

Il trattamento attuale e le prospettive future per i pazienti affetti da Carcinoma a Cellule Renali Metastatico nel *setting* italiano

Con il supporto incondizionato di MSD Italia S.r.l.





Organigramma

Autori

Chiara Cadeddu - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Giovanna Elisa Calabrò - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Stefano Vella - Sezione di Igiene, Dipartimento Universitario di Scienze della vita e Sanità Pubblica, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Progetto grafico, impaginazione & editing

Tiziana Sabetta - Osservatorio Nazionale sulla Salute nelle Regioni Italiane, Dipartimento Universitario di Scienze della Vita e Sanità Pubblica-Sezione di Igiene, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma





INDICE

Introduzione	4
1. Materiali e Metodi	4
2. Risultati	4
3. <i>Focus</i> su pembrolizumab	14
4. Discussione e Conclusioni	17
Riferimenti bibliografici	19



Introduzione

Il carcinoma a cellule renali metastatizza in circa il 25-30% della popolazione colpita in Italia. Per questo motivo la terapia medica sistemica rappresenta un pilastro tra le opportunità di trattamento [1].

Attualmente le terapie disponibili per il Carcinoma a Cellule Renali Metastatico (MRCC) hanno avuto un impatto importante sul prolungamento della sopravvivenza dei pazienti. Molti dei pazienti con prognosi favorevole o intermedia che hanno una progressione di malattia dopo due linee di trattamento hanno infatti un *performance status* che permette loro di ricevere ulteriore terapia sistemica, con una sopravvivenza complessiva (OS) media di circa 38 mesi [2, 3]. La difficoltà oggi nasce dal fatto che, essendo un'area a rapidissimo sviluppo, le raccomandazioni disponibili derivano principalmente da *trial* clinici randomizzati, quindi con caratteristiche dei pazienti e *outcome* di sopravvivenza che possono differire significativamente rispetto alla pratica clinica [3]. È quindi variata nel corso degli ultimi anni la stratificazione dei gruppi prognostici, ma il dibattito internazionale è ancora in corso sia in merito alla loro effettiva validazione, sia per una certa eterogeneità nel loro utilizzo, rendendo la scelta della più adeguata terapia medica molto complessa [1].

Negli ultimi 15-20 anni a livello sia internazionale che nazionale sono stati approvati numerosi farmaci per il trattamento in prima linea del MRCC, tra cui gli anticorpi diretti contro il fattore di crescita endoteliale vascolare (VEGF), gli inibitori delle tirosin-chinasi (TKI) e gli agenti diretti al bersaglio della rapamicina nei mammiferi (mTOR) [4].

Obiettivo di questo articolo sarà quindi esaminare in maniera narrativa i principali trattamenti attualmente disponibili in prima linea, le prospettive future di prima linea e le linee di trattamento successive alla prima per il MRCC utilizzate nel *setting* italiano.

1. Materiali e Metodi

Al fine di raggiungere l'obiettivo riportato, tra agosto 2020 e aprile 2021 sono stati consultati in maniera narrativa il motore di ricerca scientifico Pubmed e gli atti dei più recenti congressi di oncologia a livello nazionale e internazionale. La ricerca è stata inoltre ampliata attraverso una analisi *snowball* della bibliografia degli articoli selezionati nella prima fase. Sono state selezionate sia revisioni sistematiche che articoli descrittivi di risultati di *trial* già conclusi.

Infine, sono state consultate le più recenti Linee Guida nazionali disponibili sul trattamento del MRCC, in particolare quelle dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM).

2. Risultati

Come indicato all'interno delle Linee Guida AIOM 2020, l'algoritmo terapeutico riporta che attualmente i trattamenti disponibili per la prima linea del MRCC sono rappresentati da: **sunitinib**, **pazopanib**, **cabozantinib** (per quest'ultimo con indicazione limitata ai pazienti con rischio intermedio-sfavorevole sec. Classificazione IMDC), **pembrolizumab+axitinib**, **bevacizumab+IFN- α** e **temsirolimus** (per quest'ultimo con indicazione limitata ai pazienti con rischio sfavorevole sec. Classificazione MSKCC). Tra essi la combinazione **pembrolizumab+axitinib** può essere presa come approccio terapeutico di prima scelta.

Le prospettive future di prima linea sono invece al momento le combinazioni **avelumab+axitinib**, **nivolumab+cabozantinib**, **nivolumab+ipilimumab** e **lenvatinib+pembrolizumab**. Per le linee di trattamento successive alla prima l'algoritmo terapeutico riportato nelle Linee Guida AIOM 2020 fa riferimento a **nivolumab**, **cabozantinib**, **axitinib**, **everolimus** e **sorafenib**, oltre a **sunitinib** che ha una indicazione per carcinomi renali indipendentemente dalla linea.

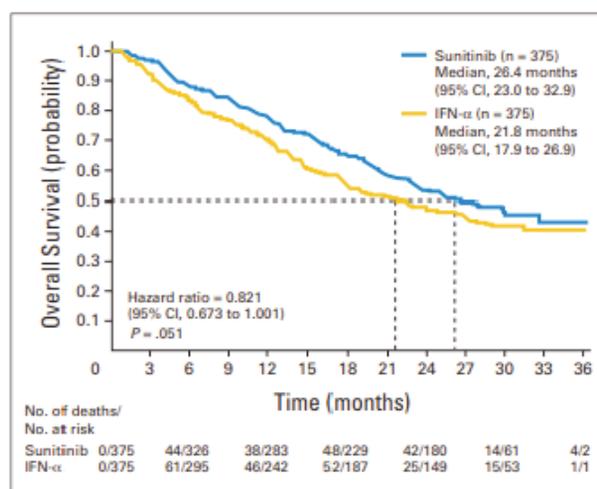
Inoltre si fa menzione della disponibilità di alcuni trattamenti non ancora rimborsati in Italia, rappresentati dalla combinazione di lenvatinib+everolimus e tivozanib.

Nei seguenti paragrafi per ciascuna delle terapie elencate verranno descritti i principali aspetti di efficacia e sicurezza dei trattamenti sopra elencati, con un *Focus* finale su pembrolizumab.

Sunitinib inibisce molteplici recettori delle tirosin chinasi (RTK) coinvolte nella crescita dei tumori, nella neoangiogenesi tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Questa molecola è stata identificata come un inibitore dei recettori del fattore di crescita di derivazione piastrinica (PDGFR α e PDGFR β), dei recettori del VEGF (VEGFR1, VEGFR2 e VEGFR3), del recettore del fattore della cellula staminale (KIT), del recettore tirosin-chinasico FLT3 (Fms-like tyrosine kinase 3), del recettore CSF-1R (colony stimulating factor receptor) e del recettore del fattore neutrofico di derivazione gliale (RET). Il suo principale metabolita evidenzia una potenza sovrapponibile a quella di sunitinib nei test biochimici e cellulari [5].

Dal punto di vista dell'efficacia, lo studio più rappresentativo su questo farmaco è quello di Motzer et al. pubblicato nel 2007, che ha valutato la superiorità di sunitinib vs interferon- α 2a (IFN- α) [6]. La risposta obiettiva alla terapia si è dimostrata significativamente superiore nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib rispetto a IFN- α (47% vs 12%; $p < 0,001$ con Intervalli di Confidenza al 95% (IC95%) compresi tra 42% e 52% e tra 9% e 16%, rispettivamente), così come la sopravvivenza mediana libera da progressione (mPFS) - 11 mesi con sunitinib (IC 95% 11-13) e 5 mesi con IFN- α (IC95% 4-6). Anche la sopravvivenza globale (OS) si è mostrata superiore per sunitinib, ai limiti della significatività statistica (26,4 mesi con IC95% 23,0- 32,9 vs 21,8 mesi con IC95% 17,9-26,9) (Figura 1).

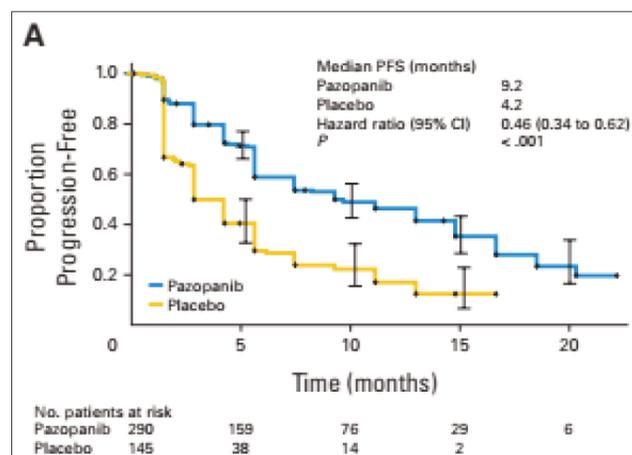
Figura 1 - Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza globale (OS) [6]



Relativamente agli aspetti di sicurezza, è stata rilevata una maggiore incidenza di eventi avversi nel gruppo sunitinib rispetto al gruppo IFN- α , anche se in entrambi i gruppi la percentuale di eventi avversi G3/4 e anomalie di laboratorio è rimasta relativamente bassa, mentre la qualità di vita è apparsa migliore nei pazienti che hanno ricevuto sunitinib ($p < 0,001$) [7].

Per i pazienti con rischio prognostico intermedio o sfavorevole, sunitinib ha prodotto invece evidenze con forza di raccomandazione più debole [8, 9].

Pazopanib è un potente *multi-target* inibitore della tirosin chinasi (TKI), dei vascular endothelial growth factor receptors (VEGFR) -1, -2 e -3, dei platelet-derived growth factor (PDGFR) - α e - β , e dei stem cell factor receptor (c-KIT), somministrato per os [10]. Questo farmaco si è dimostrato valido come prima linea in base ai risultati dello studio comparativo di superiorità di Sternberg et al. [11, 12]. I risultati hanno mostrato una PFS mediana di 9,2 vs 4,2 mesi nella popolazione complessiva (HR 0,46; IC95% 0,34-0,62; $p < 0,0001$) e di 11,1 vs 2,8 mesi nella popolazione di prima linea (HR 0,40; IC95% 0,27-0,60; $p < 0,0001$) - Figura 2, vantaggi in termini di risposta obiettiva (risposte parziali nel 30% (IC95% 25,1-35,6) vs 3% dei casi, stazionarietà di malattia nel 38 vs 41%), ed eventi avversi legati al trattamento nella maggior parte dei casi di grado 1-2.

Figura 2 - Curve di sopravvivenza di Kaplan-Meier relative alla sopravvivenza libera da progressione (PFS) [11]

Pazopanib si è infine dimostrato non inferiore a sunitinib negli studi COMPARZ [13], in cui la mPFS è risultata rispettivamente di 8,4 mesi (IC95% 8,3-10,9) vs 9,5 mesi (IC95% 8,3-11,1) con un Hazard Ratio (HR) di 1,047 (IC95% 0,898-1,220) per un margine predeterminato di non inferiorità di 1,25, ed una differente tossicità prevalente per i due farmaci (in particolare, tossicità cutanea ed ematologica vs tossicità epatica), e PISCES [14], in cui è invece emersa una chiara preferenza da parte dei pazienti a favore di pazopanib.

Cabozantinib è una molecola di piccole dimensioni che inibisce diversi recettori tirosin chinasi (receptor tyrosine kinases, RTK) coinvolti nella crescita tumorale e nell'angiogenesi, nel rimodellamento osseo patologico, nella farmacoresistenza e nella progressione metastatica del cancro. È stato valutato per la sua attività inibitoria nei confronti di una serie di chinasi ed individuato come un inibitore di MET (recettore proteico del fattore di crescita epatocitario) e dei recettori di VEGF. Inibisce, inoltre, altre tirosin chinasi e ha mostrato effetti di inibizione della crescita tumorale, regressione del tumore e/o inibizione delle metastasi correlati alla dose [15].

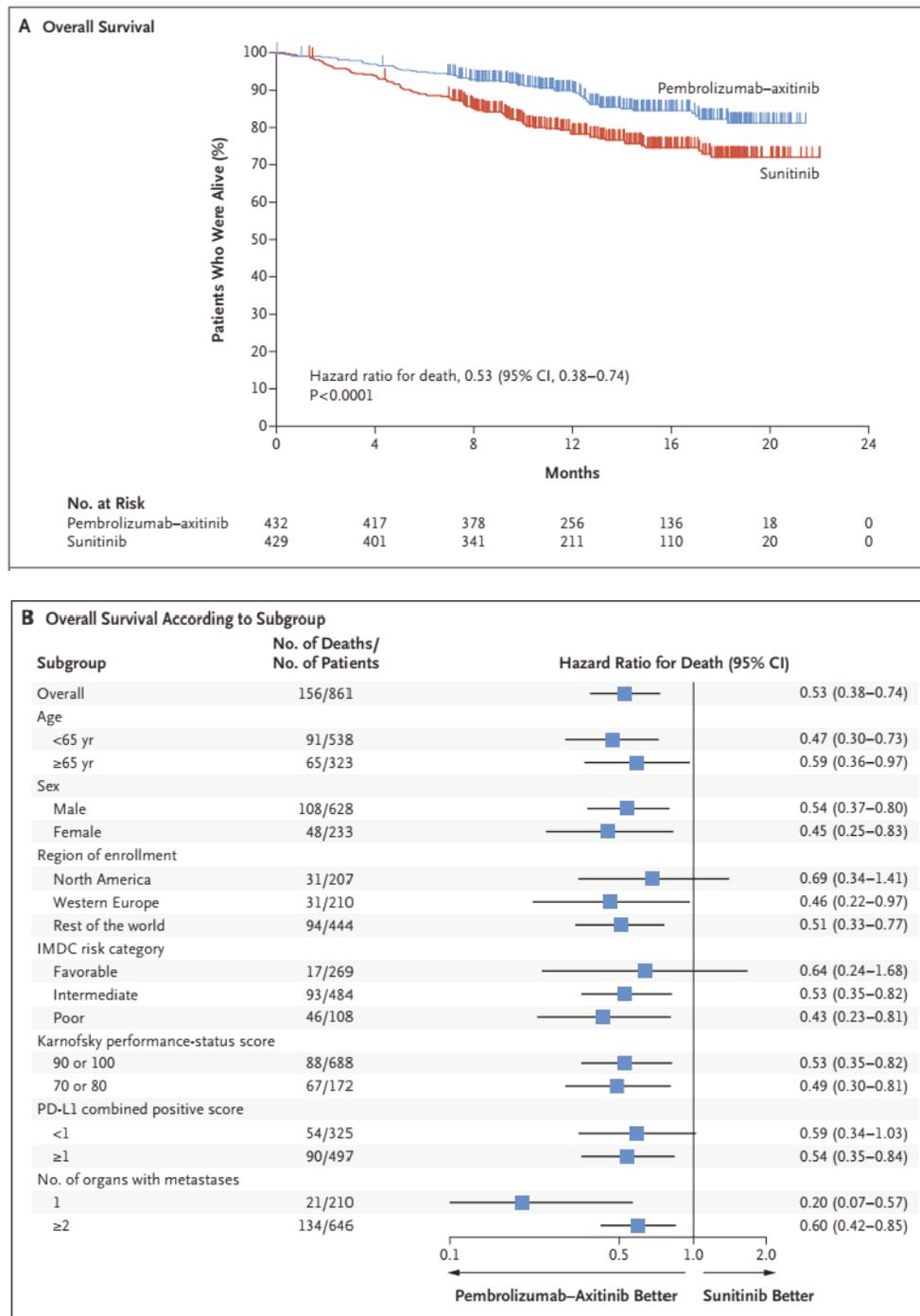
Le evidenze che lo supportano come terapia di prima linea sono descritte nel *trial* multicentrico CABO-SUN di confronto tra cabozantinib e sunitinib [16-18]. I risultati hanno evidenziato una riduzione del 52% del rischio di progressione (o morte) per cabozantinib, con un risparmio (nel corso degli oltre 25 mesi di *follow-up* mediano) di 25 eventi progressione (IC95% da 11 a 36 eventi "in meno") ogni 100 pazienti trattati, rispetto a sunitinib, un aumento di oltre 4 mesi del tempo libero da sintomi/tossicità (TWIST) con cabozantinib rispetto a sunitinib (differenza in media: 121 giorni; IC95% 43-199), e per la OS una riduzione del 20% del rischio di decesso con cabozantinib.

In merito alla sicurezza, cabozantinib è risultato complessivamente ben tollerato e, a confronto con sunitinib, ha mostrato un marginale miglioramento in termini di frequenza di eventi avversi di grado 3-4, con una marginale riduzione della necessità di interruzione del trattamento per evento avverso. Le reazioni avverse più frequenti, rappresentate da ipertensione, eritrodissiestesia palmo-plantare e diarrea, sono state prevalentemente di entità lieve.

Pembrolizumab+axitinib è una combinazione composta da pembrolizumab, un anticorpo monoclonale umanizzato che si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2, ed axitinib, un inibitore potente e selettivo della tirosin chinasi, che agisce sui VEGFR-1, VEGFR-2 e VEGFR-3, implicati nell'angiogenesi patologica, nella crescita tumorale e nella progressione metastatica del cancro. Mentre pembrolizumab agisce potenziando le risposte delle cellule T, comprese quelle antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 a PD-L1 e PD-L2, espressi sulle cellule che presentano l'antigene e che possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale [19], axitinib ha dimostrato di inibire potentemente la proliferazione e la sopravvivenza delle cellule endoteliali VEGF-mediate e la fosforilazione del VEGFR-2 nella vascolarizzazione di tumori xenograft che esprimevano il *target* in vivo, determinando anche ritardo nella crescita tumorale, regressione, nonché inibizione delle metastasi in numerosi modelli sperimentali di cancro [20].

Lo studio clinico attualmente disponibile su questa combinazione messa a confronto con sunitinib, denominato KEYNOTE 426, riporta un importante valore terapeutico aggiunto rispetto a sunitinib per gli endpoint di sopravvivenza globale (89,9% vs 78,3%), progressione libera da malattia (15,1 mesi vs 11,1 mesi) e tasso di risposta globale (ORR), evidenziati anche in sottogruppi specifici di pazienti (Figura 3) [21].

Figura 3 - Sopravvivenza globale (OS) nell'analisi intention-to-treat [21] - curva di Kaplan-Meier (A) e risultati della regressione di Cox (B)



Tali risultati positivi si sono confermati anche in una recente analisi di estensione del *follow-up* al fine di valutare l'efficacia a lungo termine [22].

Anche il profilo di sicurezza di pembrolizumab è apparso complessivamente analogo a quello di altri farmaci dalla medesima indicazione, quali atezolizumab, bevacizumab e sunitinib [21]. Solo i livelli delle transaminasi sono risultati più elevati rispetto all'utilizzo in monoterapia e per tale motivo è in corso una ulteriore caratterizzazione degli effetti sul fegato [19, 20]. Ulteriori dettagli su pembrolizumab verranno riportati nel *Focus* a fine articolo.

Per quanto riguarda la combinazione **bevacizumab+IFN- α** , lo studio randomizzato di fase III AVOREN, pubblicato da Escudier et al. nel 2007 [23, 24] ha evidenziato una OS di 23,3 mesi con bevacizumab+IFN- α vs 21,3 mesi con IFN- α +placebo (HR 0,91; IC95% 0,76-1,10; $p = 0,3360$). Il braccio sperimentale ha dimostrato un vantaggio statisticamente significativo in termini di risposta obiettiva (31% vs 12%, valutato dagli investigatori) e PFS mediana (10,2 vs 5,4 mesi) ed un profilo di tossicità accettabile.

Lo studio randomizzato di fase III CALGB 90206 pubblicato da Rini et al. nel 2008 [25, 26] ha dimostrato una mOS 18,3 con bevacizumab+IFN- α vs 17,4 mesi con IFN- α +placebo, HR 0,86 (IC95% 0,73-1,01, $p = 0,097$); una mPFS di 8,5 mesi (IC95% 7,5-9,7) con bevacizumab+IFN- α vs 5,2 mesi (IC95% 3,1-5,6) con IFN- α +placebo (HR 0,67; IC95% 0,57-0,79; $p < 0,0001$); risposte obiettive rispettivamente nel 25,5% con bevacizumab+IFN- α vs 13,1% con IFN- α +placebo. Per quanto riguarda la tossicità, è stata osservata ipertensione G3/4 nel 9,8% vs 0% (RR 69,62; IC95% 4,29-1.129,99), astenia G3/4 nel 36,6% vs 29,8% (RR 1,23; IC95% 0,99-1,51), proteinuria G3/4 nel 15,3% vs 0,29% (RR 53,40; IC95% 7,43-383,66), rispettivamente per bevacizumab+IFN- α e IFN- α +placebo.

Per quanto riguarda **temsirrolimus**, lo studio randomizzato di fase III pubblicato da Hudes et al. nel 2007 [27] ha evidenziato una OS di 10,9 mesi (IC95% 8,6-12,7) con questo farmaco vs 7,3 mesi (IC95% 6,1-8,8) con IFN- α , HR 0,73 (IC95% 0,58-0,92), $p = 0,008$; PFS di 5,5 mesi (IC95% 3,9-7,0) con temsirrolimus vs 3,1 mesi (IC95% 2,2-3,8) con IFN- α , HR 0,74 (IC95% 0,6-0,91), $p < 0,001$; nessun vantaggio dalla combinazione dei due farmaci. In termini di tossicità riscontrate: astenia G3/4 nell'11% dei pazienti con temsirrolimus e nel 26% dei pazienti con IFN (RR 0,47; IC95% 0,21-0,8; $p < 0,001$), rash G3/4 nel 4% e 0% (RR 8,66; IC95% 0,47-159,7), iperlipidemia G3/4 nel 3% e 1% (RR 2,88; IC95% 0,3-27,5), iperglicemia G3/4 nell'11% e 2% (RR 5,29; IC95% 1,19-23,56).

Temsirrolimus è rimborsato dall'AIFA per l'impiego in prima linea in pazienti a rischio sfavorevole secondo i criteri MSKCC modificati, come da protocollo registrativo (presenza di almeno tre dei sei fattori di rischio riportati nello studio).

Alcune combinazioni sono invece al momento incluse tra le prospettive future per il trattamento in prima linea del MRCC: **avelumab+axitinib**, **nivolumab+cabozantinib**, **nivolumab+ipilimumab** e **lenvatinib+pembrolizumab**. Le prime tre hanno dimostrato nei *trial* condotti finora un discreto profilo di efficacia e di sicurezza nei rispettivi confronti con sunitinib (Figura 4 avelumab+axitinib; Figura 5 nivolumab+cabozantinib; Figura 6 nivolumab+ipilimumab) [28-30].

L'utilizzo di lenvatinib in una serie di tumori solidi avanzati, tra cui quello renale, è stato studiato in un *trial* di fase Ib/II in combinazione con pembrolizumab [31]. Su 137 pazienti arruolati in fase I e 124 in fase II, l'ORR su 24 settimane è stata del 63% (19/30; IC95% 43,9-80,1%), con eventi avversi più frequenti determinati da astenia (58%), diarrea (52%), ipertensione (47%) e ipotiroidismo (42%).

In un più recente *trial* di fase III [32] 1.069 pazienti affetti da MRCC e mai trattati prima sono stati randomizzati a ricevere lenvatinib (20 mg po die) più pembrolizumab (200 mg ev ogni 3 settimane), lenvatinib (18 mg po die) più everolimus (5 mg po die) o sunitinib (50 mg po die, alternando 4 settimane di trattamento e 2 senza). I risultati dello studio hanno mostrato una PFS maggiore con la combinazione lenvatinib+pembrolizumab rispetto a sunitinib (mediana 23,9 vs 9,2 mesi; HR per la progressione di malattia o il decesso 0,39 (IC95% 0,32-0,49; $p < 0,001$) e con la combinazione lenvatinib+everolimus rispetto a sunitinib (mediana 14,7 vs 9,2 mesi; HR 0,65; IC95% 0,53-0,80, $p < 0,001$) (Figura 7).

Figura 4 - Curve di Kaplan-Meier relative alla PFS (A: pazienti con tumore PD-L1 positivo, B: popolazione complessiva) [28]

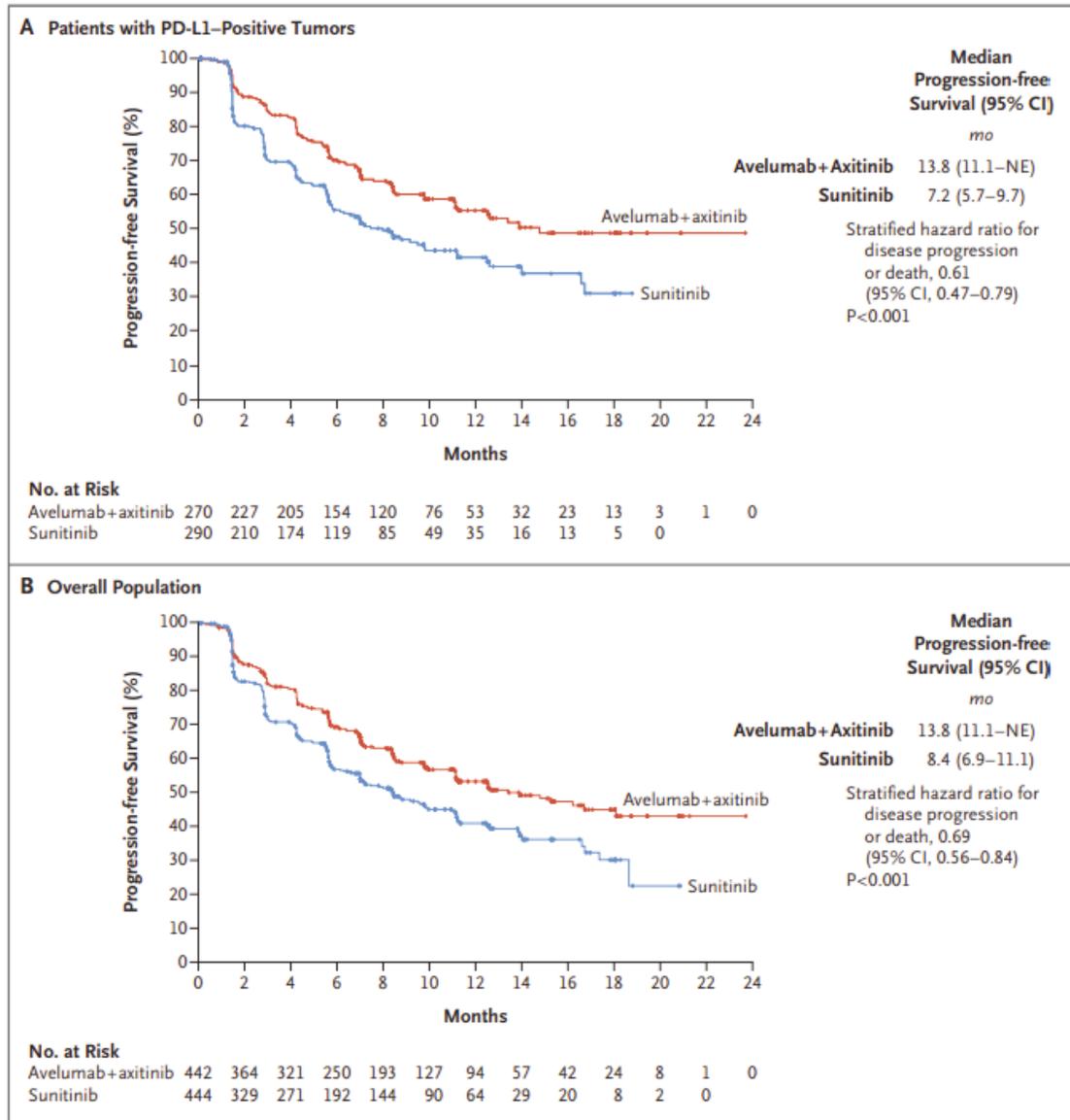


Figura 5 - PFS, OS e ORR dello studio CheckMate 9ER [29]

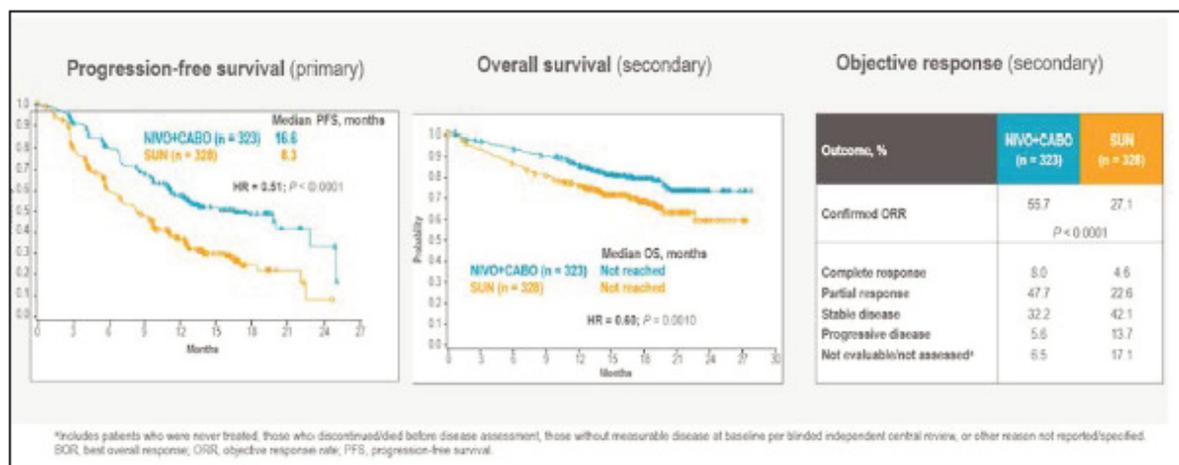


Figura 6 - OS (A) e PFS (B) tra i pazienti a rischio di prognosi intermedia e sfavorevole [30]

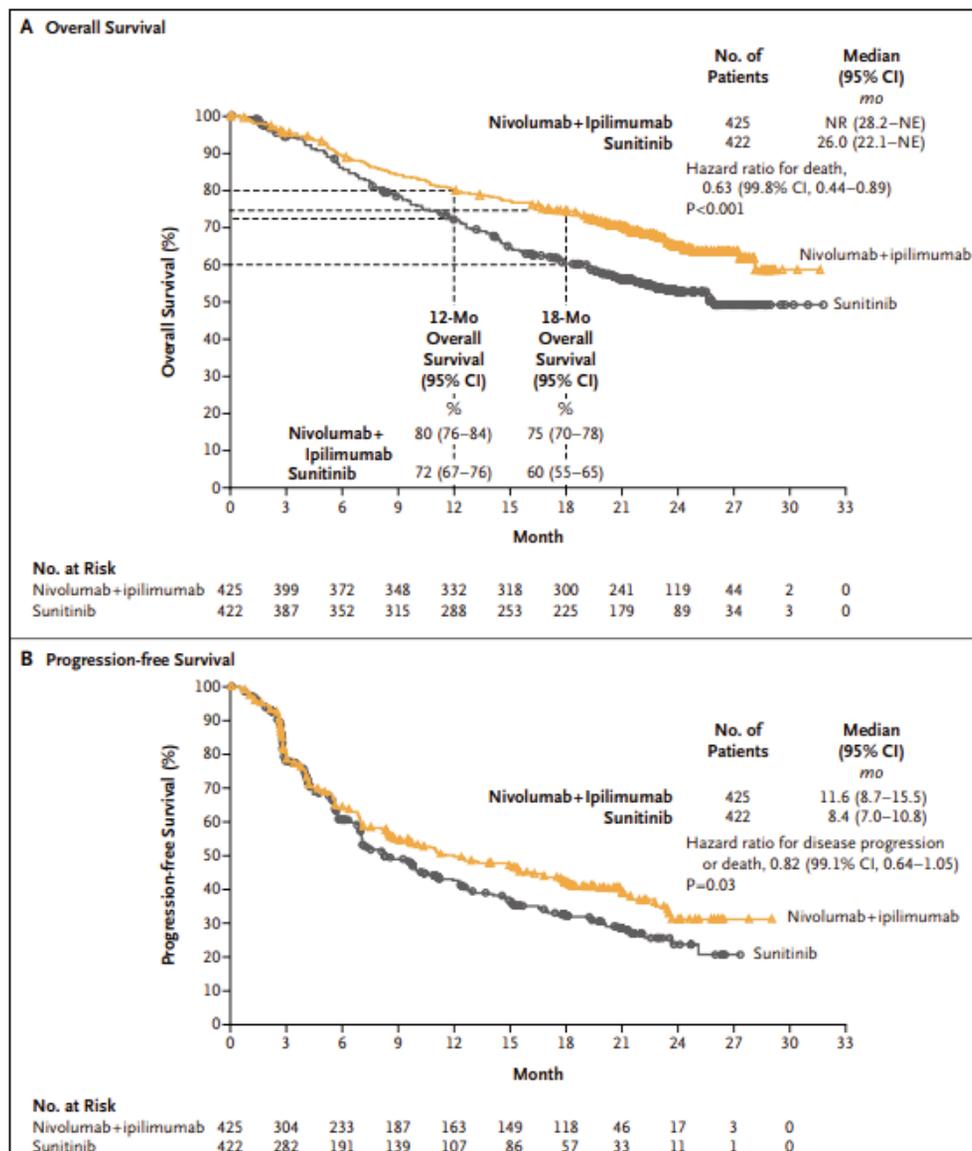
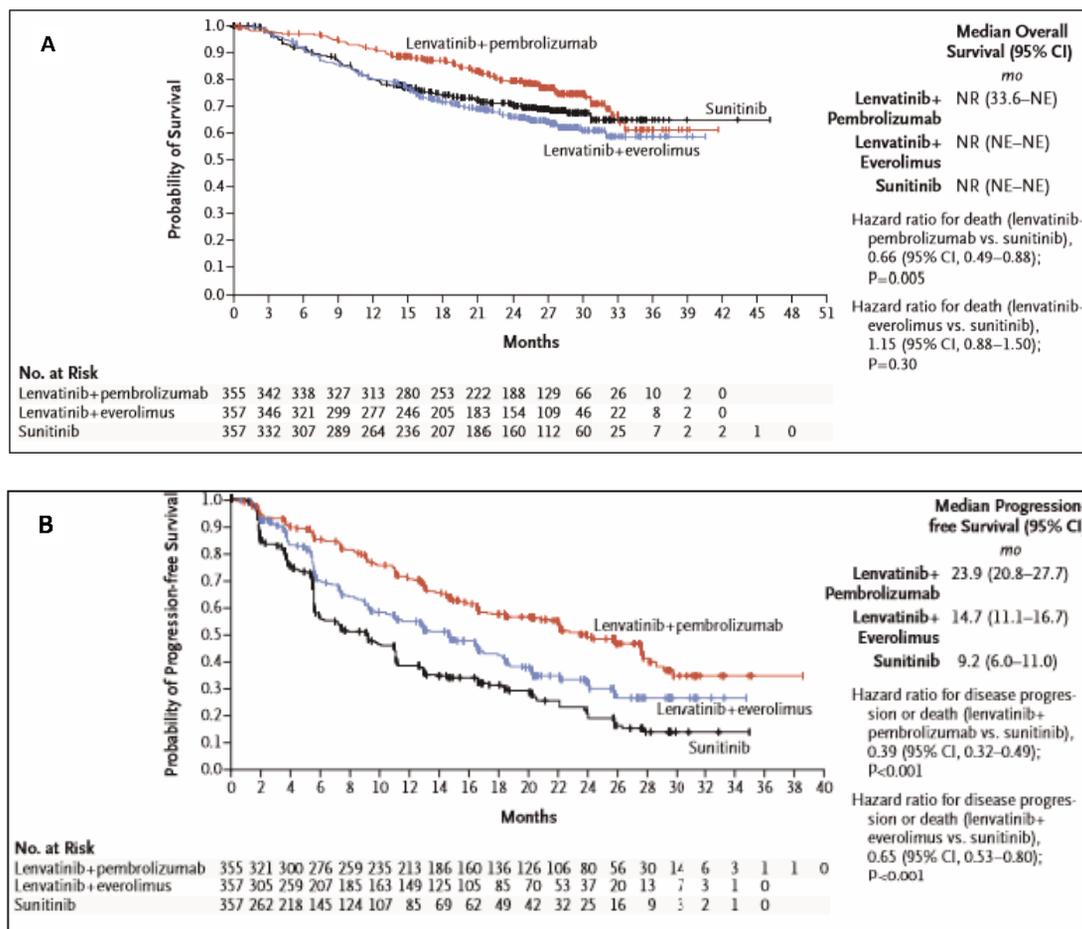


Figura 7 - OS (A) e PFS (B) dello studio Motzer et al, 2021 [32]



Saranno necessari ulteriori studi per confermare quanto osservato su campioni di dimensioni maggiori e per periodi di *follow-up* più estesi.

Per quanto attiene alle linee di trattamento successive alla prima, si ricordano nivolumab, cabozantinib, axitinib, everolimus e sorafenib, oltre al già descritto sunitinib.

Nello studio CheckMate 025 [33] **nivolumab** a confronto con everolimus ha portato ad una OS di 25 mesi vs 19,6 mesi (Figura 8), indipendentemente dell'espressione PD-L1, a dimostrazione del fatto che, almeno nel tumore del rene, l'espressione di PD-L1 - valutata in immunostochimica - ha valore prognostico e non predittivo, e non deve quindi essere utilizzata per stratificare i pazienti o per indirizzarli o meno al trattamento con nivolumab. Nivolumab ha anche determinato un miglioramento del tasso di risposte obiettive (25% vs 5%). Per quanto riguarda la tossicità, esso è risultato ben tollerato, con una migliore qualità della vita rispetto a everolimus.

Anche **cabozantinib** è stato confrontato con everolimus nello studio METEOR [34], con risultati positivi riguardo a tutti e tre i parametri di efficacia ed attività (OS, PFS e ORR), rispettivamente con 21,4 mesi vs 16,5 mesi, 7,4 mesi vs 3,8 mesi e 21% vs 5% (Figura 9). In termini di tossicità, il 68% dei pazienti in trattamento con cabozantinib ha avuto una tossicità G3-4 e il 60% ha necessitato di una riduzione della dose.

Figura 8 - Curva di Kaplan-Meier per l'OS [33]

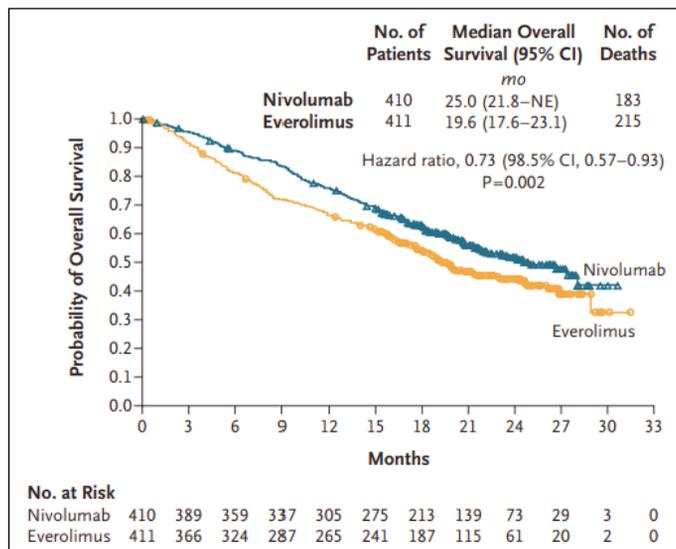
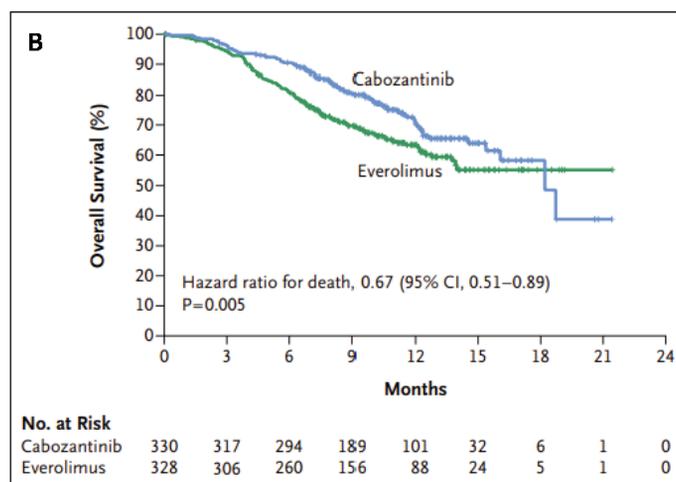
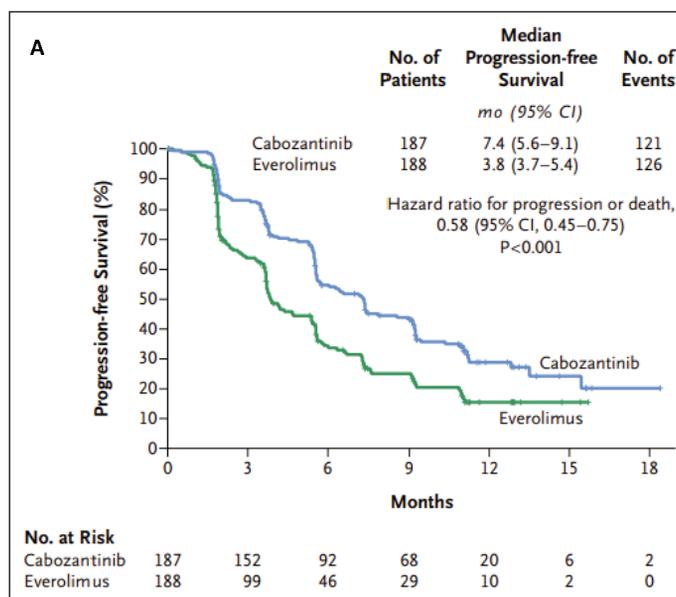
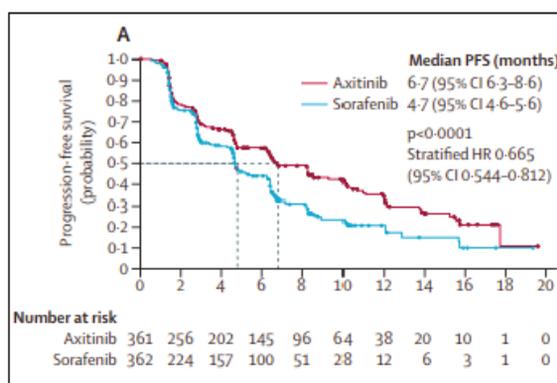


Figura 9 - Curve di Kaplan-Meier per PFS (A) e OS (B) [34]



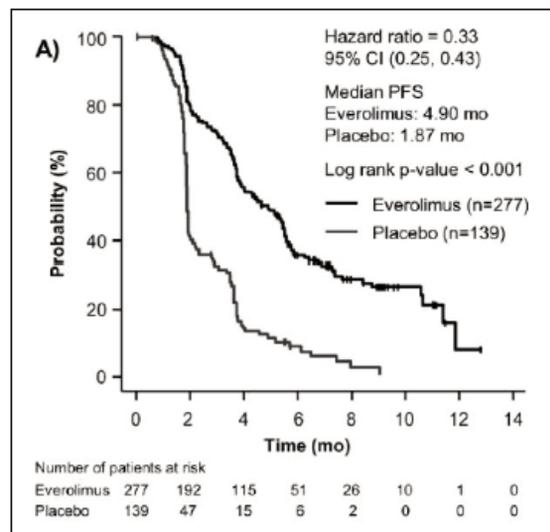
Axitinib è stato invece messo a confronto con sorafenib nello studio AXIS [35]. La mPFS è risultata pari a 6,7 mesi per axitinib vs a 4,7 mesi per sorafenib, mentre la OS si è attestata a 15,2 mesi con axitinib vs 16,5 con sorafenib (Figura 10). Tollerabilità e qualità di vita sono apparse mediamente sovrapponibili tra i due trattamenti.

Figura 10 - Curve di Kaplan - Meier per la mPFS (popolazione complessiva) [35]

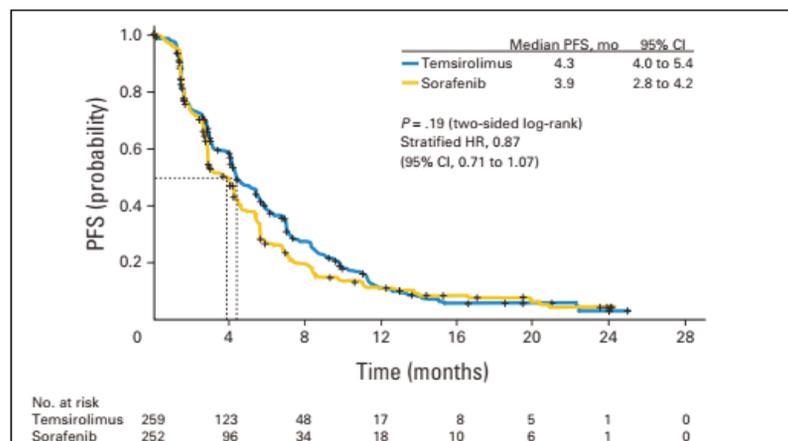


Everolimus è stato analizzato nello studio RECORD-1 [36] in cui il confronto con placebo ha evidenziato una mPFS di 4,9 mesi con everolimus e 1,9 mesi con placebo (Figura 11), una OS mediana di 14,8 mesi con everolimus vs 14,4 mesi con placebo, una stabilità di malattia nel 66,8% di pazienti che hanno ricevuto everolimus vs 32,4% dei pazienti con placebo, risposta parziale nell'1,8% con everolimus e 0% con placebo, nessuna risposta completa, e infine una tossicità di grado prevalentemente medio-basso, confermata anche nella pratica clinica quotidiana dal programma internazionale di accesso allargato (RAD001 Expanded Access Clinical Trial, REACT) [37].

Figura 11 - Curve di Kaplan-Meier per la mPFS [36]



L'utilizzo di sorafenib in seconda linea di trattamento (seppur ormai molto limitato), è supportato dalle evidenze derivabili dagli studi AXIS, pubblicato da Rini nel 2011 [35], e INTORSECT, pubblicato da Hutson nel 2014 [38]. Nell'AXIS pazienti progrediti ad una prima linea (sunitinib o bevacizumab+IFN o temsirolimus o citochine) venivano randomizzati 1:1 a ricevere axitinib o sorafenib, nell'INTORSECT pazienti progrediti ad una prima linea con sunitinib venivano randomizzati 1:1 a ricevere temsirolimus o sorafenib. Le mediane di PFS e OS riscontrate negli studi AXIS e INTORSECT per sorafenib sono state, rispettivamente, pari a 4,4 (IC95% 2,9-4,7) e 3,9 (IC95% 2,8-4,2) mesi e 16,5 (IC95% 17,7-19,2) - 16,6 (IC95% 10,1-14,8) mesi - Figura 12. Analogamente per gli stessi due studi, riguardo alle reazioni avverse sono stati rilevati episodi di diarrea G3-G4, rispettivamente, nel 7,6% (IC95% 5,28-10,84) e 5,6% (IC95% 3,34-9,11) dei casi, astenia G3-G4 nel 3,9% (IC95% 2,36-6,51) - 7,1% (IC95% 4,56-11,00), sindrome mano-piedi G3-G4 nel 17,2% (IC95% 13,61-21,45) - 15,1% (IC95% 11,19-20,01), ipertensione G3-G4 nel 12,1% (IC95% 9,12-15,92).

Figura 12 - Curve di Kaplan-Meier per la PFS nello studio INTORSECT [38]

3. Focus su pembrolizumab

Pembrolizumab (nome commerciale Keytruda®) è un farmaco anti-tumorale indicato, oltre che per il trattamento di prima linea (in combinazione con axitinib) del carcinoma a cellule renali avanzato negli adulti, anche per altri tipi di tumore, quali il melanoma, il carcinoma polmonare non a piccole cellule (NSCLC), il linfoma di Hodgkin classico (cHL), il carcinoma uroteliale, il carcinoma a cellule squamose della testa e del collo (HNSCC) e il carcinoma dell'esofago [19].

Dal punto di vista molecolare, si tratta di un anticorpo monoclonale umanizzato anti PD-1 (morte cellulare programmata/programmed cell death-1) (isotipo IgG4/kappa con un'alterazione della sequenza stabilizzante nella regione Fc), prodotto in cellule ovariche di criceto cinese con la tecnologia del DNA ricombinante. Esso si lega al recettore PD-1 (programmed cell death-1) e blocca la sua interazione con i ligandi PD-L1 e PD-L2. Il recettore PD-1 è un regolatore negativo dell'attività delle cellule T che ha dimostrato di essere coinvolto nel controllo delle risposte immunitarie delle cellule T. È apparso in grado di potenziare le risposte delle cellule T, comprese le risposte antitumorali, attraverso il blocco del legame del PD-1 a PD-L1 e PD-L2, che sono espressi sulle cellule che presentano l'antigene e possono essere espressi dai tumori o da altre cellule nel microambiente tumorale [19].

Prevede una somministrazione per via endovenosa con biodisponibilità immediata e completa. Coerentemente con una distribuzione extravascolare limitata, il suo volume di distribuzione allo stato stazionario è piccolo (~6,0 L; CV: 20 %) e non si lega in modo specifico alle proteine plasmatiche. È catabolizzato attraverso vie non specifiche e il metabolismo non contribuisce alla sua *clearance*, che è circa il 23% più bassa (media geometrica, 195 mL/die - CV%: 40%) dopo il raggiungimento della modifica massimale allo stato stazionario rispetto alla prima dose (252 mL/die - CV%: 37%); tale riduzione della *clearance* con il tempo non è considerata clinicamente significativa. Il volume geometrico medio (CV%) dell'emivita terminale è di 22 giorni (32%) allo stato stazionario [19].

Non ha particolari controindicazioni, se non una ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti presenti [19].

L'efficacia di pembrolizumab in associazione ad axitinib nel trattamento del carcinoma renale metastatico è stata studiata nello studio KEYNOTE-426, già citato nei paragrafi precedenti. Si tratta di uno studio randomizzato, multicentrico, in aperto, controllato, condotto in pazienti con MRCC con componente a cellule chiare, indipendentemente dallo stato di espressione tumorale di PD-L1 e dalla categoria di rischio secondo i criteri dell'*International Metastatic RCC Database Consortium* (IMDC) [21]. I pazienti sono stati randomizzati (1:1) ad uno dei seguenti bracci di trattamento:

- pembrolizumab 200 mg ev ogni 3 settimane in associazione ad axitinib 5 mg po, bid. Ai pazienti che hanno tollerato axitinib 5 mg bid per 2 cicli di trattamento consecutivi (cioè 6 settimane) senza eventi avversi di Grado >2 correlati al trattamento con axitinib e con pressione arteriosa ben controllata a $\leq 150/90$ mm Hg, è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 7 mg bid. Sulla base degli stessi criteri è stato consentito l'aumento della dose di axitinib a 10 mg bid. Per gestire la tossicità, axitinib poteva essere interrotto o ridotto a 3 mg bid e successivamente a 2 mg bid;

- sunitinib 50 mg po, una volta al dì per 4 settimane seguite da 2 settimane di sospensione.
 Nelle Figure 13 e 14 sono riportate le curve di Kaplan-Meier relative rispettivamente alla OS e alla PFS dello studio KEYNOTE-426.

Figura 13 - Overall Survival nella popolazione Intention-To-Treat [21]

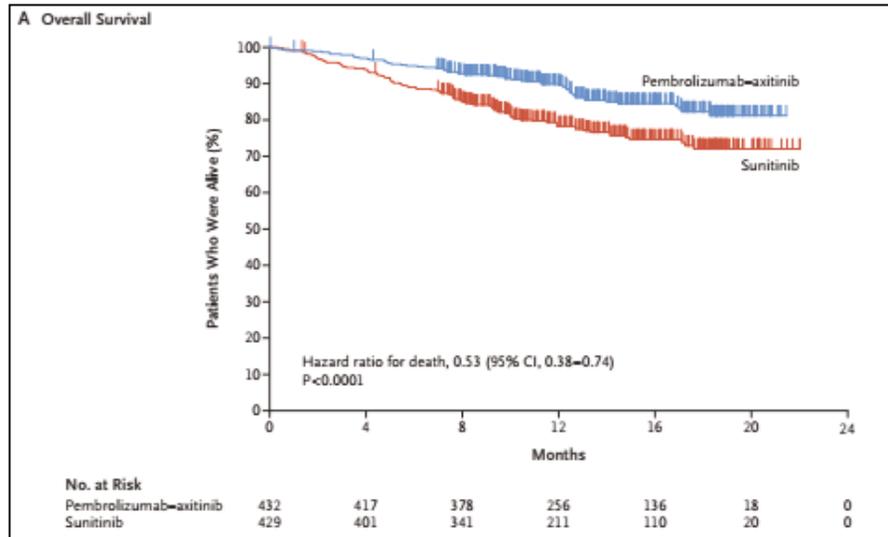
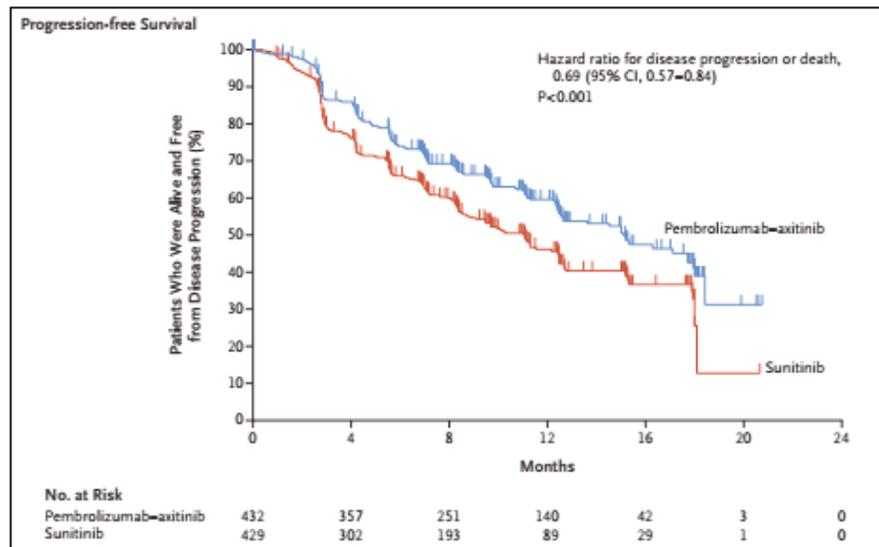


Figura 14 - Progression-Free Survival nella popolazione Intention-To-Treat [21]



Nella Tabella 1 sono riassunti i principali risultati di efficacia ottenuti in un'analisi ad interim pre-specificata [19].

Tabella 1 - Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-426 [19]

Endpoint	Pembrolizumab Axitinib n=432	Sunitinib n=429
OS		
Numero di eventi (%)	59 (14 %)	97 (23 %)
Mediana in mesi (IC 95%)	Non raggiunta (ND; ND)	Non raggiunta (ND; ND)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,53 (0,38; 0,74)	
p-value†	0,00005	
PFS‡		
Numero di eventi (%)	183 (42 %)	213 (50 %)
Mediana in mesi (IC 95%)	15,1 (12,6; 17,7)	11,0 (8,7; 12,5)
Hazard ratio* (IC 95%)	0,69 (0,56; 0,84)	
p-value†	0,00012	
Tasso di risposta obiettiva		
ORR§ % (IC 95%)	59 (54; 64)	36 (31; 40)
Risposta completa	6 %	2 %
Risposta parziale	53 %	34 %
p-value†	< 0,0001	
Durata della risposta		
Mediana in mesi (range)	Non raggiunta (1,4+; 18,2+)	15,2 (1,1+; 15,4+)
Numero (%#) di pazienti con durata ≥ 6 mesi	161 (88 %)	84 (81 %)
Numero (%#) di pazienti con durata ≥ 12 mesi	58 (71 %)	26 (62 %)

* In base al modello dei rischi proporzionali di Cox stratificato

† In base al log-rank test stratificato

‡ Valutato dal BICR sulla base dei criteri RECIST 1.1

§ In base ai pazienti con una migliore risposta obiettiva quale risposta confermata completa o parziale

¶ In base al metodo di Miettinen e Nurminen stratificato per gruppo di rischio IMDC e regione geografica

In base alle stime di Kaplan-Meier

ND = non disponibile

La Tabella 2 riassume invece i risultati di efficacia, in base alle categorie di rischio IMDC, ottenuti dall'analisi *ad interim* pre-specificata. Nel confronto tra la combinazione e sunitinib i valori di HR sono risultati statisticamente significativi in particolare per gli endpoint della OS, nella categoria di rischio intermedio (0,53; IC95% 0,35-0,82) e sfavorevole (0,43; IC95% 0,23-0,81), e della PFS nella categoria di rischio intermedio (0,69; IC95% 0,53-0,90) e sfavorevole (0,58; IC95% 0,35-0,94).

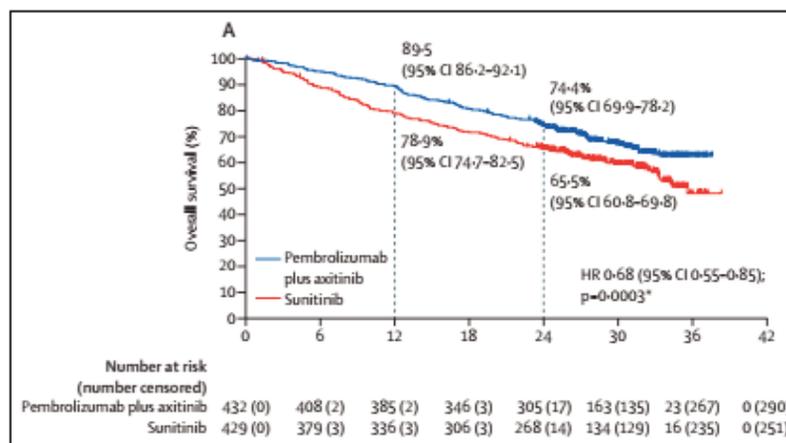
Tabella 2 - Risultati di efficacia nello studio KEYNOTE-426 in base alla categoria di rischio IMDC [19]

Endpoint	Pembrolizumab + Axitinib N = 432	Sunitinib N = 429	Pembrolizumab + Axitinib vs. Sunitinib
OS		Tasso di OS a 12 mesi, % (IC 95%)	
Favorevole	95,2 (89,6; 97,9)	93,8 (87,4; 97,0)	0,64 (0,24; 1,68)
Intermedio	92,1 (84,7; 96,0)	76,7 (70,6; 81,8)	0,53 (0,35; 0,82)
Sfavorevole	70,3 (56,1; 80,7)	45,2 (30,0; 59,3)	0,43 (0,23; 0,81)
PFS		Mediana (IC 95%), mesi	
Favorevole	17,7 (15,2; ND)	12,7 (11,5; ND)	0,81 (0,53; 1,24)
Intermedio	14,5 (12,4; 18,0)	9,5 (8,0; 12,5)	0,69 (0,53; 0,90)
Sfavorevole	4,9 (2,9; 12,4)	2,9 (2,7; 4,2)	0,58 (0,35; 0,94)
ORR confermata		% (IC 95%)	
Favorevole	66,7 (58,1; 74,5)	49,6 (40,8; 58,5)	17,0 (5,3; 28,4)
Intermedio	59,2 (52,7; 65,5)	33,7 (27,9; 40,0)	25,5 (16,7; 33,9)
Sfavorevole	41,1 (28,1; 55,0)	9,6 (3,2; 21,0)	31,5 (15,7; 46,2)

ND = non disponibile

Anche l'ultimo dato di *follow up* pubblicato da Powels et al. nel 2020 conferma il valore terapeutico aggiunto della combinazione pembrolizumab+axitinib nei confronti di sunitinib, come riportato anche nella curva di Kaplan-Meier in Figura 15 [22].

Figura 15 - Overall Survival nella popolazione Intention-To-Treat [22]



Nel KEYNOTE 426 è stato analizzato anche il profilo di sicurezza di pembrolizumab. Gli eventi avversi di qualsiasi tipologia sono occorsi nel 98,4% dei 429 pazienti in trattamento con pembrolizumab+axitinib vs il 99,5% dei 425 pazienti trattati con sunitinib. Tali eventi sono stati di grado 3 o superiore nel 75,8% dei pazienti del gruppo pembrolizumab+axitinib vs il 70,6% del gruppo sunitinib. Nel gruppo trattato con la combinazione, gli eventi avversi di qualsiasi grado hanno determinato una discontinuità del trattamento nel 30,5% dei pazienti per uno dei 2 farmaci e nel 10,7% per entrambi i farmaci, nel 69,9% l'interruzione per uno dei due farmaci e nel 20,3% una riduzione di dose per axitinib. Nel gruppo sunitinib gli eventi avversi di qualsiasi grado hanno determinato una discontinuità del trattamento nel 13,9% dei pazienti, nel 49,9% l'interruzione e nel 30,1% una riduzione di dose.

Le reazioni avverse più frequenti (pembrolizumab+axitinib vs sunitinib) sono state diarrea (54% vs 44,9%), ipertensione (44% vs 45%), stanchezza (38% vs 38%), ipotiroidismo (35% vs 31%), diminuzione dell'appetito (30% vs 29%), eritrodissiestesia palmo-plantare (28% vs 40%), nausea (28% vs 31%), ALT aumentata (27% vs 15%), AST aumentata (26% vs 16%), disfonia (25% vs 3%), tosse (21% vs 13%) e stipsi (21% vs 15%). L'incidenza di reazioni avverse di Grado 3-5 è stata del 76% per la terapia di associazione con pembrolizumab e del 71% per sunitinib da solo.

Nella pratica clinica pembrolizumab è più comunemente associato a reazioni avverse immuno-correlate. La maggior parte di queste, comprese le reazioni severe, si risolvono dopo l'inizio di un'appropriata terapia medica o la sospensione di pembrolizumab.

Per quanto riguarda precauzioni specifiche per il carcinoma a cellule renali avanzato dell'adulto, è stato riscontrato un aumento dei valori di ALT e AST di Grado 3 e 4 superiore alle frequenze attese quando somministrato con axitinib. Gli enzimi epatici devono quindi essere monitorati prima dell'inizio e periodicamente durante il trattamento [19].

4. Discussione e Conclusioni

Il trattamento del MRCC presenta evidenti difficoltà legate alla scelta del regime terapeutico più appropriato in un settore a sviluppo rapidissimo con raccomandazioni derivate da numerosi *trial* clinici. Questi ultimi hanno dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza, in particolare per nuove combinazioni, quale nivolumab+ipilimumab per i gruppi di rischio a prognosi intermedia e sfavorevole, mentre la combinazione pembrolizumab+axitinib è raccomandata e rimborsata per tutte le categorie di rischio prognostico [38].

Ad oggi tra le terapie basate sugli inibitori di tirosin-chinasi che ha come *target* il VEGF, sunitinib e pazopanib costituiscono il regime alternativo per quei pazienti che non riescono a tollerare gli inibitori dei *checkpoint* immunitari (ICPI). Cabozantinib resta invece una valida opzione alternativa per i gruppi a rischio prognostico intermedio e alto.

Per pazienti trattati precedentemente con inibitori di tirosin-chinasi in progressione, nivolumab, cabozantinib e axitinib appaiono come le migliori alternative.

Per pazienti trattati precedentemente con ICPI, qualsiasi terapia diretta al VEGF, non utilizzata prima con gli ICPI, sembra un'opzione valida, anche se la forza di questa raccomandazione è debole [38].

Numerosi *trial* di fase III relativi alla combinazione di ICPI e agenti anti-VEGF sono attualmente in corso. I loro risultati saranno cruciali per comprendere eventuali novità in campo terapeutico per il MRCC e consentire ai pazienti una migliore sopravvivenza, sia in termini quantitativi che qualitativi.

In relazione a pembrolizumab, lo studio clinico attualmente disponibile (KEYNOTE 426) mostra un importante valore terapeutico aggiunto rispetto a sunitinib per gli *endpoint* di sopravvivenza globale, progressione libera da malattia e tasso di risposta globale, nel suo utilizzo in combinazione con axitinib. Tali risultati positivi sono stati evidenziati anche in sottogruppi di pazienti [21]. Il vantaggio mostrato in termini di sopravvivenza globale è particolarmente rilevante, in quanto non è apparso tale in altri studi effettuati con terapie di prima linea a base di anti-VEGF (da soli o in combinazione) [12, 23, 26, 40-43].

Anche il profilo di sicurezza di pembrolizumab è apparso complessivamente analogo a quello di altri farmaci dalla medesima indicazione, quali atezolizumab, bevacizumab e sunitinib [21].

In conclusione, è necessario sottolineare che al giorno d'oggi l'area oncologica è una di quelle a maggiore sviluppo e nella quale rispetto al passato si è focalizzata maggiormente l'attenzione verso gli aspetti inerenti il trattamento in relazione alle prospettive del paziente, come dimostrato da indicatori sempre più tenuti in considerazione come i *Patient-Reported Outcomes* (PROs) e la qualità della vita. È quindi importante tenere conto di questi aspetti nella programmazione e organizzazione del nostro Servizio Sanitario Nazionale, definendo come obiettivo prioritario quello di investire in terapie che garantiscano *in primis* efficacia terapeutica e sicurezza, ma senza trascurare i benefici per il paziente, in un'ottica *value-based* che ponga in equilibrio le differenti esigenze di tutti gli *stakeholder*.

Riferimenti bibliografici

1. Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM). Linee Guida Tumori del Rene. Edizione 2020.
2. Voog E, Campillo-Gimenez B, Elkouri C, et al. Long survival of patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Results of real life study of 344 patients. *Int J Cancer*. 2020 Mar 15; 146 (6): 1643-1651. doi: 10.1002/ijc.32578. Epub 2019 Aug 1.
3. Angulo JC, Lawrie CH, López JI. Sequential treatment of metastatic renal cancer in a complex evolving landscape. *Ann Transl Med*. 2019 Dec; 7 (Suppl 8): S272. doi: 10.21037/atm.2019.12.05.
4. Chau V, Bilusic M. Pembrolizumab in Combination with Axitinib as First-Line Treatment for Patients with Renal Cell Carcinoma (RCC): Evidence to Date. *Cancer Manag Res*. 2020 Aug 17; 12: 7321-7330. doi: 10.2147/CMAR.S216605. eCollection 2020. PMID: 32884346.
5. European Medicines Agency - EMA. Sutent - sunitinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/sutent-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso: 27 ottobre 2020).
6. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, Michaelson MD, Bukowski RM, Rixe O, Oudard S, Negrier S, Szczylik C, Kim ST, Chen I, Bycott PW, Baum CM, Figlin RA. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2007 Jan 11; 356 (2): 115-24. doi: 10.1056/NEJMoa065044. PubMed PMID: 17215529.
7. Cella D, Li JZ, Cappelleri JC, Bushmakina A, Charbonneau C, Kim ST, Chen I, Motzer RJ. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1; 26 (22): 3763-9. doi: 10.1200/JCO.2007.13.5145. PubMed PMID: 18669464.
8. Cao G, Wu X, Wang Z, et al. What is the optimum systemic treatment for advanced/metastatic renal cell carcinoma of favourable, intermediate and poor risk, respectively? A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2020; 10: e034626. doi:10.1136/bmjopen-2019-034626.
9. Gore ME, Szczylik C, Porta C, Bracarda S, Bjarnason GA, Oudard S, Hariharan S, Lee SH, Haanen J, Castellano D, Vrdoljak E, Schöffski P, Mainwaring P, Nieto A, Yuan J, Bukowski R. Safety and efficacy of sunitinib for metastatic renal-cell carcinoma: an expanded-access trial. *Lancet Oncol*. 2009 Aug; 10 (8): 757-63. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70162-7. Epub 2009 Jul 15. PubMed PMID:19615940.
10. EMA. Votrient - pazopanib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/votrient-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso: 27 ottobre 2020).
11. Sternberg CN, Davis ID, Mardiak J, Szczylik C, Lee E, Wagstaff J, Barrios CH, Salman P, Gladkov OA, Kavina A, Zarba JJ, Chen M, McCann L, Pandite L, Roychowdhury DF, Hawkins RE. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010 Feb 20; 28 (6): 1061-8. doi: 10.1200/JCO.2009.23.9764. Epub 2010 Jan 25. PubMed PMID: 20100962.
12. Sternberg CN, Hawkins RE, Wagstaff J, Salman P, Mardiak J, Barrios CH, Zarba JJ, Gladkov OA, Lee E, Szczylik C, McCann L, Rubin SD, Chen M, Davis ID. A randomised, double-blind phase III study of pazopanib in patients with advanced and/or metastatic renal cell carcinoma: final overall survival results and safety update. *Eur J Cancer*. 2013 Apr; 49 (6): 1287-96. doi:10.1016/j.ejca.2012.12.010. Epub 2013 Jan 12. PubMed PMID: 23321547.
13. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D, Reeves J, Hawkins R, Guo J, Nathan P, Staehler M, de Souza P, Merchan JR, Boleti E, Fife K, Jin J, Jones R, Uemura H, De Giorgi U, Harmenberg U, Wang J, Sternberg CN, Deen K, McCann L, Hackshaw MD, Crescenzo R, Pandite LN, Choueiri TK. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22; 369 (8): 722-31. doi: 10.1056/NEJMoa1303989. PubMed PMID: 23964934.
14. Escudier B, Porta C, Bono P, Powles T, Eisen T, Sternberg CN, Gschwend JE, De Giorgi U, Parikh O, Hawkins R, Sevin E, Négrier S, Khan S, Diaz J, Redhu S, Mehmud F, Cella D. Randomized, controlled, double-blind, crossover trial assessing treatment preference for pazopanib versus sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma: PISCES Study. *J Clin Oncol*. 2014 May 10; 32 (14): 1412-8. doi: 10.1200/JCO.2013.50.8267. Epub 2014 Mar 31. PubMed PMID: 24687826.
15. Cabometyx - cabozantinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cabometyx-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso: 28 ottobre 2020).
16. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, Hahn O, Michaelson MD, Walsh MK, Feldman DR, Olencki T, Picus J, Small EJ, Dakhil S, George DJ, Morris MJ. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol*. 2017 Feb 20; 35 (6): 591-597. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7398. Epub 2016 Nov 14. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2017 Nov 10; 35 (32): 3736. *J Clin Oncol*. 2018 Feb 10; 36 (5): 521. PubMed PMID: 28199818.
17. Choueiri T.K., Hessel C., Halabi S., Sanford B., Michaelson M.D., Hahn O., Walsh M., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., George D., Morris M.J. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *European Journal of Cancer* (2018) 94 (115-125).
18. George D.J., Hessel C., Halabi S., Sanford B.L., Dror Michaelson M., Hahn O.M., Walsh M.K., Olencki T., Picus J., Small E.J., Dakhil S.R., Feldman D.R., Mangeshkar M., Scheffold C., Morris M.J., Choueiri T.K. Cabozantinib versus sunitinib for previously untreated patients with advanced renal cell carcinoma (RCC) of intermediate or poor risk: Subgroup analysis of progression-free survival (PFS) and objective response rate (ORR) in the Alliance A031203 CABOSUN trial. *Journal of Clinical*

Oncology (2018) 36:6 Supplement 1.

19. Keytruda - pembrolizumab. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004815_044386_RCP.pdf&sys=m0b113 (ultimo aggiornamento AIFA: 10 luglio 2021).
20. Inlyta - axitinib. Riassunto delle caratteristiche del prodotto. Disponibile sul sito: www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/inlyta-epar-product-information_it.pdf (ultimo accesso: 28 ottobre 2020).
21. Rini BI, Plimack ER, Stus V, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2019; 380 (12): 1116–1127. doi:10.1056/NEJMoa1816714.
22. Powles T, Plimack ER, Soulières D, et al. Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Dec; 21 (12): 1563-1573. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8. Epub 2020 Oct 23.
23. Escudier B, Pluzanska A, Koralewski P, et al. Bevacizumab plus interferon alfa-2a for treatment of metastatic renal cell carcinoma: a randomised, double-blind phase III trial. *Lancet.* 2007 Dec 22; 370 (9605): 2103-11.
24. Escudier B, Bellmunt J, Négrier S, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol.* 2010 May 1; 28 (13): 2144-50.
25. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Bevacizumab plus interferon alfa compared with interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 20; 26 (33): 5422-8.
26. Rini BI, Halabi S, Rosenberg JE, et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol.* 2010 May 1; 28 (13): 2137-43.
27. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, et al. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2007 May 31; 356 (22): 2271-81.
28. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, 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.
29. ESMO. The Combination Of Nivolumab And Cabozantinib Provides A New First-Line Treatment Option In Advanced Clear Cell RCC. Disponibile sul sito: www.esmo.org/oncology-news/the-combination-of-nivolumab-and-cabozantinib-provides-a-new-first-line-treatment-option-in-advanced-clear-cell-rcc (ultimo accesso: 28 ottobre 2020).
30. Motzer, R.J.; Tannir, N.M.; McDermott, D.F.; Arén Frontera, O.; Melichar, B.; Choueiri, T.K.; Plimack, E.R.; Barthélémy, P.; Porta, C.; George, S.; et al. CheckMate 214 Investigators. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N. Engl. J. Med.* 2018, 378, 1277-1290.
31. Taylor MH, Lee CH, Makker V, Rasco D, Dutcus CE, Wu J, Stepan DE, Shumaker RC, Motzer RJ. Phase IB/II Trial of Lenvatinib Plus Pembrolizumab in Patients With Advanced Renal Cell Carcinoma, Endometrial Cancer, and Other Selected Advanced Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2020 Apr 10; 38 (11): 1154-1163.
32. Motzer R, Alekseev B, Sun-Young R, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021 Apr 8; 384 (14): 1289-1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716. Epub 2021 Feb 13.
33. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, Tykodi SS, Sosman JA, Procopio G, Plimack ER, Castellano D, Choueiri TK, Gurney H, Donskov F, Bono P, Wagstaff J, Gauler TC, Ueda T, Tomita Y, Schutz FA, Kollmannsberger C, Larkin J, Ravaud A, Simon JS, Xu LA, Waxman IM, Sharma P; CheckMate 025 Investigators. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5; 373 (19): 1803-13. doi: 10.1056/NEJMoa1510665. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406148.
34. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, Hammers H, Hutson TE, Lee JL, Peltola K, Roth BJ, Bjarnason GA, Géczi L, Keam B, Maroto P, Heng DY, Schmidinger M, Kantoff PW, Borgman-Hagey A, Hessel C, Scheffold C, Schwab GM, Tannir NM, Motzer RJ; METEOR Investigators. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2015 Nov 5; 373 (19): 1814-23. doi: 10.1056/NEJMoa1510016. Epub 2015 Sep 25. PubMed PMID: 26406150.
35. Rini BI, Escudier B, Tomczak P, Kaprin A, Szczylik C, Hutson TE, Michaelson MD, Gorbunova VA, Gore ME, Rusakov IG, Négrier S, Ou YC, Castellano D, Lim HY, Uemura H, Tarazi J, Cella D, Chen C, Rosbrook B, Kim S, Motzer RJ. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Dec 3; 378 (9807): 1931-9. doi: 10.1016/S0140-6736(11)61613-9. Epub 2011 Nov 4. Erratum in: *Lancet.* 2012 Nov 24; 380 (9856): 1818. PubMed PMID: 22056247.
36. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, Grünwald V, Thompson JA, Figlin RA, Hollaender N, Kay A, Ravaud A; RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma: final results and analysis of prognostic factors. *Cancer.* 2010 Sep 15; 116 (18): 4256-65. doi:10.1002/encr.25219. PubMed PMID: 20549832.
37. Grünwald V, Karakiewicz PI, Bavbek SE, et al. REACT Study Group. An international expanded-access programme of everolimus: addressing safety and efficacy in patients with metastatic renal cell carcinoma who progress after initial vascular endothelial growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor therapy. *Eur J Cancer.* 2012 Feb; 48 (3): 324-32. doi: 10.1016/j.ejca.2011.06.054. Epub 2011 Jul 29. PubMed PMID: 21803569.
38. Hutson TE, Escudier B, Esteban E, Bjarnason GA, Lim HY, Pittman KB, Senico P, Niethammer A, Lu DR, Hariharan S, Motzer RJ. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol.* 2014 Mar 10; 32 (8):7 60-7. doi:10.1200/JCO.2013.50.3961. Epub 2013 Dec 2. PubMed PMID: 24297950.
39. Angulo JC, Shapiro O. The Changing Therapeutic Landscape of Metastatic Renal Cancer. *Cancers (Basel).* 2019 Aug 22; 11 (9): 1227. doi: 10.3390/cancers11091227.



40. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Overall survival and updated results for sunitinib compared with interferon alfa in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3584-3590.
41. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S, et al. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1287-1294.
42. Motzer RJ, Hutson TE, McCann L, Deen K, Choueiri TK. Overall survival in renal-cell carcinoma with pazopanib versus sunitinib. *N Engl J Med* 2014; 370: 1769-1770.
43. Escudier B, Szczylik C, Hutson TE, et al. Randomized phase II trial of first-line treatment with sorafenib versus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1280-1289.

