

ISSN 1726-9776 (Print)
ISSN 1996-1812 (Online)

ТОМ 20

№

1

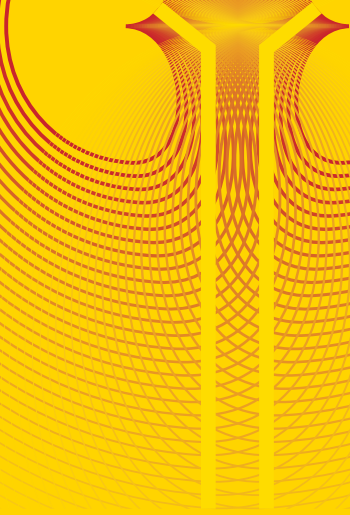
ОНКОУРОЛОГИЯ

2024

CANCER UROLOGY

**Исследование III фазы CLEAR
у пациентов с распространенным
почечно-клеточным раком: анализ
в подгруппах больных, получавших
ленватиниб с пембролизумабом
и сунитиниб**

ОНКОУРОЛОГИЯ



Исследование III фазы CLEAR у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: анализ в подгруппах больных, получавших леватиниб с пембролизумабом и сунитиниб*

V. Grünwald¹, T. Powles², M. Eto³, E. Kopyltsov⁴, S.Y. Rha⁵, C. Porta⁶, R. Motzer⁷, T.E. Hutson⁸, M.J. Méndez-Vidal⁹, S.H. Hong¹⁰, E. Winquist¹¹, J.C. Goh¹², P. Maroto¹³, T. Buchler¹⁴, T. Takagi¹⁵, J.E. Burgents¹⁶, R. Perini¹⁷, C. He¹⁸, C.E. Okpara¹⁹, J. McKenzie²⁰, T.K. Choueiri²¹

¹Clinic for Medical Oncology and Clinic for Urology, University Hospital Essen; Эссен, Германия;

²Barts Cancer Institute and the Royal Free Hospital, Queen Mary University of London; Лондон, Великобритания;

³Department of Urology, Kyushu University; Фукуока, Япония;

⁴БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Омск, Россия;

⁵Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System; Сеул, Республика Корея;

⁶Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'A. Moro'; Бари, Италия;

⁷Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

⁸Medical Oncology, Texas Oncology; Даллас, штат Техас, США;

⁹Department of Oncology, Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC) Hospital Universitario Reina Sofía; Кордова, Испания;

¹⁰Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea; Сеул, Республика Корея;

¹¹Department of Oncology, University of Western Ontario; Лондон, Онтарио, Канада;

¹²ICON Research, South Brisbane & University of Queensland ICON Research; Сент-Люсия, Квинсленд, Австралия;

¹³Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Барселона, Испания;

¹⁴Department of Oncology, Charles University and Thomayer University Hospital; Прага, Чехия;

¹⁵Department of Urology, Tokyo Women's Medical University; Токио, Япония;

¹⁶Global Clinical Development, Merck & Co., Inc.; Рауэй, штат Нью-Джерси, США;

¹⁷Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Рауэй, штат Нью-Джерси, США;

¹⁸Biostatistics, Eisai Inc.; Натли, штат Нью-Джерси, США;

¹⁹Clinical Research, Eisai Ltd.; Хэтфилд, Великобритания;

²⁰Clinical Research, Eisai Inc.; Натли, штат Нью-Джерси, США;

²¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Бостон, штат Массачусетс, США

Контакты: Viktor Grünwald Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Введение. В рамках исследования III фазы CLEAR с включением пациентов с распространенной формой почечно-клеточного рака (ПКР) мы провели анализ в подгруппах комбинации леватиниба с пембролизумабом и сунитиниба. Исследуемые прогностические факторы были основанием деления на подгруппы и включали исходное наличие и/или локализацию метастазов, предшествующую нефрэктомии и присутствие саркоматоидного компонента; изучена их ассоциация с заболеванием и исходами лечения.

Цель исследования – проанализировать исходы у пациентов с наличием или отсутствием определенных прогностических характеристик.

Материалы и методы. В исследовании CLEAR пациенты со светлоклеточным ПКР были случайным образом распределены в одну из 3 групп (в соотношении 1:1:1): комбинации леватиниба (20 мг/сут) с пембролизумабом (200 мг каждые 3 нед), комбинации леватиниба (18 мг/сут) с эверолимусом (5 мг/сут), только сунитиниба (50 мг/сут, 4 нед лечения, 2 нед перерыв). Были проанализированы показатели выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективного ответа в группах леватиниба с пембролизумабом и сунитиниба на основе исходных признаков, включая наличие метастазов в легких, костях, печени, предшествующую нефрэктомии и присутствие саркоматоидного компонента.

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. Доступно по: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1223282>.

Результаты. Во всех исследуемых подгруппах медиана выживаемости без прогрессирования была больше у пациентов, получавших леватиниб с пембролизумабом, чем у пациентов группы сунитиниба, особенно среди больных с исходными метастазами в костях (отношение рисков (ОР) 0,33; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,21–0,52) и саркоматоидным компонентом (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,18–0,84). Медиана общей выживаемости свидетельствовала в пользу более высокой эффективности комбинации леватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом независимо от наличия исходных метастатических поражений, предшествующей нефрэктомии и саркоматоидного компонента. Следует отметить, что среди пациентов с исходными метастазами в костях ОР для выживаемости составило 0,50 (95 % ДИ 0,30–0,83), среди пациентов с саркоматоидным компонентом – 0,91 (95 % ДИ 0,32–2,58), хотя во многих группах медиана общей выживаемости не была достигнута. Частота объективного ответа также подтверждала большую эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом во всех подгруппах. Частота полных ответов также следовала этой тенденции.

Заключение. Результаты текущего исследования указывают на более высокую эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом у пациентов с ПКР, причем независимо от наличия или отсутствия исходных метастазов в легких, костях, печени, предшествующей нефрэктомии или саркоматоидного компонента. Данные нашего исследования также подтверждают результаты первичного анализа CLEAR в общей популяции и формируют основание для применения леватиниба в сочетании с пембролизумабом в качестве 1-й линии терапии у пациентов с распространенным ПКР.

Регистрация клинического исследования: ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT02811861.

Ключевые слова: почечно-клеточный рак, леватиниб, пембролизумаб, сунитиниб, метастаз в костях, метастаз в печени, метастаз в легких, саркоматоидный компонент

Для цитирования: Grünwald V., Powles T., Eto M. и др. Исследование III фазы CLEAR у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: анализ в подгруппах больных, получавших леватиниб с пембролизумабом и сунитиниб. Онкоурология 2024;20(1):24–35. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-24-35>

Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms

V. Grünwald¹, T. Powles², M. Eto³, E. Kopyltsov⁴, S. Y. Rha⁵, C. Porta⁶, R. Motzer⁷, T. E. Hutson⁸, M. J. Mendez-Vidal⁹, S. H. Hong¹⁰, E. Winquist¹¹, J. C. Goh¹², P. Maroto¹³, T. Buchler¹⁴, T. Takagi¹⁵, J. E. Burgents¹⁶, R. Perini¹⁷, C. He¹⁸, C. E. Okpara¹⁹, J. McKenzie²⁰, T. K. Choueiri²¹

¹Clinic for Medical Oncology and Clinic for Urology, University Hospital Essen; Essen, Germany;

²Barts Cancer Institute and the Royal Free Hospital, Queen Mary University of London; London, United Kingdom;

³Department of Urology, Kyushu University; Fukuoka, Japan;

⁴State Institution of Healthcare Regional Clinical Oncology Dispensary; Omsk, Russia;

⁵Department of Internal Medicine, Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System; Seoul, Republic of Korea;

⁶Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Bari 'A. Moro'; Bari, Italy;

⁷Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; New York, NY, United States;

⁸Medical Oncology, Texas Oncology; Dallas, TX, United States;

⁹Department of Oncology, Maimonides Institute for Biomedical Research of Córdoba (IMIBIC) Hospital Universitario Reina Sofía; Córdoba, Spain;

¹⁰Department of Urology, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea; Seoul, Republic of Korea;

¹¹Department of Oncology, University of Western Ontario; London, ON, Canada;

¹²ICON Research, South Brisbane & University of Queensland ICON Research; St Lucia, QLD, Australia;

¹³Department of Medical Oncology, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona, Spain;

¹⁴Department of Oncology, Charles University and Thomayer University Hospital; Prague, Czechia;

¹⁵Department of Urology, Tokyo Women's Medical University; Tokyo, Japan;

¹⁶Global Clinical Development, Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, United States;

¹⁷Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, United States;

¹⁸Biostatistics, Eisai Inc.; Nutley, NJ, United States;

¹⁹Clinical Research, Eisai Ltd.; Hatfield, United Kingdom;

²⁰Clinical Research, Eisai Inc.; Nutley, NJ, United States;

²¹Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Boston, MA, United States

Contacts: Viktor Grünwald Viktor.Gruenwald@uk-essen.de

Introduction. The phase 3 CLEAR study demonstrated that lenvatinib plus pembrolizumab significantly improved efficacy versus sunitinib as first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma (RCC). Prognostic features including presence and/or site of baseline metastases, prior nephrectomy, and sarcomatoid features have been associated with disease and treatment success. This subsequent analysis explores outcomes in patients with or without specific prognostic features.

Methods. In CLEAR, patients with clear cell RCC were randomly assigned (1:1:1) to receive either lenvatinib (20 mg/day) plus pembrolizumab (200 mg every 3 weeks), lenvatinib (18 mg/day) plus everolimus (5 mg/day), or sunitinib alone (50 mg/day, 4 weeks on, 2 weeks off). In this report, progression-free survival, overall survival, and objective response rate were all assessed in the lenvatinib-plus-pembrolizumab and the sunitinib arms, based on baseline features: lung metastases, bone metastases, liver metastases, prior nephrectomy, and sarcomatoid histology.

Results. In all the assessed subgroups, median progression-free survival was longer with lenvatinib plus-pembrolizumab than with sunitinib treatment, notably among patients with baseline bone metastases (hazard ratio (HR) 0.33; 95 % confidence interval (CI) 0.21–0.52) and patients with sarcomatoid features (HR 0.39; 95 % CI 0.18–0.84). Median overall survival favored lenvatinib plus pembrolizumab over sunitinib irrespective of metastatic lesions at baseline, prior nephrectomy, and sarcomatoid features. Of interest, among patients with baseline bone metastases the HR for survival was 0.50 (95 % CI 0.30–0.83) and among patients with sarcomatoid features the HR for survival was 0.91 (95 % CI 0.32–2.58); though for many groups, median overall survival was not reached. Objective response rate also favored lenvatinib plus pembrolizumab over sunitinib across all subgroups; similarly, complete responses also followed this pattern.

Conclusion. Efficacy outcomes improved following treatment with lenvatinib-plus-pembrolizumab versus sunitinib in patients with RCC – irrespective of the presence or absence of baseline lung metastases, baseline bone metastases, baseline liver metastases, prior nephrectomy, or sarcomatoid features. These findings corroborate those of the primary CLEAR study analysis in the overall population and support lenvatinib plus pembrolizumab as a standard of care in 1L treatment for patients with advanced RCC.

Clinical trial registration: ClinicalTrials.gov, identifier NCT02811861.

Keywords: renal cell carcinoma, lenvatinib, pembrolizumab, sunitinib, bone metastasis, liver metastasis, lung metastasis, sarcomatoid histology

For citation: Grünwald V., Powles T., Eto M. et al. Phase 3 CLEAR study in patients with advanced renal cell carcinoma: outcomes in subgroups for the lenvatinib-plus-pembrolizumab and sunitinib arms. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2024;20(1):24–35. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2024-20-1-24-35>

Введение

Рак почки является одним из наиболее часто диагностируемых видов рака в США, при этом эффективность традиционной цитотоксической химиотерапии у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР) весьма ограничена [1].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы CLEAR (307/KEYNOTE-581) проводили сравнение эффективности и безопасности комбинации левнатиниба с пембролизумабом или эверолимусом и сунитиниба в монорежиме в качестве терапии 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР [2]. Первичный анализ результатов CLEAR показал статистически и клинически значимое улучшение исходов лечения в группе левнатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом [2]: медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 24 мес против 9 мес (отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$); медиана общей выживаемости (ОВ) не была достигнута ни в одной группе (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$); частота объективного ответа (ЧОО) составила 71 % против 36 % (относительный риск при применении левнатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом 1,97; 95 % ДИ 1,69–2,29) [2]. Средний период наблюдения в исследовании CLEAR составил 26,6 мес. Профиль безопасности комбинации левнатиниба с пембролизумабом соответствовал таковому при монотерапии без каких-либо новых нежелательных явлений.

Несмотря на то что результаты исследования CLEAR продемонстрировали высокую эффективность терапии в общей популяции, также было установлено, что некоторые клинические характеристики пациентов с ПКР могут влиять на статус заболевания и, соответственно, в той или иной степени на выбор терапии, а также на исходы лечения. К таким характеристикам можно отнести наличие и локализацию метастазов (в частности, легкие, кости и печень), нефрэктомии в анамнезе, а также наличие или отсутствие саркоматозных компонентов опухоли. Все это может рассматриваться как прогностические факторы, влияющие на течение и исход заболевания [3–5]. Наиболее распространенными локализациями метастазирования у пациентов с ПКР являются легкие, кости, лимфатические узлы и печень [3, 6, 7]. У пациентов со светлоклеточным ПКР метастазы чаще всего поражают легкие [3, 8], у этих больных нередко наблюдается более длительная ОВ (медиана 25,1 мес; 95 % ДИ 24,1–26,0), чем у пациентов с ПКР, у которых выявлены метастазы другой локализации [3, 8]. Наличие костных метастазов ассоциировано с нарушениями работы опорно-двигательного аппарата (например, переломами, компрессией спинного мозга, гиперкальциемией и болью в костях), которые могут привести к снижению показателей выживаемости и ухудшают качество жизни пациентов [9–11]. Анализ данных базы Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell

Carcinoma Database Consortium, IMDC) среди 11 тыс. пациентов показал, что медиана ОБ больных с метастазами в костях составила 19,4 мес (95 % ДИ 18,1–20,5) [3]. Метастазы в печени встречаются реже, чем в костях или легких, тем не менее прогнозы и ОБ у таких пациентов неблагоприятные (медиана ОБ 17,6 мес; 95 % ДИ 16,0–19,2) [3, 12].

Стандартное первичное лечение локализованного ПКР включает нефрэктомиию с адьювантным лечением пембролизумабом в зависимости от состояния заболевания и/или гистологических особенностей опухоли [7], однако у 25–30 % пациентов после нефрэктомии развиваются метастазы [13, 14]. До недавнего времени в случае метастатического заболевания широко применялась циторедуктивная нефрэктомия [15]. При том, что частичная нефрэктомия может быть предпочтительнее радикальной, обычно она не считается подходящей для пациентов с распространенными опухолями [7]. Саркоматоидные признаки могут наблюдаться при большинстве гистологических подтипов ПКР [5, 16]. Пациенты с ПКР с саркоматоидным компонентом (примерно 20 % опухолей у пациентов с распространенным ПКР) имеют плохой прогноз и низкую 5-летнюю выживаемость по сравнению с больными без саркоматоидных признаков [5, 12, 16, 17]. Поиск вариантов лечения для таких пациентов остается актуальной задачей [18].

В рамках настоящего исследования нами был проведен анализ эффективности в подгруппах пациентов с различными исходными признаками, такими как метастазы в легких, костях, печени, предшествующая нефрэктомия и наличие саркоматоидного компонента, или без них, на основании данных исследования CLEAR, в котором изучалась эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с сунитинибом.

Материалы и методы

Пациенты

В исследовании CLEAR пациенты были случайным образом распределены в 1 из 3 групп в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали ленватиниб перорально в дозе 20 мг и пембролизумаб внутривенно в дозе 200 мг 1 раз в 3 нед; пациенты 2-й группы — ленватиниб перорально в дозе 18 мг и эверолимус в дозе 5 мг 1 раз в день ежедневно; пациенты 3-й группы — сунитиниб перорально в дозе 50 мг/сут ежедневно (4 нед лечения, 2 нед перерыв). Основными критериями включения были распространенный ПКР без предшествующей системной терапии, наличие по крайней мере одного измеримого опухолевого очага в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1), индекс Карновского ≥ 70 . Дополнительные критерии включения

были опубликованы ранее [2]. Рандомизация проводилась на основе географического региона (Западная Европа, Северная Америка или остальной мир) и прогностической группы риска по классификации Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный).

Дизайн исследования

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании CLEAR сравнивали эффективность и безопасность комбинации ленватиниба с пембролизумабом или эверолимусом и сунитиниба у пациентов с ПКР. Первичной конечной точкой была ВБП, которая оценивалась независимыми экспертами с использованием критериев RECIST v.1.1. Вторичные конечные точки включали ОБ, ЧОО, также оцениваемые независимыми экспертами с помощью критериев RECIST v.1.1. Результаты по первичным и вторичным конечным точкам были опубликованы ранее [2].

Исследование проводили в соответствии с принципами надлежащей клинической практики Международного совета по гармонизации, а также с принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Протокол исследования и сопутствующие документы были одобрены институциональными или независимыми этическими комитетами. Все пациенты предоставили письменное информированное согласие на участие в исследовании. Сведения о безопасности и эффективности контролировались независимым комитетом по мониторингу данных и безопасности.

Статистический анализ

Медианы ВБП и ОБ в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба рассчитывали с использованием метода Каплана–Мейера, ОР и 95 % ДИ при сравнении групп — с помощью метода регрессии Кокса. Если фактор стратификации сам по себе определял подгруппу, его исключали из стратифицированного анализа. Подгруппы/страты с размером выборки менее 5 % от группы лечения в анализ не включали. Отношения шансов рассчитывали для сравнения ЧОО в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба. В анализе по подгруппам сравнивали ВБП, ОБ и ЧОО среди пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом или сунитиниб, на основании выбранных исходных признаков, включая метастазы в легких, костные метастазы, метастазы в печени, предшествующую нефрэктомиию и саркоматоидный тип опухоли. Пациенты могли быть отнесены к нескольким категориям одновременно. Экспрессия лиганда рецептора программируемой клеточной гибели (PD-L1) может рассматриваться как еще один прогностический

фактор, оказывающий влияние на клинические решения, однако данные о статусе PD-L1 были опубликованы ранее [2] и здесь не приводятся. Данные по прогнозу риска в соответствии со шкалой IMDC, а также по прогнозу риска по шкале MSKCC включены для справки. Все результаты анализа по подгруппам носят описательный характер.

Результаты

Пациенты

Из 1069 пациентов, включенных в исследование CLEAR, 355 вошли в группу ленватиниба с пембролизумабом, 357 – в группу сунитиниба [2]. Исходные характеристики пациентов обеих групп были опубликованы ранее [2], а также обобщены в таблице.

Демографические данные пациентов и характеристики групп ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба в исследовании CLEAR¹

Показатель	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 355)	Сунитиниб (n = 357)
Медиана возраста (диапазон), лет	64 (34–88)	61 (29–82)
Географический регион, n (%): Западная Европа и Северная Америка остальной мир	198 (55,8) 157 (44,2)	199 (55,7) 158 (44,3)
Прогноз по шкале MSKCC, n (%): благоприятный промежуточный неблагоприятный	96 (27,0) 227 (63,9) 32 (9,0)	97 (27,2) 228 (63,9) 32 (9,0)
Прогноз по шкале IMDC, n (%): благоприятный промежуточный неблагоприятный	110 (31,0) 210 (59,2) 33 (9,3)	124 (34,7) 192 (53,8) 37 (10,4)
Комбинированный положительный балл PD-L1, n (%): ≥1 <1 нет данных	107 (30,1) 112 (31,5) 136 (38,3)	119 (33,3) 103 (28,9) 135 (37,8)
Количество метастатических очагов ² , n (%): 1 ≥2	97 (27,3) 254 (71,5)	108 (30,3) 246 (68,9)
Метастазы в легких ^{2,3} , n (%)	249 (70,1)	239 (66,9)
Костные метастазы ^{2,4} , n (%)	85 (23,9)	97 (27,2)
Метастазы в печени ^{2,5} , n (%)	60 (16,9)	61 (17,1)
Нефрэктомия в анамнезе, n (%)	262 (73,8)	275 (77,0)
Саркоматоидный компонент опухоли, n (%)	28 (7,9)	21 (5,9)

¹R. Motzer и соавт. ранее представляли исходные характеристики пациентов полностью. Таблица адаптирована из [2].

²По оценке исследователей.

³У пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, метастазы в легких выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 68/110 (61,8%), промежуточный – у 152/210 (72,4%), неблагоприятный – у 27/33 (81,8%), не поддающийся оценке – у 2 пациентов. У пациентов, получавших сунитиниб, метастазы в легких выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 71/124 (57,3%), промежуточный – у 137/192 (71,4%), неблагоприятный – у 29/37 (78,4%), не поддающийся оценке – у 2 пациентов.

⁴У пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, костные метастазы выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 15/110 (13,6%), промежуточный – у 57/210 (27,1%), неблагоприятный – у 13/33 (39,4%). У пациентов, получавших сунитиниб, костные метастазы выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 24/124 (19,4%), промежуточный – у 56/192 (29,2%), неблагоприятный – у 16/37 (43,2%), не поддающийся оценке – у 1 пациента.

⁵У пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, метастазы в печени выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 15/110 (13,6%), промежуточный – у 34/210 (16,2%), неблагоприятный – у 11/33 (33,3%). У пациентов, получавших сунитиниб, метастазы в печени выявлены в следующих группах прогноза по шкале IMDC: благоприятный – у 23/124 (18,5%), промежуточный – у 26/192 (13,5%), неблагоприятный – у 9/37 (24,3%), не поддающийся оценке – у 3 пациентов.

Примечание. IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center); PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной гибели 1.

Среди пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, у 249 (70,1 %) были выявлены метастазы в легких, у 85 (23,9 %) – метастазы в костях, у 60 (16,9 %) – метастазы в печени. Среди пациентов, получавших сунитиниб, у 239 (66,9 %) были зафиксированы метастазы в легких, у 97 (27,2 %) – метастазы в костях, у 61 (17,1 %) – метастазы в печени.

Среди пациентов с костными метастазами (в том числе у 85 больных группы ленватиниба с пембролизумабом и у 97 больных группы сунитиниба) 11 пациентов (12,9 % всех пациентов с костными метастазами в группе ленватиниба с пембролизумабом) и 21 пациент (21,6 % всех пациентов с костными метастазами в группе сунитиниба) получали сопутствующее лечение, направленное на метастатические очаги в костях. Большинство пациен-

тов (262 (73,8 %) в группе ленватиниба с пембролизумабом и 275 (77,0 %) в группе сунитиниба) ранее перенесли нефрэктомиию [2]. Опухоли с саркоматоидным компонентом обнаружены у 28 (7,9 %) пациентов группы ленватиниба с пембролизумабом и у 21 (5,9 %) пациента группы сунитиниба [2]. Число пациентов с благоприятным/промежуточным/неблагоприятным прогнозом по шкалам MSKCC и IMDC в группе ленватиниба с пембролизумабом (MSKCC: 96 (27,0 %)/227 (63,9 %)/32 (9,0 %); IMDC: 110 (31,0 %)/210 (59,2 %)/33 (9,3 %)) и группе сунитиниба (MSKCC: 97 (27,2 %)/228 (63,9 %)/32 (9,0 %); IMDC: 124 (34,7 %)/192 (53,8 %)/37 (10,4 %)) было представлено ранее [2]. Данные по этим показателям в группах приведены для справки (см. таблицу, рис. 1–3, Приложение, табл. 1*).

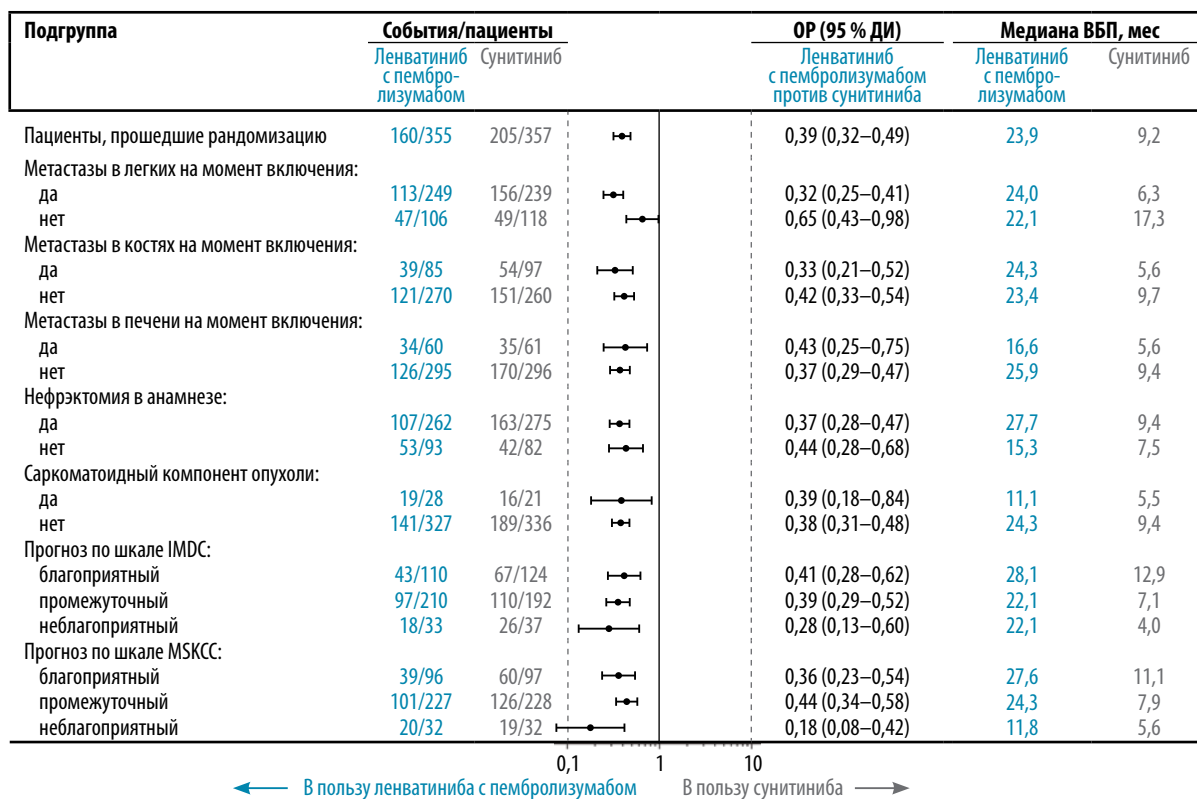


Рис. 1. Forest plot, демонстрирующий выживаемость без прогрессирования (ВВП) в группе ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с группой сунитиниба согласно оценке независимых экспертов по Критериям оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1). ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

*Здесь и далее по тексту: доступно по <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2023.1223282/full#supplementary-material>.

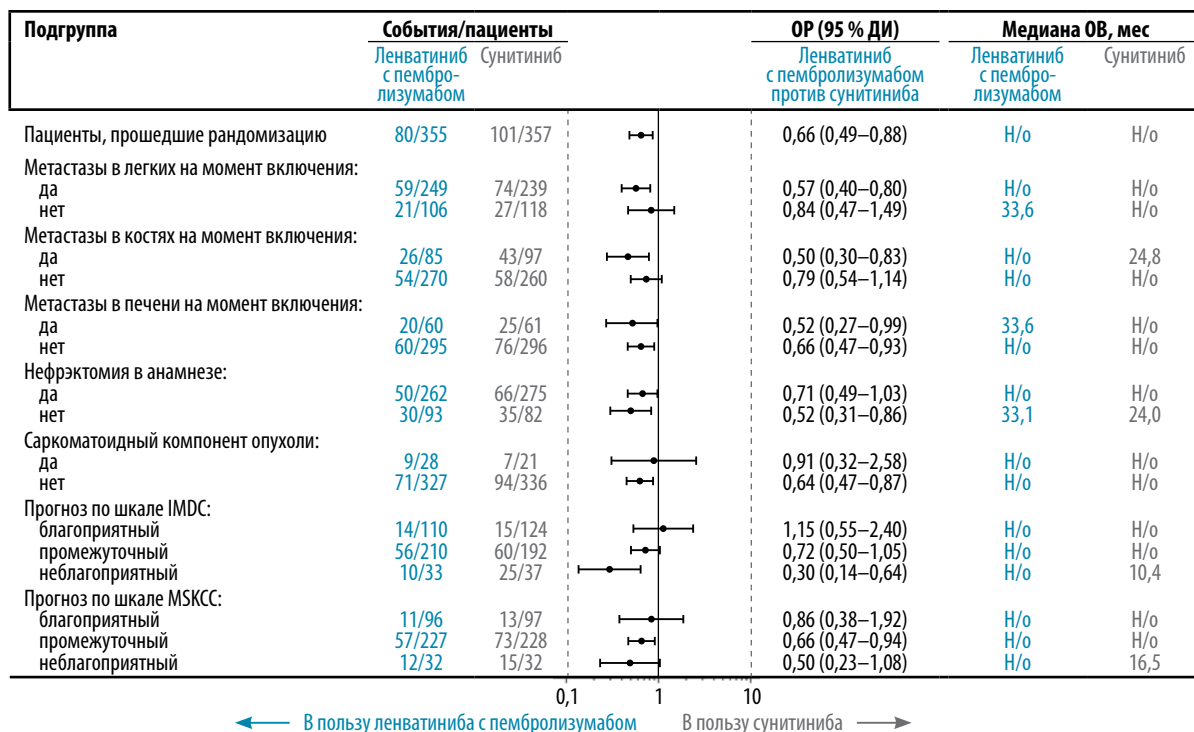


Рис. 2. Forest plot, демонстрирующий общую выживаемость (ОВ) в группе ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с группой сунитиниба. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; Н/о – не поддается оценке; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

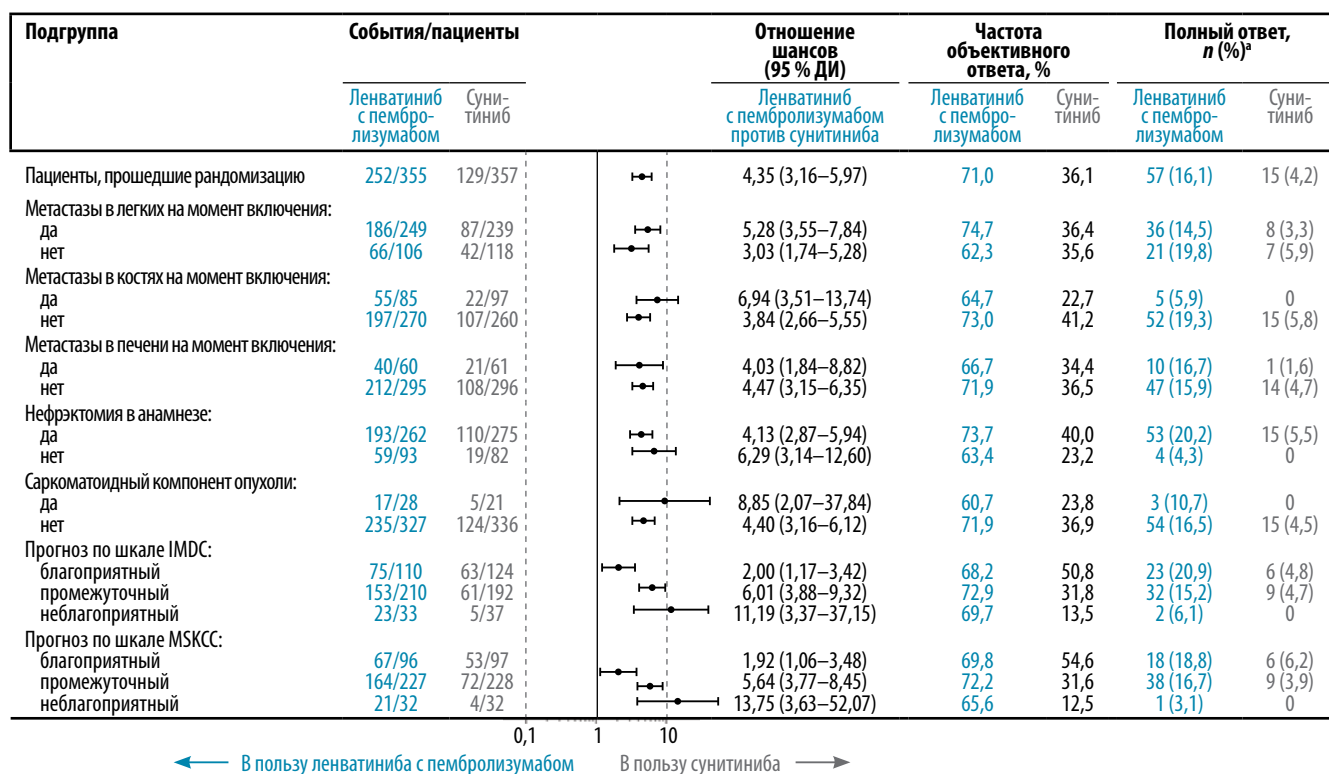


Рис. 3. Частота объективного ответа (по оценке независимых экспертов в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST v.1.1)) и отношение шансов для комбинации ленватиниба с пембролизумабом в сравнении с сунитинибом в представляющих интерес подгруппах. ^aПроценты были рассчитаны внутри перечисленных подгрупп. ДИ – доверительный интервал; IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center)

Эффективность

Выживаемость без прогрессирования. Для первичного анализа результатов исследования CLEAR использовались данные, полученные до 28 августа 2020 г. [2]. Медиана ВБП оценивалась независимыми экспертами в соответствии с критериями RECIST v.1.1 и была выше у пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, чем у пациентов из группы сунитиниба, при сравнении разных подгрупп по исходным характеристикам пациентов (см. рис. 1). Среди пациентов с метастазами в легких (зафиксированными на момент включения в исследование) медиана ВБП составила 24,0 мес в группе ленватиниба с пембролизумабом и 6,3 мес в группе сунитиниба (ОР 0,32; 95 % ДИ 0,25–0,41). Среди больных без метастазов в легких медиана ВБП достигала 22,1 и 17,3 мес в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,43–0,98). Среди пациентов с костными метастазами медиана ВБП составила 24,3 мес у пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, и 5,6 мес у пациентов группы сунитиниба (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,21–0,52). При этом в случае отсутствия костных метастазов медиана ВБП достигала 23,4 и 9,7 мес в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно (ОР 0,42; 95 % ДИ 0,33–0,54). У больных с метастазами в печени медиана ВБП составила 16,6 мес в группе ленватиниба с пембролизумабом и 5,6 мес в группе сунитиниба (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,25–0,75); при отсутствии метастазов в печени – 25,9 и 9,4 мес соответственно (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,29–0,47).

Среди пациентов, подвергшихся нефрэктомии, ВБП была также выше в группе ленватиниба с пембролизумабом (медиана 27,7 мес), чем в группе сунитиниба (медиана 9,4 мес) (ОР 0,37; 95 % ДИ 0,28–0,47). Аналогичные результаты наблюдались у пациентов, которым нефрэктомия не проводилась: медиана ВБП – 15,3 и 7,5 мес в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно (ОР 0,44; 95 % ДИ 0,28–0,68) (см. рис. 1). У пациентов с саркоматоидным компонентом медиана ВБП составила 11,1 мес в группе ленватиниба с пембролизумабом и 5,5 мес в группе сунитиниба (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,18–0,84); у пациентов без саркоматоидных признаков опухоли медиана ВБП достигала 24,3 и 9,4 мес соответственно (ОР 0,38; 95 % ДИ 0,31–0,48).

Общая выживаемость. Несмотря на то что медиана ОВ не была достигнута в большинстве подгрупп, ее показатели также в целом указывали на большую эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (см. рис. 2). Терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом была более эффективна, чем терапия сунитинибом, у пациентов с метастазами в легких на момент включения в исследование (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,40–0,80)

и у пациентов без метастазов в легких (ОР 0,84; 95 % ДИ 0,47–1,49). Среди пациентов с метастазами в костях комбинация ленватиниба с пембролизумабом была предпочтительнее монотерапии сунитинибом (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,30–0,83), а среди пациентов без костных метастазов медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп (ОР 0,79; 95 % ДИ 0,54–1,14). Комбинация ленватиниба с пембролизумабом была эффективнее сунитиниба независимо от наличия (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,27–0,99) или отсутствия (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,47–0,93) метастазов в печени.

Данные по медианным значениям ОВ указывают на более высокую эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом как у пациентов с предшествующей нефрэктомией (медиана не достигнута ни в одной группе; ОР 0,71; 95 % ДИ 0,49–1,03), так и без нее (медиана 33,1 мес против 24,0 мес; ОР 0,52; 95 % ДИ 0,31–0,86) (см. рис. 2). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе лечения у пациентов с наличием (ОР 0,91; 95 % ДИ 0,32–2,58) или отсутствием (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,47–0,87) саркоматоидного компонента в опухоли.

Частота объективного ответа. Анализ ЧОО свидетельствует о большей эффективности терапии ленватинибом с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом в подгруппах, представляющих интерес (по наличию метастазов в легких, костях, печени, предшествующей нефрэктомии и саркоматоидных признаков опухоли) (см. рис. 3; Приложение, табл. 1*). Так, среди пациентов с метастазами в легких ЧОО составила 74,7 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 36,4 % в группе сунитиниба (отношение шансов 5,28; 95 % ДИ 3,55–7,84). Среди пациентов без метастазов в легких ЧОО достигала 62,3 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 35,6 % в группе сунитиниба (отношение шансов 3,03; 95 % ДИ 1,74–5,28). В подгруппах пациентов с метастазами в костях ЧОО составила 64,7 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 22,7 % в группе сунитиниба (отношение шансов 6,94; 95 % ДИ 3,51–13,74); в подгруппах без костных метастазов – 73,0 и 41,2 % соответственно (отношение шансов 3,84; 95 % ДИ 2,66–5,55). У пациентов с метастазами в печени ЧОО составила 66,7 % в группе ленватиниба с пембролизумабом и 34,4 % в группе сунитиниба (отношение шансов 4,03; 95 % ДИ 1,84–8,82); у пациентов без метастазов в печени – 71,9 и 36,5 % соответственно (отношение шансов 4,47; 95 % ДИ 3,15–6,35).

У пациентов, которым ранее выполнялась нефрэктомия, ЧОО составила 73,7 и 40,0 % в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба (отношение шансов 4,13; 95 % ДИ 2,87–5,94); у пациентов, которым ранее не выполнялась нефрэктомия, – 63,4 и 23,2 % соответственно (отношение шансов 6,29; 95 % ДИ 3,14–12,60) (см. рис. 3; Приложение, табл. 1*).

Среди больных с саркоматоидным компонентом опухоли ЧОО составила 60,7 и 23,8 % в группах ленватиниба с пембролизумабом и сунитиниба (отношение шансов 8,85; 95 % ДИ 2,07–37,84); среди больных с опухолями без саркоматоидного компонента — 71,9 и 36,9 % соответственно (отношение шансов 4,40; 95 % ДИ 3,16–6,12).

Частота полного ответа (ПО), как правило, была выше во всех подгруппах у пациентов, получавших ленватиниб с пембролизумабом, по сравнению с пациентами группы сунитиниба (см. рис. 3). Ожидаемо частота ПО была выше у пациентов без метастазов в костях или печени, а также у пациентов с метастазами в легких и у ранее перенесших нефрэктомии. Показатели ПО были одинаковыми независимо от того, были или нет у пациентов исходные метастазы в печень. Среди пациентов с костными метастазами у 5 больных группы ленватиниба с пембролизумабом был зафиксирован ПО, 2 из них получали специальные препараты, действующие на костную ткань.

Обсуждение

Результаты проведенного анализа прогностических факторов в подгруппах пациентов с распространенным ПКР указывают на более высокую эффективность лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом, независимо от наличия исходных метастазов в легких, костях, печени, предшествующей нефрэктомии или саркоматоидных признаков опухоли. Данные по ВБП, ОВ и ЧОО вполне согласуются с результатами, полученными в популяции рандомизированных пациентов с распространенным ПКР, в которой эффективность комбинации ленватиниба с пембролизумабом была выше, чем сунитиниба [2].

В других исследованиях также оценивалась комбинированная терапия на основе ингибиторов иммунных контрольных точек (ИКТ) у пациентов с распространенным ПКР [19–22]. Так, в исследовании CheckMate 9ER при медиане периода наблюдения 18,1 мес комбинация ниволумаба с кабозантинибом превосходила монотерапию сунитинибом по показателям ВБП (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,41–0,64), ОВ (ОР 0,60; 98,89 % ДИ 0,40–0,89) и ЧОО (разница 28,6 %) [19]. Комбинация ниволумаба с кабозантинибом была предпочтительнее сунитиниба по показателям ВБП и ОВ независимо от того, были ли у пациентов исходные метастазы в костях или нет. Эта комбинация также была эффективнее сунитиниба по показателям ВБП независимо от того, была ли у пациентов предшествующая нефрэктомия, а также по показателям ОВ среди пациентов с нефрэктомией в анамнезе [19].

Результаты исследования CheckMate 214 со средним периодом наблюдения 25,2 мес продемонстрировали, что комбинация ниволумаба с ипилимумабом обеспечивала более высокие по сравнению с сунитинибом

показатели ОВ (ОР 0,63; 99,8 % ДИ 0,44–0,89) и ЧОО (42 % против 27 %; $p < 0,001$) [20]. Комбинация ниволумаба с ипилимумабом была предпочтительнее сунитиниба по результатам оценки ОВ в большинстве подгрупп, включая пациентов, у которых не было метастазов в костях или легких, независимо от метастазов в печени и предшествующей нефрэктомии [20].

Комбинация авелумаба с акситинибом продемонстрировала большую эффективность, чем сунитиниб, по показателям ВБП (стратифицированное ОР 0,69; 95 % ДИ 0,56–0,84) и ЧОО (стратифицированное отношение шансов 3,10; 95 % ДИ 2,30–4,15) в исследовании JAVELIN Renal 101, при этом медиана периода наблюдения составила 12,0 и 11,5 мес соответственно [21]. Комбинация авелумаба с акситинибом была эффективнее сунитиниба в отношении ВБП среди пациентов, ранее перенесших нефрэктомии, а также численно предпочтительнее среди пациентов без предшествующей нефрэктомии, хотя число таковых было небольшим [21].

Известно, что сравнение этих разных клинических испытаний требует осторожности, а соответствующие данные о биомаркерах для прогнозирования эффективности ИКТ ограничены [23], все описанные результаты получены в исследованиях III фазы с участием пациентов с распространенным ПКР, в которых сунитиниб применялся в качестве терапии сравнения. Таким образом, эти результаты в некоторой степени обеспечивают основание для сравнения данных в исследованиях и указывают на то, что комбинированная терапия на основе ИКТ часто обладает большей эффективностью по сравнению с сунитинибом, и эта эффективность распространяется на пациентов с определенными исходными прогностическими признаками [19–21]. Результаты оценки прогностических групп в рамках исследования CLEAR подтверждают, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом обладает большей эффективностью по сравнению с сунитинибом в различных подгруппах, сформированных на основании базовых характеристик пациентов.

Этот анализ данных CLEAR имел некоторые ограничения, поскольку число пациентов в некоторых подгруппах было небольшим, особенно с саркоматоидным компонентом опухоли (28 пациентов в группе ленватиниба с пембролизумабом и 21 пациент в группе сунитиниба). Незначительное число пациентов и событий привело к широким ДИ, особенно при анализе ОВ. Кроме этого, не все подгруппы были использованы в качестве факторов стратификации, хотя число пациентов в целом было одинаковым в разных группах лечения. Наши результаты основаны на данных, полученных при оценке заранее определенных подгрупп, согласно плану статистического анализа. Еще одним ограничением анализа является то, что он носит предварительный характер, а находки не подкреплены статистическими данными для отдельных подгрупп [24].

Из-за ограниченности множественных сравнений достоверность этих результатов должна быть подтверждена в проспективных клинических испытаниях.

Несмотря на существующие ограничения, характерные для анализа в подгруппах, наши результаты могут предоставить ценную информацию для индивидуализации лечения пациентов с ПКР. В рекомендациях Американского общества клинической онкологии указано, что лечение на основе ИКТ может быть рассмотрено для пациентов с ПКР с саркоматоидным компонентом [11], поскольку последние данные, вероятно, подтверждают, что подобные опухоли могут быть особенно чувствительны к терапии на основе ИКТ [25]. Эта рекомендация также подтверждается результатами молекулярных исследований ПКР, которые продемонстрировали, что опухоли с саркоматоидным компонентом характеризуются слабым ангиогенезом и более высоким присутствием иммунных факторов, что может дополнительно представлять основание для использования ИКТ в этой подгруппе пациентов [17]. Результаты исследования CheckMate 9ER показали, что среди пациентов с метастазами в костях комбинация ниволумаба с кабозантинибом была эффективнее, чем сунитиниб [19]. Данные текуще-

го анализа демонстрируют, что леватиниб в сочетании с пембролизумабом также эффективнее у пациентов с метастазами в костях. Среди пациентов с метастазами в костях медиана ВВП (ОР 0,33; 95 % ДИ 0,21–0,52), медиана ОВ (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,30–0,83) и ЧОО (отношение шансов 6,94; 95 % ДИ 3,51–13,74) были выше в группе леватиниба с пембролизумабом по сравнению с группой сунитиниба. Более того, из 85 пациентов с костными метастазами в группе леватиниба с пембролизумабом у 5 больных был зафиксирован полный ответ по критериям RECIST v.1.1.

Первичные результаты [2] исследования III фазы CLEAR у пациентов с ПКР подтвердили целесообразность применения комбинации леватиниба с пембролизумабом в качестве 1-й линии терапии при распространенном ПКР. Результаты дальнейшего анализа важных прогностических факторов, таких как исходное наличие метастазов в легких, костях или печени, предшествующая нефрэктомия и наличие саркоматоидного компонента, указывают на то, что высокая эффективность леватиниба в сочетании с пембролизумабом согласуется во многих подгруппах пациентов с прогрессирующим ПКР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:354–66. DOI: 10.1056/NEJMra1601333
2. Motzer R., Alekseev B., Rha S.Y. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
3. Dudani S., de Velasco G., Wells J.C. et al. Evaluation of clear cell, papillary, and chromophobe renal cell carcinoma metastasis sites and association with survival. *JAMA Netw Open* 2021;4:e2021869. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.21869
4. Wei H., Miao J., Cui J. et al. The prognosis and clinicopathological features of different distant metastases patterns in renal cell carcinoma: analysis based on the SEER database. *Sci Rep* 2021;11:17822. DOI: 10.1038/s41598-021-97365-6
5. Hahn A.W., Lebenthal J., Genovese G. et al. The significance of sarcomatoid and rhabdoid dedifferentiation in renal cell carcinoma. *Cancer Treat Res Commun* 2022;33:100640. DOI: 10.1016/j.ctarc.2022.100640
6. Bianchi M., Sun M., Jeldres C. et al. Distribution of metastatic sites in renal cell carcinoma: a population-based analysis. *Ann Oncol* 2012;23:973–80. DOI: 10.1093/annonc/mdr362
7. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Kidney Cancer. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf (accessed April 31, 2023).
8. Yue G., Deyu L., Lianyan T. et al. Clinical features and prognostic factors of patients with metastatic renal cell carcinoma stratified by age. *Aging (Albany NY)* 2021;13:8290–305. DOI: 10.18632/aging.202637
9. Chen S.C., Kuo P.L. Bone metastasis from renal cell carcinoma. *Int J Mol Sci* 2016;17:987. DOI: 10.3390/ijms17060987
10. Coleman R., Hadji P., Body J.J. et al. Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31:1650–63. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019
11. Rathmell W.K., Rumble R.B., Van Veldhuizen P.J. et al. Management of metastatic clear cell renal cell carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2022;40:2957–95. DOI: 10.1200/JCO.22.00868
12. Hamada S., Ito K., Kuroda K. et al. Clinical characteristics and prognosis of patients with renal cell carcinoma and liver metastasis. *Mol Clin Oncol* 2015;3:63–8. DOI: 10.3892/mco.2014.432
13. Leibovich B.C., Blute M.L., Cheville J.C. et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma: a stratification tool for prospective clinical trials. *Cancer* 2003;97:1663–71. DOI: 10.1002/cncr.11234
14. Bottiglieri A., Sepe P., Stellato M. et al. Optimal choice of adjuvant treatment for renal cell carcinoma following nephrectomy. *Cancer Manag Res* 2022;14:3071–81. DOI: 10.2147/CMAR.S360441
15. Culp S.H., Tannir N.M., Abel E.J. et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? *Cancer* 2010;116:3378–88. DOI: 10.1002/cncr.25046
16. Gong J., Maia M.C., Dizman N. et al. Metastasis in renal cell carcinoma: biology and implications for therapy. *Asian J Urol* 2016;3:286–92. DOI: 10.1016/j.ajur.2016.08.006
17. Motzer R.J., Banachereau R., Hamidi H. et al. Molecular subsets in renal cancer determine outcome to checkpoint and angiogenesis blockade. *Cancer Cell* 2020;38:803–17.e4. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.10.011
18. Choueiri T.K., Atkins M.B., Bakouny Z. et al. Summary from the first kidney cancer research summit, September 12–13, 2019: a focus on translational research. *J Natl Cancer Inst* 2021;113:234–43. DOI: 10.1093/jnci/djaa064

19. Choueiri T.K., Powles T., Burotto M. et al. Nivolumab plus cabozantinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:829–41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
20. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
21. Motzer R.J., Penkov K., Haanen J. et al. Avelumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1103–15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
22. Braun D.A., Bakouny Z., Hirsch L. et al. Beyond conventional immune-checkpoint inhibition – novel immunotherapies for renal cell carcinoma. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:199–214. DOI: 10.1038/s41571-020-00455-z
23. Van Allen E.M., Choueiri T.K. Dissecting the immunogenomic biology of cancer for biomarker development. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18:133–4. DOI: 10.1038/s41571-020-00461-1
24. Burke J.F., Sussman J.B., Kent D.M., Hayward R.A. Three simple rules to ensure reasonably credible subgroup analyses. *BMJ* 2015;351:h5651. DOI: 10.1136/bmj.h5651
25. Ravi P., Bakouny Z., Schmidt A., Choueiri T.K. Novel therapeutic approaches and the evolution of drug development in advanced kidney cancer. *Cancer J* 2020;26:464–70. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000477

Заявление о доступности данных

Данные, представленные в этой статье, недоступны из-за коммерческой конфиденциальности. Запросы на доступ к данным следует направлять в Eisai Oncology Medical Information (esi_oncmedinfo@eisai.com).

Вклад авторов

V. Grünwald, T. Powles: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
M. Eto, E. Kopyltsov, S.Y. Rha, C. Porta, R. Motzer, T.E. Hutson, M.J. Méndez-Vidal, S.H. Hong, E. Winquist, J.C. Goh, P. Maroto, T. Buchler, T. Takagi: сбор данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
J.E. Burgents, R. Perini: сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
C. He, C.E. Okpara, J. McKenzie: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи;
T.K. Choueiri: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, интерпретация данных, редактирование статьи, утверждение окончательного варианта статьи.

Конфликт интересов

V. Grünwald: приглашенный спикер AstraZeneca, Astellas, BMS, Eisai, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, ONO Pharmaceutical, Novartis/AAA; консультационный совет Arogepha, BMS, Eisai, EUSA Pharm, Cureteq, Debiopharm, Gilead, Janssen-Cilag, Merck, MSD, Pfizer, Novartis, Oncorena, PCI Biotech; владение акциями AstraZeneca, BMS, MSD, SeaGen; член руководящего комитета BMS, Eisai, Ipsen, Novartis, PharmaMag; командировочные расходы от AstraZeneca, Ipsen, Merck, Janssen, Pfizer. Нефинансовые интересы: членство в ASCO, ESMO, Немецком медицинском обществе онкологии и гематологии; консультативная роль в Немецком онкологическом обществе; руководящая роль в Рабочей группе по медицинской онкологии (AIO).

T. Powles декларирует получение финансирования исследований от компаний Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получение гонораров за консультирование от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Incyte, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получение поддержки в посещении совещаний или поездках от AstraZeneca, Ipsen, MSD, Pfizer и Roche.

M. Eto декларирует получение финансирования исследований от компаний Kissei, Sanofi, Astellas, ONO, Takeda и Bayer; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от ONO, Chugai, Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Takeda, Janssen и Merck.

S.Y. Rha декларирует получение грантов и заключение контрактов с Amgen, Merck, Bristol Myers Squibb, MSD, Lilly, Daiichi Sankyo, Beigene, Eisai и AstraZeneca; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Amgen, Lilly, Bristol Myers Squibb, MSD и Eisai; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете Amgen, MSD, Bristol Myers Squibb, Merck, Indivumed, Beigene, Eisai и Daiichi Sankyo.

C. Porta декларирует получение гонораров за консультации от Angelini Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen и MSD; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Angelini Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, General Electric, Ipsen и MSD; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете Bristol Myers Squibb, Eisai, MSD, the European Society of Medical Oncology и the Italian Association for Medical Oncology.

R. Motzer декларирует финансирование исследований учреждению от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck, Pfizer и Aveo Pharmaceuticals; получение гонораров за консультации от AstraZeneca, Aveo Pharmaceuticals, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer и Takeda.

T.E. Hutson декларирует гранты или контракты, полученные учреждением, от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson и Pfizer; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson и Pfizer; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis и Pfizer.

M.J. Méndez-Vidal декларирует получение гонораров за консультации от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, EUSA Pharma, Ipsen, Eisai, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche и Sanofi; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, EUSA Pharma, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche; получение поддержки в посещении совещаний или поездках от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche.

E. Winquist декларирует финансирование исследований учреждению от Ayala Pharmaceuticals, Eisai, Merck, Pfizer и Roche/Genentech; получение гонораров от Amgen, Bayer, Eisai, Merck и Roche.

J.C. Goh декларирует получение гонораров за консультирование и участие в консультационном совете MSD Australia, Bristol Myers Squibb и GlaxoSmithKline; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Janssen-Cilag, Ipsen, MSD Australia и AstraZeneca Australia; получение поддержки в посещении совещаний или поездках от AstraZeneca Australia, GlaxoSmithKline и Pfizer.

P. Maroto декларирует финансирование исследований учреждению от Roche.

T. Buchler декларирует финансирование исследований учреждению от AstraZeneca, Roche, Bristol Myers Squibb, Exelixis, Merck и Novartis; получение гонораров за консультации от Bristol Myers Squibb, Astellas, Janssen и Sanofi/Aventis; получение гонораров за лекции, презентации, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия от Ipsen, Bristol Myers Squibb, Servier и Pfizer; получение учреждением оборудования, материалов, лекарств, медицинской документации, подарков или других услуг от Bristol Myers Squibb, AstraZeneca, Roche и Servier.

T. Takagi декларирует получение гонораров от Bristol Myers Squibb, Eisai и Ono Pharmaceutical.

J.E. Bургентс является сотрудником Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США.

R. Рegini является сотрудником Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США.

C. Не является сотрудником Eisai Inc.

C.E. Ократга является сотрудником Eisai Ltd.

J. McKenzie является сотрудником Eisai Inc.

T.K. Choueiri декларирует получение институциональной и/или личной, оплачиваемой и/или неоплачиваемой помощи в исследованиях, предоставление консультационных услуг и получение гонораров от Alkermes, AstraZeneca, Aravive, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Circle Pharma, Eisai, EMD Serono, Exelixis, GlaxoSmithKline, Gilead, IQVA, Infinity, Ipsen, Jansen, Kanaph, Lilly, Merck, Nikang, Nuscan, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi/Aventis, Scholar Rock, Surface Oncology, Takeda, Tempest, Up-To-Date, CME events Peerview, OncLive, MJH и др., вне рамок публикуемой статьи. Получал институциональные патенты, поданные на молекулярные изменения и реакцию/токсичность иммунотерапии, а также циркулирующей опухолевой ДНК. Финансирование: Tempest, Pionyr, Osel, Precede Bio, CureResponse. Комитеты: NCCN, GU Руководящий комитет, ASCO/ESMO, ACCRU, KidneyCan. Поддержка в написании и редактировании статьи могла частично финансироваться коммуникационными компаниями. Руководил несколькими лицами, не являющимися гражданами США, в исследовательских проектах с потенциальным частичным финансированием из неамериканских источников/иностранных фондов. Онкологический институт Дана-Фарбера мог получать дополнительное независимое финансирование от фармацевтических компаний или/и роялти, потенциально связанные с исследованиями по данной теме. T.K. Choueiri частично получал поддержку Онкологического института Дана-Фарбера/Гарвардского онкологического центра Kidney SPORE 2P50CA101942-16, Программы 5P30CA006516-56, кафедры Кольберга в Гарвардской медицинской школе и семьи Trust, Michael Brigham, Pan Mass Challenge, фонда Hinda and Arthur Marcus и фонда Loker Pinard Funds для исследований рака почки в DFCI.

Остальные авторы заявляют, что исследование проводилось в отсутствие каких-либо коммерческих или финансовых отношений, которые могли бы быть истолкованы как потенциальный конфликт интересов.

Финансирование

Работа имела поддержку от Eisai Inc., Натли, штат Нью-Джерси, США, и Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США. Помощь в написании статьи была оказана Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, штат Пенсильвания, США. Статья имела финансирование от Eisai Inc., Натли, штат Нью-Джерси, США, и Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, штат Нью-Джерси, США.

Пациентам, получавшим лечение в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, оказывалась поддержка за счет гранта того же центра (P30 CA008748).

Этическое разрешение

Исследование с участием людей проводилось в соответствии с руководящими принципами надлежащей клинической практики (Международный совет по гармонизации) и принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Институциональные или независимые комитеты по этике одобрили протокол исследования и соответствующие сопутствующие документы. Пациенты/участники предоставили письменное информированное согласие на участие в данном исследовании.

Примечание издателя

Все заявления, высказанные в этой статье, принадлежат исключительно авторам и не обязательно представляют мнения их аффилированных организаций или издателя, редакторов и рецензентов. Любой продукт, который может быть оценен в этой статье, или заявление, которое может быть выдвинуто его производителем, не гарантируется и не одобряется издателем.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы (Приложение) для данной статьи можно найти онлайн по ссылке <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2023.1223282/full#supplementary-material>.

Статья поступила: 17.01.2024. Принята к публикации: 12.03.2024.

Article submitted: 17.01.2024. Accepted for publication: 12.03.2024.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения.

Материал напечатан при поддержке компании Эйсай.

RU-LENA-24-00073. Май 2024

Дата истечения срока использования: май 2026.

Авторские права на настоящие материалы принадлежат ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Перепечатка материалов и использование их в любой форме возможны только с письменного разрешения ООО «Издательский дом «АБВ-пресс». Несмотря на то, что содержание данного репринта было тщательно проверено, ни издатели, ни их партнеры не несут какой-либо ответственности или обязательств за актуальность предоставленной информации, за любые ошибки, пропуски или опечатки в оригинальном тексте или переводе, как и за любые вызванные этим последствия. Перед тем как предписывать препарат, следует ознакомиться с действующими инструкциями по применению. Отпечатано в типографии ООО «Юнион Принт».



Комбинация ЛЕНВИМА® + пембролизумаб

**Международный стандарт 1-й линии терапии
распространённого почечно-клеточного рака¹**

**Значительное превосходство перед сунитинибом
по показателям ВБП, ЧОО и ОВ²⁻⁴**

x2,5

Превосходство по выживаемости без прогрессирования (ВБП)

23,9 мес vs 9,2 мес в группе сунитиниба

ОР = 0,47; 95% ДИ, 0,38-0,57; p < 0,0424 vs сунитиниб

x2

Превосходство по частоте объективного ответа (ЧОО)

71% vs 36% в группе сунитиниба, ОР=1,94 (1,67-2,26)

- частота полных ответов: 18,3% vs 4,2% в группе сунитиниба
- частота частичных ответов: 53,0% vs 31,9% в группе сунитиниба



Превосходство по общей выживаемости (ОВ)

- Снижение риска смерти на 21% vs сунитиниб



Безопасность²

- **Наиболее частые нежелательные явления**, зарегистрированные по меньшей мере у 25% пациентов, получавших комбинацию ЛЕНВИМА® + пембролизумаб: диарея, гипертензия, гипотиреоз, снижение аппетита и общая слабость
- **Нежелательные явления степени 3 или выше**, зарегистрированные у 10% или более пациентов в любой группе лечения: диарея, гипертензия, повышенный уровень липазы и гипертриглицеридемия

Список литературы:

1. Kidney Cancer. Version 1.2024. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: National Comprehensive Cancer Network; 2023. **2.** Motzer R, et al. J Clin Oncol 41, 2023 suppl 16; Abstract # 4502, ASCO 2023. **3.** Motzer R et al. N Engl J Med. 2021;384(14):1289-1300. Дополнительное приложение. **4.** Porta C, (First Author), Choueiri T. (Last Author) et al. Oral abstract #1449MO, presented at the 2022 European Society for Medical Oncology (ESMO) Annual Meeting, September 9-13, 2022



Пожалуйста, ознакомьтесь с общей характеристикой лекарственного препарата (ОХЛП) Ленвима® (ленватиниб), капсулы. РУ ЛП-№(001897)-(РГ-РУ). Для ознакомления с ОХЛП Ленвима®, пожалуйста, перейдите по QR-коду.

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с ОХЛП, предоставляемой компанией-производителем. Компания Эйсай не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в ОХЛП по применению



ООО «Эйсай»
Россия, 117342, Москва, Профсоюзная ул., д. 65, стр. 1, Бизнес-центр «Лотте»
Тел.: +7 (495) 580-7026, +7 (495) 580-7027
e-mail: info_russia@eisai.net, www.eisai.ru