

Характеристики и методы лечения основных нежелательных явлений у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получающих терапию комбинацией лenvатиниба с пембролизумабом на основании результатов исследования CLEAR*

R. Motzer¹, S. George², J.R. Merchan³, T.E. Hutson⁴, X. Song⁵, R.F. Perini⁵, R. Xie⁶, U. Bapat⁷, J. Puente⁸

¹Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

²Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center; Буффало, штат Нью-Йорк, США;

³Department of Medicine, University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center; Майами, штат Флорида, США;

⁴Department of Medical Oncology, Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center; Даллас, штат Техас, США;

⁵Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Рауэй, штат Нью-Джерси, США;

⁶Biostatistics, Eisai Inc.; Хамли, штат Нью-Джерси, США;

⁷Clinical Research, Eisai Inc.; Хамли, штат Нью-Джерси, США;

⁸Department of Medical Oncology, Hospital Clinico Universitario San Carlos; Мадрид, Испания

Контакты: Robert Motzer motzerr@mskcc.org

Введение. Комбинация лenvатиниба с пембролизумабом продемонстрировала значительное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком по сравнению с сунитинибом в исследовании CLEAR (Clinicaltrials.gov: NCT02811861).

Цель исследования – на основании данных исследования CLEAR охарактеризовать основные нежелательные явления (НЯ) (предпочтительные термины сгруппированы в соответствии с обзором регулирующего органа), ассоциированные с использованием комбинации лenvатиниба с пембролизумабом, и привести стратегии их преодоления.

Материалы и методы. Проанализирована безопасность комбинации лenvатиниба с пембролизумабом у 352 пациентов, включенных в исследование CLEAR. Наиболее важные НЯ были выбраны на основании частоты их встречаемости ($\geq 30\%$). Оценено время до появления НЯ и описаны подходы к их лечению.

Результаты. Наиболее частыми НЯ были повышенная утомляемость (63,1 %), диарея (61,9 %), скелетно-мышечные боли (58,0 %), гипотиреоз (56,8 %) и гипертония (56,3 %). НЯ \geq III степени тяжести, зафиксированные у $\geq 5\%$ пациентов, включали гипертонию (28,7 %), диарею (9,9 %), повышенную утомляемость (9,4 %), снижение массы тела (8,0 %) и протеинурию (7,7 %). Медиана времени до появления первых симптомов основных НЯ составила приблизительно 5 мес (около 20 нед) с момента начала лечения. Стратегии эффективного преодоления НЯ включали мониторинг исходных показателей, изменение дозы препарата и/или назначение сопутствующих медикаментозных препаратов.

Заключение. Профиль безопасности комбинации лenvатиниба с пембролизумабом соответствовал известному профилю каждого из 2 препаратов, применяемых в монорежиме. НЯ рассматривались как преодолимые с помощью таких подходов, как мониторинг, изменение доз и поддерживающая терапия. Активное и своевременное выявление НЯ и их лечение важны для безопасности пациента и продолжения лечения.

Идентификатор исследования на Clinicaltrials.gov: NCT02811861

Ключевые слова: нежелательное явление, лenvатиниб, пембролизумаб, почечно-клеточный рак, лечение нежелательных явлений

Для цитирования: Motzer R., George S., Merchan J.R. и др. Характеристики и методы лечения основных нежелательных явлений у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, получающих комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом на основании результатов исследования CLEAR. Онкоурология 2023;19(2):29–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-29-40

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Motzer R., George S., Merchan J.R. et al. Characterization and management of adverse reactions from the CLEAR study in advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. Oncologist 2023. Доступно по: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269>.

Characterization and management of adverse reactions from the CLEAR study in advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab

R. Motzer¹, S. George², J.R. Merchan³, T.E. Hutson⁴, X. Song⁵, R.F. Perini⁵, R. Xie⁶, U. Bapat⁷, J. Puente⁸

¹Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; New York, NY, USA;

²Department of Medicine, Roswell Park Comprehensive Cancer Center; Buffalo, NY, USA;

³Department of Medicine, University of Miami Sylvester Comprehensive Cancer Center; Miami, FL, USA;

⁴Department of Medical Oncology, Texas Oncology-Baylor Charles A. Sammons Cancer Center; Dallas, TX, USA;

⁵Clinical Research, Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, USA;

⁶Biostatistics, Eisai Inc.; Nutley, NJ, USA;

⁷Clinical Research, Eisai Inc.; Nutley, NJ, USA;

⁸Department of Medical Oncology, Hospital Clinico Universitario San Carlos; Madrid, Spain

Contacts: Robert Motzer motzerr@mskcc.org

Background: Lenvatinib plus pembrolizumab showed significantly improved progression-free and overall survival outcomes compared with sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma in the CLEAR study (NCT02811861). Here, we used CLEAR data to characterize common adverse reactions (ARs; adverse-event preferred terms grouped in accordance with regulatory authority review) associated with lenvatinib plus pembrolizumab and review management strategies for select ARs.

Materials and Methods: Safety data from the 352 patients who received lenvatinib plus pembrolizumab in the CLEAR study were analyzed. Key ARs were chosen based on frequency of occurrence ($\geq 30\%$). Time to first onset and management strategies for key ARs were detailed.

Results: The most frequent ARs were fatigue (63.1 %), diarrhea (61.9 %), musculoskeletal pain (58.0 %), hypothyroidism (56.8 %), and hypertension (56.3 %); grade ≥ 3 severity ARs that occurred in $\geq 5\%$ of patients were hypertension (28.7 %), diarrhea (9.9 %), fatigue (9.4 %), weight decreased (8.0 %), and proteinuria (7.7 %). Median times to first onset of all key ARs were within approximately 5 months (approximately 20 weeks) of starting treatment. Strategies for effectively managing ARs included baseline monitoring, drug-dose modifications, and/or concomitant medications.

Conclusion: The safety profile of lenvatinib plus pembrolizumab was consistent with the known profile of each monotherapy; ARs were considered manageable with strategies including monitoring, dose modifications, and supportive medications. Proactive and prompt identification and management of ARs are important for patient safety and to support continued treatment.

Clinicaltrials.gov ID: NCT02811861

Keywords: adverse reactions, lenvatinib, pembrolizumab, renal cell carcinoma, management of adverse reactions

For citation: Motzer R., George S., Merchan J.R. et al. Characterization and management of adverse reactions from the CLEAR study in advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(2):29–40. DOI: 10.17650/1726-9776-2023-19-2-29-40

ПРАКТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ

Комбинация левватиниба с пембролизумабом продемонстрировала свою эффективность в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, ранее не получавших терапию. У пациентов могут развиваться нежелательные явления, связанные с применением этой комбинации, включая повышенную утомляемость, диарею, скелетно-мышечные боли, гипотиреоз, гипертонию, стоматит, снижение аппетита, сыпь, тошноту, дисфонию, протеинурию и снижение массы тела. Крайне важно, чтобы команда клиницистов проводила мониторинг и оперативно выявляла нежелательные явления у пациентов, чтобы своевременно начать их лечение, используя модификации дозы и поддерживающую терапию. В настоящей статье подробно описаны характеристики распространенных нежелательных явлений у пациентов, получающих комбинацию левватиниба с пембролизумабом, а также даны рекомендации по их выявлению и эффективному лечению.

Введение

Комбинация левватиниба (многоцелевой ингибитор тирозинкиназы (ИТК)) с пембролизумабом (моноклональное антитело против рецептора программируемой клеточной смерти 1 (анти-PD-1) и ингибитор иммунных контрольных точек (ИКТ)) значительно улучшила эффективность лечения по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком (ПКР) в исследовании CLEAR (идентификатор исследования на Clinicaltrials.gov: NCT02811861) [1]. Так, по оценке независимого комитета, медиана выживаемости без прогрессирования была

значительно выше в группе комбинации левватиниба с пембролизумабом (23,9 мес), чем в группе сунитиниба (9,2 мес; отношение рисков (ОР) 0,39; 95 % доверительный интервал (ДИ) 0,32–0,49; $p < 0,001$); общая выживаемость также была значительно выше при применении комбинации левватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,49–0,88; $p = 0,005$). Частота объективного ответа, по оценке независимого комитета, была выше в группе комбинации левватиниба с пембролизумабом (71,0 %), чем в группе сунитиниба (36,1 %; ОР 1,97; 95 % ДИ 1,69–2,29) [1].

На основании результатов исследования CLEAR комбинация ленватиниба с пембролизумабом в 2021 г. была одобрена Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения взрослых пациентов с распространенным ПКР в качестве терапии 1-й линии [2, 3].

Спектр нежелательных явлений (НЯ), характерных для комбинации ленватиниба с пембролизумабом, был в целом признан преодолимым и соответствовал профилям безопасности этих 2 препаратов, применяемых в монорежиме [1, 2, 4].

Данный *post hoc* анализ предлагает подробную характеристику НЯ, которые наблюдались у пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом в исследовании CLEAR. Согласно FDA, НЯ были сгруппированы с точки зрения побочных эффектов, обоснованно связанных с применением исследуемых препаратов [5].

Существуют следующие факторы, используемые при определении связи НЯ с применением лекарственного средства: частота возникновения, сравнение частоты НЯ в группе препарата и плацебо, степень зависимости от дозы, степень, в которой НЯ согласуется с фармакологией лекарственного средства, время возникновения НЯ относительно времени воздействия препарата, наличие проблемного опыта и опыта преодоления, а также данные о наличии такого побочного действия у родственных препаратов того же класса. Важно отметить, что НЯ, о которых часто сообщается с использованием разных терминов, но представляющие собой одни и те же явления, группируются как единое НЯ, чтобы избежать размытия или исчезновения истинного эффекта [5]. Ассоциированные с применением ленватиниба и пембролизумаба НЯ из исследования CLEAR перечислены в инструкциях к данным препаратам [2, 4], а подробная информация об иммуноопосредованных НЯ (иоНЯ), связанных с пембролизумабом, приведены в инструкции к пембролизумабу и предыдущих публикациях [4, 6].

Для команды клиницистов крайне важно своевременно выявлять НЯ и корректировать их в целях безопасности пациентов, а также использовать корректировку дозы и другие вспомогательные меры преодоления НЯ для увеличения продолжительности терапии и связанных с этим преимуществ лечения.

Цель исследования — охарактеризовать основные НЯ, связанные с применением комбинации ленватиниба с пембролизумабом [2–4], у ранее не получавших лечение пациентов с распространенным ПКР в рамках исследования CLEAR. Также приведены оптимальные стратегии ведения пациентов с НЯ, получающих данную комбинацию.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования

Пациенты с распространенным ПКР были рандомизированы в группы, одна из которых получала ленватиниб в стартовой дозе 20 мг перорально 1 раз в день и пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед. Первичный отчет об исследовании, включая другие критерии включения, был

опубликован ранее [1]. В рамках настоящего анализа мы фокусировались на характеристике и лечении НЯ у пациентов с распространенным ПКР, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата к дате закрытия базы данных 28 августа 2020 г. (медиана общей выживаемости 26,6 мес).

Нежелательные явления

Инструкция FDA по назначению ленватиниба и пембролизумаба [2, 4] объединяет различные термины для обозначения НЯ в группы терминов, называемые НЯ. НЯ специфичны в отношении показаний и комбинации препаратов. Согласно их нормативному определению, НЯ считаются ассоциированными с лечением, хотя окончательная причинно-следственная связь может быть не установлена [5]. В этом анализе ключевые НЯ были выбраны на основании частоты их встречаемости ($\geq 30\%$ пациентов) [2], а предпочтительные термины, описывающие каждое основное НЯ, приведены в табл. 1. НЯ могли развиваться во время использования ленватиниба и/или пембролизумаба или в течение определенного протоколом периода наблюдения 30 дней после приема пациентом последней дозы. НЯ регистрировались до конца периода наблюдения или до их разрешения, в зависимости от того, что наступило раньше. Классификация НЯ проводилась в соответствии с общепринятыми терминологическими критериями для НЯ версии 4.03 (дополнительная табл. S1*). Дополнительные методы для НЯ с поправкой на длительность приема включены в приложение*.

Результаты

Пациенты

Из 1069 пациентов, включенных в исследование CLEAR, в группу комбинации ленватиниба с пембролизумабом вошли 355 пациентов. В конечном итоге из них 352 пациента начали получать данную комбинацию препаратов [1]. Группы пациентов были сопоставимы по исходным демографическим характеристикам и показателям заболевания, о чем сообщалось ранее [1].

Основные нежелательные явления

Наиболее распространенными НЯ (зафиксированными у $\geq 30\%$ пациентов вне зависимости от степени тяжести) при приеме комбинации ленватиниба с пембролизумабом (без установления каузальности) были повышенная утомляемость (63,1 %), диарея (61,9 %), скелетно-мышечная боль (58,0 %), гипотиреоз (56,8 %), гипертония (56,3 %), стоматит (43,2 %), снижение аппетита (40,6 %), сыпь (37,2 %), тошнота (35,8 %), дисфония (29,8 %), протеинурия (29,8 %) и снижение массы тела (29,8 %) (табл. 2). Более подробная информация по основным НЯ представлена далее в соответствующих разделах. Информация по другим менее распространенным НЯ, которые потенциально могут возникнуть при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, может быть получена в инструкциях к этим препаратам [2, 4]. Клинически значимыми НЯ ($< 20\%$), возникшими у пациентов, получавших ленватиниб и пембролизумаб, были инфаркт миокарда (3 %) и стенокардия (1 %) [2]. С учетом поправки на длительность

*Дополнительные материалы доступны по: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269>.

Таблица 1. Предпочтительные термины для каждой группы нежелательных явлений [2]

Нежелательное явление	Предпочтительные термины
Повышенная утомляемость	Усталость, астения, недомогание и вялость
Диарея	Диарея и гастроэнтерит
Скелетно-мышечная боль	Артралгия, артрит, боль в спине, боль в костях, боль в груди, скелетно-мышечная боль в груди, скелетно-мышечный дискомфорт, скелетно-мышечная боль, скелетно-мышечная скованность, миалгия, боль в шее, несердечная боль в груди, боль в конечностях и боль в челюсти
Гипотиреоз	Гипотиреоз, повышение уровня тиреотропного гормона в крови и вторичный гипотиреоз
Гипертония	Гипертоническая болезнь, повышенное артериальное давление, повышенное диастолическое давление, гипертония, гипертонический криз, гипертоническая ретинопатия и лабильное артериальное давление
Стоматит	Афтозный стоматит, болезненность десен, глоссит, глоссодиния, изъязвление полости рта, воспаление слизистой оболочки, дискомфорт в полости рта, образование пузырей на слизистой оболочке полости рта, боль в полости рта, боль в ротоглотке, воспаление глотки и стоматит
Снижение аппетита	Снижение аппетита и раннее насыщение
Снижение массы тела	Снижение массы тела
Сыпь	Генитальная сыпь, сыпь в месте инфузии, сыпь на половом члене, сыпь, эритематозная сыпь, макулярная сыпь, макулопапулезная сыпь, папулезная сыпь, зудящая сыпь и пустулезная сыпь
Тошнота	Тошнота
Дисфония	Дисфония
Протеинурия	Гемоглобинурия, нефротический синдром и протеинурия

Таблица 2. Нежелательные явления, наблюдаемые у пациентов группы комбинации леватиниба с пембролизумабом с частотой $\geq 30\%$ ($n = 352$)*, %

Нежелательное явление	Любая степень тяжести	Степень тяжести \geq III
Повышенная утомляемость	63,1	9,4
Диарея	61,9	9,9
Скелетно-мышечная боль	58,0	3,7
Гипотиреоз	56,8	1,4
Гипертония	56,3	28,7
Стоматит	43,2	2,0
Снижение аппетита	40,6	4,0
Сыпь	37,2	4,5
Тошнота	35,8	2,6
Дисфония	29,8	0
Протеинурия	29,8	7,7
Снижение массы тела	29,8	8,0

*В группу для оценки безопасности были включены все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу любого исследуемого препарата.

Таблица 3. Наиболее значимые нежелательные явления с учетом длительности лечения у пациентов группы комбинации леватииниба с пембролизумабом ($n = 352$)

Показатель	Значение
Общая длительность*, пациенто-лет	524,9
Нежелательное явление, общее количество эпизодов** (общее количество эпизодов/общая длительность):	
диарея	567 (1,08)
скелетно-мышечная боль	480 (0,91)
повышенная утомляемость	370 (0,70)
гипертония	340 (0,65)
гипотиреоз	249 (0,47)
стоматит	241 (0,46)
снижение аппетита	220 (0,42)
тошнота	218 (0,42)
сыпь	199 (0,38)
протеинурия	197 (0,38)
дисфония	134 (0,26)
снижение массы тела	125 (0,24)

*Длительность воздействия препарата определялась как 1 день, добавленный к интервалу (в пересчете на годы) между датой приема первой дозы и более ранней датой приема последней дозы, + 30 дней или дата закрытия базы данных + 1 день. Общая длительность воздействия – это сумма времени воздействия препарата на всех пациентов в группе лечения (включая перерыв в приеме дозы).

**Общее количество эпизодов: 1 эпизод определяли как период времени между началом и разрешением, а в случае отсутствия разрешения – концом отчетного периода.

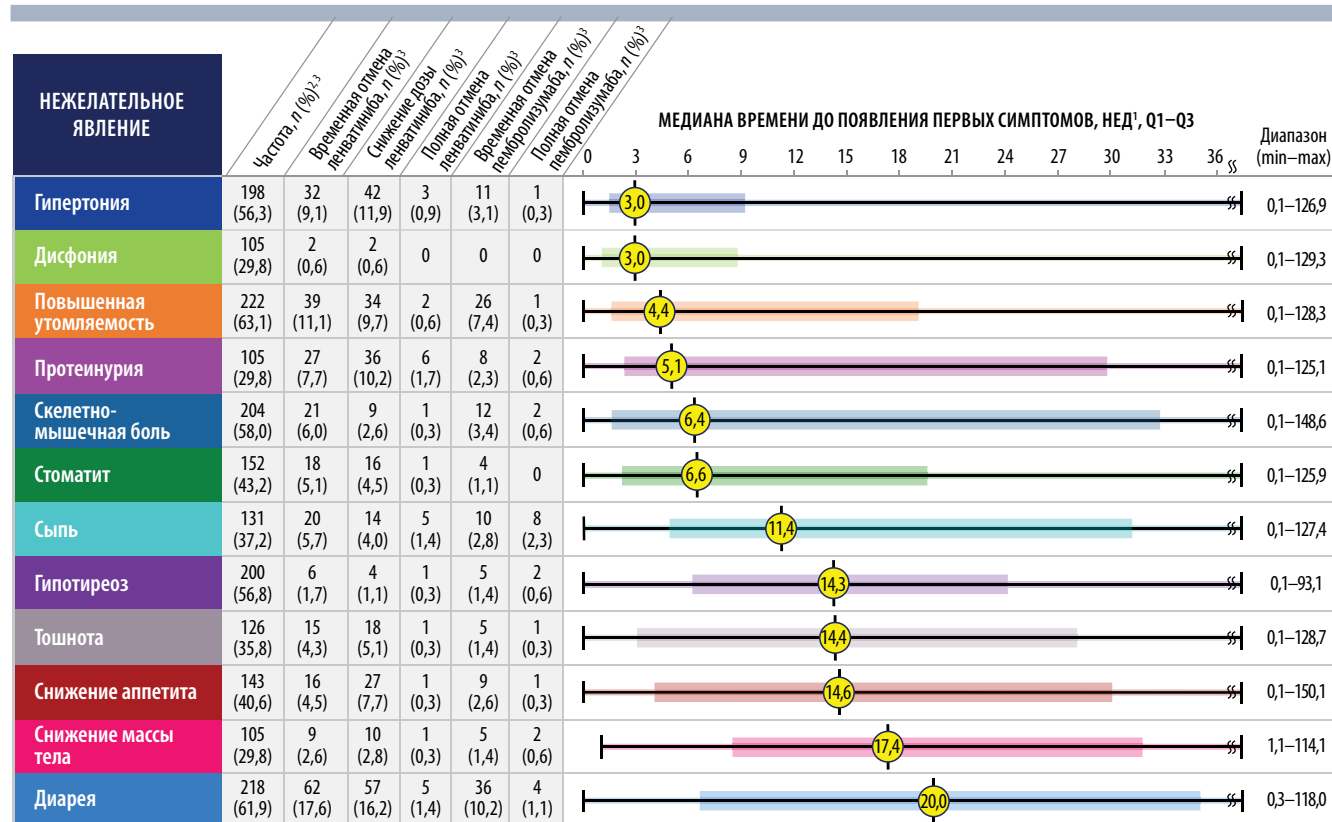


Рис. 1. Медиана времени до возникновения основных нежелательных явлений (любой степени тяжести) и подбор дозы. ¹Медиана времени до возникновения нежелательного явления среди всех пациентов, у кого оно было зафиксировано. Цветные прямоугольники обозначают Q1–Q3, линии – диапазон. ²Любая степень тяжести. ³Проценты основаны на показателях безопасности в группе комбинации леватииниба с пембролизумабом ($n = 352$). В группу для оценки безопасности были включены все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу любого исследуемого препарата. Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль

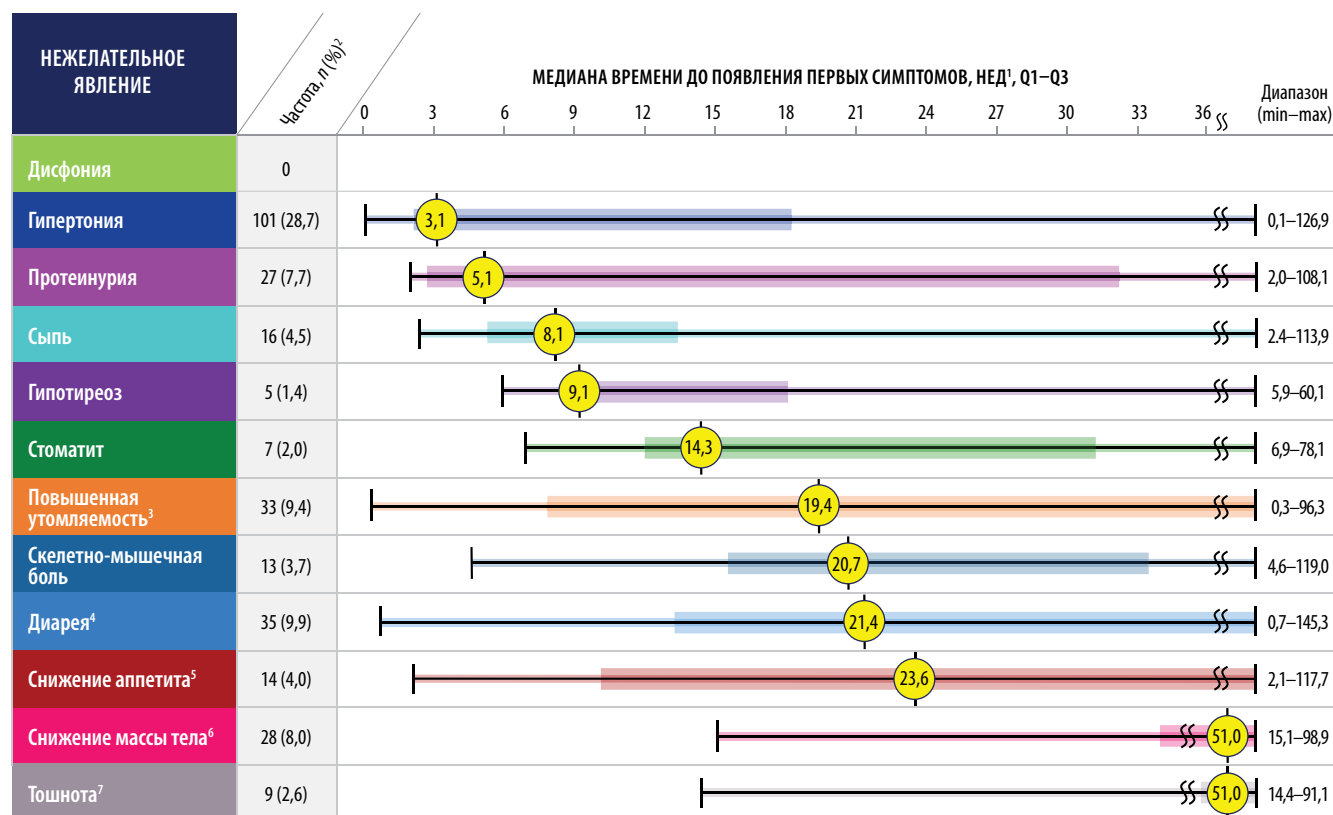


Рис. 2. Медиана времени до возникновения основных нежелательных явлений (III степени тяжести и выше). ¹Медиана времени до возникновения нежелательного явления среди пациентов с III степенью тяжести и выше. Цветные прямоугольники обозначают Q1–Q3, линии – диапазон. ²Любая степень тяжести. Процент основан на показателях безопасности в группе комбинации леватиниба с пембролизумабом (n = 352). В группу для оценки безопасности были включены все пациенты, получившие по крайней мере 1 дозу любого исследуемого препарата. ³Q1 = 7,86; Q3 = 42,29. ⁴Q1 = 13,29; Q3 = 56,71. ⁵Q1 = 10,14; Q3 = 69,14. ⁶Q1 = 34,00; Q3 = 64,71. ⁷Q1 = 42,57; Q3 = 74,00. Q1 – первый квартиль; Q3 – третий квартиль

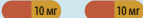



Инструкция по применению леватиниба							
Тяжесть				Изменения в дозе леватиниба			
• Стойкие или непереносимые НЯ III степени тяжести ¹				• Временно отменить до тех пор, пока степень тяжести НЯ не станет ≤I либо не достигнет исходного уровня, после чего назначить леватиниб в сниженной дозе			
• IV степень тяжести ¹				• Полная отмена леватиниба			
Уровни дозирования							
Начальная доза леватиниба		Первое снижение дозы до		Второе снижение дозы до		Третье снижение дозы до	
20 мг перорально, 1 раз в день	 2 капсулы по 10 мг	14 мг перорально, 1 раз в день	 1 капсула по 10 мг + 1 капсула по 4 мг	10 мг перорально, 1 раз в день	 1 капсула по 10 мг	8 мг перорально, 1 раз в день	 2 капсулы по 4 мг
При назначении леватиниба в комбинации с пембролизумабом для лечения распространенного почечно-клеточного рака:							
<ul style="list-style-type: none">Отменить прием одного или обоих препаратов или уменьшить дозу леватиниба по мере необходимостиДозу пембролизумаба снижать не рекомендуетсяВременно или полностью отменить пембролизумаб в соответствии с инструкцией к пембролизумабу [4]Обратитесь к полной инструкции к леватинибу для получения дополнительной информации [2]							

Рис. 3. Рекомендации по лечению нежелательного явления (НЯ) в соответствии с инструкцией по применению леватиниба Управления по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA). ¹Пожалуйста, обратите внимание, что в данных рекомендациях существуют исключения для НЯ III и IV степеней тяжести; некоторые НЯ III степени тяжести требуют полной отмены препарата, в то время как некоторые НЯ IV степени тяжести не требуют полной отмены. Согласно протоколу исследования CLEAR, прием леватиниба следовало прекратить до тех пор, пока тяжесть НЯ не снижалась до переносимой II степени или ≤ I степени. В исследовании CLEAR среди всех пациентов, получавших комбинацию леватиниба с пембролизумабом (n = 352), у 106 (30,1 %) был 1 эпизод снижения дозы, у 82 (23,3 %) – 2 эпизода снижения дозы, у 42 (11,9 %) – 3 эпизода снижения дозы и у 19 (5,4 %) пациентов – 4 эпизода снижения дозы. Обратите внимание на подробные инструкции по применению леватиниба в комбинации с пембролизумабом для лечения распространенного почечно-клеточного рака [2, 4]

приема (см. подробное описание в приложениях*) самыми частыми из основных НЯ были диарея, скелетно-мышечная боль, утомляемость и гипертония (табл. 3). Медиана времени до первого появления основных НЯ и последующие модификации доз представлены на рис. 1. Медиана времени до возникновения НЯ III степени тяжести и выше при лечении комбинацией левнатиниба с пембролизумабом показана на рис. 2.

Общая тактика ведения пациентов с нежелательными явлениями

Раннее выявление НЯ и их своевременная коррекция чрезвычайно важны для пациентов, получающих комбинацию левнатиниба с пембролизумабом. Лечащие врачи должны уделять особое внимание изучению НЯ, возможных при приеме данной комбинации, а также обучать клиницистов, самих пациентов и лиц, осуществляющих уход за ними, до начала лечения. Снижение дозы и временная отмена препаратов являются главными способами преодоления НЯ, тем не менее, в первую очередь следует рассмотреть медикаментозную коррекцию при наличии такой возможности. В инструкции к левнатинибу в качестве основной меры по преодолению большинства НЯ III степени тяжести и персистирующих или непереносимых НЯ II степени рекомендована временная отмена препарата. При снижении степени тяжести до \leq I или исходного уровня доза левнатиниба может быть постепенно снижена до 14, 10 и 8 мг, по одному этапу снижения в день; большинство НЯ IV степени тяжести требуют полной отмены левнатиниба (рис. 3) [2]. В рамках исследования CLEAR было допустимо возобновление приема левнатиниба в сниженной дозе после уменьшения степени тяжести НЯ (если не указано иное) до переносимой II или \leq I (см. рис. 3).

Снижение дозы пембролизумаба не рекомендуется [4]. Для преодоления непереносимых иоНЯ II степени тяжести и любых иоНЯ III степени требуется временная отмена пембролизумаба с последующим возобновлением приема после уменьшения тяжести НЯ до 0 или I степени и снижения дозы кортикостероидов. Прием пембролизумаба следует полностью прекратить при наличии угрожающих жизни иоНЯ IV степени тяжести, рецидивирующих тяжелых иоНЯ (III степени), требующих системного лечения иммуносупрессорами, а также если иоНЯ не проходят в течение 12 нед после приема последней дозы либо если дозы кортикостероидов не могут быть снижены до \leq 10 мг преднизолона или эквивалента в сутки в течение 12 нед. Снижение дозы кортикостероидов можно начинать, когда тяжесть иоНЯ уменьшится до 0 или I степени, и проводить его не менее 4 нед. Пациентам с тяжелыми и угрожающими жизни иоНЯ назначают кортикостероиды сначала внутривенно, а затем перорально. Если не удастся контролировать иоНЯ с помощью кортикостероидов, следует назначить другую иммуносупрессивную терапию [1, 4]. Более подробную информацию по лечению связанных с пембролизумабом НЯ можно найти в инструкции к препарату [4].

Конкретные рекомендации по лечению гипертонии, диареи, гипотиреоза и протеинурии из протокола исследования CLEAR описаны далее в соответствующих разделах. Снижение дозы также применялось в случае необходимости [1], что описано в приложениях*.

Утомляемость

Медиана времени до первого появления симптомов повышенной утомляемости любой степени тяжести составила 4,4 нед, III степени — 19,4 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести утомляемости пациенты распределялись следующим образом: любая степень — 63,1 %, I степень — 29,5 %, II степень — 24,1 %, III степень — 9,4 % (см. табл. 2). Случаев утомляемости IV и V степеней тяжести не зафиксировано. Из-за повышенной утомляемости 11,1 % пациентов потребовалась временная отмена левнатиниба, у 7,4 % — временная отмена пембролизумаба. Снижение дозы левнатиниба вследствие утомляемости потребовалось 9,7 % пациентов, у 0,6 % он был полностью отменен. Полная отмена пембролизумаба по причине утомляемости зафиксирована у 0,3 % пациентов (см. рис. 1).

Диарея

Медиана времени до возникновения диареи любой степени тяжести составила 20,0 нед, III степени — 21,4 нед (см. рис. 1, 2). Распределение частоты диареи по степени тяжести было следующим: любая степень — 61,9 %, I степень — 23,9 %, II степень — 28,1 %, III степень — 9,9 % (см. табл. 2). Случаев диареи IV и V степеней тяжести не зафиксировано.

В соответствии с протоколом исследования CLEAR пациентам в начале лечения было рекомендовано противодиарейное средство, также они были проинструктированы о том, что необходимо начинать противодиарейное лечение при первых признаках диареи [1]. Больным рекомендовано пить большое количество жидкости [1]. Если пероральный прием достаточного количества жидкости невозможен, жидкость и электролиты следует заменить внутривенной инфузией в соответствии с протоколом исследования CLEAR [1]. Быстрое купирование диареи важно для продолжения лечения. Если диарея сохраняется, несмотря на медикаментозное лечение, то левнатиниб следует временно отменить и возобновить его прием в более низкой дозе после выздоровления или окончательно прекратить (в зависимости от тяжести) [2]. Диарея может быть вызвана приемом как левнатиниба, так и пембролизумаба. Поэтому, если отмена левнатиниба не приводит к клиническому улучшению, пациентов нужно наблюдать на предмет симптомов энтероколита (диареи, боли в животе, крови или слизи в стуле, с повышением температуры тела или без нее) и перфорации кишечника (признаки перитонита и кишечная непроходимость) согласно протоколу исследования [1]. Лечение пембролизумабом необходимо временно прекратить при диарее/колите II или III степени тяжести и окончательно отменить препарат, если тяжесть достигает IV степени [1, 4]. Для лечения диареи назначают кортикостероиды (начальная доза преднизолона составляет 1–2 мг/кг или эквивалент) с последующим уменьшением дозы. При отсутствии клинического эффекта допускается применение дополнительных иммуносупрессоров для лечения колита.

В исследовании CLEAR временная отмена левнатиниба и пембролизумаба вследствие диареи потребовалась у 17,6 и 10,2 % пациентов соответственно. У 16,2 % больных доза левнатиниба была снижена. Полная отмена левнатиниба

*Дополнительные материалы доступны по: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269>.

зафиксирована у 1,4 % пациентов, пембролизумаба — у 1,1 % (см. рис. 1).

Скелетно-мышечная боль

Медиана времени до первых проявлений скелетно-мышечной боли любой тяжести составила 6,4 нед, III степени — 20,7 нед (см. рис. 1, 2). Случаев скелетно-мышечной боли IV и V степеней тяжести не зафиксировано. Распределение частоты случаев скелетно-мышечной боли по степени тяжести было следующим: любая степень — 58,0 %, I степень — 33,0 %, II степень — 21,3 %, III степень — 3,7 %. Временная отмена ленватиниба и пембролизумаба для преодоления данного НЯ проводилась у 6,0 и 3,4 % пациентов соответственно. Снижение дозы ленватиниба потребовалось 2,6 % пациентов. Ленватиниб был полностью отменен у 0,3 %, пембролизумаб — у 0,6 % больных.

Гипотиреоз

Медиана времени до первых проявлений гипотиреоза любой степени тяжести составила 14,3 нед, III степени — 9,1 нед (см. рис. 1, 2). В ходе исследования не зафиксировано случаев гипотиреоза IV и V степеней тяжести. Гипотиреоз любой степени тяжести отмечен в 56,8 % случаев, I степени — в 14,5 %, II степени — в 40,9 %, III степени — в 1,4 % (см. табл. 2).

Согласно рекомендациям по назначению ленватиниба, а также протоколу исследования CLEAR, функцию щитовидной железы следует контролировать до начала лечения и, по крайней мере, ежемесячно во время лечения [2]. Лечение гипотиреоза нужно проводить в соответствии с принятыми стандартами и инструкцией к ленватинибу [2]. В предыдущих исследованиях сообщалось о случаях гипотиреоза при применении как ленватиниба, так и пембролизумаба в монорежиме [2, 4]. Кроме этого, эндокринные нарушения были зафиксированы и у пациентов, получавших иммунотерапию [7], что требует от врачей настороженности в отношении связанных с эндокринной системой НЯ при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом.

В инструкции к пембролизумабу рекомендуется начинать заместительную гормональную терапию при гипотиреозе и воздерживаться от лечения эндокринопатий III или IV степени тяжести до тех пор, пока состояние пациентов не станет клинически стабильными или они окончательно не прекратят лечение, в зависимости от тяжести [4]. В исследовании CLEAR рекомендовано при гипотиреозе II–IV степеней тяжести назначать заместительные гормоны щитовидной железы (например, левотироксин или лиотиронин) в соответствии со стандартом лечения и мониторингом симптомов заболеваний щитовидной железы [1], при этом пациенты продолжали получать пембролизумаб. Для коррекции гипотиреоза проводили минимальные модификации дозы ленватиниба (у 1,1 % больных). Временная отмена ленватиниба и пембролизумаба потребовалась 1,7 и 1,4 % пациентов, полная отмена — 0,3 и 0,6 % соответственно.

Гипертония

Медиана времени до возникновения гипертензии любой степени тяжести составила 3 нед, III степени и выше — 3,1 нед (см. рис. 1, 2). Распределение частоты случаев гипертензии по степени тяжести было следующим: любая степень — 56,3 %,

I степень — 6,5 %, II степень — 21,0 %, III степень — 28,1 %, IV и V степени — по 0,3 % (см. табл. 2).

Одним из критериев включения в исследование CLEAR было артериальное давление (АД) $\leq 150/90$ мм рт. ст. на момент начала лечения. При наличии у пациента гипертензии ему необходимо было получать антигипертензивную терапию как минимум 1 нед перед 1-м циклом/днем [1]. Артериальную гипертензию оценивали только на основании результатов измерений АД, но не по количеству антигипертензивных препаратов. Согласно протоколу, АД контролировали до начала лечения (скрининг и исходный уровень), а также на 1-й и 15-й дни циклов 1 и 2 [1]. Далее АД мониторировали в 1-й день каждого цикла лечения. У пациентов с систолическим АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическим АД ≥ 100 мм рт. ст. АД измеряли на 15-й день (или чаще по клиническим показаниям) до тех пор, пока систолическое АД не составит ≤ 150 мм рт. ст., а диастолическое АД — ≤ 95 мм рт. ст. в течение 2 последовательных циклов лечения.

Временная отмена ленватиниба и пембролизумаба для коррекции гипертензии применялась у 9,1 и 3,1 % пациентов соответственно, у 11,9 % больных проводилась коррекция дозы ленватиниба. Полная отмена ленватиниба потребовалась 0,9 %, пембролизумаба — 0,3 % пациентов (см. рис. 1).

Согласно инструкции к ленватинибу, АД необходимо контролировать еще до начала лечения, а также во время него. Прием ленватиниба следует прекратить пациентам с артериальной гипертензией III степени, несмотря на правильно подобранную антигипертензивную терапию. Лечение может быть возобновлено в сниженной дозе, когда тяжесть артериальной гипертензии уменьшится до II степени или менее [2]. Прием ленватиниба также следует временно прекратить, если у пациента есть непосредственный риск развития гипертонического криза или имеются серьезные факторы риска для тяжелых осложнений неконтролируемой гипертензии [1]. Препарат следует полностью отменить, если артериальная гипертензия достигает IV степени тяжести [2]. Более подробная информация о лечении артериальной гипертензии приведена в дополнительных материалах к статье*.

Стоматит

Медиана времени до возникновения стоматита любой степени тяжести составила 6,6 нед, III степени — 14,3 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести случаи стоматита распределялись следующим образом: любая степень — 43,2 %, I степень — 27,0 %, II степень — 14,2 %, III степень — 2,0 % (см. табл. 2). Стоматита IV и V степеней тяжести не зафиксировано. У 5,1 % пациентов временно отменяли ленватиниб, у 1,1 % — пембролизумаб. Снижение дозы ленватиниба было применено в 4,5 % случаев, в 0,3 % он был полностью отменен. Отмены пембролизумаба из-за стоматита не проводилось (см. рис. 1).

Снижение аппетита и снижение массы тела

Медиана времени до возникновения у пациентов сниженного аппетита и снижения массы тела любой степени тяжести составила 14,6 нед (\geq III степени — 23,6 нед) и 17,4 нед (\geq III степени — 51,0 нед) соответственно (см. рис. 1, 2). По степени тяжести распределение случаев снижения аппетита/снижения

*Дополнительные материалы доступны по: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269>.

массы тела было следующим: любая степень — 40,6/29,8 %, I степень — 20,5/7,7 %, II степень — 16,2/14,2 %, III степень — 4,0/8,0 % (см. рис. 1). Для преодоления снижения аппетита/снижения массы тела у 4,5/2,6 % пациентов временно отменяли левватиниб, у 2,6/1,4 % — пембролизумаб, у 7,7/2,8 % снижали дозу левватиниба. У 0,3/0,3 % пациентов полностью отменяли левватиниб, у 0,3/0,6 % — пембролизумаб (см. рис. 1).

Сыпь

Медиана времени до возникновения сыпи любой степени тяжести составила 11,4 нед, III степени — 8,1 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести частота сыпи распределялась следующим образом: любая степень — 37,2 %, I степень — 22,4 %, II степень — 10,2 %, III степень — 4,5 % (см. табл. 2). Сыпи IV и V степеней тяжести не наблюдалось. Сыпь была причиной временной отмены левватиниба и пембролизумаба у 5,7 и 2,8 % пациентов соответственно. В 4,0 % случаев потребовалось снижение дозы левватиниба, а в 1,4 % — его полная отмена. У 2,3 % больных был полностью отменен пембролизумаб (см. рис. 1).

Тошнота

Медиана времени до возникновения тошноты любой степени тяжести составила 14,4 нед, III степени — 62,0 нед (см. рис. 1, 2). По степени тяжести случаи тошноты распределялись следующим образом: любая степень — 35,8 %, I степень — 18,2 %, II степень — 15,1 %, III степень — 2,6 % (см. табл. 2). Тошноты IV и V степеней тяжести не зафиксировано. Для преодоления тошноты пациентам требовалось медикаментозное вмешательство еще до снижения доз [1]. Временная отмена левватиниба и пембролизумаба потребовалась 4,3 и 1,4 % пациентов соответственно. У 5,1 % больных доза левватиниба была снижена вследствие тошноты. По 0,3 % пациентов полностью прекратили прием левватиниба и пембролизумаба (см. рис. 1).

Дисфония

Медиана времени до возникновения дисфонии любой степени тяжести составила 3,0 нед (см. рис. 1). Распределение случаев дисфонии по степени тяжести было следующим: любая степень — 29,8 %, I степень — 26,1 %, II степень — 3,7 % (см. табл. 2). Дисфонии III–V степеней тяжести не зафиксировано. Временная отмена левватиниба для коррекции дисфонии потребовалась в 0,6 % случаев, снижение его дозы — в 0,6 %. Полной отмены как левватиниба, так и пембролизумаба, а также временной отмены пембролизумаба не проводили (см. рис. 1).

Протеинурия

Медиана времени до возникновения протеинурии любой степени тяжести, а также III степени тяжести составила 5,1 нед (см. рис. 1, 2). Распределение случаев протеинурии по степени тяжести было следующим: любая степень — 29,8 %, I степень — 6,0 %, II степень — 16,2 %, III степень — 7,7 % (см. табл. 2). Случаев протеинурии IV и V степеней тяжести не зафиксировано.

Рекомендуется контролировать протеинурию еще до начала лечения, а также мониторировать ее в ходе лечения

[2]. В исследовании CLEAR анализ мочи с помощью тест-полосок у пациентов с протеинурией \geq II степени тяжести проводился на 15-й день (или чаще по клиническим показаниям) до тех пор, пока тяжесть не снижалась до I степени или менее в течение 2 последовательных циклов лечения. Прием левватиниба следует прекратить при протеинурии \geq II степени в течение 24 ч и возобновить в более низкой дозе, когда тяжесть протеинурии уменьшится до \leq II степени в течение 24 ч [2]. Лечение нужно отменить при возникновении нефротического синдрома [2]. Более подробное описание стратегии мониторинга и лечения протеинурии приведено в приложении*.

Из-за протеинурии левватиниб был временно отменен у 7,7 %, пембролизумаб — у 2,3 % пациентов. Снижение дозы левватиниба было применено в 10,2 % случаев. Полная отмена левватиниба и пембролизумаба потребовалась 1,7 и 0,6 % пациентов соответственно (см. рис. 1).

Сопутствующее лечение

В исследовании CLEAR большинство пациентов получали по крайней мере 1 дополнительный препарат, хотя точные причины приема других лекарств не анализировались (дополнительная табл. 2*). Подробная информация о назначении высоких доз кортикостероидов приведена в приложении*.

Обсуждение

Результаты недавних клинических испытаний указывают на важность комбинированной терапии (ИТК + ИКТ, ИКТ + ИКТ), поскольку она показала значительное улучшение эффективности у пациентов с ПКР. Данные схемы лечения связаны с различными профилями безопасности [1, 2, 4, 8–15]. С применением комбинации ИКТ + ИКТ связаны ионНЯ, которые включают желудочно-кишечные, эндокринные, дерматологические и легочные НЯ [8, 9]. Известно, что использование ИТК у пациентов с метастатическим ПКР связано с определенными НЯ (например, утомляемостью, астенией, диареей, тошнотой, анорексией, сыпью, ладонно-подошвенным синдромом, гипертонией) [16]. Лечение комбинациями ИТК + ИКТ также может быть связано с более высоким риском диареи и снижением аппетита [17].

Для того чтобы обеспечить безопасность пациентов, медицинские работники должны ознакомиться с методами лечения спектра потенциальных НЯ, ассоциированных с каждой из схем терапии. Кроме этого, для левватиниба в нескольких исследованиях продемонстрировано, что оптимальной стратегией дозирования по всем показаниям является начало лечения в рекомендуемых дозах, а лишь потом прерывание или снижение дозы, по мере необходимости. Это обеспечивает оптимальное преодоление НЯ при одновременном продолжении лечения [18–22]. Для того чтобы эта стратегия была успешной, крайне важно активное участие многопрофильной команды клиницистов в целях достижения раннего и оперативного выявления НЯ и ведения пациентов с НЯ. В частности, рекомендуется проводить мониторинг АД, уровня белка в моче, а также функции щитовидной железы и печени до начала лечения левватинибом [2]. В процессе

*Дополнительные материалы доступны по: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269>.

лечения левватинибом также необходимо осуществлять регулярный мониторинг АД, протеинурии, уровней электролитов, кальция в крови, а также функции щитовидной железы и печени [2]. Для преодоления большинства основных НЯ рекомендована отмена левватиниба при наличии стойких или непереносимых НЯ II степени тяжести и всех НЯ III степени тяжести [2]. При снижении степени тяжести до $\leq I$ или исходного уровня (или до переносимой II степени тяжести в соответствии с протоколом исследования CLEAR) лечение левватинибом может быть возобновлено в более низкой дозе. НЯ IV степени тяжести в большинстве случаев требуют полной отмены левватиниба, прием пембролизумаба также следует прекратить при иоНЯ IV степени тяжести [2, 4]. Перед снижением дозы левватиниба (например, при тошноте, гипертонии, диарее, гипотиреозе) рекомендуется сначала использовать медикаментозную терапию НЯ, когда это возможно и применимо. Временную отмену левватиниба и/или пембролизумаба или снижение дозы левватиниба нужно проводить согласно инструкции к соответствующему препарату. Меры по дозированию, включая временную отмену левватиниба и пембролизумаба и снижение дозы левватиниба, являются важными компонентами лечения НЯ. В исследовании CLEAR применялись оправданные модификации дозы левватиниба для лечения НЯ [1].

Некоторые НЯ (например, гипотиреоз, диарея) при первом появлении могут быть вызваны приемом как левватиниба, так и пембролизумаба. Поскольку стратегии лечения различаются, важно определить какой именно препарат вызвал токсическую реакцию и оценить возможность альтернативной этиологии. Сроки первого появления и разрешения НЯ могут быть вполне информативными, если учитывать, что левватиниб имеет более короткий период полувыведения (28 ч) и вводится ежедневно [2]. Временная отмена левватиниба может рассматриваться как первая опция коррекции НЯ для определения возможности достижения клинического результата. В случае отсутствия клини-

ческого улучшения следует оценить вероятность иоНЯ. Согласно инструкции к пембролизумабу, известные иоНЯ включают пневмонит, колит, гепатит, эндокринопатии, нефрит с нарушением функции почек, дерматологические заболевания и отторжение трансплантата солидных органов [4]. Если описанные в настоящей статье НЯ считаются связанными с пембролизумабом, а также в случае известных иоНЯ, врачу следует обратиться к инструкции к пембролизумабу для определения соответствующих стратегий лечения. При колите такие препараты, как инфликсимаб или ведолизумаб, могут быть использованы в дополнение или вместо кортикостероидов в зависимости от рекомендаций каждой клиники. В некоторых случаях тяжелые НЯ могут потребовать временной отмены как исследуемых препаратов, так и начала приема сопутствующих препаратов.

Текущий анализ данных исследования CLEAR продемонстрировал, что спектр НЯ у пациентов, получавших комбинацию левватиниба с пембролизумабом, соответствовал таковому каждого из 2 препаратов, применяемых в монорежиме. Медиана времени до первого появления основных НЯ не превышала 5 мес (примерно 20 нед) с момента начала лечения. Тем не менее клиницисты должны проявлять бдительность при мониторинге НЯ на протяжении всего лечения.

Заключение

Тщательное наблюдение за пациентами, получающими комбинацию левватиниба с пембролизумабом, имеет решающее значение, поскольку НЯ могут развиваться в любое время, но могут быть купированы с помощью дополнительной медикаментозной терапии, если их своевременно диагностировать. Команда клиницистов, ведущая пациента с ПКР, получающего комбинацию левватиниба с пембролизумабом, играет решающую роль в выявлении и лечении НЯ. Своевременное лечение НЯ потенциально может сократить время прерывания лечения и/или снижения дозы левватиниба и позволить пациентам продолжать получать терапию.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. Lenvima® (lenvatinib) [prescribing information]. Nutley, NJ, USA: Eisai Inc., 2021.
3. Kispilx 4 mg and 10 mg hard capsules [summary of product characteristics]. Frankfurt am Main, Germany: Eisai GmbH, 2021.
4. Keytruda® (pembrolizumab) [prescribing information]. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., Inc., 2022.
5. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for industry: adverse reactions section of labeling for human prescription drug and biological products – content and format 2006. Accessed June 1, 2022. Available at: <https://www.fda.gov/media/72139/download>.
6. Sher A.F., Golshani G.M., Wu S. Fatal adverse events associated with pembrolizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Cancer Invest* 2020;38(2):130–8. DOI: 10.1080/07357907.2020.1721521
7. Hattersley R., Nana M., Lansdown A.J. Endocrine complications of immunotherapies: a review. *Clin Med (Lond)* 2021;21(2):e212–22. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0827
8. Opdivo® (nivolumab) [prescribing information]. Princeton, NJ, USA: Bristol Myers Squibb Company, 2022.
9. Yervoy® (ipilimumab) [prescribing information]. Princeton, NJ, USA: Bristol Myers Squibb Company, 2022.
10. Inlyta® (axitinib) [prescribing information]. New York, NY, USA: Pfizer Labs, 2020.
11. Bavencio® (avelumab) [prescribing information]. Rockland, MA, USA: EMD Serono, Inc., 2022.
12. 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(12):1116–27. DOI: 10.1056/nejmoa1816714

13. 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(9):829–41. DOI: 10.1056/nejmoa2026982
14. 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(14):1277–90. DOI: 10.1056/NEJMoa1712126
15. 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(12):1103–15. DOI: 10.1056/nejmoa1816047
16. Bianchi L., Rossi L., Tomao F. et al. Thyroid dysfunction and tyrosine kinase inhibitors in renal cell carcinoma. *Endocr Relat Cancer* 2013;20(5):R233–45. DOI: 10.1530/erc-13-0201
17. Rizzo A., Mollica V., Santoni M. et al. Risk of selected gastrointestinal toxicities in metastatic renal cell carcinoma patients treated with immuno-TKI combinations: a meta-analysis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2021;15(10):1225–32. DOI: 10.1080/1474124.2021.1948328
18. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib *versus* placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30. DOI: 10.1056/nejmoa1406470
19. Kudo M., Finn R.S., Qin S. et al. Lenvatinib *versus* sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1
20. Makker V., Colombo N., Casado Herráez A. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437–48. DOI: 10.1056/nejmoa2108330
21. Motzer R.J., Hutson T.E., Glen H. et al. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473–82. DOI: 10.1016/s1470-2045(15)00290-9
22. Motzer R.J., Taylor M.H., Evans T.R.J. et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022;22(4):383–400. DOI: 10.1080/14737140.2022.2039123

Благодарность

Мы хотели бы отметить вклад и усилия Jodi McKenzie, Kalgi Mody и Chinyere Okpara, сотрудников Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США). Помощь в написании статьи была оказана Swati Khare, доктором философии из Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США). Ранее материалы были частично представлены в виде стендового доклада на Международном симпозиуме по раку почки (IKCS) 5–6 ноября 2021 г. (Остин, Техас, США).

Вклад авторов

R. Motzer, R.F. Perini, R. Xie, U. Vapat: разработка концепции и дизайна исследования, предоставление материалов исследования или данных пациентов, сбор и/или агрегирование данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи;
S. George, J.R. Merchan, T.E. Hutson, X. Song, J. Puente: предоставление материалов исследования или данных пациентов, сбор и/или агрегирование данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи.

Конфликт интересов

R. Motzer: финансирование исследований от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck, Pfizer и Aveo Pharmaceuticals; консультант AstraZeneca, Aveo Pharmaceuticals, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis, Pfizer и Takeda.
S. George: финансирование исследований от Pfizer, Merck, Agensys, Novartis, Bristol Myers Squibb, Bayer, Eisai, Seattle Genetics/Astellas, Calithera Biosciences, Corvus Pharmaceuticals, Surface Oncology, Exelixis, Aravive, Aveo и Gilead Sciences; консультант Bristol Myers Squibb, Bayer, Pfizer, Exelixis, Corvus Pharmaceuticals, Sanofi, EMD Serono, Seattle Genetics/Astellas, Eisai, Merck, Aveo и QED Therapeutics.
J.R. Merchan: финансирование исследований от Corvus Pharmaceuticals, Eisai, Genentech/Roche, Lilly, Merck, Novartis, Peloton Therapeutics, Pfizer, Replimune, Seattle Genetics/Astellas, Sillajen, Tizona Therapeutics, Tocagen, Vyriad; консультант или советник Exelixis.
T.E. Hutson: финансирование исследований от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Pfizer; консультант или советник Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer; получение гонораров от Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis, Pfizer; спикер Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Pfizer.
X. Song: сотрудник Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компании Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США).
R.F. Perini: сотрудник Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компании Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США).
R. Xie: сотрудник Eisai Inc.
U. Vapat: бывший сотрудник Eisai Inc.
J. Puente: финансирование исследований от Astellas Pharma, Pfizer; консультант или советник Pfizer, Astellas Pharma, Janssen-Cilag, Merck Sharp & Dohme, Bayer, Roche, Bristol Myers Squibb, Clovis Oncology, Ipsen, Eisai, Sanofi; получение гонораров от Pfizer, Bristol Myers Squibb, Ipsen, AstraZeneca, Roche, MSD Oncology, Janssen-Cilag, Astellas Pharma, EUSA Pharma, Eisai, Pierre Fabre, Sanofi, Bayer; покрытие проезда/проживания/расходов от Pfizer, Roche, Janssen-Cilag, Bristol Myers Squibb, MSD Oncology.

Финансирование

Данное исследование финансировалось Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компанией Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Авторы имели полный доступ к данным и участвовали в окончательном утверждении и решении о представлении рукописи для публикации.

Доступность данных

В настоящее время данные недоступны для совместного использования, поскольку они являются коммерчески конфиденциальными. Тем не менее Eisai Inc. рассмотрит письменные запросы о предоставлении данных в индивидуальном порядке. R. Motzer (первый автор и контактное лицо) подтверждает, что у него был полный доступ ко всем данным исследования, и берет на себя ответственность за целостность данных и точность их анализа.

Дополнительные материалы

Дополнительные материалы доступны на сайте журнала Oncologist по: <https://doi.org/10.1093/oncolo/oyac269>.