МОСКОВСКОЕ ОНКОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВО

РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ

Современные возможности лечения неоперабельного распространенного почечно-клеточного рака комбинацией ленватиниба с пембролизумабом: резолюция по итогам Совета Экспертов

И.И. Андреяшкина[1], А.А. Быстров [2], Д.Л. Валкин[3], М.В. Волконский[2], Л.Г. Жукова[1], А.С. Калпинский[4], Г.П. Колесников[2], Д.Д. Колоколов[1], А.С. Ольшанская[5], И.А. Покатаев[5], В.И. Широкорад[2]

[1]ГБУЗ «Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова ДЗМ», Москва, Россия

[2] ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗМ», г. Москва, Россия

[3] ГБУЗ «Городская клиническая больница № 40 ДЗМ», г. Москва, Россия

[4] МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал Национального медицинского радиологического центра, г. Москва, Россия

[5] ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ», г. Москва, Россия

Резюме: Представлены результаты заседания Экспертного Совета «Место нового показания в терапии 1-й линии распространенного почечно-клеточного рака (рПКР) комбинации ленватиниба с пембролизумабом», состоявшегося 31 марта 2022 года в формате онлайн-мероприятия. На мероприятии обсудили текущие подходы к терапии неоперабельного рПКР, алгоритмы лечения иммунотаргетными препаратами в 1-й линии терапии с учетом особенностей современных тенденций, возможности использования комбинации ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с рПКР согласно результатам новейших исследований, а также перспективы применения комбинированных режимов и управления нежелательными реакциями в реальной клинической практике.

Ключевые слова: распространенный почечно-клеточный рак, рПКР, комбинация ленватиниба с пембролизумабом

Экспертный Совет по лечению неоперабельного распространенного почечно-клеточного рака (рПКР), состоявшийся 31.03.2022 в формате онлайн–мероприятия, был

посвящен обсуждению новых возможностей применения комбинации ленватиниба с пембролизумабом в 1-й линии терапии пациентов с рПКР. Основные вопросы, поставленные перед экспертами в рамках совещания: обсуждение текущих подходов и клинических рекомендаций по терапии пациентов с неоперабельным рПКР; различий между подходами к лечению в клинических рекомендациях и реальной практикой лечения; влияния дополнительных клинических факторов или рекомендательных документов на выбор терапии; алгоритма лечения пациентов в 1-й линии терапии рПКР с учетом особенностей реальной клинической практики и современных тенденций. Также эксперты обменялись мнениями относительно результатов исследования CLEAR применения ленватиниба с пембролизумабом у пациентов с рПКР; обсудили накопленный клинический опыт применения комбинаций иммунотаргетных режимов терапии и вопросы управления нежелательными явлениями (НЯ), развивающимися на их фоне; изменения существующей клинической практики и подходов к лечению рПКР после появления комбинации ленватиниба с пембролизумабом, возможности обеспечения современными опциями комбинированной терапии в 1-й линии; перспективы организации четкой регламентированной маршрутизации в г. Москва пациентов с неоперабельным рПКР.

С течением времени подходы к терапии рПКР последовательно изменялись в соответствии с появлением новых эффективных опций: эра иммунотерапии 90-х годов (ИЛ-2, ИНФ-а) перешла в эру таргетной терапии (сорафениб, сунитиниб, пазопаниб, акситиниб, кабозантиниб). С 2019 года и по настоящее время эра комбинированной иммунотаргетной терапии (ниволумаб+ипилимумаб, акситиниб+пембролизумаб, авелумаб+акситиниб, кабозантиниб+ниволумаб, ленватиниб+пембролизумаб. Ведутся исследования тройных режимов, а также рассматриваются вопросы адъювантной терапии. Каждая новая эпоха сопровождалась повышением общей выживаемости (ОВ) пациентов с рПКР. По клиническим рекомендациям ESMO во всех вариантах прогноза заболевания (благоприятный, промежуточный, неблагоприятный) рекомендованным режимом являются именно комбинации препаратов. [1]. Аналогичная ситуация наблюдается в рекомендациях EAU от 2021 г., гайдлайнах NCCN, где стандартом терапии так же признаны комбинации.

В крупных исследованиях III фазы KEYNOTE-426, JAVELIN Renal 101, CLEAR, CheckMate 9ER, CheckMate 214 изучались комбинации пембролизумаб+акситиниб, авелумаб+акситиниб, ленватиниб+пембролизумаб, кабозантиниб+ниволумаб,

ниволумаб+ипилимумаб и другие, по результатам которых нет однозначного ответа о критериях выбора той или иной опции в качестве 1-й линии терапии рПКР [4,5,6,7,8].

По данным исследования III фазы CLEAR, комбинация ленватиниб+ пембролизумаб, по сравнению и с комбинацией ленватиниб+эверолимус, и с монотерапией сунитинибом, демонстрирует достоверно лучшие результаты и значимое снижение относительного риска прогрессирования или смерти у пациентов с рПКР во всех группах прогноза. Выживаемость без прогрессирования была выше у пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, по сравнению с получавшими сунитиниб (медиана составила 23,9 и 9,2 месяца соответственно; отношение рисков прогрессирования заболевания или смерти составило 0,39; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,32–0,49; P < 0,001). Общая выживаемость была выше у получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, по сравнению с получавшими сунитиниб (отношение рисков смерти составило 0,66; 95% ДИ: 0,49–0,88; P = 0,005). Процент пациентов с подтверждёнными объективными ответами на терапию, определявшимися независимым экспертным комитетом согласно критериям RECIST в версии 1.1, составил 71,0% в группе ленватиниба в комбинации с пембролизумабом, и 36,1% в группе сунитиниба (относительный риск на терапии ленватинибом в комбинации с пембролизумабом,по сравнению с сунитинибом, составил 1,97 [95% ДИ: 1,69–2,29]. Процент пациентов с полными ответами составил 16,1% в группе ленватиниба в комбинации с пембролизумабом и 4,2% в группе сунитиниба.

Практически у всех пациентов в каждой группе имели место нежелательные явления. В группе ленватиниба в комбинации с пембролизумабом нежелательные явления какой-либо степени приводили к отмене обоих препаратов –13,4%. В группе сунитиниба нежелательные явления какой-либо степени приводили к отмене препарата -14,4% На основании показателей эффективности, безопасности и качества жизни, проанализированных в CLEAR, эксперты согласились, что комбинированный режим в виде ленватиниба с пембролизумабом следует использовать в качестве терапии 1-й линии у пациентов с рПКР во всех группах прогноза [8,9].

При отсутствии разницы в снижении относительного риска смерти или прогрессирования выбор между комбинациями из двух иммунных препаратов или из иммунного и таргетного препарата с точки зрения эффективности не очевиден.

На основании обобщения данных исследований и обсужденных результатов клинического опыта представляется возможность составить «портрет пациента», которому наиболее

подходит назначение комбинированного режима ленватиниб+пембролизумаб: больной с рПКР светлоклеточный вариант без саркоматоидного компонента, с высокой опухолевой нагрузкой, с ожиданием быстрого ответа на терапию, без выраженных сопутствующих патологий, с компенсированной перед началом лечения артериальной гипертензии и высокой комплаентностью. Высокая комплаентность необходима и для налаженного контакта с пациентом с целью максимально эффективного отслеживания и коррекции возможных НЯ.

Наиболее дискутабельным остается вопрос выбора 2-й и последующих линий терапии рПКР после применения комбинированной терапии в 1-й линии. Уменьшение резерва возможного выбора препаратов 2-й линии не должно препятствовать назначению высокоэффективной комбинации в 1-й линии, в связи с вероятным быстрым прогрессированием опухолевого процесса и гибелью больных еще до времени их перехода на 2-ю линию. При этом откладывание начала применения более мощной комбинации на последующие этапы лечения может лишить пациентов шанса на быстрый и глубокий ответ с продолжительной и полной регрессией. Однако необходимо четко контролировать появление и течение возможных НЯ.

Наиболее подходящими в качестве последующих линий представляются кабозантиниб, ниволумаб, а также вариативный спектр последующих комбинаций и монорежимов тирозинкиназных ингибиторов, однако необходимы дальнейшие исследования.

По мнению участников настоящего Совета Экспертов, необходимо продолжать терапию комбинированными режимами в случае достижения полного ответа на лечение, а также по истечения двух лет иммунной терапии. Так как отмена иммунного препарата с продолжением монорежима таргетной терапии и последующее прекращение лечения на фоне полного ответа может привести к высокому риску прогрессирования с появлением новых очагов метастазирования.

Несмотря на хороший профиль безопасности комбинации ленватиниб+ пембролизумаб, НЯ достаточно часто встречаются в практике применения данной терапевтической опции у пациентов с рПКР. Самыми распространенными НЯ являются: артериальная гипертензия (АГ), утомляемость, диарея, ладонно-подошвенный синдром, сыпь, анемия, снижение массы тела. По данным реальной клинической практики, все НЯ хорошо контролируемы и управляемы при комплаенсе пациента и врача [10,11,12]. Однако,

для надлежащего управления и динамики НЯ при применении комбинированной терапии требуется создать четко регламентированную маршрутизацию больных рПКР, включая диспансеризацию, составление подробного соматического статуса совместно со специалистами смежных областей и участием самого пациента.

Таким образом, терапия комбинацией ленватиниба с пембролизумабом в 1-й линии у пациентов с рПКР представляется эффективной во всех группах прогноза, при наличии светлоклеточного типа опухоли без саркоматоидного компонента, показавшей высокое количество объективных и полных ответов на терапию, у пациентов с компенсированной АГ, отсутствием выраженных сопутствующих патологий и хорошим комплаенсом. В качестве 2-й и последующих линий могут рассматриваться различные варианты, включая спектр монорежимов тирозинкиназных ингибиторов и ниволумаба. В этой области необходимы новые дальнейшие исследования. При достижении полного длительного ответа у пациента рекомендуется продолжать лечение комбинациями препаратов для его сохранения и предупреждения прогрессирования. В реальных условиях отсутствует четко организованная система достоверной регистрации всех НЯ комбинированной терапии, а также маршрутизация пациентов, включая контроль в амбулаторном звене – организация этого должна стать отправной точкой для дальнейшего совершенствования подходов к ведению пациентов с рПКР.

Литература:

1. 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):1511-1519. doi:10.1016/j.annonc.2021.09.014

2. Motzer RJ, Jonasch E, Agarwal N, et al. Kidney Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(1):71-90. doi:10.6004/jnccn.2022.0001

3. B. Ljungberg (Chair), L. Albiges et al. EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Milan 2021. ISBN 978-94-92671-13-4

4. Lee J-L, Ziobro M, Suarez C, et al. First-line pembrolizumab (pembro) monotherapy in advanced non-clear cell renal cell carcinoma (nccRCC): updated follow-up for KEYNOTE-427 cohort B. J Clin Oncol 2020;38:Suppl:5034-5034. abstract.

5. Powles T, Plimack ER, 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 [published correction appears in Lancet Oncol. 2020 Dec;21(12):e553]. *Lancet Oncol*. 2020;21(12):1563-1573. doi:10.1016/S1470-2045(20)30436-8

6. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol*. 2020;31(8):1030-1039. doi:10.1016/j.annonc.2020.04.010

7. Albiges L, Tannir NM, 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

8. Motzer RJ, Porta C, Eto M, et al. Phase 3 trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEMBRO) or everolimus (EVE) versus sunitinib (SUN) monotherapy as a first-line treatment for patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (CLEAR study). *J Clin Oncol*. 2021;39(suppl 6):269. doi: 10.1200/JCO.2021.39.6_suppl.269

9. Motzer R, Porta C, Alekseev B, et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus

sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study [published online ahead of print, 2022 Apr 27]. *Lancet Oncol*. 2022;S1470-2045(22)00212-1. doi:10.1016/S1470-2045(22)00212-1

10. Taylor MH, Lee C-H, Makker V, et al. Phase IB/II trial of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal cell carcinoma, endometrial cancer, and other selected advanced solid tumors. J Clin Oncol 2020;38:1154-1163.

11. Инструкция по медицинскому применению препарата Ленвима® (ленватиниб): РУ ЛП – 003398 от 29.12.2015, с изменениями от 31.12.2020. [Instructions for the medical use of Lenvima® (lenvatinib): RU PL – 003398 dated 29.12.2015, as amended on 31.12.2020 (In Russ.)].

12. Клинические рекомендации по лечению рака паренхимы почки у взрослых, утверждены Российским обществом урологов, подготовлены совместно со специалистами Российского общества онкоурологов и Ассоциации онкологов России. Доступны на сайте Министерства Здравоохранения Российской Федерации. URL: http://cr.rosminzdrav.ru/schema. html?id=87#/text. [Klinicheskie rekomendatsii po lecheniyu raka parenkhimy pochki u vzroslykh, utverzhdeny Rossiyskim obshchestvom urologov, podgotovleny sovmestno so spetsialistami Rossiyskogo obshchestva onkourologov i Assotsiatsii onkologov Rossii. Available at: http://cr.rosminzdrav.ru/schema. html?id=87#/text (In Russ.)].