

# Сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов и проявлений токсичности (Q-TWiST), при лечении комбинацией лenvатиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком\*

C. H. Lee<sup>1</sup>, Y. Wan<sup>2</sup>, A. Smith<sup>3</sup>, R. Xie<sup>2</sup>, R. J. Motzer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Нью-Йорк, штат Нью-Йорк, США;

<sup>2</sup>Eisai Inc.; Вудклифф-Лейк, штат Нью-Джерси, США;

<sup>3</sup>Eisai Ltd.; Хатфилд, Великобритания

**Контакты:** Chung-Han Lee [leec4@mskcc.org](mailto:leec4@mskcc.org)

**Введение.** Комбинация лenvатиниба и эверолимуса продемонстрировала увеличение беспрогрессивной выживаемости по сравнению с монотерапией эверолимусом в рандомизированном клиническом исследовании II фазы (РКИ 205).

**Цель исследования** – сравнительный анализ сохраненного времени качественной жизни, проведенной без клинических симптомов и проявлений токсичности (quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity, Q-TWiST), при лечении комбинацией лenvатиниба и эверолимуса и при монотерапии эверолимусом пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после одной линии предшествующей антиангиогенной терапии.

**Дизайн исследования, разработка и участники:** вторичный анализ данных РКИ 205.

**Измерения и статистический анализ.** Проведен анализ разделенной выживаемости с учетом 3 взаимоисключающих состояний: времени, проведенного с проявлением токсичности III или IV степени тяжести (TOX), времени до наступления прогрессирования заболевания и без проявлений токсичности III или IV степени тяжести (TWiST) и времени с момента наступления прогрессирования заболевания (REL). Показатели среднего времени, проведенного в каждом состоянии, корректировали с применением индексов взвешенности и суммировали для расчета Q-TWiST. С помощью метода непараметрической статистики бутстрэп были составлены 95 % доверительные интервалы. В базовом сценарии индексам взвешенности для TWiST, TOX и REL были установлены значения, равные 1,0; 0,5 и 0,5 соответственно. При анализе чувствительности применяли альтернативные пороговые значения для индексов взвешенности REL, TOX и TWiST. Увеличение Q-TWiST в относительном выражении на  $\geq 10$  и  $\geq 15$  % было признано клинически значимым и явно выраженным клинически значимым соответственно.

**Результаты исследования и ограничения.** Пациенты, получающие комбинацию лenvатиниба и эверолимуса ( $n = 51$ ), по сравнению с группой монотерапии эверолимусом, имеют преимущество в виде значимого роста показателя Q-TWiST в абсолютном выражении на 3,7 мес (14,7 мес против 11,0 мес; 95 % доверительный интервал для различия 1,3–6,3), в относительном выражении на 24 %. В анализе чувствительности с использованием пороговых значений для индекса взвешенности TWiST, варьировавших от 0,55 до 0,9, и для индексов TOX и REL, равных 0,5, сохранялся относительный прирост Q-TWiST (в диапазоне от 11,0 до 21,2 %; все различия были достоверно значимыми) при различных значениях индекса. Ограничения исследования включают малый размер выборки, отсутствие измерения индексов состояния здоровья и данных о продолжительности нежелательных явлений в РКИ 205.

**Заключение.** Комбинация лenvатиниб + эверолимус продемонстрировала статистически значимое и явно выраженное клинически значимое увеличение времени сохраненной качественной жизни, проведенной до прогрессирования, по сравнению с монотерапией эверолимусом.

**Краткая информация для пациентов.** У пациентов с распространенным раком почки, ранее получавших системную противоопухолевую терапию, было достигнуто явно выраженное клинически значимое улучшение показателя выживаемости с сохраненным качеством жизни при лечении комбинацией лenvатиниб + эверолимус по сравнению с монотерапией эверолимусом.

\*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Lee C.H., Wan Y., Smith A. et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) for lenvatinib plus everolimus versus everolimus monotherapy in patients with advanced renal cell carcinoma. European Urology Open Science 2021;31:1–9. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.06.008>.

**Ключевые слова:** ленватиниб, сохраненное время качественной жизни, Q-TWiST, почечно-клеточный рак, таргетная терапия

**Для цитирования:** Lee C.H., Wan Y., Smith A. и др. Сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов и проявлений токсичности (Q-TWiST), при комбинированной терапии ленватинибом и эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Онкоурология 2021;17(4):54–64. DOI: 10.17650/1726-9776-2021-17-4-54-64.

## Введение

Почечно-клеточный рак (ПКР) составляет 2–3 % всех злокачественных заболеваний взрослого населения и занимает 7-е место у мужчин и 9-е место у женщин [1]. Во всем мире смертность от ПКР составляет около 2,4 % всех летальных исходов, связанных с онкологическими заболеваниями [2]. Среди пациентов с впервые выявленным ПКР примерно у одной трети заболевание диагностируют на стадии метастатического процесса, также после радикального хирургического лечения первичной опухоли приблизительно в 25 % случаев наблюдается прогрессирование заболевания с развитием отдаленных метастазов [3].

За последние годы были проведены важнейшие научные исследования по разработке методов таргетной терапии, включая ингибиторы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) (акситиниб, бевацизумаб, пазопаниб), ингибиторы мишени рапамицина млекопитающих (mTOR) (эверолимус) и иммуноонкологические препараты (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб, авелумаб) [4–7]. Согласно практическим рекомендациям Национальной всеобщей онкологической сети США (NCCN) к схемам 2-й линии лечения пациентов с ПКР светлоклеточного гистологического варианта с наивысшим уровнем доказательности (категория 1) относится комбинация ленватиниба и эверолимуса, а также монотерапия ниволумабом, кабозантинибом или акситинибом [5].

Было одобрено применение комбинации ленватиниба и эверолимуса регуляторным органом Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения пациентов с распространенным ПКР после одной предшествующей линии антиангиогенной таргетной терапии [8]. Решение FDA основано на результатах многоцентрового открытого рандомизированного клинического исследования II фазы (РКИ 205) с 3 рукавами, включившего пациентов с распространенным и/или метастатическим ПКР, у которых было выявлено прогрессирование заболевания на фоне таргетной терапии ингибиторами рецепторов VEGF. Результаты РКИ 205 продемонстрировали статистически значимое увеличение беспрогрессивной выживаемости (БПВ) в группе пациентов, получавших лечение ленватинибом в комбинации с эверолимусом, по сравнению с группой монотерапии эверолимусом (отношение рисков 0,40; 95 % доверительный интервал (ДИ)

0,24–0,68;  $p = 0,0005$ ). По результатам исследования профиль безопасности ленватиниба в комбинации с эверолимусом соответствовал данным профиля безопасности каждого из лекарственных препаратов в отдельности [9]. Тем не менее в исследовании II фазы не были включены показатели оценки качества жизни пациентов.

Оценка баланса между клиническими преимуществами (эффективностью) и токсичностью лекарственных препаратов имеет важное значение для всесторонней оценки профиля «риск–польза» конкурирующих опций противоопухолевой терапии. Оценка сохраненного времени качественной жизни, проведенной без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности (quality-adjusted time without symptoms of disease progression or toxicity, Q-TWiST), относится к методам комплексного интегративного измерения количественных и качественных показателей выживаемости больных в виде единой шкалы, позволяющей получить клиническую оценку профиля «риск–польза» для доступных методов лечения [10, 11]. Методология Q-TWiST была разработана в середине 1980-х годов, стала активно применяться в последнее десятилетие для анализа экономической эффективности (netbenefit, чистой выгоды) противоопухолевой терапии при различных онкологических заболеваниях, в том числе при ПКР, и включает комплексную оценку клинических преимуществ и рисков при проведении противоопухолевой терапии.

**Цель исследования** — оценка выживаемости с сохраненным качеством жизни у больных, получавших терапию ленватинибом в комбинации с эверолимусом, по сравнению пациентами, получавшими монотерапию эверолимусом. Анализ осуществлен с применением методологии Q-TWiST на основе данных, полученных в РКИ 205.

## Материалы и методы

### Источник данных и исследуемая популяция

Вторичный анализ (анализ *post hoc*) осуществлялся по данным отдельных пациентов, включенных в РКИ 205 (ClinicalTrials.gov NCT01136733). В клиническое исследование были включены взрослые пациенты с прогрессирующим или метастатическим светлоклеточным ПКР, имеющие удовлетворительный соматический статус по классификации Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG 0–1) и радиологически

подтвержденное прогрессирование заболевания на фоне VEGF-таргетной терапии в течение 9 мес после прекращения лечения.

Были рандомизированы 153 пациента на группы: комбинации лenvатиниба в дозе 18 мг/сут и эверолимуса в дозе 5 мг/сут ежедневно ( $n = 51$ ), монотерапии эверолимусом в дозе 10 мг/сут ежедневно ( $n = 50$ ) и монотерапии лenvатинибом в дозе 24 мг/сут ежедневно ( $n = 52$ ).

Первичной конечной точкой исследования явилась БПВ, определяемая исследователем как время от дня рандомизации до дня установления прогрессирования заболевания (согласно критериям оценки ответа солидных опухолей на лечение 1.1, RECIST 1.1) или смерти пациента. Вторичные цели включали оценку общей выживаемости (ОВ), частоты объективных ответов, профиля безопасности, переносимости и фармакокинетического профиля лenvатиниба (в монорежиме и в комбинации с эверолимусом). Первичный анализ эффективности был проведен на основе выборки всех пациентов, начавших получать лечение (intent-to-treat population). Подробная информация о дизайне и методологии исследования была описана ранее [9].

#### Статистический анализ

Первичной конечной точкой в настоящем исследовании *post hoc* была сравнительная оценка абсолютных и относительных преимуществ в Q-TWiST в группе пациентов, получавших лenvатиниб в комбинации с эверолимусом, перед монотерапией эверолимусом. Дополнительными целями была сравнительная оценка Q-TWiST: 1) в группе лenvатиниба в комбинации с эверолимусом по сравнению с группой монотерапии лenvатинибом; 2) в группе монотерапии лenvатинибом и в группе монотерапии эверолимусом.

**Методология Q-TWiST.** Проведен анализ по методу разделенной выживаемости с учетом 3 взаимоисключающих состояний, отражающих здоровье в определенный момент времени:

- TOX – времени, проведенного с проявлениями токсичности III или IV степени тяжести, в том числе с любым количеством дней с множественными нежелательными явлениями;
- TWiST – времени, проведенного до наступления прогрессирования заболевания (по критериям, установленным в исследовании) и при отсутствии проявлений токсичности III или IV степени тяжести;
- REL – времени с момента наступления прогрессирования заболевания и до смерти или прекращения наблюдения.

Среднее время выживаемости, проведенное в каждом состоянии здоровья на протяжении заданного горизонта наблюдения 24 мес было рассчитано путем измерения площади под кривой Каплана–Майера и затем скорректировано (взвешено) с учетом индекса

оценки (взвешенности) для соответствующего состояния здоровья [12]. В случае, если было отмечено сохранение нежелательных явлений  $\geq$ III степени тяжести на дату прогрессирования заболевания или дату завершения наблюдения за пациентом, продолжительность токсичности ограничивалась прогрессированием заболевания или окончанием периода наблюдения в качестве косвенного показателя времени TOX [13]. Индекс оценки состояния здоровья принято считать в качестве косвенного показателя для измерения качества жизни пациентов и используется для определения значения (т.е. самостоятельной оценки пациентом) состояния здоровья по шкале от 0 до 1, где значение «1» соответствует идеальному состоянию здоровья, а значение «0» отражает состояние здоровья, близкое к смерти [14].

Для оценки показателей состояния здоровья TOX, TWiST и REL был выполнен следующий алгоритм действий:

- построены отдельно кривые Каплана–Майера для TOX, БПВ и ОВ.
- среднее время для каждой кривой Каплана–Майера (TOX, БПВ и ОВ) рассчитано с помощью измерения площади под этой кривой.
- рассчитано среднее время для состояний TOX, TWiST и REL по следующим формулам:

$$\text{среднее время состояния TOX} = \text{площадь под кривой TOX};$$

$$\text{среднее время состояния TWiST} = \text{площадь под кривой БПВ} - \text{площадь под кривой TOX};$$

$$\text{среднее время состояния REL} = \text{площадь под кривой ОВ} - \text{площадь под кривой БПВ}.$$

Далее рассчитывали Q-TWiST с использованием математического уравнения [10]:

$$Q-TWiST = \text{индекс (TWiST)} \times TWiST + \text{индекс (TOX)} \times TOX + \text{индекс (REL)} \times REL,$$

где TWiST – среднее время состояния TWiST; TOX – среднее время состояния TOX; REL – среднее время состояния REL; индекс (TWiST) – индекс взвешенности, присвоенный для TWiST; индекс (TOX) – индекс взвешенности, присвоенный для TOX; индекс (REL) – индекс взвешенности, присвоенный для REL.

В базовом сценарии индексу (TWiST), индексу (TOX) и индексу (REL) были присвоены значения, равные 1,0; 0,5 и 0,5 соответственно. Указанные индексы подробно описаны в научных публикациях, касающихся Q-TWiST [11]. С помощью метода непараметрического статистического анализа бутстрэп были построены 95 % ДИ для сравнения различий Q-TWiST

между группами пациентов, получавших исследуемые варианты противоопухолевой терапии. Расчет относительного увеличения в Q-TWiST проводили по формуле:

$$Q-TWiST_{отн} = Q-TWiST_{абс} / OB_{cp},$$

где  $Q-TWiST_{отн}$  – показатель увеличения Q-TWiST в относительном выражении;  $Q-TWiST_{абс}$  – показатель различия средней длительности Q-TWiST в абсолютном выражении между исследуемыми группами пациентов;  $OB_{cp}$  – средняя ОБ пациентов в контрольной группе (т.е. в группе пациентов, получавших монотерапию эверолимусом). Клинически значимым и явно выраженным клинически значимым различием Q-TWiST по данным предыдущих исследований принято считать увеличение Q-TWiST в относительном выражении на  $\geq 10$  и  $\geq 15$  % соответственно [14].

#### Анализ чувствительности

Был проведен анализ чувствительности для проверки надежности результатов путем применения альтернативных значений индексов взвешенности, т.е. анализ пороговых значений. В 1-м сценарии для индексов взвешенности TOX и REL были установлены значения, равные 0,5, индекс взвешенности TWiST варьировал от 0,55 до 0,9. Во 2-м сценарии индексу взвешенности TWiST было установлено значение, равное 0,78 (получено по данным Европейского опросника по пяти основным аспектам качества жизни EQ-5D на основании клинических исследований ПКР, опубликованных в литературе и применяемых ко всем группам противоопухолевого лечения в настоящем анализе [15]), а индексы взвешенности TOX и REL варьировали от 0 до 0,78.

#### Подгрупповой анализ

Дополнительный подгрупповой анализ был проведен в зависимости от заранее отобранных характеристик пациентов: возраста, пола, региона проживания, исходного наличия артериальной гипертензии, соматического статуса по шкале ECOG, исходного уровня гемоглобина, уровня сывороточного кальция, группы прогноза по шкалам MSKCC (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) и IMDC (International Metastatic RCC Database Consortium). Кроме этого, для группы больных, получавших комбинацию ленватиниба и эверолимуса, был проведен подгрупповой анализ по пятифакторной шкале биомаркеров (CBS). Пятифакторный тест CBS – лабораторное исследование 5 сывороточных биомаркеров крови, имеющих предиктивное значение, в целях выявления пациентов, предрасположенных к более выраженному ответу на терапию ленватинибом и эверолимусом [16]. Определение низкого уровня CBS соответствует количест-

ву факторов от 0 до 2 включительно, высокого уровня CBS – от 3 до 5 [16].

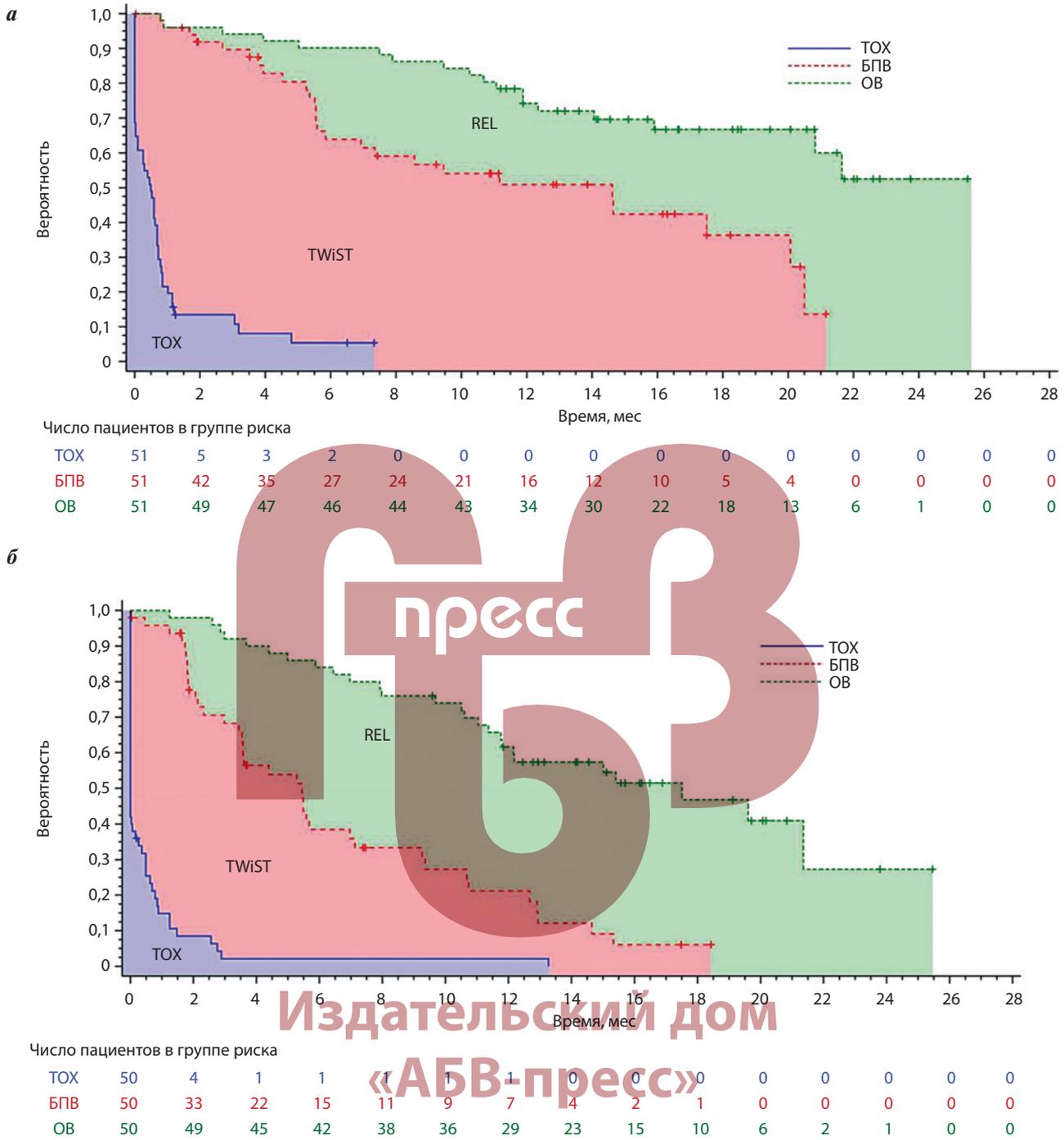
#### Результаты

##### Анализ первичной конечной точки: анализ базового сценария

По данным РКИ 205, ленватиниб в комбинации с эверолимусом обеспечивает значимое увеличение БПВ по сравнению с монотерапией эверолимусом (медиана БПВ составила 14,6 и 5,5 мес соответственно; отношение рисков 0,4; 95 % ДИ 0,24–0,68;  $p = 0,0005$ , первичный анализ данных по состоянию на 13.06.2014). В группе комбинации ленватиниба с эверолимусом медиана ОБ составила 25,5 мес (95 % ДИ 20,8–25,5 мес) по сравнению с 17,5 мес (11,8–верхняя граница не оценена) в группе монотерапии эверолимусом (ОР 0,55; 95 % ДИ 0,3–1,01;  $p = 0,062$ ).

В РКИ 205 частота нежелательных явлений III–IV степеней тяжести составила 50 % в группе монотерапии эверолимусом и 71 % в группе комбинации ленватиниба с эверолимусом. Наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести, развившимися на фоне приема комбинации ленватиниба с эверолимусом, были диарея, утомляемость и артериальная гипертензия. В группе монотерапии эверолимусом наиболее частыми нежелательными явлениями III степени тяжести, связанными с лечением, были анемия, одышка, гипертриглицеридемия и гипергликемия [9]. Отмена терапии из-за непереносимой токсичности, связанной с лечением, в рамках РКИ 205 потребовалась 24 % пациентов группы комбинации ленватиниба с эверолимусом и 12 % больных группы монотерапии эверолимусом. Дополнительно потребовалась редукция дозы лекарственных препаратов 71 % пациентов группы комбинации ленватиниба с эверолимусом и 26 % больных, получавших монотерапию эверолимусом. В большинстве случаев редукция дозы проводилась в первые 3 цикла лечения в обеих группах.

На рис. 1 представлены разделенные графики выживаемости с различными состояниями TOX, TWiST и REL для 2 групп лечения. Площадь под кривой TOX, площадь между кривыми БПВ и TOX, а также площадь между кривыми ОБ и БПВ показывают разделение времени выживания на TOX, TWiST и REL соответственно. По данным сравнительного анализа, комбинация ленватиниба и эверолимуса обеспечивала статистически значимое увеличение среднего времени TWiST (различие в абсолютном выражении достигло 4,5 мес; 95 % ДИ 1,4–7,8), а также увеличение среднего времени TOX (различие в абсолютном выражении достигло 1,2 мес; 95 % ДИ 0,3–3,1) и уменьшение среднего времени REL (различие в абсолютном выражении достигло 2,8 мес; 95 % ДИ 6,2–0,6) по сравнению с монотерапией эверолимусом (табл. 1).



**Рис. 1.** График разделенной выживаемости для пациентов, получающих леватиниб в комбинации с эверолимусом (а), и пациентов, получающих монотерапию эверолимусом (б). БПВ – беспрогрессивная выживаемость; OB – общая выживаемость; Q-TWiST – сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности; REL – время с момента наступления прогрессирования заболевания и до наступления смерти или прекращения наблюдения; TOX – время, проведенное с проявлениями токсичности III или IV степени тяжести; TWiST – время, проведенное до наступления прогрессирования заболевания и при отсутствии каких-либо проявлений токсичности III или IV степени тяжести

В базовом сценарии с установленными значениями индексов TOX и REL, равными 0,5, и индексом TWiST, равным 1,0, в группе комбинации леватиниба с эверолимусом было отмечено преимущество в виде роста показателя Q-TWiST по сравнению с таковым в груп-

пе монотерапии эверолимусом, при этом в абсолютном выражении различие среднего показателя Q-TWiST между 2 группами составило 3,7 мес (95 % ДИ 1,3–6,3), в относительном выражении – 24,1 %, различие было статистически значимым (см. табл. 1).

Таблица 1. Средняя длительность для каждого состояния здоровья, мес

Показатель	Ленватиниб + эверолимус (n = 51)	Эверолимус (n = 50)	Различие (95 % доверительный интервал)
Общая выживаемость	18,6	15,6	3,0 (-0,04...6,0)
Беспрогрессивная выживаемость	12,8	7,0	5,8 (2,8–8,8)
TOX	1,9	0,7	1,2 (-0,3...3,1)
REL	5,8	8,5	-2,8 (-6,2...0,6)
TWiST	10,9	6,4	4,5 (1,4–7,8)
Q-TWiST (базовый сценарий)	14,7	11,0	3,7 (1,3–6,3)

**Примечание.** Здесь и в табл. 2, 3: TOX – время, проведенное с проявлениями токсичности III или IV степени тяжести; REL – время с момента наступления прогрессирования заболевания и до наступления смерти или прекращения наблюдения; TWiST – время, проведенное до наступления прогрессирования заболевания и при отсутствии каких-либо проявлений токсичности III или IV степени тяжести; Q-TWiST – сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности.

Таблица 2. Анализ чувствительности для показателя Q-TWiST (индексам TOX и REL присвоено значение 0,5, индекс TWiST широко варьирует)\*

Индекс взвешенности			Средняя длительность Q-TWiST, мес			Увеличение Q-TWiST в относительном выражении, %
TWiST	TOX	REL	Ленватиниб + эверолимус (n = 51)	Эверолимус (n = 50)	Различие (95 % доверительный интервал)	
0,9	0,5	0,5	13,6	10,3	3,3 (1,1–5,6)	21,2
0,8	0,5	0,5	12,5	9,7	2,8 (0,8–5,0)	18,3
0,78	0,5	0,5	12,3	9,6	2,8 (0,8–4,8)	17,7
0,7	0,5	0,5	11,5	9,1	2,4 (0,6–4,3)	15,4
0,6	0,5	0,5	10,4	8,4	1,9 (0,3–3,6)	12,5
0,55	0,5	0,5	9,8	8,1	1,7 (0,1–3,3)	11,0

\*Средние значения Q-TWiST были округлены. Для точности увеличение в относительном выражении Q-TWiST рассчитано с использованием округления.

#### Анализ первичной конечной точки: анализ чувствительности

Анализ чувствительности, проведенный для 1-го сценария (в котором индекс TWiST варьировал от 0,55 до 0,9, а индексам TOX и REL присвоено значение, равное 0,5), продемонстрировал увеличение среднего показателя Q-TWiST в абсолютном выражении от 1,7 до 3,3 мес и в относительном выражении от 11,0 до 21,2 %, различия были статистически значимыми (табл. 2).

В анализе чувствительности, проведенном для 2-го сценария (в котором индексы TOX и REL варьировали от 0 до 0,78, а индексу TWiST присвоено значение, равное 0,78), было продемонстрировано увеличение среднего показателя Q-TWiST в абсолютном выраже-

нии от 1,4 до 4,5 мес и в относительном выражении от 8,7 до 28,8 %. В большинстве вариантов сценария было подтверждено статистически достоверное и клинически значимое увеличение показателя Q-TWiST при комбинированной таргетной терапии (табл. 3).

#### Анализ первичной конечной точки: преимущество в показателе Q-TWiST в различные временные интервалы на протяжении наблюдения

На рис. 2 представлена динамика преимущества в показателе Q-TWiST при комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом по сравнению с аналогичным показателем при монотерапии эверолимусом в различные временные интервалы на протяжении

Таблица 3. Анализ чувствительности для показателя Q-TWiST (индексу TWiST присвоено значение 0,78, индексы TOX и REL широко варьируют)

Индекс взвешенности			Средняя длительность Q-TWiST, мес			Увеличение Q-TWiST в относительном выражении, %
TwIST	TOX	REL	Ленватиниб + эверолимус (n = 51)	Эверолимус (n = 50)	Различие (95 % доверительный интервал)	
0,78	0	0	8,5	5,0	3,5 (1,1–6,1)	22,6
0,78	0	0,4	10,8	8,4	2,4 (0,3–4,6)	15,5
0,78	0	0,78	13,0	11,6	1,4 (–1,5...4,2)	8,7
0,78	0,4	0	9,3	5,2	4,0 (1,9–6,4)	25,8
0,78	0,4	0,4	11,6	8,7	2,9 (1,0–4,9)	18,7
0,78	0,4	0,78	13,8	11,9	1,9 (–0,7...4,4)	11,9
0,78	0,78	0	10,0	5,5	4,5 (2,2–6,9)	28,8
0,78	0,78	0,4	12,3	8,9	3,4 (1,3–5,3)	21,7
0,78	0,78	0,78	14,5	12,2	2,3 (–0,03...4,7)	14,9

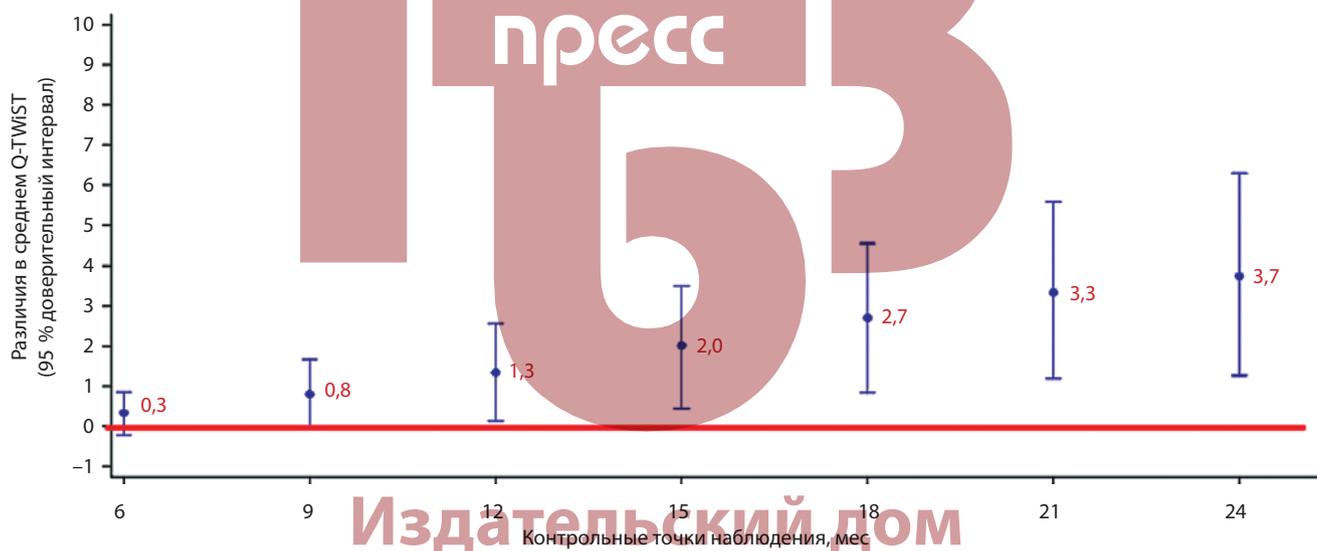


Рис. 2. Различия в показателе Q-TWiST между группами пациентов, получающих комбинацию ленватиниба с эверолимусом или монотерапию эверолимусом, в различные временные интервалы на разных сроках наблюдения. Q-TWiST — сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности

заданного периода наблюдения 24 мес. В группе пациентов, получавших комбинацию ленватиниба с эверолимусом, отмечено увеличение показателя Q-TWiST в абсолютном выражении от 0,3 мес при сроке наблюдения 6 мес до 3,7 мес при максимальном сроке наблюдения 24 мес.

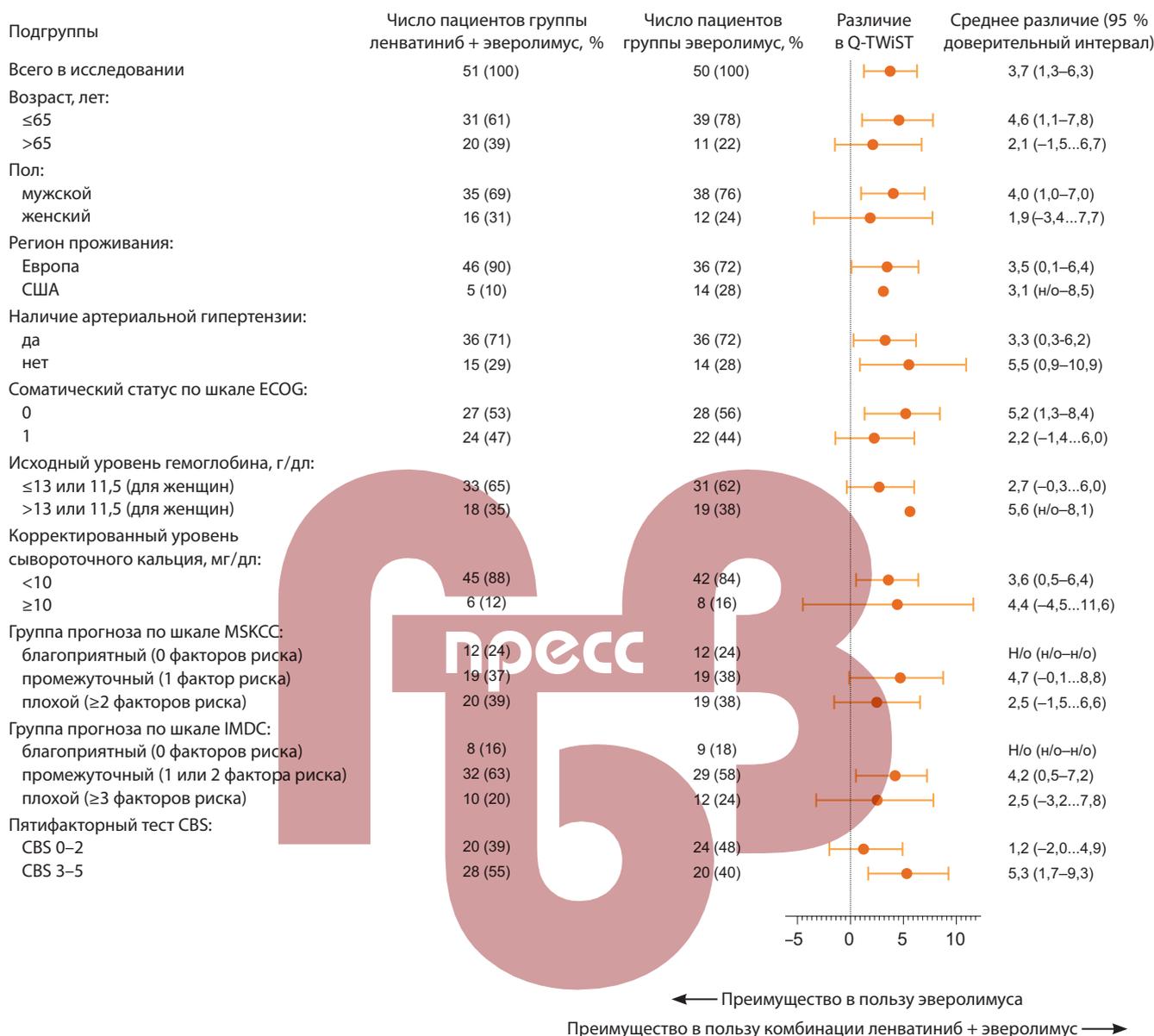
**Анализ первичной конечной точки: подгрупповой анализ**

Результаты подгруппового анализа подтвердили характерную устойчивую тенденцию в пользу выбора

комбинации ленватиниба и эверолимуса, хотя различия не во всех подгруппах оказались статистически значимыми, что, вероятно, может быть следствием малой выборки пациентов в подгруппах. Результаты проведенного анализа следует интерпретировать с большой осторожностью в связи с относительно небольшим числом пациентов в каждой подгруппе (рис. 3).

**Анализ вторичных точек исследования**

При анализе вторичных точек не получено статистически значимых различий в показателе Q-TWiST



**Рис. 3.** Различия в показателе Q-TWiST (базовый сценарий) в заранее заданных подгруппах и в зависимости от биомаркера CBS к 24-му месяцу наблюдения. Для подгрупп без или с небольшим числом событий доверительные интервалы для средних различий в Q-TWiST не поддаются оценке (н/о). Q-TWiST – сохраненное время качественной жизни, проведенное без клинических симптомов прогрессирования заболевания и проявлений токсичности; CBS – composite biomarker score; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center; IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium

между группами комбинации лenvатиниба с эверолимусом и монотерапии лenvатинибом (различие составило 2,6 мес; 95 % ДИ 0,02–5,3), а также между группами монотерапии лenvатинибом и монотерапии эверолимусом (различие составило 1,2 мес; 95 % ДИ 1,2–3,6) по данным оценки базового сценария (дополнительные табл. 1, 2). Результаты анализа чувствительности (анализа пороговых величин) для вторичных точек исследования также продемонстрировали статистически незначимые различия в показателе Q-TWiST (данные доступны по запросу).

### Обсуждение

Исследование показателя Q-TWiST – хорошо разработанный и общепринятый метод для комплексной оценки онкологических результатов выживаемости, токсичности и других конечных точек клинических исследований при различных методах лечения. Также данный метод служит эффективным инструментом для пациентов и врачей, позволяющим оценить баланс между клиническими преимуществами (эффективностью) и токсичностью конкурирующих опций противоопухолевой терапии. В нашем исследовании

продемонстрировано, что комбинация ленватиниба и эверолимуса ассоциирована со статистически значимым увеличением показателя Q-TWiST (приростом в относительном выражении на 24,1 %) по сравнению с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным и/или метастатическим ПКР, у которых выявлено прогрессирование заболевания на фоне 1-й линии таргетной анти-VEGF-терапии. В исследовании D.A. Revcicki и соавт. были установлены пороговые значения как клинически значимого и явно выраженного клинически значимого увеличения показателя Q-TWiST в относительном выражении на  $\geq 10$  и  $\geq 15$  % соответственно [14]. На основании этих критериев увеличение показателя Q-TWiST в относительном выражении на 24,1 % при комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом оказалось явно выраженным клинически значимым. Также в нашем исследовании показано, что при применении в анализе чувствительности (анализе пороговых величин) различных индексов взвешенности для разных состояний здоровья увеличение показателя Q-TWiST в большинстве случаев оставалось статистически значимым и клинически значимым в пользу выбора комбинации ленватиниба с эверолимусом по сравнению с монотерапией эверолимусом, что подчеркивает надежность результатов нашего исследования. Проведенный подгрупповой анализ обнаружил характерную устойчивую тенденцию в пользу выбора комбинации ленватиниба и эверолимуса, однако различия не во всех подгруппах были статистически значимыми, что, вероятно, может быть следствием относительно малой выборки пациентов в каждой подгруппе. Однако анализ подгрупп носит характер предварительного исследования (поисковый характер). Для получения убедительных выводов относительно результатов подгруппового анализа необходимо проведение более крупных клинических исследований.

В большинстве ранее опубликованных исследований оценку Q-TWiST проводили у пациентов с распространенным ПКР, получающих терапию 1-й линии [17–20]. В исследовании R. Shah и соавт. проведен сравнительный анализ сохраненного времени качественной жизни, измеренного с помощью метода Q-TWiST у пациентов, получающих монотерапию ниволумабом или монотерапию эверолимусом во 2-й или 3-й линии при распространенном ПКР по данным исследования CheckMate 025. Авторы обнаружили, что терапия ниволумабом ассоциирована со значительным увеличением показателя Q-TWiST в абсолютном выражении на 3,3 мес (в относительном выражении на 14 %) по сравнению с монотерапией эверолимусом [21]. В исследовании III фазы METEOR проводили сравнительный анализ кабозантиниба и эверолимуса у пациентов с распространенным ПКР, у которых было выявлено прогрессирование заболевания после предшествующей таргетной терапии

ингибиторами тирозинкиназы [22]. Тем не менее отсутствуют данные о показателе Q-TWiST на основании результатов клинического исследования METEOR.

Настоящее исследование является первой аналитической работой, в которой изучается сохраненное время качественной жизни при комбинированной терапии ленватинибом с эверолимусом на основании данных РКИ 205, при этом оценка качества жизни проспективно не проводилась. Метод Q-TWiST использовали для оценки других схем противоопухолевой терапии распространенного ПКР 1-й и последующих линий [17, 20, 21].

Важной целью лечения ПКР является контроль над заболеванием при отсрочке ухудшения качества жизни [11, 14, 23]. Методология Q-TWiST включает комплексную оценку клинической эффективности (ОВ и БПВ) и токсичности терапии в виде единого показателя измерения сохраненного времени качественной жизни. Данная информация имеет жизненно важное значение для врачей и пациентов при принятии информированных решений о выборе лечения.

Несмотря на то что оценка показателя Q-TWiST является хорошо разработанной и широко используемой в онкологических исследованиях с множеством показаний к применению, данный метод имеет определенные ограничения. Важно правильно выбрать поправочные индексы взвешенности, так как валидность может широко варьировать в зависимости от источника. Несмотря на то что наибольшей валидностью обладают индексы, полученные в клинических исследованиях на основании оценки пациентами, в случае отсутствия таких индексов (взятых из прямых источников) проведение анализа чувствительности и анализа пороговых значений может быть полезным для проверки достоверности результатов базового сценария и помогает врачам уравновесить эффективность, выживаемость и токсичность при различных методах лечения [11, 14]. В нашем анализе данных *post hoc* с учетом того, что непосредственно в РКИ 205 не проводилась оценка качества жизни или индексов взвешенности, мы использовали альтернативные значения (допущения) для показателей индексов и провели анализ чувствительности, чтобы проверить надежность результатов базового сценария. Прирост показателя Q-TWiST у пациентов, получающих комбинированную терапию ленватинибом и эверолимусом, сохранялся при разных сценариях с широко варьирующими значениями индексов для состояний TOX, REL или TWiST.

Еще один недостаток РКИ 205 связан с малым размером выборки, которая может ограничить возможность обобщения результатов. Наконец, настоящее аналитическое исследование не было разработано для анализа продолжительности нежелательных явлений III и IV степеней тяжести из-за ограниченной доступности

данных. Данное обстоятельство, вероятно, может привести к завышенной оценке времени, проведенного в состоянии ТОХ [20].

### Заключение

Комбинированная терапия левватинибом и эверолимусом показала статистически значимое и явно выраженное клинически значимое увеличение сохраненного времени качественной жизни по сравнению

с монотерапией эверолимусом у пациентов с распространенным ПКР, ранее получавших одну предшествующую линию антиангиогенной таргетной терапии. Результаты анализа Q-TWiST могут быть ценными для врачей и пациентов, так как данный метод объединяет в себе клиническую информацию (токсичность, прогрессирование и ОВ) и оценку качества жизни для каждого состояния здоровья, интегрирует их в единый значимый индекс.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69(1):7–34. DOI: 10.3322/caac.21551.
2. Surveillance, epidemiology and end results program. Cancer stat facts: kidney and renal pelvis cancer. National Cancer Institute, 2020. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>.
3. 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.
4. Kamli H., Li L., Gobe G.C. Limitations to the therapeutic potential of tyrosine kinase inhibitors and alternative therapies for kidney cancer. *Ochsner J* 2019;19(2):138–51. DOI: 10.31486/toj.18.0015.
5. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology v1. 2021. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx#site](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx#site).
6. Viana S.D., Reis F., Alves R. Therapeutic use of mTOR inhibitors in renal diseases: advances, drawbacks, and challenges. *Oxid Med Cell Longev* 2018;2018:3693625. DOI: 10.1155/2018/3693625.
7. Zarrabi K., Fang C., Wu S. New treatment options for metastatic renal cell carcinoma with prior anti-angiogenesis therapy. *J Hematol Oncol* 2017;10(1):38. DOI: 10.1186/s13045-016-0374-y.
8. US Food and Drug Administration. Lenvatinib in combination with everolimus. US FDA. 2016 Available at: [www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/lenvatinib-combination-everolimus](http://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/lenvatinib-combination-everolimus).
9. 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.
10. Gelber R.D., Cole B.F., Gelber S., Goldhirsch A. Comparing treatments using quality-adjusted survival: the Q-TWiST method. *Am Stat* 1995;49:161–9.
11. Solem C.T., Kwon Y., Shah R.M. et al. Systematic review and benchmarking of quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) in oncology. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2018;18(3):245–53. DOI: 10.1080/14737167.2018.1434414.
12. Qi T., Wang J. Calculating restricted mean survival time. *Proceedings of PharmaSUG* 2018. Available at: [www.pharmasug.org/proceedings/2018/AA/PharmaSUG-2018-AA04.pdf](http://www.pharmasug.org/proceedings/2018/AA/PharmaSUG-2018-AA04.pdf).
13. Reni M., Wan Y., Solem C. et al. Quality-adjusted survival with combination nab-paclitaxel + gemcitabine vs gemcitabine alone in metastatic pancreatic cancer: a Q-TWiST analysis. *J Med Econ* 2014;17(5):338–46. DOI: 10.3111/13696998.2014.903122.
14. Revicki D.A., Feeny D., Hunt T.L., Cole B.F. Analyzing oncology clinical trial data using the Q-TWiST method: clinical importance and sources for health state preference data. *Qual Life Res* 2006;15(3):411–23. DOI: 10.1007/s11136-005-1579-7.
15. Cella D., Grünwald V., Nathan P. et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma given nivolumab versus everolimus in CheckMate 025: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):994–1003. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)30125-5.
16. Lee C., Motzer R.J., Glen H. et al. Correlative analyses of serum biomarkers and efficacy outcomes in the randomized phase 2 trial of lenvatinib (LEN), everolimus (EVE), or LEN+EVE in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl 8):viii14–57.
17. Beaumont J.L., Salsman J.M., Diaz J. et al. Quality-adjusted time without symptoms or toxicity analysis of pazopanib versus sunitinib in patients with renal cell carcinoma. *Cancer* 2016;122(7):1108–15. DOI: 10.1002/cncr.29888.
18. Chen R.C., Choueiri T.K., Feuilly M. et al. Quality-adjusted survival with first-line cabozantinib or sunitinib for advanced renal cell carcinoma in the CABOSUN randomized clinical trial (Alliance). *Cancer* 2020;126(24):5311–8. DOI: 10.1002/cncr.33169.
19. Patil S., Figlin R.A., Hutson T.E. et al. Q-TWiST analysis to estimate overall benefit for patients with metastatic renal cell carcinoma treated in a phase III trial of sunitinib vs interferon- $\alpha$ . *Br J Cancer* 2012;106(10):1587–90. DOI: 10.1038/bjc.2012.149.
20. Zbrozek A.S., Hudes G., Levy D. et al. Q-TWiST analysis of patients receiving temsirolimus or interferon alpha for treatment of advanced renal cell carcinoma. *Pharmacoeconomics* 2010;28(7):577–84. DOI: 10.2165/11535290-000000000-00000.
21. Shah R., Botteman M., Solem C.T. et al. A quality-adjusted time without symptoms or toxicity (Q-TWiST) analysis of nivolumab versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (aRCC). *Clin Genitourin Cancer* 2019;17(5):356–65.e351. DOI: 10.1016/j.clgc.2019.05.010.
22. Choueiri T.K., Escudier B., Powles T. et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1814–23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016.
23. Carmichael C., Yuh B.E., Sun V. et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma: assessment of long-term survivors. *Clin Genitourin Cancer* 2013;11(2):149–54. DOI: 10.1016/j.clgc.2012.09.006.

#### Вклад авторов

С.Н. Lee: полный доступ ко всем данным исследования, ответственность за достоверность данных и точность анализа данных, разработка концепции и дизайна исследования, критический пересмотр рукописи с внесением ценного интеллектуального содержания, получение финансирования, научное руководство;

Y. Wan: разработка концепции и дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания, получение финансирования, административная, техническая или материальная поддержка;

A. Smith: критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания;

R. Xie: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания;

R.J. Motzer: разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, критический пересмотр рукописи с внесением важного интеллектуального содержания, получение финансирования, научное руководство.

#### Конфликт интересов

С.Н. Lee удостоверяет, что все конфликты интересов, включая конкретные финансовые интересы, отношения и аффилированность, относящиеся к предмету или материалам, обсуждаемым в рукописи (например, занятость/членство, гранты или финансирование, консультации, гонорары, владение акциями или опционы, свидетельские показания экспертов, гонорары или зарегистрированные, полученные или ожидающие рассмотрения патенты) включают следующее:

Y. Wan, A. Smith, R. Xie являются сотрудниками компании Eisai.

R.J. Motzer получал гранты и личные гонорары от компании Eisai во время и после проведения исследования для консультативных советов; гранты и личные вознаграждения от Pfizer, Novartis, Exelixis и Genentech/Roche; гранты от Bristol-Myers Squibb, а также личные вознаграждения от Merck, Lilly, Incyte и EMD Serono Research and Development Institute за пределами представленной работы.

С.Н. Lee получал гонорары за консультации от Amgen, BMS, Exelixis, Eisai, Merck, Pfizer и EMD Serono, а также фонды институциональных исследований от BMS, Calithera, Eisai, Eli Lilly, Exelixis, Merck и Pfizer.

**Финансирование.** Исследование при финансовой поддержке компании Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, штат Нью-Джерси, США и Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, штат Нью-Джерси, США. Поддержка в написании медицинских документов была предоставлена Franklin Pharmaceutical Consulting и финансировалась Eisai Inc. и Merck Sharp & Dohme Corp. Пациенты, наблюдавшиеся в Memorial Sloan Kettering, получали поддержку гранта MSK Cancer Center Support Grant/Core Grant (P30 CA008748). Спонсоры участвовали в разработке и проведении исследования, сборе, управлении, анализе и интерпретации данных, а также в подготовке рукописи.

**Приложение.** Дополнительные материалы, относящиеся к этой статье, можно найти в онлайн-версии по электронному адресу: <https://doi.org/10.1016/j.euros.2021.06.008>.

Издательский дом  
«АБВ-пресс»