

# Axitinib más un inhibidor del punto de control inmune: recomendación consensuada basada en la evidencia y en expertos para la optimización del tratamiento y el manejo de los eventos adversos relacionados

## Introducción

Los inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) dirigidos a la vía del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) mejoraron los resultados obtenidos en pacientes con carcinoma metastásico de células renales (mRCC), aunque la mayoría de los pacientes desarrollan resistencia a estos agentes antiangiogénicos<sup>1</sup>. Los inhibidores del checkpoint o punto de control inmune (ICI) dirigidos contra el receptor de la muerte celular programada tipo 1 (PD-1) o su ligando (PD-L1) han logrado respuestas duraderas en diferentes tipos de tumores, incluido el mRCC<sup>2</sup>. En el ensayo JAVELIN Renal 101, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en la población general fue de 13,8 meses con axitinib / avelumab, y de 8,4 meses con sunitinib (HR: 0,69; P = 0,0001); la mediana del tiempo de seguimiento fue de 10,8 meses y 8,6 meses, respectivamente<sup>3</sup>. **La mediana de supervivencia global (OS) en el análisis intermedio fue un HR de 0,78, y la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue de 51% con axitinib / avelumab, y del 26% con sunitinib; se espera el análisis final de la OS. En el ensayo KEYNOTE-426, la mediana de la PFS en**

**la población general fue de 15,1 meses con axitinib / pembrolizumab, y de 11,1 meses con sunitinib (HR: 0,69; P <0,001). La media del tiempo de seguimiento fue de 12,8 meses. El HR para la OS fue de 0,53. La ORR fue del 59% con axitinib / pembrolizumab, y del 36% con sunitinib<sup>4</sup>.**

Se han publicado varias pautas sobre el manejo de las toxicidades asociadas con los ICI o la terapia anti angiogénica, pero existe una necesidad insatisfecha de lineamientos sobre el manejo diferencial de los eventos adversos (EA) derivados de esos agentes. Con la aprobación de las combinaciones axitinib / avelumab y axitinib / pembrolizumab para el tratamiento del mRCC, **el objetivo de este documento fue ofrecer orientación a los médicos sobre cómo optimizar el tratamiento y manejar las toxicidades asociadas con la terapia combinada TKI-ICI. El mismo pone un énfasis particular en distinguir entre los EA relacionados con el sistema inmunitario y causados por avelumab o pembrolizumab, y los EA resultantes de axitinib cuando se lo combina con avelumab o pembrolizumab.**

## Resultados

Se realizó una búsqueda en PubMed, que identificó 11 documentos, y otra búsqueda de resúmenes de congresos, que identificó 9 registros, de los cuales se seleccionaron 6 registros (4 documentos y 2 resúmenes). Los EA más comunes (>10%) vinculados con el tratamiento y asociados con cada combinación que podrían estar relacionados con el sistema inmune o con la monoterapia con axitinib incluyeron trastornos endocrinos (hipotiroidismo e hipertiroidismo), dermatológicos (erupción cutánea / dermatitis inflamatoria y prurito), gastrointestinal (colitis / diarrea), alteraciones hepáticas (aumento de la alanina aminotransferasa [ALT] y / o aspartato aminotransferasa [AST] y náuseas), musculoesqueléticas (artritis inflamatoria / artralgia) y

trastornos generales y afecciones del sitio de administración (fatiga y una reacción relacionada con la infusión).

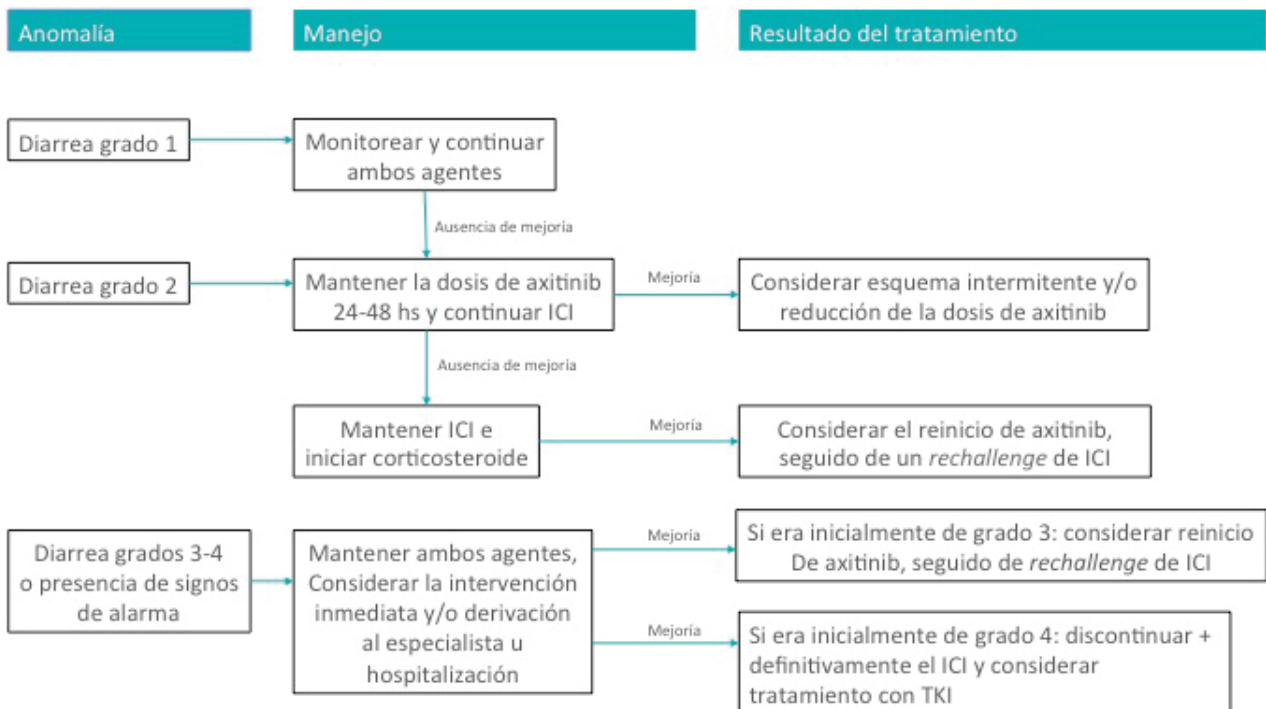
Las pautas disponibles actualmente (ASCO, EAU, ESMO y SITC)<sup>5-6</sup>, proporcionan una orientación suficiente, y no se requiere una descripción adicional para el hipotiroidismo, hipertiroidismo, erupción cutánea / dermatitis inflamatoria, prurito y artralgia. También se identificaron eventos adversos raros de interés potencial, que incluyen miastenia gravis, miocarditis, fascitis necrosante, neumonitis, pancreatitis necrosante, cefalea y distensión abdominal. Para estos eventos adversos raros, que se observan principalmente con ICI y no TKI, se recomienda seguir las pautas disponibles<sup>5-6</sup>.

## Recomendaciones terapéuticas

Las recomendaciones en este documento se centran en los EA que requieren un diagnóstico diferencial de etiología (es decir, EA relacionados con el sistema inmunitario frente a axitinib), y para los cuales actualmente no hay guías publicadas específicas para tratamientos con axitinib-ICI.

### Diarrea

El siguiente diagrama de flujo presenta el proceso recomendado para controlar la diarrea inducida por el tratamiento con la combinación de axitinib e ICI:



Se recomienda primero evaluar la condición del paciente y el estado general, y buscar signos clínicos alarmantes (por ejemplo, heces con sangre), deshidratación, fiebre, aparición repentina de diarrea acuosa con frecuencia que empeora rápidamente o deterioro clínico; esto debería desencadenar una intervención inmediata y/o la derivación a un especialista o al hospital. La colitis relacionada con el sistema inmunitario, especialmente en grados superiores, requiere tratamiento con corticosteroides. Se puede usar prednisolona u otros corticosteroides equivalentes (por ejemplo, prednisona y metilprednisolona). En pacientes en los que el índice clínico de sospecha de toxicidad inmunorrelacionada es alto, y en aquellos con signos clínicamente alarmantes, el tratamiento empírico con prednisolona (1-2 mg/kg) debe iniciarse inmediatamente, antes de revelar los resultados de la prueba confirmatoria. La evaluación endoscópica puede considerarse en el momento de la primera aparición, y debe intentarse en todos los pacientes con diarrea refractaria. La medición de los niveles basales de proteína C reactiva, lactoferrina en heces y/o calprotectina, puede ayudar a identificar a los pacientes que experimentan colitis relacionada con el sistema

inmunitario. Si bien la primera aparición de diarrea en el tratamiento suele estar asociada al mismo, se pueden considerar otras causas. Los antibióticos previos o el uso de agentes inmunosupresores aumentan el riesgo de causas infecciosas de diarrea, lo que debe considerarse durante el proceso de diagnóstico clínico. Por lo tanto, también debe considerarse la evaluación de *Clostridium difficile*, huevos y parásitos, citomegalovirus u otras etiologías virales.

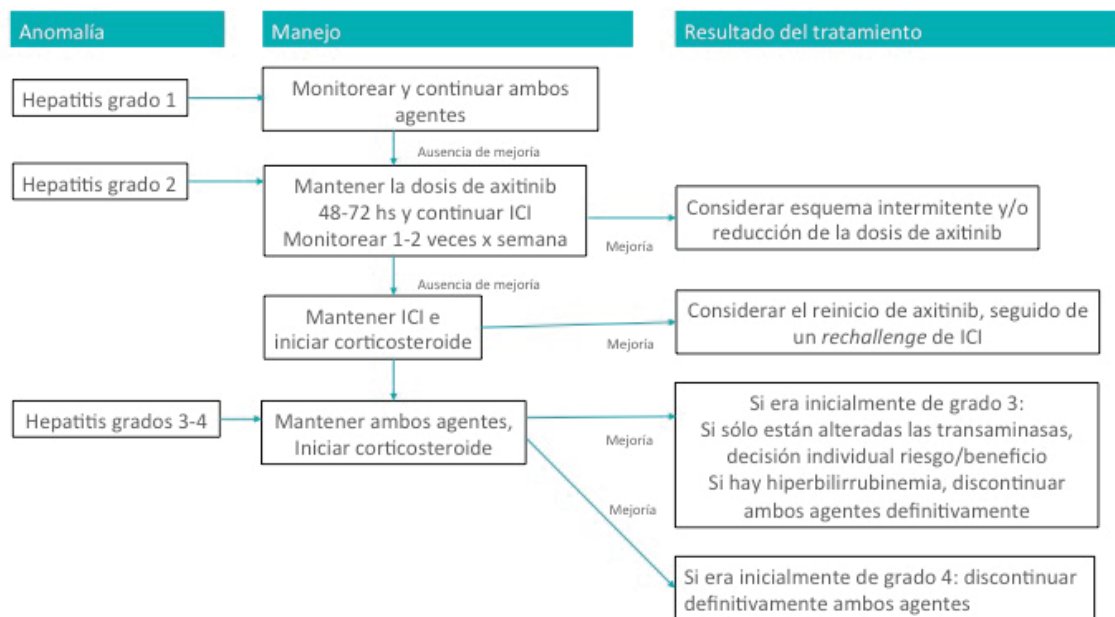
En ausencia de signos de alarma, la dosificación de axitinib debe suspenderse durante 24 a 48 h, y el paciente debe ser monitoreado de cerca por los resultados clínicos. La corta vida media de axitinib en el plasma (2,5-6,1 hs) permite una disminución rápida de las concentraciones plasmáticas después de suspender el fármaco y, como resultado, una recuperación rápida de los EA relacionados con axitinib. Si la diarrea es inducida por axitinib, los síntomas deberían mejorar parcial o totalmente dentro de las 48 hs; de lo contrario, podrían estar relacionados con el sistema inmunitario. Si hay una mejoría (es decir, una disminución de la diarrea) después de suspender axitinib y monitorizar durante 48 h, se debe considerar la optimización de las medidas de apoyo, la dosificación

intermitente (por ejemplo, interrupciones de axitinib de 24 a 48 h según sea necesario para la diarrea) y/o la reducción de la dosis de axitinib. La duración de los descansos periódicos debe estar determinada por la gravedad, y por el alivio y la recurrencia en los descansos. En principio, la dosificación intermitente permite mantener una dosis más alta de axitinib, en comparación con la reducción de la posología. Los

descansos deben tener en cuenta el tiempo hasta la aparición o la resolución de la diarrea, y deben individualizarse según las necesidades del paciente, en lugar de un horario fijo y discontinuo para todos los pacientes. Para la diarrea relacionada con axitinib de grado 1 a 2, se debe considerar la continuación del tratamiento con ajustes en la dieta y/o suplementos de medicamentos antidiarreicos.

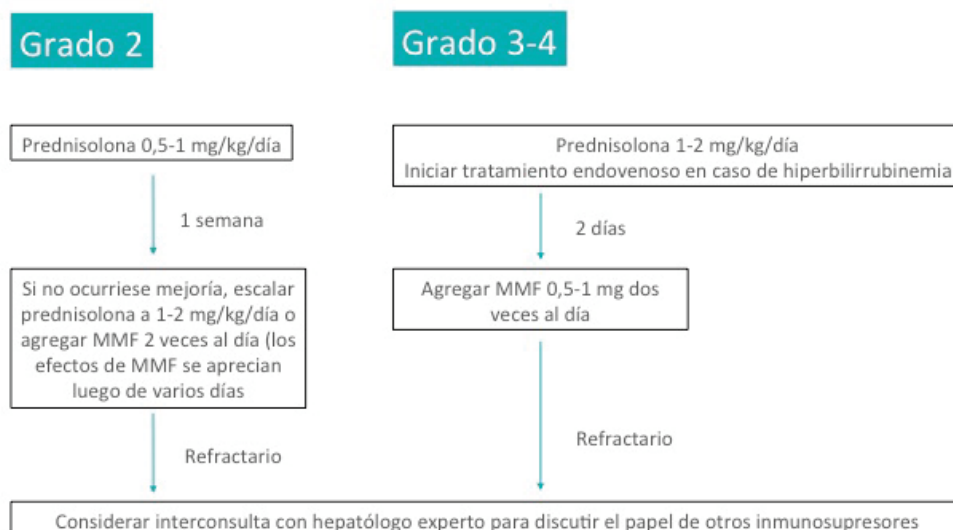
## Hepatitis

El siguiente diagrama de flujo representa el proceso recomendado para controlar la hepatitis inducida por el tratamiento con la combinación de axitinib e ICI:



Se informaron aumentos de los niveles de ALT y AST relacionados con el tratamiento en el 9% y 6%, respectivamente, en los pacientes tratados con axitinib en monoterapia, en el 13% y 11% de los pacientes tratados con axitinib / avelumab, y en el 24% y 23% de los pacientes tratados con combinaciones de axitinib / pembrolizumab,

respectivamente. De presentarse casos con hepatitis de grado 3-4, se recomienda la interrupción de ambos agentes y el inicio de altas dosis de prednisolona 1-2 mg/kg. Se sugiere el siguiente esquema de escalamiento para el tratamiento inmunosupresor de la toxicidad hepática relacionada con el sistema inmune:

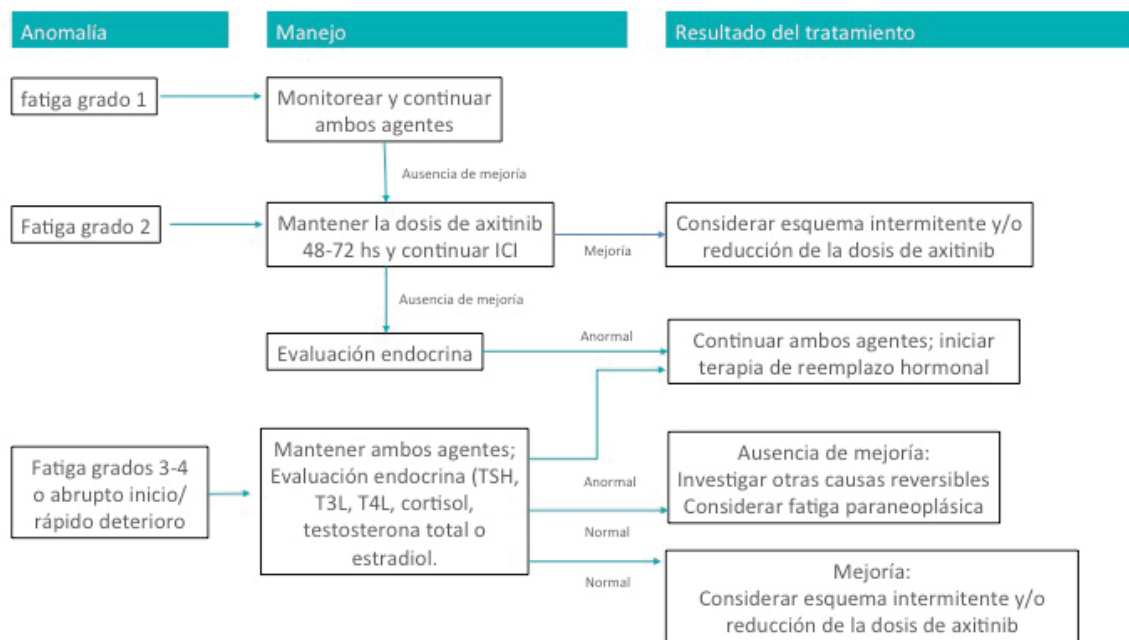


## Fatiga

La fatiga es un síntoma con causas multidimensionales, que pueden incluir anomalías endocrinas como causa reversible. La superposición de la fatiga entre ambas modalidades de tratamiento y el cáncer en sí implica un dilema diagnóstico. En ausencia de disfunción endocrina y fatiga no relacionada con axitinib, se deben considerar otras causas reversibles y fatiga relacionada con el cáncer. Se informó fatiga relacionada con el tratamiento en pacientes tratados con axitinib en monoterapia (27%), así como en aquellos tratados con axitinib / avelumab (36%) o axitinib / pembrolizumab (30%).

La fatiga puede ser un signo temprano de múltiples EA y causalidades (por ejemplo, hipotiroidismo). Se informó hipotiroidismo relacionado con el tratamiento en pacientes tratados con axitinib en monoterapia (21%), así como en aquellos tratados con axitinib / avelumab (24%) o axitinib / pembrolizumab (32%).

El siguiente diagrama muestra el manejo recomendado de la fatiga inducida por el tratamiento con la combinación de axitinib e ICIs:



## Eventos adversos cardiovasculares

Los eventos adversos cardiovasculares ocurren con frecuencia durante el tratamiento con axitinib, que puede incluir hipertensión (49%) o dolor en el pecho (5%). Los eventos cardíacos relacionados con el sistema inmunitario son poco frecuentes (<1%), pero se ha informado que son fatales. El espectro de eventos cardíacos relacionados con el sistema inmunitario es amplio e incluye arritmias y miocarditis. Se notificó miocarditis en el 0,06% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 0,27% de los pacientes tratados con la combinación de nivolumab / ipilimumab. Los signos clínicos de disnea, insuficiencia cardíaca o arritmias deben provocar atención inmediata y evaluación diagnóstica, y la derivación temprana a un especialista debe ser considerado. El electrocardiograma, la troponina I o T, el péptido natriurético pro-cerebro N-terminal y la creatinina quinasa son las herramientas recomendadas como diagnóstico para evaluar los síntomas cardíacos.

La hipertensión asociada a axitinib es frecuente y puede estar asociada con los eventos cardiovasculares enumerados anteriormente. Por lo tanto, se recomienda la monitorización continua y el tratamiento médico temprano con agentes antihipertensivos (por ejemplo, bloqueadores de los canales de calcio o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina)

para la hipertensión asociada a axitinib. El objetivo es lograr una ventana de presión arterial de 120/80-140/95 mmHg. El tratamiento a menudo requiere combinaciones antihipertensivas, pero generalmente da como resultado una respuesta suficiente. Rara vez es necesario reducir la dosis de axitinib para controlar la hipertensión. En particular, la retención de axitinib por toxicidad puede provocar hipotensión en pacientes que habían intensificado previamente su régimen antihipertensivo. Por lo tanto, se debe considerar la monitorización cuidadosa de la presión arterial durante las retenciones de axitinib, y la consideración de retener los agentes antihipertensivos concomitantemente.

Los síntomas cardíacos en ausencia de hipertensión pueden estar relacionados con el sistema inmunitario, y deben provocar una mayor investigación y consulta cardiológica, ya que los síntomas pueden estar enmascarados. Actualmente no se conoce la tasa exacta de toxicidades cardíacas relacionadas con el sistema inmunitario con la combinación de axitinib e ICI, y se recomienda un monitoreo adecuado.

Debido a la alta mortalidad asociada con la miocarditis inmunorrelacionada, se debe iniciar un tratamiento agresivo con altas dosis de prednisona (1-2 mg/kg).

## Conclusión

Es importante tener en cuenta que los EA pueden ocurrir tarde, incluso unos pocos meses después de la interrupción del tratamiento. Es especialmente relevante para los EA inducidos por ICI. Para los EA que ocurren tardíamente, es importante seguir el mismo algoritmo de tratamiento que para los EA que ocurren temprano, pero puede requerirse una investigación adicional sobre las causas más allá de la terapia de combinación. Es esencial informar a los pacientes sobre las posibilidades de eventos adversos tardíos.

## Puntos salientes

- Es importante distinguir entre los eventos adversos relacionados con el sistema inmunitario y aquellos resultantes de axitinib cuando se lo combina con avelumab o pembrolizumab.
- Los EA pueden ocurrir tardíamente, incluso unos pocos meses después de la interrupción del tratamiento, y esto es especialmente relevante para los EA inducidos por ICI.
- Se deben seguir los mismos algoritmos para los EA tardíos y tempranos, pero puede ser necesario investigar otras causas ajenas a la terapia de combinación.
- Es muy importante informar a los pacientes sobre las posibilidades de ocurrencia de eventos adversos tardíos.

### Referencia:

- 1-Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P y col. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet* 370, 2103–2111 (2007).
- 2-McDermott DG, Lee JL, Ziobro M y col. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (NCC-RCC): results from KEYNOTE-427 cohort B. *J. Clin. Oncol.* 37, 546 (2019).
- 3-Motzer RJ, Penkov K, Haanen J y col. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 380, 1103–1115 (2019).
- 4-Rini BI, Plimack ER, Stus V y col. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 380, 1116–1127 (2019).
- 5-Albiges L, Powles T, Staehler M y col. Updated European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: immune checkpoint inhibition is the new backbone in first-line treatment of metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur. Urol.* 76, 151–156 (2019).
- 6-Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ y col. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Oncol.* 36, 1714–1768 (2018).

Ref. Grünwald V, Voss MH, Rini BI y col. Axitinib plus immune checkpoint inhibitor: evidence- and expert-based consensus recommendation for treatment optimisation and management of related adverse events. *British Journal of Cancer* <https://doi.org/10.1038/s41416-020-0949-9>