

Новая комбинация лenvатиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность

Б.Я. Алексеев^{1,2}, И.М. Шевчук^{2,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

²Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «Московский государственный университет пищевых производств»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

³Научно-исследовательский институт урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 105425 Москва, 3-я Парковая ул., 51, стр. 1

Контакты: Ирина Мусаевна Шевчук imshevchuk@mail.ru

Комбинированная иммунотаргетная терапия на сегодняшний день является стандартом лечения больных диссеминированным раком почечной паренхимы. Одновременное ингибирование иммунных контрольных точек запрограммированной клеточной гибели 1 (PD-1)/PD-L1 и передачи сигналов VEGF/VEGFR продемонстрировало синергетический противоопухолевый эффект как на доклинических моделях, так и в клинической практике.

В статье приведены результаты исследования III фазы CLEAR (NCT02811861).

В исследовании III фазы CLEAR (NCT02811861) 1069 больных почечно-клеточным раком с наличием светлоклеточного компонента, ранее не получавших системную противоопухолевую терапию, были рандомизированы 1:1:1 в группы комбинации лenvатиниба (20 мг/сут внутрь) + пембролизумаб (200 мг внутривенно 1 раз в 21 день), комбинации лenvатиниба (18 мг/сут внутрь) + эверолимус (5 мг/сут внутрь) и сунитиниба (50 мг/сут внутрь в течение 4 нед с 2-недельным интервалом). В группы были включены 355, 357 и 357 пациентов соответственно. Первичной конечной точкой протокола была оценка выживаемости без прогрессирования (ВБП), контролируемая экспертизой независимого центрального комитета согласно критериям Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v.1.1). Также проводилась оценка общей выживаемости (ОВ) пациентов и переносимости лекарственной терапии.

Медиана ВБП в результате применения лenvатиниба с пембролизумабом была достоверно выше, чем на фоне приема сунитиниба (23,9 мес против 9,2 мес; отношение рисков (ОР) прогрессирования 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$). Аналогичное преимущество в ВБП отмечалось и при применении лenvатиниба с эверолимусом по сравнению с сунитинибом (медиана ВБП 14,7 мес против 9,2 мес; ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,8; $p < 0,001$). Показатель ОВ также оказался выше на фоне приема комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (ОР смерти 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$). Преимуществ в ОВ комбинации лenvатиниба с эверолимусом по сравнению с сунитинибом не зарегистрировано (ОР смерти 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,5; $p = 0,3$). Частота нежелательных явлений III степени тяжести и выше среди пациентов, получавших лenvатиниб + пембролизумаб, лenvатиниб + эверолимус и сунитиниб, составили соответственно 82,4; 83,1 и 71,8 %.

Комбинация пембролизумаб + лenvатиниб показала более высокую эффективность при лечении метастатического почечно-клеточного рака в 1-й линии по сравнению с сунитинибом по оценке показателей ВБП и ОВ.

Ключевые слова: лenvатиниб, пембролизумаб, метастатический почечно-клеточный рак

Для цитирования: Алексеев Б.Я., Шевчук И.М. Новая комбинация лenvатиниба с пембролизумабом при метастатическом почечно-клеточном раке в 1-й линии лекарственного лечения: сравнительная эффективность и безопасность. Онкоурология 2022;18(3):51–9. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59

New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety

B. Ya. Alekseev^{1, 2}, I. M. Shevchuk^{2, 3}

¹National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Medical Institute of Continuing Education, Moscow State University of Food Production; 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125080, Russia;

³N.A. Lopatkin Research Institute of Urology and Interventional Radiology – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 51 3rd Parkovaya St., Moscow 105425, Russia

Contacts: Irina Musaevna Shevchuk imshevchuk@mail.ru

Currently, combination immunotarget therapy is the treatment standard for patients with disseminated carcinoma of the renal parenchyma. Simultaneous inhibition of immune checkpoints of programmed cell death 1 (PD-1)/PD-L1 and VEGF/VEGFR signal transduction showed synergistic antitumor effect both in preclinical models and clinical practice.

The article presents the results of phase III CLEAR (NCT02811861) trial.

In the phase III CLEAR (NCT02811861) trial, 1069 patients with renal cell carcinoma with clear-cell component who previously did not receive systemic antitumor therapy were randomized 1:1:1 in groups of lenvatinib (20 mg/day *per os*) + pembrolizumab (200 mg intravenously once in 21 days), combination lenvatinib (18 mg/day *per os*) + everolimus (5 mg/day *per os*), and sunitinib (50 mg/day *per os* for 4 weeks with 2-week interval). The groups included 355, 357, and 357 patients respectively. Primary endpoint was progression-free survival (PFS) controlled by expertise of an independent central committee per the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1 (RECIST v.1.1). Additionally, patient overall survival (OS) and drug therapy tolerability were evaluated.

Median PFS for lenvatinib with pembrolizumab was significantly higher than for sunitinib (23.9 months vs. 9.2 months; progression hazard ratio (HR) 0.39; 95 % confidence interval (CI) 0.32–0.49; $p < 0.001$). Similar advantage in PFS was observed for lenvatinib with everolimus compared to sunitinib (median PFS 14.7 months vs. 9.2 months; HR 0.65; 95 % CI 0.53–0.8; $p < 0.001$).

OS also was higher for lenvatinib and pembrolizumab combination compared to sunitinib (death HR 0.66; 95 % CI 0.49–0.88; $p = 0.005$). No advantages in OS of lenvatinib and everolimus compared to sunitinib were detected (death HR 1.15; 95 % CI 0.88–1.5; $p = 0.3$). Frequency of grade III and higher adverse events among patients receiving lenvatinib + pembrolizumab, lenvatinib + everolimus, and sunitinib were 82.4, 83.1, and 71.8 %, respectively.

Pembrolizumab + lenvatinib combination showed high effectiveness in 1st line treatment of renal cell carcinoma compared to sunitinib per PFS and OS values.

Keywords: lenvatinib, pembrolizumab, metastatic renal cell carcinoma

For citation: Alekseev B.Ya., Shevchuk I.M. New lenvatinib and pembrolizumab combination for metastatic renal cell carcinoma in 1st line drug treatment: comparative effectiveness and safety. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2022;18(3):51–9. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-3-51-59

Согласно данным мировой статистики, ежегодно регистрируется около 400 тыс. случаев почечно-клеточного рака (ПКР) и 175 тыс. летальных исходов [1]. При первичном обращении у 20–25 % больных ПКР уже определяются отдаленные метастазы, а также у большого числа пациентов метастазы диагностируются при наблюдении после радикального лечения локализованных и местно-распространенных форм заболевания. Таким образом, 50–60 % пациентов нуждаются в системном лечении по поводу метастатического ПКР (мПКР) [2].

За последние 2 десятилетия терапия мПКР претерпела значительные изменения в соответствии с появлением новых эффективных возможностей: лидирующие позиции в настоящее время занимают комбинации иммунотаргетных и иммуноонкологических препаратов

(пембролизумаб + акситиниб, авелумаб + акситиниб, ниволумаб + кабозантиниб, пембролизумаб + ленаватиниб, ниволумаб + ипилимумаб). Внедрение комбинированных режимов в терапевтические подходы к лечению мПКР способствовало повышению показателей общей выживаемости (ОВ) данной категории пациентов. Согласно клиническим рекомендациям Европейского общества медицинских онкологов (European Society for Medical Oncology, ESMO), Европейской ассоциации урологов (European Association of Urology, EAU), Национальной всеобщей онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 2021 г. стандартом терапии при всех вариантах прогноза мПКР (благоприятный, промежуточный, плохой) являются именно комбинации препаратов, а монотерапия ингибиторами тирозинкиназ

(сунитиниб, пазопаниб, кабозантиниб) назначается в случае непереносимости ингибиторов контрольных точек [3–5].

Одной из последних зарегистрированных для применения на территории России является комбинация ленватиниба с пембролизумабом в качестве 1-й линии лекарственной терапии у пациентов с мПКР.

Исследования комбинации ленватиниба с пембролизумабом

В крупных исследованиях III фазы KEYNOTE-426, JAVELIN Renal 101, CLEAR, CheckMate 9ER, CheckMate 214 изучались комбинации ленватиниб + пембролизумаб, авелумаб + акситиниб, кабозантиниб + ниволумаб и другие, которые продемонстрировали схожие результаты по основным критериям эффективности лекарственного лечения в качестве 1-й линии терапии мПКР. Однако при анализе этих данных следует учитывать, что ингибирование рецепторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-1/PD-L1) происходит определенными препаратами на разном уровне, а также существенны различия исходных характеристик исследуемых больных [5–10]. Эти протоколы и другие работы, в которых изучались комбинации на основе ингибиторов иммунных контрольных точек в 1-й линии терапии мПКР, вошли в систематический обзор и сетевой метаанализ P. Lombardi и соавт. Было продемонстрировано, что с точки зрения ОВ режим ленватиниба с пембролизумабом представляется с большой вероятностью наиболее эффективным вариантом терапии пациентов с мПКР, в то время как комбинация ниволумаба с кабозантинибом продемонстрировала наилучший ответ у больных с саркоматоидным компонентом опухоли в сравнении с другими возможностями. Авторы систематического обзора сообщают, что для установления более точного рейтинга комбинированных режимов терапии мПКР необходимо провести новые прямые сравнительные исследования, а результаты сетевого метаанализа могут стать отправной точкой для дальнейших работ [11].

Среди описанных рандомизированных исследований CLEAR лидировало по показателю частоты объективных ответов (ЧОО), доле пациентов с полным ответом на лечение и выживаемости без прогрессирования (ВБП) в результате использования комбинации ленватиниба с пембролизумабом (ЧОО составила 71 %, частота полного ответа – 16 %). CLEAR – многоцентровое открытое рандомизированное исследование III фазы, в котором сравнивались эффективность и безопасность ленватиниба в сочетании с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом в качестве терапии 1-й линии у пациентов с мПКР. Сунитиниб длительное время являлся «золотым стандартом» лечения пациентов с мПКР. В основу инициации

исследования CLEAR легли данные о том, что ленватиниб как мультикиназный ингибитор и пембролизумаб имеют высокую эффективность при многих опухолях, в том числе при мПКР [12].

В ранних исследованиях Ib/II фазы было продемонстрировано, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом эффективна, в том числе и у пациентов с ПКР, особенно у тех, которые получали предшествующее лечение [6, 13]. В исследование CLEAR были включены 1069 пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР, с хорошим исходным соматическим статусом, без признаков декомпенсации функции органов и систем. Исследуемых распределяли на группы: комбинации ленватиниба с эверолимусом (в дозе 18 и 5 мг 1 раз в сутки внутрь соответственно) и комбинации ленватиниба с пембролизумабом (в дозе 20 мг 1 раз в сутки внутрь и 200 мг внутривенно 1 раз в 3 нед соответственно). В группу сравнения были включены пациенты, принимавшие сунитиниб (в дозе 50 мг 1 раз в сутки внутрь с чередованием 4 нед лечения и 2 нед без лечения).

Первичной конечной точкой исследования была обозначена ВБП, а в качестве вторичных конечных точек оценивались ОВ, ЧОО, безопасность, качество жизни (КЖ), длительность объективного ответа и различные биомаркеры. Следует обратить внимание, что в этом исследовании, по сравнению с другими подобными исследованиями, довольно большое число пациентов относилось к группе промежуточного прогноза. Более 70 % больных относились к группам промежуточного и плохого прогноза. ВБП была статистически значимо выше при применении комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с группой сунитиниба (9,2 мес против 23,9 мес; отношение рисков (ОР) прогрессирования 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$); аналогичное превосходство отмечено по показателю ОВ (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,0049$) и ЧОО (36,1 % в группе сунитиниба против 71 % в группе ленватиниба с пембролизумабом; $p < 0,0001$).

Хорошо известно, что течение мПКР часто осложняется наличием симптомов болезни. Достижение быстрого глубокого противоопухолевого ответа является одной из важных целей, которые специалисты ставят при выборе тактики лечения. По данным исследования, при использовании комбинации ленватиниба с пембролизумабом более чем у 70 % больных мПКР имеется шанс на достижение объективного ответа. При первичном анализе в этой работе было показано, что 16 % больных имели полную регрессию проявлений болезни. Применение ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировало преимущества в показателях ВБП, ОВ и ЧОО перед комбинацией ленватиниба с эверолимусом, а также перед монотерапией сунитинибом (рис. 1) [12].

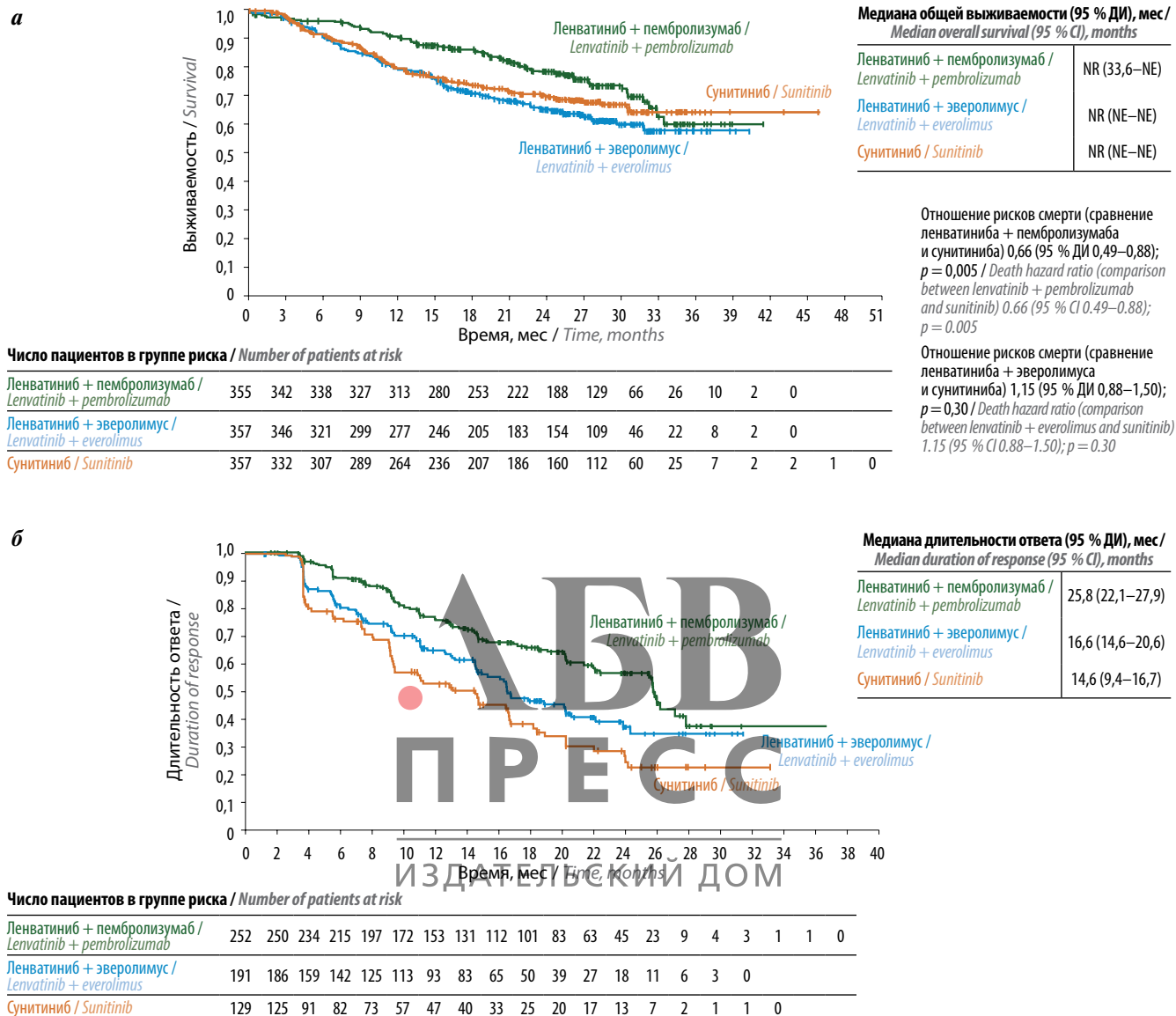


Рис. 1. Результаты исследования III фазы CLEAR: а – общая выживаемость по методу Каплана–Майера; б – длительность ответа по методу Каплана–Майера. Отсечки соответствуют цензурированию данных. ДИ – доверительный интервал; NR – показатель не достигнут; NE – невозможность расчетной оценки [12]

Fig. 1. Results of phase III CLEAR trial: а – overall survival per the Kaplan–Meier method; б – response duration per the Kaplan–Meier method. Tick marks show data censoring. CI – confidence interval; NR – not reached; NE – not evaluated [12]

Подгрупповые анализы исследования CLEAR

На ежегодном конгрессе Американского онкологического общества (ASCO) в 2022 г. были подведены итоги анализа ВБП на фоне терапии следующей линии (ВБП2) и влияния последующей схемы противоопухолевых препаратов на ОВ у пациентов с мПКР групп лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом ($n = 117$) и сунитинибом ($n = 206$) из исследования CLEAR III фазы. При этом также учитывались группы прогноза пациентов по шкалам IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium, Международный консорциум по лечению метастатического

рака почки) и MSKCC (Memorial Sloan–Kettering Cancer Center, Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга США). К факторам риска по шкале IMDC относятся соматический статус по шкале Карновского $< 80\%$; концентрация скорректированного Ca^{2+} в сыворотке крови > 10 мг/дл; уровень гемоглобина < 13 г/дл; время от постановки диагноза до начала лекарственной терапии < 1 года; уровень нейтрофилов и число тромбоцитов больше верхней границы нормы. Согласно прогностической модели IMDC благоприятному прогнозу соответствует отсутствие факторов риска и 75 % 2-летняя выживаемость;

промежуточному прогнозу — 1 или 2 фактора риска и 53 % 2-летняя выживаемость; плохой прогноз определяется наличием 3 и более факторов риска и 7 % 2-летней выживаемостью. Прогностическая шкала MSKCC разделяет пациентов с мПКР также на 3 группы прогноза: благоприятного (нет факторов риска, медиана выживаемости около 30 мес); промежуточного (1–2 фактора риска, медиана выживаемости около 14 мес); плохого (3 и более фактора риска, медиана выживаемости 6 мес). К факторам риска по шкале MSKCC относят соматический статус <70 % по шкале Карновского; повышение уровня лактатдегидрогеназы >1,5 от верхней границы нормы; уровень гемоглобина меньше нижней границы нормы; интервал от первичной постановки диагноза ПКР до начала терапии менее года; уровень скорректированного Ca^{2+} аналогичен упомянутому в IMDC [3, 12, 14].

Медиана времени до следующей линии терапии составила 12 и 6,4 мес для групп лenvатиниба с пембролизумабом и сунитиниба соответственно. Медиана продолжительности первой последующей противоопухолевой терапии — 5,2 мес в группе комбинированного режима и 6,8 мес в группе монотерапии. По результатам работы оказалось, что ВБП2 была статистически значимо выше в группе больных, получавших в 1-й линии комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, по сравнению с группой пациентов, получавших сунитиниб (ОР 0,50 (0,39–0,65); $p = 0,001$). При этом у пациентов, получавших схему из комбинации препаратов, во 2-й линии терапии был снижен риск прогрессирования заболевания и смерти на 50 % по сравнению с больными, принимавшими сунитиниб. Преимущество комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по ВБП2 наблюдалось независимо от группы риска MSKCC и IMDC [14].

Наиболее распространенным последующим системным противоопухолевым препаратом у пациентов группы комбинации лenvатиниба с пембролизумабом был кабозантиниб (14,9 %), у пациентов, получавших сунитиниб в монотерапии, — ниволумаб (39,8 %). Таким образом, преимущества применения комбинированного режима лenvатиниба с пембролизумабом, наблюдаемые в исследовании CLEAR, оставались неизменными после учета последующих методов лечения [14].

Анализ КЖ больных мПКР на фоне терапии лenvатинибом с пембролизумабом в рамках исследования CLEAR показал, что при использовании комбинированного режима наблюдается аналогичное или лучшее КЖ по данным опросников по состоянию здоровья и КЖ (HRQoL) и наличию и интенсивности симптомов, ассоциированных с заболеванием, что подтверждает сопоставимую переносимость комбинации по сравнению с применением монотерапии сунитинибом. Комбинация лenvатиниба с эверолимусом продемонстрировала аналогичные или более низкие показатели HRQoL по сравнению с группой больных, получавших сунитиниб.

Средний балл по физическому функционированию по стандартным шкалам EORTC (Европейской организации по исследованию и лечению рака) демонстрирует сопоставимое КЖ у пациентов, получавших монотерапию сунитинибом и комбинированный режим иммунотаргетных препаратов. Предположительно это связано с тем, что быстрый противоопухолевый ответ и уменьшение симптомов основного заболевания приводили к приемлемому КЖ у пациентов, несмотря на весь спектр нежелательных явлений, самыми частыми из которых были артериальная гипертензия, диарея, гипотиреоз, утомляемость, снижение аппетита [12, 15]. Также при анализе времени до окончательного ухудшения как по общему физическому состоянию и функционированию, так и по отдельным шкалам оценки глобального КЖ, применение лenvатиниба с пембролизумабом, несмотря на особую переносимость спектра нежелательных явлений и частоту их развития, демонстрировало достоверно большее время до окончательного ухудшения самочувствия и КЖ пациента. Результаты анализа эффективности, безопасности и HRQoL в исследовании CLEAR свидетельствуют в пользу комбинации лenvатиниба с пембролизумабом в качестве терапии 1-й линии для пациентов с мПКР [15].

Показателем субанализ, проведенный V. Grünwald и соавт., в рамках которого была выполнена оценка глубины ответа и эффективности с учетом прогностической модели IMDC (прогнозы благоприятный, промежуточный, плохой) (рис. 2) в группах лечения лenvатинибом с пембролизумабом и сунитинибом, а также взаимосвязи между уменьшением размера опухоли и ОБ. Пациентов, которые были живы через 6 мес после начала терапии, рандомизировали на основе максимального уменьшения опухоли по сравнению с исходным уровнем или подтвержденного полного ответа до 6 мес. В подгруппе промежуточного/плохого прогноза по шкале IMDC медиана ВБП в группе лenvатиниба с пембролизумабом составила 22,1 мес по сравнению с 5,9 мес в группе сунитиниба (ОР 0,36; 95 % ДИ 0,28–0,47), в подгруппе благоприятного прогноза — 28,1 и 12,9 мес соответственно (ОР 0,41; 95 % ДИ 0,28–0,62) (см. рис. 2) [16].

Показатель ОБ в подгруппе промежуточного/плохого прогноза по критериям IMDC на фоне комбинированной иммунотаргетной терапии превышал таковой при лечении сунитинибом (ОР 0,58; 95 % ДИ 0,42–0,80), в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC для адекватной оценки ОБ совершенных событий оказалось недостаточно. Комбинированный режим с использованием иммуноонкологического препарата также продемонстрировал преимущество по ЧОО во всех подгруппах прогноза по критериям IMDC по сравнению с монотерапией сунитинибом (72,4 % против 28,8 %; отношение шансов 6,60; 95 % ДИ 4,39–9,90 в подгруппе промежуточного/плохого прогноза по IMDC; 68,2 % против 50,8 %; отношение

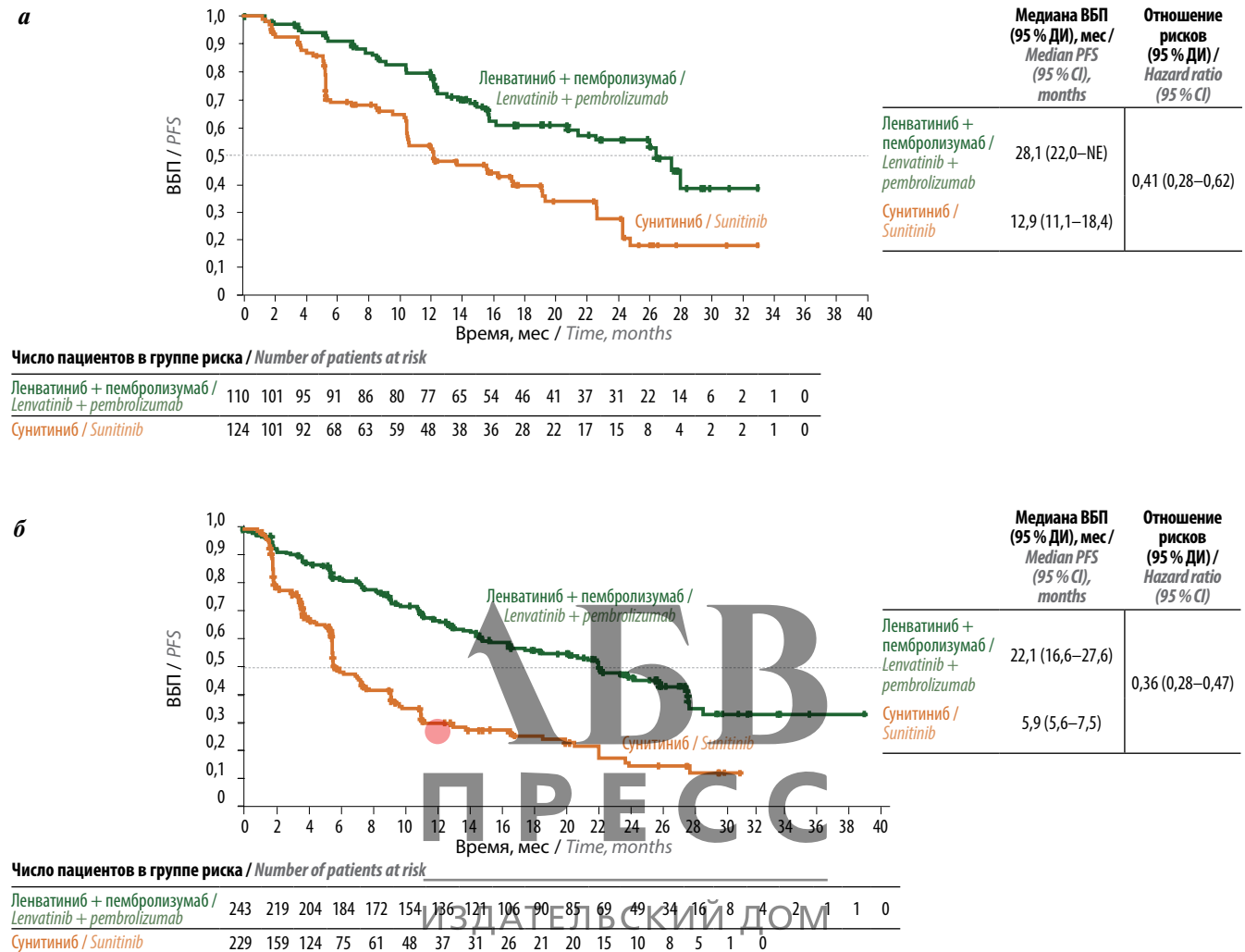


Рис. 2. Сравнительный анализ ВБП (по данным на 28.08.2020) (ленватиниб + пембролизумаб против сунитиниба) при благоприятном (а) и промежуточном/плохом (б) прогнозе согласно критериям IMDC (Международного консорциума по лечению метастатического рака почки). Отсечки соответствуют цензурированию данных. ВБП – выживаемость без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; NE – невозможность расчетной оценки [14]

Fig. 2. Comparative analysis of PFS (per 28.08.2020 data) (lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib) for favorable (a) and intermediate/poor (b) prognosis using IMDC (International Metastatic Renal Cancer Database Consortium) criteria. Tick marks show censored data. PFS – progression-free survival; CI – confidence interval; NE – not evaluated [14]

шансов 2,00; 95 % ДИ 1,17–3,42 в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC). По данным субанализа, при комбинации ленватиниба с пембролизумабом была достигнута более высокая глубина ответа, все пациенты с полным ответом спустя 6 мес на фоне комбинированного режима были живы через 2 года; аналогичные показатели выживаемости наблюдались у больных, у которых была зафиксирована регрессия более 75 % целевых опухолевых очагов [14]. Стоит отметить, что доля пациентов, у которых сохранялся полный ответ через 12, 24 и 36 мес, составила 94,5; 79,3 и 74,3 % соответственно в группе ленватиниба с пембролизумабом и 78,6; 49,1

и NE (not evaluated, невозможность расчетной оценки) в группе сунитиниба. У пациентов, получавших комбинированный режим, продемонстрирована длительность объективного ответа в течение 25,8 мес в подгруппе промежуточного/плохого прогноза IMDC и 26,3 мес в подгруппе благоприятного прогноза IMDC; в группе сунитиниба – 12,9 и 14,7 мес соответственно (см. таблицу).

T. Choueiri и соавт. провели анализ долгосрочного наблюдения показателя ОВ у пациентов из исследования CLEAR (медиана наблюдения составила 33 мес), по результатам которого сохранялось преимущество в показателе ОВ в когорте больных, получавших

Частота объективного ответа в зависимости от группы прогноза согласно критериям IMDC и в общей популяции пациентов [16]
Objective response rate depending on prognosis group per IMDC criteria and in the total patient population [16]

Показатель Characteristic	Промежуточный/плохой прогноз по критериям IMDC Intermediate/poor prognosis per IMDC criteria		Благоприятный прогноз по критериям IMDC Favorable prognosis per IMDC criteria		Общая популяция Total population	
	Ленватиниб + пембролизумаб (n = 243) Lenvatinib + pembrolizumab (n = 243)	Сунитиниб (n = 229) Sunitinib (n = 229)	Ленватиниб + пембролизумаб (n = 110) Lenvatinib + pembrolizumab (n = 110)	Сунитиниб (n = 124) Sunitinib (n = 124)	Ленватиниб + пембролизумаб (n = 355) Lenvatinib + pembrolizumab (n = 355)	Сунитиниб (n = 357) Sunitinib (n = 357)
Частота объективного ответа (95 % ДИ), n (%) Objective response rate (95 % CI), n (%)	176 (72,4) (66,8–78,0)	66 (28,8) (23,0–34,7)	75 (68,2) (59,5–76,9)	63 (50,8) (42,0–59,6)	252 (71,0) (66,3–75,7)	129 (36,1) (31,2–41,1)
Разница (95 % ДИ), % Difference (95 % CI), %	43,6 (35,5–51,7)		17,4 (5,0–29,8)		34,9 (28,0–41,7)	
Отношение шансов (95 % ДИ) Odds ratio (95 % CI)	6,60 (4,39–9,90)		2,0 (1,17–3,42)		4,35 (3,16–5,97)	
Частота наилучшего ответа, n (%): Best response rate, n (%):						
полный ответ complete response	34 (14,0)	9 (3,9)	23 (20,9)	6 (4,8)	57 (16,1)	15 (4,2)
частичный ответ partial response	142 (58,4)	57 (24,9)	52 (47,3)	57 (46,0)	195 (54,9)	114 (31,9)
стабилизация заболевания stable disease	40 (16,5)	93 (40,6)	28 (25,5)	41 (33,1)	68 (19,2)	136 (38,1)
прогрессирование заболевания disease progression	15 (6,2)	42 (18,3)	3 (2,7)	8 (6,5)	19 (5,4)	50 (14,0)
неизвестно unknown	12 (4,9)	28 (12,2)	4 (3,6)	12 (9,7)	16 (4,5)	42 (11,8)
Медиана длительности ответа (95 % ДИ), мес Median duration of response (95 % CI), months	25,8 (20,3–27,2)	12,9 (8,0–18,4)	26,3 (25,5–NE)	14,7 (9,3–19,0)	25,8 (22,1–27,9)	14,6 (9,4–16,7)

Примечание. IMDC – Международный консорциум по лечению метастатического рака почки; ДИ – доверительный интервал; NE – невозможность расчетной оценки.

Note. IMDC – International Metastatic Renal Cancer Database Consortium; CI – confidence interval; NE – not evaluated.

комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, в сравнении с монотерапией сунитинибом. Преимущество по показателям ВБП, ОВ и ЧОО, ранее зарегистрированное на фоне применения ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом в исследовании CLEAR III фазы, также сохранялось и при более

длительном наблюдении в популяции, получавшей комбинированный режим терапии, что было продемонстрировано у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом по IMDC и MSKCC, однако в подгруппе благоприятного прогноза оценка оказалась ограничена недостаточным количеством событий (рис. 3) [17].

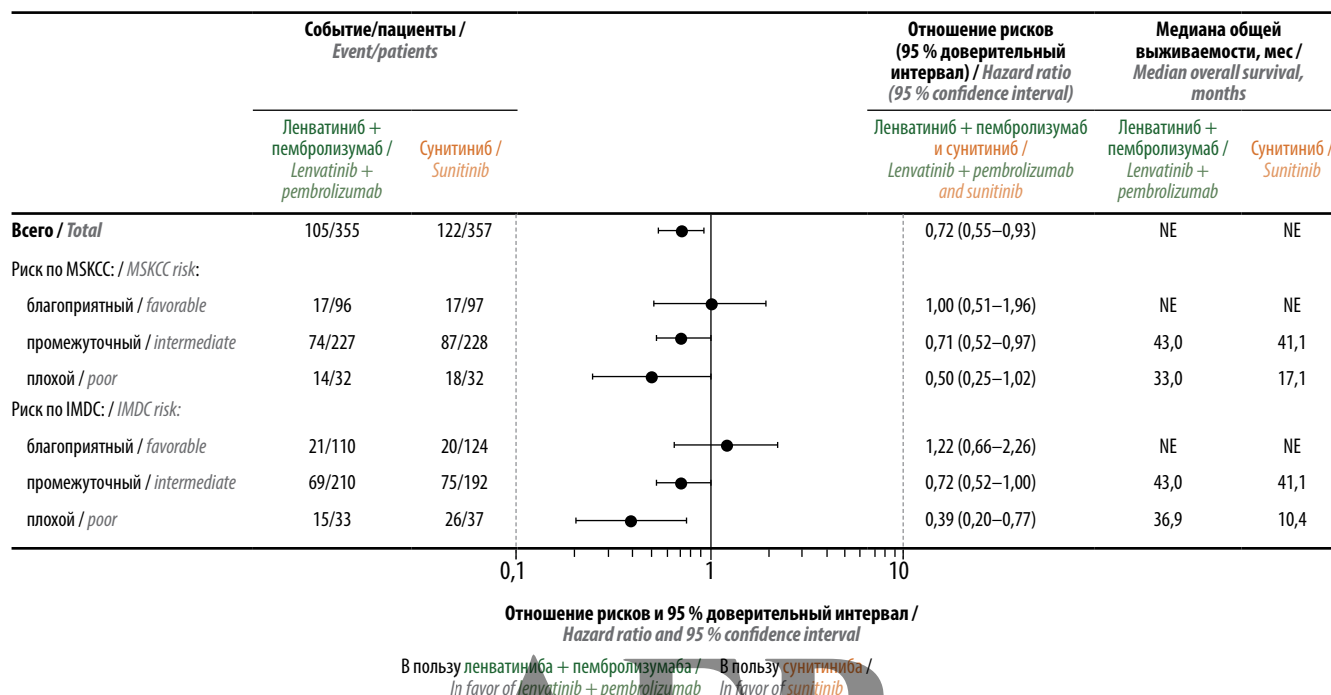


Рис. 3. Общая выживаемость в группах риска согласно критериям MSKCC (Мемориального онкологического центра им. Слоуна—Кеттеринга США) и IMDC (Международного консорциума по лечению метастатического рака почки) [17]. NE — невозможность расчетной оценки
Fig. 3. Overall survival in risk groups per MSKCC (Memorial Sloan—Kettering Cancer Center) and IMDC (International Metastatic Renal Cancer Consortium) criteria [17]. NE — not evaluated

Таким образом, проведенные субанализы исследования CLEAR показали, что независимо от возраста, пола, экспрессии PD-L1, отношения к группе риска по распространенности и течению болезни (IMDC и MSKCC), наличия саркоматоидного компонента или его отсутствия, предшествующей нефрэктомии комбинация ленватиниба с пембролизумабом демонстрирует достоверное увеличение показателей ВБП, ОВ, ЧОО и длительности объективного ответа и улучшение КЖ по сравнению с сунитинибом. Применение иммуно-

таргетной комбинации позволяет максимально быстро достичь глубокого и длительного полного ответа на лечение у пациентов с мПКР.

Применение ленватиниба с пембролизумабом демонстрирует необходимость и целесообразность комбинированной терапии в 1-й линии лекарственного лечения больных мПКР. Комбинация обеспечивает эффективный и быстрый контроль над опухолевым процессом, что позволяет рассматривать ее как новый вариант выбора терапии у больных, ранее не получавших лечения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Sung H., Ferlay J., Siegel R.L. et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209–49. DOI: 0.3322/caac.21660
- Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022;72(1):7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Powles T., Albiges L., Bex A. et al. ESMO Clinical Practice Guideline update on the use of immunotherapy in early stage and advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2021;32(12):1511–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
- Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jncn.2022.0001
- Ljungberg B., Albiges L., Abu-Ghanem Y. et al. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update. *Eur Urol* 2019;75(5):799–810. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.02.011
- Lee J.L., Ziobro M., Suarez C. et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): updated followup for KEYNOTE-427 cohort B. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl 5034):abstract.

7. Powles T., Plimack E.R., Soulières D. et al. Pembrolizumab plus axitinib *versus* sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(12):1563–73. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30436-8
8. Choueiri T.K., Motzer R.J., Rini B.I. et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib *versus* sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030–9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010
9. Albiges L., Tannir N.M., Burotto M. et al. Nivolumab plus ipilimumab *versus* sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5(6):e001079. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-001079
10. Motzer R.J., Porta C., Eto M. et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) *versus* sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl 6):269. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269
11. Lombardi P., Filetti M., Falcone R. et al. New first-line immunotherapy-based combinations for metastatic renal cell carcinoma: A systematic review and network meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2022;106:102377. DOI: 10.1016/j.ctrv.2022.102377
12. 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(14):1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
13. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination n patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, openlabel, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00290-9
14. Voss M., Powles T., McGregor B. et al. Motzer impact of subsequent therapies in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC) receiving lenvatinib plus pembrolizumab (LEN + PEMBRO) or sunitinib (SUN) in the CLEAR study. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl 16):abstract 4514.
15. Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus *versus* sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
16. Grünwald V. Poster presented at the ASCO Annual Meeting. 04–08 June, 2021. Virtual Format; abstract 4560. *J Clin Oncol* 2021;39:15_suppl:4560.
17. Choueiri T., Powles T., Porta C. A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study). *Materials of KCRS 2021, Version 2*. 10.11.2021. *KidneyCAN*. Pp. 5–6.

Вклад авторов

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

Authors' contributions

B.Ya. Alekseev: developing the research design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data;
I.M. Shevchuk: reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data, 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. Данная публикация подготовлена при финансовой поддержке компании «Эйсай». Авторы несут полную ответственность за содержание публикации и редакционные решения.

Funding. This publication has been prepared with the financial support of Eisai. The authors are solely responsible for the content of the publication and editorial decisions.