Nivolumab v liečbe metastatického svetlobunkového karcinómu z renálnych buniek

Doc. JUDr. MUDr. Patrik Palacka, PhD., MPH, MBA, LL. M.[1,2]

[1] *II. Onkologická klinika LF UK a NOÚ Bratislava*

[2] *Ústav experimentálnej onkológie, BMC SAV Bratislava*

Abstrakt

Prehľadový článok je venovaný postaveniu nivolumabu v liečbe karcinómu z renálnych buniek (RCC). Úvodná časť je zameraná na jeho liečebné výsledky po progresii aspoň na jednej línii systémovej terapie s inhibítorom tyrozínkináz (TKI). Prostredné kapitoly sú venované údajom kombinovanej imunoterapie s ipilimumabom a kombinácie nivolumabu

s kabozantinibom v prvej línii pokročilých svetlobunkových RCC. Záverečná časť sumarizuje výsledky štúdie s prvolíniovým tripletom (nivolumab s ipilimumabom a kabozantinibom).

Kľúčové slová: karcinóm z renálnych buniek, pokročilá nádorová choroba, nivolumab, ipilimumab, kabozantinib.

Nivolumab po progresii na TKI

Nivolumab je monoklonálna protilátka[1], ktorá funguje prostredníctvom väzby na receptor programovanej smrti 1 (PD-1, z angl. *programmed cell death protein*), a ktorá si ako prvý inhibítor kontrolných imunitných bodov našla pevné miesto v liečbe pokročilých, predovšetkým svetlobunkových karcinómov z renálnych buniek (RCC). Prvou klinickú prax meniacou štúdiou fázy 3 s nivolumabom bola CheckMate 025[2], v ktorej randomizovali jedincov predliečených aspoň jednou líniou vrátane TKI do ramena s nivolumabom alebo everolimom. Pacienti boli liečení do progresie nádorovej choroby alebo neakceptovateľnej toxicity, nivolumab sa aplikoval bez premedikácie v dávke 3 mg/kg telesnej hmotnosti v 60-minútovej infúzii intravenózne každé dva týždne. Podľa súčasného Súhrnu charakteristických vlastností (SPC) sa nivolumab podáva v dávke 240 mg intravenózne počas 30 minút každé dva týždne alebo 480 mg intravenózne počas 60 minút každé štyri týždne[1].

Pri minimálnom čase sledovania 64 mesiacov imunoterapia v porovnaní s everolimom významne zlepšila medián celkového prežívanie (OS, z angl. *overall survival*) o vyše 6 mesiacov (25,8 mesiacov oproti 19,7 mesiacom). Z imunoterapie pritom profitovali pacienti v takmer všetkých podskupinách (stratifikácia podľa Memorial Sloan Kettering Cancer Center, počet predchádzajúcich línií, pohlavie a vek s výnimkou jedincov starších ako 75 rokov), a to bez ohľadu na expresiu PD-L1 na nádorových bunkách (≥ 1% oproti < 1%). Nivolumab preukázal významne vyššiu mieru objektívnych odpovedí (ORR, z angl. *objective response rate*, 23 % oproti 4 %). Pri imunoterapii bol medián času do dosiahnutia odpovede 3,5 mesiaca a medián trvania odpovede 5,5 mesiaca. Prežívanie bez progresie (PFS, z angl. *progression-free survival*) bol pri nivolumabe a everolime podobný počas

prvých 6 mesiacov, po ktorých sa Kaplan-Meierove krivky rozdelili, pričom predĺžené sledovanie favorizovalo nivolumab (HR 0,84, 95 % CI 0,72 – 0,99, p = 0,0331). K najčastejším nežiaducim udalostiam imunoterapie patrila únava, pruritus, nauzea a hnačka. Závažné nežiaduce udalosti boli menej často zaznamenané pri nivolumabe ako everolime (19 % oproti 37 % v čase primárnej analýzy). Liečba nivolumabom bola spojená s rýchlym a trvalým zlepšením kvality života súvisiacej so zdravotným stavom (HRQoL, z angl. *health-related quality of life*) oproti východiskovej hodnote pri každom hodnotení až do 104. týždňa podľa FKSI-DRS (z angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index -Disease-Related Symptoms*)[3].

Protokol CheckMate 025 umožňoval v prípade klinického benefitu pokračovať v liečbe aj po progresii podľa RECIST (z angl. *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*) kritérií. Imunoterapia sa ukončila až pri potvrdení progresie následným zobrazovacím vyšetrením. Takmer 50 % pacientov bolo liečených ≥ 4 týždne po prvej progresii, pričom v 13 % sa zaznamenala objektívna odpoveď[4].

Kombinovaná imunoterapia v prvej línii

Kombinácia nivolumabu s ipilimumabom (4 podania v trojtýždňovom intervale nasledované samotným nivolumabom do dvoch rokov) bola u nepredliečených pacientov s metastatickým svetlobunkovým RCC porovnávaná so sunitinibom v štúdii fázy 3 CheckMate 214. Primárnym cieľom štúdie bolo OS, PFS a ORR v intermediárnej a zlej prognostickej skupine podľa IMDC (z angl. *International Metastatic RCC Database Consortium*) kritérií, sekundárnym cieľom OS, PFS a ORR v ITT (z angl. *intention to treat*) populácii a exploratórnym cieľom OS, PFS a ORR v dobrej prognostickej skupine podľa IMDC[5].

Pri mediáne sledovania 111 mesiacov bol u chorých v intermediárnej a zlej prognostickej skupine liečených kombinovanou imunoterapiou v porovnaní so sunitinibom signifikantne väčší medián OS (45,7 mesiaca oproti 26,0 mesiaca, HR 0,69), medián PFS (12,4 mesiaca oproti 8,5 mesiaca, HR 0,73) a medián trvania odpovede (82,8 mesiaca oproti 19,8

mesiaca, HR 0,48), pričom významne väčšia bola aj ORR (42,4 % oproti 21,5 %). V ITT populácii bol pri kombinovanej imunoterapii v porovnaní so sunitinibom významne väčší medián OS (52,7 mesiaca oproti 37,8 mesiaca, HR 0,71) a medián trvania odpovede (76,2 mesiaca oproti 25,1 mesiaca, HR 0,74), väčšia bola aj ORR (39,5 % oproti 25,1 %). Mediány PFS sa odlišovali nesignifikantne (12,4 mesiaca oproti 12,3 mesiaca, HR 0,88). V skupine s dobrou prognózou podľa IMDC bol pri nivolumabe s ipilimumabom v porovnaní so sunitinibom numericky väčší medián OS (77,9 mesiaca oproti 66,07 mesiaca, HR 0,80) a menší medián PFS (12,9 mesiaca oproti 28,59 mesiaca, HR 1,78). Medián trvania odpovede bol dlhší pri imunoterapii (61,5 mesiaca oproti 33,2 mesiaca, HR 0,74). K najčastejším nežiaducim udalostiam súvisiacim s liečbou patrila hnačka, kožná vyrážka a hypotyreóza. K najčastejším závažným nežiaducim udalostiam súvisiacim s liečbou patrila elevácia ALT, hnačka a elevácia AST[6].

Na základe dlhodobých výsledkov CheckMate 214 možno kombináciu nivolumab + ipilimumab odporučiť pacientom s pokročilým svetlobunkovým RCC, ktorí patria do intermediárnej alebo zlej prognostickej skupiny podľa IMDC a majú asymptomatickú nádorovú chorobu (menšia ORR a dlhší čas do dosiahnutia odpovede pri nepriamom porovnaní s kombináciami imunoterapie a TKI). Odporúčania ESMO (z angl. *European Society for Medical Oncology*) uvádzajú možnosť nivolumab + ipilimumab aj u chorých s dobrou prognózou podľa IMDC pre viac objektívnych odpovedí a dlhšie trvanie odpovede v porovnaní so sunitinibom[7].

Kombinácia s TKI v prvej línii

Nivolumab v kombinácii s kabozantinibom je jednou z možností systémovej liečby pokročilých svetlobunkových RCC v prvej línii na základe výsledkov štúdie fázy 3 CheckMate 9ER, ktorá predstavuje komparáciu uvedenej kombinácie so sunitinibom[8]. Posledné výsledky boli publikované pri mediáne sledovania 32,9 mesiacov. Nivolumab v dávke 240 mg každé dva týždne intravenózne najviac do dvoch rokov s perorálnym kabozantinibom v dávke 40 mg denne zlepšili v porovnaní so sunitinibom OS (medián OS 37,7 oproti 34,3 mesiaca, HR 0,70) a PFS (medián PFS 16,6 oproti 8,3 mesiaca, HR 0,56).

Z kombinovanej terapie profitovali pacienti bez ohľadu na mieru expresie PD-L1 na nádorových bunkách a stratifikáciu podľa IMDC kritérií. ORR bola vyššia v ramene s nivolumabom a kabozantinibom (56 %) ako sunitinibom (28 %) vrátane kompletných

remisií (12 % oproti 5 %). Medián času do dosiahnutia odpovede bol 2,8 mesiaca (nivolumab + kabozantinib) a 4,2 mesiaca (sunitinib). Medián trvania odpovede bol 23,1 mesiaca (nivolumab + kabozantinib) a 15,1 mesiaca (sunitinib). Medián času do kompletnej remisie bol 11,5 mesiaca pri nivolumabe s kabozantinibom oproti 7,1 mesiaca pri sunitinibe. Závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou sa vyskytli u 65 % pacientov s nivolumabom a kabozantinibom oproti 54 % so sunitinibom. Najčastejšie závažné nežiaduce udalosti súvisiace s kombinovanou liečbou boli hypertenzia, palmárno-plantárna erytrodyzestézia a hnačka[9].

ESMO odporúčania uvádzajú nivolumab s kabozantinibom ako jednu z možností systémovej prvolíniovej liečby pre všetkých pacientov s pokročilým svetlobunkovým RCC bez ohľadu na stratifikáciu podľa IMDC kritérií[7]. Vzhľadom na vyššiu ORR a krátky čas do dosiahnutia odpovede je vhodné uprednostniť kombináciu imunoterapie s TKI u symptomatických pacientov (na rozdiel od kombinovanej imunoterapie). Na základe podskupinovej analýzy[8] vieme, že nivolumab s kabozantinibom zlepšil prežívanie predovšetkým

u jedincov s kostnými metastázami (HR 0,34 pre PFS a HR 0,54 pre OS), pre ktorých táto kombinácia predstavuje pravdepodobne najlepšiu liečebnú alternatívu.

Kombinovaná imunoterapia s TKI v prvej línii

V štúdii fázy 3 COSMIC-313 bol porovnaný triplet kabozantinib 40 mg denne spolu s nivolumabom (3 mg na kilogram telesnej hmotnosti) a ipilimumabom (1 mg na kilogram) raz za 3 týždne počas štyroch cyklov a následnou udržiavaciou liečbou nivolumabom (480 mg raz za 4 týždne) po dobu 2 rokov so samotnou kombinovanou imunoterapiou u nepredliečených pacientov s pokročilým svetlobunkovým RCC, ktorí boli stratifikovaní do intermediárnej (75 %) a nepriaznivej prognostickej skupiny (25 %) podľa IMDC. Pri mediáne sledovania 45,0 mesiaca[11] bol medián PFS 16,6 mesiaca s kabozantinibom + nivolumabom a ipilimumabom a 11,2 mesiaca s placebom + nivolumabom a ipilimumabom (HR 0,82). Signifikantný rozdiel v mediánoch OS sa nezistil v ITT populácii ani prognostických skupinách podľa IMDCI. ORR bola vyššia s kabozantinibom + nivolumabom a ipilimumabom, pričom pri tejto terapii dosiahlo menej pacientov progresiu ako najlepšiu odpoveď. Závažné nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou boli zaznamenané u 81 % pacientov liečených kabozantinibom s nivolumabom a ipilimumabom a u 62 % chorých liečených placebom s nivolumabom a ipilimumabom. Najčastejšou závažnou nežiaducou udalosťou bola elevácia transamináz (alanínaminotransferáza 27 % oproti 6 % a aspartátaminotransferáza 20 % oproti 5 %). Nežiaduce udalosti súvisiace s liečbou 5. stupňa sa vyskytli u 1 % jedincov v oboch ramenách.

Záver

Nivolumab je v súlade s výsledkami uvedených štúdií a SPC indikovaný[1]:

a) ako monoterapia dospelým pacientom na liečbu pokročilého RCC po predchádzajúcej liečbe
b) v kombinácii s ipilimumabom dospelým pacientom so stredne alebo vysoko rizikovým pokročilým RCC v prvej línii terapie

c) a v kombinácii s kabozantinibom dospelým pacientom s pokročilým RCC v prvej línii liečby.

Autor neuvádza konflikt záujmov vo vzťahu k prehľadovému článku.

Literatúra

1. *Opdivo: Súhrn charakteristických vlastností. Dostupné na: <https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20211019153408/anx_153408_sk.pdf>*
2. *Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2015; 373(19): 1803–1813. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1510665*
3. *Motzer RJ, Escudier B, George S, et al. Nivolumab versus everolimus in patients with advanced renal cell carcinoma: Updated results with long-term follow-up of the randomized, open-label, phase 3 CheckMate 025 trial. Cancer 2020; 126(18): 4156–4167. https://doi.org/10.1002/cncr.33033*
4. *Escudier B, Motzer RJ, Sharma P, et al. Treatment beyond progression in patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab in CheckMate 025. Eur Urol 2017; 72(3): 368–376.*
5. *Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2018; 378(14): 1277–1290. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800648*
6. *Choueiri TK, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab vs sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: Final analysis from the phase 3 CheckMate 214 Trial. J Clin Oncl 2025; 43(16 suppl.): 4505. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4505*
7. *Powles T, Albiges L, Bex A, et al. Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2024; 35(8): 692–706. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.05.006*
8. *Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2021; 384(9): 829–841. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2026982*
9. *Motzer RJ, Escudier B, Burotto M, et al. Final analysis of nivolumab plus cabozantinib for advanced renal cell carcinoma from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. Ann Oncol 2025: S0923-7534(25)04714-3. https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.10.003*
10. *Choueiri TK, Powles T, Albiges L, et al. Cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab in renal-cell carcinoma. N Engl J Med 2023; 388(19): 1767–1778. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2302324*

11. *Albiges L, Motzer R, Arnoldo Trevino Aguirre S, et al. 22: Final results of the phase 3 COSMIC-313 study comparing first-line cabozantinib plus nivolumab and ipilimumab with nivolumab plus ipilimumab in patients with advanced renal-cell carcinoma. Oncologist 2025; 30(Suppl 2): oyaf276.023. https://doi.org/10.1093/oncolo/oyaf276.023*