



Практический опыт

Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию леватиниб плюс пембролизумаб

Николетта Коломбо^{1,2}, Доменика Лоруссо³, Брэдли Дж. Монк⁴, Брайан Сломовиц⁵, Косеи Хасегава⁶, Ангелика Ногейра-Родригес⁷, Мелисса Зейл⁸, Чиньер Э. Окпара⁹, Джанмария Баррези^{10,#}, Джоди Маккензи¹¹, Вики Мэккер¹²

¹ Кафедра онкогинекологии, Европейский институт онкологии IRCCS, Милан, Италия;

² Кафедра медицины и хирургии, Миланский университет Бикокка, Италия;

³ Отделение онкогинекологии, Фонд Университетской клиники Агостино Джемелли IRCCS и Католического университета Святого Сердца, Рим, Италия;

⁴ Научно-исследовательский институт HonorHealth, Аризонский университет, Крейтонский университет, Феникс, Аризона, США;

⁵ Отделение онкогинекологии, Медицинский центр Маунт-Синай, Майами-Бич, Флорида, США;

⁶ Кафедра онкогинекологии, Международный медицинский центр Медицинского университета Сайтамы, Хидака, Сайтама, Япония;

⁷ Федеральное учреждение Минас-Жерайс (UFMG), Бразильская рабочая группа по онкогинекологии (EVA), группа Oncoclínicas, DOM Oncologia, Бразилия;

⁸ Клиническая безопасность и управление рисками при распространенных злокачественных опухолях женской репродуктивной системы, Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США;

⁹ Клинические исследования, Eisai Ltd., Хэтфилд, Великобритания;

¹⁰ Merck & Co., Inc., Швейцария;

¹¹ Рабочая группа по онкологии, Eisai Inc., Натли, Нью-Джерси, США;

¹² Кафедра медицины, Мемориальный онкологический центр имени Слоуна–Кеттеринга; Медицинский центр Вейл Корнелл, Нью-Йорк, Нью-Йорк, США;

Все соответствующие работы выполнены в бытность сотрудником компании Merck & Co., Inc.

✉ nicoletta.colombo@ieo.it

Аннотация

Актуальность. Применение леватиниба в комбинации с пембролизумабом значительно эффективнее химиотерапии у пациентов с распространенным раком эндометрия, независимо от наличия микросателлитной нестабильности и гистологического подтипа опухоли, при прогрессировании заболевания после терапии препаратами платины, что было продемонстрировано в рамках исследования Study-309/KEYNOTE-775. Профиль безопасности комбинации в целом соответствовал таковому для монотерапии каждым из препаратов или применению комбинации при раке эндометрия и других солидных опухолях. Учитывая сложность ведения пациентов с распространенным раком эндометрия, целями настоящей работы было предоставить характеристику основных нежелательных реакций (НР), развитие которых возможно при использовании комбинации, выполнить обзор стратегий ведения пациентов, предоставить рекомендации по лечению НР, что поможет получить максимальную пользу от противоопухолевого лечения и свести к минимуму число случаев отмены терапии.

Материалы и методы. В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 пациенты получали леватиниб (20 мг перорально один раз в день) и пембролизумаб (200 мг внутривенно каждые 3 нед) или химиотерапию (доксорубицин или паклитаксел). Описаны частота НР, медиана времени до развития первой НР, изменения дозы и сопутствующая терапия. Основные описанные НР – гипотиреоз, артериальная гипертензия, усталость, диарея, нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата, тошнота, снижение аппетита, рвота, стоматит, снижение массы тела, протеинурия и ладонно-подошвенный синдром.

Результаты. Как и ожидалось, самыми распространенными НР любой степени тяжести были гипотиреоз, артериальная гипертензия, усталость, диарея и нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата. Основными НР 3–4-й степени тяжести, частота которых составила ≥10%, были артериальная гипертензия, усталость и снижение массы тела. Основные НР впервые развивались в течение примерно 3 мес с момента начала терапии. Приведено обсуждение стратегий управления НР в соответствии с инструкциями по применению препаратов и протоколом исследования.

Вывод. Успешные стратегии по управлению НР при применении леватиниба в комбинации с пембролизумабом предполагают обучение пациента и медицинских специалистов, профилактику НР, наблюдение, а также разумное использование возможности модифицировать дозу леватиниба, назначение сопутствующей терапии.

Ключевые слова: нежелательные реакции, леватиниб, пембролизумаб, рак эндометрия.

Для цитирования: Коломбо Н., Лоруссо Д., Монк Б.Дж., Сломовиц Б., Хасегава К., Ногейра-Родригес А., Зейл М., Окпара Ч.Э., Баррези Дж., Маккензи Дж., Мэккер В. Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию леватиниб плюс пембролизумаб. Клинический разбор в общей медицине. 2023; 4 (12): 62–75. DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00333

Best practice

Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab (Interpretation In Rus.)

Nicoletta Colombo^{1,2}, Domenica Lorusso³, Bradley J. Monk⁴, Brian Slomovitz⁵, Kosei Hasegawa⁶, Angélica Nogueira-Rodrigues⁷, Melissa Zale⁸, Chinyere E. Okpara⁹, Gianmaria Barresi^{10,#}, Jodi McKenzie¹¹, Vicky Makker¹²

¹ Gynecologic Oncology Department, European Institute of Oncology IRCCS, Milan, Italy;

² Department of Medicine and Surgery, University of Milan-Bicocca, Italy;

³ Division of Gynecologic Oncology, Fondazione Policlinico Universitario Agostino Gemelli IRCCS and Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy;

⁴ HonorHealth Research Institute, University of Arizona, Creighton University, Phoenix, AZ, USA;

⁵ Division of Gynecologic Oncology, Mount Sinai Medical Center, Miami Beach, FL, USA;

⁶ Department of Gynecologic Oncology, Saitama Medical University International Medical Center, Hidaka, Saitama, Japan;

⁷ Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Brazilian Group of Gynecologic Oncology (EVA), Grupo Oncoclínicas, DOM Oncologia, Brazil;

⁸ Clinical Safety & Risk Management Late-Stage Oncology – Gynecologic Cancers, Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA;

⁹ Clinical Research, Eisai Ltd., Hatfield, UK;

¹⁰ Merck & Co., Inc., Switzerland;

¹¹ Oncology Business Group, Eisai Inc., Nutley, NJ, USA;

¹² Department of Medicine, Memorial Sloan Kettering Cancer Center; Weill Cornell Medical Center, New York, NY, USA;

All relevant work was conducted while an employee of Merck & Co., Inc.

✉ nicoletta.colombo@ieo.it

Abstract

Background. Lenvatinib plus pembrolizumab significantly improved efficacy compared with chemotherapy in patients with advanced endometrial cancer (aEC) regardless of microsatellite instability status or histologic subtype, who had disease progression following prior platinum-based therapy, in Study-309/KEYNOTE-775. The safety profile of the combination was generally consistent with that of each monotherapy drug and of the combination in patients with endometrial cancer and other solid tumors. Given the medical complexity of patients with aEC, this paper aims to characterize key adverse reactions (ARs) of the combination treatment and review management strategies, providing a guide for AR management to maximize anticancer benefits and minimize treatment discontinuation.

Materials and methods. In Study-309/KEYNOTE-775, patients received lenvatinib (20 mg orally once daily) plus pembrolizumab (200 mg intravenously every 3 weeks) or chemotherapy (doxorubicin or paclitaxel). The incidence and median time to the first onset of ARs, dose modifications, and concomitant medications are described. Key ARs characterized include hypothyroidism, hypertension, fatigue, diarrhea, musculoskeletal disorders, nausea, decreased appetite, vomiting, stomatitis, weight decreased, proteinuria, and palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome.

Results. As expected, the most common any-grade key ARs included: hypothyroidism, hypertension, fatigue, diarrhea, and musculoskeletal disorders. Grades 3-4 key ARs with incidence $\geq 10\%$ included: hypertension, fatigue, and weight decreased. Key ARs first occurred within approximately 3 months of treatment initiation. AR management strategies consistent with the prescribing information and the study protocol are discussed.

Conclusion. Successful AR management strategies for lenvatinib plus pembrolizumab include education of the patient and entire treatment team, preventative measures and close monitoring, and judicious use of dose modifications and concomitant medications.

Key words: adverse reactions, lenvatinib, pembrolizumab, endometrial cancer.

For citation: Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, Zale M, Okpara CE, Barresi G, McKenzie J, Makker V. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab (Interpretation In Rus.). *Clinical Review in General Practice*. 2023; 4 (12): 62–75 (In Russ.). DOI: 10.47407/kr2023.4.12.00333

ГРАФИЧЕСКАЯ АННОТАЦИЯ

Характеристика и управление нежелательными реакциями у пациентов с распространенным раком эндометрия, которые получают комбинацию леватиниб плюс пембролизумаб

Колombo Н. и др.

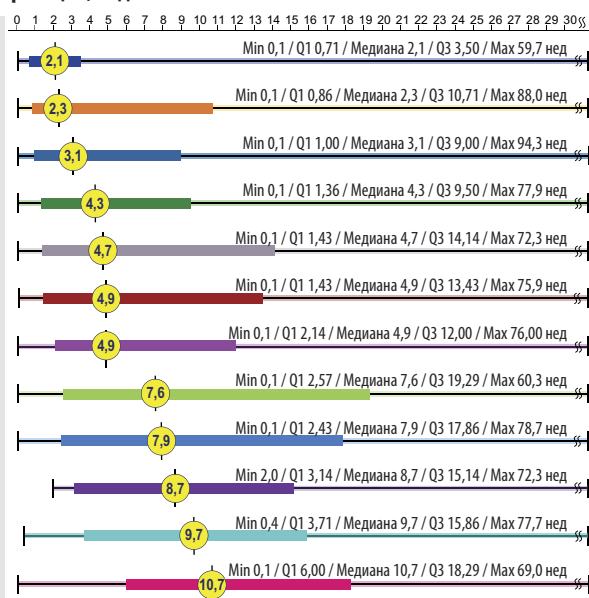
Общие сведения: Исследование Study-309/KEYNOTE-775

Применение леватиниба в комбинации с пембролизумабом продемонстрировало значимо более высокую эффективность по сравнению с химиотерапией у пациенток с распространенным раком эндометрия, ранее уже получавших лекарственное лечение, а также общее совпадение профилей безопасности для каждого из препаратов в отдельности и для комбинированного режима у пациентов с солидными опухолями.

Нежелательная реакция (% реакций любой степени тяжести, % реакций 3–4-й степени)



Медиана времени до развития первой нежелательной реакции, нед



^a Нежелательные явления, зафиксированные в различных условиях, но представляющие собой одно и то же, объединены в одну нежелательную реакцию Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. Min – минимум, Max – максимум, Q – квартиль.

Управление нежелательными реакциями

Успешные стратегии управления нежелательными реакциями (НР) на ленватиниб в комбинации с пембролизумабом предполагают информирование пациента и команды медиков о профилактических мерах, необходимости пристального наблюдения, разумном изменении дозы и использовании сопутствующих препаратов.

Практическое значение

Применение ленватиниба в комбинации с пембролизумабом в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 было значимо более эффективным у пациентов с распространенной карциномой эндометрия, ранее прошедших не менее одного курса лечения препаратами платины, в любых условиях. Основными НР, связанными с комбинированным лечением, были гипотиреоз, артериальная гипертензия, усталость, диарея, патологии опорно-двигательного аппарата, тошнота, снижение аппетита, рвота, стоматит, снижение массы тела, протеинурия и ладонно-подошвенный синдром. Лечение НР подразумевает информирование пациентов, их семей, лиц, осуществляющих уход, и команды медиков о стратегиях смягчения последствий, необходимости пристального наблюдения, изменении дозы и использовании сопутствующих препаратов. В настоящей статье рассмотрены основные НР, приведены стратегии лечения, соответствующие инструкции по применению каждого из препаратов и протоколу исследования Study-309/KEYNOTE-775.

Введение

Заболеваемость раком матки и связанный с ней уровень смертности растут. Согласно прогнозам, рак матки обгонит колоректальный рак и станет третьим наиболее распространенным видом рака по числу выявленных случаев (с поправкой на годовое изменение в процентах) и четвертой наиболее частой причиной смертности от рака среди женщин в США [1, 2]. В масштабах всего мира рак тела матки занимает шестое место по распространенности у женщин с более чем 417 тыс. новых случаев и 97 тыс. летальных исходов в 2020 г. [3]. В США у 69% пациентов с локальными стадиями заболевания 5-летняя общая выживаемость составила 95%, в то время как 5-летняя общая выживаемость при метастатических опухолях – 18% [4]. Для большинства распространенных видов рака показатели выживаемости улучшились с середины 1970-х годов, при этом заметным исключением стал рак эндометрия (РЭ), что свидетельствует об отсутствии серьезных достижений в лечении этого вида злокачественных опухолей.

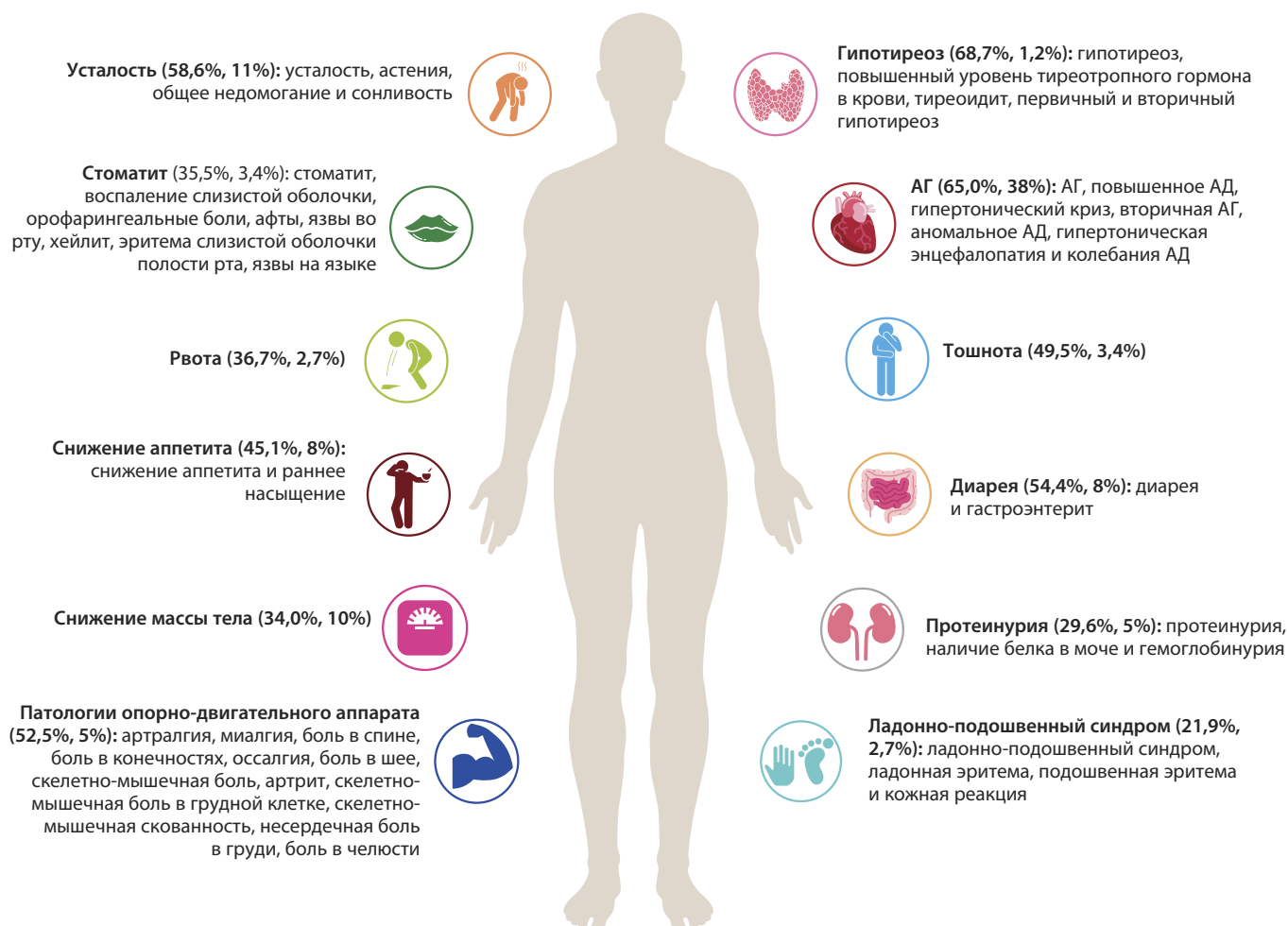
Химиотерапия первой линии с использованием комбинации карбоплатин-паклитаксел – это стандартная схема лечения первой линии согласно данным исследования GOG0209 [5, 6]. Польза химиотерапии второй линии скромная – медиана выживаемости без прогрессирования (ВВП) составляет около 4 мес [6]. При этом следует подчеркнуть, что распространенный РЭ, который уже лечили ранее, чаще всего является устойчивым к химиотерапии. Таким образом, по-прежнему существует огромная потребность в разработке усовершенствованных терапевтических средств для пациентов с распространенным РЭ.

Применение ленватиниба, ингибитора тирозинкиназы, в комбинации с пембролизумабом, ингибитором иммунных контрольных точек, в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 trial (идентификатор Clinical-

trials.gov: NCT03517449) значимо улучшало исходы лечения пациентов с распространенным РЭ по сравнению с химиотерапией [7].

У всех пациентов и в популяции с профицитом белков системы репарации неспаренных оснований (pMMR), т.е. в популяциях, которые были заранее отобраны для проведения статистического анализа, имело место статистически и клинически значимое улучшение показателей ВВП, общей выживаемости и частоты объективных ответов при применении ленватиниба в комбинации с пембролизумабом по сравнению с химиотерапией. Кроме того, в группе с дефицитом белков системы репарации неспаренных оснований (dMMR) наблюдались более высокие показатели ВВП, общей выживаемости и частоты объективных ответов при применении комбинации ленватиниба и пембролизумаба по сравнению с химиотерапией [7]. Хотя к результатам апостериорного анализа следует относиться с осторожностью, преимущества лечения с применением ленватиниба в комбинации с пембролизумабом по сравнению с химиотерапией в отношении ВВП и ОВ наблюдались при всех гистологических подтипах (включая трудно поддающиеся лечению гистологические подтипы) и не зависели от того, имела ли место ранее (нео)адьювантная терапия, или от интервала без применения препаратов платины после последнего применения схемы лечения препаратами платины [8]. Пациенты, ранее получавшие терапию препаратами платины первой линии, имели более благоприятные показатели отношения рисков для общей выживаемости и ВВП, чем пациенты, ранее получавшие терапию препаратами платины первой и других линий, что говорит в пользу более раннего начала применения ленватиниба в комбинации с пембролизумабом [8]. У пациентов, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом, в качестве следующего противоопухолевого средства наиболее часто

Рис. 1. Предпочтительные названия каждой из НР, включенных в исследование Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности).



• Предпочтительные названия (% реакций любой степени тяжести, % реакций 3–4-й степени) в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений Национального института онкологии (версия 4.0). Шаблон заимствован из Powered Template: <https://poweredtemplate.com/>

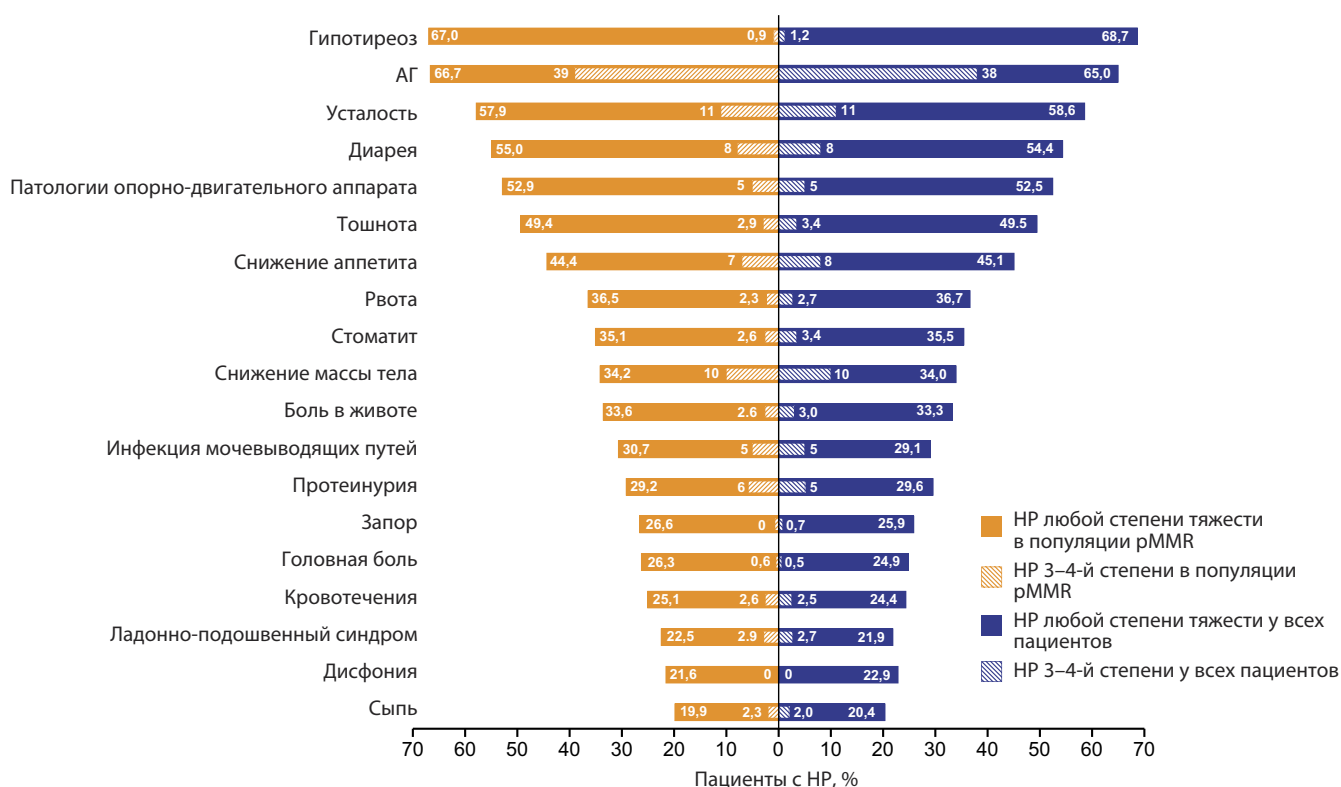
применяли химиотерапию; пациенты продолжали демонстрировать клинически значимое улучшение показателей ВБП при применении терапии следующей линии по сравнению с контролем [9].

Согласно результатам исследования Study-309/KEYNOTE-775, комбинация ленватиниба и пембролизумаба была одобрена в США для лечения пациентов с распространенной карциномой эндометрия, имеющих рMMR, выявленный с помощью теста, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов, или невысокие показатели микросателлитной нестабильности, у которых имело место прогрессирование заболевания после ранее проведенной системной терапии в любом формате или которые не являлись кандидатами на хирургическую операцию или лучевую терапию [10]. В Европе комбинация одобрена для лечения пациентов с распространенной или рецидивирующей карциномой эндометрия, у которых в любых условиях имело место прогрессирование заболевания во время или после ранее проведенного лечения препаратами платины в лю-

бом формате и которые не являются кандидатами на хирургическую операцию или лучевую терапию [11].

В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 профиль безопасности комбинированного лечения ленватинибом и пембролизумабом сочли приемлемым и в целом совпадающим с установленными профилями безопасности монотерапии каждым из препаратов и комбинированного лечения пациентов с РЭ и другими солидными опухолями [7, 10, 12–14]. Исходы лечения и переносимость у пациентов с распространенным РЭ могут помимо прочего зависеть от таких факторов, как общее недомогание, наличие сопутствующих заболеваний и возраст [15]. Целью настоящей работы было исследовать основные НР у пациентов с распространенным РЭ, получавших ленватиниб в комбинации с пембролизумабом в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775, чтобы предоставить командам медиков подробные рекомендации по проактивному управлению НР, доступные медицинским работникам с разными навыками и опытом. Мы также выполнили обзор стратегий лечения НР, соответствующих инструкциям по применению препаратов и

Рис. 2. НР, частота которых превысила 20% как у всех пациентов, так и в популяции рММР из группы исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности), получавшей ленватиниб в комбинации с пембролизумабом. Все показатели представлены в процентах. Среди основных НР не было явлений 5-й степени тяжести, за исключением одного (0,2%) – снижения аппетита (не связано с исследуемыми препаратами, по мнению исследователя).



* НР 3–4-й степени тяжести, обозначенные заштрихованными полосами, представляют собой подмножество НР любой степени тяжести (сплошные полосы). рММР – профицит белков системы репарации неспаренных оснований.

протоколу исследования, чтобы обеспечить максимальную безопасность пациентов и поддержать стремление продолжить лечение, тем самым предоставив пациентам наилучшую возможность извлечь пользу из противоопухолевой активности этого важного терапевтического средства. И, наконец, пример того, как могут быть реализованы такие стратегии, представлен в контексте клинического наблюдения.

Материалы и методы

Пациенты и дизайн исследования

Дизайн исследования и прочие критерии приемлемости были опубликованы ранее [7]. Пациенты с распространенным РЭ, у которых имело место прогрессирование заболевания после ранее проведенной химиотерапии препаратами платины первой линии, были случайным образом разделены на две группы (1:1) – получавших ленватиниб (начальная доза 20 мг перорально один раз в день) в комбинации с пембролизумабом (200 мг внутривенно каждые 3 нед) и получавших химиотерапию (подробная информация представлена в дополнительных материалах).

Нежелательные реакции

Настоящий анализ, сбор данных для которого был завершен 26 октября 2020 г., ориентированный на изучение и управление НР, соответствовал инструкциям по

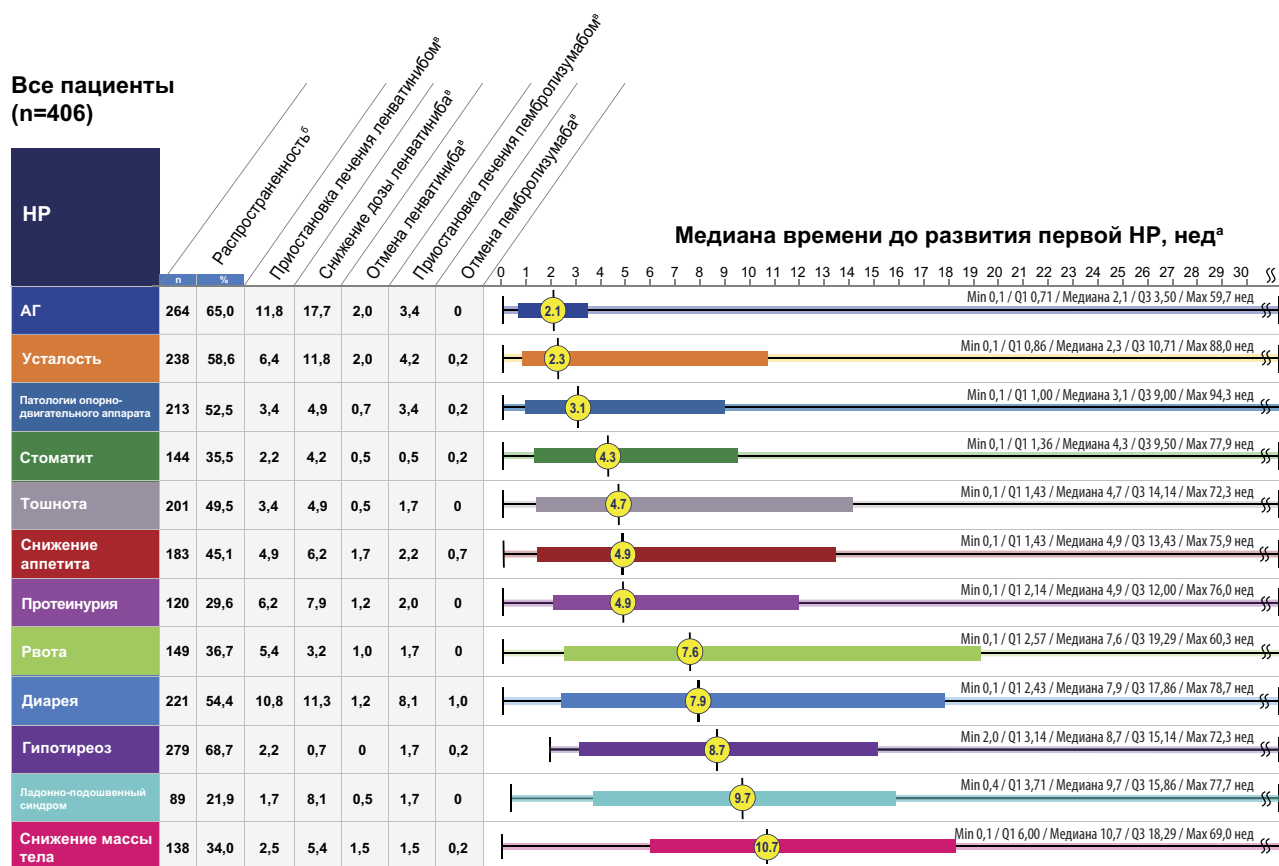
применению препаратов [10, 12] у пациентов, ранее проходивших лечение по поводу распространенного РЭ, из исследования Study-309/KEYNOTE-775, которые были рандомизированы и получили не менее одной дозы ленватиниба в комбинации с пембролизумабом. Предпочтительные названия каждой из основных НР представлены на рис. 1. НР могли возникнуть как во время лечения ленватинибом и/или пембролизумабом, так и во время утвержденного протоколом периода наблюдения продолжительностью около 30 дней после получения последней дозы исследуемого препарата или перед началом применения нового противоопухолевого средства – в зависимости от того, что произошло раньше. Степень выраженности НР указывали в соответствии с общей терминологией критериев нежелательных явлений, версия 4.03 (табл. S1 в дополнительных материалах).

Результаты

Пациенты

Из всех включенных в исследование пациентов 411 были рандомизированы для приема ленватиниба в комбинации с пембролизумабом (лечение получили 406 пациентов). В популяции рММР 346 пациентов были рандомизированы для приема ленватиниба в комбинации с пембролизумабом (лечение получили 342 пациентов). Распределение пациентов и исходные

Рис. 3. Медиана времени до начала развития первой основной НР и выбор дозы препарата у пациентов из группы исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности), получавшей леватиниб в комбинации с пембролизумабом.



^а Медиана времени до начала развития первой НР у пациентов, столкнувшихся с НР. ^б Все степени тяжести. ^в Показатели частоты изменения дозы и отмены приведены на основании анализа безопасности.

характеристики были описаны ранее. Медиана продолжительности терапии леватинибом и пембролизумабом для всех пациентов составила 231 день (1–817) [7].

Наиболее частые и основные нежелательные реакции

НР, возникшие более чем у 50% пациентов: гипотиреоз (все пациенты, 68,7%; pMMR, 67,0%), артериальная гипертензия – АГ (все пациенты, 65,0%; pMMR, 66,7%), усталость (все пациенты, 58,6%; pMMR, 57,9%), диарея (все пациенты, 54,4%; pMMR, 55,0%), а также патологии опорно-двигательного аппарата (все пациенты, 52,5%; pMMR, 52,9%); рис. 2. С учетом схожей частоты НР у всех пациентов и в группах pMMR, представленные в статье данные относятся ко всем пациентам, получившим хотя бы одну дозу исследуемого препарата. Данные для популяции pMMR представлены в дополнительных материалах для полноты картины.

Основные НР (рис. 1), изученные в ходе настоящего анализа, – это гипотиреоз, АГ, усталость, диарея, патологии опорно-двигательного аппарата, тошнота, снижение аппетита, рвота, стоматит, снижение массы тела, протеинурия и ладонно-подошвенный синдром. После коррекции с учетом воздействия наиболее распространенными основными НР оказались диарея, АГ и пато-

логия опорно-двигательного аппарата. Распространенность НР 3–4-й степени представлена на рис. 2. Медианы времени до возникновения основных НР и соответствующие изменения дозы представлены на рис. 3 [16].

Общие стратегии лечения

Прежде чем приступить к лечению, мы рекомендуем научить всю команду медиков проактивно отслеживать наиболее распространенные НР и разработать соответствующие стратегии лечения, потому что такие знания критически важны для борьбы с НР на всех уровнях. Обучение пациентов также важно для обеспечения оптимального контроля артериального давления (АД), тошноты, функции кишечника, перорального приема препаратов и любых кожных проблем до начала лечения леватинибом в комбинации с пембролизумабом.

Стратегия лечения состоит в том, чтобы сначала определить, связана ли НР с приемом леватиниба или пембролизумаба – например, путем сопоставления сроков наступления или разрешения нежелательного явления с введением леватиниба и пембролизумаба. В соответствии с инструкцией по применению леватиниба в отношении большинства основных НР (рис. 4) прием леватиниба необходимо приостановить в слу-

Рис. 4. Управление отдельными НР в фазе лечения. При тошноте, рвоте, АГ, гипотиреозе и/или диарее рекомендуется использовать оптимальную терапию, прежде чем делать паузу в лечении левнатинибом или снижать дозу. Снижать дозу пембролизумаба не рекомендуется.

	Гипотиреоз	АГ	Диарея	Протеинурия	Стоматит, снижение аппетита и массы тела, ладонно-подшюнный синдром, усталость, тошнота, рвота, патологии опорно-двигательного аппарата	Артериальные тромбозы/болические события, перфорация желудочно-кишечного тракта
Наблюдение	<ul style="list-style-type: none"> Во время лечения проверяйте функцию щитовидной железы не реже, чем раз в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> Во время лечения проверьте АД через неделю, затем проверяйте каждые 2 нед в течение первых 2 мес, после этого – не реже, чем раз в месяц 	<ul style="list-style-type: none"> Пациентам следует быть готовыми к первому эпизоду жидкого стула; врачам-клиницистам следует назначать противодиарейные препараты для приема в случае необходимости^б 	<ul style="list-style-type: none"> Во время лечения время от времени проверяйте 	<ul style="list-style-type: none"> Команде медиков необходимо отслеживать все симптомы, лабораторные показатели и соответствующие показатели жизненно важных функций 	
Лечение	<ul style="list-style-type: none"> Проведите лечение гипотиреоза согласно стандартной медицинской практике (рекомендациям из инструкции по применению левнатиниба) Согласно инструкции по применению пембролизумаба: Начните заместительную гормональную терапию. Сделайте паузу в лечении при наличии эндокринной патологии 3–4-й степени тяжести (до стабилизации состояния пациента)^а 	<ul style="list-style-type: none"> Сделайте паузу в лечении левнатинибом при наличии АГ 3-й степени тяжести, которая сохраняется несмотря на оптимальную антигипертензивную терапию Возобновите лечение левнатинибом, снизив дозу, когда обеспечите контроль АГ (степень тяжести ≤ 2) 	<ul style="list-style-type: none"> Если симптомы диарее сохраняются несмотря на лечение, а диарея связана с приемом левнатиниба, следуйте стратегии, представленной на рис. 7 в дополнительных материалах Если есть подозрение на колит, необходимо немедленно провести обследование и лечение; рассмотрите возможность направления пациента к гастроэнтерологу (в случае, если степень тяжести диареи ≥ 2) При иммуноопосредованном колите 2–3-й степени тяжести сделайте паузу в лечении пембролизумабом и примените кортикостероиды^б 	<ul style="list-style-type: none"> Если протеинурия ≥ 2 г/сут (степень тяжести ≥ 2), сделайте паузу в лечении левнатинибом Возобновите лечение левнатинибом, снизив дозу, когда протеинурия составит < 2 г/сут 	<ul style="list-style-type: none"> В соответствии с тяжестью состояния следуйте стратегии, представленной на рис. 7 в дополнительных материалах Примените поддерживающие меры/терапию согласно стандартной медицинской практике 	
Отмена	<ul style="list-style-type: none"> Если стабилизировать состояние не удалось, полностью прекратите лечение пембролизумабом (в зависимости от тяжести состояния) 	<ul style="list-style-type: none"> Полностью прекратите лечение левнатинибом при АГ 4-й степени тяжести 	<ul style="list-style-type: none"> Прекратите лечение левнатинибом при диарее 4-й степени тяжести При рецидиве иммуноопосредованного колита 3^г–4-й степени тяжести полностью прекратите лечение левнатинибом 	<ul style="list-style-type: none"> Прекратите лечение левнатинибом при нефротическом синдроме 	<ul style="list-style-type: none"> В соответствии с тяжестью состояния следуйте стратегии, представленной на рис. 7 в дополнительных материалах 	<ul style="list-style-type: none"> Прекратите лечение левнатинибом независимо от степени тяжести

^а Согласно протоколу исследования, при гипотиреозе 2–4-й степени следует продолжить лечение пембролизумабом, одновременно начав заместительную гормональную терапию (например, прием левотироксина или лиотиронина в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи). ^б Выбирать противодиарейное средство следует в индивидуальном порядке в зависимости от клинической ситуации пациента согласно стандартной медицинской практике. ^в Возобновите лечение пембролизумабом пациентов, у которых НР полностью или частично разрешилась (степень 0–1) в результате постепенного снижения дозы кортикостероидов. Полностью прекратите лечение, если полное или частичное разрешение не происходит в течение 12 нед с момента начала лечения стероидами; препарат также следует отменить, если дозу кортикостероидов не удается снизить до 10 мг преднизона в день (или эквивалентной дозы) в течение 12 нед с начала применения стероидов. ^г Согласно протоколу исследования, лечение пембролизумабом следует полностью прекратить в случае рецидива иммуноопосредованного колита 3–4-й степени тяжести.

чае возникновения стойких или непереносимых НР 2-й степени или любых НР 3-й степени. Лечение следует прекратить в случае возникновения большинства НР 4-й степени [10]. После разрешения НР до ≤ 1 -й степени или исходного показателя можно постепенно снизить дозу левнатиниба (до 14 мг, 10 мг и 8 мг один раз в сутки); рис. 4 [10]. В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 с одобрения спонсора было разрешено дальнейшее снижение дозы левнатиниба до 4 мг. Согласно протоколу исследования пациентам разрешали прием сниженных доз левнатиниба после разрешения большинства НР до переносимой 2-й или ≤ 1 -й степени тяжести, если не было оговорено иное [7].

Подробная информация об управлении НР, связанными с приемом пембролизумаба, есть в инструкции по применению препарата [12]. Снижать дозу пембролизумаба не рекомендуется (рис. 4) [12]. При возникновении большинства иммуноопосредованных НР (иоНР), связанных с приемом пембролизумаба, которые имеют 2 или 3-ю степень, лечение следует прекратить, а затем

возобновить после улучшения до 0 или 1-й степени в результате постепенного снижения дозы кортикостероидов. Пембролизумаб следует полностью отменить в случае возникновения жизнеугрожающих иоНР 4-й степени, рецидивирующих тяжелых (3-я степень) иоНР, требующих применения системной иммуносупрессивной терапии, а также иоНР, разрешение которых не наступает в течение 12 нед с момента начала лечения стероидами. Препарат также следует отменить, если дозу кортикостероидов не удастся снизить до ≤ 10 мг преднизона в день (или эквивалентной дозы) в течение 12 нед. Постепенное снижение дозы кортикостероидов следует начать, когда тяжесть иоНР уменьшится до 0 или 1-й степени, и продолжить в течение как минимум 4 нед. При тяжелых и жизнеугрожающих иоНР следует начать с внутривенного введения кортикостероидов, а затем перейти на оральные кортикостероиды. Если иоНР не удастся контролировать с помощью кортикостероидов, следует начать другое иммуносупрессивное лечение [7, 12].

Что касается тошноты, рвоты, АГ, гипотиреоза и/или диареи, рекомендуется использовать оптимальную терапию, прежде чем делать паузу в лечении леватинобом или снижать дозу (рис. S7 из дополнительных материалов) [7]. Требования к наблюдению при АГ, диарее, протеинурии и гипотиреозе подробно изложены на рис. S7 из дополнительных материалов и в инструкции по применению препарата [10, 12]. Конкретные стратегии лечения, включая изменение дозы при некоторых из этих основных НР, а также требования к наблюдению до и/или во время лечения описаны в разделах ниже. Применение сопутствующих препаратов также является частью стратегии лечения согласно стандартной медицинской практике; представлены соответствующие данные по сопутствующим препаратам, наиболее широко применяемым у пациентов – участников исследования Study-309/KEYNOTE-775 (см. таблицу). Соответствующие данные по популяции pMMR представлены в табл. S3 из дополнительных материалов.

Гипотиреоз

Развитие гипотиреоза было зафиксировано при монотерапии как леватинобом, так и пембролизумабом [10, 12]. В исследовании Study309/KEYNOTE-775 гипотиреоз разной степени тяжести имел место у 68,7% пациентов (n=279), а медиана времени до его развития составила 8,7 нед (рис. 2, 3). В большинстве случаев развивался нетяжелый гипотиреоз, с которым удавалось справиться с помощью заместительной гормональной терапии, не прибегая к изменению дозы. Согласно инструкции по применению леватиноба, функцию щитовидной железы следует проверить до начала лечения, затем во время лечения проверять не реже, чем раз в месяц; лечение гипотиреоза следует проводить согласно стандартной медицинской практике (рис. S7 из дополнительных материалов; рис. 4) [10].

Согласно инструкции по применению пембролизумаба, при гипотиреозе следует начать заместительную гормональную терапию. Лечение пембролизумабом следует прервать при эндокринной патологии 3–4-й степени (до стабилизации состояния пациентов) или полностью прекратить, в зависимости от тяжести состояния [12]. Согласно протоколу исследования, при гипотиреозе 2–4-й степени лечение пембролизумабом можно продолжить, одновременно начав заместительную гормональную терапию в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи [7].

Артериальная гипертензия

АГ разной степени тяжести имела место у 65,0% пациентов (n=264), а медиана времени до ее развития составила 2,1 нед (рис. 2, 3).

Оптимизацию и контроль АД следует обеспечить до начала лечения, его следует регулярно проверять в процессе лечения [10]; в идеале давление у пациентов должно быть как можно более близким к нормальному. Пациенты, у которых уже есть АГ, должны стабильно получать антигипертензивную терапию в течение как

минимум 1 нед до начала комбинированного лечения. Согласно протоколу исследования, стадию АГ определяют только на основании показателей АД, без учета числа используемых антигипертензивных средств [7]. Лечение леватинобом следует прервать у пациентов с АГ 3-й степени тяжести несмотря на использование оптимальной антигипертензивной терапии – в любой ситуации, когда у пациента имеет место риск развития гипертонического криза или в случаях, когда у пациентов есть значимые факторы риска развития тяжелых осложнений при отсутствии контроля АГ; лечение можно возобновить, снизив дозу, когда степень тяжести гипертензии снизится до 2-й или ниже [10]. Лечение леватинобом следует полностью прекратить при АГ 4-й степени тяжести (рис. S7 из дополнительных материалов; рис. 4) [10].

Диарея

Диарея разной степени тяжести имела место у 54,4% пациентов (n=221), а медиана времени до ее развития составила 7,9 нед (рис. 2, 3).

Рекомендуется незамедлительно начать лечение диареи [10]. Пациентам следует быть готовыми к первому эпизоду жидкого стула и поддерживать адекватную гидратацию с помощью прозрачных жидкостей (рис. S7 из дополнительных материалов). Врачам-клиницистам следует назначать пациентам противодиарейные препараты в момент начала лечения для использования по мере необходимости. Выбирать противодиарейное средство следует в индивидуальном порядке в зависимости от клинической ситуации пациента согласно стандартной медицинской практике [7]. Лечение леватинобом следует прервать, а затем возобновить, снизив дозу, в зависимости от тяжести диареи (рис. S7 из дополнительных материалов) [10].

Пембролизумаб может вызывать иммуноопосредованный колит; по этой причине необходим мониторинг пациентов для выявления признаков энтероколита (диареи, боли в животе, крови или слизи в стуле при наличии или в отсутствие повышенной температуры тела) [7, 12]. При подозрении на колит необходимо провести соответствующее обследование с применением методов визуализации и эндоскопическое исследование. Необходимо незамедлительно начать лечение, получив консультацию гастроэнтеролога (при степени тяжести диареи ≥ 2), если это возможно. При иммуноопосредованной диарее/колите 2–3-й степени тяжести следует прервать лечение пембролизумабом и применить кортикостероиды (начальная доза 1–2 мг/кг преднизона или эквивалентная с последующим постепенным снижением дозы); в случае рецидива иммуноопосредованной диареи/колита 3–4-й степени тяжести пембролизумаб следует отменить (рис. 4) [7, 12].

Тошнота и рвота

Тошнота разной степени тяжести имела место у 49,5% пациентов (n=201), а медиана времени до ее появления составила 4,7 нед (рис. 2, 3). Рвота разной степени тяже-

Список сопутствующих препаратов, используемых для лечения основных НР у всех пациентов – участников исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности)	
НР и используемые препараты ^а , n ^б (%)	Все пациенты; группа «ленватиниб + пембролизумаб» (n=406)
Гипотиреоз	
Пациенты с этой НР	279 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	216 (77,4)
Левотироксин натрия	213 (76,3)
АГ	
Пациенты с этой НР	264 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	216 (81,8)
Амлодипин	80 (30,3)
Амлодипина безилат	49 (18,6)
Лозартан	28 (10,6)
Каптоприл	21 (8,0)
Рамиприл	20 (7,6)
Фуросемид	18 (6,8)
Нифедипин	17 (6,4)
Гидрохлортиазид	16 (6,1)
Лизиноприл	14 (5,3)
Усталость	
Пациенты с этой НР	238 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	12 (5,0)
Дексаметазон	4 (1,7)
Диарея^в	
Пациенты с этой НР	221 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	141 (63,8)
Лоперамида гидрохлорид	61 (27,6)
Лоперамид	58(26,2)
Патологии опорно-двигательного аппарата	
Пациенты с этой НР	213 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	125 (58,7)
Парацетамол	59 (27,7)
Ибупрофен	23 (10,8)
Локсопрофен натрия	14 (6,6)
Преднизон	11 (5,2)
Тошнота	
Пациенты с этой НР	201 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	131 (65,2)
Ондансетрон	41 (20,4)
Метоклопрамида гидрохлорид	36 (17,9)
Метоклопрамид	31 (15,4)
Прохлорперазин	16 (8,0)
Снижение аппетита	
Пациенты с этой НР	183 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	42 (23,0)
Мегестрола ацетат	10 (5,5)
Рвота	
Пациенты с этой НР	149 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	52 (34,9)
Метоклопрамид	17 (11,4)
Ондансетрон	16 (10,7)
Метоклопрамида гидрохлорид	13 (8,7)
Стоматит	
Пациенты с этой НР	144 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	91 (63,2)
Нистатин	19 (13,2)
Дексаметазон	12 (8,3)
Натрия гуаленат	10 (6,9)
Хлоргексидина биглюконат	8 (5,6)
Лидокаин	8 (5,6)

Список сопутствующих препаратов, используемых для лечения основных НР у всех пациентов – участников исследования Study-309/KEYNOTE-775 (популяционное исследование безопасности) (продолжение)	
НР и используемые препараты ^а , n ^б (%)	Все пациенты; группа «ленватиниб + пембролизумаб» (n=406)
Снижение массы тела	
Пациенты с этой НР	138 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	17 (12,3)
Питательные вещества без дополнительных уточнений	4 (2,9)
Протеинурия	
Пациенты с этой НР	120 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	5 (4,2)
Акритоин	1 (0,8)
Ладонно-подошвенный синдром	
Пациенты с этой НР	89 (100,0)
Пациенты, получавшие один или более сопутствующий препарат	62 (69,7)
Клобетазола пропионат	15 (16,9)
Мукополисахарид эфира полисерной кислоты	9 (10,1)
Мочевина	9 (10,1)
Гепариноид	6 (6,7)
Дифлупреднат	5 (5,6)

^а Включенные в список препараты – это препараты, которые получали $\geq 5\%$ пациентов, или препараты, наиболее часто используемые при перечисленных НР. Проценты рассчитаны с учетом числа участников с НР. ^б Пациенты могли получать более одного препарата для лечения определенной НР. ^в Диарея включает в себя только диарею и гастроэнтерит, но не колит, который является иммуноопосредованным и для лечения которого используют стероиды и другие средства.

сти была у 36,7% пациентов (n=149), при этом медиана времени до ее появления составила 7,6 нед (рис. 2, 3). Врачам-клиницистам следует назначать противорвотные средства в момент начала лечения для использования по мере необходимости. Необходимо провести лечение тошноты и рвоты, прежде чем снизить дозу ленватиниба.

Протеинурия

Протеинурия разной степени тяжести имела место у 29,6% пациентов (n=120), а медиана времени до ее развития составила 4,9 нед (рис. 2, 3).

Рекомендуется осуществлять мониторинг протеинурии до начала лечения и периодически проверять показатели в процессе лечения (рис. S7 из дополнительных материалов; рис. 4) [10]. Лечение ленватинибом следует прервать при протеинурии ≥ 2 г/сут, а затем возобновить, снизив дозу, когда протеинурия составит менее 2 г/сут [11]. При нефротическом синдроме лечение нужно полностью прекратить (рис. 4) [10].

Перекрывающиеся профили токсичности

Профиль безопасности ленватиниба в комбинации с пембролизумабом, полученный в ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775, в целом соответствовал уже известным профилям безопасности ленватиниба и пембролизумаба, используемых в качестве монотерапии или в виде комбинации у пациентов с РЭ и другими солидными опухолями. Какие-либо новыесторажающие сигналы обнаружены не были [7, 10, 12–14].

В случаях, когда оба средства способны вызвать НР (такие как диарея, повышение уровня печеночных ферментов), время начала и разрешения НР после прерыва в лечении можно оценить применительно к пе-

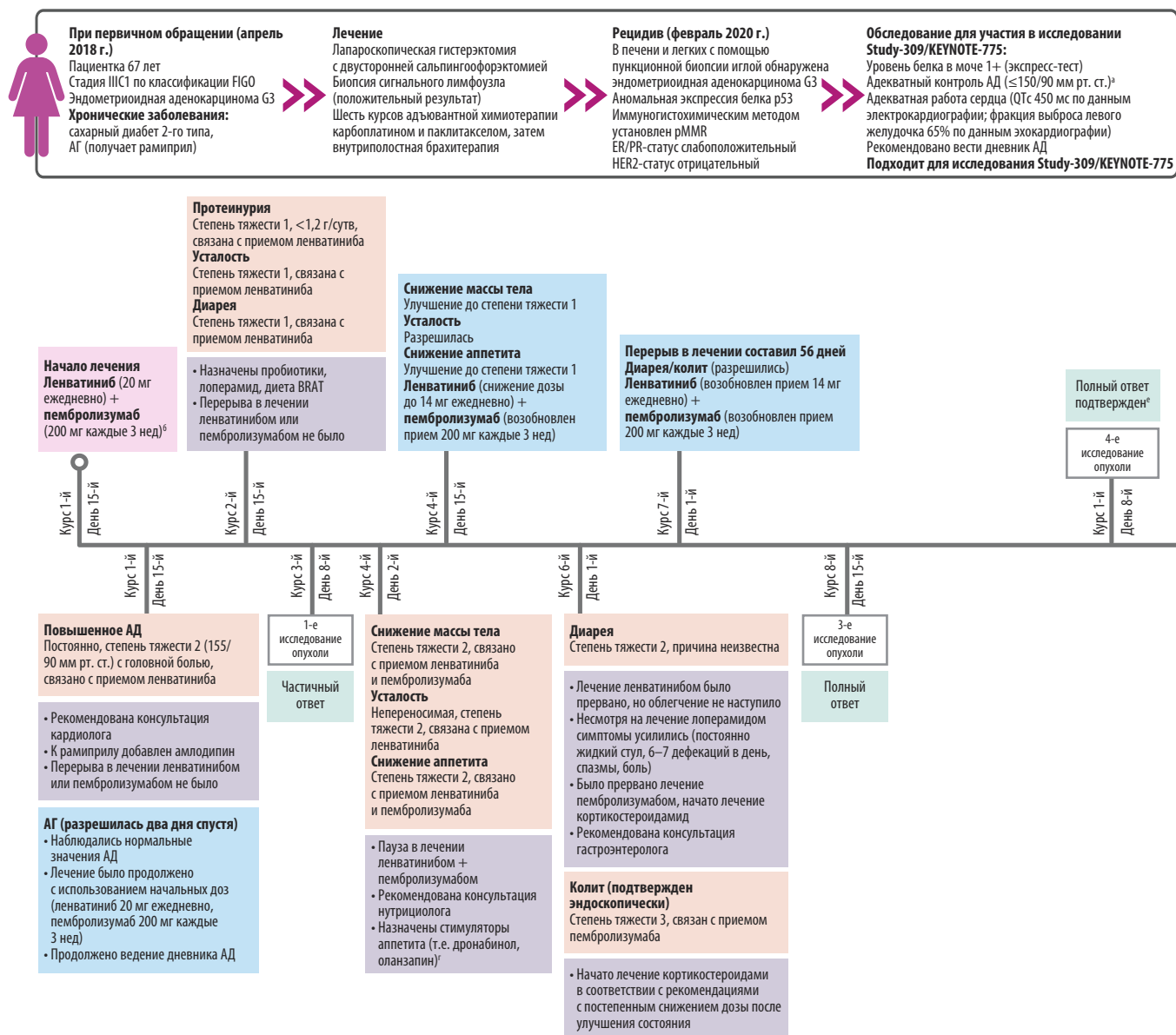
риоду полувыведения ленватиниба. Если пауза в лечении ленватинибом не привела к улучшению состояния, можно предположить, что имеет место иоНР (рис. 8 из дополнительных материалов). При тяжелых НР иногда необходимо прервать прием обоих препаратов и незамедлительно начать лечение.

В случаях, когда диарея сохраняется несмотря на лечение, применение ленватиниба следует прервать, а затем продолжить, снизив дозу, или отменить – в зависимости от тяжести состояния. При подозрении на колит необходимо провести надлежащее обследование, чтобы подтвердить этиологию и исключить другие причины, такие как бактериальные и вирусные инфекции. Если установлено, что колит является иммуноопосредованным, необходимо следовать рекомендациям по лечению. В случаях повышения уровня печеночных ферментов необходимо исключить влияние раздражающих агентов (таких как парацетамол), инфекции (например, вирусный гепатит) и метастатический рак, одновременно следуя рекомендациям из инструкции по применению препарата.

Краткий пример клинического наблюдения

С учетом приведенного выше описания основных НР, связанных с применением ленватиниба в комбинации с пембролизумабом, предложен краткий пример того, как следует вести пациента, чтобы он извлек максимальную пользу из лечения, а необходимость отмены терапии была сведена к минимуму. Пример основан на реальных случаях, которые мы наблюдали в клинике (рис. 5). Команда медиков обследовала и подготовила пациента, обеспечив надлежащий контроль АД, уровня белка в моче и функции сердца. На разных этапах в случае необходимости были рекомендованы консультации

Рис. 5. Краткий пример клинического наблюдения.



^a Был обеспечен надлежащий контроль АД – прием рамиприла в течение как минимум нед до начала лечения в соответствии с требованиями протокола ($\leq 150/90$ мм рт. ст.). ^b Лечение начали в марте 2020 г. ^c Экспресс-анализ мочи выявил протеинурию 2+, которая была подтверждена (степень тяжести 1) результатами суточного анализа мочи (<1,2 г/сут). ^d Было рекомендовано часто, небольшими порциями принимать высококалорийную пищу (цельное молоко, жирный йогурт, сыры, арахисовое масло, авокадо и т.д.) вместе с питательными коктейлями. ^e Начальная доза преднизона 1 мг/кг, затем постепенное снижение дозы после улучшения состояния. ^f Пациентка прошла 35 курсов лечения пембролизумабом и продолжила лечение ленватинибом. BRAT – бананы, рис, яблочный соус и тосты.

узких специалистов (в области кардиологии, нутрициологии, гастроэнтерологии), чтобы обеспечить комплексное лечение и оптимизировать вероятность быстрого разрешения или улучшения состояния при НР. По мере необходимости определяли связь с той или иной терапией, при этом мультидисциплинарная команда следовала рекомендациям из инструкций по применению препаратов и протокола исследования, позволяя пациенту продолжить лечение (рис. 5).

Обсуждение результатов

Применение ингибиторов тирозинкиназы связано с такими НР, как АГ, усталость, тошнота и диарея [10, 17–19], а применение ингибиторов иммунных контрольных точек связано с такими иоНР, как пневмонит, колит и ге-

патит [12, 20–22]. Чтобы максимально увеличить пользу комбинированного лечения, например, ленватинибом и пембролизумабом, для пациента, медицинским работникам следует ознакомиться со стратегиями лечения НР, связанных как с применением препаратов в качестве монотерапии, так и с комбинированным лечением. Подходы к управлению НР предполагают обучение пациента и команды медиков, профилактические обследования, выявление связанных с лечением событий, изменение дозы и/или использование сопутствующих препаратов в случае необходимости.

Усилия, которые требуется приложить мультидисциплинарной команде из медсестер, старших медсестер, фельдшеров, врачей и фармацевтов для обеспечения надлежащего своевременного управления НР, не-

возможно переоценить. Не менее важно информировать пациентов и лиц, осуществляющих уход, а также придерживаться выбранной общими усилиями стратегии. До начала лечения мы рекомендуем провести проактивное обучение медсестер, старших медсестер и особенно фельдшеров, поскольку они чаще всего первыми (и наиболее часто) контактируют с пациентами и/или лицами, осуществляющими уход.

Преимущества лечения левватинибом в комбинации с пембролизумабом наблюдали на протяжении всего исследования Study-309/KEYNOTE-775 несмотря на наличие пациентов, которым меняли дозу [16]; данные клинических исследований на различных типах опухолей подтверждают, что начинать следует с приема рекомендованной начальной дозы левватиниба, впоследствии снизив дозу или прервав лечение в случае необходимости [13, 23–25]. Оптимальное лечение, прерывание лечения левватинибом и/или пембролизумабом или снижение дозы следует выполнять согласно соответствующей инструкции по применению.

Мы рекомендуем отслеживать прием сопутствующих препаратов во время контрольных осмотров и обследовать пациентов на предмет выявления перекрывания профилей токсичности, причиной которого может стать прием как левватиниба, так и пембролизумаба.

В ходе исследования Study-309/KEYNOTE-775 НР, зафиксированные при приеме левватиниба в комбинации с пембролизумабом у всех пациентов и в популяции рММР, впервые развивались примерно через 3 мес после начала лечения. НР с наименьшей медианой времени до развития первой НР (<4 нед) – АГ, усталость и патологии опорно-двигательного аппарата. НР с относительно большей медианой времени до развития первой НР (> 8 нед) – гипотиреоз, ладонно-подошвенный синдром и снижение массы тела. Поскольку большинство НР возникало на начальном этапе лечения, еженедельные обследования в течение первых 2–3 курсов терапии могут обеспечить возможность своевременного лечения НР. Внимание к уже имеющимся сопутствующим заболеваниям, которые может быть необходимо оптимизировать до начала лечения, а также пристальное наблюдение за пациентами согласно инструкциям по применению и рекомендациям имеют решающее значение, поскольку в процессе лечения НР могут возникнуть в любой момент.

Формирование культуры коллективной ответственности, когда пациентов призывают к проактивности в отношении своевременного информирования о НР, очень полезно с точки зрения борьбы с токсическими эффектами на начальных стадиях, до того, как они усилятся. Оно позволяет раньше начать поддерживающую терапию и получить консультацию узкого специалиста, что необходимо для извлечения максимально возможной клинической пользы.

Выводы

В исследовании Study-309/KEYNOTE-775 успешные стратегии лечения НР подразумевали обучение и под-

готовку пациентов, применение профилактических мер, наблюдение, изменение дозы и использование сопутствующих препаратов. Профиль безопасности левватиниба в комбинации с пембролизумабом в целом соответствовал профилям безопасности указанных препаратов, используемых в качестве монотерапии или в виде комбинации у пациентов с РЭ и другими солидными опухолями. Команда медиков, играющая важнейшую роль в своевременном выявлении и лечении НР, должна следовать рекомендациям по лечению НР из соответствующих инструкций по применению препаратов, чтобы обеспечить лучшую переносимость комбинированного лечения с целью максимально повысить эффективность терапии, отдавая приоритет безопасности и качеству жизни пациентов.

Благодарности

Мы бы хотели поблагодарить за их вклад и усилия Рэн Се из Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Роберта Орловски из Merck Sharp & Dohme LLC., дочерней компании Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Помощь в написании текста оказала Свати Хари, Ph.D. Oxford PharmaGenesis Inc. (Ньютаун, Пенсильвания, США), а финансовую поддержку – компании Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC., дочерняя компания Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Данные ранее были частично представлены на ESGO 2021, ESMO 2021, IGCS 2021 и ASCO 2022.

Acknowledgments

We would like to acknowledge the contributions and efforts of Ran Xie, of Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Robert Orłowski, of Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Medical writing support was provided by Swati Khare, Ph.D. Oxford PharmaGenesis Inc., Newtown, PA, USA, and was funded by Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. Content was previously presented in part at ESGO 2021, ESMO 2021, IGCS 2021, and ASCO 2022.

Финансирование

Исследование было проведено при финансовой поддержке Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC., дочерней компании Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США). Авторы имели полный доступ к данным, контролировали утверждение финальной версии статьи и принимали решение о публикации рукописи. Помощь в написании текста финансировали Eisai Inc. (Натли, Нью-Джерси, США) и Merck Sharp & Dohme LLC., дочерняя компания Merck & Co., Inc. (Пауэй, Нью-Джерси, США).

Funding

This study was funded by Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA. The authors had full access to the data and control of the final approval and decision to submit the manuscript for publication. Medical writing support was funded by Eisai Inc., Nutley, NJ, USA, and Merck Sharp & Dohme LLC., a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Конфликт интересов

Николетта Коломбо. Гонорары: Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro. Предоставление консультационных услуг: AstraZeneca, BioCad, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro.

Доменика Лоруссо. Экспертный совет: GSK, AstraZeneca, MSD, Clovis Oncology, Pharmamar, Merck Serono, Seagen, Immunogen, Genmab, Oncinvest, Corcept, Sutro.

Консультирование: Pharmamar, Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, MSD,

Immunogen, Genmab, Seagen. Финансирование (инст.): MSD, Clovis Oncology, GSK, Pharmamar, AstraZeneca, Seagen, Genmab, Immunogen, Incyte, Novartis, Roche.

Приглашенный докладчик: Genmab, Pharmamar, MSD; *Principal. Исследователь:* AstraZeneca, MSD, Genmab, Immunogen, Clovis, Roche, Incyte. *Совет директоров:* GCIg.

Брэдли Дж. Монк. Agenus, Akeso Bio, Amgen, Aravive, AstraZeneca, Bayer, Clovis, Eisai, Elevar, EMD Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Gradalis, ImmunoGen, Karyopharm, Iovance, MacroGenics, Merck, Mersana, Novartis, Novocure, Myriad, OncoC4, Pieris, Pfizer, Puma, Regeneron, Roche/Genentech, Sorrento, TESARO/GSK, US Oncology Research, VBL.

Брайан Сломовиц. Консультант: AstraZeneca, Clovis, Eisai, Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Immunogen, Karyopharm, Novartis, Lilly, Novocure, Genentech, GSK. *Косеи Хасегава.* Гонорары: AstraZeneca, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Kaken, Kyowa Kirin, Mochida, MSD, Sanofi, Takeda. *Предоставление консультационных услуг:* Chugai, Eisai, Kaken, MSD, Takeda. *Контракты на проведение исследований:* Abbott, Daiichi Sankyo, Eisai, MSD, Ono, Takeda.

Ангелика Ногейра-Родригес. Экспертный совет: Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus. *Докладчик:* Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus, Lilly. *Ведущий исследователь:* Novartis, Roche, GSK, MSD, Agenus. *Совет директоров:* SBOC, LACOG, EVA.

Мелисса Зейл. Сотрудница Merck Sharp & Dohme LLC, дочерней компании Merck & Co., Inc., Рауэй, Нью-Джерси, США.

Чиньер Э. Окпара. Сотрудник Eisai Ltd.

Джанмария Барреси. Все соответствующие работы были выполнены в бытность сотрудником Merck & Co., Inc., Швейцария.

Джоди Маккензи. Сотрудница Eisai Inc.

Вики Мэккер. Поддержка исследований (полное финансирование института/бесплатные консультации/членство в совете директоров) со стороны AstraZeneca, Clovis, Duality, Eisai, Faeth, Genentech, GSK, Immunocore, iTEOS, Kartos, Karyopharm, Moreo, Morphosys, MSD, Novartis, Takeda и Zymeworks; д-р Мэккер частично финансирует Онкологический центр NIH/NCI, грант P30 CA008748.

Conflict of interest

Nicoletta Colombo: Honoraria: Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Novartis, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro; Consulting or Advisory Role: AstraZeneca, BioCad, Clovis Oncology, Eisai, GlaxoSmithKline, Immunogen, Mersana, MSD Oncology, Pfizer, PharmaMar, Roche/Genentech, Tesaro.

Domenica Lorusso: Advisory Board: GSK, AstraZeneca, MSD, Clovis Oncology, Pharmamar, Merck Serono, Seagen, Immunogen, Genmab, Oncinvest, Corcept, Sutro; Consultancy: Pharmamar, Amgen, AstraZeneca, Clovis Oncology, GSK, MSD, Immunogen, Genmab, Seagen; Funding (inst.): MSD, Clovis Oncology, GSK, Pharmamar, AstraZeneca, Seagen, Genmab, Immunogen, Incyte, Novartis, Roche; Invited Speaker: Genmab, Pharmamar, MSD; Principal Investigator: AstraZeneca, MSD, Genmab, Immunogen, Clovis, Roche, Incyte; Board of Directors: GCIg.

Bradley J. Monk: Agenus, Akeso Bio, Amgen, Aravive, AstraZeneca, Bayer, Clovis, Eisai, Elevar, EMD Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Gradalis, ImmunoGen, Karyopharm, Iovance, MacroGenics, Merck, Mersana, Novartis, Novocure, Myriad, OncoC4, Pieris, Pfizer, Puma, Regeneron, Roche/Genentech, Sorrento, TESARO/GSK, US Oncology Research, VBL.

Brian Slomovitz: Consultant: AstraZeneca, Clovis, Eisai, Merck, Genmab/Seagen, GOG Foundation, Immunogen, Karyopharm, Novartis, Lilly, Novocure, Genentech, GSK.

Kosei Hasegawa: Honoraria: AstraZeneca, Chugai, Daiichi Sankyo, Eisai, Kaken, Kyowa Kirin, Mochida, MSD, Sanofi, Takeda; Consulting or Advisory Role: Chugai, Eisai, Kaken, MSD, Takeda; Contracted Research: Abbott, Daiichi Sankyo, Eisai, MSD, Ono, Takeda.

Angélica Nogueira-Rodrigues: Ad board: Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus; Speaker: Roche, Eisai, MSD, AstraZeneca, Daiichi, Pfizer, GSK, Agenus, Lilly; Principal investigator: Novartis, Roche, GSK, MSD, Agenus; Board of directors: SBOC, LACOG, EVA.

Melissa Zale: Employee of Merck Sharp & Dohme LLC, a subsidiary of Merck & Co., Inc., Rahway, NJ, USA.

Chinyere E. Okpara: Employee of Eisai Ltd.

Gianmaria Barresi: all relevant work was conducted while an employee of Merck & Co., Inc., Switzerland.

Jodi McKenzie: Employee of Eisai Inc.

Vicky Makker: Study support (all funding to institution)/unpaid consultancy/advisory board membership from AstraZeneca, Clovis, Duality, Eisai, Faeth, Genentech, GSK, Immunocore, iTEOS, Kartos, Karyopharm, Moreo, Morphosys, MSD, Novartis, Takeda, and Zymeworks; Dr Makker is supported in part by the NIH/NCI Cancer Center Support Grant P30 CA008748.

Вклад авторов

Все авторы участвовали в разработке концепции и дизайна исследования, предоставлении материалов для исследования или пациентов, сборе и/или систематизации данных, анализе и обработке данных, написании статьи, утверждении окончательной версии рукописи.

Author contributions

All authors contributed to the conception/design, provision of study material or patients, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, manuscript writing, final approval of manuscript.

Доступность данных

В настоящее время свободный обмен данными невозможен в связи с тем, что данные составляют коммерческую тайну. Однако компания Eisai Inc. готова рассматривать письменные обращения об обмене данными в индивидуальном порядке. Н. Коломбо (руководитель/ответственный автор) подтверждает, что имеет полный доступ ко всем данным исследования и берет на себя ответственность за сохранность информации и точность анализа.

Data availability

The data will not be available for sharing at this time because the data are commercially confidential. However, Eisai Inc. will consider written requests to share the data on a case-by-case basis. N. Colombo (lead/corresponding author) confirms that she had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.

Дополнительные материалы/Supplementary material

Дополнительные материалы размещены на сайте The Oncologist. Supplementary material is available at The Oncologist online.



Источник: Colombo N, Lorusso D, Monk BJ, Slomovitz B, Hasegawa K, Nogueira-Rodrigues A, Zale M, Okpara CE, Barresi G, McKenzie J, Makker V. Characterization and Management of Adverse Reactions in Patients With Advanced Endometrial Cancer Receiving Lenvatinib Plus Pembrolizumab. *Oncologist* 2024 Jan 5; 29 (1): 25–35. DOI: 10.1093/oncolo/oyad201

Перевод статьи выполнен на условиях лицензии Creative Commons Attribution License

(<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии надлежащего цитирования оригинальной работы.

The translation of the article has been completed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted reuse, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Литература / References

- Clarke MA, Devesa SS, Harvey SV, Wentzensen N. Hysterectomy-corrected uterine corpus cancer incidence trends and differences in relative survival reveal racial disparities and rising rates of nonendometrial cancers. *J Clin Oncol* 2019; 37 (22): 1895–908. DOI: 10.1200/JCO.19.00151
- Rahib L, Wehner MR, Matrisian LM, Nead KT. Estimated projection of US cancer incidence and death to 2040. *JAMA Netw Open* 2021; 4 (4): e214708. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.4708
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021; 71 (3): 209–49. DOI: 10.3322/caac.21660
- Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. *CA Cancer J Clin* 2022; 72 (1): 7–33. DOI: 10.3322/caac.21708
- Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOGO209). *J Clin Oncol* 2020; 38 (33): 3841–50. DOI: 10.1200/JCO.20.01076
- Makker V, MacKay H, Ray-Coquard I et al. Endometrial cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021; 7 (1): 88. DOI: 10.1038/s41572-021-00324-8
- Makker V, Colombo N, Casado Herráez A et al. Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022; 386 (5): 437–48. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
- Colombo N, Lorusso D, Herráez AC et al. Outcomes by histology and prior therapy with lenvatinib plus pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer (Study 309/KEYNOTE-775). Presented at: European Society for Medical Oncology; September 16–21, 2021; virtual congress.
- Makker V, Colombo N, Santin A et al. Efficacy of next line of therapy after treatment with lenvatinib in combination with pembrolizumab vs treatment of physician's choice in patients with advanced endometrial cancer: exploratory analysis of study 309/ KEYNOTE-775. Presented at: The American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3–7, 2022; Chicago, IL, USA.
- LENVIMA (lenvatinib) capsules [prescribing information]. Nutley, NJ, USA: Eisai Inc., 2022.
- LENVIMA 4 mg and 10 mg hard capsules [summary of product characteristics]. Frankfurt am Main, Germany: Eisai GmbH, 2021.
- KEYTRUDA (pembrolizumab) injection [prescribing information]. Rahway, NJ, USA: Merck Sharp & Dohme LLC, 2022.
- Motzer R, Alekseev B, Rha SY et al; CLEAR Trial Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab or everolimus for advanced renal cell carcinoma. *N Engl J Med* 2021; 384 (14): 1289–300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716
- Arance A, de la Cruz-Merino L, Petrella TM et al. Phase II LEAP004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol* 2023; 41 (1): 75–85.
- Driver JA, Viswanathan AN. Frailty measure is more predictive of outcomes after curative therapy for endometrial cancer than traditional risk factors in women 60 and older. *Gynecol Oncol* 2017; 145 (3): 526–30. DOI: 10.1016/j.ygyno.2017.03.010
- Colombo N, Lorusso D, Santin AD et al. Characterization of adverse reactions in patients with advanced endometrial cancer receiving lenvatinib + pembrolizumab (study 309/KEYNOTE-775). Presented at: European Society of Gynaecological Oncology; October 23–25, 2021; virtual congress.
- NEXAVAR (sorafenib) tablets [prescribing information]. Whippany, NJ, USA: Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc., 2020.
- SUTENT (sunitinib malate) capsules [prescribing information]. New York, NY, USA: Pfizer Labs, 2021.
- CABOMETYX (cabozantinib) tablets [prescribing information]. Alameda, CA, USA: Exelixis, Inc., 2022.
- OPDIVO (nivolumab) injection [prescribing information]. Princeton, NJ, USA: Bristol-Myers Squibb Company, 2022.
- BAVENCIO (avelumab) injection [prescribing information]. Rockland, MA, USA: EMD Serono, Inc., 2022.
- JEMPERLI (dostarlimab-gxly) injection [prescribing information]. Research Triangle Park, NC, USA: GlaxoSmithKline, 2022.
- Motzer RJ, Taylor MH, Evans TRJ et al. Lenvatinib dose, efficacy, and safety in the treatment of multiple malignancies. *Expert Rev Anticancer Ther* 2022; 22 (4): 383–400. DOI: 10.1080/14737140.2022.2039123
- Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015; 372 (7): 621–30. DOI: 10.1056/NEJMoa1406470
- Kudo M, Finn RS, Qin S et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018; 391 (10126): 1163–73. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)30207-1

Поступила в редакцию: 01.12.2023

Поступила после рецензирования: 06.12.2023

Принята к публикации: 07.12.2023

Received: 01.12.2023

Revised: 06.12.2023

Accepted: 07.12.2023