

# Сравнение комбинации ленватиниба и пембролизумаба с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: оценка выживаемости по степени ответа опухоли и эффективности лечения по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки. Анализ результатов рандомизированного исследования III фазы CLEAR\*

V. Grünwald<sup>1</sup>, T. Powles<sup>2</sup>, E. Kopyltsov<sup>3</sup>, V. Kozlov<sup>4</sup>, T. Alonso-Gordoa<sup>5</sup>, M. Eto<sup>6</sup>, T. Hutson<sup>7</sup>, R. Motzer<sup>8</sup>, E. Winquist<sup>9</sup>, P. Maroto<sup>10</sup>, B. Keam<sup>11</sup>, G. Procopio<sup>12</sup>, S. Wong<sup>13</sup>, B. Melichar<sup>14</sup>, F. Rolland<sup>15</sup>, M. Oya<sup>16</sup>, K. Rodriguez-Lopez<sup>17</sup>, K. Saito<sup>18</sup>, J. McKenzie<sup>18</sup>, C. Porta<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Genitourinary Oncology, Clinic for Urology, Clinic for Medical Oncology, University Hospital Essen; Эссен, Германия;

<sup>2</sup>The Royal Free NHS; Лондон, Англия, Великобритания;

<sup>3</sup>БУЗ ОО «Клинический онкологический диспансер»; Омск, Россия;

<sup>4</sup>ГБУЗ НО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер»; Новосибирск, Россия;

<sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; Мадрид, Испания;

<sup>6</sup>Kyushu University; Фукуока, Япония;

<sup>7</sup>Texas Oncology; Даллас, Техас, США;

<sup>8</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, Нью-Йорк, США;

<sup>9</sup>University of Western Ontario; Лондон, Онтарио, Канада;

<sup>10</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Барселона, Испания;

<sup>11</sup>Seoul National University Hospital; Сеул, Республика Корея;

<sup>12</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; Милан, Италия;

<sup>13</sup>Western Health; Виктория, Австралия;

<sup>14</sup>Palacky University Medical School and Teaching Hospital; Оломоуц, Чешская Республика;

<sup>15</sup>Centre René Gauducheau Centre de Lutte Contre Le Cancer Nantes; Сент-Эрлен, Франция;

<sup>16</sup>Keio University School of Medicine; Токио, Япония;

<sup>17</sup>Merck & Co., Inc.; Рауэй, Нью-Джерси, США;

<sup>18</sup>Eisai Inc.; Натли, Нью-Джерси, США;

<sup>19</sup>University of Bari 'A. Moro'; Бари, Италия

**Контакты:** Viktor Grünwald [Viktor.Gruenwald@uk-essen.de](mailto:Viktor.Gruenwald@uk-essen.de)

**Введение.** Степень уменьшения размера опухолевых очагов считается важным предиктором выживаемости пациентов с распространенным/метастатическим почечно-клеточным раком (ПКР), который характеризуются низкими показателями выживаемости.

**Цель исследования** – провести предварительный анализ общей выживаемости (ОВ) в зависимости от ответа опухоли на терапию к 6 мес, а также оценить эффективность лечения и выживаемость в конкретных подгруппах.

**Дизайн исследования, учреждения и участники.** CLEAR является открытым многоцентровым рандомизированным исследованием III фазы по оценке эффективности терапии 1-й линии среди пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР.

**Группы лечения.** Пациенты были рандомизированы в 1 из 3 групп в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали ленватиниб в дозе 20 мг перорально 1 раз в день и пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые

\*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Grünwald V., Powles T., Kopyltsov E. et al. Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study. Доступно по: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.

3 нед. Пациенты 2-й группы получали леватиниб и эверолимус (не включены в анализ). Пациенты 3-й группы получали сунитиниб в дозе 50 мг перорально 1 раз в день (4 нед терапии/2 нед перерыв).

**Конечные точки и статистический анализ.** Для оценки ассоциации ОВ со степенью уменьшения размера опухоли, а также с прогрессированием заболевания к 6 мес использовали этапный анализ. Оценивали выживаемость без прогрессирования, продолжительность ответа на терапию и частоту объективного ответа в подгруппах в зависимости от прогноза по классификации Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC), а также от наличия поражений почек. Эффективность оценивалась независимой комиссией по Критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версии 1.1.

**Результаты и ограничения.** Этапный анализ в подгруппах по степени уменьшения размера опухолевых очагов показал, что у пациентов, получавших комбинацию леватиниба с пембролизумабом, у которых к 6 мес наблюдался полный ответ либо уменьшение размера опухоли >75 %, 2-летняя ОВ достигала 91,7 %. Этапный анализ в подгруппах по прогрессированию заболевания показал, что у пациентов без прогрессии опухоли к 6 мес вероятность смерти была ниже в обеих группах лечения. У пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC, получавших комбинацию леватиниба с пембролизумабом, отмечались более высокие показатели выживаемости без прогрессирования (медиана 22,1 мес против 5,9 мес) и частота объективного ответа (72,4 % против 28,8 %) по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб. Аналогично результаты анализа в подгруппах пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC, а также пациентов с наличием/отсутствием поражений почек указывают на большую эффективность комбинации леватиниба с пембролизумабом. Ограничения данного исследования заключаются в том, что его результаты предварительны и не подкреплены достаточной статистической мощностью.

**Заключение.** Комбинация леватиниба с пембролизумабом продемонстрировала более высокую эффективность по сравнению с сунитинибом у пациентов с распространенным ПКР. Этапный анализ показал, что ответ опухоли на терапию в точке 6 мес коррелировал с более длительной ОВ.

**Краткое описание.** В данной статье по результатам исследования CLEAR проанализирована выживаемость пациентов с распространенным ПКР, а также ответ на терапию в целом у пациентов определенных групп. Пациентам назначали циклы лечения, которые включали либо леватиниб в дозе 20 мг/сут и пембролизумаб в дозе 200 мг каждые 3 нед, либо сунитиниб в дозе 50 мг/сут в течение 4 нед с перерывом 2 нед. Пациенты, у которых наблюдался полный ответ на терапию либо уменьшение опухоли более чем на 75 % в течение 6 мес после начала лечения комбинацией леватиниба с пембролизумабом, имели большую выживаемость, чем пациенты с менее значительным уменьшением размера опухоли. Кроме этого, мы установили, что у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом по шкале IMDC отмечались более высокие показатели выживаемости без прогрессирования заболевания при применении комбинации леватиниба с пембролизумабом, чем при использовании сунитиниба.

**Ключевые слова:** леватиниб, пембролизумаб, сунитиниб, степень ответа, почечно-клеточный рак

**Для цитирования:** Grünwald V., Powles T., Kopyltsov E. и др. Сравнение комбинации леватиниба и пембролизумаба с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком: оценка выживаемости по степени ответа опухоли и эффективности лечения по критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки. Анализ результатов рандомизированного исследования III фазы CLEAR. Онкоурология 2023;19(4):32–43. DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-32-43>

## Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study

V. Grünwald<sup>1</sup>, T. Powles<sup>2</sup>, E. Kopyltsov<sup>3</sup>, V. Kozlov<sup>4</sup>, T. Alonso-Gordoa<sup>5</sup>, M. Eto<sup>6</sup>, T. Hutson<sup>7</sup>, R. Motzer<sup>8</sup>, E. Winquist<sup>9</sup>, P. Maroto<sup>10</sup>, B. Keam<sup>11</sup>, G. Procopio<sup>12</sup>, S. Wong<sup>13</sup>, B. Melichar<sup>14</sup>, F. Rolland<sup>15</sup>, M. Oya<sup>16</sup>, K. Rodriguez-Lopez<sup>17</sup>, K. Saito<sup>18</sup>, J. McKenzie<sup>18</sup>, C. Porta<sup>19</sup>

<sup>1</sup>Interdisciplinary Genitourinary Oncology, Clinic for Urology, Clinic for Medical Oncology, University Hospital Essen; Essen, Germany;

<sup>2</sup>The Royal Free NHS; London, England, UK;

<sup>3</sup>State Institution of Healthcare “Regional Clinical Oncology Dispensary”, Omsk, Russia;

<sup>4</sup>State Budgetary Health Care Institution “Novosibirsk Regional Clinical Oncology Dispensary”, Novosibirsk, Russia;

<sup>5</sup>Hospital Universitario Ramón y Cajal; Madrid, Spain;

<sup>6</sup>Kyushu University; Fukuoka, Japan;

<sup>7</sup>Texas Oncology; Dallas, TX, USA;

<sup>8</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center; New York, NY, USA;

<sup>9</sup>Hospital de la Santa Creu i Sant Pau; Barcelona, Spain;

<sup>10</sup>Seoul National University Hospital; Seoul, Republic of Korea;

<sup>12</sup>Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori di Milano; Milan, Italy;

<sup>13</sup>Western Health; VIC, Australia;

<sup>14</sup>Palacky University Medical School and Teaching Hospital; Olomouc, Czech Republic;

<sup>15</sup>Centre René Gauducheau Centre de Lutte Contre Le Cancer Nantes; Saint-Herblain, France;

<sup>16</sup>Keio University School of Medicine; Tokyo, Japan;

<sup>17</sup>Merck & Co., Inc.; Rahway, NJ, USA;

<sup>18</sup>Eisai Inc.; Nutley, NJ, USA;

<sup>19</sup>University of Bari 'A. Moro'; Bari, Italy

**Contacts:** Viktor Grünwald [Viktor.Gruenwald@uk-essen.de](mailto:Viktor.Gruenwald@uk-essen.de)

**Background:** The extent of tumor shrinkage has been deemed a predictor of survival for advanced/metastatic renal cell carcinoma (RCC), a disease with historically poor survival.

**Objective:** To perform an exploratory analysis of overall survival (OS) by tumor response by 6 mo, and to assess the efficacy and survival outcomes in specific subgroups.

**Design, setting, and participants:** CLEAR was an open-label, multicenter, randomized, phase 3 trial of first-line treatment of advanced clear cell RCC.

**Intervention:** Patients were randomized 1:1:1 to lenvatinib 20mg orally daily with pembrolizumab 200 mg intravenously once every 3 wk, lenvatinib plus everolimus (not included in this analysis), or sunitinib 50 mg orally daily for 4 wk on treatment/2 wk of no treatment.

**Outcome measurements and statistical analysis:** Landmark analyses were conducted to assess the association of OS with tumor shrinkage and progressive disease status by 6 mo. Progression-free survival, duration of response, and objective response rate (ORR) were analyzed by the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (IMDC) risk subgroup and by the presence of target kidney lesions. Efficacy was assessed by an independent review committee as per Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

**Results and limitations:** Landmark analyses by tumor shrinkage showed that patients enrolled to lenvatinib plus pembrolizumab arm with a confirmed complete response or >75 % target-lesion reduction by 6 mo had a 24-mo OS probability of 91.7 %. A landmark analysis by disease progression showed that patients with no progression by 6 mo had lower probabilities of death in both arms. Patients with an IMDC risk classification of intermediate/poor had longer median progression-free survival (22.1 vs 5.9 mo) and a higher ORR (72.4 % vs 28.8 %) with lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib. Similarly, results favored lenvatinib plus pembrolizumab in IMDC-favorable patients and those with/without target kidney lesions. Limitations of the study are that results were exploratory and not powered/stratified.

**Conclusions:** Lenvatinib plus pembrolizumab showed improved efficacy *versus* sunitinib for patients with advanced RCC; landmark analyses showed that tumor response by 6 mo correlated with longer OS.

**Patient summary:** In this report of the CLEAR trial, we explored the survival of patients with advanced renal cell carcinoma by assessing how well they initially responded to treatment. We also explored how certain groups of patients responded to treatment overall. Patients were assigned to cycles of either lenvatinib 20 mg daily plus pembrolizumab 200 mg every 3 wk or sunitinib 50 mg daily for 4 wk (followed by a 2-wk break). Patients who either had a "complete response" or had their tumors shrunk by >75 % within 6 mo after starting treatment with lenvatinib plus pembrolizumab had better survival than those with less tumor reduction by 6 mo. Additionally, patients who had more severe disease (as per the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium) at the start of study treatment survived for longer without disease progression with lenvatinib plus pembrolizumab than with sunitinib.

**Keywords:** lenvatinib, pembrolizumab, sunitinib, depth of response, renal cell carcinoma

**For citation:** Grünwald V., Powles T., Kopyltsov E. et al. Survival by depth of response and efficacy by International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Subgroup with lenvatinib plus pembrolizumab *versus* sunitinib in advanced renal cell carcinoma: analysis of the phase 3 randomized CLEAR study. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2023;19(4):32–43. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9776-2023-19-4-32-43>

## Введение

Рак почки является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в развитых странах мира. На его долю приходилось около 4 % всех впервые выявленных случаев рака в США в 2021 г. и 3,2 % впервые выявленных случаев рака в Европе в 2020 г. [1, 2]. Преобладающим гистологическим типом данной опухоли является светлоклеточный почечно-клеточный рак (ПКР) [3]. Примерно у трети всех

пациентов диагностируют распространенные или метастатические формы ПКР, которые, как правило, ассоциированы с низкой выживаемостью (12 % в течение 5 лет) [3, 4]. Несмотря на достаточно высокую эффективность ингибиторов тирозинкиназы рецептора фактора роста эндотелия сосудов, применяемых в качестве 1-й линии терапии при прогрессирующем ПКР, развитие резистентности к ним остается препятствием для достижения долгосрочной выживаемости [5, 6].

Комбинированные схемы лечения, включающие ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) (ниволумаб + ипилиумаб) или ИКТ + ингибиторы тирозинкиназы (пембролизумаб (или авелумаб) + акситиниб, пембролизумаб + ленватиниб и ниволумаб + кабозантиниб), продемонстрировали лучшие результаты, чем монотерапия сунитинибом у пациентов с распространенным/метастатическим ПКР [7–12]. Недавно эти схемы лечения, основанные на применении ИКТ, были одобрены в качестве стандартных [13–15].

Ленватиниб является многоцелевым ингибитором тирозинкиназы, который у пациентов с прогрессирующим ПКР продемонстрировал высокую эффективность в монорежиме или в сочетании с эверолимусом после 1 цикла предшествующей антиангиогенной терапии [16, 17]. Пембролизумаб также показал себя как многообещающий препарат для монотерапии 1-й линии при распространенном ПКР [18, 19]. Комбинация ленватиниба с пембролизумабом доказала свою эффективность в качестве терапии последующей линии в исследовании фазы Ib/II у пациентов с метастатическим ПКР (исследование 111/KEYNOTE-146) [20].

В многоцентровом открытом рандомизированном исследовании III фазы CLEAR оценивали эффективность и безопасность ленватиниба в сочетании с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии у пациентов с распространенным ПКР [9]. В данном исследовании комбинация ленватиниба с пембролизумабом продемонстрировала высокую эффективность; наблюдались значимо лучшие показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП), общей выживаемости (ОВ) и частоты объективного ответа (ЧОО) по сравнению с сунитинибом. Следует также отметить, что число пациентов, достигших полного ответа (ПО), было заметно больше в группе ленватиниба с пембролизумабом, чем в группе сунитиниба.

Поскольку степень уменьшения размера опухоли является важным прогностическим фактором у пациентов с метастатическим ПКР [21], мы анализировали взаимосвязь между ОВ и степенью ответа опухоли (максимальное уменьшение ее размера от исходного уровня в сумме диаметров поражений), а также между ОВ и подтвержденным ПО (учитывая наилучший ответ). Кроме этого, мы изучили эффективность в соответствии с выбранными подгруппами (подгруппами риска по классификации Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC) и подгруппами пациентов с наличием или отсутствием поражения почек на исходном этапе) среди пациентов, рандомизированных для получения комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом.

## Материалы и методы

### Дизайн исследования и пациенты

Дизайн и протокол исследования CLEAR были опубликованы ранее [9]. Пациенты были рандомизированы в 1 из 3 групп в соотношении 1:1:1. Пациенты 1-й группы получали ленватиниб в дозе 20 мг перорально 1 раз в день и пембролизумаб в дозе 200 мг внутривенно каждые 3 нед; пациенты 2-й группы — ленватиниб в дозе 18 мг и эверолимус в дозе 5 мг перорально 1 раз в день; пациенты 3-й группы — сунитиниб в дозе 50 мг перорально 1 раз в день (4 нед терапии/2 нед перерыв). В исследование включали пациентов с распространенным ПКР со светлоклеточным компонентом, ранее не получавших лечение, с наличием как минимум 1 измеримого опухолевого очага по Критериям оценки ответа солидных опухолей (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST) версии 1.1, со статусом Карновского не менее 70 %, адекватно контролируемым артериальным давлением и адекватной функцией внутренних органов. При рандомизации учитывали географический регион проживания (регион 1 — Западная Европа и Северная Америка; регион 2 — остальные страны мира) и прогностическую группу риска (благоприятного, промежуточного, неблагоприятного) по классификации Мемориального онкологического центра им. Слоуна—Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC).

### Конечные точки исследования CLEAR

В качестве первичной конечной точки в исследовании CLEAR была выбрана ВБП, оцениваемая независимой комиссией (НК) в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. Вторичные конечные точки включали ОВ, ЧОО, связанное со здоровьем качество жизни и безопасность [9, 22].

### Предварительный анализ

Использован post-hoc анализ через 6 и 9 мес для оценки связи уменьшения размера опухоли с ОВ, а также post-hoc анализ через 6 мес для выявления взаимосвязи между прогрессированием заболевания и ОВ. Также проводили этапный (landmark) анализ выживаемости после фиксированных временных точек, а у пациентов в группе риска в этих точках данные представляли как время с момента рандомизации. В этапном анализе степень уменьшения размера опухоли оценивали на момент перед конкретной временной точкой. Анализ ВБП, ЧОО, длительности ответа и ОВ в подгруппах основывался на определении прогноза риска по шкале IMDC (промежуточный, неблагоприятный или благоприятный), а также наличия или отсутствия целевого очага поражения в почках по результатам оценки НК на момент включения в исследование в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом и группе сунитиниба. Важно отметить, что в текущем



исследовании в первую очередь учитывали группу риска по шкале IMDC, а не MSKCC, чтобы результаты можно было сопоставить с данными существующих исследований, в которых изучались комбинации ИКТ для лечения ПКР [7, 8, 15]. Максимальное уменьшение размера опухоли по сравнению с исходным уровнем оценивали без предварительной нефрэктомии в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом и группе сунитиниба. Дополнительно был проведен post-hoc анализ для характеристики пациентов с подтвержденным ПО либо с близким к полному ответом (уменьшение размера опухоли более чем на 75 %). Анализ эффективности, включая оценку ответа на терапию и ВБП, проводился специалистами НК в соответствии с критериями RECIST версии 1.1. В анализ эффективности включались все рандомизированные пациенты, а в этапный анализ — все пациенты, дожившие до соответствующей временной точки. Изучение максимального уменьшения размера опухоли проводили среди пациентов, у которых имелись соответствующие данные на момент включения, а также в одной или более последующих точках.

### Статистический анализ

В текущем исследовании для post-hoc анализа применяли те же статистические методы, что и в исследовании CLEAR [9] для анализа эффективности. Дополнительные подробности статистического анализа доступны в Приложении\*.

## Результаты

### Исходные демографические и клинические характеристики пациентов

В период с 13 октября 2016 г. по 24 июля 2019 г. 1417 пациентов прошли скрининг, 1069 из них были случайным образом распределены в 1 из 3 групп лечения в рамках исследования CLEAR; диаграмма CONSORT была опубликована ранее [9]. Из 1069 пациентов 355 вошли в группу комбинации ленватиниба с пембролизумабом, 357 — в группу сунитиниба. Исходные характеристики пациентов в CLEAR, включая распространенность, количество и размер опухолевых очагов, не различались достоверно между группами лечения (Приложение, табл. 1\*). Медиана времени наблюдения составила 26,6 мес [9].

### Этапный анализ общей выживаемости

Этапный анализ ОБ в зависимости от оценки ответа опухоли в 6 мес показал, что у 12,4 % ( $n = 44$ ) пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом и у 4,5 % ( $n = 16$ ) пациентов группы сунитиниба был достигнут подтвержденный ПО или уменьшение размера опухоли на 75 % и более. Двухгодичная ОБ составила 100 % (95 % доверительный интервал (ДИ) не оценивался (НО)—НО) среди пациентов с подтвержденным ПО к 6 мес и 91,7 % (95 % ДИ 53,9–98,8 %) среди пациентов с уменьшением размера опухоли >75...<100 и 100 % к 6 мес в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом (рис. 1). Этапный анализ ОБ в зависимости

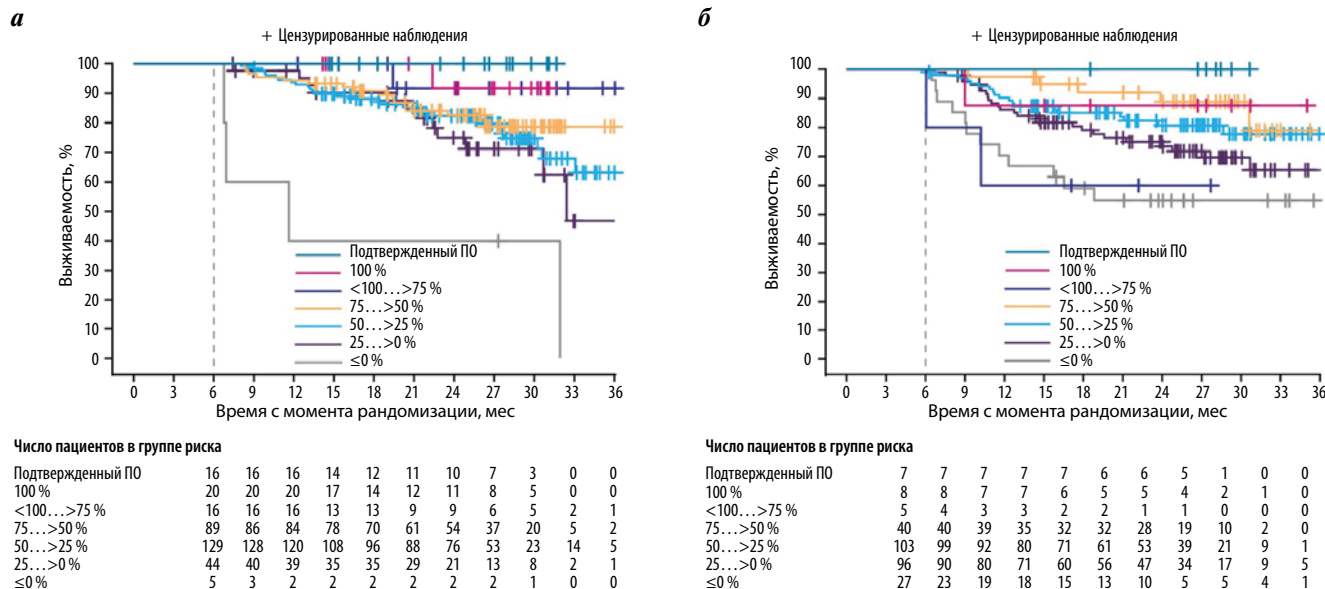


Рис. 1. Этапный анализ общей выживаемости через 6 мес по степени ответа на терапию в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1), которые оценивались независимой комиссией в группах комбинации ленватиниба с пембролизумабом (а) и сунитиниба (б). ПО — полный ответ

\*Здесь и далее по тексту: доступно по <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.

от оценки ответа опухоли в 6 мес показал, что в группе сунитиниба 2-годовая ОВ составила 100 % (95 % ДИ НО–НО) среди пациентов с подтвержденным ПО, 87,5 % (95 % ДИ 38,7–98,1 %) среди пациентов со 100 % уменьшением целевого опухолевого очага и 60,0 % (95 % ДИ 12,6–88,2 %) среди пациентов с уменьшением опухолевого очага >75...<100 %. Однако следует отметить, что у небольшого числа пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом ( $n = 5$ ) снижения размера опухоли не наблюдалось, а у 13 пациентов группы сунитиниба зафиксировано снижение размера опухоли на >75 % к 6 мес (см. рис. 1), что ограничивало анализ в этих небольших подгруппах.

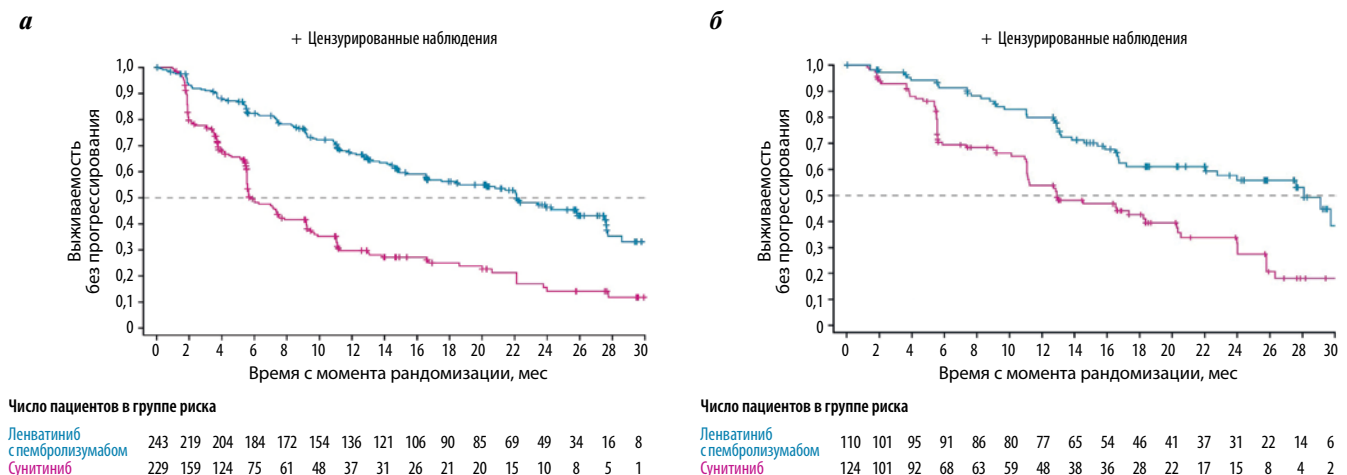
Этапный анализ ОВ в зависимости от оценки ответа опухоли в 9 мес показал, что у 18,0 % ( $n = 64$ ) пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом и у 5,3 % ( $n = 19$ ) пациентов группы сунитиниба был достигнут подтвержденный ПО или уменьшение размера опухоли на 75 % и более. Результаты, наблюдаемые в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом, были аналогичны таковым в точке 6 мес (Приложение, рис. 1\*). Проведение этапного анализа в точке 9 мес в группе сунитиниба было крайне затруднительным из-за небольшого числа пациентов, особенно в подгруппе с уменьшением опухолевого очага на >75...<100 % ( $n = 3$ ; Приложение, рис. 1\*). Результаты этапного анализа ОВ по прогрессированию заболевания в точке 6 мес представлены в табл. 2 и 3 Приложения\*.

#### Анализ эффективности в подгруппах по категории риска IMDC

Результаты оценки ВБП свидетельствовали в пользу большей эффективности комбинации ленватиниба

с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом как среди пациентов подгруппы промежуточного/неблагоприятного прогноза по шкале IMDC (медиана ВБП 22,1 мес (95 % ДИ 16,6–27,6 мес) против 5,9 мес (95 % ДИ 5,6–7,5 мес); отношение рисков (ОР) 0,36; 95 % ДИ 0,28–0,47), так и среди пациентов подгруппы благоприятного прогноза по IMDC (медиана ВБП 28,1 мес (95 % ДИ 22,0–НО мес) против 12,9 мес (95 % ДИ 11,1–18,4 мес); ОР 0,41; 95 % ДИ 0,28–0,62) (рис. 2 и Приложение, табл. 4\*) [9]. Аналогичные результаты были получены в подгруппах промежуточного и неблагоприятного прогноза по отдельности (Приложение, табл. 4\*) [9]. Анализ ОВ также показал преимущество комбинации ленватиниба с пембролизумабом перед сунитинибом среди пациентов подгруппы промежуточного/неблагоприятного прогноза по IMDC (медиана не достигнута (НД) для обеих групп; ОР 0,58; 95 % ДИ 0,42–0,80). В подгруппе благоприятного прогноза по IMDC (медиана НД для обеих групп; ОР 1,15; 95 % ДИ 0,55–2,40) небольшое количество наблюдаемых событий (14 умерших в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом; 15 умерших в группе сунитиниба) препятствовало оценке ОВ (Приложение, табл. 4\*) [9]. В подгруппе как промежуточного, так и неблагоприятного прогноза по IMDC показатели ОВ свидетельствовали в пользу большей эффективности комбинации ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом (Приложение, табл. 4\*) [9].

Данные по ЧОО свидетельствовали в пользу большей эффективности лечения комбинацией ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом как в подгруппе промежуточного/неблагоприятного прогноза по IMDC (72,4 % против 28,8 %; отношение шансов 6,60; 95 % ДИ 4,39–9,90), так и в подгруппе благоприят-



**Рис. 2.** Кривые Каплана–Майера, демонстрирующие выживаемость без прогрессирования по оценке независимой комиссии в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1) в подгруппах промежуточного/неблагоприятного (а) и благоприятного (б) прогноза по IMDC. Прогноз IMDC было невозможно оценить для 2 пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а также для 4 пациентов группы сунитиниба. IMDC — Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium)

Сводные данные об ответе опухоли на терапию по подгруппам риска IMDC по оценке независимой комиссии в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1)

Параметр	Промежуточный/неблагоприятный прогноз по IMDC <sup>1</sup>		Благоприятный прогноз по IMDC <sup>1</sup>		Промежуточный прогноз по IMDC <sup>1</sup>		Неблагоприятный прогноз по IMDC <sup>1</sup>		Все рандомизированные пациенты [9]	
	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 243)	Сунитиниб (n = 229)	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 110)	Сунитиниб (n = 124)	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 210)	Сунитиниб (n = 192)	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 33)	Сунитиниб (n = 37)	Ленватиниб с пембролизумабом (n = 355)	Сунитиниб (n = 357)
Наилучший общий ответ, n (%):										
ПО	34 (14,0)	9 (3,9)	23 (20,9)	6 (4,8)	32 (15,2)	9 (4,7)	2 (6,1)	0	57 (16,1)	15 (4,2)
ЧО	142 (58,4)	57 (24,9)	52 (47,3)	57 (46,0)	121 (57,6)	52 (27,1)	21 (63,6)	5 (13,5)	195 (54,9)	114 (31,9)
СЗ	40 (16,5)	93 (40,6)	28 (25,5)	41 (33,1)	34 (16,2)	78 (40,6)	6 (18,2)	15 (40,5)	68 (19,2)	136 (38,1)
ПЗ	15 (6,2)	42 (18,3)	3 (2,7)	8 (6,5)	12 (5,7)	33 (17,2)	3 (9,1)	9 (24,3)	19 (5,4)	50 (14,0)
неизвестно/невозможно оценить	12 (4,9)	28 (12,2)	4 (3,6)	12 (9,7)	11 (5,2)	20 (10,4)	1 (3,0)	8 (21,6)	16 (4,5)	42 (11,8)
Частота объективного ответа (ПО + ЧО), n (%)	176 (72,4)	66 (28,8)	75 (68,2)	63 (50,8)	153 (72,9)	61 (31,8)	23 (69,7)	5 (13,5)	252 (71,0)	129 (36,1)
95 % ДИ <sup>2</sup>	66,8–78,0	23,0–34,7	59,5–76,9	42,0–59,6	66,8–78,9	25,2–38,4	54,0–85,4	2,5–24,5	66,3–75,7	31,2–41,1
Ленватиниб с пембролизумабом против сунитиниба:										
разница, %	43,6	–	17,4	–	41,1	–	56,2	–	34,9	–
(95 % ДИ)	(35,5–51,7)		(5,0–29,8)		(32,2–50,0)		(37,0–75,3)		(28,0–41,7)	
отношение шансов <sup>3</sup>	6,60	–	2,00	–	6,01	–	11,19	–	4,35	–
(95 % ДИ)	(4,39–9,90)		(1,17–3,42)		(3,88–9,32)		(3,37–37,15)		(3,16–5,97)	
Медиана длительности ответа, мес	25,8	12,9	26,3	14,7	25,9	12,9	20,4	Не достигнута	25,8	14,6
95 % ДИ <sup>4</sup>	20,3–27,2	8,0–18,4	25,5–НО	9,3–19,0	20,2–НО	9,1–18,4	9,8–НО	2,6–НО	22,1–27,9	9,4–16,7
Пациенты с продолжающимся ответом на лечение на момент анализа среди всех с ПО, n (%)	29 (85,3)	5 (55,6)	18 (78,3)	3 (50,0)	27 (84,4)	5 (55,6)	2 (100)	0	47 (82,5)	8 (53,3)

<sup>1</sup> Прогноз по шкале IMDC было невозможно оценить для 2 пациентов группы комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а также для 4 пациентов группы сунитиниба.

<sup>2</sup> 95 % ДИ рассчитывали с использованием метода нормальной аппроксимации.

<sup>3</sup> Отношение шансов рассчитывали с помощью метода Кохрана—Мантеля—Хензеля с использованием коэффициентов стратификации IxRS.

<sup>4</sup> 95 % ДИ рассчитывали с помощью генерализованного метода Брукмейера и Кроули.

**Примечание.** IMDC — Международный консорциум по лечению метастатического рака почки (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium); ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ; СЗ — стабилизация заболевания; ПЗ — прогрессирование заболевания; ДИ — доверительный интервал; НО — невозможно оценить.

ного прогноза по IMDC (68,2 % против 50,8 %; отношение шансов 2,00; 95 % ДИ 1,17–3,42) (см. таблицу). ПО при применении комбинации лenvатиниба и пембролизумаба был достигнут у 14,0 и 20,9 % пациентов подгрупп промежуточного/неблагоприятного и благоприятного прогноза по IMDC соответственно, при использовании сунитиниба — у 3,9 и 4,8 % пациентов соответственно. Частота ПО была выше в группе комбинации лenvатиниба с пембролизумабом, чем в группе сунитиниба, независимо от подгруппы прогноза по IMDC (см. таблицу). Данные по ЧОО также свидетельствовали в пользу более высокой эффективности комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом среди пациентов подгрупп промежуточного прогноза по IMDC (72,9 % против 31,8 %; отношение шансов 6,01; 95 % ДИ 3,88–9,32) и неблагоприятного прогноза по IMDC (69,7 % против 13,5 %; отношение шансов 11,19; 95 % ДИ 3,37–37,15) (см. таблицу).

Уменьшение размера опухолевых очагов фиксировалось во всех подгруппах прогноза по IMDC, в обеих группах лечения (Приложение, рис. 2\*). В целом у пациентов, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, наблюдалось более значительное уменьшение размера опухоли, чем у пациентов группы сунитиниба (уменьшение на  $\geq 50$  %: 61,9 и 27,4 % соответственно) (Приложение, рис. 2\*). В подгруппе благоприятного прогноза по IMDC уменьшение размера целевого очага на  $\geq 50$  % наблюдалось у 71,3 % пациентов, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, и у 37,7 % пациентов группы сунитиниба (среди тех, у кого оценка была возможна). В подгруппе промежуточного прогноза по IMDC уменьшение размера целевого очага на  $\geq 50$  % зафик-

сировано у 59,5 % пациентов группы комбинации лenvатиниба с пембролизумабом и у 22,4 % пациентов группы сунитиниба. В подгруппе неблагоприятного прогноза по IMDC уменьшение размера целевого очага на  $\geq 50$  % выявлено у 51,6 % пациентов, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом, и у 19,2 % пациентов группы сунитиниба.

Аналогично медиана процентного снижения размера очага была выше в группе комбинации лenvатиниба с пембролизумабом (57,3 %), чем в группе сунитиниба (32,5 %). Схожая тенденция наблюдалась и в подгруппах в зависимости от прогноза по IMDC (благоприятный прогноз: 60,8 % против 40,5 %; промежуточный прогноз: 56,3 % против 31,1 %; неблагоприятный прогноз: 50,9 % против 17,9 %)

#### Эффективность в зависимости от наличия или отсутствия поражений почек на момент включения в исследование

У пациентов с наличием поражений почек исходно многие показатели свидетельствовали в пользу большей эффективности комбинации лenvатиниба с пембролизумабом по сравнению с сунитинибом, в том числе по показателям ВБП (медиана 22,1 мес (95 % ДИ 14,6–25,9 мес) против 7,5 мес (95 % ДИ 5,5–11,2 мес); ОР 0,40; 95 % ДИ 0,25–0,65) (рис. 3 и Приложение, табл. 5\*), ОВ (медиана НД против 30,7 мес; ОР 0,44; 95 % ДИ 0,26–0,77) и ЧОО (71,8 % против 27,0 %; отношение шансов 10,55; 95 % ДИ 4,54–24,52) (Приложение, табл. 5\*). Аналогичная картина наблюдалась и среди пациентов без поражений почек на начальном этапе при сравнении подгрупп, получавших комбинацию лenvатиниба с пембролизумабом или сунитиниб: медиана ВБП 25,8 мес против 9,4 мес (ОР

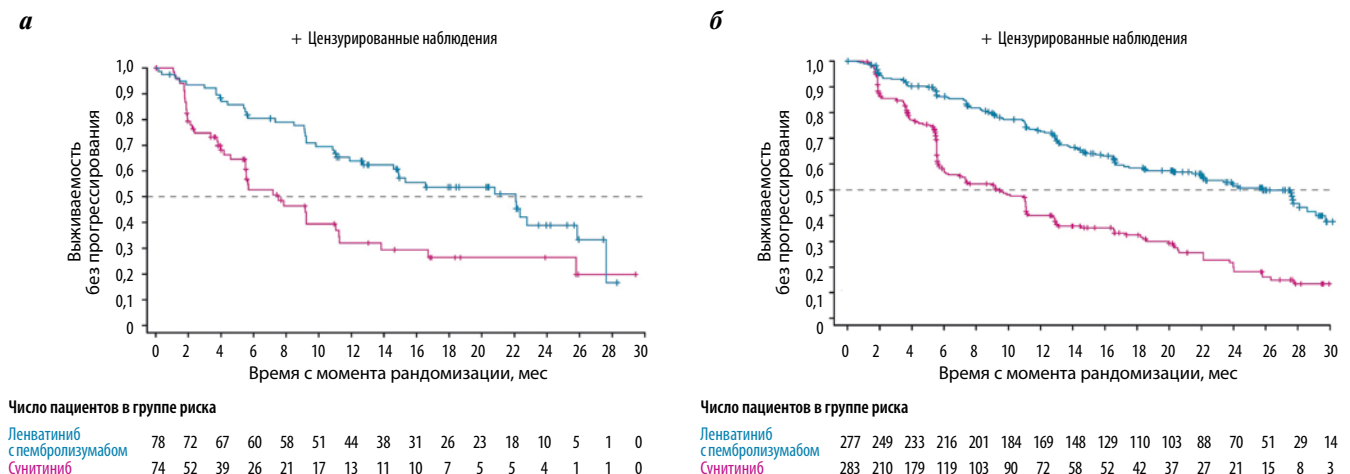


Рис. 3. Кривые Каплана–Майера, демонстрирующие выживаемость без прогрессирования по оценке независимой комиссии в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version, RECIST v1.1) в группах с наличием (а) и отсутствием (б) поражений почек



0,38; 95 % ДИ 0,30–0,49), медиана ОВ НД против НД (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,54–1,09) и ЧОО 70,8 % против 38,5 % (отношение шансов 3,78; 95 % ДИ 2,66–5,37) (см. рис. 3 и Приложение, табл. 5\*). При оценке общего процентного снижения размера опухолевых очагов установлено, что медиана данного показателя была выше в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом, чем в группе сунитиниба как у пациентов с наличием поражений почек (45,8 % против 19,6 %), так и у пациентов без поражений (61,2 % против 36,4 %).

Среди пациентов с изначально зафиксированным поражением почек и без предшествующей нефрэктомии у 56 больных, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, было проанализировано уменьшение размера опухоли по сравнению с исходными показателями. У всех этих больных зафиксировано хотя бы незначительное снижение размера опухолевых очагов, у 21,4 % ( $n = 12$ ) уменьшение размера составило  $\geq 50$  % (Приложение, рис. 3\*). Из 43 пациентов группы сунитиниба, для которых возможно было провести такой анализ, всего в 88,4 % ( $n = 38$ ) случаев продемонстрировано уменьшение размера опухоли, а в 7 % – уменьшение на  $\geq 50$  %.

#### Характеристики пациентов с ответом, близким к полному

В целом 114 (32,1 %) пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, а также 41 (11,5 %) пациент группы сунитиниба достигли подтвержденного ПО или близкого к нему ответа (уменьшение целевых опухолевых очагов  $>75$  %). ПО и ответы, близкие к нему, наблюдались в различных подгруппах пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, включая разные подгруппы прогноза по IMDC, положительный комбинированный балл PD-L1, стадии опухоли и пораженные органы/локализации (Приложение, табл. 6\*). В группе сунитиниба меньшая доля пациентов с промежуточным (8,9 %) или неблагоприятным (5,4 %) прогнозом по IMDC достигла подтвержденного ПО или близкого к нему ответа по сравнению с больными с благоприятным прогнозом по IMDC (17,7 %). Аналогичная тенденция наблюдалась у пациентов с более высокими стадиями опухоли, в том числе со II (4,8 %), III (10,4 %) и IV (8,7 %) стадиями, по сравнению с пациентами с I стадией (25,7 %).

Среди пациентов с подтвержденным ПО или близким к нему ответом медиана длительности ответа (95 % ДИ) не была достигнута (26,3–НО) в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом, а в группе сунитиниба составила 24,0 мес (18,4–НО). Доля пациентов, получавших любую последующую системную противоопухолевую терапию в течение периода наблюдения, была ниже при применении ленватиниба с пембролизумабом, чем при использовании сунитиниба (18,4 % против 36,6 %) (Приложение, табл. 7\*).

#### Обсуждение

Результаты данного промежуточного анализа подтверждают основные выводы, сделанные в рамках ключевого исследования III фазы CLEAR [9]. Степень ответа на терапию была прямо пропорциональна ОВ, особенно среди тех, кто достиг уменьшения размера опухоли более чем на 75 % в течение первых 6 мес лечения. Кроме этого, комбинация ленватиниба с пембролизумабом улучшала показатели ВБП и ЧОО независимо от подгруппы прогноза по IMDC и наличия/отсутствия поражений почек. Показатели ОВ также улучшились в подгруппах промежуточного и неблагоприятного прогноза по IMDC и при наличии/отсутствии поражений почек, однако в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC данных пока недостаточно, чтобы однозначно оценить эффективность терапии.

В целом опухолевый ответ был связан с ОВ независимо от лечения. Пациенты, получавшие комбинацию ленватиниба с пембролизумабом, у которых был зафиксирован существенный ответ на терапию (уменьшение опухоли  $>75$  %) через 6 мес, имели такую же вероятность выживания, что и пациенты с ПО. В точке 6 мес число пациентов с подтвержденным ПО или уменьшением размера опухоли  $>75$  % в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом было в 2 раза больше, чем в группе сунитиниба, что говорит о высокой эффективности комбинации. Важно отметить, что в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом показатели эффективности (достижение ПО или снижение размера опухоли  $>75$  %) в целом не зависели от расы, возраста, пола, подгруппы прогноза по IMDC, наличия метастазов или стадии опухоли на момент постановки диагноза. Этапный анализ взаимосвязи между ОВ и прогрессированием заболевания в точке 6 мес показал, что в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом пациентов с прогрессированием заболевания было меньше, чем в группе сунитиниба.

Результаты текущего исследования вполне согласуются с полученными ранее данными. Так, этапный сравнительный анализ в точке 6 мес, включивший 2749 пациентов с метастатическим ПКР, которые получали сунитиниб, сорафениб, темсиролиму, темсиролиму + интерферон  $\alpha$  или только интерферон  $\alpha$ , продемонстрировал, что степень уменьшения размера опухоли по-разному коррелировала с увеличением выживаемости [21]. Аналогичные преимущества также были отмечены в исследовании эффективности комбинации ингибитора тирозинкиназы с ИКТ [23]. Схожая ассоциация ответа на терапию по критериям RECIST с ОВ была продемонстрирована в результате этапного анализа в точке 6 мес в исследовании CM214, в котором изучалась эффективность комбинации ипилимумаба с ниволумабом [24].

В целом медиана ВБП в объединенной подгруппе промежуточного и неблагоприятного прогноза по

IMDC была выше при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом (22,1 мес), чем при применении сунитиниба (5,9 мес). В других исследованиях, в которых анализировалась комбинированная терапия ИКТ в аналогичной популяции, ВБП варьировала от 11,1 до 13,8 мес [8, 25, 26]. В точке 28,1 мес медиана ВБП в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC была особенно продолжительной в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом.

Несмотря на то что данные по ОВ в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC пока лишь предварительны, примечательно, что в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом частота ПО достигала 20,9 %, а у некоторых пациентов этой подгруппы размер опухоли уменьшился более чем на 75 % (Приложение, рис. 2\*). В то же время среди пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC, получавших сунитиниб, ПО достигнут лишь у 4,8 %. С учетом ассоциации уменьшения размера опухоли с ОВ, наблюдаемой среди рандомизированных пациентов, можно заключить, что комбинация ленватиниба с пембролизумабом способна обеспечить преимущество в ОВ в подгруппе благоприятного прогноза по IMDC, однако для подтверждения этого преимущества потребуются более длительное отслеживание пациентов. Важность долгосрочного наблюдения была показана в исследовании CM214, в котором анализировалась эффективность комбинации ипилимумаба с ниволумабом. В данном исследовании 2-летняя выживаемость пациентов с благоприятным прогнозом по IMDC достигала 65,1 %, а у пациентов с промежуточным/неблагоприятным прогнозом — лишь 50 % [27]. Поскольку многие события в этом исследовании произошли поздно (после 2-летнего периода) [27], то для подтверждения эффективности потребовалось более длительное наблюдение за участниками.

Важно отметить, что у данного исследования имеются некоторые значимые ограничения. В частности, оно основывается на результатах предварительного post-hoc анализа, что не позволяет выявить существенные различия между группами лечения. Кроме этого, нет достаточного количества событий для адекватной оценки ОВ во всех подгруппах, поскольку медиана ОВ в группе комбинации ленватиниба с пембролизумабом не была достигнута среди рандомизированных пациентов [9].

Несмотря на упомянутые ограничения, анализ динамики размера опухоли как прогностического фактора исхода лечения все же дает нам важную информацию, учитывая отсутствие долгосрочных исследований по оценке выживаемости пациентов с ПКР, получавших комбинации на основе ИКТ. Стойкий ПО на цитокинную иммунотерапию наблюдали лишь в небольшой подгруппе пациентов с ПКР [28], однако 5-летняя выживаемость оставалась низкой — около 10–20 % [29]. Хотя комбинации ИКТ изначально и продемонстрировали преимущества, повышая выживаемость пациентов с распространенным/метастатическим ПКР [7–9, 11], данные о долгосрочной выживаемости по-прежнему ограничены. Примечательно, что уменьшение размера опухоли использовали как прогностический фактор для долгосрочной выживаемости среди пациентов с метастатическим ПКР, получавших не-ИКТ лечение [21]; результаты post-hoc анализа эффективности комбинации ИКТ показали аналогичную взаимосвязь между уменьшением размера опухоли и выживаемостью [23]. Значительное уменьшение размера опухоли при применении ленватиниба с пембролизумабом свидетельствует о преимуществах этой комбинации для долгосрочной выживаемости. Тем не менее необходимы дальнейшие исследования с более длительным наблюдением, чтобы подтвердить преимущество ленватиниба в сочетании с пембролизумабом и других комбинаций ИКТ в долгосрочной перспективе.

### Заключение

В данном исследовании уменьшение размера опухоли наблюдалось гораздо чаще у пациентов, получавших лечение комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, по сравнению с пациентами, получавшими сунитиниб. Поскольку этот результат, по-видимому, связан с ОВ, данное наблюдение демонстрирует высокую эффективность и долгосрочные преимущества комбинации ленватиниба с пембролизумабом в терапии 1-й линии для пациентов с прогрессирующим ПКР.

Некоторые данные из этой статьи были представлены на ежегодном собрании Американского общества клинической онкологии, состоявшемся 4–8 июня 2021 г.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program (SEER). Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
2. International Agency for Research on Cancer (IARC). GLOBOCAN 2020. Cancer Today. Available at: <https://gco.iarc.fr/today/home>.
3. Padala S.A., Barsouk A., Thandra K.C. et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol* 2020;11(3):79–87. DOI: 10.14740/wjon1279
4. Li P., Wong Y.N., Armstrong K. et al. Survival among patients with advanced renal cell carcinoma in the pretargeted *versus* targeted therapy eras. *Cancer Med* 2016;5(2):169–81. DOI: 10.1002/cam4.574
5. Choueiri T.K., Motzer R.J. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(4):354–66. DOI: 10.1056/NEJMra1601333

6. Choueiri T.K., Kaelin Jr W.G. Targeting the HIF2-VEGF axis in renal cell carcinoma. *Nat Med* 2020;26(10):1519–30. DOI: 10.1038/s41591-020-1093-z
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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
12. Rassy E., Flippot R., Albiges L. Tyrosine kinase inhibitors and immunotherapy combinations in renal cell carcinoma. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:1758835920907504. DOI: 10.1177/1758835920907504
13. National Comprehensive Cancer Network clinical practice guidelines in oncology (NCCN Guidelines). Kidney cancer. Version 3.2022. Available at: [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/PDF/kidney.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/kidney.pdf).
14. Bedke J., Albiges L., Capitanio U. et al. Updated European Association of Urology guidelines on renal cell carcinoma: nivolumab plus cabozantinib joins immune checkpoint inhibition combination therapies for treatment-naïve metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2021;79(3):339–42. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.005
15. 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
16. 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
17. Pal S.K., Puente J., Heng D.Y.C. et al. Phase II trial of lenvatinib (LEN) at two starting doses + everolimus (EVE) in patients (pts) with renal cell carcinoma (RCC): results by independent imaging review (IIR) and prior immune checkpoint inhibition (ICI) [abstract]. *J Clin Oncol* 2021;39(6 Suppl):307.
18. Larkin J.M.G., Tykodi S.S., Donskov F. et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort A. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl 5):v381–2, Abstract 949P.
19. Lee J.L., Ziobro M., Gafanov R. et al. KEYNOTE-427 cohort B: first-line pembrolizumab (pembro) monotherapy for advanced non-clear cell renal cell carcinoma (NCC-RCC). *J Clin Oncol* 2019;37(15 Suppl):4569.
20. Lee C.H., Shah A.Y., Rasco D. et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with either treatment-naïve or previously treated metastatic renal cell carcinoma (study 111/KEYNOTE-146): a phase 1b/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):946–58. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00241-2
21. Grünwald V., McKay R.R., Krajewski K.M. et al. Depth of remission is a prognostic factor for survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur Urol* 2015;67(5):952–8. DOI: 10.1016/j.eururo.2014.12.036
22. 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: a randomized phase 3 study (CLEAR trial). *Lancet Oncol* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
23. 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* 2022;23(6):768–80. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00212-1
24. Motzer R.J., Escudier B., McDermott D.F. 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
25. Rini B.I., Plimack E.R., Stus V. et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) *versus* sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4500.
26. Haanen J.B.A.G., Larkin J., Choueiri T.K. et al. Efficacy of avelumab (AAx) *versus* sunitinib (S) by IMDC risk group in advanced renal cell carcinoma (aRCC): extended follow-up results from JAVELIN Renal 101. *J Clin Oncol* 2021;39(15 Suppl):4574.
27. 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
28. Leary A., Larkin J.M., Pickering L.M. Cytokine therapy for renal cell cancer: the evolving role of immunomodulation. *Therapy* 2011;8:347–58.
29. Fisher R.I., Rosenberg S.A., Fyfe G. Long-term survival update for high-dose recombinant interleukin-2 in patients with renal cell carcinoma. *Cancer J Sci Am* 2000;6(Suppl 1):S55–7.

**Благодарность.** Помощь в написании статьи была предоставлена Michael Venditto, PharmD, Oxford PharmaGenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США.

#### Вклад авторов

V. Grünwald имел полный доступ ко всем данным исследования и берет на себя ответственность за целостность данных и точность анализа данных.  
V. Grünwald: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи;  
T. Powles, E. Kopyltsov, V. Kozlov, T. Alonso-Gordoa, M. Eto, T. Hutson, R. Motzer, E. Winquist, P. Maroto, B. Keam, G. Procopio, S. Wong, B. Melichar, F. Rolland, M. Oya, C. Porta: сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи;  
K. Rodriguez-Lopez: анализ и интерпретация данных написание статьи критическое рецензирование статьи;  
K. Saito: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи, статистический анализ;  
J. McKenzie: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание статьи, критическое рецензирование статьи.

#### Конфликт интересов

V. Grünwald подтверждает, что все конфликты интересов, включая конкретные финансовые интересы и аффилированность, имеющие отношение к предмету или материалам, обсуждаемым в статье (например, занятость/аффилированность, гранты или финансирование, консультации, гонорары, владение акциями или опционами, заключения экспертов, роялти или патенты (поданные, полученные или находящиеся на рассмотрении), заявлены ниже:

V. Grünwald имеет акции и другие доли собственности в AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, MSD и Seagen; получал гонорары от AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, Merck Serono, MSD Oncology, Novartis, Pfizer, PharmaMar и Roche; является консультантом в Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen-Cilag, Lilly, MSD Oncology, Novartis и Pfizer; получал финансирование исследований (для учреждения) от Novartis; получал оплату проезда/проживания/расходов от AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ipsen и Pfizer.

T. Powles получал гонорары от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Incyte, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; является консультантом в Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Incyte, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получал финансирование исследований от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Ipsen, Johnson & Johnson, Merck, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Roche и Seattle Genetics; получал оплату проезда/проживания/расходов от AstraZeneca, Ipsen, MSD, Pfizer и Roche.

Е. Копытсов, V. Kozlov декларируют отсутствие конфликта интересов.

T. Alonso-Gordoa является консультантом в Advanced Accelerator Applications/Novartis, Astellas Pharma, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen-Cilag, Merck, Pfizer, Roche и Sanofi; получала финансирование исследований от Ipsen, Pfizer и Roche; получала оплату проезда/проживания/расходов от Bristol Myers Squibb, Ipsen, Pfizer и Sanofi.

М. Ето является консультантом в AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Chugai Pharma, Eisai, Johnson & Johnson, Merck, Ono Pharmaceutical, Pfizer и Takeda; является спикером от Bristol Myers Squibb, Janssen Oncology, Merck, MSD Oncology, Novartis, Ono Pharmaceutical, Pfizer и Takeda; получал финансирование исследований (для учреждения) от Astellas Pharma, Bayer, Ono Pharmaceutical, Sanofi и Takeda.

T. Hutson получал гонорары от Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis и Pfizer; является консультантом в Astellas Pharma, Bayer/Onyx, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Novartis и Pfizer; является спикером от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson, Pfizer; получал финансирование исследований (для учреждения) от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Johnson & Johnson и Pfizer.

R. Motzer является консультантом в AstraZeneca, Calithera Biosciences, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis и Pfizer; получал финансирование исследований (для учреждения) от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck, Novartis и Pfizer; получал оплату проезда/проживания/расходов от Bristol Myers Squibb.

Е. Winquist получал гонорары от Amgen, Bayer, Eisai, Merck и Roche; получал финансирование исследований (для учреждения) от Ayala Pharmaceuticals, Eisai, Merck, Pfizer, Roche/Genentech.

P. Maroto получал финансирование исследований (для учреждения) от Roche.

B. Keam получал гонорары от AstraZeneca, Merck и MSD Oncology; является консультантом в ABL Bio, AstraZeneca, CbsBioscience, Cellid, Genexine, Handok, MSD Oncology; получал финансирование исследований от AstraZeneca, MSD Oncology и Ono Pharmaceutical.

G. Procopio является консультантом в Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Ipsen, Janssen, Merck Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer и Sanofi; получал исследовательские гранты от Astellas, Ipsen и Novartis.

S. Wong декларирует отсутствие конфликта интересов.

B. Melichar получал гонорары от Amgen, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Janssen, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi и SERVIER; является консультантом в Amgen, Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, Janssen, Lilly, Merck Serono, MSD, Novartis, Pfizer, Pierre Fabre, Roche, Sanofi и SERVIER; получал оплату проезда/проживания/расходов от Bristol Myers Squibb, Merck Serono и MSD.

F. Rolland является консультантом в Bristol Myers Squibb, Ipsen, Merck KGaA и Pfizer; получал оплату проезда/проживания/расходов от MSD Oncology.

М. Оуа получал гонорары от Astellas Pharma, AstraZeneca, Bayer, Bristol Myers Squibb Japan, Chugai Pharma, Janssen, MSD, Novartis, Ono Pharmaceutical, Pfizer, Sanofi и Takeda; является консультантом в Bayer; получал финансирование исследований от Astellas Pharma.

K. Rodriguez-Lopez является сотрудником Merck & Co., Inc.

K. Saito, J. McKenzie являются сотрудниками Eisai Inc.

C. Porta является консультантом и спикером в Angelini Pharma, Astra-Zeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma, General Electric, Ipsen, Janssen, Merck Serono, MSD Oncology, Novartis и Pfizer; дает экспертные заключения для EUSA Pharma и Pfizer; является членом руководящего комитета по протоколам в BMS, Eisai и EUSA Pharma; получал оплату проезда/проживания/расходов от Roche.

**Финансирование/поддержка и роль спонсора.** Данное исследование было спонсировано Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США и Merck Sharp & Dohme LLC – дочерняя компания Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США. Помощь в написании статьи финансировалась Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США и Merck Sharp & Dohme LLC – дочерней компанией Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США. Пациентам, получавшим лечение в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, частично оказывалась поддержка за счет гранта поддержки Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга/Основного гранта (P30 CA008748).

**Предоставление данных:** в настоящее время данные не будут доступны для совместного использования, поскольку они являются коммерчески конфиденциальными. Однако Eisai Inc. рассмотрит письменные запросы о предоставлении данных в индивидуальном порядке.

#### Дополнительные данные

Дополнительные данные (Приложения) к этой статье доступны по: <https://doi.org/10.1016/j.euo.2023.01.010>.

Статья поступила: 07.11.2023. Принята к публикации: 12.12.2023.

Article submitted: 07.11.2023. Accepted for publication: 12.12.2023.