

# Nová možnost kombinované léčby pro pacienty s metastatickým renální karcinomem v 1. linii léčby: lenvatinib s pembrolizumabem – výsledky studie CLEAR

## Úvod

V letošním roce byla v časopise Lancet Oncology publikována data v rámci prodlouženého follow-up ze studie CLEAR. Tato studie zkoumala účinnost kombinace lenvatinibu (lenva, dávka 20 mg *per os* denně) a pembrolizumabu (pembro, dávka 200 mg intravenózně à 21 dní, 35 dávek) ve srovnání s kombinací lenvatinibu (18 mg *per os* denně) a everolimusu (eve, dávka 5 mg *per os* denně) vs. sunitinibu (dávka 50 mg *per os*; režim 4 týdny se sunitinibem plus 2 týdny bez sunitinibu) u nepředléčených pacientů (pt) s metastatickým či lokálně pokročilým inoperabilním renálním karcinomem (metastatic renal cell carcinoma – mRCC). Studie byla III. fáze, otevřená, randomizovaná a multicentrická. V tomto krátkém přehledu budou sděleny výsledky zmíněné studie v rámci prodlouženého follow-up a především s akcentací na výsledky v ramenech s lenva + pembro (medián follow-up 27,8 měsíce) vs. rameno se sunitinibem (medián follow-up 19,4 měsíce).

## Charakteristika pacientů ve studii

Do studie bylo randomizováno celkem 1 069 pt, z toho v rameni s lenva + pembro bylo 355 pt, v rameni s lenva + eve pak 357 pt a v rameni se sunitinibem (sun) bylo taktéž 357 pacientů. Pacienti museli být nepředléčení systémovou léčbou, s histologicky potvrzeným světlobuněčným mRCC (sarkomatoidní složka mohla být přítomna). Primárním cílem studie bylo přežití bez progresu (progression free survival – PFS), sekundárními cíli byly celkové přežití (overall survival – OS), celkové počty léčebných odpovědí (overall response rate – ORR), bezpečnost, kvalita života a řada dalších. Stratifikace pacientů pro-

**Tab. 1. Charakteristika pacientů léčených lenvatinibem + pembrolizumabem vs. sunitinibem [1].**

Data jsou vyjádřena pomocí n (%) nebo mediánu (mezikvartilové rozpětí).

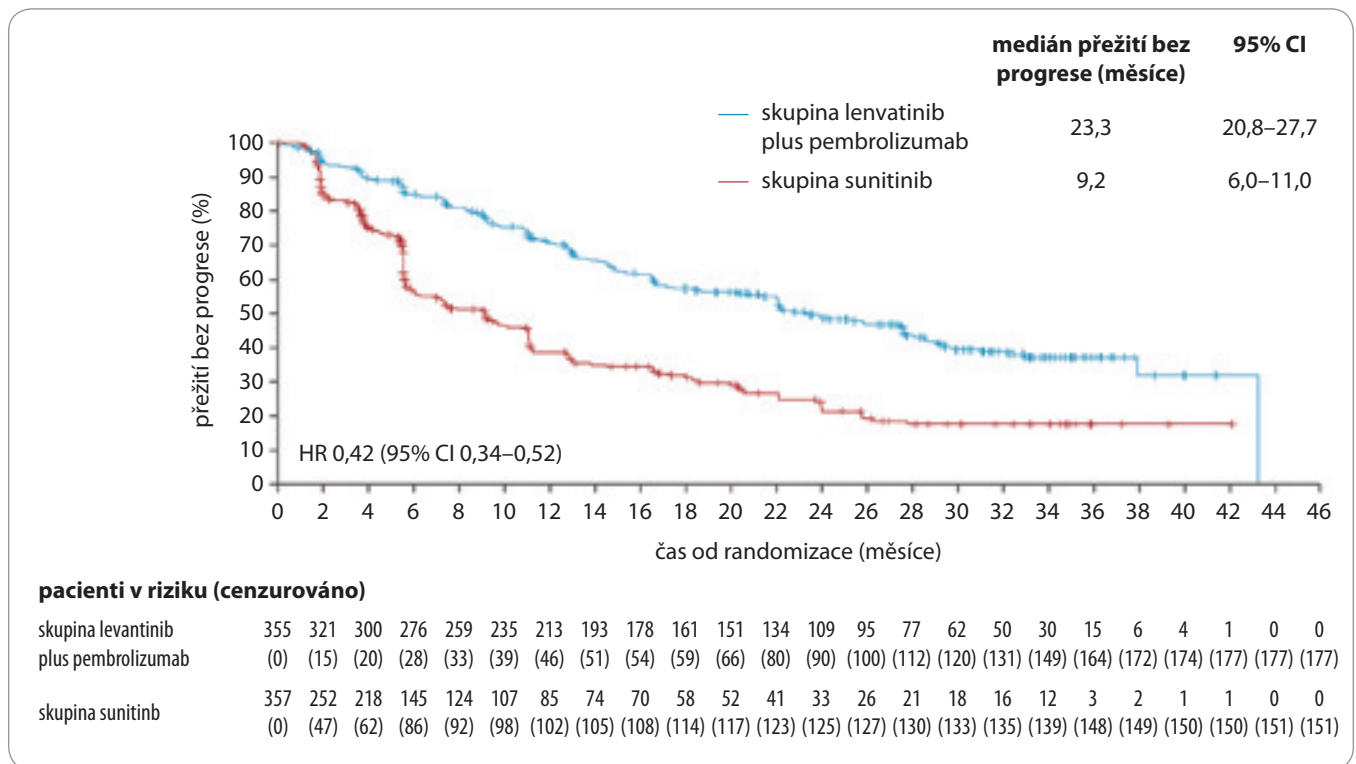
	<b>Lenvatinib plus pembrolizumab (n = 355)*</b>	<b>Sunitinib (n = 357)*</b>
pohlaví		
mužské	255 (72 %)	275 (77 %)
ženské	100 (28 %)	82 (23 %)
medián věku, roky	64 (56–70)	61 (54–69)
geografický region		
západní Evropa a Severní Amerika	198 (56 %)	199 (56 %)
zbytek světa	157 (44 %)	158 (44 %)
prognostická skupina dle MSKCC <sup>†</sup>		
příznivá	96 (27 %)	97 (27 %)
střední	227 (64 %)	228 (64 %)
nepříznivá	32 (9 %)	32 (9 %)
riziková skupina dle IMDC <sup>‡</sup>		
příznivá	110 (31 %)	124 (35 %)
střední	210 (59 %)	192 (54 %)
nepříznivá	33 (9 %)	37 (10 %)
sarkomatoidní vlastnosti	28 (8 %)	21 (6 %)
PD-L1 exprese		
≥ 1	107 (30 %)	119 (33 %)
< 1	112 (32 %)	103 (29 %)
není k dispozici	136 (38 %)	135 (38 %)
předchozí nefrektomie	262 (74 %)	275 (77 %)

IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

\* Kvůli zaokrouhlování nemusí být celkový součet procent 100. Jeden pacient ve skupině lenvatinib + pembrolizumab měl karcinom bez světlobuněčné složky.

<sup>†</sup> Skóre MSKCC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre ≥ 3 vysoké riziko.

<sup>‡</sup> Skóre IMDC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre 3–6 vysoké riziko. Skóre IMDC nebylo možné vyhodnotit u dvou pacientů ze skupiny lenvatinib + pembrolizumab a čtyř pacientů ze skupiny sunitinibu. Exprese PD-L1 byla hodnocena imunohistochemickým testem PD-L1 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) a hlášena jako kombinované pozitivní skóre, definované jako počet buněk barvených na PD-L1 (nádorové buňky, lymfocyty a makrofágy) dělený celkovým počtem životaschopných nádorových buněk, to celé vynásobeno 100.



Graf 1. Mediány přežití bez progrese v rameni lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib [1].

HR – poměr rizik

Tab. 2. Pravděpodobnost 6, 12, 18 a 24měsíční doby do progrese onemocnění u pacientů léčených lenvatinibem + pembrolizumabem vs. sunitinibem [1].

Data jsou vyjádřena pomocí n (%), mediánu (95% CI) nebo % (95% CI). U aktualizované analýzy byl cutoff dat k 31. březnu 2021. Procenta vychází z celkového počtu pacientů v úplném souboru analýz v rámci příslušné léčebné skupiny; kvůli zaokrouhlování nemusí být součet procent 100.

Přežití bez progrese, měsíce*		
medián	23,3 (20,8–27,7)	9,2 (6,0–11,0)
jedna čtvrtina	10,9 (8,7–12,3)	4,2 (3,7–5,5)
tři čtvrtiny	43,3 (37,9–43,3)	22,1 (18,2–25,8)
stratifikované HR (95% CI)	..	0,42 (0,34–0,52)
nominální hodnota p <sup>†‡</sup>	p < 0,0001	
míra přežití bez progrese <sup>§</sup>		
6 měsíců	84,9% (80,6–88,3)	57,0% (51,1–62,5)
12 měsíců	70,6% (65,3–75,2)	38,4% (32,4–44,3)
18 měsíců	57,2% (51,5–62,5)	31,2% (25,4–37,1)
24 měsíců	48,6% (42,7–54,3)	22,6% (17,1–28,5)
HR – poměr rizik		

\* Přežití bez progrese bylo hodnoceno nezávislým zobrazením pomocí kritérií hodnocení odpovědi na léčbu u solidních nádorů (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors), verze 1.1. Kvartily byly odhadnuty Kaplan-Meierovou metodou a 95% CI byly odhadnuty zobecněnou Brookmeyerovou a Crowleyho metodou.

† HR byla založena na Coxově modelu proporcionálních rizik, vč. léčebné skupiny jako faktoru; pro shodné výsledky byla použita Efronova metoda.

‡ Stratifikováno podle geografického regionu (západní Evropa a Severní Amerika vs. zbytek světa) a prognostických skupin MSKCC (příznivé vs. střední vs. nízké riziko) v IxRS.

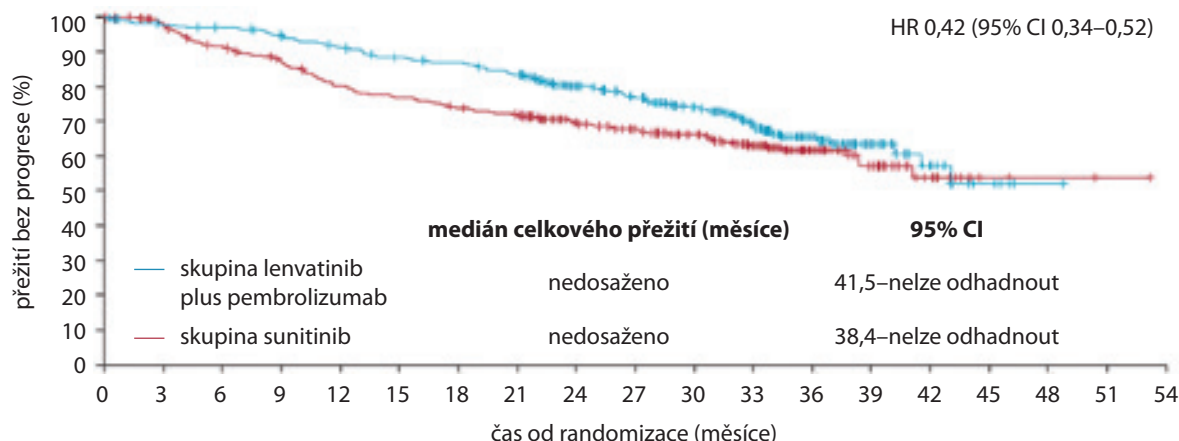
§ Míra přežití bez progrese a 95% CI byly vypočteny pomocí Kaplan-Meierova odhadu limitu produktu a Greenwoodova vzorce. Odhady doby sledování přežití bez progrese byly vypočteny stejným způsobem jako Kaplan-Meierův odhad přežití bez progrese, ale s obráceným významem cenzury a indikátoru stavu události.

běhla na základě jejich zeměpisných regionů a prognostických skupin dle Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), byla však dostupná i data o pacientech dle International Metastatic

Renal Cell Carcinoma Database (IMDC). Při srovnání charakteristik pacientů v ramenech s lenva + pembro vs. sun vidíme, že studie byla dobře balancovaná (tab. 1).

### Výsledky studie

Mediány PFS byly v rameni lenva + pembro vs. sun byly 23,3 vs. 9,2 měsíce (HR 0,42; 95% CI 0,34–0,52; p < 0,0001) (graf 1). Výsledek je statisticky vý-


**pacienti v riziku (cenzurováno)**

skupina lenvatinib plus pembrolizumab	355	342	338	327	313	300	294	280	232	207	174	133	75	31	15	5	1	0	0
	(0)	(5)	(7)	(10)	(12)	(15)	(16)	(18)	(56)	(72)	(87)	(128)	(180)	(222)	(236)	(245)	(249)	(250)	(250)
skupina sunitinib	357	332	307	289	264	253	242	234	195	177	153	116	66	34	14	3	2	1	0
	(0)	(19)	(22)	(26)	(27)	(27)	(28)	(30)	(62)	(75)	(95)	(125)	(173)	(202)	(221)	(232)	(233)	(234)	(235)

**Graf 2. Mediány celkového přežití v rameni lenvatinib + pembrolizumab vs. sunitinib [1].**

HR – poměr rizik

**Tab. 3. Celkový počet léčebných odpovědí při léčbě lenvatinibem + pembrolizumabem vs. sunitinibem [1].**

Údaje jsou n (%), n/N (%), průměr (SD) nebo medián (IQR), pokud není uvedeno jinak. Pro aktualizovanou analýzu byl stanoven cut-off k 31. březnu 2021. Procenta vychází z celkového počtu pacientů v úplné analýze v rámci příslušné léčebné skupiny, pokud není uvedeno jinak. Stabilní onemocnění muselo trvat alespoň 7 týdnů po randomizaci. Trvalé stabilní onemocnění muselo trvat alespoň 23 týdnů po randomizaci.

	Skupina lenvatinib plus pembrolizumab (n = 355)*	Skupina sunitinib (n = 357)*
<b>Nejlepší celková odpověď</b>		
kompletní odpověď	61 (17 %)	15 (4 %)
částečná odpověď	191 (54 %)	114 (32 %)
stabilní onemocnění	68 (19 %)	136 (38 %)
progresivní onemocnění	19 (5 %)	50 (14 %)
neznámé nebo nehodnotitelné <sup>†</sup>	16 (5 %)	42 (12 %)
objektivní míra odpovědi (%; 95% CI) <sup>‡</sup>	252 (71 %; 66,3–75,7)	129 (36 %; 31,2–41,1)
rozdíl (95% CI) <sup>‡</sup>	35 % (28,0–41,7)	..
poměr šancí (95% CI)	4,35 (3,16–5,97)	..
relativní riziko (95% CI)	1,97 (1,69–2,29)	..
<b>Čas do první objektivní odpovědi (měsíce)</b>		
střední hodnota	3,30 (2,64)	3,36 (2,60)
medián	1,94 (1,87–3,75)	1,94 (1,87–3,71)
<b>Trvání objektivní odpovědi, měsíce</b>		
medián (95% CI)	26,0 (22,2–41,4)	14,7 (9,4–16,8)

IMDC – International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium, MSKCC – Memorial Sloan Kettering Cancer Center

\* Kvůli zaokrouhlování nemusí být celkový součet procent 100. Jeden pacient ve skupině lenvatinib + pembrolizumab měl karcinom bez světlobuněčné složky.

<sup>†</sup> Skóre MSKCC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre  $\geq 3$  vysoké riziko.

<sup>‡</sup> Skóre IMDC 0 znamená příznivé riziko, skóre 1 nebo 2 střední riziko a skóre 3–6 vysoké riziko. Skóre IMDC nebylo možné vyhodnotit u dvou pacientů ze skupiny lenvatinib + pembrolizumab a čtyř pacientů ze skupiny sunitinibu. Expresce PD-L1 byla hodnocena imunohistochemickým testem PD-L1 22C3 pharmDx (Agilent Technologies, Santa Clara, CA, USA) a hlášena jako kombinované pozitivní skóre, definované jako počet buněk barvených na PD-L1 (nádorové buňky, lymfocyty a makrofágy) dělený celkovým počtem životaschopných nádorových buněk, to celé vynásobeno 100.

znamný a zatím jsme svědky nejdelšího PFS, pokud srovnáme mediány PFS u jiných kombinací imunoterapie s tyrozinkinázovými inhibitory. Velmi zajímavé jsou pravděpodobnosti PFS v 6, 12, 18 a 24 měsících v obou ramenech studie (tab. 2). Dále bylo prokázáno, že PFS bylo delší u kombinace lenva + pembro ve srovnání se sun i v dobré, střední či špatné prognostické skupině, a to jak dle MSKCC, tak dle IMDC.

Předběžné mediány OS byly 33,7 vs. 33,4 měsíce (HR 0,72; 95% CI 0,55–0,93) (graf 2), přičemž delší OS bylo zaznamenáno u kombinace napříč různými rizikovými skupinami dle MSKCC a IMDC. Zralá data ještě nebyla publikována, ale je třeba uvědomit si několik skutečností. V době provedení této poslední analýzy zemřelo 105 pt v rameni lenva + pembro (30 % ze všech pt s touto kombinací) vs. 122 pt v rameni sun (34 % ze všech pacientů na sun); data týkající se OS tedy nejsou ještě zralá. U kombinace mělo následnou léčbu (2. linie) jen 37 % pt, v rameni se sun mělo léčbu 2. linie 62 % pt. A konečně, mediány doby nasazení následné terapie po 1. linii od randomizace v této studii byly 14,8 vs. 7,1 měsíce.

Celkový počet léčebných odpovědí byl u kombinace lenva + pembro vs. sun 71 vs. 36 %, z toho kompletní remise

byla zaznamenána u 17 vs. 4 % pt, stabilizace pak byla přítomna u 19 vs. 38 % pt. To znamená, že onemocnění byla u kombinované léčby kontrolováno celkem u 90 vs. 74 % pt (tab. 3). Mediány doby trvání léčebné odpovědi byly u kombinace 26,0 vs. 14,7 měsíce u sun. U kombinace lenva + pembro mělo 35 % pt regresi o  $\geq 75$  % u cílených lézí, při léčbě sun to bylo jen u 13 % pt. Zajímavým poznatkem je pravděpodobnost 36měsíčního OS u pt, kteří dokončili všech 35 cyklů pembro (28 % pt) a pokračovali v léčbě lenva, která byla 94,5 %.

### Toxicita

Data o případné toxicitě v této studii nebyla součástí této publikace, musíme tedy čerpat z analýzy z roku 2021 publikované v *The New England Journal of Medicine*. Toxicita jakékoli etiologie se vyskytla u 99,7 % pt s kombinací vs. 98,5 % se sun, z toho  $\geq 3$  byl zaznamenán u 82,4 vs. 71,8 % pt. U kombinace to byla nejčastěji arteriální hypertenze, průjem, úbytek hmotnosti a proteinurie. Ukončení léčby lenvatinihem či pembrolizumabem nebo oběma přípravky muselo být provedeno u 37,2 % pt (při léčbě oběma léky bylo ukončení provedeno u 13,4 % pt), při léčbě sun pak u 14,4 % pt [2].

### Závěr

Kombinace lenvatiniibu a pembrolizumabu podstatným způsobem rozšířila naše léčebné možnosti u pacientů s mRCC v 1. linii paliativní léčby; tato kombinace je účinná při velmi dlouhém PFS a vysokém ORR, kdy počet pacientů s kompletní remisí byl 17 %. Navíc je tato kombinace efektivní napříč rizikovými skupinami dle IMDC a MSKCC. Zdá se, že plně indikovaná bude především u pacientů s velmi pokročilým a rychle progredujícím onemocněním s nutností kombinace inhibice VEGF dráhy a PD-1 receptoru. Pokud pacienti absolvují všech 35 cyklů pembrolizumabu, pravděpodobnost 36měsíčního OS je u nich  $> 94$  %. Léčebná kombinace pembrolizumabu a lenvatiniibu je v 1. linii mRCC hrazena od září 2023.

### Literatura

1. Choueiri TK, Eto M, Motzer R et al. Lenvatinib plus pembrolizumab versus sunitinib as first-line treatment of patients with advanced renal cell carcinoma (CLEAR): extended follow-up from the phase 3, randomised, open-label study. *Lancet Oncol* 2023; 24(3): 228–238. doi: 10.1016/S1473-2045(23)00049-9. Erratum in: *Lancet Oncol*; 24(4): e146.
2. 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): 1289–1300. doi: 10.1056/NEJMoa2035716.

*doc. MUDr. Alexandr Poprach, Ph. D.  
Klinika komplexní onkologické péče  
LF MU a MOÚ Brno*