

**Для цитирования:** Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101». Онкоурология 2024;20(3):168–71.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-168-171>

**For citation:** Resolution of the Expert Council on the topic “Avelumab + axitinib in the 1<sup>st</sup> line therapy of patients with metastatic renal cell carcinoma. Overall survival in the JAVELIN Renal 101 trial”. Onkourologiya = Cancer Urology 2024;20(3):168–71. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-3-168-171>

## Резолюция по итогам Совета экспертов на тему «Авелумаб + акситиниб в 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком. Результаты общей выживаемости в исследовании JAVELIN Renal 101»

29 июля 2024 г.

### Результаты исследования JAVELIN Renal 101

В июне 2024 г. на конгрессе ASCO были представлены результаты финального анализа данных по общей выживаемости (ОВ) в международном многоцентровом исследовании III фазы JAVELIN Renal 101, где изучались эффективность и безопасность авелумаба в комбинации с акситинибом в сравнении с сунитинибом в качестве 1-й линии терапии пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР) [1, 2]. Данное исследование отличалось от других рандомизированных клинических исследований иммунотаргетных комбинаций по 2 критериям:

- первичные конечные точки – ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП) – определялись у популяции пациентов с PD-L1<sup>+</sup> (ОВ и ВБП в общей популяции – вторичные точки);
- терапия проводилась до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [1].

Ранее комбинация продемонстрировала клинически и статистически значимое преимущество в ВБП как в популяции с PD-L1<sup>+</sup>, так и в общей по сравнению с сунитинибом. ВБП в когорте с PD-L1<sup>+</sup> составила 13,9 (11,0–17,8) мес против 8,2 (6,9–9,4) мес соответственно, риск прогрессирования снизился на 42 % у пациентов с PD-L1<sup>+</sup> (отношение рисков (ОР) 0,58 (95 % доверительный интервал (ДИ) 0,473–0,715);  $p < 0,0001$ ) [3]. В общей когорте пациентов медиана ВБП составила 13,9 (11,1–16,6) мес против 8,5 (8,2–9,7) мес в группах пациентов, получавших авелумаб + акситиниб или сунитиниб соответственно (ОР 0,66 (95 % ДИ 0,566–0,769);  $p \leq 0,0001$ ) [2].

На фоне комбинированной терапии пациенты имели почти двукратное преимущество в частоте объективного ответа (ЧОО) по сравнению с сунитинибом (59,7 %

против 32 % соответственно). Длительность ответа также была выше у комбинации авелумаб + акситиниб (19,4 мес против 14,5 мес соответственно), у 16,4 % пациентов ответ сохранялся 5 лет [2].

При медиане наблюдения >73,7 мес комбинация авелумаб + акситиниб увеличивала медиану ОВ на 7 мес по сравнению с сунитинибом в популяции PD-L1<sup>+</sup> (43,2 мес против 36,2 мес соответственно) и на 5,9 мес в общей популяции (44,8 мес против 38,9 мес соответственно). Однако статистически значимые различия не получены: снижение риска смерти в популяции с PD-L1<sup>+</sup> составило 14 % (ОР 0,86 (95 % ДИ 0,701–1,057);  $p = 0,0755$ ), в общей популяции – 12 % (ОР 0,88 (95 % ДИ 0,749–1,039);  $p = 0,0669$ ) [2].

Комбинация авелумаб + акситиниб демонстрирует благоприятный профиль безопасности с сохранением качества жизни. Частота связанных с лечением нежелательных явлений (НЯ)  $\geq$  III степени сопоставима в когортах комбинированной терапии и сунитиниба (66,8 % против 61,5 % соответственно), при этом частота отмены терапии по причине НЯ почти в 2 раза ниже при применении комбинации авелумаб + акситиниб, чем при использовании сунитиниба (4,8 % против 9,3 % соответственно). Иммуноопосредованные НЯ III степени встречались у 14,7 % пациентов, частота применения высоких доз глюкокортикостероидов составила 14,5 % [2].

### Менее благоприятный прогноз в популяции пациентов с PD-L1<sup>+</sup>

Определение ОВ и ВБП в качестве основных точек исследования в популяции с PD-L1<sup>+</sup> основывалось на предположении, что пациенты с мПКР с PD-L1<sup>+</sup>

опухолями имеют менее благоприятные исходы заболевания.

Согласно данным метаанализа **прогноз у больных мПКР с PD-L1<sup>+</sup>-опухолями хуже, а риск летального исхода – выше в 4,5 раза, чем у пациентов без экспрессии PD-L1** [4, 5]. Это связано с клинико-патологическими особенностями и высокой агрессивностью таких опухолей.

Результаты метаанализа 6 исследований ( $n = 1323$ ) продемонстрировали, что при светлоклеточном почечно-клеточном раке более высокая экспрессия PD-L1 увеличивала риск смерти на 53 % (ОР 1,53 (95 % ДИ 1,27–1,84);  $p < 0,001$ ), негативная прогностическая роль сохранялась у пациентов с метастатическим процессом (ОР 1,45 (95% ДИ 1,08–1,93);  $p = 0,01$ ) [6]. Однако в данной работе ретроспективно анализировались исследования, где применялась в основном монотерапия тирозинкиназными ингибиторами (ТКИ).

В работе К. Mölleg и соавт. описана взаимосвязь экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках и плохим прогнозом у пациентов с мПКР, не получавших терапию ингибиторами иммунных контрольных точек [7].

В другом метаанализе у пациентов с мПКР с PD-L1<sup>-</sup>-опухолями иммуноонкологические препараты (ИО) не увеличивали ВБП (ОР 0,95 (95 % ДИ 0,82–1,09)), а при PD-L1<sup>+</sup>-опухолях, напротив, отмечалось увеличение ВБП. Пациенты независимо от экспрессии PD-L1 выигрывали в ОВ при назначении анти-PD-1/PD-L1-агентов [8].

В клиническом исследовании JAVELIN Renal 101 PD-L1<sup>+</sup>-опухоли имели 61 и 65 % пациентов в группах авелумаба + акситиниба и сунитиниба соответственно [1]. Результаты анализа ВБП продемонстрировали, что пациенты с PD-L1<sup>+</sup>-опухолями, рандомизированные в группу сунитиниба, имели худший ответ на терапию, чем пациенты с PD-L1<sup>-</sup>-опухолями [9].

С учетом отсутствия убедительной доказательной базы определять экспрессию PD-L1 при мПКР не имеет смысла. Более того, она может различаться в первичной опухоли и метастазах, а также на разных участках первичной опухоли в зависимости от наличия некротических очагов.

Эксперты пришли к выводу, что экспрессия PD-L1 может определять прогноз у пациента, но ввиду описанных сложностей не может являться предиктивным маркером ответа на ИО и иммунотаргетную терапию. По мнению экспертов, на показатели ОВ в исследовании JAVELIN Renal 101 в большей степени повлияли характеристика включенных в него пациентов (размер первичной опухоли, локализация и объем метастатических очагов) и доля пациентов, получивших последующую терапию, а не высокий процент больных с PD-L1<sup>+</sup>-опухолями.

#### Влияние последующей терапии на показатели общей выживаемости

На данный момент в исследовании JAVELIN Renal 101 представлена наибольшая медиана наблюдения среди исследований иммунотаргетных комбинаций в 1-й линии терапии при мПКР [2].

Эксперты предположили, что более длительный период наблюдения в исследованиях может нивелировать различия в ОВ и снизить ОР смерти между группами комбинированной иммунотаргетной терапии и сунитиниба. Это связано с тем, что показатели ОВ отражают в том числе эффективность последующих линий терапии, которые могли получать пациенты.

В нескольких клинических исследованиях иммунотаргетных комбинаций при мПКР продемонстрирована схожая тенденция снижения преимущества в ОВ по мере увеличения периода наблюдения [2, 10–12].

В исследовании JAVELIN Renal 101 58 % пациентов получили последующую терапию в группе авелумаба + акситиниба и 69,4 % – в группе сунитиниба. В других исследованиях терапии ИО-ТКИ 2-ю линию получали 49–62 % пациентов. При этом 3- и 4-летняя ОВ схожа среди всех комбинаций [2, 10–12] (табл. 1).

В настоящее время доступно несколько эффективных опций 2–3-й линий при мПКР после комбинированной терапии 1-й линии [13]. Решение о назначении того или иного препарата во 2-й линии терапии должно основываться на предшествующем лечении и общем состоянии пациента. Комбинации ИО-ТКИ с акситинибом в качестве таргетного агента предоставляют больше возможностей для выбора последующей терапии.

**Таблица 1.** Общая выживаемость пациентов при терапии различными комбинациями, %

Table 1. Overall survival in patients treated with different combinations, %

Комбинация Combination	3-летняя общая выживаемость 3-year overall survival	4-летняя общая выживаемость 4-year overall survival	5-летняя общая выживаемость 5-year overall survival
Авелумаб + акситиниб Avelumab + axitinib	60	46,9	38,8
Пембролизумаб + акситиниб Pembrolizumab + axitinib	62,6	49,2	41,9
Ниволумаб + кабозантиниб Nivolumab + cabozantinib	58,7	48,9	–
Пембролизумаб + левватиниб Pembrolizumab + lenvatinib	66,4	–	–

Стоит помнить, что невозможно напрямую сравнивать результаты клинических исследований при лечении пациентов с мПКР ввиду различных дизайнов исследований, характеристик включенных в них пациентов, длительности наблюдения.

### Факторы, влияющие на выбор терапии

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России и Ассоциации онкологов России, международным клиническим рекомендациям, стандартом терапии пациентов с любым прогнозом является назначение комбинированной иммунотаргетной терапии, так как данные комбинации обеспечивают большую ЧОО и ВБП [13, 14].

В России комбинация авелумаб + акситиниб рассматривается как предпочтительная для пациентов с благоприятным прогнозом по шкале IMDC. У пациентов с промежуточным/плохим прогнозом данная терапия рассматривается как альтернативный вариант [13]. Однако, по мнению экспертов, в реальной клинической практике статус схемы терапии (предпочтительный или альтернативный) в клинических рекомендациях не так важен. Доступность комбинаций в лечебно-профилактических учреждениях – определяющий фактор выбора терапии.

Эксперты отметили, что критерии выбора терапии у пациентов с мПКР определяются не только группой прогноза по шкале IMDC, но и объемом первичной опухоли и метастатического процесса, возрастом пациента и наличием сопутствующей патологии. Целью терапии должно быть достижение максимально быстрого ответа и сокращения размера опухоли наряду с сохранением качества жизни пациента. По показателю ЧОО все комбинации ИО-ТКИ имеют хорошую и сопоставимую эффективность, скорость наступления ответа не различается на фоне применения иммунотаргетных комбинаций у пациентов с мПКР.

Пациенты с благоприятным прогнозом также могут получать комбинированную терапию и в большинстве случаев будут иметь преимущества по сравнению с монотерапией ТКИ. Особенно важно применение более интенсивного лечения у молодых сохраненных пациентов, так как шанс объективного ответа существенно выше при проведении комбинированной терапии. В отдельных случаях пациентам с благоприятным прогнозом может быть назначена

монотерапия ТКИ, например больным пожилого и старческого возраста с низким функциональным статусом и ожидаемой невысокой продолжительностью жизни.

Авелумаб + акситиниб – единственная комбинация, продемонстрировавшая тенденцию к увеличению ОВ у пациентов с благоприятным прогнозом (79,4 мес против 65,5 мес, ОР 0,78 (95 % ДИ 0,52–1,17);  $p = 0,2281$ ) [2].

По мнению экспертов, в России 20–30 % пациентов не получают 2-ю линию терапии. Чаще всего это пациенты группы неблагоприятного прогноза, которые не успевают получить лечение из-за быстрого прогрессирования или резкого ухудшения соматического состояния. Именно поэтому таким пациентам крайне необходимо назначение комбинированной терапии.

В большинстве исследований комбинаций ИО-ТКИ в группе промежуточного прогноза не получено убедительных различий в ОВ, что связано с гетерогенностью данной группы, так как в нее входят пациенты как с 1, так и с 2 факторами риска. Зачастую ее объединяют с группой плохого прогноза, что в целом позволяет судить об эффективности терапии у менее благоприятных пациентов [2, 10–12].

Согласно докладу онкоуролога к.м.н. О.В. Баклановой, представившей результаты лечения 51 пациента с мПКР, получавшего авелумаб + акситиниб, ЧОО составила 65 %, что сопоставимо с данными JAVELIN Renal 101. У 70 % пациентов был промежуточный/плохой прогноз.

При сопоставимой эффективности важным аспектом выбора режима терапии является безопасность. Иммунотаргетные комбинации имеют как ИО-опосредованные, так и ТКИ-опосредованные НЯ. Наиболее значимая токсичность для большинства ТКИ – кардиоваскулярная. Акситиниб обладает наименьшей частотой развития выраженной артериальной гипертензии среди ТКИ [15], используемых в комбинированной терапии, что делает выбор схемы на его основе более предпочтительным у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и выраженной, плохо контролируемой артериальной гипертензией. Важно направить пациента к кардиологу до начала терапии ИО-ТКИ. Акситиниб-опосредованные НЯ разрешаются быстрее после прерывания терапии по сравнению с НЯ, вызванными другими ТКИ, за счет наиболее короткого периода полувыведения препарата [16, 17].

Эксперты пришли к выводу, что комбинация авелумаб + акситиниб показала статистически значимое преимущество в ВБП как в популяции с PD-L1+, так и в общей, почти вдвое выше ЧОО и численное, но не статистически значимое преимущество в ОВ. Комбинация авелумаб + акситиниб имеет благоприятный и управляемый профиль безопасности [2]. Данные рандомизированных клинических исследований находят отражение в реальной российской клинической практике.

## СОВЕТ ЭКСПЕРТОВ

## Участники:

**Алексеев Борис Яковлевич**, д.м.н., профессор, ученый секретарь Российского общества онкоурологов, заместитель генерального директора по науке ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Бакланова Ольга Валерьевна**, к.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, заведующая отделением онкоурологии ГБУЗ «Областной онкологический диспансер» (Иркутск)

**Калпинский Алексей Сергеевич**, к.м.н., член правления Российского общества онкоурологов, заведующий хирургическим отделом МНИОИ им. П.А. Герцена – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России (Москва)

**Носов Дмитрий Александрович**, д.м.н., профессор, председатель RUSSCO, заведующий онкологическим отделением противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
- Motzer R.J., Penkov K., Uemura H. et al. Avelumab + axitinib vs sunitinib in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC): final overall survival (OS) analysis from the JAVELIN Renal 101 phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl 16):4508. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.4508
- Haanen J.B.A.G., Larkin J., Choueiri T.K. et al. Extended follow-up from JAVELIN Renal 101: subgroup analysis of avelumab plus axitinib versus sunitinib by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium risk group in patients with advanced renal cell carcinoma. *ESMO Open* 2023;8(3):101210. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.101210
- Shen M., Chen G., Xie Q. Association between PD-L1 expression and the prognosis and clinicopathologic features of renal cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Urol Int* 2020;104(7-8):533–41. DOI: 10.1159/000506296
- Wang Z., Peng S., Xie H. et al. Prognostic and clinicopathological significance of PD-L1 in patients with renal cell carcinoma: a meta-analysis based on 1863 individuals. *Clin Exp Med* 2018;18:165–75. DOI: 10.1007/s10238-018-0488-3
- Iacovelli R., Nolè F., Verri E. et al. Prognostic role of PD-L1 expression in renal cell carcinoma. A systematic review and meta-analysis. *Target Oncol* 2016;11(2):143–8. DOI: 10.1007/s11523-015-0392-7
- Möller K., Fraune C., Blessin N.C. et al. Tumor cell PD-L1 expression is a strong predictor of unfavorable prognosis in immune checkpoint therapy-naïve clear cell renal cell cancer. *Int Urol Nephrol* 2021;53(12):2493–503. DOI: 10.1007/s11255-021-02841-7
- Carretero-González A., Lora D., Martín Sobrino I. et al. The Value of PD-L1 expression as predictive biomarker in metastatic renal cell carcinoma patients: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Cancers (Basel)* 2020;12(7):1945. DOI: 10.3390/cancers12071945
- Motzer R.J., Robbins P.B., Powles T. 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):1733–41. DOI: 10.1038/s41591-020-1044-8
- Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2023;41(suppl 17):LBA4501. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.17\_suppl.LBA4501
- Bourlon M.T., Escudier B., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib (N+C) vs sunitinib (S) for previously untreated advanced renal cell carcinoma (aRCC): results from 55-month follow-up of the CheckMate 9ER trial. *J Clin Oncol* 2024;42(4):362. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.4\_suppl.362
- Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: final prespecified overall survival analysis of CLEAR, a phase III study. *J Clin Oncol* 2024;42(11):1222–8. DOI: 10.1200/JCO.23.01569
- Рак паренхимы почки. Клинические рекомендации Минздрава России. Доступно по: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_3) Kidney parenchyma cancer. Clinical Guidelines. Available at: [https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10\\_3](https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/10_3) (In Russ.).
- National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology. Kidney cancer. Version 1.2025. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/kidney.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf) (accessed July 16, 2024).
- Bæk Møller N., Budolfsen C., Grimm D. et al. Drug-induced hypertension caused by multikinase inhibitors (sorafenib, sunitinib, lenvatinib and axitinib) in renal cell carcinoma treatment. *Int J Mol Sci* 2019;20(19):4712. DOI: 10.3390/ijms20194712
- Rini B.I., Atkins M.B., Choueiri T.K. Time to resolution of axitinib-related adverse events after treatment interruption in patients with advanced renal cell carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2021;19(5):e306–12. DOI: 10.1016/j.clgc.2021.03.019
- Инструкция по медицинскому применению препарата Инлита (акситиниб). Регистрационный номер: РУ ЛП-№(001121)-(ПГ-РУ). Inlyta (axitinib) instructions for use. Registration number: РУ ЛП-№(001121)-(ПГ-РУ). (In Russ.).