

Применение новой комбинации «авелумаб + акситиниб» у больных метастатическим раком почки в первой линии лекарственного лечения

Б.Я. Алексеев^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-3398-4128, byalekseev@mail.ru

И.М. Шевчук^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6877-0437, imshevchuk@mail.ru

В.П. Алешин³, ORCID: 0000-0002-0152-5525, vladislav.aleshin09@mail.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

² Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11

³ Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1

Резюме

Введение. Одновременное ингибирование иммунной контрольной точки запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1)/PD-L1 и передачи сигналов VEGF/VEGFR продемонстрировало синергетический противоопухолевый эффект на доклинических моделях. В статье приведены результаты исследования III фазы JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), а также опыт применения данной комбинации в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В 2016 г. стартовало рандомизированное исследование III фазы JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), посвященное сравнительной оценке эффективности комбинации авелумаба и акситиниба против сунитиниба у ранее нелеченых пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР). В исследование включены 886 пациентов, которые рандомизированы 1:1 в группу авелумаб + акситиниб (442 пациента) или в группу сунитиниба (444 пациента). В общей сложности 560 (63,2%) пациентов имели положительную экспрессию PD-L1 в опухоли (PD-L1+): n = 270 в группе комбинированной терапии и n = 290 в группе сунитиниба.

Результаты и обсуждение. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 13,8 мес. при использовании авелумаба + акситиниба по сравнению с 7,2 мес. при приеме сунитиниба (ОР для прогрессирования заболевания или смерти 0,61; ДИ 95%). В общей популяции медиана ВБП составила 13,8 мес. по сравнению с 8,4 мес. (ОР 0,69; 95% ДИ от 0,56 до 0,84; $p < 0,001$). Среди пациентов с PD-L1-положительным статусом опухоли частота объективного ответа составила 55,2% в группе авелумаб + акситиниб и 25,5% в группе сунитиниба. Средний срок наблюдения за общей выживаемостью – 11,6 и 10,7 мес., умерли 37 и 44 пациента соответственно. Нежелательные явления во время лечения возникли у 99,5% пациентов в группе авелумаб + акситиниб и у 99,3% пациентов в группе сунитиниба. Опыт применения комбинации авелумаба с акситинибом в реальной клинической практике был представлен на основании работы британских исследователей. В работу были включены 44 пациента мПКР, ранее не получавших лекарственную терапию. Средний срок наблюдения составил 6,9 мес. (0,8–13,5 мес). Средний возраст – 68 лет (48–81). Полученные клинические данные подтверждали результаты исследования JAVELIn Renal 101 о высокой эффективности комбинации авелумаба с акситинибом у больных мПКР в первой линии лекарственной терапии.

Заключение. Комбинация препаратов авелумаб + акситиниб показала высокую эффективность при лечении мПКР в первой линии терапии независимо от соматического статуса по ECOG, PD-L1-статуса и прогностической группы как в общей популяции, так и в популяции пациентов с PD-L1+, продемонстрировав увеличение как частоты объективного ответа, так и продолжительности ВБП.

Ключевые слова: акситиниб, авелумаб, метастатический почечно-клеточный рак, PD-L1, сунитиниб

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М., Алешин В.П. Применение новой комбинации «авелумаб + акситиниб» у больных метастатическим раком почки в первой линии лекарственного лечения. *Медицинский совет.* 2021;(4S):34–43. doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-34-43.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The use of a new combination of avelumab + axitinib in patients with metastatic kidney cancer in the first line of treatment

Boris Ya. Alekseev^{1,2✉}, ORCID: 0000-0002-3398-4128, byalekseev@mail.ru

Irina M. Shevchuk^{2,3}, ORCID: 0000-0002-6877-0437, imshevchuk@mail.ru

Vladislav P. Aleshin³, ORCID: 0000-0002-0152-5525, vladislav.aleshin09@mail.ru

¹ National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125080, Russia

² Medical Institute of Continuing Professional Education of Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia

³ Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia

Abstract

Introduction. Simultaneous inhibition of programmed cell death-1 (PD-1)/PD-L1 immune checkpoint and VEGF/VEGFR signaling has a synergistic antitumor effect in preclinical models. This article presents the results of the phase III study JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), as well as the experience of using this combination in real clinical practice.

Materials and methods. In 2016, the JAVELIn Renal 101 randomized phase III trial (NCT02684006) was launched to compare the efficacy of avelumab and axitinib versus sunitinib in previously untreated patients with metastatic renal cell carcinoma (mRCC). The study included 886 patients randomized 1:1: avelumab + axitinib group (442 patients) and sunitinib group (444 patients). A total of 560 (63.2%) patients had PD-L1 positive tumor expression (PD-L1+): 270 in avelumab + axitinib group and 290 in sunitinib group.

Results and discussion. Median progression-free survival was 13.8 versus 7.2 months, respectively (RR for disease progression or death 0.61; 95% CI). In the general population median progression-free survival was 13.8 months versus 8.4 months, respectively (RR 0.69; 95% CI 0.56 to 0.84; $p < 0.001$). Among those with PD-L1-positive tumor status, the objective response rate was 55.2% in avelumab + axitinib group and 25.5% in the sunitinib group; the median follow-up period for overall survival was 11.6 months and 10.7 months; 37 vs 44 patients died, respectively. Adverse events during treatment occurred in 99.5% of patients in the avelumab + axitinib group and in 99.3% in the sunitinib group. Experience of using the combination of avelumab with axitinib in real practice was presented by British researchers in another study. The study included 44 patients with mRCC who had not previously received drug therapy. The mean follow-up period was 6.9 months (range 0.8–13.5 months). The mean age was 68 years (range 48–81). The obtained clinical data confirmed the results of the JAVELIn Renal 101 study with the high efficacy of avelumab + axitinib combination in patients with mRCC in the first line of drug therapy.

Conclusion. The avelumab + axitinib combination is effective in mRCC treatment regardless of ECOG, PD-L1 status and risk group. This combination shows objective rate and PFS increase both in general and PD-L1+ population.

Keywords: axitinib, avelumab, metastatic renal cell carcinoma, PD-L1, sunitinib

For citation: Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M., Aleshin V.P. The use of a new combination of avelumab + axitinib in patients with metastatic kidney cancer in the first line of treatment. *Meditinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(4S):34–43. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-4S-34-43.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ежегодно во всем мире диагностируется около 403 262 новых случаев почечно-клеточного рака (ПКР), и примерно у 30% пациентов на момент постановки диагноза обнаруживается распространенный процесс [1, 2].

С 2005 г. для лечения больных диссеминированным раком почки (РП) применяются препараты, влияющие на рецепторы VEGF. Акситиниб – мощный и высокоселективный ингибитор тирозинкиназы рецепторов фактора роста эндотелия сосудов VEGFR-1, VEGFR-2 и VEGFR-3. Препарат длительное время применялся в качестве эффективного лекарственного средства во второй линии лечения больных метастатическим ПКР (мПКР)¹ [3]. Рандомизированное исследование AXIS фазы III продемонстрировало значительное повышение выживаемости без прогрессирования (ВБП) заболевания при применении акситиниба по сравнению с сорафенибом [4–7]. Акситиниб также продемонстрировал противоопухолевую активность и управляемый профиль безопасности для лечения пациентов с мПКР в условиях первой линии в рандомизированных исследованиях [8, 9]. Кроме того,

акситиниб обладает иммуномодулирующим действием, которое проявляется в усилении инфильтрации опухоли иммунными клетками и ослаблении иммуносупрессорных клеток [8, 10].

Авелумаб – человеческое моноклональное антитело против лиганда запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-L1), ингибитор иммунной контрольной точки PD-1/PD-L1. Препарат продемонстрировал приемлемую безопасность и длительную противоопухолевую активность при множественных типах опухолей, включая ПКР [11–18].

Одновременное ингибирование иммунной контрольной точки запрограммированной клеточной гибели-1 (PD-1)/PD-L1 и передачи сигналов VEGF/VEGFR продемонстрировало синергетический противоопухолевый эффект на доклинических моделях [19, 20]. Таким образом возникла гипотеза о синергизме противоопухолевого клинического эффекта в результате комбинированного применения этих двух классов препаратов. Предварительные данные фазы 1b исследования иммуно-таргетной терапии авелумаб + акситиниб у ранее не получавших лечения пациентов с мПКР показали управляемый профиль безопасности и обнадеживающую противоопухолевую активность с частотой объективного ответа (ЧОО) 58% [21].

¹ American Cancer Society. *Survival rates for kidney cancer by stage*. 2017. Available at: <https://www.cancer.org/cancer/kidney-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.

ИССЛЕДОВАНИЕ III ФАЗЫ JAVELIN RENAL 101

В 2016 г. стартовало рандомизированное исследование III фазы JAVELIn Renal 101 (NCT02684006), посвященное сравнительной оценке эффективности комбинации авелумаба и акситиниба против сунитиниба у ранее нелеченных пациентов с мПКР [22]. В период с 29 марта 2016 г. по 19 декабря 2017 г. 886 ранее нелеченных пациентов со светлоклеточным компонентом ПКР при наличии одного измеряемого очага в соответствии с критериями ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST) версии 1.1 и общего соматического статуса в соответствии с оценкой Восточной объединенной онкологической группы (Eastern Cooperative Oncology Group performance status – ECOG PS) 0 или 1 были случайным образом распределены либо в группу авелумаб + акситиниб ($n = 442$), либо в группу сунитиниба ($n = 444$), и в общей сложности 560 (63,2%) пациентов имели положительную экспрессию PD-L1 в опухоли (PD-L1+): $n = 270$ в комбинированной группе и $n = 290$ в группе сунитиниба. Исходные демографические данные были сбалансированы между группами [22–25].

Авелумаб вводили в дозе 10 мг на килограмм массы тела в виде 1-часовой внутривенной инфузии каждые 2 нед. За 30–60 мин до введения авелумаба применяли антигистаминные и жаропонижающие (парацетамол) средства. Акситиниб пациенты принимали перорально в начальной дозе 5 мг 2 раза в день по непрерывному графику приема. Сунитиниб использовался в дозе 50 мг перорально 1 раз в день в течение 4 нед. 6-недельного цикла [22]. Предусматривалось изменение доз таргетных агентов (повышение и снижение дозы акситиниба и снижение дозы сунитиниба) в соответствии с критериями токсичности согласно инструкции по применению препаратов². Снижение дозы авелумаба не разрешалось, но последующие инфузии можно было не проводить вследствие сохраняющихся токсических эффектов³. На момент отсечения данных в рамках второго промежуточного анализа (28 января 2019 г.) 242 (54,8%) пациента прекратили прием как авелумаба, так и акситиниба, а 336 (75,7%) пациентов прекратили лечение сунитинибом. Основной причиной прекращения лечения было прогрессирование заболевания. 170 (38,5%) пациентов продолжали получать авелумаб + акситиниб, 8 (1,8%) продолжали получать только авелумаб, 22 (5,0%) продолжали получать только акситиниб и 108 (24,3%) продолжали получать только сунитиниб [26].

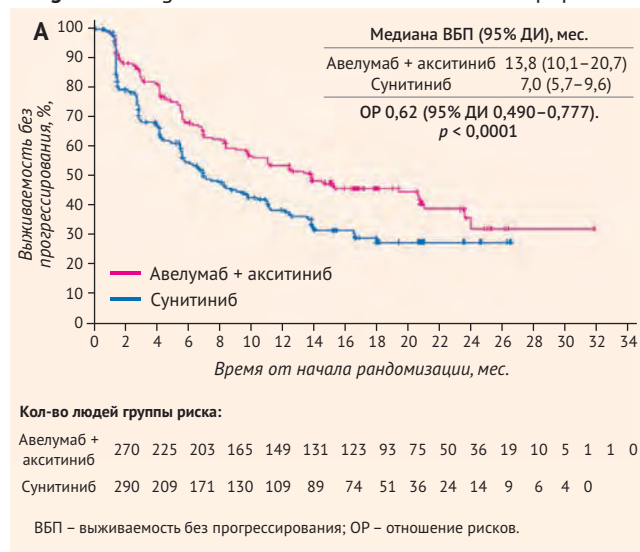
Среди пациентов в популяции PD-L1+ ВБП была значительно выше в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба [ОР 0,62 (95% доверительный интервал – ДИ 0,490–0,777); $p < 0,0001$] (рис. 1). Результаты лечения пациентов в общей популяции оказались аналогичными результатам в популяции PD-L1+, демонстрируя преимущества ВБП в комбинированной группе по срав-

нению с группой сунитиниба [ОР 0,69 (95% ДИ 0,574–0,825); $p < 0,0001$] (рис. 2).

На момент проведения второго промежуточного анализа медиана общей выживаемости (ОВ) еще не была достигнута. Средняя продолжительность наблюдения составила 19,3 мес. (95% ДИ 18,6–20,0) в группе комбинированной терапии и 19,2 мес. (95% ДИ 18,3–19,8) в группе сунитиниба. Среди пациентов в популяции PD-L1+ ОР составило 0,83 (95% ДИ 0,596–1,151; $p = 0,1301$; рис. 3). Смерть от любой причины констатирована в 66 (24,4%) случаях в группе комбинированной терапии, в группе сунитиниба умерли 79 (27,2%) пациентов. В общей популяции ОР составило 0,80 (95% ДИ 0,616–1,027; $p = 0,0392$; рис. 4). Смерть от любой причины констатирована у 109 (24,7%) пациентов в группе комбинированной терапии и у 129 (29,1%) в группе сунитиниба.

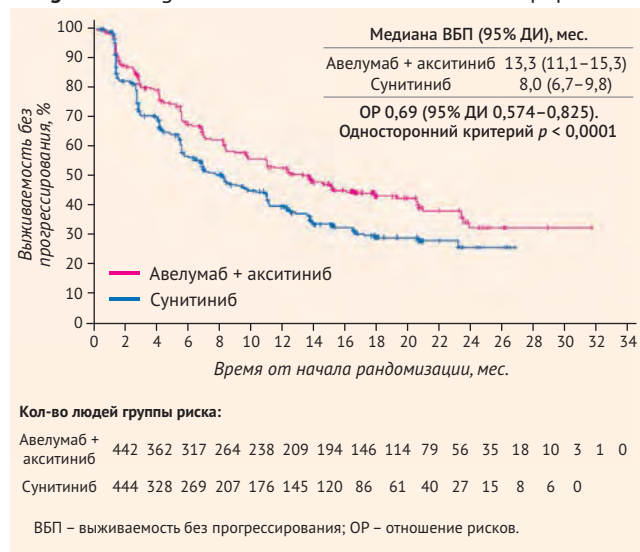
● **Рисунок 1.** Выживаемость без прогрессирования в группе PD-L1+ пациентов

● **Figure 1.** Progression-free survival in the PD-L1+ population



● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в общей популяции пациентов

● **Figure 2.** Progression-free survival in the overall population



² Ilyta (axitinib). New York: Pfizer; 2014 (package insert); Sutent (sunitinib). New York: Pfizer; 2011 (package insert).

³ Bavencio (avelumab) injection. Darmstadt, Germany: Merck KGaA; 2018 (package insert).

В группе комбинированной терапии меньше пациентов, чем в группе сунитиниба, получали последующую противоопухолевую терапию: 138 (31,2%) пациентов по сравнению с 227 (51,1%) пациентами соответственно. Всего 33 (7,5%) пациента в группе комбинированной терапии получали любой ингибитор PD-1 или PD-L1 по сравнению со 159 (35,8%) пациентами в группе сунитиниба. На основании исследовательского анализа RPSFT для корректировки последующего использования любого ингибитора PD-1 или PD-L1 в группе сунитиниба можно было ожидать снижения уровня смертности на 35% в общей популяции [ОР 0,65 (95% ДИ 0,413–0,933)] и PD-L1+ популяции [ОР 0,65 (95% ДИ 0,337–1,050)] [27].

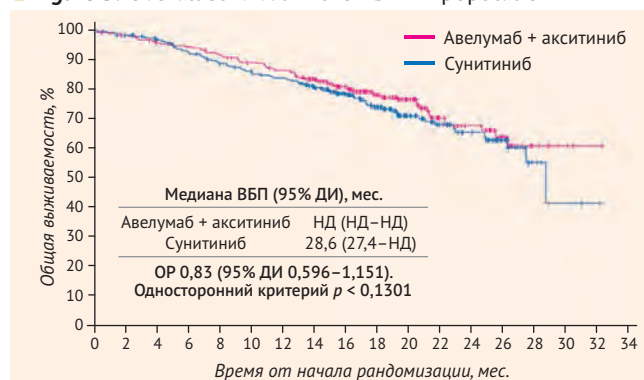
В общей популяции ЧОО составила 52,5% (95% ДИ 47,7–57,2) с частотой полного ответа 3,8% в комбиниро-

ванной группе по сравнению с ЧОО 27,3% (95% ДИ 23,2–31,6) и полной частотой ответа 2,0% в группе сунитиниба (табл. 1). Результаты в популяции PD-L1+ были аналогичны таковым для всей популяции (табл. 1). Применение комбинированной терапии характеризовалось более ранней регистрацией ответа на лечение. Среднее время до ответа составляло 2,7 мес. (1,2–20,7) в группе комбинированной терапии по сравнению с 4,0 мес. (1,2–18,0) группы сунитиниба. Такая же тенденция наблюдалась в популяции PD-L1+: среднее время до ответа составило 2,0 мес. (1,2–20,7) по сравнению с 3,1 мес. (1,2–12,5) соответственно.

Ответы в обеих группах лечения были устойчивыми. В общей популяции медиана длительности эффекта (ДЭ) составила 18,5 мес. (95% ДИ 17,8 – не поддающийся

● **Рисунок 3.** Общая выживаемость в группе PD-L1+ пациентов

● **Figure 3.** Overall survival in the PD-L1+ population



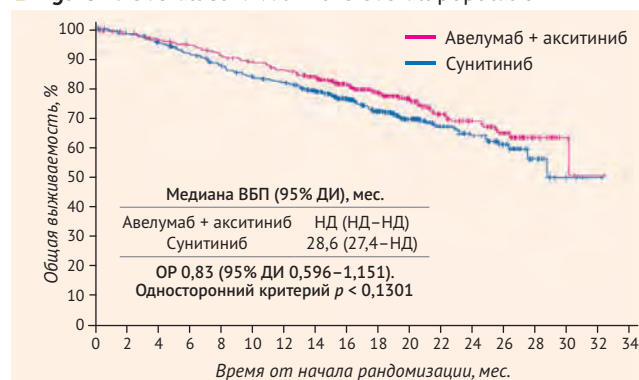
Кол-во людей группы риска:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|---|
| Авелумаб + акситиниб | 270 | 262 | 251 | 247 | 239 | 229 | 221 | 197 | 159 | 118 | 89 | 53 | 43 | 25 | 9 | 4 | 1 | 0 |
| Сунитиниб | 290 | 281 | 271 | 256 | 243 | 232 | 227 | 197 | 148 | 115 | 81 | 61 | 64 | 30 | 8 | 2 | 1 | 0 |

ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НД – не достигнута.

● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в общей популяции пациентов

● **Figure 4.** Overall survival in the overall population



Кол-во людей группы риска:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|----------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|---|---|---|
| Авелумаб + акситиниб | 442 | 424 | 410 | 401 | 385 | 372 | 360 | 327 | 262 | 206 | 150 | 98 | 77 | 47 | 19 | 5 | 1 | 0 |
| Сунитиниб | 444 | 428 | 407 | 387 | 366 | 346 | 338 | 296 | 234 | 186 | 135 | 97 | 74 | 47 | 14 | 4 | 1 | 0 |

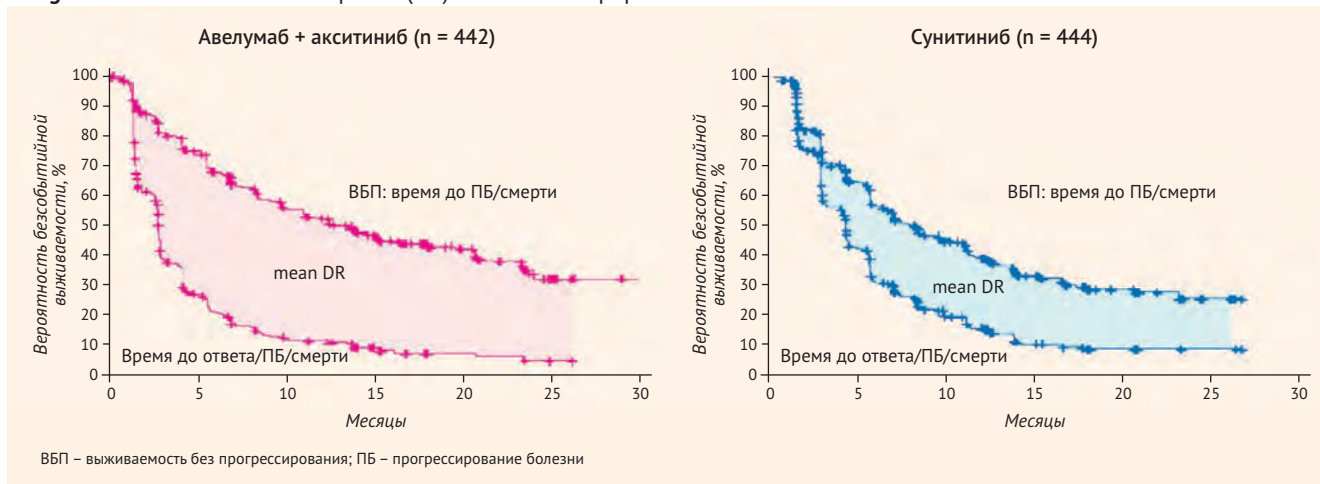
ОВ – общая выживаемость; ОР – отношение рисков; НД – не достигнута.

● **Таблица 1.** Частота объективного ответа в группе PD-L1+ пациентов и в общей популяции

● **Table 1.** Antitumor activity among PD-L1+ population and overall population

| | PD-L1+ | | Общая популяция | |
|---|--------------------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|
| | Авелумаб + акситиниб (n = 270) | Сунитиниб (n = 290) | Авелумаб + акситиниб (n = 442) | Сунитиниб (n = 444) |
| Частота подтвержденных объективных ответов (95% ДИ) | 55,9 (49,8–61,9) | 27,2 (22,2–32,8) | 52,5 (47,7–57,2) | 27,3 (23,2–31,6) |
| Подтвержденный лучший общий ответ, n (%) | | | | |
| Полный ответ | 15 (5,6) | 7 (2,4) | 17 (3,8) | 9 (2,0) |
| Частичный ответ | 136 (50,4) | 72 (24,8) | 215 (48,6) | 112 (25,2) |
| Стабилизация | 73 (27,0) | 120 (41,4) | 125 (28,3) | 194 (43,7) |
| Прогрессирование | 31 (11,5) | 65 (22,4) | 55 (12,4) | 86 (19,4) |
| Не подлежит оценке | 11 (4,1) | 20 (6,9) | 24 (5,4) | 34 (7,7) |
| Другое | 4 (1,5) | 6 (2,1) | 6 (1,4) | 9 (2,0) |
| Продолжающие лечение | 84/151 (55,6) | 42/79 (53,2) | 126/232 (54,3) | 61/121 (50,4) |

● **Рисунок 5.** Длительность эффекта терапии в общей популяции пациентов
 ● **Figure 5.** Mean duration of response (DR) in the overall population



оценке) в комбинированной группе и не достигнута (95% ДИ 16,4 – не поддающийся оценке) в группе сунитиниба. В популяции PD-L1+ медиана ДЭ составляла 18,5 мес. (95% ДИ 17,8 – не поддающийся оценке) в комбинированной группе и не достигнута (95% ДИ 11,2 – не поддающийся оценке) в группе сунитиниба. Среднее значение ДЭ было проанализировано у всех рандомизированных пациентов для достоверного статистического сравнения между двумя группами лечения, и анализ показал, что среднее значение ДЭ было на 4,2 мес. больше (95% ДИ 2,9–5,6) в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба (рис. 5). Аналогичным образом в популяции PD-L1+: средняя ДЭ была на 4,7 мес. больше (95% ДИ 3,1–6,3) в группе комбинированной терапии, чем в группе сунитиниба [25].

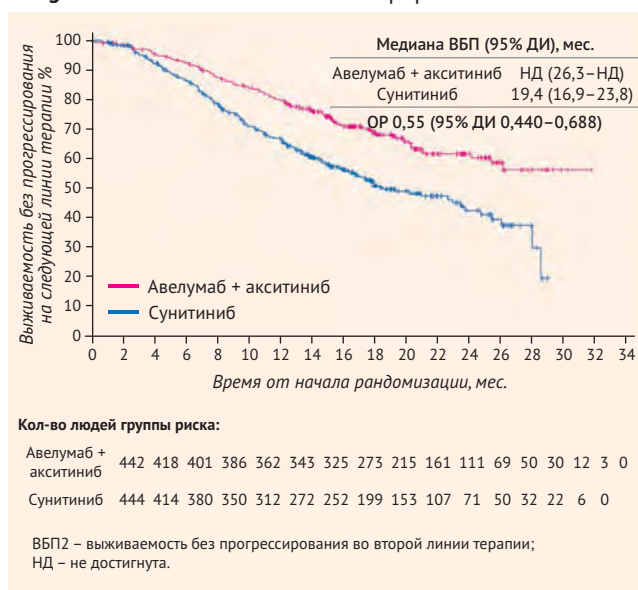
Чтобы выяснить, влияет ли выбор первой линии терапии на эффективность второй линии, была проанализирована ВБП2. В общей популяции ОР составило 0,55 (95% ДИ 0,440–0,688) в пользу комбинированной группы (рис. 6). Результаты ВБП2 в популяции PD-L1+ были аналогичны результатам в популяции в целом [ОР 0,52 (95% ДИ 0,395–0,694)].

Таким образом, результаты ВБП и ОВ демонстрируют явное преимущество комбинации авелумаба с акситинибом по сравнению с сунитинибом, независимо от соматического статуса по ECOG, PD-L1 статуса и прогностической группы риска как в общей, так и в популяции PD-L1+ (рис. 7, 8). Кроме того, ЧОО была достоверно выше во всех заранее определенных подгруппах, оцененных как в общей популяции, так и в популяциях PD-L1+.

Эффективность комбинированной терапии и сунитиниба, оцененная по трем основным показателям – ВБП, ОВ и ЧОО – в зависимости от группы прогноза IMDC также показала превосходство схемы авелумаб + акситиниб (табл. 2).

Нежелательные явления (НЯ) любой степени во время лечения зарегистрированы у 432 из 434 пациентов (99,5%), получавших авелумаб + акситиниб, и у 436 из 439 (99,3%) пациентов, получавших сунитиниб. НЯ 3-й степени и выше во время лечения ослож-

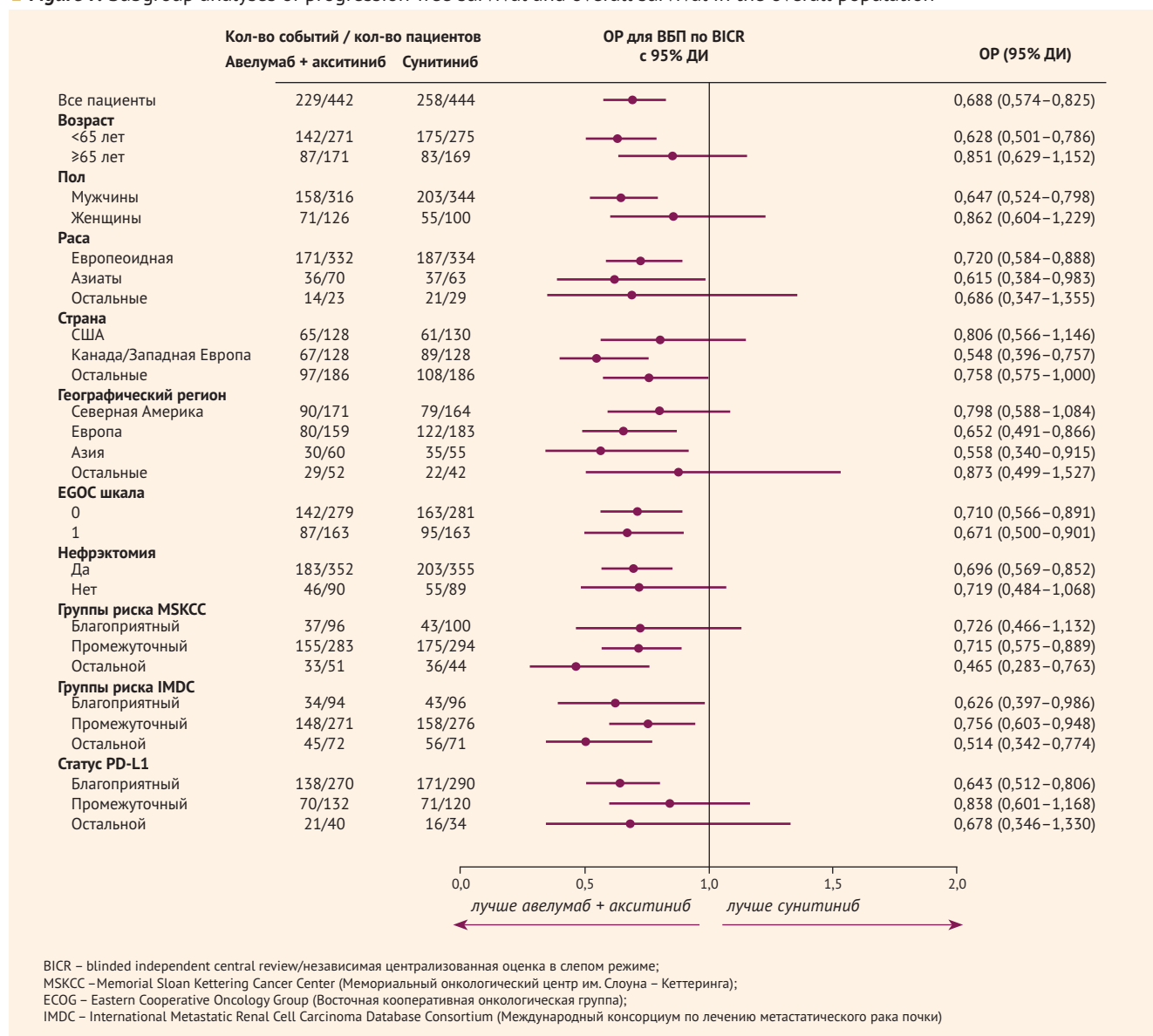
● **Рисунок 6.** Выживаемость без прогрессирования во второй линии лекарственного лечения у больных общей популяции
 ● **Figure 6.** Mean PFS2 in the overall population



нили лечение у 309 (71,2%) больных на фоне комбинации и 314 (71,5%) больных в результате применения монотерапии (табл. 3). Побочные эффекты, возникшие во время лечения, привели к отмене авелумаба и акситиниба у 33 (7,6%) пациентов, получавших комбинацию, к прекращению приема сунитиниба у 59 (13,4%) пациентов, получавших сунитиниб. Смерть вследствие токсичности лечения констатирована у 3 (0,7%) пациентов в группе авелумаб + акситиниб, была связана с внезапной смертью, миокардитом и некротическим панкреатитом. В группе сунитиниба умер 1 (0,2%) пациент вследствие перфорации кишечника.

Из 434 пациентов, получавших авелумаб + акситиниб, 166 (38,2%) пациентов имели побочные эффекты, которые были классифицированы как иммуноопосредованные НЯ, 39 (9,0%) из которых соответствовали 3-й степени тяжести и выше. Наиболее частыми НЯ, связанными с иммунным ответом, был тиреодит – у 107 (24,7%)

● **Рисунок 7.** Анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в общей популяции
 ● **Figure 7.** Subgroup analyses of progression-free survival and overall survival in the overall population



пациентов, получавших авелумаб + акситиниб. Глюкокортикоиды в высоких дозах (≥40 мг/сут по преднизолону) получали 48 (11,1%) пациентов.

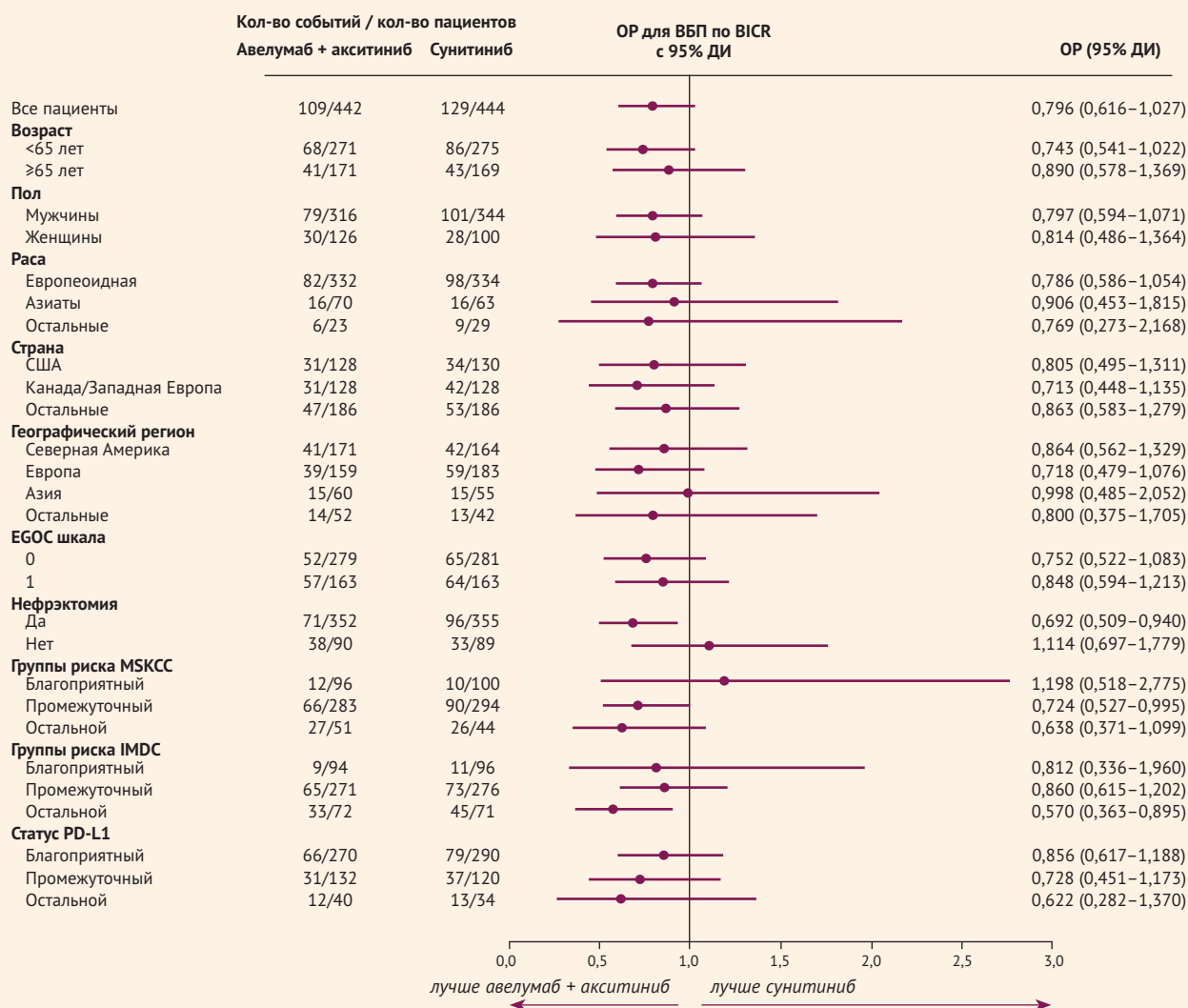
На основании результатов исследования JAVELIn Renal 101 комбинация авелумаб + акситиниб была одобрена в США, Европейском союзе и Российской Федерации для лечения первой линии пациентов с мПКР.

ПРИМЕНЕНИЕ АВЕЛУМАБА С АКСИТИНИБОМ В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Один из первых опытов применения комбинации авелумаба с акситинибом был представлен британскими исследователями [28]. С мая 2019 по июль 2020 г. в исследование включены 44 пациента с мПКР, ранее не получавших лекарственную терапию. Средний срок наблюдения составил 6,9 (0,8–13,5) мес. Средний возраст – 68 (48–81) лет. 68% больных были мужчинами. Согласно

критериям IMDC, 45% пациентов имели благоприятный, 48% – промежуточный и 7% – неблагоприятный прогноз. У всех пациентов присутствовал светлоклеточный компонент ПКР, в 16% случаев дополнительно диагностированы саркоматоидные изменения. Большинству больных (70%) была выполнена нефрэктомия, в 36% случаев метастазы диагностированы в пределах одного органа. ЧОО во всей когорте больных составила 60% (ПР 5%, ЧР 55%, СБ 25%, ПБ 2%, НД 13%). Среднее время до диагностирования первого ответа составило 2,6 (0,6–8,2) мес. На момент отсечения данных 64% пациентов продолжали лечение (80% – благоприятного, 48% – промежуточного и 67% – плохого прогноза). 14% больных прекратили лечение из-за прогрессирования заболевания, а 22% вследствие токсичности. Большинство (68%) больных продолжали прием акситиниба в начальной дозе 5 мг дважды в сутки. Повышение дозы акситиниба было предпринято у 9% пациентов, в то время как 23% больных нуждались в сни-

● **Рисунок 8.** Анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости в общей популяции
 ● **Figure 8.** Subgroup analyses of progression-free survival and overall survival in the overall population



BICR – blinded independent central review (независимая централизованная оценка в слепом режиме);
 MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center (Мемориальный онкологический центр им. Слоуна – Кеттеринга);
 ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group (Восточная кооперативная онкологическая группа);
 IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (Международный консорциум по лечению метастатического рака почки)

● **Таблица 2.** Эффективность лечения в зависимости от группы прогноза IMDC в общей популяции пациентов
 ● **Table 2.** Treatment efficacy depending on the IMDC prognosis group in the general patient population

| Группы риска IMDC | Медиана ВБП (95% ДИ), мес. | | | Медиана ОВ (ДИ 95%), мес. | | | Степень объективного ответа (COO) (95% ДИ), % | | |
|-------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|--------------------------------|---------------------|---------------------|---|---------------------|---------------------------|
| | Авелумаб + акситиниб (n = 442) | Сунитиниб (n = 444) | ОР (ДИ 95%) | Авелумаб + акситиниб (n = 442) | Сунитиниб (n = 444) | ОР (ДИ 95%) | Авелумаб + акситиниб (n = 442) | Сунитиниб (n = 444) | Отношение шансов (ДИ 95%) |
| Благоприятный | 24 (20,7–НД) | 16,7 (12,6–НД) | 0,626 (0,397–0,986) | НД (НД) | НД (НД) | 0,812 (0,336–1,960) | 67,0 (56,56–76,38) | 39,6 (29,75–50,08) | 3,102 (1,645–5,869) |
| Промежуточный | 11,6 (8,4–15,2) | 8,3 (6,9–11,0) | 0,756 (0,603–0,986) | 30,0 (30,0–НД) | 28,6 (27,4–НД) | 0,860 (0,615–1,202) | 53,1 (47,00–59,20) | 26,8 (21,68–32,45) | 3,095 (2,132–4,500) |
| Неблагоприятный | 6,0 (3,0–9,0) | 2,9 (2,7–5,6) | 0,514 (0,342–0,774) | 21,2 (14,7–26,3) | 11,0 (7,8–16,5) | 0,570 (0,363–0,895) | 31,9 (21,44–43,99) | 12,7 (5,96–22,70) | 3,234 (1,288–8,627) |

ОР – отношение рисков; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; COO – степень объективного ответа; НД – нет данных.

● **Таблица 3.** Нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании JAVELIn Renal 101

● **Table 3.** Adverse events reported in the JAVELIn Renal 101 study

| Нежелательные явления | Авелумаб + акситиниб (n = 434) | | Сунитиниб (n = 439) | |
|----------------------------------|--------------------------------|-------------|---------------------|-------------|
| | Все степени | Степень ≥ 3 | Все степени | Степень ≥ 3 |
| | Количество пациентов (%) | | | |
| Пациенты с НЯ | 432 (99,5) | 309 (71,2) | 436 (99,3) | 314 (71,5) |
| Диарея | 270 (62,2) | 29 (6,7) | 209 (47,6) | 12 (2,7) |
| Гипертония | 215 (49,5) | 111 (25,6) | 158 (36,0) | 75 (17,1) |
| Слабость | 180 (34,1) | 15 (3,5) | 176 (40,1) | 16 (3,6) |
| Тошнота | 148 (34,1) | 6 (1,4) | 172 (39,2) | 7 (1,6) |
| Ладонно-подошвенный синдром | 145 (33,4) | 25 (5,8) | 148 (33,7) | 19 (4,3) |
| Дисфония | 133 (30,6) | 2 (0,5) | 14 (3,2) | 0 |
| Снижение аппетита | 114 (26,3) | 9 (2,1) | 126 (28,7) | 4 (0,9) |
| Гипотиреоз | 108 (24,9) | 1 (0,2) | 61 (13,9) | 1 (0,2) |
| Стоматит | 102 (23,5) | 8 (1,8) | 103 (23,5) | 4 (0,9) |
| Кашель | 100 (23,0) | 1 (0,2) | 83 (18,9) | 0 |
| Головная боль | 89 (20,5) | 1 (0,2) | 71 (16,2) | 1 (0,2) |
| Диспноэ | 86 (19,8) | 13 (3,0) | 57 (13,0) | 7 (1,6) |
| Артралгия | 85 (19,6) | 4 (0,9) | 50 (11,4) | 2 (0,5) |
| Снижение веса | 85 (19,6) | 12 (2,8) | 30 (6,8) | 4 (0,9) |
| Рвота | 80 (18,4) | 4 (0,9) | 87 (19,8) | 7 (1,6) |
| Люмбалгия | 77 (17,7) | 2 (0,5) | 65 (14,8) | 8 (1,8) |
| Запор | 77 (17,7) | 0 | 64 (14,6) | 0 |
| Повышение АЛТ | 74 (17,1) | 26 (6,0) | 50 (11,4) | 11 (2,5) |
| Озноб | 69 (15,9) | 1 (0,2) | 33 (7,5) | 0 |
| Астения | 64 (14,7) | 11 (2,5) | 72 (16,4) | 13 (3,0) |
| Повышение АСТ | 63 (14,5) | 17 (3,9) | 52 (11,8) | 9 (2,1) |
| Сыпь | 62 (14,3) | 2 (0,5) | 49 (11,2) | 2 (0,5) |
| Воспаление слизистых оболочек | 61 (14,1) | 5 (1,2) | 61 (13,9) | 5 (1,1) |
| Зуд | 61 (14,1) | 0 | 22 (5,0) | 0 |
| Абдоминальная боль | 59 (13,6) | 5 (1,2) | 43 (9,8) | 8 (1,8) |
| Дисгевзия | 57 (13,1) | 0 | 142 (32,2) | 0 |
| Гипертермия | 56 (12,9) | 0 | 62 (14,1) | 1 (0,2) |
| Осложнения, связанные с инфузией | 53 (12,2) | 7 (1,6) | 0 | 0 |
| Боль в конечностях | 52 (12,0) | 1 (0,2) | 46 (10,5) | 3 (0,7) |
| Головокружение | 51 (11,8) | 2 (0,5) | 47 (10,7) | 3 (0,7) |
| Боль в ротоглотке | 44 (10,1) | 0 | 27 (6,2) | 0 |
| Сухость кожи | 43 (9,9) | 0 | 44 (10,0) | 0 |
| Периферические отеки | 39 (9,0) | 2 (0,5) | 45 (10,3) | 1 (0,2) |
| Носовое кровотечение | 37 (8,5) | 0 | 49 (11,2) | 0 |
| Диспепсия | 35 (8,1) | 0 | 83 (18,9) | 0 |
| Анемия | 26 (6,0) | 7 (1,6) | 101 (23,0) | 36 (8,2) |
| Тромбоцитопения | 15 (3,5) | 1 (0,2) | 85 (19,4) | 27 (6,2) |
| Снижение кол-ва тромбоцитов | 8 (1,8) | 0 | 63 (14,4) | 22 (5,0) |
| Нейтропения | 6 (1,4) | 1 (0,2) | 83 (18,9) | 35 (8,0) |
| Снижение кол-ва нейтрофилов | 1 (0,2) | 0 | 45 (10,3) | 25 (5,7) |

жении дозы из-за развития токсичности. НЯ наблюдались у 36 (82%) пациентов (в том числе степени 3 – 36%). Наиболее распространенным оказался мукозит – 30%, артериальная гипертензия – 23% (G3 – 11%), утомляемость – 25%, нарушение функции щитовидной железы – 18%, диарея – 20% (G3 5%), гепатит – 20% (G3 11%). У 9% пациентов наблюдалась реакция на инфузию авелумаба. 9 (20%) больным потребовались стероидные гормоны по поводу иммуноопосредованных НЯ, в 6 (14%) случаях из которых степень токсичности НЯ была расценена не более G3. Вследствие развившейся токсичности 9 (20%) пациентам потребовалась госпитализация, у 5 (11%) из которых были ИОНЯ. 50% больных, прекративших лечение комбинацией авелумаба с акситинибом ввиду прогрессирования болезни или токсичности, получают последующую терапию: 12,5% – комбинированную терапию ингибиторами контрольных точек, 75% – VEGF TKI и 12,5% – комбинацию TKI/MTOR. 4 пациента остаются под активным наблюдением без признаков прогрессирования заболевания.

Полученные клинические данные подтверждают результаты исследования JAVELIn Renal 101 о высокой

эффективности комбинации авелумаба с акситинибом у больных мПКР в первой линии лекарственной терапии. Авторы отметили, что лечение хорошо переносится, с более низкой, чем ожидалось, степенью токсичности, которая при своевременной диагностике достаточно хорошо управляема [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, комбинация препаратов авелумаб + акситиниб показала высокую эффективность при лечении мПКР в первой линии терапии независимо от соматического статуса по ECOG, PD-L1-статуса и прогностической группы риска как в общей популяции, так и в популяции пациентов с PD-L1+, продемонстрировав увеличение как ЧОО, так и ВБП. Кроме того, применение комбинации авелумаба с акситинибом характеризуется стойким эффектом и невысокой, хорошо управляемой токсичностью.



Поступила / Received 29.03.2021

Поступила после рецензирования / Revised 20.04.2021

Принята в печать / Accepted 26.04.2021

Список литературы / References

- Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6): 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
- Fisher R., Gore M., Larkin J. Current and future systemic treatments for renal cell carcinoma. *Semin Cancer Bio.* 2013;23(1):38–45. doi: 10.1016/j.semcancer.2012.06.004.
- Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2017;376(4):354–366. doi: 10.1056/NEJMra1601333.
- Rini B.I., Escudier B., Tomczak P., Kaprin A., Szczylik C., Hutson T.E. et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011;378(9807):1931–1939. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9.
- Motzer R.J., Escudier B., Tomczak P., Hutson T.E., Michaelson M.D., Negrier S. et al. Axitinib versus sorafenib as second-line treatment for advanced renal cell carcinoma: overall survival analysis and updated results from a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):552–562. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70093-7.
- Bracarda S., Bamias A., Casper J., Negrier S., Sella A., Staehler M. et al. Is Axitinib Still a Valid Option for mRCC in the Second-Line Setting? Prognostic Factor Analyses From the AXIS Trial. *Clin Genitourin Cancer.* 2019;17(3):e689–e703. doi: 10.1016/j.clgc.2019.03.017.
- Taneja S.S. Re: Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *J Urol.* 2012;188(2):412–413. doi: 10.1016/j.juro.2012.04.069.
- Hutson T.E., Lesovoy V., Al-Shukri S., Stus V.P., Lipatov O.N., Bair A.H. et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(13):1287–1294. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70465-0.
- Rini B.I., Melichar B., Ueda T., Grünwald V., Fishman M.N., Arranz J.A. et al. Axitinib with or without dose titration for first-line metastatic renal-cell carcinoma: a randomized double-blind phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1233–1242. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70464-9.
- Roland C.L., Lynn K.D., Toombs J.E., Dineen S.P., Udugamasooriya D.G., Brekken R.A. Cytokine levels correlate with immune cell infiltration after anti-VEGF therapy in preclinical mouse models of breast cancer. *PLoS ONE.* 2009;4(11):e7669. doi: 10.1371/journal.pone.0007669.
- Kaufman H.L., Russell J., Hamid O., Bhatia S., Terheyden P., D'Angelo S.P. et al. Avelumab in patients with chemotherapy-refractory metastatic Merkel cell carcinoma: a multicentre, single-group, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(10):1374–1385. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30364-3.
- Gulley J.L., Rajan A., Spigel D.R., Iannotti N., Chandler J., Wong D.J.L. et al. Avelumab for patients with previously treated metastatic or recurrent non-small-cell lung cancer (JAVELIn Solid Tumor): dose-expansion cohort of a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):599–610. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30240-1.
- Heery C.R., O'Sullivan-Coyne G., Madan R.A., Cordes L., Rajan A., Rauckhorst M. et al. Avelumab for metastatic or locally advanced previously treated solid tumours (JAVELIn Solid Tumor): a phase 1a, multicohort, dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(5):587–598. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30239-5.
- Patel M.R., Ellerton J., Infante J.R., Agrawal M., Gordon M., Aljumaity R. et al. Avelumab in metastatic urothelial carcinoma after platinum failure (JAVELIn Solid Tumor): pooled results from two expansion cohorts of an open-label, phase 1 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(1):51–64. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30900-2.
- Vaishampayan U., Schöffski P., Ravaud A., Borel C., Peguero J., Chaves J. et al. Avelumab monotherapy as first-line or second-line treatment in patients with metastatic renal cell carcinoma: phase 1b results from the JAVELIn Solid Tumor trial. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):275. doi: 10.1186/s40425-019-0746-2.
- Powles T., Park S.H., Voog E., Caserta C., Valderrama B.P., Gurney H. et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020;383(13):1218–1230. doi: 10.1056/NEJMoa2002788.
- Hamilton G., Rath B. Avelumab: combining immune checkpoint inhibition and antibody-dependent cytotoxicity. *Expert Opin Biol Ther.* 2017;17(4):515–523. doi: 10.1080/14712598.2017.1294156.
- Larroquette M., Gross-Goupil M., Daste A., Robert G., Ravaud A., Domblides C. Which place for avelumab in the management of urothelial carcinoma? *Expert Opin Biol Ther.* 2019;19(9):863–870. doi: 10.1080/14712598.2019.1637412.
- Yasuda S., Sho M., Yamato I., Yoshiji H., Wakatsuki K., Nishiwada S. et al. Simultaneous blockade of programmed death 1 and vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) induces synergistic anti-tumour effect in vivo. *Clin Exp Immunol.* 2013;172(3):500–506. doi: 10.1111/cei.12069.
- Brahmer J.R., Tykodi S.S., Chow L.Q., Hwu W.J., Topalian S.L., Hwu P. et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(26):2455–2465. doi: 10.1056/NEJMoa1200694.
- Choueiri T.K., Larkin J., Oya M., Thistlethwaite F., Martignoni M., Nathan P. et al. Preliminary results for avelumab plus axitinib as first-line therapy in patients with advanced clear-cell renal-cell carcinoma (JAVELIn Renal 100): an open-label, dose-finding and dose-expansion, phase 1b trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(4):451–460. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30107-4.
- Motzer R.J., Penkov K., Haanen J., Rini B., Albiges L., Campbell M.T. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019;380(12):1103–1115. doi: 10.1056/NEJMoa1816047.

23. Motzer R.J., Robbins P.B., Powles T., Albiges L., Haanen J.B., Larkin J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: biomarker analysis of the phase 3 JAVELIn Renal 101 trial. *Nat Med*. 2020;26(11):1733–1741. doi: 10.1038/s41591-020-1044-8.
24. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., Ford R., Gwyther S., Mandrekar S. et al. RECIST 1.1-Update and clarification: From the RECIST committee. *Eur J Cancer*. 2016;62:132–137. doi: 10.1016/j.ejca.2016.03.081.
25. Chalian H., Töre H.G., Horowitz J.M., Salem R., Miller F.H., Yaghamai V. Radiologic assessment of response to therapy: comparison of RECIST Versions 1.1 and 1.0. *Radiographics*. 2011;31(7):2093–2105. doi: 10.1148/rg.317115050.
26. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I., Haanen J., Campbell M.T., Venugopal B. et al. Updated efficacy results from the JAVELIn Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030–1039. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.010.
27. Huang B., Tian L., Talukder E., Rothenberg M., Kim D.H., Wei L.J. Evaluating treatment effect based on duration of response for a comparative oncology study. *JAMA Oncol*. 2018;4(6):874–876. doi: 10.1001/jamaoncol.2018.0275.
28. Allison J., Charnley N., Stevenson R., Waddell T., Pillai M.R. Axitinib and avelumab (AA) as first-line treatment of metastatic renal cell carcinoma (mRCC): A real-world outcome review in the Northwest of England, United Kingdom. *J Clin Oncol*. 2021;39(6S):294. Available at: https://10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.294.

Информация об авторах:

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, заместитель генерального директора по науке, Национальный медицинский исследовательский центр радиологии; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; заведующий кафедрой онкологии, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; byalekseev@mail.ru

Шевчук Ирина Мусаевна, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела онкоурологии, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1; доцент кафедры онкологии, Медицинский институт непрерывного образования Московского государственного университета пищевых производств; 125080, Россия, Москва, Волоколамское шоссе, д. 11; imshevchuk@mail.ru

Алешин Владислав Павлович, клинический ординатор, Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии имени Н.А. Лопаткина – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 105425, Россия, Москва, ул. Парковая 3-я, д. 51, стр. 1; vladislav.aleshin09@mail.ru

Information about the authors:

Boris Ya. Alekseev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director General for Science, National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125080, Russia; Head of Department, Medical Institute of Continuing Professional Education of Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; byalekseev@mail.ru

Irina M. Shevchuk, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; Assistant Professor, Medical Institute of Continuing Professional Education of Moscow State University of Food Production, 11, Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia; imshevchuk@mail.ru

Vladislav P. Aleshin, Clinical Resident, Lopatkin Scientific Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center; 51, Bldg. 1, 3rd Parkovaya St., Moscow, 105425, Russia; vladislav.aleshin09@mail.ru