

O que há de novo?

Avelumabe: novidade no tratamento de câncer de células de Merkel

Carolina Maria Xaubet Olivera, MSc, Ph.D.,
Davi Irait Souza Bento

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa) aprovou o registro do medicamento Bavencio® (avelumabe), produzido pela Merck®, no dia 04 de junho de 2018 para o tratamento de adultos com carcinoma de células de Merkel (CCM) metastático¹. O medicamento também foi aprovado para uso na Europa (adultos), Japão (tumor avançado curativamente irresssecável) e Estados Unidos (pacientes adultos e pediátricos, acima de 12 anos)^{2,3,4,5}. Neste último país, é aprovado também para a indicação de carcinoma urotelial metastático⁴.

O CCM consiste em câncer de pele agressivo, associado com idade avançada, de baixa sobrevida quando comparado a outras neoplasias dérmicas, e embora seja um câncer raro, a taxa de recorrência excede 40%⁶. A taxa de incidência de mortalidade associada à doença tem crescido nos últimos 30 anos é de aproximadamente três vezes a do melanoma^{7,8,9,10}.

Os desfechos de eficácia que devem ser utilizados em estudos clínicos para que os medicamentos possam ser aprovados no tratamento de pacientes com câncer são: sobrevida global (Overall Survival - OS), progressão do tumor, determinação de sintomas e marcadores biológicos¹¹.

A OS é “o tempo desde a randomização do paciente até sua morte por qualquer etiologia”. Por sua vez, a progressão do tumor

inclui: sobrevida livre de progressão (Progression-Free Survival-PFS), “tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor ou morte”, tempo até a progressão (Time To Progression-TTP), “tempo desde a randomização até a progressão objetiva do tumor”, Sobrevida livre de doença (Disease Free Survival-DFS), “tempo desde a randomização até a recorrência do tumor ou morte por qualquer etiologia” e resposta objetiva (Objective Response Rate-ORR), “a proporção de pacientes com diminuição do tumor”. A duração da resposta é determinada desde a resposta inicial até a documentação da progressão do tumor. É “a soma das repostas parciais mais as repostas completas”¹¹.

A melhora de sintomas tem sido considerada como um benefício clínico; no entanto, as medidas de qualidade de vida relacionadas à saúde não têm sido consideradas como desfecho primário de eficácia em oncologia e, geralmente, os marcadores biológicos sanguíneos, ou outros fluídos corpóreos, não têm servido como objetivos primários para a aprovação dos medicamentos oncológicos¹¹.

Os regimes múltiplos de quimioterapia são utilizados para tratar pacientes em estádios avançados da doença, mas as respostas são de curta duração é comum haver recaída¹². Além da ocorrência de altas taxas de toxicidade, incluindo sepse, ocorrem neutropenia, toxicidade renal e óbitos relacionados à te-

rapia, principalmente em idosos^{13,14}. Da mesma forma, as respostas tumorais geralmente não são duráveis, com a média de PFS de 3 a 4 meses, e a média de OS de 9 meses^{13,15}. A resposta ao tratamento parece ser dependente da quantidade de regimes quimioterápicos anteriores. Os estudos relatam taxas de resposta de 70% para a quimioterapia como primeira linha de tratamento e menor que 9 a 20% para pacientes que receberam uma ou mais linhas de quimioterapia^{13,16,17}.

A proteína ligante de morte programada-1 (PD-L1) está presente em 9 de 13 (69%) nos CMM¹⁸, implica a sua imunogenicidade e um possível papel para imunoterapia¹⁹. Um exemplo de imunoterapia é a utilização de medicamentos denominados inibidores do ponto de verificação do sistema imunológico, como por exemplo, avelumabe²⁰.

Avelumabe

O primeiro imunoterápico aprovado pelo Anvisa é um anticorpo monoclonal IgG1 humano, dirigido contra a PD-L1 e que bloqueia a interação entre a PD-L1 e os receptores de morte celular programada 1 (PD-1) e B7.1, removendo os efeitos supressores da PD-L1 sobre as células T CD8+ citotóxicas, restabelecendo as respostas antitumorais das células T. Este medicamento é disponibilizado em 20 mg/mL concentrado para solução para perfusão e a dose recomendada é de 10 mg/kg de peso corporal, administrada por via intravenosa durante 60 minutos, em intervalos de 2 semanas². Os doentes devem ser pré-medicados com um anti-histamínico e com paracetamol antes das primeiras quatro perfusões, para ajudar a prevenir as reações relacionadas com a perfusão. O tratamento deve ser continuado enquanto existir benefício clínico para o doente e não ocorrerem efeitos secundários inaceitáveis²¹.

O avelumabe é metabolizado principalmente por meio de vias catabólicas e, portanto, possui um potencial mínimo de ocorrência

de interações farmacocinéticas com outros medicamentos. Os efeitos secundários mais frequentemente associados ao Bavencio® (que podem afetar mais de uma em cada 10 pessoas) incluem cansaço, náuseas, diarreia, diminuição do apetite, constipação, reações relacionadas com a perfusão, perda de peso e vômitos. Os efeitos secundários graves incluem reações imunomediadas e reações relacionadas com a perfusão, anemia, dificuldades respiratórias e dor abdominal^{2,21}.

A Agência Europeia de Medicamentos² alerta que este medicamento está sujeito a monitorização adicional para permitir a rápida identificação de nova informação de segurança.

Estudos clínicos

A avaliação da eficácia e da segurança do avelumabe no tratamento do CCM metastático foi extraída principalmente do ensaio clínico JAVELIN Merkel 200 (NCT02155647)^{12,22,23} de fase II, multicêntrico de braço único, dividido na parte A e na parte B.

A parte A incluiu 88 pacientes com idade ≥ 18 anos, com MCC metastático, refratário à quimioterapia, com seguimento mínimo de 18 meses, sendo que metade da população do estudo tinha metástases viscerais e 41% receberam dois ou mais esquemas antineoplásicos sistêmicos. A intervenção incluiu a administração intravenosa de 10 mg/kg de avelumabe a cada duas semanas. O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a melhor resposta global confirmada (resposta completa ou resposta parcial), e os parâmetros de avaliação secundários de eficácia incluíram a duração da resposta e PFS. A regressão mínima de 30% do tumor foi observada em 29 (33%) de 88 pacientes¹².

Posteriormente, na parte B, os resultados foram avaliados em pacientes (n=39) que receberam avelumabe na dose de 10mg/kg a cada 2 semanas como primeira linha de

tratamento para CCM metastático²². O principal parâmetro de avaliação da eficácia foi a resposta duradoura com duração de, pelo menos, 6 meses; os parâmetros secundários incluíram duração da resposta, melhor resposta global e PFS. Avelumabe intravenoso possui perfil de segurança e tolerabilidade aceitáveis, com um mínimo de pacientes que interromperam o tratamento nos ensaios clínicos devido aos efeitos adversos^{12,24}.

Anteriormente à aprovação do avelumabe, a quimioterapia foi comumente usada para o tratamento de CCM metastático; atualmente, é recomendada para pacientes nas quais a imunoterapia é contraíndica²⁵. Em uma revisão sistemática da literatura, a quimioterapia como primeira linha de tratamento produziu taxas de respostas iniciais elevadas (53%-75%); entretanto, a resposta foi de curta duração (2,8 - 8 meses)^{13,14,26}. Os resultados da fase B do estudo JAVELIN Merkel 200 foram promissores em relação à duração da resposta entre pacientes com respostas objetivas e com no mínimo 3 meses de seguimento, e a taxa de resposta objetiva foi de 62,1%. (95% IC, 42,3%-79,3%). O tempo médio do tratamento foi de 12 meses (2-49,9) e estima-se que as respostas ao tratamento com avelumabe em 83% dos pacientes tenham uma duração mínima de 6 meses. O valor médio de 9,1 meses de PFS, para pacientes recebendo este medicamento como primeira linha de tratamento, é superior ao valor previamente relatado com quimioterapia. Adicionalmente, os resultados mostraram que o novo medicamento foi geralmente bem tolerado^{22,24}. Cerca de 38,5% descontinuaram o tratamento, 17,9% dos quais devido à progressão da doença, 15,4% por eventos adversos e 5,1% por morte²².

A seguir será investigado se os biomarcadores, como a expressão de PD-L1 ou o *status* viral, estão relacionados com a resposta ao tratamento²².

A publicação recente da *La revue Prescrire*²⁷ sobre o avelumabe afirma que a equipe edi-

torial não pode se pronunciar mantendo reserva até o julgamento, na expectativa de uma avaliação mais aprofundada sobre o medicamento.

Na prática

A incidência global e a mortalidade por CCM têm crescido substancialmente nos últimos 30 anos, assim como as publicações dos resultados de estudos sobre a avaliação da imunoterapia como alteração do paradigma no tratamento do câncer. Os resultados dos ensaios clínicos realizados até o momento sugerem melhora geral dos desfechos com inibidores do ponto de verificação do sistema imunológico como primeira linha de tratamento ou com tratamento anterior, quando comparados à quimioterapia em pacientes com CCM. Os resultados iniciais são favoráveis e indicam que o novo medicamento pode produzir benefício clínico no tratamento deste câncer raro e agressivo, e é considerado como nova opção terapêutica para esta indicação. As limitações dos estudos incluem tempo de acompanhamento limitado e relatos não comparativos, razão pela qual as pesquisas continuam para fornecer evidências de segurança e eficácia do avelumabe em pacientes, principalmente, sem tratamento quimioterápico prévio.

Referências

1. Brasil, Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa). Resolução nº 1.367, de 30 maio de 2018. Diário Oficial da União 4 jun 2018.
2. European Medicines Agency (EMA). Bavencio, INN-avelumab - Europa EU. European Bavencio: avelumab. Anexo I Resumo das Características do Medicamento. [acesso em 2018 out 4]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/201709181386_75/anx_138675_pt.pdf
3. Shirley, Matt. Avelumab: A Review in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Target Oncol.* 2018; 13(3): 409-16.
4. US FDA. Bavencio® (avelumab): US prescribing information. 2017 [acesso em 2018 out 8]. Disponível em: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/761049s002lbl.pdf

5. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Japan). Bavencio® (avelumab): Japanese prescribing information. 2017 [acesso em 2018 out 8]. Disponível em: http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuDetail/ResultDataSetPDF/380079_4291438A1022_1_01
6. Allen PJ, Bowne WB, Jaques DP, Brennan MF, Busam K, Coit DG. Merkel cell carcinoma: prognosis and treatment of patients from a single institution. *J Clin Oncol*. 2005; 23(10): 2300-9.
7. Lemos BD, Storer BE, Iyer JG, Phillips JL, Bichakjian CK, Fang LC et al. Pathologic nodal evaluation improves prognostic accuracy in Merkel cell carcinoma: analysis of 5823 cases as the basis of the first consensus staging system. *J Am Acad Dermatol*. 2010; 63(5): 751-61.
8. Bhatia S, Afanasiev O, Nghiem P. Immunobiology of Merkel cell carcinoma: implications for immunotherapy of a polyomavirus-associated cancer. *Curr Oncol Rep*. 2011; 13(6): 488-97.
9. Lebbé C, Becker JC, Grob JJ, Malvehy J, Del Marmol V, Pehamberger H et al. Diagnosis and treatment of Merkel cell carcinoma. European consensus-based interdisciplinary guideline. *Eu J Cancer*. 2015; 51(16): 2396-403.
10. Fitzgerald TL, Dennis S, Kachare SD, Vohra NA, Wong JH, Zervos EE. Dramatic increase in the incidence and mortality from Merkel cell carcinoma in the United States. *AM Surg*. 2015; 81(8): 802-06.
11. Marotti M. Quais são os objetivos clínicos que determinam a eficácia dos tratamentos em oncologia? *Rev. Assoc. Med. Bras.* [Internet]. 2007 [acesso em 2018 out 8]; 53(6): 477-8. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0104-42302007000600007
12. Kaufman HL, Russell J, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP 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): 1374-85.
13. Voog E, Biron P, Martin JP, Blay JY. Chemotherapy for patients with locally advanced or metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1999; 85: 2589-95.
14. Iyer JG, Blom A, Doumani R, Lewis C, Tarabdar ES, Anderson A et al. Response rates and durability of chemotherapy among 62 patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Cancer Med*. 2016; 5(9): 2294-301.
15. Cowey CL, Mahnke L, Espirito J, Helwig C, Oksen D, Bharmal M. Real-world treatment outcomes of patients with metastatic Merkel cell carcinoma treated with chemotherapy in the USA. *Future Oncol*. 2017; 13: 1699-710.
16. Fenig E, Brenner B, Katz A, et al. The role of radiation therapy and chemotherapy in the treatment of Merkel cell carcinoma. *Cancer* 1997; 80: 881-5.
17. Satpute SR, Ammakkanavar NR, Einhorn LH. Role of platinum-based chemotherapy for Merkel cell tumor in adjuvant and metastatic settings. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32(15 Suppl): 9049.
18. Afanasiev OK, Yelistratova L, Miller N, Nagase K, Paulson K, Iyer JG, et al. Merkel polyomavirus-specific T cells fluctuate with Merkel cell carcinoma burden and express therapeutically targetable PD-1 and Tim-3 exhaustion markers. *Clin Cancer Res*. 2013; 19: 5351-60.
19. Joseph J, Zobniw C, Davis J, Anderson J, Trinh VA. Avelumab: A Review of Its Application in Metastatic Merkel Cell Carcinoma. *Annals of Pharmacotherapy* 1-8. 2018.
20. American Cancer Society. Immune checkpoint inhibitors to treat cancer. 2018 [acesso em 2018 out 8]. Disponível em: https://www.cancer.org/treatment/treatment-s-and-side-effects/treatment-types/immunotherapy/immune-checkpoint-inhibitors.html?_ga=2.227935899.704628013.1542633899-351197834.1542633899
21. European Medicines Agency (EMA). Bavencio. Avelumab. - Europa EU. European Bavencio: avelumab. [acesso em 2018b out 4]. Disponível em: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170918138675/anx_138675_pt.pdf
22. D'Angelo SP, Russell J, Lebbé C, Chmielowski, B, Gambichler T, Grob J-J. Efficacy and Safety of First-line Avelumab Treatment in Patients With Stage IV Metastatic Merkel Cell Carcinoma: A Preplanned Interim Analysis of a Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2018; 4(9): e180077.
23. Kaufman HL, Russell JS, Hamid O, Bhatia S, Terheyden P, D'Angelo SP et al. Updated efficacy of avelumab in patients with previously treated metastatic Merkel cell carcinoma after ≥1 year of follow-up: JAVELIN Merkel 200, a phase 2 clinical trial. *J Immunother Cancer*. 2018; 6(1): 7.
24. Kelly K, Infante JR, Taylor MH, Patel MR, Wong DJ, Iannotti N et al. Safety profile of avelumab in patients with advanced solid tumors: a pooled analysis of data from the phase 1 JAVELIN solid tumor and phase 2 JAVELIN Merkel 200 clinical trials. *Cancer*. 2018; 124(9): 2010-7.
25. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Merkel Cell Carcinoma, version 1. [acesso em 2018 out 3]. Disponível em: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/mcc.pdf
26. Nghiem P, Kaufman HL, Bharmal M, Mahnke L, Phatak H, Becker JC. Systematic literature review of efficacy, safety and tolerability outcomes of chemotherapy regimens in patients with metastatic Merkel cell carcinoma. *Future Oncol*. 2017; 13(14): 1263-79.
27. Avelumab (bavencio®) et carcinome cutané à cellules de Merkel métastasé. *La revue Prescrire*. 2018; 38(418): 571-3.