células renales es un tumor altamente inmunogénico y como tal, existe un fundamento fuerte para considerar agentes de inmunoterapia en el tratamiento de dicha patología.

La expresión PD-L1 fue reportada como asociada a características clínico-patologías avanzadas y a una pobre supervivencia global en pacientes con CR de células claras y de células no claras basado en un metaanálisis que incluye a 1863 pacientes. Estos hallazgos sugieren que bloqueando la unión PD-1 - PD-L1 podría conducir a respuestas tumorales significativas.

A diferencia de PD-1, la expresión PD-L1 está limitada a células tumorales; por lo tanto, se cree que un antagonista PD-L1 podría causar menos efectos adversos.

Farmacocinética y metabolismo

Avelumab se administra cada dos semanas, intravenoso a una dosis de 10 mg/kg. Se recomienda premedicación con un antihistamínico y acetaminofeno. Una concentración estable se alcanza, aproximadamente, a las 4-6 semanas luego de dos semanas repetidas de administración. Se elimina, principalmente, por degradación primaria.

AXITINIB

Axitinib es una pequeña molécula inhibitoria del receptor tirosin quinasa 1, 2 y 3 del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y del receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) dirigidos al dominio catalítico de la tirosin quinasa e induce la inhibición competitiva de ATP con actividad limitada contra otras proteínas.

Farmacodinamia

Los VEGFs son los factores de crecimiento que inducen a la angiogénesis del tumor más importantes, uniéndose al receptor de tirosin quinasa con alta afinidad. Estos receptores VEGF se expresan, casi de manera exclusiva, en las células endoteliales y su activación promueve la proliferación de las células endoteliales, facilitando así la neovascularización, el crecimiento tumoral y la metástasis como parte de la evolución del tumor.

El CR es un tumor altamente vascularizado por lo que está asociado a una alta expresión de VEGF.

Farmacocinética y metabolismo

Axitinib se toma vía oral dos veces por día, generalmente la dosis de inicio es de 5mg/dosis, hasta una dosis máxima de 10 mg dos veces por día. Se metaboliza por vía hepática por la vía del CYP3A4/5.

Combinación de Axitinib e inhibidores de puntos de control inmunitario.

El VEGF-A ha demostrado promover a las células inmunosupresoras, limitar el reclutamiento de células T en tumores y promover el agotamiento de las células T.

Axitinib no está aprobado como agente único en el tratamiento de primera línea en pacientes con CR avanzado.

En comparación con sunitinib y pazopanib, axitinib ha mostrado bajo riesgo de hepatotoxicidad y toxicidad hematológica, lo que fue considerado como un factor para seleccionar a axitinib para emparejar a un ICI para el tratamiento combinado.

EFICACIA CLINICA

Ensayos fase I y II de Avelumab/Axitinib

Axitinib está aprobado para uso como monoterapia en tratamiento de segunda línea en CRm desde 2012. Un estudio fase II de axitinib como tratamiento de primera línea en CRm investigó si el aumento de la titulación de axitinib daría como resultado mayor eficacia. Los pacientes que mantuvieron la dosis en 5mg dos veces al día tuvieron una mayor tasa de respuesta global.

Un estudio fase II de axitinib se llevó a cabo para el tratamiento de segunda línea en pacientes con CRm refractarios a sorafenib y reveló una tasa de respuesta global de 22.6% con una supervivencia libre de progresión media de 7.4 meses. Esto le da peso a los datos retrospectivos que sugieren que los tumores renales no necesariamente adquieren resistencia a

través del rango de VEGFR-TKIs.

La monoterapia con avelumab en el CRm fue evaluada como tratamiento de primera y segunda línea en el estudio fase Ib JAVELIN que involucra varios grupos de tumores. Los hallazgos proporcionan una información útil en la actividad de avelumab como monoterapia en CRm y le dan contexto a su rol en la combinación avelumab/axitinib.

La combinación avelumab/axitinib fue probada por primera vez en el ensayo fase Ib JAVELIN Renal. El control de la enfermedad fue alcanzado en 78% de los pacientes, 6% tuvieron respuesta completa. Este estudio de expansión de dosis estableció que la dosis máxima tolerada de axitinib fue 5 mg dos veces al día y de avelumab 10mg/kg cada 2 semanas.

Ensayos fase III de Avelumab/Axitinib

JAVELIN Renal 101 es el ensayo controlado aleatorizado fase III que evaluó la eficacia de avelumab/axitinib como tratamiento de primera línea en CRm de células claras. El estudio comparó avelumab/axitinib con sunitinib como monoterapia. Los resultados mostraron una supervivencia libre de progresión global media de 13.8 meses en el grupo de avelumab/axitinib comparado con 8.4 meses en el grupo de sunitinib con una tasa de respuesta global de 51.4% vs 25.7% y una tasa de

respuesta completa de 3.4% vs 1.8%, respectivamente. A pesar de que hubo una mejor tasa de respuesta global en aquellos tumores PD-L1 positivo, hubo también una gran respuesta en aquellos PD-L1 negativo.

Avelumab/axitinib demostró eficacia en todos los grupos de riesgo. Dicha combinación fue aprobada por la EMA y por la FDA en 2019 como tratamiento de primera línea en CRm.

Ensayos fase III de tratamiento de primera línea para CRm comparables

Tres nuevas combinaciones han obtenido licencia para tratamiento de CRm como primera línea basado en los resultados de ensayos controlados aleatorizados fase III que mostraron mejores resultados de eficacia vs sunitinib.

CheckMate214 evaluó ipilimumab/nivolumab. Hubo beneficio en cuanto a la sobrevida global de ipilimumab/nivolumab sobre sunitinib, así como en la tasa de respuesta global. Basados en los hallazgos de este estudio la FDA y la EMA aprobaron ipilimumab/nivolumab para los grupos de riesgo intermedio y pobre en el CRm, como primera línea de tratamiento.

Eficacia en diferentes subtipos de CR

A pesar de que hubo una expansión rápida de nuevos tratamientos para CRm, hay un grupo sustancial de pacientes para los que no existe ensayo con evidencia clara de tratamiento para ellos, debido a que son excluidos del reclutamiento.

CR con características sarcomatoides y CR de células no claras:

La diferenciación sarcomatoide es vista en un subconjunto de todos los grupos histológicos de CR y esta asociada con un fenotipo agresivo y resultados clínicos pobres.

La información reportada de este grupo del reciente ensayo fase III muestra un aumento en la tasa de respuesta con la combinación ICI + TKIs comparada con las terapias dirigidas.

Análisis posteriores a la finalización de CheckMate214 revelaron 112 pacientes con diferenciación sarcomatoide con aumento de la tasa de respuesta global, de la sobrevida global

Pacientes con CR con enfermedad del SNC:

Aproximadamente el 10% de los pacientes con CRm tienen metástasis cerebral como forma de presentación. Estos pacientes normalmente son excluidos de los estudios y consecuentemente los datos son limitados.

La combinación ipilimumab/nivolumab han mostrado una mayor eficacia intracraneal (tasa de respuesta global) en el estudio CheckMate920, sin embargo, continúa siendo considerablemente más baja que la respuesta extracraneal. Axitinib no fue estudiado para este uso.

TOLERABILIDAD Y SEGURIDAD

AVELUMAB/AXITINIB

El perfil de seguridad de la combinación avelumab/axitinib fue evaluado en pacientes con CR avanzado en fase I del ensayo JAVELIN Renal 100. En total 58% de los pacientes presentaron eventos adversos (EAs) grado 3 o más relacionados al tratamiento, siendo los más frecuentes HTA (29%), aumento de transaminasas, amilasa y lipasa, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar.

En el estudio JAVELIN Renal 101 más del 99% de los pacientes en ambos grupos (avelumab/axitinib y sunitinib) desarrollaron EAs de cualquiera de los grados. EAs grado 3 o mayor se presentaron en 71% de los pacientes en ambas cohortes.

KEYNOTE426 comparó pembrolizumab/axitinib con sunitinib. La tasa de sobrevida a 12 meses fue de 89.9% en el grupo de la combinación vs 78.3% en el grupo de monoterapia. La sobrevida libre de progresión fue de 15.1 meses en el grupo de pembrolizumab/axitinib vs 11.1 meses en el de sunitinib.

Otro ensayo fase III que combinó ICI/TKI investigó la combinación atezolizumab / bevacizumab comparado con sunitinib. Hubo un beneficio en cuanto a la sobrevida libre de enfermedad media en el grupo de la combinación, sin embargo, no la hubo en la sobrevida global. Esta combinación actualmente no continuó desarrollándose para el tratamiento de CRm.

media y de la tasa de respuesta completa. Curiosamente, también hubo una expresión significativamente alta de PD-L1 estos subgrupos.

En KEYNOTE426 se observaron resultados similares en los análisis luego de finalizado el estudio.

Otros subtipos histológicos que no son carcinoma renal de células claras abarcan alrededor del 18% de los pacientes con CR. Un metaanálisis mostró una respuesta menor a TKI en CR de células no claras, dando como resultado una mayor atención en el potencial de la inmunoterapia. Estudios retrospectivos y observacionales de inhibidores PD-1/PD-L1 como tratamiento de primera línea en CR de células no claras, han confirmado su eficacia clínica.

Extrapolando estos resultados, se puede deducir que avelumab/axitinib podrían tener eficacia clínica en CR de células no claras, sin embargo, aún faltan datos.

En el grupo que recibió avelumab/axitinib el 7% de los pacientes tuvo que discontinuar el tratamiento debido a los EAs y en el grupo de sunitinib debió hacerlo, aproximadamente, el doble de pacientes. Murieron 3 pacientes en la cohorte de la combinación y uno en la de sunitinib.

Estos resultados han demostrado que avelumab/axitinib el tolerable y que los **EAs son manejables siguiendo las guías comunes incluyendo reducción de dosis y la interrupción del tratamiento de ser necesario.**

Comparacion con otros regimenes de tratamiento actuales:

Las tasas de EAs grado 3 y 4 en los grupos de avelumab/axitinib y pembrolizumab/axitinib son similares (71% y 76%, respectivamente). Existe una diferencia numerica cuando comparamos estos resultados a las tasas de EAs grado 3 y 4 asociadas a ipilimumab/nivolumab (47%), mayormente debido a la tasa alta de HTA en las combinaciones con TKIs.

22% de los pacientes que recibieron ipilimumab/nivolumab discontinuaron el tratamiento, siendo esto menos frecuente en las combinaciones de ICI/TKI.

ASUNTOS REGULATORIOS

Avelumab fue aprobado para el tratamiento de carcinoma de células de Merkel metastásico, carcinoma urotelial avanzado con progresión bajo tratamiento o luego del tratamiento con platino y recientemente como terapia de primera línea en combinación con axitinib para el CR (FDA mayo 2019 - EMA octubre 2019).

Axitinib fue aprobado por la FDA para el tratamiento de CRm

que no haya respondido a una terapia sistémica previa. La EMA lo aprobó para el tratamiento en adultos con CR avanzado que haya progresado durante o luego del tratamiento con sunitinib o una citoquina. Recientemente fue aprobado como primera línea de tratamiento en pacientes con CR avanzado en combinación con pembrolizumab y en combinación con avelumab. (FDA mayo 2019 - EMA octubre 2019).

Conclusión

Una cantidad de terapias de nuevas clases para CRm están disponibles en los últimos años, las que fueron utilizadas como monoterapias secuenciales. A pesar de haber alcanzado respuestas duraderas en un pequeño subgrupo de pacientes con CRm la mayoría aun progresa y morirá a causa de esta enfermedad. En el intento de mejorar los resultados en la sobrevida, una cantidad de combinaciones de drogas han sido

investigadas. En 2018-2019 ipilimumab/nivolumab, pembrolizumab/axitinib y avelumab/axitinib has sido aprobadas luego de mostrar resultados con eficacia superior en CRm. La seguridad de estos tratamientos es ampliamente similar y todos son bien considerados para pacientes apropiadamente seleccionados.

OPINION DE EXPERTOS

El dilema principal para los oncólogos es decidir cual tratamiento de primera línea utilizar en pacientes con CRm. Una decisión con la que los médicos tiene que luchar es si optar por el aumento de la tasa de respuesta global observada con la combinación de PD-1/PD-L1 y un TKI o la posibilidad tentadora de aumentar la tasa de respuesta completa duradera que es, a veces, lograda con una combinación anti-CTLA/anti-PD1.

En general a combinación avelumab/axitinib ha mostrado un aumento en la eficacia sobre sunitinib en todos los grupos pronósticos. Sin embargo, luego de un periodo de tiempo medio de seguimiento de 11.6 meses avelumab/axitinib ha fallado en mostrar beneficios de sobrevida global sobre sunitinib, mientras que la ventaja en cuanto a la sobrevida global ya fue vista en ambas combinaciones pembrolizumab/axitinib e ipilimumab/nivolumab.

Nuevos contextos de tratamiento también están siendo

explorados para avelumab/axitinib, un ensayo fase II esta actualmente evaluando esta combinación en neoadyuvancia en pacientes con CR localizado con riesgo elevado de recaída luego de nefrectomía.

Una de las dificultades para averiguar el lugar de avelumab/axitinib en 2020 son los cambios significativos para el manejo clínico desde el inicio del ensayo JAVELIN Renal 101. Otro tema para considerar es la duración del tratamiento. Debido a los tiempos cortos de seguimiento de los estudios actualmente publicados, todavía no fue determinado un límite en la duración de tratamiento.

Con el objetivo de ayudar a los médicos en la toma de decisión hay una necesidad en aumento de que los biomarcadores en CR determinen cuales pacientes presentan probabilidad de responder a los ICIs y/o TKIs y cuales probabilidad de toxicidad significativa.