

Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком при лечении ленватинибом в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом (CLEAR): рандомизированное клиническое исследование III фазы*

R. Motzer¹, C. Porta^{2,3}, B. Alekseev⁴, S.Y. Rha⁵, T.K. Choueiri⁶, M.J. Mendez-Vidal⁷, S.H. Hong⁸, A. Kapoor⁹, J.C. Goh¹⁰, M. Eto¹¹, L. Bennett¹², J. Wang¹², J.J. Pan¹³, T.L. Saretsky¹⁴, R.F. Perini¹⁴, C.S. He¹³, K. Mody¹³, D. Cella¹⁵

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

²Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari "A Moro"; Бари, Италия;

³Department of Biomedical Sciences and Human Oncology, University of Pavia; Павия, Италия;

⁴Department of Oncology, P.A. Herzen Moscow Oncological Research Institute; Москва, Россия;

⁵Yonsei Cancer Center, Yonsei University Health System; Сеул, Южная Корея;

⁶Department of Medical Oncology, Dana-Farber Cancer Institute; Бостон, штат Массачусетс, США;

⁷Maimonides Institute for Biomedical Research of Cordoba Hospital, Universitario Reina Sofia; Кордова, Испания;

⁸Seoul St Mary's Hospital, The Catholic University of Korea; Сеул, Южная Корея;

⁹McMaster University; Гамильтон, Онтарио, Канада;

¹⁰ICON Research, South Brisbane and Queensland University of Technology; Брисбен, Квинсленд, Австралия;

¹¹Kyushu University; Фукуока, Япония;

¹²RTI Health Solutions, Research Triangle Park; штат Северная Каролина, США;

¹³Eisai; Натли, штат Нью-Джерси, США;

¹⁴Merck & Co; Кенилворт, штат Нью-Джерси, США;

¹⁵Department of Medical Social Sciences, Northwestern University; Чикаго, штат Иллинойс, США

Контакты: Robert Motzer motzerr@mskcc.org

Введение. Результаты клинического исследования III фазы CLEAR показали, что комбинация ленватиниба и пембролизумаба увеличивает выживаемость без прогрессирования и общую выживаемость по сравнению с монотерапией сунитинибом у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Цель исследования – оценить показатели качества жизни, связанного со здоровьем (health-related quality-of-life, HRQOL), по данным исследования CLEAR.

Материалы и методы. Открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы было проведено на базе 200 лечебных учреждений и онкологических центров в 20 странах мира. Критерии включения пациентов: возраст старше 18 лет, распространенный светлоклеточный почечно-клеточный рак, общесоматический статус по шкале Карновского 70 % или выше. Пациентов, которым ранее проводилась противоопухолевая лекарственная терапия почечно-клеточного рака, не включали в исследование. Все пациенты были рандомизированы (1:1:1) на 3 группы: комбинация ленватиниба (20 мг/сут, внутрь) с пембролизумабом (200 мг, внутривенно, каждый 21 день), комбинация ленватиниба (18 мг/сут, внутрь) с эверолимусом (5 мг/сут, внутрь) 21-дневный цикл и монотерапия сунитинибом (50 мг/сут, внутрь, режим 4/2: 28 дней лечения с последующим перерывом 14 дней, 42-дневный цикл лечения). Пациенты были распределены на группы лечения с помощью компьютерной схемы рандомизации и стратифицированы по географическим регионам и прогностическим группам Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Первичной

*Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Motzer R., Porta C., Alekseev B. et al. Health-related quality-of-life outcomes in patients with advanced renal cell carcinoma treated with lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus versus sunitinib (CLEAR): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol 2022. Доступно по: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00212-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00212-1).

конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, вторичной конечной точкой – оценка HRQOL. Оценку HRQOL проводили у пациентов, прошедших рандомизацию, которые получили по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата и заполнили данные о HRQOL. Анализ показателей завершения и соблюдения требований (соответствия) выполняли при полном наборе инструментов исследования. Анкетирование с использованием опросника функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FCSI-DRS), опросника качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) и опросника Европейского фонда исследования качества жизни (EQ-5D-3L) проводили на исходном уровне и на 1-й день каждого последующего 21-дневного цикла лечения. Настоящее исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT02811861 и в настоящее время закрыто для набора новых участников.

Результаты. В период с 13 октября 2016 г. по 24 июля 2019 г. 355 пациентов были рандомизированы в группу лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба, 357 пациентов – в группу комбинации ленватиниба и эверолимуса и 357 пациентов – в группу монотерапии сунитинибом. Медиана времени наблюдения для анализа оценки HRQOL составила 12,9 мес (межквартильный диапазон 5,6–22,3 мес). Из-за доказанной высокой эффективности и профиля безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии противоопухолевого лечения распространенного почечно-клеточного рака основная часть настоящего анализа оценки HRQOL посвящена сравнительному изучению этой комбинации и монотерапии сунитинибом. Среднее изменение от исходного уровня HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составило –1,75 (стандартная ошибка (CO) 0,59) против –2,19 (CO 0,66) по опроснику FCSI-DRS, –5,93 (CO 0,86) против –6,73 (CO 0,94) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL (шкала общего статуса здоровья/качества жизни) и –4,96 (CO 0,85) против –6,64 (CO 0,94) по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-3L. Медиана времени до первого ухудшения HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 9,14 нед (95 % доверительный интервал (ДИ) 6,43–12,14) против 12,14 нед (95 % ДИ 9,14–15,29; отношение рисков (OR) 1,13 (95 % ДИ 0,94–1,35); *log-rank p* = 0,20) по опроснику FCSI-DRS, 12,00 нед (95 % ДИ 7,29–15,14) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,14; OR 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,05); *log-rank p* = 0,17) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 9,43 нед (95 % ДИ 6,43–12,29) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,00; OR 0,83 (95 % ДИ 0,70–0,99); *log-rank p* = 0,041) по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-3L. Медиана времени до окончательного ухудшения HRQOL в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 134,14 нед (95 % ДИ 120,00–не достигнута) против 117,43 нед (95 % ДИ 90,14–131,29; OR 0,70 (95 % ДИ 0,53–0,92); *log-rank p* = 0,0081) по опроснику FCSI-DRS, 114,29 нед (95 % ДИ 102,14–153,29) против 75,14 нед (95 % ДИ 57,29–105,14; OR 0,60 (95 % ДИ 0,47–0,77); *log-rank p* <0,0001) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 124,86 нед (95 % ДИ 94,71–134,57) против 74,86 нед (95 % ДИ 54,14–96,00; OR 0,67 (95 % ДИ 0,53–0,85); *log-rank p* = 0,0012) по визуальной аналоговой шкале EQ-5D-3L. Ни один из инструментов оценки HRQOL не показал значительного преимущества в пользу сунитиниба перед комбинацией ленватиниба и пембролизумаба. При оценке HRQOL для комбинации ленватиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией сунитинибом в большинстве случаев показатели были схожими или предпочтительными в пользу сунитиниба.

Заключение. Результаты анализа оценки HRQOL показали, что пациенты, получающие лечение комбинацией ленватиниба с пембролизумабом, имеют аналогичные или более благоприятные показатели качества жизни, связанного со здоровьем, по сравнению с пациентами, получающими монотерапию сунитинибом, особенно в отношении времени до окончательного ухудшения. Результаты данного исследования подтверждают эффективность и безопасность применения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в качестве 1-й линии противоопухолевой терапии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Ключевые слова: качество жизни, связанное со здоровьем, почечно-клеточный рак, ленватиниб, пембролизумаб

Для цитирования: Motzer R., Porta C., Alekseev V. и др. Показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком при лечении ленватинибом в комбинации с пембролизумабом или эверолимусом по сравнению с монотерапией сунитинибом (CLEAR): рандомизированное клиническое исследование III фазы. Онкоурология 2022;18(2):39–57. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-2-39-57

ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКАЯ РАБОТА В КОНТЕКСТЕ

Данные доказательной медицины до нашего исследования

Мы провели поиск в базе данных PubMed 26 октября 2021 г., используя термины «почечно-клеточный рак», «ингибитор тирозинкиназы», «иммунотерапия» и «исходы лечения, отмечаемые пациентами», без каких-либо языковых ограничений. Проведенный поиск обнаружил 3 научных публикации, все из них были обзорными статьями. После пересмотра критериев поиска на «распространенный почечно-клеточный рак», удаления критерия «иммунотерапия» и включения клинических исследований поиск выявил 5 научных работ. Все были представлены либо анализами клинических исследований II фазы, либо публикациями о дизайне исследования. Авторам настоящего исследования также было известно о нескольких клинических исследованиях III фазы при почечно-клеточном раке с анализом данных о качестве жизни, связанном со здоровьем,

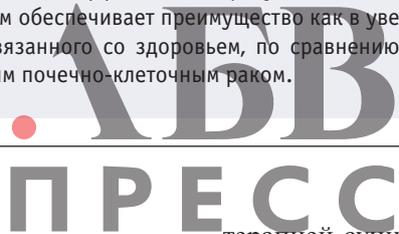
которые могут служить контекстом для настоящего исследования, – клиническое исследование CheckMate 214 по изучению комбинации ниволумаба и ипилимумаба в сравнении с монотерапией сунитинибом и клиническое исследование CheckMate 9ER по изучению комбинации ниволумаба и кабозантиниба в сравнении с монотерапией сунитинибом. Результаты обоих исследований выявили лучшие показатели качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов, получавших комбинированную противоопухолевую лекарственную терапию, по сравнению с пациентами, получавшими монотерапию сунитинибом.

Дополнительная ценность настоящего исследования

Комбинация левватиниба и пембролизумаба обеспечила большую эффективность по сравнению с монотерапией сунитинибом в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком по данным клинического исследования III фазы CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581). Полученные в исследовании CLEAR данные о качестве жизни, связанном со здоровьем, показывают, что комбинация левватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом обеспечивает аналогичные или более благоприятные исходы лечения, сообщаемые пациентами, при анализе изменений показателей качества жизни от исходного уровня, времени до первого ухудшения и времени до окончательного ухудшения, при оценке по опроснику функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FCSI-DRS), опроснику EORTC QLQ-C30 (качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака) и опроснику EQ-5D-3L (Европейского фонда исследования качества жизни). Полученные результаты демонстрируют положительный профиль соотношения риска и пользы для комбинации левватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом в лечении пациентов с распространенным почечно-клеточным раком. Данные о качестве жизни, связанном со здоровьем, служат ценным инструментом для лечащих врачей в выборе противоопухолевой терапии для своих пациентов. Проведенный анализ данных исследования CLEAR становится дополнительным основанием в поддержку назначения комбинации левватиниба и пембролизумаба в 1-й линии лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Значение всех имеющихся доказательств

В дополнение к ранее опубликованным данным об эффективности результаты этих анализов показывают, что комбинированное лечение левватинибом и пембролизумабом обеспечивает преимущество как в увеличении выживаемости, так и в улучшении показателей качества жизни больных, связанном со здоровьем, по сравнению с монотерапией сунитинибом в лечении 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.



Введение

Левватиниб – мультикиназный ингибитор рецепторов тирозинкиназ, который продемонстрировал эффективность в монотерапии и в комбинации с эверолимусом по данным клинического исследования II фазы у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком после одной предшествующей линии антиангиогенной таргетной терапии [1]. Пембролизумаб – ингибитор PD-1, который продемонстрировал предварительную эффективность в лечении пациентов с почечно-клеточным раком как в монорежиме, так и в комбинации с левватинибом [2, 3]. Согласно недавно опубликованным данным клинического исследования III фазы CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581) комбинация левватиниба с эверолимусом и комбинация левватиниба с пембролизумабом обеспечивают большую эффективность по сравнению с монотерапией сунитинибом в 1-й линии лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком [4], что послужило основанием для внесения комбинации левватиниба с пембролизумабом в международные клинические рекомендации по лечению почечно-клеточного рака [5, 6]. Комбинация левватиниба с пембролизумабом обеспечивает достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости больных и частоты объективного ответа по сравнению с моно-

терапией сунитинибом, в то время как комбинация левватиниба с эверолимусом обеспечивает достоверное увеличение выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом, но не общей выживаемости [4]. Профиль безопасности обеих комбинаций соответствовал таковому каждого из лекарственных препаратов в отдельности [7, 8], нежелательные явления обычно были управляемыми и требовали модификации дозы препаратов при необходимости [4].

У пациентов с почечно-клеточным раком часто возникают связанные с заболеванием симптомы, в том числе боль в поясничной области, гематурия, боль в костях, кашель, пальпируемая опухоль в животе и проявления паранеопластического синдрома, которые могут снижать качество жизни больных [9, 10]. Кроме этого, известно, что некоторые нежелательные явления, такие как кожная сыпь, тошнота, диарея, усталость и мышечно-скелетная боль, на фоне терапии ингибиторами киназ и иммунотерапии могут ухудшать качество жизни [11–15]. Нежелательные явления могут стать причиной временной или постоянной отмены терапии и/или привести к уменьшению дозы препарата ниже допустимого уровня, при котором снижается эффективность лечения [11]. Поэтому крайне важно точно определить влияние лечения на качество

жизни, связанное со здоровьем (health-related quality-of-life, HRQOL), чтобы оптимизировать результаты лечения и самочувствие пациентов на фоне терапии.

Цель исследования – с использованием данных клинического исследования CLEAR изучить исходы лечения, отмечаемые пациентами (patient-reported outcomes), сравнить влияние комбинации ленватиниба с пембролизумабом, комбинации ленватиниба с эверолимусом и монотерапии сунитинибом на HRQOL, включая функциональные показатели и специфичные для заболевания симптомы.

Материалы и методы

Дизайн исследования и участники

Открытое рандомизированное клиническое исследование III фазы было проведено на базе 200 лечебных учреждений и онкологических центров в 20 странах мира (см. приложение*, с. 19–23). Критерии включения пациентов были подробно описаны ранее [4]. Основные критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, общесоматический статус по шкале Карновского 70 % или выше, адекватная функция органов, гистологически или цитологически подтвержденный диагноз распространенного светлоклеточного почечно-клеточного рака, по крайней мере один контрольный измеряемый очаг по критериям оценки ответа солидных опухолей на лечение версии 1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1). Пациентов, которым проводилась какая-либо предшествующая противоопухолевая системная терапия почечно-клеточного рака, не включали в исследование.

Исследование было проведено в соответствии с руководством по надлежащей клинической практике Международного совета по гармонизации (International Council for Harmonization Good Clinical Practice Guidelines, ICH GSP) и принципами Хельсинкской декларации 2013 г. Институциональные наблюдательные советы и/или независимые комитеты по этике одобрили протокол и соответствующие связанные документы; все пациенты подписали информированное согласие.

Рандомизация пациентов

Все пациенты были рандомизированы (1:1:1) в 1 из 3 групп лечения (комбинации ленватиниба и эверолимуса, или комбинации ленватиниба и пембролизумаба, или монотерапии сунитинибом) с помощью сгенерированной компьютерной схемы рандомизации, которая была рассмотрена и одобрена независимым специалистом-статистиком. Схема рандомизации была стратифицирована по географическому региону (страны Западной Европы и Северной Америки

по сравнению с другими странами мира) и прогностическим группам по критериям Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, MSKCC) (группы благоприятного, промежуточного или плохого прогноза). Поскольку исследование носило открытый характер, участники и исследовательский персонал не были «ослеплены» для лечения.

Методология

В группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба пациенты принимали ленватиниб внутрь в стартовой дозе 20 мг/сут ежедневно в течение 21-дневного цикла, а также получали пембролизумаб 200 мг внутривенно в 1-й день каждого 21-дневного цикла [4]. В группе комбинации ленватиниба и эверолимуса пациенты принимали ленватиниб внутрь в стартовой дозе 18 мг/сут ежедневно и эверолимус внутрь в дозе 5 мг ежедневно в течение 21-дневного цикла. В группе монотерапии сунитинибом пациенты получали сунитиниб внутрь в дозе 50 мг ежедневно (в режиме 4/2: 28 дней лечения с последующим перерывом 14 дней, 42-дневный цикл лечения).

Для препаратов ленватиниба, эверолимуса и сунитиниба была предусмотрена возможность редукции дозы из-за токсичности. Редукцию дозы ленватиниба выполняли последовательно в зависимости от предыдущей суточной дозы (14, 10 или 8 мг/сут, ленватиниб назначали в комбинации с эверолимусом или пембролизумабом). Редукцию дозы эверолимуса проводили по схеме до 5 мг через день. Сунитиниб мог быть назначен в редуцированной дозе 37,5 мг/сут, а далее при необходимости 25 мг/сут, при этом без изменения режима лечения 4/2 (28 дней лечения с последующим перерывом 14 дней, 42-дневный цикл лечения). Для пембролизумаба снижение дозы не допускалось.

Контрольные обследования (компьютерная томография органов грудной клетки, компьютерная томография и/или магнитно-резонансная томография органов брюшной полости, малого таза и других известных или предполагаемых очагов заболевания) с оценкой опухолевых очагов по критериям RECIST 1.1 проводили каждые 8 нед с момента рандомизации. Лабораторные исследования выполняли в соответствии с протоколом [4], а нежелательные явления классифицировали в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений версии 4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03, CTCAE 4.03) и отслеживали на протяжении всего исследования.

Пациенты получали лечение в рамках исследования до подтверждения прогрессирования заболевания

*Приложение доступно по <https://oncurology.abvpress.ru/oncur/article/view/1612>.

независимым контрольным комитетом или до развития непереносимой токсичности, а также до отзыва согласия или прекращения исследования по решению спонсора. Если исследователь считал, что у пациентов отмечаются клиническая польза и хорошая переносимость терапии, они продолжали получать лечение после прогрессирования заболевания, оцененного в соответствии с критериями RECIST 1.1. Пациенты могли быть исключены из исследования в любое время по соображениям безопасности или административным причинам, а также по желанию пациента.

Оценку HRQOL с использованием опросников проводили перед назначением исследуемых препаратов (когда это было возможно) и на 1-й день каждого последующего 21-дневного цикла лечения, начиная со 2-го цикла, для пациентов, продолжающих получать лечение. Визит завершения исследования проходил в течение 30 дней после прекращения лечения (см. приложение, с. 1).

Опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием (Functional Assessment of Cancer Therapy Kidney Symptom Index-Disease-Related Symptoms, FKSI-DRS), состоит из 9 пунктов, ранее приоритетных для больных раком почки и классифицированных клиническими экспертами как «в первую очередь связанные с заболеванием» [16]. Общий балл в данной анкете варьирует от 0 до 36, причем более высокие баллы соответствуют меньшему проявлению симптомов. Опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ-C30) включает 5 функциональных шкал, 9 шкал оценки симптомов и оценку общего состояния здоровья/качества жизни (GHS/QOL) [17]. Общий балл по всем шкалам варьирует от 0 до 100. Для шкалы GHS/QOL и функциональных шкал более высокий балл соответствует лучшему HRQOL, для шкал оценки симптомов более высокий балл означает усугубление симптомов. Опросник Европейского фонда исследования качества жизни (EuroQol Research Foundation, EQ-5D-3L) — наиболее распространенный стандартизированный инструмент, разработанный для оценки здоровья при широком спектре вмешательств по общей шкале, по которой пациенты оценивают свое восприятие здоровья по 5 измерениям [18]. Компоненты индекса варьируют по шкале от 0 до 1, где 1 означает отличное здоровье. Компонент визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) имеет шкалу от 0 до 100, где 100 соответствует оптимальному состоянию здоровья.

Первичные и вторичные точки исследования

Первичной конечной точкой исследования CLEAR была выбрана выживаемость без прогрессирования, подтвержденная независимой контрольной оценкой. Ключевыми вторичными точками исследования явились общая выживаемость и частота объективных

ответов на лечение. Другими вторичными целями исследования были оценка профиля безопасности, определение доли пациентов, прекративших лечение из-за развития нежелательных явлений, измерение времени до отказа от лечения по причине нежелательных явлений, выживаемости без прогрессирования на следующей линии терапии, выживаемости без прогрессирования по оценке исследователя, предсказанной модели площади под кривой (AUC) для ленватиниба (в 2 группах комбинации ленватиниба), предсказанной модели AUC для эверолимуса (в группе комбинации ленватиниба с эверолимусом) и HRQOL. Результаты первичной и ключевых вторичных точек исследования ранее уже были опубликованы [4].

HRQOL определяли с помощью 3 инструментов исходов, отмечаемых пациентами, для оценки HRQOL и специфичных для заболевания симптомов, которые заполняли пациенты в специальных формах: опросники FKSI-DRS, EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L. Выбор этих инструментов был обусловлен тем, что данные опросники широко используются в научных публикациях как для оценки специфических заболеваний почек (FKSI-DRS), так и для разных показаний (EORTC QLQ-C30 и EQ-5D-3L) [19–22].

Статистический анализ

Ранее были опубликованы подробные статистические методы анализа данных для первичной и ключевых вторичных точек исследования [4]. Формальный расчет мощности для анализа HRQOL не проводился. В нашем исследовании HRQOL любые статистические тесты и доверительные интервалы (ДИ) имеют соответствующий уровень $\alpha = 0,05$, если не указано иное. В соответствии с планом анализа поправки на множественное тестирование или оценку не использовались, поэтому все значения p и ДИ носят номинальный и описательный характер, а номинально значимые относятся к значимым без поправки на множественность. Никаких вычислений не проводилось, отсутствующие данные (например, элементы опросника, на которые не были даны ответы, или баллы, которые не могли быть рассчитаны из-за отсутствия элементов опросника) были исключены, а переменные проанализированы с использованием имеющихся наблюдаемых данных. Показатели завершения и соблюдения требований (соответствия) для инструментов HRQOL были рассчитаны на основе полной выборки исследования с включением всех пациентов, рандомизированных на группы лечения. Все остальные анализы HRQOL были основаны на наборе данных для оценки качества жизни, который включал всех пациентов в исследовании профиля безопасности препаратов (тех пациентов, кто был рандомизирован и получил по крайней мере одну дозу исследуемого препарата) с любыми данными о HRQOL. Пациенты, у которых отсутствовали данные

на исходном уровне, были исключены из лонгитюдного анализа, кроме того, периодически отсутствующие данные в лонгитюдном анализе смешанной модели считались отсутствующими случайным образом.

Показатели завершения были определены как процент пациентов, заполнивших любой опросник HRQOL, среди всех рандомизированных пациентов (включенных в исследование на исходном уровне) и оценивались для каждого из результатов HRQOL в зависимости от времени оценки и группы лечения. Показатели соблюдения (соответствия) были определены как процент пациентов, заполнивших любой опросник HRQOL, среди всех пациентов, которые все еще были включены в исследование и получали лечение в конкретный момент времени после исходного уровня и, следовательно, должны были заполнить этот инструмент. Показатели соблюдения (соответствия) были суммированы для каждого из опросников HRQOL в разбивке по времени оценки и группе лечения.

Для того чтобы оценить влияние лечения на HRQOL, были подобраны смешанные модели со случайными коэффициентами с использованием изменения от исходного уровня для каждого соответствующего показателя HRQOL в качестве переменной ответа. Каждая модель включала лечение, время (как непрерывные переменные), длительность взаимодействия в зависимости от лечения, корректирующие коэффициенты исходного показателя HRQOL и 2 переменные стратификации рандомизации (например, географический регион и прогностическая группа по критериям MSKCC), а также специфическую для пациента модель с независимыми переменными 1 уровня с изменяющимся коэффициентом регрессии в группах (модель случайного перехвата и случайного наклона (random intercept and slope terms)). Предполагалось, что ковариационная матрица для этих случайных эффектов не структурирована. Мы оценили скорректированное по модели наименьших квадратов среднее изменение по сравнению с исходным уровнем для каждой группы лечения и разницу между группами лечения в каждый момент времени, а также общую разницу в среднем по методу наименьших квадратов, оцененную по среднему времени наблюдения HRQOL (т.е. 46-я неделя, цикл 15). Также мы оценили различия в средних по методу наименьших квадратов между каждой группой лечения ленватинибом (группа комбинации ленватиниба и пембролизумаба, группа комбинации ленватиниба и эверолимуса) по сравнению с группой монотерапии сунитинибом, а также соответствующие 95 % ДИ и значения p .

Событие ухудшения для любого отдельного результата HRQOL определялось как неблагоприятное изменение балла по сравнению с исходным уровнем, которое соответствовало или превышало предварительно заданное значение снижения для этого балла;

смерть считалась событием ухудшения HRQOL, если она наступила в течение 30 дней после последней оценки качества жизни, независимо от даты начала любого нового противоопухолевого лечения. Пациенты без ухудшения на дату окончания анализа были подвергнуты цензуре на дату последней оценки HRQOL. Мы определили время до ухудшения HRQOL, используя метод Каплана–Майера, чтобы оценить распределение времени до ухудшения и медианное значение времени до ухудшения для каждой группы лечения. События ухудшения HRQOL были определены как неблагоприятные изменения в баллах относительно исходного уровня, которые превышают минимально важные пороговые значения различий.

В качестве минимально важных пороговых значений различий были признаны: снижение на ≥ 3 баллов по шкале FKSI-DRS [16, 23], снижение на ≥ 10 баллов по функциональным показателям EORTC QLQ-C30 и GHS/QOL [24], увеличение на ≥ 10 баллов по шкале симптомов EORTC QLQ-C30 [24], снижение на $\geq 0,08$ балла для индекса EQ-5D-3L и снижение на ≥ 7 баллов для ВАШ индекса EQ-5D-3L [25].

В нашем исследовании были применены *log-rank*-тесты для сравнения распределений в группах лечения: между группой комбинации ленватиниба и пембролизумаба и группой монотерапии сунитинибом, а также между группой комбинации ленватиниба и эверолимуса и группой монотерапии сунитинибом. Модели Кокса, стратифицированные по переменным рандомизационной стратификации, были подобраны для каждой оценки, а также рассчитаны отношения рисков (ОР) и соответствующие 95 % ДИ для сравнения каждой группы лечения ленватинибом с группой монотерапии сунитинибом. Мы провели оценку времени до первого ухудшения (количество недель между датой рандомизации и первым событием ухудшения HRQOL в течение периода лечения) и времени до окончательного ухудшения (количество недель между датой рандомизации и самым ранним событием ухудшения HRQOL в течение периода лечения без последующего восстановления выше порога ухудшения или отсутствие данных последующей оценки HRQOL).

Мы провели апостериорный анализ подгрупп (post hoc) в целях сравнения результатов в зависимости от прогностической группы по критериям MSKCC и критериям Международного консорциума метастатической почечно-клеточной карциномы (International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, IMDC): группы благоприятного прогноза по сравнению с группами промежуточного и плохого прогноза. Для этого анализа мы использовали стандартные предположения для методов HRQOL: смешанные модели требовали допущения о том, что недостающие данные отсутствовали случайным образом, а анализ времени до ухудшения предполагал, что правильная цензура

не была информативной и что ОР для групп лечения были пропорциональными.

В настоящем исследовании были собраны и проанализированы данные HRQOL для всех 3 групп лечения. Из-за доказанной высокой эффективности (включая преимущество в показателях общей выживаемости) и данных профиля безопасности комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии противоопухолевого лечения распространенного почечно-клеточного рака большая часть настоящего анализа оценки HRQOL посвящена сравнительному изучению этой комбинации и монотерапии сунитинибом.

Все анализы были выполнены с использованием SAS (версия 9.4 или выше). Сведения о безопасности и эффективности лечения находились под наблюдением независимого контрольного комитета по мониторингу данных. Настоящее клиническое исследование зарегистрировано на ClinicalTrials.gov, NCT02811861. Исследование в настоящее время закрыто для набора новых участников.

Роль спонсоров в исследовании

Спонсоры исследования внесли свой вклад в разработку проекта, сбор, анализ и интерпретацию данных, а также в подготовку, рецензирование и утверждение рукописи.

Результаты

В период с 13 октября 2016 г. по 24 июля 2019 г. 355 пациентов были рандомизированы в группу лечения комбинацией ленватиниба и пембролизумаба, 357 пациентов – в группу комбинации ленватиниба и эверолимуса и 357 пациентов – в группу монотерапии сунитинибом. Медиана времени наблюдения для анализа оценки HRQOL составила 12,9 мес (межквартильный диапазон 5,6–22,3 мес). Подробная информация о результатах в исследуемых группах была опубликована [4], число пациентов в выбранные моменты времени показано на рис. 1. Исходные характеристики пациентов приведены в таблице.

Большинство пациентов заполнили анкеты HRQOL на исходном уровне: 338 (95 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 343 (96 %) из 357 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 328 (92 %) из 357 пациентов группы монотерапии сунитинибом, при этом показатели соблюдения превышали 90 % во всех 3 группах в течение первых циклов лечения (см. приложение, с. 2). Показатели завершения снижались со временем по мере того, как пациенты прекращали участие в исследовании. На визите завершения исследования все опросники HRQOL заполнили 142 (40 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 160 (45 %) из 357 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 199 (56 %) из 357 пациентов группы сунитиниба

(см. приложение, с. 2). На визите завершения исследования показатели соблюдения всех опросников HRQOL были высокими: опросники HRQOL заполнили 142 (80 %) из 177 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 160 (79 %) из 203 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 199 (84 %) из 237 пациентов группы монотерапии сунитинибом (см. приложение, с. 2). Несмотря на то что показатели завершения снижались с течением времени по мере того, как пациенты прекращали лечение в течение исследования, показатели соблюдения оставались относительно стабильными.

Медиана длительности лечения составила 17,0 мес (межквартильный диапазон 9,4–25,4 мес) в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 11,0 мес (межквартильный диапазон 5,0–20,7 мес) в группе комбинации ленватиниба и эверолимуса и 7,8 мес (межквартильный диапазон 3,7–17,8 мес) в группе монотерапии сунитинибом [4]. В соответствии с протоколом пациентам разрешалось продолжать лечение исследуемыми препаратами после прогрессирования заболевания, определенного в соответствии с критериями RECIST 1.1, если исследователь считал, что они получают клиническую пользу при приемлемой токсичности; лечение после прогрессирования продолжали 82 (23 %) из 352 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 71 (20 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 75 (22 %) из 340 пациентов группы сунитиниба. Процент пациентов, заполнивших хотя бы один опросник HRQOL после прогрессирования заболевания, был одинаковым в разных группах лечения: 123 (35 %) из 355 пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, 134 (38 %) из 357 пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса и 147 (41 %) из 357 пациентов группы монотерапии сунитинибом.

Показатели HRQOL на исходном уровне были одинаковыми в 3 группах лечения для всех опросников и шкал (см. приложение, с. 4). Среднее изменение по методу наименьших квадратов при среднем периоде наблюдения (46-я неделя, цикл 15) от исходного уровня в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составило –1,75 (стандартная ошибка (CO) 0,59) против –2,19 (CO 0,66) по опроснику FCSI-DRS, –5,93 (CO 0,86) против –6,73 (CO 0,94) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и –4,96 (CO 0,85) против –6,64 (CO 0,94) по ВАШ EQ-5D-3L (рис. 2, а). В группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба было номинально отмечено значимое преимущество по сравнению с группой монотерапии сунитинибом по 4 шкалам EORTC QLQ-C30: физического функционирования, усталости, одышки и констипации, но не по другим оцениваемым шкалам (см. рис. 2, а; приложение, с. 6). Группа монотерапии сунитинибом

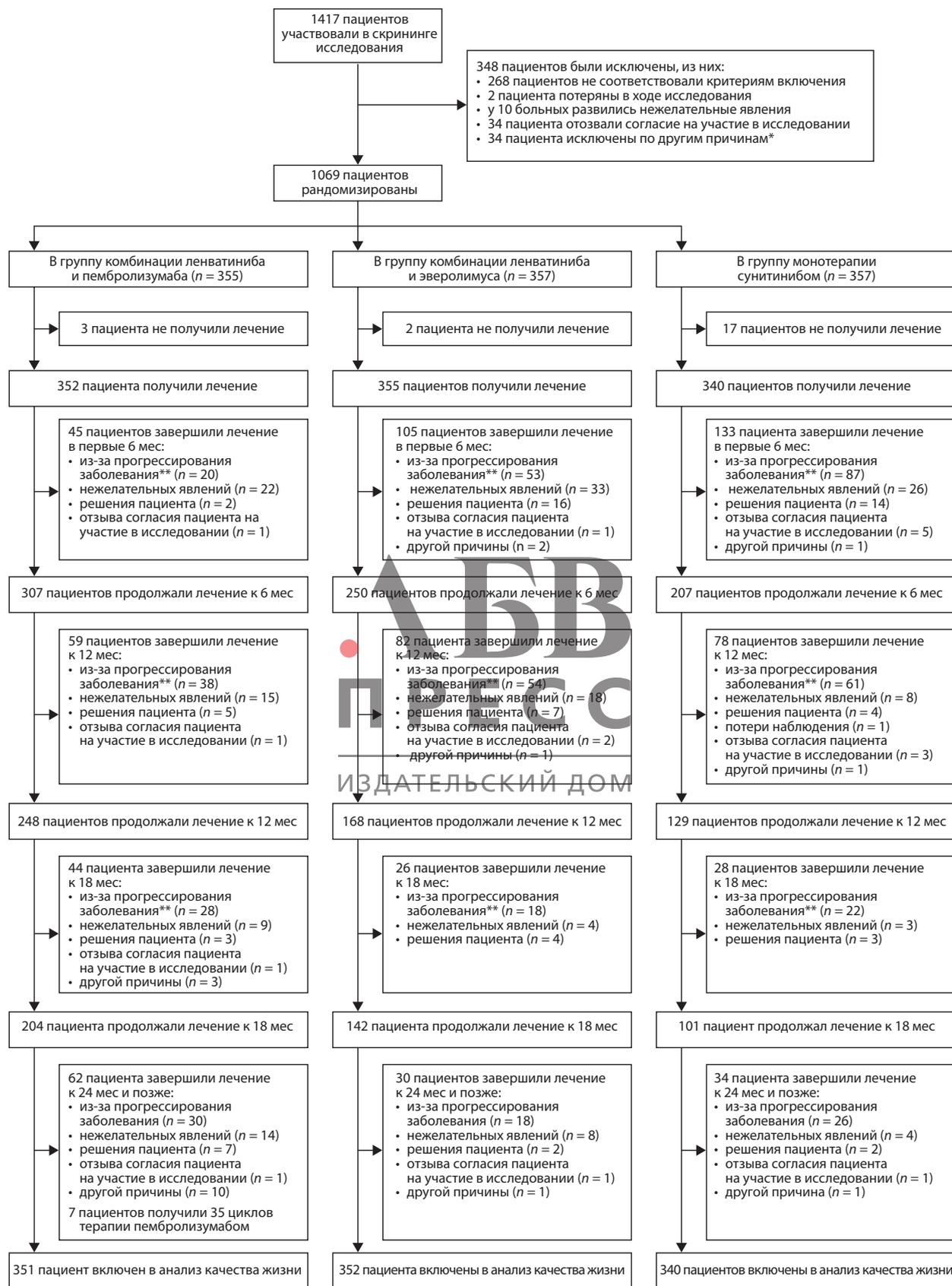


Рис. 1. Профиль клинического исследования. *Другие причины перечислены в приложении (с. 18). **Включает радиологическое и клиническое прогрессирование заболевания

Исходные характеристики пациентов

Характеристика	Группа комбинации лenvатиниба и пембролизумаба (n = 355)	Группа монотерапии сунитинибом (n = 357)	Группа комбинации лenvатиниба и эверолимуса (n = 357)
Возраст, лет	64 (56–70)	61 (54–69)	62 (55–69)
Пол, n (%): мужской женский	255 (72) 100 (28)	275 (77) 82 (23)	266 (75) 91 (25)
Раса, n (%): европеидная афроамериканцы монголоидная американские индейцы и коренные жители Аляски коренные жители Гавайских и других тихоокеанских островов другая нет данных	263 (74) 2 (1) 81 (23) 0 0 4 (1) 5 (1)	270 (76) 3 (1) 67 (19) 0 0 7 (2) 10 (3)	254 (71) 1 (<1) 77 (22) 1 (<1) 1 (<1) 7 (2) 16 (4)
Географический регион, n (%): страны Западной Европы и Северной Америки другие страны мира	198 (56) 157 (44)	199 (56) 158 (44)	200 (56) 157 (44)
Прогноз по критериям MSKCC, n (%): благоприятный промежуточный плохой	96 (27) 227 (64) 32 (9)	97 (27) 228 (64) 32 (9)	98 (27) 227 (64) 32 (9)
Прогноз по критериям IMDC, n (%): благоприятный промежуточный плохой не может быть оценен	110 (31) 210 (59) 33 (9) 2 (1)	124 (35) 192 (54) 37 (10) 4 (1)	114 (32) 195 (55) 42 (12) 6 (2)

Примечание. Представлены медианы (межквартильный диапазон) или n (%), если не указано иное. Сумма процентов может не равняться 100 из-за округления цифр. Адаптировано из [4]. Copyright © (2021) Массачусетское медицинское общество. Перепечатано с разрешения Массачусетского медицинского общества. MSKCC – Мемориальный онкологический центр им. Слоуна–Кеттеринга; IMDC – Международный консорциум метастатической почечно-клеточной карциномы.

не имела преимуществ (номинальное значение $p < 0,05$) по сравнению с группой комбинации лenvатиниба и пембролизумаба по любой шкале HRQOL (см. рис. 2, а; приложение, с. 6). Последующий анализ post hoc подгрупп по прогнозу MSKCC и IMDC включает детализованную информацию (приложение, с. 7).

При сравнительном анализе группы комбинации лenvатиниба и эверолимуса и группы монотерапии сунитинибом средние изменения показателей HRQOL были аналогичными или предпочтительными в пользу сунитиниба. Номинально значимые различия в пользу сунитиниба были обнаружены для индекса EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и для шкал симптомов EORTC QLQ-C30: боли, потери аппетита и диареи (рис. 2, б; приложение, с. 6).

Анализ времени до первого ухудшения HRQOL показал аналогичный результат в группах комбинации лenvатиниба и пембролизумаба и монотерапии сунитинибом по большинству опросников (рис. 3).

Медиана времени до первого ухудшения в группе комбинации лenvатиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 9,14 нед (95 % ДИ 6,43–12,14) против 12,14 нед (95 % ДИ 9,14–15,29; ОР 1,13 (95 % ДИ 0,94–1,35); \log -rank $p = 0,20$) по опроснику FKS1-DRS, 12,00 нед (95 % ДИ 7,29–15,14) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,14; ОР 0,88 (95 % ДИ 0,74–1,05); \log -rank $p = 0,17$) по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 9,43 нед (95 % ДИ 6,43–12,29) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–12,00; ОР 0,83 (95 % ДИ 0,70–0,99); \log -rank $p = 0,041$) по ВАШ EQ-5D-3L. Время до первого ухудшения было номинально значимо в пользу группы комбинации лenvатиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом для физического функционирования по шкале EORTC QLQ-C30 (медиана 15,29 нед (95 % ДИ 12,29–21,43) против 12,71 нед (95 % ДИ 9,29–18,14; ОР 0,81 (95 % ДИ 0,68–0,98); \log -rank $p = 0,034$)), для одышки по шкале EORTC QLQ-C30 (медиана

39,29 нед (95 % ДИ 24,43–51,00) против 21,14 нед (95 % ДИ 15,43–32,71; ОР 0,79 (95 % ДИ 0,64–0,97); *log-rank* $p = 0,023$), для снижения аппетита по шкале EORTC QLQ-C30 (медиана 18,29 нед (95 % ДИ 15,14–21,71) против 9,14 нед (95 % ДИ 6,29–15,14; ОР 0,82 (95 % ДИ 0,68–0,98); *log-rank* $p = 0,028$)) и ВАШ EQ-5D-3L, но не по каким-либо другим оцениваемым шкалам (см. рис. 3, рис. 4). Результаты анализа post hoc подгрупп по прогнозу MSKCC и IMDC показаны в приложении (с. 9–10).

В общей популяции ни одна шкала не имела номинально значимых различий в пользу сунитиниба

по сравнению с группой комбинации левватиниба и пембролизумаба по показателю времени до первого ухудшения (по оценке ОР). Напротив, результаты по времени до первого ухудшения при применении комбинации левватиниба и эверолимуса по сравнению с монотерапией сунитинибом были аналогичными или предпочтительными (номинально значимыми) в пользу сунитиниба (опросник FKSI-DRS, боль по шкале EORTC QLQ-C30, диарея по шкале EORTC QLQ-C30 и индекс EQ-5D-3L; приложение, с. 11–12). Несмотря на то что время до первого ухудшения включало случаи смерти и ухудшения, количество смертей

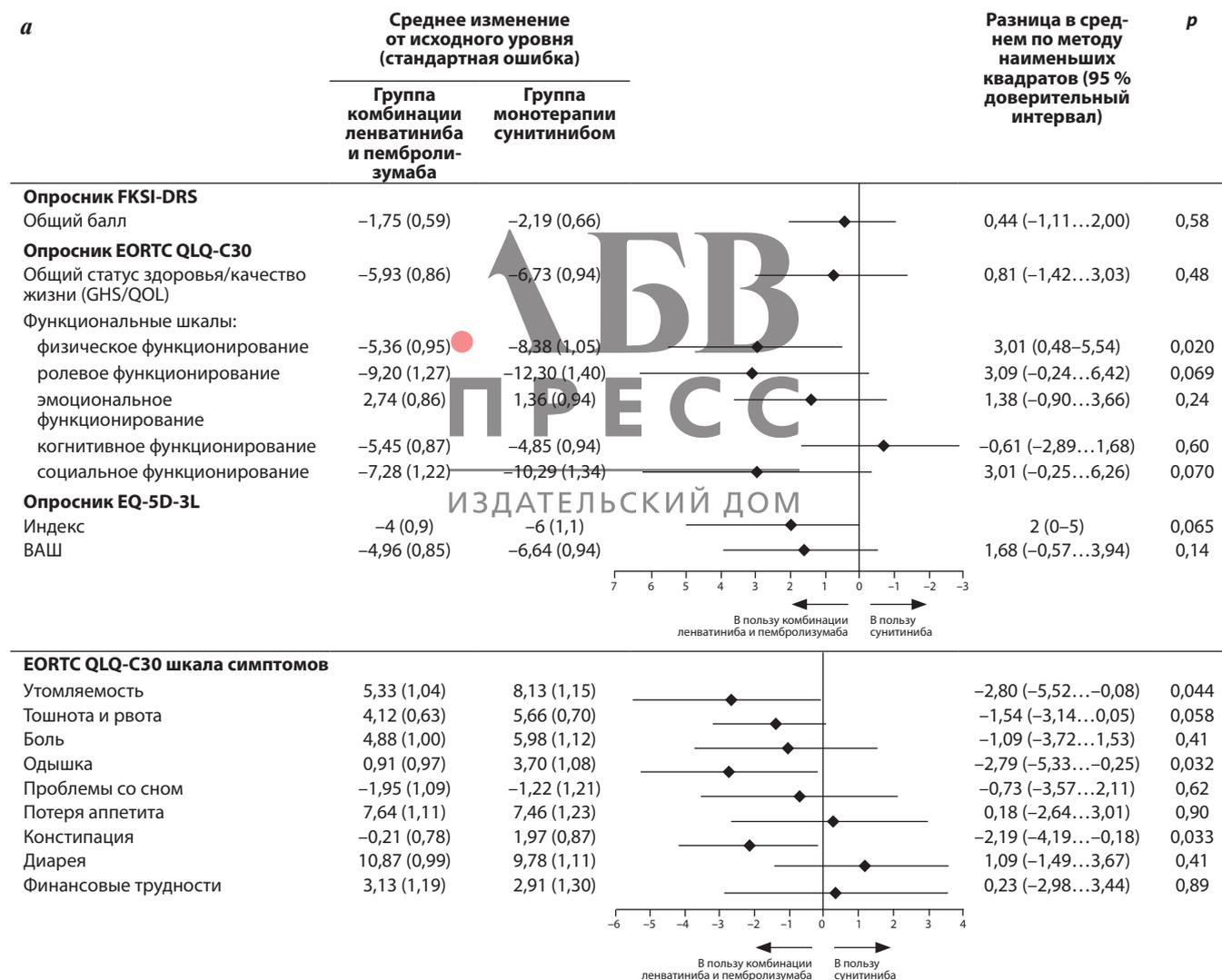


Рис. 2. Среднее изменение от исходного уровня показателей качества жизни, рассчитанное по методу наименьших квадратов. Общее среднее изменение показателей по методу наименьших квадратов оценивалось при среднем периоде наблюдения в исследовании (46 нед, 15 циклов). Для наглядности результаты, полученные с помощью опросников FKSI-DRS и EQ-5D-3L, были преобразованы в шкалу 0–100 (преобразованный балл FKSI-DRS = (необработанный балл/36) × 100; преобразованный балл индекса EQ-5D-3L = (необработанный балл) × 100). Для общего балла опросника FKSI-DRS, опросника EORTC QLQ-C30 шкалы общего статуса здоровья/качества жизни (GHS/QOL) и функциональных шкал, а также же шкал EQ-5D-3L более высокий балл соответствует лучшему HRQOL. Для шкал симптомов опросника EORTC QLQ-C30 более высокий балл соответствует усугублению симптомов: а – сравнение группы комбинации левватиниба с пембролизумабом и группы монотерапии сунитинибом

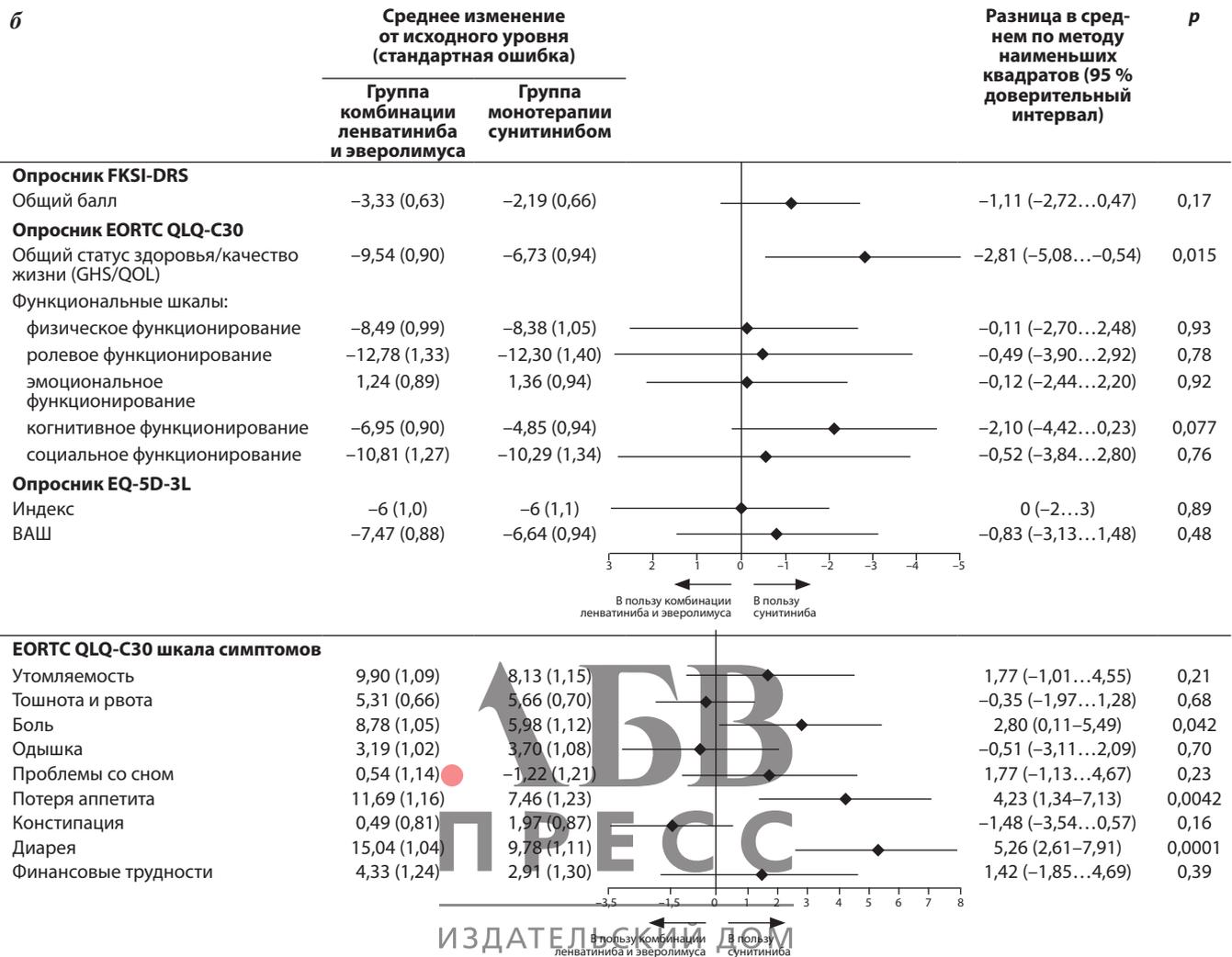


Рис. 2. Окончание: б – сравнение группы комбинации лenvатиниба с эверолимусом и группы монотерапии сунитинибом. HRQOL – качество жизни, связанное со здоровьем; FKSI-DRS – опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием; EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник; ВАШ – визуальная аналоговая шкала

составило небольшую долю событий во всех группах и по всем инструментам (<10 % во всех шкалах); данные по отдельным инструментам приведены в приложении (с. 5).

Время до окончательного ухудшения было больше в группе комбинации лenvатиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом почти по всем оцениваемым шкалам (рис. 5). Медиана времени до окончательного ухудшения HRQOL в группе комбинации лenvатиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом составила 134,14 нед (95 % ДИ 120,00–не достигнута) против 117,43 нед (95 % ДИ 90,14–131,29; ОР 0,70 (95 % ДИ 0,53–0,92); log-rank p = 0,0081) по опроснику FKSI-DRS, 114,29 нед (95 % ДИ 102,14–153,29) против 75,14 нед (95 % ДИ 57,29–105,14; ОР 0,60 (95 % ДИ 0,47–0,77); log-rank p <0,0001) по

опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL и 124,86 нед (95 % ДИ 94,71–134,57) против 74,86 нед (95 % ДИ 54,14–96,00; ОР 0,67 (95 % ДИ 0,53–0,85); log-rank p = 0,0012) по ВАШ EQ-5D-3L. Единственными шкалами, которые не продемонстрировали номинально значимой разницы (по оценке ОР), были когнитивное функционирование и финансовые трудности (см. рис. 5). Графики Каплана–Майера для времени до окончательного ухудшения для всех шкал, которые показали значимое различие между группой комбинации лenvатиниба и пембролизумаба и группой монотерапии сунитинибом, доступны в приложении (с. 13). Результаты анализа post hoc подгрупп для времени до окончательного ухудшения в зависимости от группы прогноза MSKCC и IMDC приведены в приложении (с. 15–16). Не обнаружено существенных различий между группами комбинации

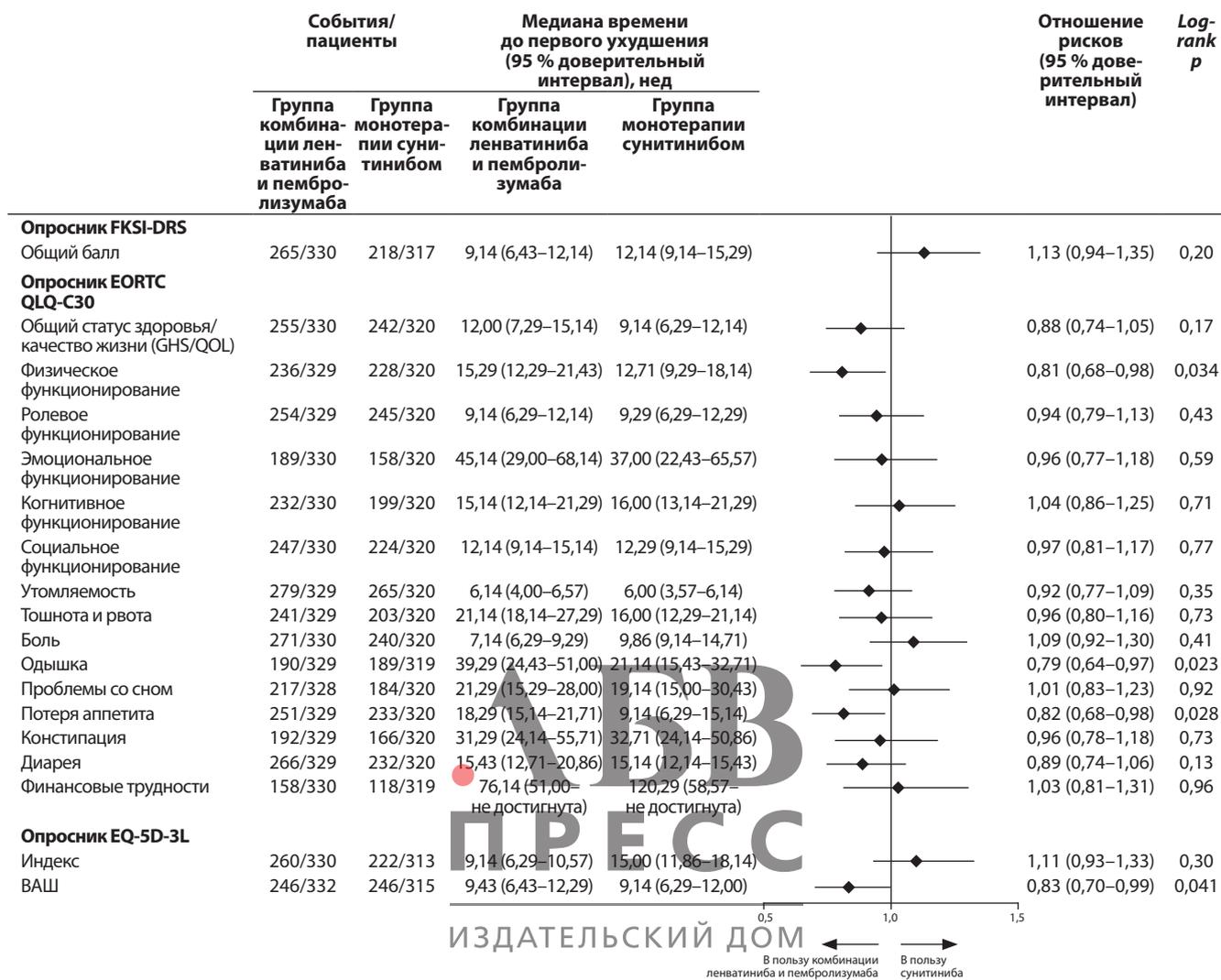


Рис. 3. Сравнение времени до первого ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, при лечении комбинацией левватиниба с пембролизумабом и монотерапии сунитинибом. Анализ проведен для всех пациентов, включенных в исследование HRQOL (для 351 пациента группы комбинации левватиниба и пембролизумаба и 340 пациентов группы монотерапии сунитинибом). HRQOL – качество жизни, связанное со здоровьем; FCSI-DRS – опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием; EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник

ленватиниба и эверолимуса и монотерапии сунитинибом по показателю времени до окончательного ухудшения по оценке ОР (приложение, с. 17). Аналогично результатам для времени до первого ухудшения количество смертей составило небольшую долю случаев окончательного ухудшения во всех 3 группах (данные по отдельным инструментам приведены в приложении, с. 5).

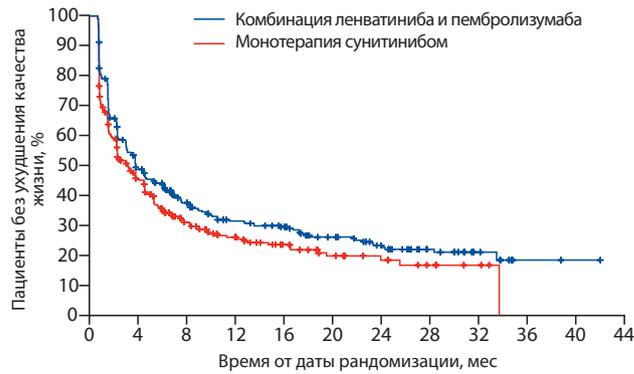
Обсуждение

Результаты оценки HRQOL у пациентов, получающих комбинацию левватиниба и пембролизумаба, в сочетании с ранее описанной высокой ее эффективностью [4] подтверждают применение этой комбинации в качестве

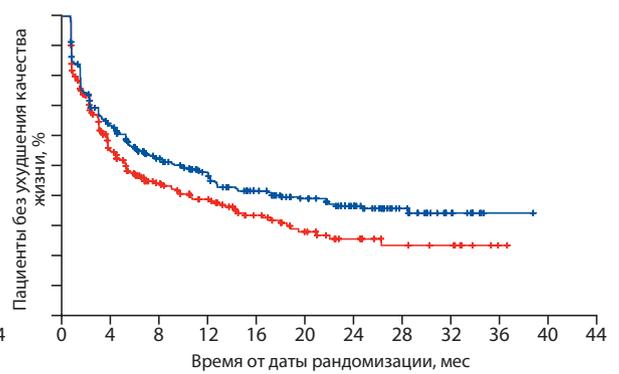
1-й линии противоопухолевого лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Пациенты группы комбинации левватиниба и пембролизумаба имели аналогичные или незначительно превосходящие средние показатели HRQOL и связанных с заболеванием симптомов по сравнению с пациентами группы монотерапии сунитинибом при оценке данных лонгитюдного анализа по сравнению с исходным уровнем (по шкалам физического функционирования, усталости, одышки и констипации опросника EORTC QLQ-C30). Кроме этого, время до первого ухудшения по нескольким шкалам (физического функционирования, одышки и потери аппетита опросника

а EORTC QLQ-C30 физическое функционирование



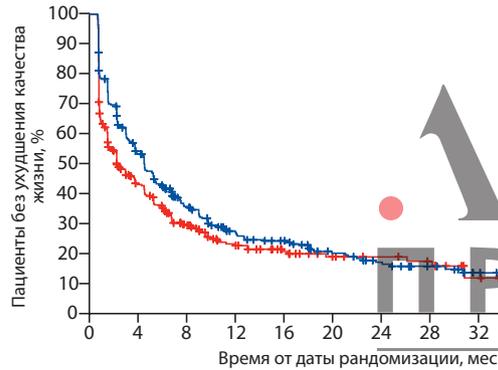
б EORTC QLQ-C30 одышка



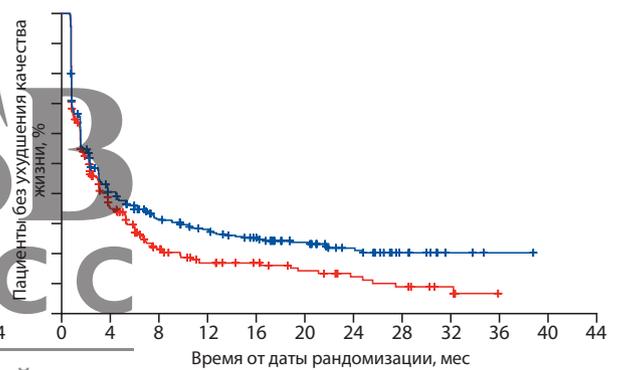
Число пациентов в группе риска (цензурировано)

Комбинация левватиниба и пембролизумаба	329	152	104	79	67	50	38	23	9	2	1	0	329	199	144	116	88	69	48	25	10	1	0	-
	(0)	(11)	(26)	(35)	(42)	(52)	(59)	(72)	(85)	(91)	(92)	(93)	(0)	(11)	(33)	(49)	(62)	(76)	(93)	(115)	(129)	(138)	(139)	-
Монотерапия сунитинибом	320	128	66	46	30	19	14	8	4	0	-	-	319	147	87	64	42	28	17	11	8	1	0	-
	(0)	(22)	(47)	(58)	(69)	(76)	(81)	(85)	(89)	(92)	-	-	(0)	(37)	(70)	(83)	(97)	(106)	(114)	(119)	(122)	(129)	(130)	-

в EORTC QLQ-C30 потеря аппетита



г EQ-5D-3L визуальная аналоговая шкала



Число пациентов в группе риска (цензурировано)

Комбинация левватиниба и пембролизумаба	329	167	101	66	53	36	26	17	6	0	-	-	332	127	86	71	56	41	28	16	5	1	0	-
	(0)	(11)	(24)	(37)	(42)	(52)	(56)	(63)	(72)	(78)	-	-	(0)	(10)	(24)	(30)	(38)	(50)	(60)	(70)	(81)	(85)	(86)	-
Монотерапия сунитинибом	320	116	66	41	27	18	14	11	3	0	-	-	315	93	42	27	22	16	11	8	4	0	-	-
	(0)	(28)	(42)	(55)	(65)	(72)	(76)	(78)	(84)	(87)	-	-	(0)	(25)	(44)	(51)	(56)	(59)	(62)	(62)	(66)	(69)	-	-

Рис. 4. Графики Каплана–Майера шкал с достоверным различием времени до первого ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, при лечении комбинацией левватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом. EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник

EORTC QLQ-C30 и ВАШ EQ-5D-3L) также было предпочтительным в пользу комбинации левватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом. Примечательно, что время до окончательного ухудшения было предпочтительным в пользу комбинации левватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом почти по всем опросникам (в том числе по общему баллу опросника FKSI-DRS, индексу EQ-5D-3L, ВАШ EQ-5D-3L, шкале EORTC QLQ-C30 GHS/QOL, шкале физического функционирования EORTC QLQ-C30 и всем шкалам симптомов EORTC QLQ-C30, за исключением шкалы финансовых трудностей). Более того, данная закономерность наблюдалась у пациентов обеих подгрупп

промежуточного и плохого прогноза по критериям MSKCC и IMDC, тогда как результаты анализа для пациентов подгруппы благоприятного прогноза были предпочтительными в пользу комбинации левватиниба с пембролизумабом при меньшем количестве событий. Число пациентов в каждой из подгрупп благоприятного прогноза было небольшим: 27 % пациентов в исследовании имели благоприятный прогноз по критериям MSKCC и 31 % – по критериям IMDC [4], и с учетом того, что анализ проводился вторично (post hoc), полученные данные следует интерпретировать с осторожностью. Тем не менее одним из объяснений этих результатов может быть то обстоятельство, что у пациентов подгрупп благоприятного прогноза

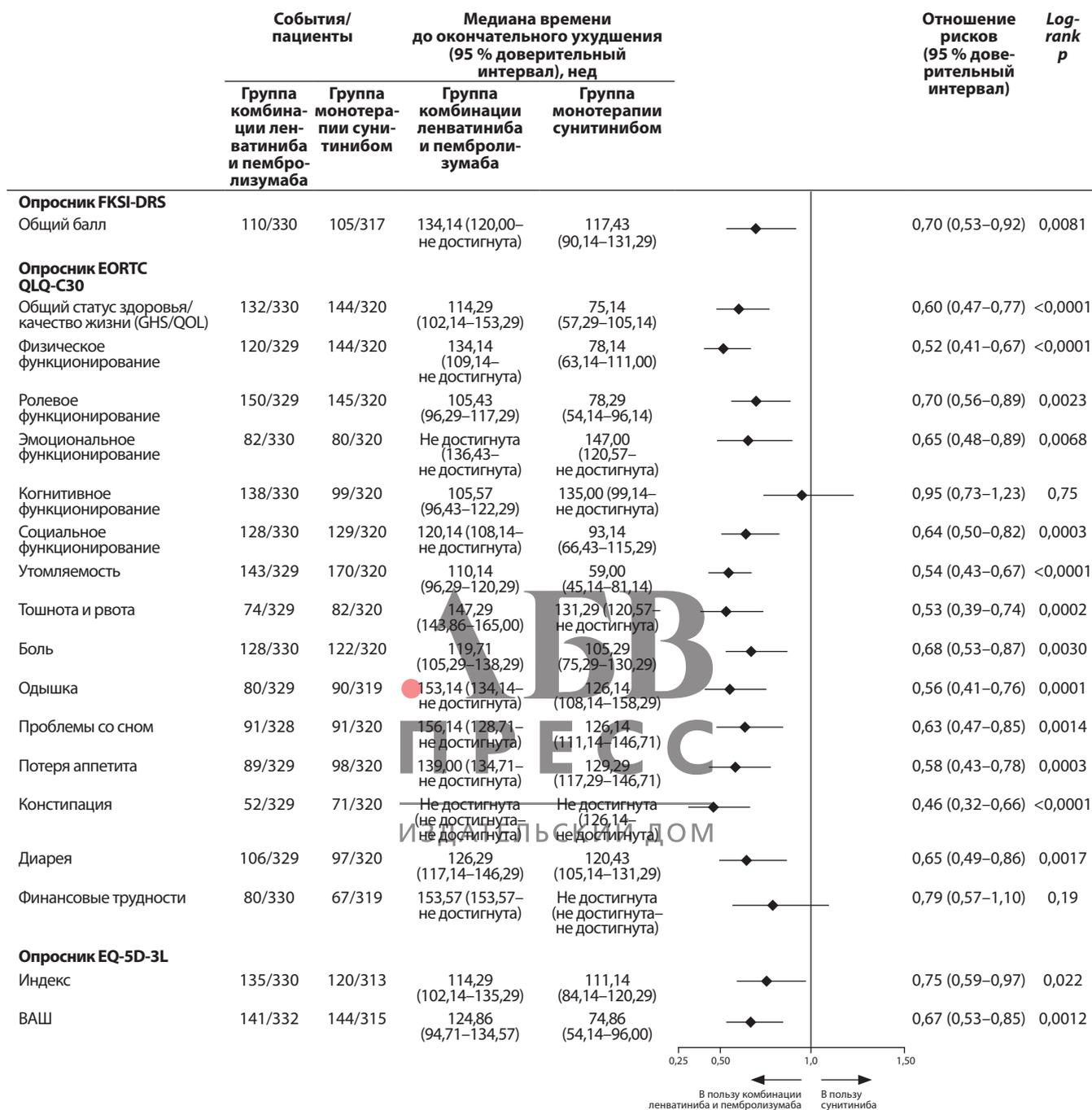


Рис. 5. Сравнение времени до окончательного ухудшения качества жизни, связанного со здоровьем, при лечении комбинацией левватиниба с пембролизумабом и монотерапии сунитинибом. Анализ проведен для всех пациентов, включенных в исследование HRQOL (для 351 пациента группы комбинации левватиниба и пембролизумаба и 340 пациентов группы монотерапии сунитинибом). HRQOL – качество жизни, связанное со здоровьем; FKSI-DRS – опросник функциональной оценки индекса симптомов терапии рака почки и симптомов, связанных с заболеванием; EORTC QLQ-C30 – опросник качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака, основной опросник 30; EQ-5D-3L – опросник Европейского фонда исследования качества жизни, 5 параметров, 3-уровневый опросник

наблюдалось снижение HRQOL преимущественно из-за лекарственной токсичности при меньшей частоте связанных с заболеванием симптомов, чем у пациентов подгрупп промежуточного и плохого прогноза,

которые чаще страдают от симптомов, обусловленных большей распространенностью заболевания. Как показывают результаты клинического исследования CLEAR, в группе больных, получающих комбинацию

ленватиниба и пембролизумаба, дольше поддерживается HRQOL и сохраняется контроль над симптомами по сравнению с пациентами группы монотерапии сунитинибом. С учетом того что пациенты группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба также могли продолжать лечение дольше, результаты настоящего исследования HRQOL подтверждают долгосрочную переносимость терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом.

Устойчивая стабильность показателей HRQOL на протяжении всего исследования, вероятно, отражает успех в снижении частоты нежелательных явлений за счет коррекции дозы ленватиниба, тем самым обеспечивая сохранение HRQOL в течение длительного времени. В частности, с учетом того, что нежелательные явления потребовали редукции дозы ленватиниба у 68,8 % пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба [4], ключевая стратегия заключалась в обеспечении максимально возможной экспозиции дозы препарата и терапевтического эффекта при сохранении удовлетворительной переносимости ленватиниба. В дополнение к результатам лонгитюдного анализа эти данные подтверждают, что редукция дозы ленватиниба и сопроводительная терапия могут быть назначены по мере необходимости без отрицательного влияния на HRQOL.

Особенность проведенного исследования заключалась в том, что пациенты могли продолжать лечение после наступления прогрессирования заболевания при условии, если исследователь предполагал наличие для этих пациентов клинической пользы и хорошей переносимости исследуемых препаратов. Приблизительно 20 % пациентов в каждой из групп продолжали получать исследуемые препараты после подтвержденного прогрессирования. Не исключено, что влияние этой особенности дизайна исследования (лечение после прогрессирования) способствовало благоприятному исходу в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с группой монотерапии сунитинибом в анализе времени до окончательного ухудшения HRQOL. Несмотря на то что между группами комбинации ленватиниба и пембролизумабом и монотерапии сунитинибом наблюдались незначительные различия во времени до первого ухудшения HRQOL, результаты оказались более поразительными при изучении времени до окончательного ухудшения HRQOL. Еще одно объяснение выраженного преимущества комбинации ленватиниба и пембролизумаба перед монотерапией сунитинибом в отношении времени до окончательного ухудшения по сравнению со временем до первого ухудшения HRQOL может заключаться в том, что у некоторых пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба, у которых первоначально было ухудшение

HRQOL (возможно из-за нежелательного явления на фоне лечения), впоследствии восстановилось HRQOL, потому что эти пациенты продолжали получать лечение. Время до окончательного ухудшения HRQOL отличается от времени до первого ухудшения HRQOL тем, что оно определяется как количество недель между датой рандомизации и самым ранним событием ухудшения качества жизни в течение периода лечения без последующего восстановления выше порога ухудшения (включая дополнительные оценки после регистрации первого балла ухудшения). Восстановлению HRQOL после первичного ухудшения, которое отражается в показателях времени до окончательного ухудшения, могут способствовать модификация дозы препарата и проведение сопроводительной терапии или одновременно оба этих фактора, что позволило пациентам продолжить лечение и получить терапевтический эффект от комбинации ленватиниба и пембролизумаба. Доказательством данного предположения служит тот факт, что в подавляющем большинстве случаев ухудшение HRQOL (первое и окончательное) было связано со снижением оценки в исходах лечения, отмечаемых пациентами, а не со смертью пациентов.

Результаты анализа оценки HRQOL следует интерпретировать вместе с данными клинического исследования III фазы CLEAR об эффективности и безопасности. Комбинация ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом обеспечивает надежное и клинически значимое улучшение показателей выживаемости без прогрессирования, общей выживаемости и частоты объективных ответов [4]. Медиана выживаемости без прогрессирования (первичной конечной точки в исследовании) составила 23,9 мес (95 % ДИ 20,8–27,7) в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 9,2 мес (95 % ДИ 6,0–11,0) в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,32–0,49; $p < 0,001$). Важно, что сравнение общей выживаемости продемонстрировало значительное преимущество комбинации ленватиниба и пембролизумаба перед монотерапией сунитинибом (медиана общей выживаемости не была достигнута в обеих группах из-за недостаточного времени наблюдения), а частота объективного ответа составила 71,0 % (95 % ДИ 66,3–75,7) в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 36,1 % (95 % ДИ 31,2–41,1) в группе монотерапии сунитинибом (ОР 1,97; 95 % ДИ 1,69–2,29) [4]. Преимущество в увеличении общей выживаемости при терапии комбинацией ленватиниба и пембролизумаба отмечено у пациентов подгрупп промежуточного прогноза (ОР 0,66; 95 % ДИ 0,47–0,94) и плохого прогноза (ОР 0,50; 95 % ДИ 0,23–1,08) по критериям MSKCC, как и в подгруппах промежуточного прогноза (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,50–1,05) и плохого прогноза (ОР 0,30; 95 % ДИ 0,14–0,64) по критериям IMDC. Кроме этого,

полный ответ опухоли был достигнут у 16,1 % пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 4,2 % пациентов группы монотерапии сунитинибом [4]. При дополнительном анализе с обновлением данных (на контрольную дату 31 марта 2021 г.) сохранялось преимущество в показателе общей выживаемости в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с монотерапией сунитинибом (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,55–0,93) [26]. Медиана продолжительности лечения составила 17,0 (0,1–39,1) мес в группе комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с 7,8 (0,1–37,0) мес в группе монотерапии сунитинибом. Нежелательные явления \geq III степени тяжести были отмечены у 82,4 % пациентов группы комбинации ленватиниба и пембролизумаба и у 71,8 % пациентов группы монотерапии сунитинибом [4]. Таким образом, эти данные в сочетании с результатами анализа HRQOL с высокой степенью доказательности служат основанием для назначения комбинации ленватиниба и пембролизумаба в 1-й линии противоопухолевого лечения пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

Комбинация ленватиниба и эверолимуса также обеспечила преимущество в увеличении выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом [4]. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 14,7 мес (95 % ДИ 11,1–16,7) в группе комбинации ленватиниба с эверолимусом и 9,2 мес (95 % ДИ 6,0–11,0) в группе монотерапии сунитинибом (ОР 0,65; 95 % ДИ 0,53–0,80; $p < 0,001$). При сравнении общей выживаемости в группах комбинации ленватиниба с эверолимусом и монотерапии сунитинибом не выявлено достоверных различий (ОР 1,15; 95 % ДИ 0,88–1,50; $p = 0,30$). Медиана продолжительности лечения составила 11,0 (0,1–40,0) мес в группе комбинации ленватиниба и эверолимуса. Нежелательные явления \geq III степени тяжести были выявлены у 83,1 % пациентов группы комбинации ленватиниба и эверолимуса [4]. Важно отметить, что, хотя комбинация ленватиниба и эверолимуса обеспечила увеличение выживаемости без прогрессирования и частоты объективного ответа по сравнению с монотерапией сунитинибом, результаты анализа HRQOL в этих 2 группах были аналогичными или даже предпочтительными в пользу монотерапии сунитинибом.

Помимо исследования CLEAR опции иммунотерапии и таргетной терапии ингибиторами тирозинкиназы в лечении почечно-клеточного рака также изучались в других клинических исследованиях III фазы, в том числе в нескольких исследованиях проводилась оценка HRQOL. В исследовании CheckMate 214 выполняли оценку HRQOL у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком группы промежуточного и плохого прогноза по критериям IMDC, получавших лечение сунитинибом или иммунотерапию ниво-

лумабом и ипилимумабом [20]. Согласно результатам исследования CheckMate 214 показатели HRQOL сохранялись или улучшались по сравнению с исходным уровнем при лечении комбинацией ниволумаба и ипилимумаба, также при иммунотерапии данной комбинацией наблюдались лучшие показатели HRQOL, чем при монотерапии сунитинибом. В исследовании CheckMate 9ER, в котором у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком, ранее не получавших лечение, сравнивали комбинацию ниволумаба с кабозантинибом и монотерапию сунитинибом, исходы, отмечаемые пациентами, показали более высокую оценку HRQOL при лечении комбинацией ниволумаба с кабозантинибом, чем при монотерапии сунитинибом [21]. В исследовании KEYNOTE-426, в котором сравнивали комбинацию пембролизумаба с акситинибом и монотерапию сунитинибом у пациентов с распространенным светлоклеточным почечно-клеточным раком [27], не обнаружено клинически значимых различий между исследуемыми группами в изменении HRQOL по сравнению с исходным уровнем при использовании оценки по опроснику EORTC QLQ-C30 GHS/QOL; однако показатель времени до истинного ухудшения FKSI-DRS был в пользу монотерапии сунитинибом [22, 28]. Несмотря на то что результаты этих исследований не следует сравнивать напрямую из-за того, что в разных клинических исследованиях использовали разные инструменты оценки HRQOL, комбинации таргетной терапии ингибитором тирозинкиназы и иммунотерапии, вероятно, обеспечивают некоторые различия в профилях HRQOL пациентов. Тем не менее результаты этих исследований показали, что по сравнению с монотерапией сунитинибом комбинации на основе иммунотерапии обладают большей эффективностью и часто улучшают показатели исходов, отмечаемых пациентами, при лечении почечно-клеточного рака.

Выполненный нами анализ HRQOL в исследовании CLEAR имеет несколько ограничений. Прежде всего, это открытое исследование, в котором группы лечения не были «ослеплены», вследствие чего пациент мог предпочесть остаться в одной из двух исследуемых групп лечения. Кроме этого, при статистическом анализе значение α не корректировалось на множественные сравнения. Несмотря на то что минимально важные пороговые значения различий в нашем исследовании были выбраны на основе опубликованных источников, в литературе отсутствует единообразие в отношении пороговых значений. Для решения данной проблемы мы использовали внутриапациентные пороговые значения, которые имеют большую дисперсию, чем внутригрупповые пороговые значения, и, следовательно, оказываются выше. Однако с учетом того, что между исследуемыми группами пациентов наблюдались

различия по шкале финансовых трудностей EORTC QLQ-C30, все исследуемые лекарственные препараты на протяжении исследования предоставлялись бесплатно, и, таким образом, сложно контролировать финансовые трудности в сопоставлении между группами. Кроме этого, не исключено наличие потенциальной предвзятости в пользу сунитиниба из-за выбора сроков оценки HRQOL у пациентов группы сунитиниба, так как оценки, проводимые в нечетных циклах, совпадали с окончанием 2-недельного перерыва в лечении сунитинибом (т.е. после 3-го цикла (6-я неделя) и 5-го цикла (12-я неделя)), когда можно было ожидать, что у пациентов группы сунитиниба будут лучше показатели HRQOL, чем у пациентов групп комбинации ленватиниба с эверолимусом и комбинации ленватиниба с пембролизумабом.

Заключение

Результаты нашего анализа оценки HRQOL данных клинического исследования CLEAR (исследование 307/KEYNOTE-581) продемонстрировали аналогичные или более благоприятные показатели при лечении комбинацией ленватиниба с пембролизумабом по сравнению с монотерапией сунитинибом. Напротив, показатели оценки HRQOL при монотерапии сунитинибом были аналогичными или более предпочтительными по сравнению с комбинацией ленватиниба и эверолимуса. В заключение необходимо отметить, что результаты нашего исследования оценки HRQOL, как и ранее доказанных эффективности и безопасности [4], подтверждают применение комбинации ленватиниба и пембролизумаба в качестве стандартной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным почечно-клеточным раком.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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
2. McDermott D.F., Lee J.L., Bjarnason G.A. et al. Open-label, single-arm phase II study of pembrolizumab monotherapy as first-line therapy in patients with advanced clear cell renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021;39(9):1020–8. DOI: 10.1200/JCO.20.02363
3. 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
4. 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
5. Motzer R.J., Jonasch E., Agarwal N. et al. Kidney cancer, version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(1):71–90. DOI: 10.6004/jnccn.2022.0001
6. 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):1511–19. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.014
7. Merck Sharp & Dohme. Keytruda® (pembrolizumab) package insert. Whitehouse Station, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme, 2021.
8. Eisai. Lenvima® (lenvatinib) package insert. Nutley, NJ, USA: Eisai, 2021.
9. Padala S.A., Kallam A. Clear cell renal carcinoma. StatPearls. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2021.
10. Song X.D., Tian Y.N., Li H. et al. Research progress on advanced renal cell carcinoma. *J Int Med Res* 2020;48(6):300060520924265. DOI: 10.1177/0300060520924265
11. Kekäle M., Peltoniemi M., Airaksinen M. Patient-reported adverse drug reactions and their influence on adherence and quality of life of chronic myeloid leukemia patients on per oral tyrosine kinase inhibitor treatment. *Patient Prefer Adherence* 2015;9:1733–40. DOI: 10.2147/PPA.S92125
12. Yu S.T., Ge J.N., Luo J.Y. et al. Treatment-related adverse effects with TKIs in patients with advanced or radioiodine refractory differentiated thyroid carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2019;11:1525–32. DOI: 10.2147/CMAR.S191499
13. Cabanillas M.E., Takahashi S. Managing the adverse events associated with lenvatinib therapy in radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol* 2019;46(1):57–64. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2018.11.004
14. Ellithi M., Elnair R., Chang G.V., Abdallah M.A. Toxicities of immune checkpoint inhibitors: itis-ending adverse reactions and more. *Cureus* 2020;12(2):e6935. DOI: 10.7759/cureus.6935
15. Zhou K., Fountzilias C. Outcomes and quality of life of systemic therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* 2019;11(6):861. DOI: 10.3390/cancers11060861
16. Cella D., Yount S., Brucker P.S. et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007;10(4):285–93. DOI: 10.1111/j.1524-4733.2007.00183.x
17. Aaronson N.K., Ahmedzai S., Bergman B. et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(5):365–76. DOI: 10.1093/jnci/85.5.365
18. Rabin R., de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med* 2001;33(5):337–43. DOI: 10.3109/07853890109002087
19. Cella D., Motzer R.J., Suarez C. et al. Patient-reported outcomes with first-line nivolumab plus cabozantinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma treated in CheckMate 9ER: an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(2):292–303. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00693-8
20. Cella D., Grünwald V., Escudier B. et al. Patient-reported outcomes of patients with advanced renal cell carcinoma treated with nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib (CheckMate 214): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(2):297–310. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30778-2
21. 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

22. Bedke J., Rini B., Plimack E. et al. Health-related quality-of-life (HRQoL) analysis from KEYNOTE-426: pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) vs sunitinib for advanced renal cell carcinoma (RCC). European Association of Urology (EAU20) Virtual Congress. July 17–26, 2020.
23. Cella D., Li J.Z., Cappelleri J.C. et al. Quality of life in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib or interferon alfa: results from a phase III randomized trial. *J Clin Oncol* 2008;26(22):3763–9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.5145
24. Osoba D., Rodrigues G., Myles J. et al. Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores. *J Clin Oncol* 1998;16(1):139–44. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.1.139
25. Pickard A.S., De Leon M.C., Kohlmann T. et al. Psychometric comparison of the standard EQ-5D to a 5 level version in cancer patients. *Med Care* 2007;45(3):259–63. DOI: 10.1097/01.mlr.0000254515.63841.81
26. Choueiri T.K., Powles T., Porta C. et al. A phase 3 trial of lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as a first-line treatment for patients with advanced renal cell carcinoma: overall survival follow-up analysis (the CLEAR study). *Kidney Cancer Research Summit (KCRS21)*. Oct 7–8, 2021.
27. 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
28. European Medicines Agency, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment report, procedure no. EMEA/H/C/003820/II/0069. July 25, 2019. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/keytruda-h-c-3820-ii-0069-epar-assessment-report-variation_en.pdf (accessed Nov 8, 2021).

Благодарность

Настоящее исследование было спонсировано Eisai (Натли, штат Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme, дочерней компанией Merck & Co (Кенилворт, штат Нью-Джерси, США). Пациенты, получавшие лечение в Мемориальном онкологическом центре им. Слоуна–Кеттеринга, частично имели поддержку в рамках гранта/основного гранта на поддержку Мемориального онкологического центра им. Слоуна–Кеттеринга (NCI P30 CA008748). Помощь в написании медицинской статьи была оказана Н.А. Mitchell (Oxford PharmaGenesis, Ньютаун, штат Пенсильвания, США) и финансировалась Eisai и Merck Sharp & Dohme, дочерней компанией Merck & Co.

Вклад авторов

R. Motzer, L. Bennett, J. Wang, J.J. Pan, T.L. Saretsky, R.F. Perini, C.S. He, K. Mody, D. Cella: разработка концепции исследования, дизайна исследования и подтверждение данных.

Все авторы несут ответственность за сбор данных, анализ данных, интерпретацию данных, написание и редактирование рукописи, утверждение публикации. Все авторы имеют полный доступ ко всем данным исследования и несут окончательную ответственность за принятие решения о настоящей публикации.

Конфликт интересов

R. Motzer получал научно-исследовательские гранты от Bristol Myers Squibb, Eisai, Exelixis, Genentech/Roche, Merck и Pfizer и является консультантом при AstraZeneca, Aveo Pharmaceuticals, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Genentech/Roche, Incyte, Lilly, Merck, Novartis и Pfizer.

C. Porta является консультантом и получал гонорары от Angelini Farma, AstraZeneca, Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma, General Electric, Ipsen, Janssen, Merck, Merck Sharp & Dohme (MSD), Novartis и Pfizer, предоставляет экспертные заключения для EUSA Pharma и Pfizer, является членом в руководящих комитетах протоколов исследований при Bristol Myers Squibb, Eisai, EUSA Pharma и MSD и получал гранты на поездки от Roche.

V. Alekseev получил поддержку для настоящей публикации от Eisai, получал гранты и контракты от Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche, является консультантом и получал гонорары от Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche; предоставляет экспертные заключения для Amgen, AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche, получал гранты на поездки от AstraZeneca, Astellas, Bayer, Bristol Myers Squibb, Ferring, Ipsen, Janssen, Merck, MSD, Pfizer, Sanofi и Roche, участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете при Astellas, Ipsen и Janssen.

S.Y. Rha получал гранты или контракты, гонорары и участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете при Eisai.

T.K. Choueiri получил поддержку для настоящей публикации от Eisai и Merck, получал научно-исследовательские гранты от AstraZeneca, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Eisai, EMD Serono, Exelixis, GlaxoSmithKline, Lilly, Merck, Nikang, Novartis, Pfizer, Roche, Sanofi/Aventis и Takeda; имеет зарегистрированные патенты, лицензионные платежи или иную интеллектуальную собственность (отсутствие доходов на текущую дату), связанную с биомаркерами ингибиторов иммунных контрольных точек и циркулирующей опухолевой ДНК; получает вознаграждение за консультации, гонорары или является консультантом при Alexion, Analysis Group, Aravive, AstraZeneca, Aveo, Bayer, Bristol Myers Squibb, Calithera, Cerulean, Corvus, Eisai, EMD Serono, Exelixis, Foundation Medicine, Genentech, GlaxoSmithKline, Heron Therapeutics, Infinity Pharma, Ipsen, Janssen Oncology, IQVIA, Lilly, Merck, NCCN, NiKang, Novartis, Nuscan, Peloton, Pfizer, Prometheus Labs, Roche, Sanofi/Aventis, Surface Oncology, Tempest, Up-to-Date, мероприятий, связанных с непрерывным медицинским образованием (например, OncLive, PVI и MJH Life Sciences), US National Cancer Institute Genitourinary Steering Committee, American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology и National Comprehensive Cancer Network; поездки на экспертные совещания, лекции или консультативные советы; владение акциями в Pionug и Tempest.

M.J. Mendez-Vidal является консультантом при Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, EUSA Pharma, Ipsen, EISAI, Janssen-Cilag, Novartis, Pfizer, Roche и Sanofi; получает гонорары от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, EUSA Pharma, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche; получает гранты для посещения мероприятий и поездки от Astellas Pharma, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Janssen-Cilag, Pfizer и Roche.

A. Karoo получает гонорары за лекции, выступления, доклады, написание рукописей и образовательные мероприятия для Merck, Bristol Myers Squibb, Ipsen, Eisai, Janssen и AbbVie; руководящие или фидуциарные роли в других правлениях, обществах, комитетах или правозащитных группах, оплачиваемых или неоплачиваемых; является вице-президентом Kidney Cancer Canada; владеет акциями или опционами на акции в Verity Pharma.

J.C. Goh получает гонорары за лекции, выступления, доклады, написание рукописей или образовательные мероприятия для AstraZeneca, MSD Australia (Merck), Ipsen и Bristol Myers Squibb; участвовал в совете по мониторингу безопасности данных или консультативном совете при Bristol Myers Squibb и Janssen (Johnson & Johnson); владеет акциями или опционами на акции в ICON Cancer Care, Australia.

M. Eto получает исследовательские гранты от Kissei, Sanofi, Astellas, ONO, Takeda и Bayer; получает гонорары за лекции для MSD, ONO, Chugai, Novartis, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Takeda, Janssen и Merck.

L. Bennett и J. Wang являются сотрудниками RTI Health Solutions, с которой Eisai заключила контракт на проведение статистического анализа, представленного в настоящей рукописи.

J.J. Pap и C.S. He являются штатными сотрудниками Eisai.

T.L. Saretsky является оплачиваемым сотрудником и акционером Merck & Co.

R.F. Perini является сотрудником и владельцем акций Merck & Co.

K. Mody является сотрудником Eisai.

D. Cella получает гонорары за консультации для Eisai, Bristol Myers Squibb, Pfizer, Merck, Novartis, Ipsen и Evidera, является президентом FACIT.org.

S.H. Hong декларирует отсутствие конфликта интересов.

Доступность данных

Данные являются коммерческой тайной и не будут доступны для обмена; однако Eisai будет рассматривать письменные запросы на предоставление данных в каждом конкретном случае. Письменные запросы на предоставление данных следует направлять К. Mody (kalgimody@eisai.com).

Финансирование. Eisai (Натли, штат Нью-Джерси, США), Merck Sharp & Dohme, дочерняя компания Merck & Co (Кенилворт, штат Нью-Джерси, США).

