

Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечно-клеточного рака Реалии и перспективы

Б.Я. Алексеев, И.М. Шевчук

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России;
Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 3;
кафедра онкологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный
университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Применение иммунотерапевтических препаратов как в монорежиме, так и в различных комбинациях при метастатическом почечно-клеточном раке произвело революцию в лечении этого заболевания. Благодаря проведенным прорывным исследованиям стандартом в 1-й линии терапии метастатического почечно-клеточного рака в настоящее время является комбинация чек-поинт-ингибиторов, а также иммуноонкологического агента с ингибитором тирозинкиназ.

В статье представлены обновленные данные исследования CheckMate 214 с минимальным сроком наблюдения 42 мес. Проведен обзор исследований по изучению эффективности ниволумаба у больных почечно-клеточным раком в 1-й линии терапии с возможностью добавления ипилимумаба в случае прогрессирования заболевания на фоне монотерапии, а также приведены данные по применению комбинации ниволумаба и ипилимумаба во 2-й линии лекарственного лечения.

Монотерапия ниволумабом обладает определенной эффективностью у отдельной категории пациентов, например при потенциальной непереносимости ипилимумаба или ингибиторов тирозинкиназ в 1-й линии, а также у пациентов с благоприятным прогнозом. Комбинация препаратов ниволумаб + ипилимумаб является высокоэффективным вариантом лечения в 1-й линии с потенциалом устойчивого ответа у пациентов с почечно-клеточным раком плохого и промежуточного прогноза, а во 2-й и последующих линиях требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак почки, иммунотерапия, ниволумаб, ипилимумаб, чек-поинт-ингибиторы

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Комбинация ниволумаба и ипилимумаба при лечении распространенного почечно-клеточного рака. Реалии и перспективы. Онкоурология 2020;16(3):38–52.

DOI: 10.17650/1726-9776-2020-16-3-38-52



Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects

B. Ya. Alekseev, I. M. Shevchuk

National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 32nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;
Department of Oncology, Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production;
11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia

The use of immunotherapeutic drugs as monotherapy and in various combinations for metastatic renal cell carcinoma has revolutionized the treatment of this disease. Thanks to the breakthrough studies carried out, the standard in the first line of therapy for metastatic renal cell carcinoma is now a combination of checkpoint inhibitors, as well as an immuno-oncological agent with a tyrosine kinase inhibitor.

This article presents updated data from the CheckMate 214 study with a minimum follow-up of 42 months. A review of studies on the efficacy of nivolumab in patients with renal cell carcinoma in the first line of therapy with the possibility of adding ipilimumab in case of progression of the disease on the background of monotherapy is carried out, as well as data on the use of a combination of nivolumab and ipilimumab in the second line of treatment.

Monotherapy with nivolumab has a certain effectiveness in a specific category of patients, for example, with potential intolerance to ipilimumab or first-line tyrosine kinase inhibitors, as well as in patients with a favorable prognosis.

The combination of drugs nivolumab + ipilimumab is a highly effective treatment option in the first line of therapy with the potential for a sustained response in patients with RCC with an poor and intermediate risk, and in the second and subsequent lines requires further study.

Key words: kidney cancer, immunotherapy, nivolumab, ipilimumab, checkpoint inhibitors

For citation: Alekseev B. Ya., Shevchuk I. M. Combination of nivolumab and ipilimumab in the treatment of disseminated renal cell carcinoma. Realities and prospects. Onkourologiya = Cancer Urology 2020;16(3):38–52. (In Russ.).

Применение иммунотерапевтических препаратов как в монорежиме, так и в различных комбинациях при метастатическом почечно-клеточном раке (мПКР) в настоящее время является одним из наиболее эффективных способов лечения. После публикации результатов крупных многоцентровых рандомизированных исследований стандартом 1-й линии терапии мПКР стали комбинации 2 ингибиторов контрольных точек иммунитета (ниволумаб и ипилимумаб), а также иммуноонкологического агента с ингибитором тирозинкиназ (пембролизумаб и акситиниб) [1–3].

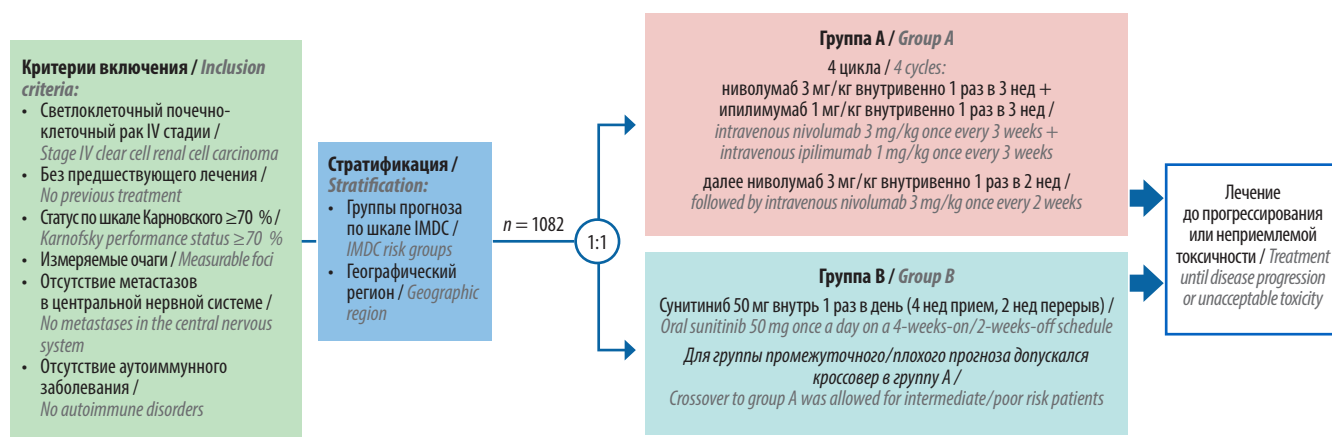
Комбинация ниволумаба с ипилимумабом в 1-й линии лекарственного лечения впервые продемонстрировала преимущество в эффективности перед сунитинибом у больных мПКР с промежуточным и плохим прогнозом по шкале IMDC (Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium). В исследовании III фазы CheckMate 214 (рис. 1) при минимальном периоде наблюдения 17,5 мес общая выживаемость (ОВ) была достоверно выше в группе комбинированной иммуноонкологической терапии (отношение рисков (ОР) 0,63; $p < 0,001$), как и частота объективных ответов (ЧОО) (42 % против 27 %; $p < 0,001$) согласно оценке независимого комитета (IRRC) [2]. Исключение составили пациенты группы благоприятного прогноза, ЧОО у них была выше в группе сунитиниба. На момент первичного анализа результаты ОВ были незавершенными [2]. После периода наблюдения 30 мес преимущества эффективности иммунотерапии перед таргетным агентом сохранялись, включая увеличение ОВ как у пациентов с промежуточным/плохим прогнозом, так и в популяции в целом, в то время

как различия в показателях ОВ в группе благоприятного прогноза были незначительными [4].

На момент последнего анализа (7 августа 2019 г.) 547 пациентов получили лечение в группе ниволумаб + ипилимумаб (группа А) и 535 — в группе сунитиниба (группа В). При минимальном сроке наблюдения 42 мес (медиана 49 мес) 60 (11 %) из 547 пациентов группы А и 27 (5 %) из 535 пациентов группы В продолжали терапию.

Ключевые исходные характеристики пациентов были сходными в группах лечения, как сообщалось ранее [2, 4]. Средняя продолжительность терапии в группе А составила 7,9 мес (межквартильный размах 2,1–21,8 мес), в группе В — 7,8 мес (межквартильный размах 3,5–19,6 мес). Пациенты группы А получили в среднем 14 (1–114) инъекций ниволумаба и 4 (1–4) инъекции ипилимумаба. Среди всех рандомизированных пациентов 51,8 % (285/550) в группе А и 64,1 % (350/546) в группе В получали последующую системную терапию. В группе А последующая системная терапия включала сунитиниб (22,7 %; 125/550), пазопаниб (18,9 %; 104/550) и акситиниб (17,5 %; 96/550). В группе В последующая системная терапия включала ниволумаб (38,6 %; 211/546), акситиниб (23,6 %; 129/546) и кабозантиниб (15,0 %; 82/546) [5].

В популяции пациентов с первичной эффективностью в группах промежуточного и плохого прогноза ОВ была выше при использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с сунитинибом после продолжительного наблюдения (ОР 0,66; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,55–0,80). В группе А 42-месячная ОВ составила 52 % по сравнению с 39 % в группе В (рис. 2). Медиана ОВ в группе А

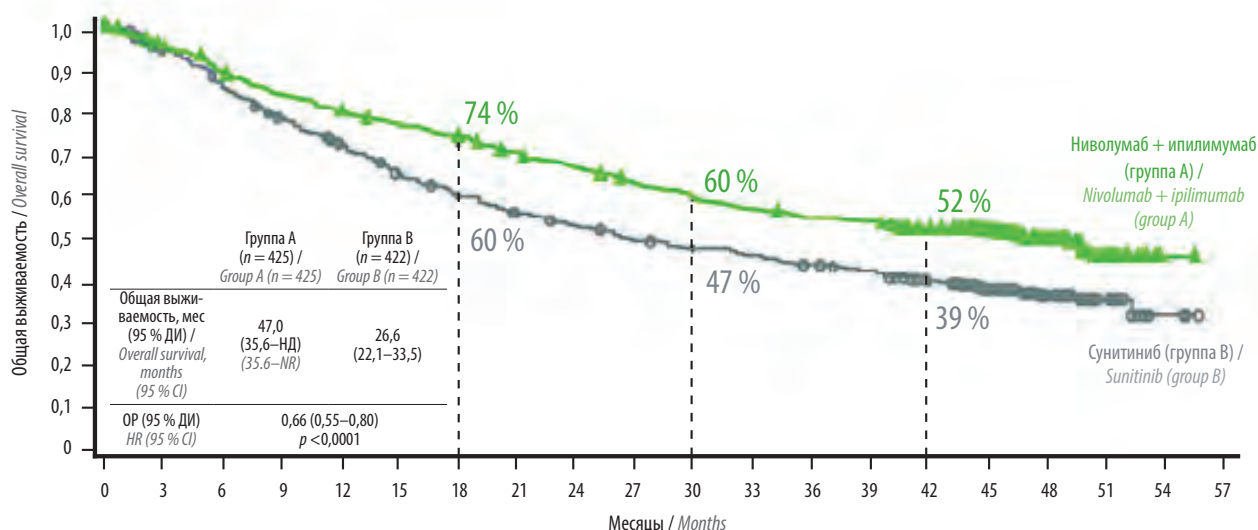


Первичные конечные точки: частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость в группах промежуточного/плохого прогноза / Primary endpoints: objective response rate, progression-free survival, and overall survival in intermediate/poor risk patients

Вторичные конечные точки: частота объективного ответа, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость в популяции в целом, оценка нежелательных явлений, эффективность лечения в зависимости от экспрессии PD-L1 (≥ 1 % против < 1 %) / Secondary endpoints: objective response rate, progression-free survival, overall survival in the whole study population, adverse events, treatment efficacy depending on the PD-L1 expression status (≥ 1 % vs < 1 %)

Рис. 1. Дизайн исследования CheckMate 214 [2]

Fig. 1. Design of the CheckMate 214 study [2]



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа А / Group A	425	399	372	348	332	317	306	267	270	254	241	230	220	216	202	162	78	27	1	0
Группа В / Group B	422	388	353	318	291	258	237	330	206	193	184	178	169	161	145	118	64	25	3	0

Рис. 2. Общая выживаемость пациентов групп промежуточного и плохого прогноза. ДИ — доверительный интервал; НД — не достигнута; ОР — отношение рисков

Fig. 2. Overall survival of intermediate/poor risk patients. CI — confidence interval; NR — not reached; HR — hazard ratio

составила 47 мес по сравнению с 26,6 мес в группе В [5]. Преимущество терапии в группе А на момент различных аналитических периодов представлено в табл. 1.

По данным последнего анализа, у больных групп промежуточного и плохого прогноза сохранилось и преимущество в показателях выживаемости без прогрессирования (ВБП) при использовании комбинации ниволумаб +

ипилимумаб по сравнению с сунитинибом (ОР 0,75; 95 % ДИ 0,62–0,90); через 42 мес ВБП составила 33 и 16 % соответственно в группах А и В (рис. 3) [5].

По данным независимого радиологического комитета у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом ЧОО составила 42,1 % (95 % ДИ 37,4–47,0 %) в группе А по сравнению с 26,3 % (95 % ДИ 22,2–30,8 %)

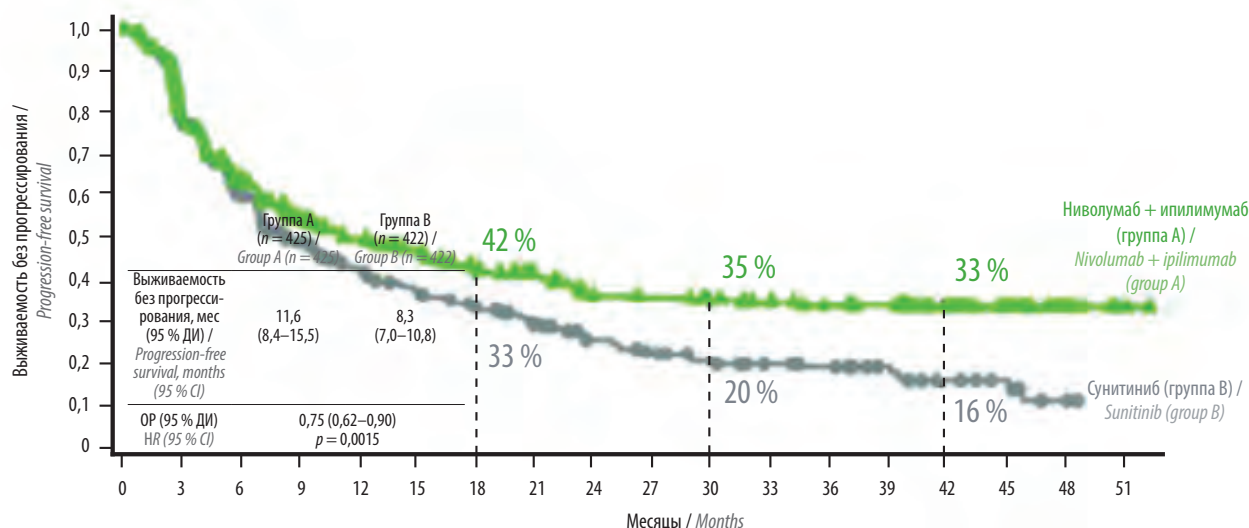
Таблица 1. Общая выживаемость при различной медиане наблюдения

Table 1. Overall survival at different median follow-up time

Минимальный период наблюдения, мес Minimum follow-up period, months	Медиана общей выживаемости, мес (95 % ДИ) Median overall survival, months (95 % CI)		ОР (99,8 % ДИ) HR (99.8 % CI)	ОР (95 % ДИ) HR (95 % CI)
	Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	Сунитиниб Sunitinib		
17,5 [2]	Не достигнута (28,2–не достигнута) Not reached (28.2–not reached)	26,0 (22,1–не достигнута) 26.0 (22.1–not reached)	0,63 (0,44–0,89) p < 0,001	
30 [4]	Не достигнута (35,6–не достигнута) Not reached (35.6–not reached)	26,6 (22,1–33,4)		0,66 (0,54–0,80) p < 0,0001
42 [5]	47,0 (35,6–не достигнута) 47.0 (35.6–not reached)	26,6 (22,1–33,4)		0,66 (0,55–0,80) p < 0,0001

Примечание. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков.

Note. CI — confidence interval; HR — hazard ratio.



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа А / Group A	425	304	233	187	164	149	129	116	99	96	91	83	76	71	56	34	13	2
Группа В / Group B	422	281	189	139	107	90	75	61	47	37	31	26	23	18	11	8	3	0

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования пациентов групп промежуточного и плохого прогноза [5]. ДИ — доверительный интервал; ОР — отношение рисков

Fig. 3. Progression-free survival of intermediate/poor risk patients [5]. CI — confidence interval; HR — hazard ratio

в группе В (табл. 2). Кроме этого, большая доля пациентов на фоне иммуноонкологической терапии достигла полных ремиссий (ПР) по сравнению с больными, получающими сунитиниб (10,1 % против 1,4 %). Аналогичные

результаты наблюдались при оценке исследователями: ЧОО составила 42,4 % против 29,4 % и частота ПР — 12,2 % против 1,4 %. Время до начала ответа было меньше, а продолжительность ремиссии больше

Таблица 2. Частота объективного ответа в исследовании CheckMate 214

Table 2. Objective response rate in the CheckMate 214 study

Показатель Characteristic	Промежуточный/плохой прогноз по IMDC IMDC intermediate/poor risk		Общая популяция ITT patients		Благоприятный прогноз по IMDC IMDC favorable risk	
	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 425) Nivolumab + ipilimumab (n = 425)	Сунитиниб (n = 422) Sunitinib (n = 422)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 550) Nivolumab + ipilimumab (n = 550)	Сунитиниб (n = 546) Sunitinib (n = 546)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 125) Nivolumab + ipilimumab (n = 125)	Сунитиниб (n = 124) Sunitinib (n = 124)
Частота объективного ответа (95 % ДИ), % Objective response rate (95 % CI), %	42,2 (37,4–47,0)	26,3 (22,2–30,8)	39,1 (35,0–43,3)	32,6 (28,7–36,7)	28,8 (21,1–37,6)	54,0 (44,9–63,0)
	p < 0,0001		p = 0,0190		p < 0,0001	
Best overall response, %: Лучший ответ, %:						
полная ремиссия complete response	10,1	1,4	7	2,4	12,8	5,6
частичная ремиссия partial response	32,0	24,9	28,4	30,2	16,0	48,4
стабилизация stable disease	30,6	44,3	35,8	41,6	53,6	32,3
прогрессирование progressive disease	19,8	17,3	18,2	14,5	12,8	4,8
не доступно для анализа unable to determine	7,5	12,1	6,9	11,4	4,8	8,9

Показатель Characteristic	Промежуточный/плохой прогноз по IMDC IMDC intermediate/poor risk		Общая популяция ITT patients		Благоприятный прогноз по IMDC IMDC favorable risk	
	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 425) Nivolumab + ipilimumab (n = 425)	Сунитиниб (n = 422) Sunitinib (n = 422)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 550) Nivolumab + ipilimumab (n = 550)	Сунитиниб (n = 546) Sunitinib (n = 546)	Ниволумаб + ипилимумаб (n = 125) Nivolumab + ipilimumab (n = 125)	Сунитиниб (n = 124) Sunitinib (n = 124)
Медиана времени до эффекта (IQR), мес Median time to response (IQR), months	n = 179 2,8 (2,7–3,3)	n = 111 3,6 (2,8–5,6)	n = 215 2,8 (2,7–4,0)	n = 178 4,0 (2,8–5,8)	n = 36 2,8 (2,7–4,3)	n = 67 4,2 (2,8–7,2)
Продолжающаяся ремиссия, n (%) Ongoing response, n (%)	121 (67,6)	58 (52,3)	146 (67,9)	94 (52,8)	25 (69,4)	36 (53,7)
Продолжающаяся полная ремиссия, n (%) Ongoing response in complete responders, n (%)	n = 43 36 (83,7)	n = 6 6 (100)	n = 59 51 (86,4)	n = 13 12 (92,3)	n = 16 15 (93,8)	n = 7 6 (85,7)
Продолжающаяся частичная ремиссия, n (%) Ongoing response in partial responders, n (%)	n = 136 85 (62,5)	n = 105 52 (49,5)	n = 156 95 (60,9)	n = 165 82 (49,7)	n = 20 10 (50,0)	n = 60 30 (50,0)

Примечание. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; ДИ – достоверный интервал; IQR – межквартильный размах

Note. IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium; CI – confidence interval; IQR – interquartile range.

в группе А по сравнению с группой В. В группе А ремиссии продолжались у 36 (83,7 %) из 43 пациентов с ПР и у 85 (62,5 %) из 136 пациентов с частичной ремиссией (ЧР) (см. табл. 2) [5].

Среди популяции пациентов с благоприятным прогнозом медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп, ОР смерти составило 1,19 (95 % ДИ 0,77–1,85); 42-месячная выживаемость была сопоставимой: 70 % для группы А против 73 % для группы В (рис. 4а). ВБП оказалась выше у пациентов группы В (ОР 1,65; 95 % ДИ 1,16–2,35) и на точке отсечения 42 мес составила 27 % в группе А по сравнению с 33 % в группе В (рис. 4б). ЧОО соответствовала 28,8 % (95 % ДИ 21,1–37,6) в группе А по сравнению с 54,0 % (95 % ДИ 44,9–63,0) в группе В, однако более высокая доля пациентов достигла полного ответа на фоне иммуноонкологического лечения по сравнению с таргетной терапией: 12,8 % против 5,6 % (см. табл. 2). Средняя продолжительность ответа не была достигнута (95 % ДИ 40,1 – не оценивается) по сравнению с 27,4 мес (95 % ДИ 23,5–40,3) (см. табл. 2). В группе больных с благоприятным прогнозом, получающих комбинированную иммуноонкологическую терапию, ремиссии продол-

жались у 15 (93,8 %) из 16 пациентов с ПР и у 10 (50,0 %) из 20 пациентов с ЧР (см. табл. 2) [5, 6].

Медиана ОВ в случае благоприятного прогноза в группе В зарегистрирована на отметке 38,4 мес. Исследовательский анализ эффективности комбинации ниволумаб + ипилимумаб у пациентов с низким риском по сравнению с сунитинибом не показал общего увеличения выживаемости (ОР 1,19; 95 % ДИ 0,77–1,85; $p = 0,44$). У пациентов с благоприятным прогнозом медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп [5, 6].

На рис. 5 показаны результаты лечения пациентов, имевших полный ответ на фоне иммунотерапии, при этом 81 % больных либо получали терапию с продолжающимся ответом, либо не получали последующего лечения до момента последнего анализа без признаков прогрессирования заболевания. Пациенты с полным ответом могли отказаться от последующей системной терапии в среднем в течение 35 мес [5].

Получены более поздние данные о длительных побочных эффектах, связанных с лечением. Через каждые 6 мес частота нежелательных явлений на фоне терапии с течением времени была ниже для комбинированной

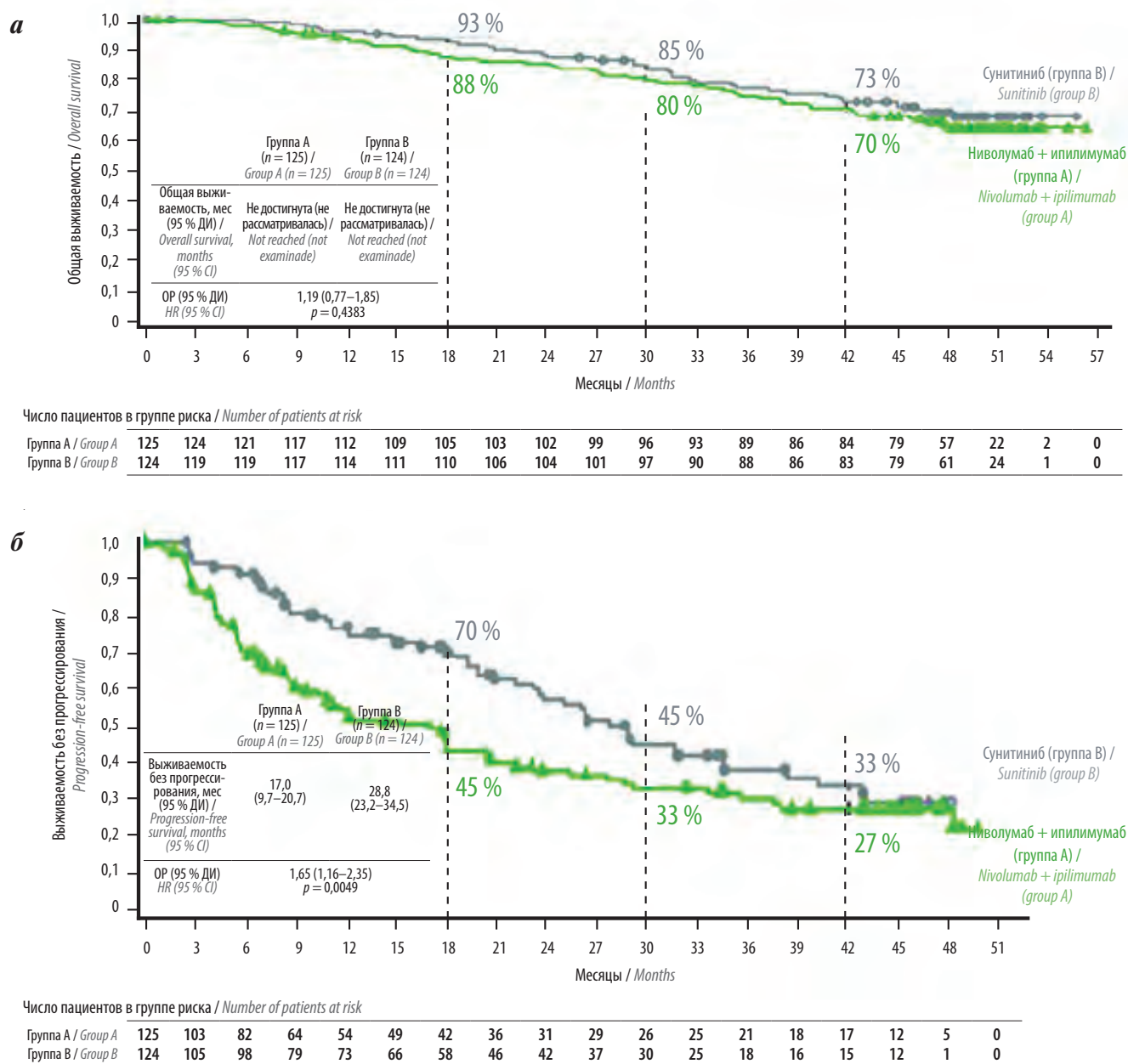


Рис. 4. Общая выживаемость (а) и выживаемость без прогрессирования (б) пациентов группы благоприятного прогноза. ДИ — доверительный интервал

Fig. 4. Overall survival (a) and progression-free survival (б) of favorable-risk patients. CI — confidence interval

блокады иммунных контрольных точек по сравнению с сунитинибом с высокими показателями в течение первых 6 мес (рис. 6) [5].

При анализе результатов лечения пациентов, которые прекратили иммунотерапию из-за побочных эффектов, ОВ оказалась даже несколько выше, чем у больных, продолжающих лечение (рис. 7).

Исследователи также отметили, что улучшение качества жизни у пациентов наступало чаще при использовании иммуноонкологического лечения по сравнению с таргетной терапией (по данным опросника

качества жизни FKSI-19). Анализ времени до подтвержденного ухудшения состояния по сумме баллов опросника FKSI-19 среди пациентов с промежуточным и плохим прогнозом показал, что применение иммуноонкологической терапии значительно снижало риск ухудшения качества жизни по сравнению с сунитинибом (ОР 0,64; 95 % ДИ 0,54–0,77) [5].

В целом полученные результаты демонстрируют долгосрочное увеличение выживаемости и устойчивый объективный ответ на лечение в группах промежуточного и плохого прогноза при использовании

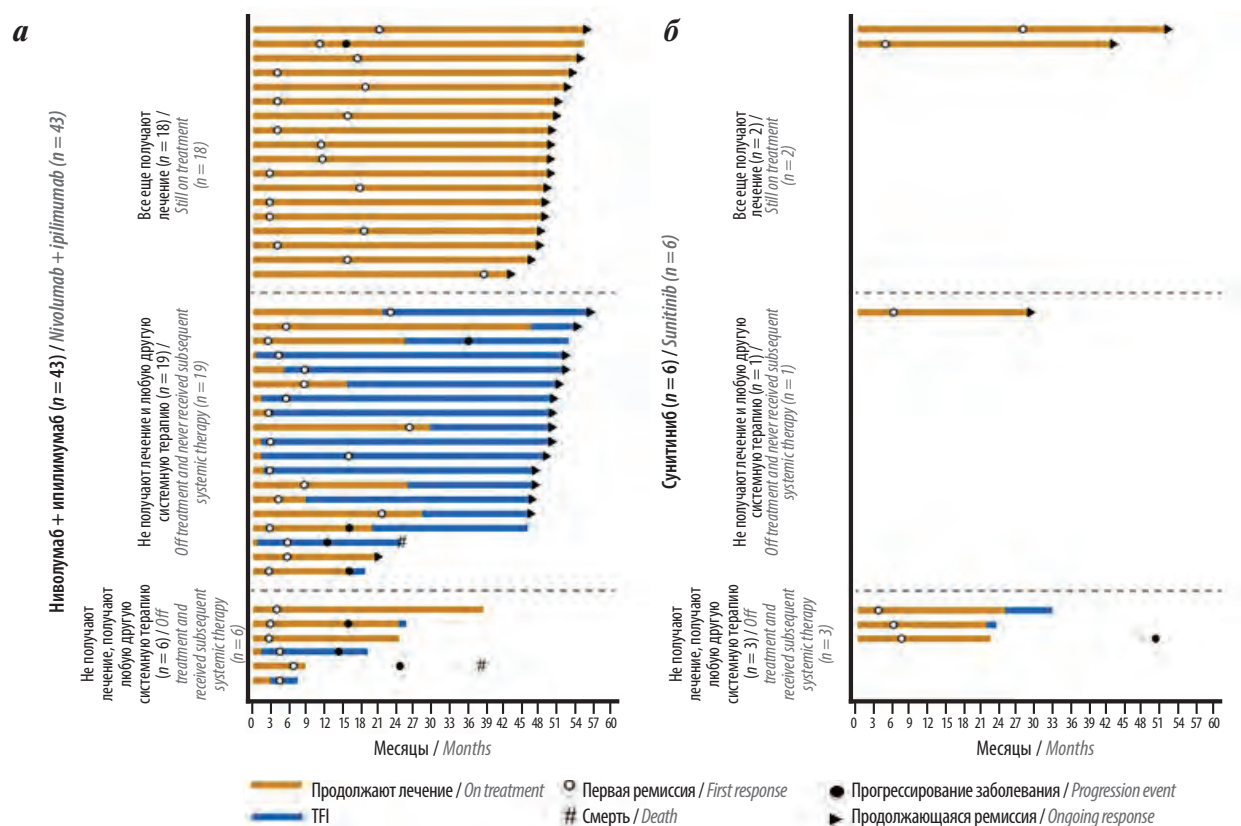


Рис. 5. Длительность полных ремиссий, интервал без лечения у больных с эффектом полной ремиссии в группах промежуточного и плохого прогноза [5]: а – ниволумаб + ипилимумаб; б – сунитиниб. TFI – время от окончания исследования до получения последних данных, что больной жив

Fig. 5. Durability of complete response, interval without treatment in patients with the effect of complete remission in the group of intermediate and poor prognosis [5]: а – nivolumab + ipilimumab; б – sunitinib. TFI – time from the end of the study until last known date alive

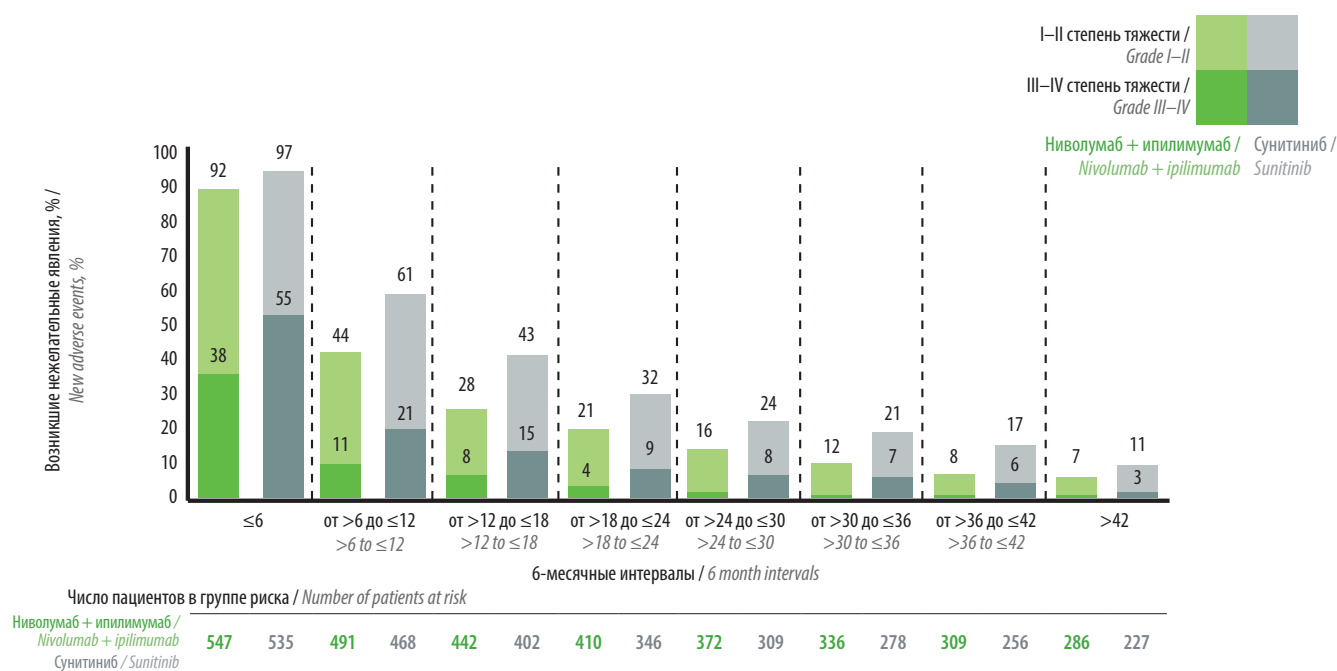
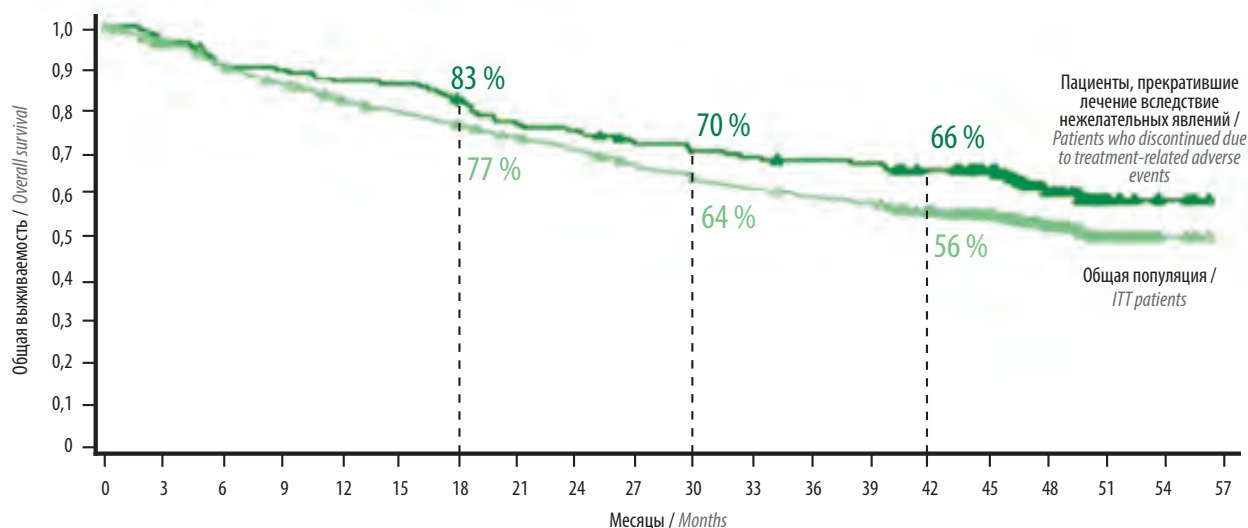


Рис. 6. Побочные эффекты на фоне терапии с течением времени [5]

Fig. 6. Side effects registered over time [5]



Число пациентов в группе риска / Number of patients at risk

Группа А / Group A	141	136	127	125	121	120	115	107	104	98	95	93	91	90	85	74	46	13	3	0
Группа В / Group B	550	523	493	465	444	426	411	390	372	353	337	323	309	302	286	241	135	49	3	0

Рис. 7. Общая выживаемость пациентов, прекративших лечение вследствие развития нежелательных явлений на фоне иммунотерапии, из групп промежуточного и плохого прогноза

Fig. 7. Overall survival of intermediate/poor risk patients who discontinued their treatment due to immunotherapy-related adverse events

комбинированной блокады иммунных контрольных точек ниволумабом и ипилимумабом по сравнению с сунитинибом при наблюдении более 42 мес. Преимущества в ОВ и ЧОО сохранились при использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с сунитинибом у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом и в общей популяции, включающей всех больных, независимо от категории риска. Кроме этого, через 36 мес лечения зарегистрировано плато ВВП на уровне ~33 % в группе А как у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом, так и во всей популяции, что дополнительно подтверждает уникальный устойчивый ответ, наблюдаемый при применении режима двойного ингибитора контрольных точек. Среди пациентов с благоприятным прогнозом ЧОО была выше, а медиана ВВП была больше в группе В, тем не менее различия в результатах ОВ между группами лечения не окончательны. Кроме этого, частота полного ответа была выше в группе А, а различие в продолжительности ответа зарегистрировано через ~18 мес в пользу комбинации ниволумаб + ипилимумаб.

Примечательно, что в группе А почти у половины всех пациентов с ПР потребовалось временное или окончательное прекращение лечения. Кроме этого, через 6 мес в общей популяции пациентов большая часть больных имели выраженный ответ (≥ 50 % максимального уменьшения опухоли), а ЧОО, определенная по критериям RECIST, была выше при использовании комбинации ниволумаб + ипилимумаб по сравнению с сунитинибом [5].

Ни частота иммуноопосредованных нежелательных явлений (НЯ), ни прекращение терапии из-за развития НЯ, связанных с лечением, через 6 мес не оказали отрицательного влияния на долгосрочную ОВ в группе А. Интересно отметить, что между этими НЯ и ОВ наблюдалась прямая корреляция, предполагающая, что развитие ранних побочных реакций может указывать на активацию иммунной системы и потенциально быть прогностическим фактором ответа и долгосрочного выживания на фоне применения иммунных контрольных точек. Результаты предыдущих исследований показали, что развитие аутоиммунных реакций, возникающих на ранних этапах лечения иммуноонкологическими препаратами, могут коррелировать с клинической эффективностью при некоторых злокачественных новообразованиях [7–9].

При последнем анализе сообщений о новых зарегистрированных НЯ не поступало, а общая частота связанных с лечением событий с более длительным периодом наблюдения была аналогична предыдущим показателям [4]. При анализе НЯ, связанных с лечением, с интервалом 6 мес общая частота со временем снижалась в обеих группах, тем не менее более высокие показатели частоты развития НЯ любой степени тяжести, в том числе III–IV, были характерны для группы В по сравнению с группой А. Частота иммуноопосредованных НЯ, требующих применения кортикостероидов (≥ 40 мг по преднизолону), в течение первых 6 мес лечения была самой высокой в группе А, а затем постепенно снизилась при последующем наблюдении.

Таким образом, полученные результаты подтверждают, что комбинация ниволумаб + ипилимумаб является высокоэффективным вариантом 1-й линии терапии с потенциалом устойчивого ответа у пациентов с мПКР групп промежуточного и плохого прогноза.

На сегодняшний день ниволумаб — универсальный препарат для лечения почечно-клеточного рака (ПКР), рекомендованный в качестве не только компонента комбинированной иммуноонкологической терапии в 1-й линии лечения диссеминированного ПКР, но и препарата выбора во 2-й линии у больных после прогрессирования на фоне ингибиторов VEGF. Исследований эффективности ниволумаба в 1-й линии лечения в монорежиме, а также последовательной иммунотерапии в настоящее время недостаточно. Поэтому представляются интересными предварительные результаты исследования II фазы по изучению эффективности ниволумаба у больных ПКР в 1-й линии терапии, а также по целесообразности добавления ипилимумаба в случае прогрессирования заболевания на фоне монотерапии [10].

В период с мая 2017 г. по декабрь 2019 г. в 12 центрах в исследование были включены 123 пациента (72 % мужчин, 28 % женщин). В 1-й линии лечения больные получали ниволумаб в дозе 240 мг каждые 2 нед (6 доз), затем 360 мг каждые 3 нед (4 дозы) с последующим увеличением дозы до 480 мг каждые 4 нед до прогрессирования заболевания или развития

непереносимой токсичности (группа А). В случае прогрессирования заболевания, стабилизации заболевания через 48 нед лечения ниволумабом переходили на комбинированную терапию ниволумабом (3 мг/кг) и ипилимумабом (1 мг/кг) каждые 3 нед (4 дозы) с последующим переводом на поддерживающую терапию ниволумабом каждые 4 нед до 48 нед (группа В).

Средний возраст пациентов составил 65 (32–86) лет. Распределение пациентов по группам прогноза согласно шкале IMDC было следующим: благоприятный прогноз — 30 (25 %), промежуточный — 80 (65 %), неблагоприятный — 12 (10 %) пациентов. При гистологическом исследовании опухолевых очагов компонент саркоматоидного рака имели 22 (18 %) пациента. ЧОО по критериям RECIST составила 31,7 %, в том числе ПР — 5,7 % (13,3 % в группе благоприятного прогноза), ЧР — 26,0 %, стабилизация заболевания отмечена у 37,4 % больных, прогрессирование заболевания — у 30,9 %. ЧОО в группе благоприятного прогноза по шкале IMDC зарегистрирована у 15 (50 %) из 30 пациентов, в группах промежуточного и плохого прогноза — по 25 %, в случае наличия саркоматоидного компонента — у 7 (31,8 %) из 22 пациентов только в виде ЧР (табл. 3).

Медиана длительности ответа составила 19,3 мес (95 % ДИ 10,9—не достигнута) в общей популяции, в группе благоприятного прогноза она не достигнута,

Таблица 3. Частота объективного ответа на фоне монотерапии ниволумабом (группа А)

Table 3. Objective response rate in patients receiving nivolumab monotherapy (group A)

Показатель Characteristic	Прогноз по шкале IMDC, n (%) IMDC risk category, n (%)			Всего (n = 123), n (%) Total (n = 123), n (%)
	благоприятный (n = 30) favorable (n = 30)	промежуточный (n = 80) intermediate (n = 80)	плохой (n = 12) poor (n = 12)	
Полная ремиссия Complete response	4 (13,3)	3 (3,8)	0	7 (5,7)
Частичная ремиссия Partial response	11 (36,7)	17 (21,2)	3 (25)	32 (26,0)
Стабилизация Stable disease	15 (50,0)	26 (32,5)	5 (42)	46 (37,4)
Прогрессирование Progressive disease	0	34 (42,5)	4 (33)	38 (30,9)
Частота объективного ответа Overall response rate	15 (50,0)	20 (25,0)	3 (25)	39 (31,7)
95 % доверительный интервал 95 % confidence interval	31,3–68,7	16,6–35,1		23,6–40,7
Частота объективного ответа саркоматоидный почечно-клеточный рак Overall response rate sarcomatoid renal cell carcinoma				7/12 (31,8)*

*Только частичные ремиссии (95 % доверительный интервал 23,6–40,7 %).

*Only partial response (95 % confidence interval 23.6–40.7 %).

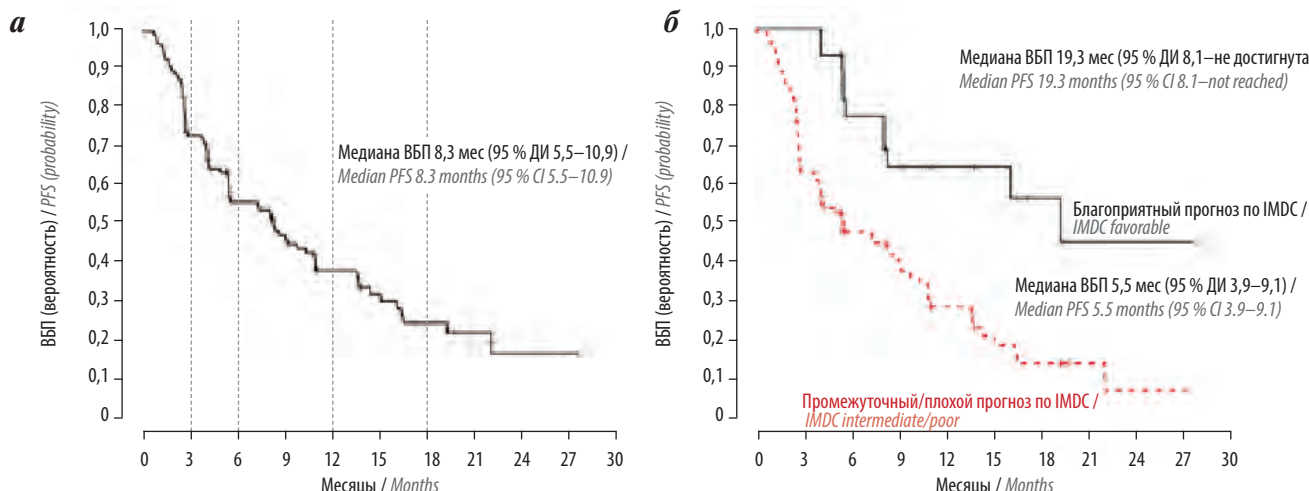


Рис. 8. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне монотерапии ниволумабом: а — общая популяция; б — в зависимости от группы прогноза (группа А). ДИ — доверительный интервал

Fig. 8. Progression-free survival (PFS) in patients receiving nivolumab monotherapy: а — ITT patients; б — depending on the forecast group (group А). CI — confidence interval

в группах промежуточного и плохого прогноза — 11 мес (95 % ДИ 9,6—не достигнута). Медиана ВБП составила 8,3 мес (95 % ДИ 5,5—10,9) в общей популяции, группе благоприятного прогноза — 19,3 мес (95 % ДИ 8,1—не достигнута), в группах промежуточного и плохого прогноза — 5,5 мес (95 % ДИ 3,9—9,1) (рис. 8).

На сегодняшний день 65 пациентов (59 с прогрессированием заболевания, 6 со стабилизацией заболевания) потенциально соответствовали критериям перевода на иммунотерапию комбинацией ниволумаб + ипилимумаб (группа В), но 31 больной был исключен из исследования в группе В из-за симптоматического прогрессирования заболевания ($n = 21$), токсичности

III–IV степеней на фоне терапии ниволумабом ($n = 4$), выбора альтернативных методов лечения (хирургическое лечение, лучевая терапия) ($n = 6$). В настоящее время в группе В данные 30 из 34 пациентов оцениваются на предмет эффективности и токсичности. Лучшим ответом на лечение ниволумабом + ипилимумабом была ЧР (13,3 %), стабилизация заболевания зафиксирована у 23,3 % больных, прогрессирование заболевания — у 63,3 %. Таким образом, ЧОО по критериям irRECIST составила 13,3 % (95 % ДИ 3,8—30,7) (табл. 4).

Связанные с лечением НЯ III–V степеней тяжести на фоне монотерапии ниволумабом наблюдались у 38

Таблица 4. Частота объективного ответа на фоне комбинированной терапии (группа В)

Table 4. Objective response rate in patients receiving combination therapy (group В)

Объективный ответ Best response	Прогноз по шкале IMDC, n (%) IMDC risk category, n (%)			Всего ($n = 30$), n (%) Total ($n = 30$), n (%)
	благоприятный ($n = 4$) favorable ($n = 4$)	промежуточный ($n = 24$) intermediate ($n = 24$)	плохой ($n = 2$) poor ($n = 2$)	
Полная ремиссия Complete response	0	0	0	0
Частичная ремиссия (частота объективного ответа) Partial response (overall response rate)	2 (50)	2 (8,3)	0	4 (13,3)
Стабилизация Stable disease	1 (25)	6 (25,0)	0	7 (23,3)
Прогрессирование Progressive disease	1 (25)	16 (66,7)	2 (100)	19 (63,3)

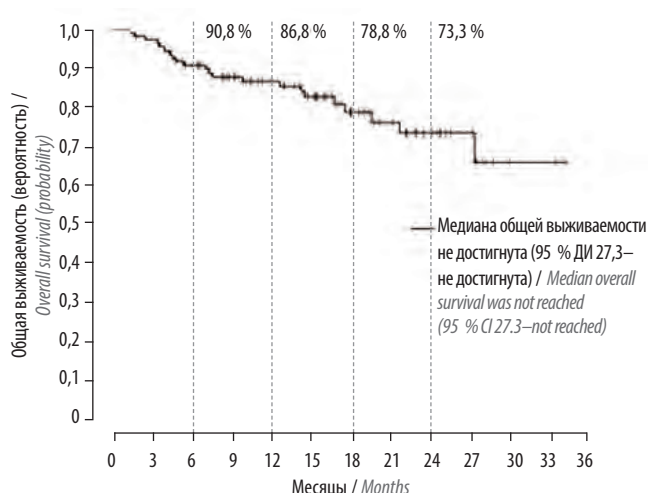


Рис. 9. Общая выживаемость больных. ДИ – доверительный интервал
Fig. 9. Overall survival of patients. CI – confidence interval

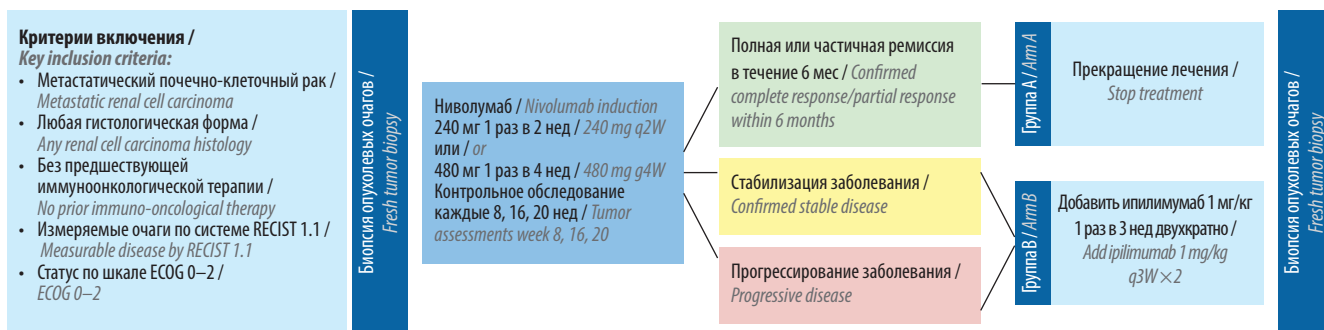
(31 %) из 123 больных, зарегистрирован 1 летальный исход из-за дыхательной недостаточности. На фоне комбинированной терапии НЯ III–IV степеней тяжести отмечены у 12 (40 %) из 30 пациентов, летальных исходов не зарегистрировано. На момент последней оценки 81 % больных живы (рис. 9) [10].

Результаты исследования показали, что монотерапия ниволумабом возможна и эффективна у определенной категории больных (например, при непереносимости ипилимумаба), менее эффективна, чем комбинированное ингибирование иммунных контрольных точек, а также ввиду развившихся аутоиммунных реакций на фоне монотерапии ограничивает возможность применения более эффективного «двойного» лечения.

С учетом высокой эффективности комбинации ниволумаба и ипилимумаба и при этом относительно высокой токсичности, а также нерешенных вопросов относительно длительности лечения при достигнутом положительном результате было инициировано похожее по дизайну с предыдущим исследованием II фазы OMNIVORE [11], схема которого представлена на рис. 10.

Все 83 пациента (82 % мужчин, 18 % женщин) получили ниволумаб в монорежиме в течение 6 мес. Медиана возраста составила 61 (33–79) год, 98 % больных имели статус по шкале ECOG 0–1. У 96 % пациентов определялся светлоклеточный ПКР, у 8 % – саркоматоидный компонент, у 15 % – рабдоидная дифференцировка опухоли. Распределение по группам прогноза согласно шкале IMDC было следующим: благоприятный прогноз – 33 %, промежуточный – 54 %, плохой – 13 %. Лекарственное лечение ранее не получали 42 пациента. Оценка эффективности первичной терапии ниволумабом в течение 6 мес показала, что у 12 (14 %) больных была зарегистрирована ЧР (у 17 % ранее не леченых пациентов, у 12 % получавших неиммуноонкологическую терапию). Эта категория пациентов оставлена под активное динамическое наблюдение (терапия ниволума-бом была приостановлена), и в 42 % случаев больше не возобновлялась в течение года (1 пациенту в течение 16,9 мес), так как ответ сохранялся. После 19 мес ЧР 1 пациенту вновь был назначен ниволумаб. Возобновление введения ниволумаба менее чем через 8 мес потребовалось 3 пациентам (рис. 11).

При анализе эффективности комбинированной терапии (группа В; $n = 57$) полных ответов не зарегистрировано, в 2 случаях после неудачи при монотерапии ниволумабом (прогрессирования заболевания) диагностирована ЧР (4 %), у 26 (46 %) больных



Первичная конечная точка для группы А: процент пациентов с частичной/полной ремиссией без лечения в течение 1 года / Primary endpoint arm A: proportion with partial response/complete response at 1-year post-treatment discontinuation

Первичная конечная точка для группы В: процент пациентов с частичной/полной ремиссией без ремиссии на фоне монотерапии ниволумабом / Primary endpoint arm B: proportion of nivolumab non-responders who convert to partial response/complete response

Вторичные конечные точки: безопасность, биомаркеры ремиссии и резистентность / Secondary endpoints: safety, biomarkers of response and resistance

Рис. 10. Дизайн исследования II фазы OMNIVORE

Fig. 10. Design of the OMNIVORE phase II study

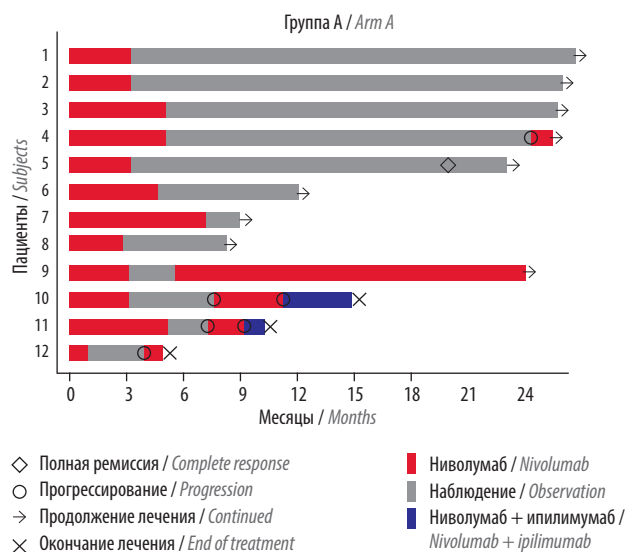


Рис. 11. Эффективность стартовой терапии ниволумабом

Fig. 11. Efficacy of the initial therapy with nivolumab

зафиксирована стабилизация процесса, у 40 % — прогрессирование заболевания при добавлении ипилимумаба (табл. 5).

При этом 18-месячная ОВ составила 79 % (95 % ДИ 67–87). НЯ III–IV степеней тяжести, связанные с лечением, зарегистрированы в 7 % случаев при монотерапии ниволумабом и в 25 % случаев при комбинированной терапии (табл. 6).

Результаты исследования показали, что использование ниволумаба в монорежиме у больных, ранее не получавших иммунотерапию в настоящее время не оправдано. Спасительное добавление ипилимумаба приводит к дополнительным случаям ремиссии лишь у 4 % больных при отсутствии полных регрессий,

которые описаны при начальном назначении комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Кроме этого, несмотря на описанные случаи продолжающегося ответа более 12 мес после отмены ниволумаба, у большинства больных пришлось возобновлять терапию, поэтому, видимо, 6-месячного индукционного курса иммунотерапии недостаточно для достижения стойкой ремиссии.

В исследовании II фазы FRACTION-RCC были проанализированы возможности комбинации ниволумаба + ипилимумаба в качестве 2-й линии лекарственного лечения у больных мПКР после неудач на фоне применения ингибиторов CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3 и таргетной терапии [12]. В исследовании 46 пациентов получили комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в стандартном режиме (ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг каждые 3 нед 4 курса), затем через 6 нед — ниволумаб 480 мг каждые 4 нед до 2 лет или до прогрессирования, токсичности или прекращения лечения в соответствии с протоколом. Все пациенты, кроме 1, ранее получали ингибиторы контрольных точек с эффектом прогрессирования заболевания. Характеристика больных представлена в табл. 7.

Первичные конечные точки были определены как ЧОО по критериям RECIST v1.1, продолжительность ответа и вероятность ВВП на 24-й неделе. Для лечения комбинацией ниволумаб + ипилимумаб были рандомизированы 46 пациентов. У пациентов было 0 ($n = 1$), 1 ($n = 10$), 2 ($n = 12$), 3 ($n = 10$) или ≥ 4 ($n = 13$) линий предшествующей терапии. Все пациенты в предшествующем лечении получали анти-PD-1/PD-L1-терапию, ни один из них не получал анти-CTLA-4-терапию. У 37 больных ранее было лечение на основе ингибиторов тирозинкиназ (см. табл. 7).

Таблица 5. Эффективность терапии комбинацией ниволумаб + ипилимумаб (группа B)

Table 5. Efficacy of the combination nivolumab + ipilimumab (group B)

Объективный ответ Best response	Ранее не леченные больные ($n = 25$), n (%) Treatment-naïve ($n = 25$), n (%)	Ранее леченные больные ($n = 32$), n (%) Previously treated ($n = 32$), n (%)	Всего ($n = 57$), n (%) Total ($n = 57$), n (%)
Полная ремиссия Complete response	0	0	0
Частичная ремиссия (частота объективного ответа) Partial response (overall response rate)	0	2 (6)	2 (4)
Стабилизация Stable disease	14 (56)	12 (38)	26 (46)
Прогрессирование Progressive disease	8 (32)	15 (47)	23 (40)
Нет данных Unevaluable	3 (12)	3 (9)	6 (11)

Таблица 6. НЯ, зарегистрированные на фоне иммунотерапии

Table 6. Treatment-related AE

Токсичность Toxicity	Ниволумаб (группа А) (n = 83), n (%) Nivolumab (arm A) (n = 83), n (%)	Ниволумаб + ипилимумаб (группа В) (n = 57), n (%) Nivolumab + ipilimumab (arm B) (n = 57), n (%)
Любая степень Any grade	66 (80)	46 (81)
III–IV степеней Grade III–IV	6 (7)	14 (25)
НЯ, приведшие к отмене терапии AE leading to drug discontinuation	7 (8)	11 (19)
НЯ, приведшие к изменению терапии AE leading to drug modification	12 (14)	18 (32)
Применение высоких доз стероидов* Use of high dose steroids*	7 (8)	10 (18)

*≤40 мг по преднизолону.

*≤40 mg as prednisone.

Примечание. НЯ – нежелательные явления.

Note. AE – adverse events.

Таблица 7. Характеристика больных в исследовании II фазы FRACTION-RCC (n = 46)

Table 7. Characteristics of patients included in the FRACTION-RCC phase II study (n = 46)

Показатель Characteristic	Значение Value
Медиана возраста (диапазон), лет Age, median (range), years	61 (36–82)
Мужской пол, n (%) Sex, male, n (%)	37 (80)
Европеоидная раса, n (%) Race, white, n (%)	43 (94)
Предшествующая системная терапия, n (%): Prior systemic therapy, n (%):	
анти-PD-1/PD-L1 anti-PD-1 or anti-PD-L1	46 (100)
другая иммунотерапия* other immunotherapy*	19 (41)
ингибиторы тирозинкиназ tyrosine kinase inhibitors	37 (80)
Количество предшествующих линий терапии, n (%): No. of prior therapies, n (%):	
1	10 (22)
2	12 (26)
≥3	23 (50)

*Цитокины, анти-LAG-3-антитела.

*Includes cytokine-based therapy, and anti-LAG-3 antibody.

Таблица 8. Частота объективного ответа в исследовании II фазы FRACTION-RCC (n = 46)

Table 8. Objective response rate in the FRACTION-RCC phase II study (n = 46)

Показатель Characteristic	Значение Value
Частота объективного ответа (95 % доверительный интервал), % Overall response rate (95 % confidence interval), %	15,2 (6,3–28,9)
Контроль за заболеванием (95 % доверительный интервал), % Disease control rate (95 % confidence interval), %	52,2 (36,9–67,1)
Полная ремиссия, n (%) Complete response, n (%)	0
Частичная ремиссия (частота объективного ответа), n (%) Partial response (overall response rate), n (%)	7 (15,2)
Стабилизация, n (%) Stable disease, n (%)	17 (37,0)
Прогрессирование, n (%) Progressive disease, n (%)	15 (32,6)
Нет данных, n (%) Not evaluable, n (%)	7 (15,2)

Большинство пациентов имели светлоклеточный ПКР ($n = 44$). При медиане наблюдения 8,9 мес ЧОО составила 15,2 %. ПР не зарегистрированы, у 7 пациентов отмечена ЧР (табл. 8). Продолжительность ответа варьировала от 2 до 19 мес ($n = 7$); у 5 больных эффект продолжается.

Медиана ВБП составила 3,7 мес (95 % ДИ 2,2–7,3). Кривая выживаемости представлена на рис. 12.

У 36 пациентов были зарегистрированы НЯ любой степени тяжести. Наиболее частыми были утомляемость (78,3 %), сыпь (19,6 %) и диарея (17,4 %).

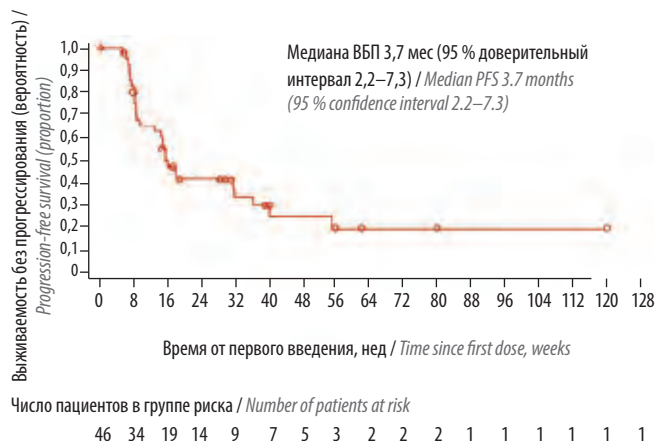


Рис. 12. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в исследовании II фазы FRACTION-RCC

Fig. 12. Progression-free survival (PFS) in the FRACTION-RCC phase II study

Связанные с лечением НЯ III–IV степеней тяжести зафиксированы у 13 (28,3 %) пациентов. Связанные с лечением НЯ любой степени отмечены у 22 (47,8 %) пациентов, из них наиболее частые – сыпь (19,6 %), диарея (17,4 %) и повышение уровня аланинаминотрансферазы (8,7 %) (табл. 9). О смертельных случаях, связанных с лечением, не сообщалось [12].

Результаты исследования II фазы FRACTION-RCC показали, что комбинация ниволумаб + ипилимумаб может обеспечить устойчивый частичный ответ у некоторых пациентов с предшествующим прогрессированием на фоне ингибиторов контрольных точек, включая некоторых пациентов, подвергшихся предварительному лечению. Профиль безопасности комбинации ниволумаб + ипилимумаб в группах FRACTION-RCC был аналогичен данным, полученным в опубликованных ранее исследованиях с этой комбинацией.

Таким образом, по результатам всех приведенных выше исследований можно сделать вывод о том, что монотерапия ниволумабом уступает по эффективности комбинированной (ипилимумаб + ниволумаб) иммунотерапии, а последующее добавление ипилимумаба не дает значимого увеличения эффективности. В связи с этим комбинация ниволумаба и ипилимумаба в 1-й линии лекарственного лечения ПКР остается наиболее предпочтительной из-за большей эффективности в отношении частоты ответов, более продолжительной ВБП и длительной ОБ.

Таблица 9. Иммуноопосредованные нежелательные явления, зарегистрированные в исследовании II фазы FRACTION-RCC ($n = 46$)

Table 9. Immune-mediated adverse events registered in the FRACTION-RCC phase II study ($n = 46$)

Нежелательное явление Adverse event	Любая степень тяжести, n (%) Any grade, n (%)	III–IV степени тяжести, n (%) Grade III–IV, n (%)
Сыпь Rash	12 (26)	1 (2)
Диарея/колит Diarrhea/colitis	8 (17)	5 (11)
Гепатит Hepatitis	4 (9)	1 (2)
Гипотиреоз Hypothyroidism	2 (4)	0
Нефрит и почечная недостаточность Nephritis and renal dysfunction	2 (4)	0
Сахарный диабет Diabetes mellitus	1 (2)	0
Гипофизит Hypophysitis	1 (2)	0
Надпочечниковая недостаточность Adrenal insufficiency	1 (2)	0

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Rini B.I., Battle D., Figlin R.A. et al. The Society for immunotherapy of cancer consensus statement on immunotherapy for the treatment of advanced renal cell carcinoma (RCC). *J Immunother Cancer* 2019;7(1):354. DOI: 10.1186/s40425-019-0813-8.
2. 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.
3. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380:1116–27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714.
4. Motzer R.J., Rini B.I., McDermott D.F. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: extended follow-up of efficacy and safety results from a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1370–85. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30413-9.
5. Motzer R.J., McDermott D.F., Escudier B. et al. Survival outcomes and independent response assessment with nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma: 42-month follow-up of a randomized phase 3 clinical trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000891. DOI: 10.1136/jitc-2020-000891.
6. Tannir N.M., McDermott D.F., Escudier B. et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) *versus* sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *ASCO GU* 2020. NCT02231749.
7. Masuda K., Shoji H., Nagashima K. et al. Correlation between immune-related adverse events and prognosis in patients with gastric cancer treated with nivolumab. *BMC Cancer* 2019;19(1):974. DOI: 10.1186/s12885-019-6150-y.
8. Haratani K., Hayashi H., Chiba Y. et al. Association of immune-related adverse events with nivolumab efficacy in non-small-cell lung cancer. *JAMA Oncol* 2018;4(3):374–8. DOI: 10.1001/jamaoncol.2017.2925.
9. Toi Y., Sugawara S., Kawashima Y. et al. Association of immunerelated adverse events with clinical benefit in patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with nivolumab. *Oncologist* 2018;23(11):1358–65. DOI: 10.1634/theoncologist.2017-0384.
10. Atkins M., Jegede O., Haas N. et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab + ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 5006.
11. McKay R., Xie W., McGregor B. et al. Optimized management of nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma (RCC): A response-based phase II study (OMNIVORE). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 5005.
12. Choueiri T.K., Kluger H.M., George S. et al. FRACTION-RCC: innovative, high-throughput assessment of nivolumab + ipilimumab for treatment-refractory advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 2020;38:abstract 5007.

Вклад авторов

Б.Я. Алексеев: разработка дизайна статьи, анализ полученных данных;
И.М. Шевчук: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи.

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, analysis of the obtained data;
I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, article writing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Б.Я. Алексеев / B.Ya. Alekseev: <https://orcid.org/0000-0002-3398-4128>
И.М. Шевчук / I.M. Shevchuk: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0437>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Financing. The work was performed without external funding.

Статья поступила: 02.09.2020. Принята к публикации: 09.10.2020.

Article submitted: 02.09.2020. Accepted for publication: 09.10.2020.