

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3

Цитирование: Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. Злокачественные опухоли. 2020; 10 (3)

## НИВОЛУМАБ: 5 ЛЕТ СО ДНЯ МЕЖДУНАРОДНОЙ РЕГИСТРАЦИИ ИММУНОТЕРАПИИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА ПОЧКИ

И.В. Тимофеев

*Институт онкологии Хадасса, Москва, Россия*

**Резюме:** Пять лет назад, 23 ноября 2015 года, Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатического почечно-клеточного рака, открыв, тем самым, новую эру иммунотерапии этой опухоли. Целью настоящего обзора является систематизация накопленных результатов исследований ниволумаба в монотерапии и в комбинациях.

**Ключевые слова:** ниволумаб, почечно-клеточный рак, метастазы

### ВВЕДЕНИЕ

Почечно-клеточный рак (ПКР) наравне с меланомой традиционно считается моделью для изучения новых подходов иммунотерапии. С одной стороны, опухолеассоциированные антигены, находящиеся на клетках рака почки, активируют специфический иммунитет [1]. С другой стороны, система регуляторных механизмов приводит к иммуносупрессии и дезактивации развивающегося противоопухолевого ответа [2,3]. Ранее было показано, что наличие иммунных контрольных точек обуславливает агрессивный фенотип ПКР. В частности, экспрессия рецепторов программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и цитотоксического Т-лимфоцит-ассоциированного белка (CTLA-4) на клетках, как первичной опухоли почки, так и метастазов, приводит к худшим показателям общей выживаемости больных метастатическим ПКР [4–6]. Также были описаны два агрессивных фенотипа, связанных с лимфоцитами: CD8+PD-1+Tim-3+LAG-3+ и CD25+CD127-Foxp3+/Helios+GITR+ [7]. Примечательно, что чем больше контрольных точек задействовано, тем агрессивнее течение болезни. Еще в 2009 году Blackburn с соавторами показали, что в отсутствие иммуносупрессорных молекул лимфоцит продуцирует большие количества интерферона-гамма и фактора некроза опухоли, свидетельствующие об активности иммунной клетки [8]. При включении двух контрольных точек активность лимфоцита снижается в 2 раза по сравнению с одной и в 3 раза по сравнению с лимфоцитом без инициированных контрольных точек. Различия в продукции интерферона лимфоцитом между двумя и тремя активными контрольными точками уже достоверно не определяются. Следовательно, можно предположить, что блокада двух контрольных точек является принципиально значимой

для активации иммунной системы. На конгрессе ESMO 2020 были представлены новые данные о влиянии «иммунного фенотипа опухоли», состоящего из высокого числа Т-лимфоцитов и небольшого числа ангиогенных и стромальных факторов, на активацию иммунной системы и эффективность ее стимуляции [9].

Еще в 2000-х годах предполагалось, что комбинация двух иммунных препаратов — в то время цитокинов — позволит увеличить общую эффективность лечения [10]. В исследованиях предпринимались неоднократные попытки сочетать интерферон и интерлейкин-2 в различных режимах, однако результаты зачастую оказывались настолько противоречивыми, что монотерапия цитокинами так и осталась стандартом того времени [11]. Вторым направлением было изучение комбинаций цитокинов, колониестимулирующих факторов с вакцинами, что тоже не привело к значимому результату [12].

Спустя десятилетие иммунотерапия сделала новый виток: появились ингибиторы контрольных точек, блокирующие рецепторы-супрессоры или их лиганды на лимфоцитах и опухолевых клетках. Вместе с тем, появились надежды на комбинации нескольких ингибиторов контрольных точек.

Ровно 5 лет назад, 23 ноября 2015 года, Управление по контролю над качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило ниволумаб для лечения метастатического ПКР, открыв, тем самым, новую эру иммунотерапии этой опухоли [13]. Ниволумаб является моноклональным антителом, действующим на рецептор PD-1. Связывая этот рецептор, ниволумаб приводит к активации лимфоцитов, которые находят опухолевые клетки и поражают их. В данном обзоре суммирован опыт изучения и использования ниволумаба на протяжении 5 лет.

## ВТОРАЯ И ПОСЛЕДУЮЩИЕ ЛИНИИ ТЕРАПИИ НИВОЛУМАБОМ

Изучение эффективности и токсичности ниволумаба при метастатическом ПКР началось у пациентов, которые имели прогрессирование болезни на таргетных прераратах в предшествующих линиях. В 2015 году были опубликованы первые результаты рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 025, в котором изучался ниволумаб [14]. В этом исследовании принял участие 821 пациент с метастатическим ПКР и прогрессированием заболевания на первой или второй линии терапии антиангиогенными препаратами. Пациенты были рандомизированы в 2 группы, одна из которых получала ниволумаб (3 мг/кг, внутривенно, каждые 2 недели), а вторая — эверолимус (10 мг внутрь ежедневно). Основным критерием эффективности была общая выживаемость. Помимо этого авторы проводили оценку объективного ответа, выживаемости без прогрессирования и безопасности применения препарата. На симпозиуме опухолей мочеполовой системы Американского общества клинической онкологии (GU ASCO) в 2020 году авторы продемонстрировали окончательные результаты исследования CheckMate 025. Впервые у пациентов с метастатическим ПКР, получавших ингибитор контрольных точек, была проанализирована долгожданная 5-летняя общая выживаемость, которая составила 26%, а ее медиана — 25,8 месяцев [15]. Такие показатели, в 2–3 раза превышающие как российские, так и американские результаты, несомненно, оказались впечатляющими. Так, в российском исследовании RENSUR5 5-летняя общая выживаемость составила 8,2% (медиана 11 месяцев, [16]), а в американской базе SEER — 12% [17]. Следует отметить, как в RENSUR5, так и в SEER анализировались пациенты с впервые выявленным распространенным ПКР, в то время как в CheckMate 025 включались пациенты с прогрессированием болезни на стандартной терапии, тем не менее, абсолютные цифры были лучше.

Частота объективных ответов также считалась удовлетворительной — 23%. В случае развития ответа на лечение медиана продолжительности ответа составила 18,2 месяца, а медиана выживаемости без прогрессирования — 4,2 месяца.

Нежелательные явления 3–4 степени были зарегистрированы у 19% больных, получавших ниволумаб [14]. За 5 лет частота этих нежелательных явлений увеличилась лишь до 21%, что теоретически свидетельствует об отсутствии долгосрочной токсичности. Из всех нежелательных явлений 3–4 степени у больных из группы ниволумаба чаще всего отмечалась усталость (2%). Среди других нежелательных явлений у пациентов, получавших ниволумаб, исследователи выявляли кашель, тошноту, сыпь, одышку, диарею, запор, снижение аппетита, боли в спине и суставах. С течением времени кардинальных изменений различных видов токсичности также не наблюдалось.

Следовательно, ниволумаб в монотерапии оказался в 5 раз более эффективной терапевтической опцией при меньшей токсичности, чем таргетные препараты.

Результаты третьей фазы исследования повторили ранее полученные результаты во 2 фазе. Сто шестьдесят восемь больных метастатическим ПКР, ранее получавших ингибиторы VEGFR, были рандомизированы в соотношении 1:1:1 в группы ниволумаба в дозах 0,3 мг/кг ( $n=60$ ), 2 мг/кг ( $n=54$ ), 10 мг/кг ( $n=54$ ) [18]. Препарат вводился внутривенно 1 раз в неделю каждые 3 недели. Главным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования, дополнительными — частота объективных ответов, общая выживаемость и безопасность. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,7 месяцев, 4,0 месяцев и 4,2 месяцев для трех дозовых уровней соответственно ( $P=0,9$ ). Частота объективных ответов была 20%, 22% и 20% в соответствующих группах, медиана общей выживаемости составила 18,2 месяцев, 25,5 месяцев, 24,7 месяцев. Наиболее частым побочным эффектом терапии была усталость (24%, 22%, 35%). Токсичность 3–4 степени наблюдалась только у 18 (11%) пациентов. Авторы сделали вывод, что ниволумаб хорошо переносится и обладает противоопухолевой эффективностью вне зависимости от повышения дозы.

Показатели эффективности и токсичности ниволумаба в последующих линиях терапии также были подтверждены в проспективном исследовании 2 фазы NIVOREN GETUG-AFU 26 [19]. В нем участвовали пациенты, максимально приближенные к реальной жизни. Например, 22,4% пациентов имели более 2 предшествующих линий терапии, 21,3% — mTOR ингибиторы в предшествующих линиях, 15% — ECOG PS =2, 12,3% — асимптомные метастазы в головном мозге, 34,3% — нарушение функции почек и, наконец, 25,5% относились к группе плохого прогноза согласно критериям Международного консорциума по лечению метастатического рака почки (IMDC). При медиане наблюдения в 20,9 мес. и анализе данных 720 пациентов частота ассоциированных с лечением нежелательных явлений составила 17,1%, что было ниже, чем в регистрационном исследовании CheckMate 025 (20%) [14]. Осложнения, приводящие к отмене терапии, были отмечены только у 7,5% больных. Частота объективных ответов была 20,8%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 3,2 месяца, а однолетняя общая выживаемость — 69%. Медиана общей выживаемости у пациентов с благоприятным риском составила 32,8 месяца, у пациентов с промежуточным риском — 25,0 месяцев и 10,4 месяца в группе плохого прогноза. Авторы сделали вывод, что безопасность и эффективность ниволумаба в «реальной жизни» является сопоставимой с результатами регистрационного исследования. У пациентов с ECOG PS =2 медиана выживаемости достоверно не отличалась ( $P=0,07$ ), однако общая выживаемость была ниже ( $P<0,0001$ ) [20]. Число линий предшествующей терапии никак не влияло ни на выживаемость без прогрессирования, ни на продолжительность жизни. Назначение эверолимуса в предшествующих линиях негативно сказалось на выживаемости ( $P=0,04$ ). Эффективность ниволумаба не зависела от клиренса креатинина ( $<60$  или  $60\geq$ ) и наличия метастазов в головном мозге. Например, частота ответов со стороны интракраниальных метастазов была 12% [21].

Медиана времени контроля над ростом очагов составила от 2,7 до 4,8 месяцев, а общая выживаемость через 12 месяцев — 59–67% в зависимости от ранее проведенного лечения. Ниволумаб хорошо переносился в этой группе без неожиданной токсичности.

Эффективность и безопасность ниволумаба у пациентов с хроническим вирусным гепатитом С, которые, как правило, исключаются из клинических исследований, оценивалась в когортном исследовании [22]. Всего было включено 44 подходящих пациента. Группы больных с гепатитом (N=22, исследуемая когорта) и без гепатита (N=22, контрольная когорта) были хорошо сбалансированы. У пациентов, инфицированных гепатитом С, общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования оказались по крайней мере не хуже. Так, медиана общей выживаемости составила 27,5 и 21,7 месяцев в исследуемой и контрольной группах соответственно (P=0,005 в пользу исследуемой группы). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,5 и 4,9 месяцев (P=0,013 в пользу исследуемой группы). Несмотря на отсутствие различий в частоте объективных ответов между группами (27% против 23%, P=0,7), пациенты с гепатитом имели значительно более стойкие ответы (P=0,01). Ниволумаб хорошо переносился всеми HCV-положительными пациентами. Неожиданной токсичности не наблюдалось. Оценка вирусной нагрузки во время терапии ниволумабом была доступна у 14 из 22 (64%) больных с гепатитом С. Ниволумаб не оказал значительного влияния на вирусную нагрузку (среднее изменение 210 МЕ/мл, P=0,82) в отсутствие противовирусной терапии.

Результаты исследований монотерапии ниволумабом послужили основанием для разработки комбинации в первой линии терапии.

## ПЕРВАЯ ЛИНИЯ — НИВОЛУМАБ В КОМБИНАЦИИ С ИПИЛИМУМАБОМ

Логичным было после успеха иммунотерапии у пациентов с прогрессированием болезни на традиционных таргетных препаратах изучить эффективность нового метода в первой линии терапии. Более того, целесообразным представлялось использование комбинации ингибиторов, блокирующих две контрольные точки — PD-1 и CTLA-4. Поскольку первая линия терапии вносит максимальный вклад в общую выживаемость пациентов с метастатическим ПКР, и зная, что есть достоверное влияние на продолжительность жизни во второй линии, можно было предположить, что ниволумаб в комбинации с ипилимумабом существенно улучшат общий результат лечения впервые выявленного метастатического рака почки. Наконец, диссеминация опухоли свидетельствует об ускользании опухолевых клеток из-под иммунного надзора и, следовательно, о необходимости воздействия на иммунную систему в первой линии терапии.

В регистрационном рандомизированном исследовании 3 фазы CheckMate 214 [23] не получавшие ранее терапию по

поводу светлоклеточного метастатического ПКР пациенты распределялись в группу ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (N=550) или в группу сунитиниба, выбранного в качестве препарата сравнения (N=546). Исследование планировали так, чтобы оценить эффективность терапии в группе промежуточного и плохого прогноза согласно критериям IMDC. Ниволумаб использовался в дозе 3 мг/кг в комбинации с ипилимумабом в дозе 1 мг/кг каждые 3 недели в количестве 4 доз, далее продолжалась терапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. Сунитиниб пациенты получали в стандартном режиме 4/2 в дозе 50 мг. Первичными конечными точками в исследовании являлись общая выживаемость, выживаемость без прогрессирования и частота объективных ответов в группе пациентов с промежуточным и плохим прогнозом.

Медиана общей выживаемости в группе сунитиниба стала известна еще в 2018 году и составила 26,6 месяца [23]. Удивительно и в то же время показательно, что на протяжении двух лет медиана продолжительности жизни в группе комбинированной терапии не была достигнута — более 50% больных оставались живы. На конгрессе ESMO в 2020 году авторы представили результаты исследования при минимальном наблюдении в течение 48 месяцев [24]. Медиана общей выживаемости в группе ниволумаба-ипилимумаба составила 48,1 месяца. Исследователи выявили статистически значимые преимущества в пользу ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с сунитинибом со снижением риска смерти при использовании комбинации на 35% (HR=0,65; P<0,0001) у пациентов с промежуточным и плохим прогнозом. 4-летняя общая выживаемость составила 50% в группе иммунотерапии и 35,8% в группе сунитиниба. Частота объективных ответов также была достоверно лучше для ниволумаба и ипилимумаба — 41,9% по сравнению с 26,8% (P<0,0001). 10,4% больных имели полную регрессию опухолевой массы при лечении иммунотерапией. Ответы на лечение, частичные и полные, были на 55% более длительными при лечении ниволумабом и ипилимумабом, чем сунитинибом. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 месяца в группе ниволумаба и ипилимумаба. Интересными представляются данные по оценке эффективности комбинации у пациентов без предшествующей циторедуктивной нефрэктомии. В исследовании CheckMate 214 было включено 108 пациентов с целевыми очагами в почках, которым по тем или иным причинам не представлялось возможным выполнить циторедуктивную нефрэктомию. Известно, что такие пациенты имеют худший прогноз в отношении продолжительности жизни, что подтверждают и характеристики включенных в анализ пациентов — большинство относились к группе промежуточного и плохого прогноза по IMDC (только 2% пациентов имели благоприятный прогноз), и поэтому особенно важно было оценить эффективность двойной иммунологической комбинации в данной подгруппе пациентов. На период оценки данных (медиана наблюдения 48 месяцев) 35% пациентов на ниволумабе и ипилиму-

мабе имели уменьшение размера опухоли более чем на 30% (в сравнении с 20% в группе сунитиниба), частота объективных ответов составила 34% и 14,5% в этих группах, соответственно, у такой же доли пациентов — 34% и 14,5% удалось достигнуть частичного ответа, полных ответов не было зафиксировано ни в одной из групп. Медиана длительности ответа на иммунотерапию составила 20,5 месяца в сравнении с 14,1 месяца на сунитинибе (HR=0,69), а медиана общей выживаемости — 26,1 месяца и 14,3 месяца, соответственно (HR=0,63). Таким образом, пациенты с таргетными очагами в почках лучше отвечали на терапию комбинацией, чем на терапию сунитинибом — частота объективных ответов была выше, ответы были более глубокие и длительные.

Результаты иммунотерапии пациентов с плохим и промежуточным прогнозом, несомненно, представляются более привлекательными, нежели ранее продемонстрированные цифры в популяционных ретроспективных анализах. Например, в российском регистровом исследовании RENSUR3, в котором приняли участие 573 пациента в приблизительно тот же период (2015–2016 годы), что и в исследовании CheckMate 214 (2014–2016 годы), 3-летняя общая выживаемость составила только 21%, а медиана — 12 месяцев [25].

Еще более впечатляющими оказались результаты, полученные на фоне терапии ниволумабом и ипилиму-мабом у пациентов с саркоматоидным раком почки. Эти пациенты (n=145) также получали лечение в рамках исследования CheckMate 214 [37]. Следует отметить, что, как и пациенты без предшествующей циторедуктивной нефрэктомии, больные с саркоматоидным ПКР представляют серьезную медико-социальную проблему, так как имеют существенно худший прогноз по выживаемости и ограниченные опции терапии. В текущем анализе подавляющее большинство пациентов (n=139) относились к группе промежуточного и плохого прогноза, который, несомненно, был обусловлен гистологической характеристикой опухоли. На текущий момент представлены данные 42-месячного периода наблюдения за этой когортой пациентов. Медиана общей выживаемости у пациентов, получающих ниволумаб и ипилиму-маб не достигнута, в то время как у пациентов на терапии сунитинибом составляет 14,2 месяца (HR=0,45, P=0,0004). Медиана выживаемости без прогрессирования на терапии ниволумабом и ипилиму-мабом более чем в 5 раз превышает этот показатель на терапии сунитинибом — 26,5 месяца и 5,1 месяца, соответственно (HR=0,54, P=0,0093). Частота объективных ответов у пациентов на комбинированной терапии достигает 60,8% в сравнении с 23,1% в группе сунитиниба, при частоте полных ответов 18,9% и 3,1%, соответственно. Таким образом, ниволумаб + ипилиму-маб демонстрируют беспрецедентную долгосрочную выживаемость и высокую частоту объективных ответов, включая полные, что позволяет рекомендовать данную терапевтическую опцию как предпочтительную у пациентов

промежуточного и плохого прогноза с саркоматоидным раком почки, ранее не получавших лечения.

Что касается токсичности комбинации, то она было приемлемой во всех исследуемых подгруппах. При длительном наблюдении частота нежелательных явлений 3–4 степени в группах ниволумаба-ипилиму-маба и сунитиниба была 47,9% и 64,1%, соответственно. Такая тенденция соответствует отчету Американского общества клинической онкологии (ASCO) 2020, согласно которому новые комбинации демонстрируют лучшую эффективность при снижении токсичности по сравнению с предыдущими видами лечения. Примечательно, что даже в случае отмены терапии из-за токсичности (22%) общая выживаемость не сокращалась [26]. Наиболее частыми нежелательными явлениями 3–4 степени, связанными с иммунотерапией, были повышения уровней липазы (10%), амилазы (6%) и аланинаминотрансферазы (5%), тогда как в группе сунитиниба чаще встречалась гипертензия (17%), усталость (10%) и ладонно-подошвенный синдром (9%) [23]. Частота всех нежелательных явлений 3–4 степени составила 47% и 64% в группах иммунотерапии и сунитиниба соответственно. Назначение глюкокортикоидов в высоких дозах понадобилось 35% пациентов. Таким образом, на основании результатов исследования CheckMate 214 комбинацию ниволумаба и ипилиму-маба одобрили в России и других странах для использования у пациентов с метастатическим светлоклеточным ПКР, относящихся к группе промежуточного и плохого прогноза. Комбинация была также включена в российские и международные рекомендации [27,28].

Нужен ли ипилиму-маб в первой линии? Авторы исследования 2 фазы OMNIVORE предположили, что добавление ингибитора CTLA-4 в первой линии может потребоваться не всем пациентам [29]. Кроме того, оптимальная продолжительность поддерживающей терапии ниволумабом у ответивших больных также неизвестна. В своем исследовании с адаптивным дизайном авторы оценили эффективность последовательного добавления двух доз ипилиму-маба у пациентов, не ответивших сразу на терапию только ниволумабом, а также продолжительность лечения ниволумабом у ответивших больных. Все пациенты (n=83) на первом этапе получили ниволумаб в течение 6 месяцев с последующими оценкой ответа и принятием решения. Большинство пациентов имело благоприятный статус по шкале ECOG, светлоклеточный ПКР, и промежуточный или плохой прогноз согласно модели IMDC. Половина пациентов не получала ранее лекарственное лечение. Через 6 месяцев индукционная терапия ниволумабом привела к подтвержденному частичному ответу у 14% больных (12/83), среди них 17% (7/42) — нелеченные пациенты, 12% (5/41) — получавшие лечение. Этим пациентам терапия ниволумабом была приостановлена, и у 45% больше не возобновлялась в течение года, так как ответ сохранялся. Из 57 (69%) пациентов, которым было добавлено 2 дозы ипилиму-маба, у двух, ранее имевших прогрессирование бо-

лезни на монотерапии ниволумабом, развился частичный ответ (4%). Однако 40% больных имели прогрессирование болезни при добавлении ипилимумаба. 18-месячная общая выживаемость составила 79%. Нежелательные явления 3–4 степени, связанные с лечением, имели место в 7% случаев при индукции ниволумабом и в 23% при последующем добавлении ипилимумаба. Исследователи считают, что в настоящее время рекомендовать описанную стратегию в рутинной практике преждевременно. Отсроченное добавление ипилимумаба привело к появлению ответа лишь у 4% больных, также в исследовании не было полных ответов, развитие которых хорошо известно при одновременном использовании комбинации ниволумаба и ипилимумаба. Несмотря на возможность пациентов иметь продолжающийся ответ после индукции ниволумабом, в половине случаев пришлось возобновлять терапию.

В очень похожем исследовании 2 фазы HCRN GU16–260 звучат более оптимистичные выводы [30]. Сто двадцать три пациента всех прогностических групп (благоприятный прогноз — 25%, промежуточный — 65%, плохой — 10%) получили в первой линии монотерапию ниволумабом в дозе 240 мг каждые 2 недели (6 доз), затем 360 мг каждые 3 недели (4 дозы) с последующим продолжением 480 мг каждые 4 недели до прогрессирования болезни или неприемлемой токсичности. Частота объективных ответов составила 31,7%, в том числе полный ответ — 5,7% (13,3% в группе благоприятного прогноза). Медиана длительности ответа была 19,3 мес., медиана выживаемости без прогрессирования — 8,3 мес. У больных с благоприятным прогнозом медиана выживаемости без прогрессирования увеличивалась до 19,3 мес. Шестьдесят пять больных с прогрессированием или стабилизацией болезни на монотерапии ниволумабом подлежали терапии ипилимумабом (1 мг/кг каждые 3 недели, 4 дозы) с продолжением поддерживающей терапии ниволумабом (3 мг/кг каждые 2 недели). Однако 31 больной не смог быть переведен на эту терапию из-за иммуноопосредованных нежелательных явлений, симптомного прогрессирования болезни или начала другого лечения. Добавление ипилимумаба привело к развитию ответа (все частичные) у 13,3% пациентов и стабилизации болезни у 23,3%, частота нежелательных явлений  $\geq 3$  составила 40%. 81% больных были живы на момент последней оценки. Исследователи заключили, что монотерапия ниволумабом может использоваться у некоторых пациентов, например, при потенциальной непереносимости ипилимумаба или ингибиторов тирозинкиназы в первой линии, а также у пациентов с благоприятным прогнозом. Тем не менее, комбинация ниволумаба и ипилимумаба остается наиболее предпочтительной из-за высокой частоты объективных ответов, в том числе полных, более долгих ответов и продолжительного времени контроля над болезнью.

Насколько комбинация ниволумаба и ипилимумаба может быть эффективной у пациентов с прогрессированием на предшествующем лечении ингибиторами кон-

трольных точек? Ответ на этот вопрос был получен в исследовании 2 фазы FRACTION-RCC, в котором 46 больных с прогрессированием на ингибиторах CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3 получили комбинацию ниволумаба и ипилимумаба в стандартном режиме [31]. Также в 80% случаев пациенты ранее получали ингибиторы тирозинкиназы. Частота объективных ответов, которая являлась первичной конечной точкой, составила 15,2%, контроль над болезнью достигался у 52,2% пациентов. Медиана ВБП была 16,1 мес. 28% больных отметили нежелательные явления 3–4 степени токсичности, чаще всего наблюдалась диарея (9%). Только у трех больных понадобилось прервать терапию из-за токсичности. Следовательно, хотя эффективность ниволумаба и ипилимумаба при прогрессировании на терапии ингибиторами контрольных точек не была столь же успешной, как это наблюдалось у пациентов, получавших лечение в исследовании CheckMate 214, эти результаты помогают заполнить пробел в данных относительно последовательной терапии. В целом, исследование FRACTION-RCC предлагает новую эффективную стратегию оценки методов лечения в иммуноонкологии у серьезно предлеченных пациентов с метастатическим ПКР.

Одним из интересных подходов является использование комбинации ниволумаба и ипилимумаба при иммуногенном фенотипе опухоли.

Возможно, в ближайшем будущем выбор терапии будет основан на молекулярном подтипе опухоли. В рандомизированном исследовании 2 фазы BIONIKK назначение ниволумаба, ипилимумаба или ингибитора тирозинкиназы проводилось на основании «иммунного» или «ангиогенного» фенотипов, определяемого на основании модели 35 генов, отвечающих за сильные или слабые соответствующие признаки [32]. 202 пациента распределялись в группу ниволумаба, группу ниволумаба с ипилимумабом или в группу таргетной терапии. Первичной конечной точкой была частота объективных ответов в каждой группе, которая составила от 21% до 54% в зависимости от фенотипа. Авторы показали, что сигнатуры экспрессии генов могут способствовать увеличению частоты ответа. Они планируют обширную трансляционную программу для выявления новых биомаркеров.

Также не стоит забывать о стереотаксической лучевой терапии, дополняющей иммунотерапию. Даже облучение одного или нескольких очагов может способствовать активации иммунной системы путем высвобождения антигенов, тем самым, увеличивая эффективность ингибиторов контрольных точек [33,34]. В исследовании RADVAX 25 пациентов со светлоклеточным метастатическим ПКР получали ниволумаб и ипилимумаб в стандартных дозах с последующей монотерапией ниволумабом [35]. Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на 1–2 метастаза в суммарной дозе 50 Гр за 5 фракций между первым и вторым введением ниволумаба и ипилимумаба. Основными целями этого исследования было определение безопасности и переносимости, а также

частоты объективных ответов со стороны необлученных метастазов. 10 (40%) пациентов нуждались в иммуносупрессивной терапии с преднизолоном для лечения классических иммунных нежелательных явлений, наблюдаемых при двойной комбинации. Лучевой пневмонит, ограниченный радиационным полем (2 степень токсичности), наблюдался у 2 пациентов и быстро отреагировал на пероральные стероиды. На момент первичного анализа частичные ответы наблюдались у 14 из 25 пациентов, что составило 56%. Через несколько месяцев частота объективных ответов возросла до 68% (17 из 25 пациентов). Прогрессирования в облученных очагах отмечено не было. Н. Hammers с соавторами сделали вывод о приемлемой безопасности и обнадеживающей противоопухолевой активности комбинированного подхода лучевой и иммунной терапии при метастатическом ПКР, что требует дальнейших исследований в будущем.

## БУДУЩЕЕ НИВОЛУМАБА

Каким можно представить будущее ниволумаба в терапии рака почки? Во-первых, это комбинации с таргетными препаратами. Результаты рандомизированного исследования 3 фазы CheckMate 9ER, в котором оценивали эффективность ингибитора контрольных точек ниволумаба в комбинации с ингибитором тирозинкиназы кабозантинибом в первой линии метастатического светлоклеточного ПКР, были представлены на конгрессе ESMO 2020 [36]. Шестьсот пятьдесят один пациент был стратифицирован по шкале риска IMDC, экспрессии PD-L1 и региону и рандомизирован в соотношении 1:1 в группу ниволумаба в дозе 240 мг внутривенно, каждые 2 недели, и кабозантиниба 40 мг перорально 1 раз в сутки (N=323) или в группу сунитиниба 50 мг перорально в режиме 4/2 (N=328). Лечение проводилось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Первичной конечной точкой была выживаемость без прогрессирования по данным оценки слепого независимого центрального анализа. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, частоту объективных ответов и безопасность.

При медиане наблюдения 18,1 месяц все три конечные точки были достигнуты. Комбинация по сравнению с сунитинибом достоверно увеличила выживаемость без прогрессирования (HR=0,51, P<0,0001; медиана 16,6 и 8,3 мес. соответственно), общую выживаемость (HR=0,60; P=0,0010; медианы не достигнуты) и частоту объективных ответов (55,7% и 27,1%; P<0,0001). Полного ответа достигли 8% и 4,6% больных. Медиана продолжительности ответа составила 20,2 мес. против 11,5 мес. В группе комбинации нежелательные явления 3 степени и выше, обусловленные лечением, наблюдались у 60,6% больных, в группе сунитиниба — у 50,9%. Токсичность привела к прекращению приема сунитиниба у 8,8% больных, ниволумаба или кабозантиниба у 15,3%, комбинации

у 3,1%, только ниволумаба у 5,6% и только кабозантиниба у 6,6%. Таким образом, комбинация ниволумаба и кабозантиниба оказалась эффективной, что позволяет ее рассматривать в качестве терапии первой линии метастатического светлоклеточного ПКР. С другой стороны, более высокие уровни токсичности, если сопоставить цифры с результатами исследования CheckMate 214, могут несколько ограничить возможности ее применения, например, у пациентов, имеющих сопутствующие заболевания или риск кардиотоксичности. Длительное наблюдение позволит собрать больше данных.

Еще одним направлением использования ниволумаба может быть его комбинация с принципиально новым классом антител, блокирующих контрольные точки. Например, полностью человеческое антитело к LAG-3 релатлимаб (80 мг) и ниволумаб (240 мг) уже изучаются в клинических исследованиях, в том числе с включением больных ПКР. LAG-3 — это белок, который связывает молекулы главного комплекса гистосовместимости (MHC II класса), тем самым значительно подавляя активность иммунной системы. Тройная блокада PD-1, CTLA-4 и LAG-3 также представляет научный интерес. Недавно стартовало клиническое исследование I/II фазы по оценке безопасности и предварительной эффективности комбинации релатлимаба, ниволумаба и ипилимумаба в двух когортах (NCT03459222).

В-третьих, иммунотерапия делает попытку перемещения от первой линии лечения метастатического ПКР в адъювантные и неоадъювантные режимы. Многие специалисты принимают участие в рандомизированном исследовании 3 фазы PROSPER (NCT03055013), в котором пациенты со стадией ПКР T2 и выше и метастазами в регионарных лимфатических узлах начинают получать ниволумаб до хирургического лечения, а затем продолжают после операции. Классическое «адъювантное» исследование 3 фазы CheckMate 914 оценивает эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба у пациентов, имеющих высокий риск прогрессирования болезни после хирургического лечения (NCT03138512).

И, наконец, возможно, будущее комбинированной иммунотерапии заключается в вытеснении хирургического лечения у пациентов с маленькими опухолями почки? Ведь у 10% больных исчезли все метастазы при использовании ниволумаба и ипилимумаба в исследовании CheckMate 214, а значит, есть вероятность исчезновения маленьких опухолей при локализованном ПКР. В пилотном исследовании 2 фазы оценивается частота полных ответов у больных раком почки T1aN0M0, получающих комбинацию, и в ближайшем будущем мы получим эти результаты (NCT04134182).

## ФИНАНСОВАЯ ЗАИНТЕРЕСОВАННОСТЬ

Автор не имеет финансовой заинтересованности. Подготовка статьи не поддерживалась каким-либо грантом.

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ

Илья В. Тимофеев, онколог, директор Института онкологии Хадасса, Москва, Россия

DOI: 10.18027/2224-5057-2020-10-3

For citation: Tsimafeyeu I. V. Nivolumab: 5 years from the day of international registration of immunotherapy of metastatic kidney cancer. Malignant Tumours. 2020; 10 (3) (In Russ)

# NIVOLUMAB: 5 YEARS FROM THE DAY OF INTERNATIONAL REGISTRATION OF IMMUNOTHERAPY OF METASTATIC KIDNEY CANCER

I. V. Tsimafeyeu

*Institute of Oncology Hadassah Medical, Moscow, Russia*

**Abstract:** Five years ago, on November 23, 2015, the US Food and Drug Administration (FDA) approved nivolumab for the treatment of metastatic renal cell carcinoma, thus ushering in a new era of immunotherapy for this tumor. The purpose of this review is to systematize the accumulated results of studies of nivolumab in monotherapy and in combinations.

**Key words:** nivolumab, renal cell carcinoma, metastases

## INFORMATION ABOUT THE AUTHOR:

Ilya V. Tsimafeyeu, Oncologist, Director of the Institute of Oncology, Hadassah Medical Moscow, Russia

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Саяпина М.С., Савелов Н.А., Любимова Н.В., с соавт. Анализ результатов лечения больных метастатическим раком почки, получавших анти-PD-1-терапию в рамках программы расширенного доступа: клиническая эффективность и потенциальные биомаркеры ниволамаба. Злокачественные опухоли. 2018;8(3):31-38.
2. Porta C, Bonomi L, Lillaz B, et al. Renal cell carcinoma-induced immunosuppression: an immunophenotypic study of lymphocyte subpopulations and circulating dendritic cells. Anticancer Res. 2007; 27(1A): 165-173.
3. Tsimafeyeu I, Volkova M, Olshanskaia A, et al. Expression of Receptor Tyrosine Kinases on Peripheral Blood Mononuclear Cells and Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Patients with Renal Cell Carcinoma and Healthy Donors. Oncology. 2020;98(4):252-258. doi: 10.1159/000505373. Epub 2020 Feb 13. PMID: 32053815.
4. Ueda K, Suekane S, Kurose H, et al. Prognostic value of PD-1 and PD-L1 expression in patients with metastatic clear cell renal cell carcinoma. Urol Oncol. 2018; 36(11): 499.e9-499.e16.
5. Zhang X, Yin X, Zhang H, et al. Differential expressions of PD-1, PD-L1 and PD-L2 between primary and metastatic sites in renal cell carcinoma. BMC Cancer. 2019; 19, 360.
6. Kahlmeyer A, Stöhr CG, Hartmann A, et al. Expression of PD-1 and CTLA-4 Are Negative Prognostic Markers in Renal Cell Carcinoma. J Clin Med. 2019; 8(5): 743.
7. Giraldo NA, Becht E, Vano Y, et al. Tumor-Infiltrating and Peripheral Blood T-cell Immunophenotypes Predict Early Relapse in Localized Clear Cell Renal Cell Carcinoma. Clin Cancer Res. 2017; 23(15): 4416-4428.
8. Blackburn SD, Shin H, Haining WN, et al. Coregulation of CD8+ T cell exhaustion by multiple inhibitory receptors during chronic viral infection. Nat Immunol. 2009; 10(1): 29-37.
9. Meylan M, Beuselinck B, Dalban C, et al. Kidney ccRCC immune classification (KIC) enhances the predictive value of T effector (Teff) and angiogenesis (Angio) signatures in response to Nivolumab (N). ESMO Virtual Congress 2020. Abstract 700O.
10. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Тимофеев И.В. Успехи и неудачи применения цитокинов в лекарственной терапии некоторых солидных опухолей. Практическая онкология, 4 (3-2003), 140.
11. Носов Д.А., Воробьев Н.А., Гладков О.А., с соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. Злокачественные опухоли, 2015, №4, спецвыпуск, С.281-285.

12. Tsimafeyeu I, Demidov L, Kharkevich G, et al. (2010) Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor, Interferon Alpha and Interleukin-2 as Adjuvant Treatment for High-Risk Renal Cell Carcinoma. *J Cancer Sci Ther* 2: 157-159. doi:10.4172/1948-5956.1000042
13. Xu JX, Maher VE, Zhang L, Tang S, Sridhara R, Ibrahim A, Kim G, Pazdur R. FDA Approval Summary: Nivolumab in Advanced Renal Cell Carcinoma After Anti-Angiogenic Therapy and Exploratory Predictive Biomarker Analysis. *Oncologist*. 2017 Mar;22(3):311-317. doi: 10.1634/theoncologist.2016-0476.
14. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2015; 373(19): 1803-1813.
15. Motzer R, Tsykodi S, Escudier B, et al. Final analysis of the CheckMate 025 trial comparing nivolumab (NIVO) versus everolimus (EVE) with >5 years of follow-up in patients with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (suppl 6; abstr 617).
16. Tsimafeyeu I, Zolotareva T, Varlamov S, et al. Five-year Survival of Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma in the Russian Federation: Results From the RENSUR5 Registry. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Dec; 15(6): e1069-e1072.
17. SEER database 2020. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/kidrp.html>
18. Motzer RJ, Rini BI, McDermott DF, et al. Nivolumab for Metastatic Renal Cell Carcinoma: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Clin Oncol*. 2015 May 1;33(13):1430-7.
19. Albiger L, Negrier S., Dalban C., et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Final analysis from the NIVOREN GETUG AFU 26 study. *J Clin Oncol* 37, 2019 (no. 7\_suppl (March 01, 2019) 542-542.). doi: 10.1200/JCO.2019.37.7\_suppl.542.
20. Albiger L, Negrier S., Dalban C., et al. Safety and efficacy of nivolumab in metastatic renal cell carcinoma (mRCC): Results from the NIVOREN GETUG-AFU 26 study. *J Clin Oncol* 36, 2018 (suppl 6S; abstr 577).
21. Flippot R, Dalban C, Laguerre B, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Brain Metastases From Renal Cell Carcinoma: Results of the GETUG-AFU 26 NIVOREN Multicenter Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2019 Aug 10;37(23):2008-2016. doi: 10.1200/JCO.18.02218.
22. Tsimafeyeu I, Gafanov R, Protsenko S, et al. Nivolumab in patients with metastatic renal cell carcinoma and chronic hepatitis C virus infection. *Cancer Immunol Immunother*. 2020 Jun;69(6):983-988. doi: 10.1007/s00262-020-02521-y.
23. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5; 378(14): 1277-1290.
24. Albiger L, Tannir NM, Burotto M, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma: extended 4-year follow-up of the phase III CheckMate 214 trial. *ESMO Open* 2020;5:e001079. doi: 10.1136/esmoopen-2020-001079.
25. Тимофеев И.В., Варламов И.С., Петкау В.В., с соавт. Продолжительность жизни больных метастатическим почечно-клеточным раком в Российской Федерации: результаты многоцентрового регистрового исследования RENSUR3. *Злокачественные опухоли*. 2019;9(2):45-52. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-2-45-52>
26. Tannir NM, McDermott DF, Escudier B, et al. Overall survival and independent review of response in CheckMate 214 with 42-month follow-up: First-line nivolumab + ipilimumab (N+I) versus sunitinib (S) in patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol*. 2020; 38 (suppl 6; abstr 609).
27. Носов Д. А., Алексеев Б. Я., Волкова М. И., Гладков О. А., Попов А. М., Харкевич Г. Ю. Практические рекомендации по лекарственному лечению почечноклеточного рака. *Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2020 (том 10)*.31
28. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Kidney Cancer, version 2.2020.
29. McKay R, Xie W, McGregor B, et al. Optimized management of nivolumab (Nivo) and ipilimumab (Ipi) in advanced renal cell carcinoma (RCC): A response-based phase II study (OMNIVORE). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5005).
30. Atkins M, Jegede O, Haas N, et al. Phase II study of nivolumab and salvage nivolumab + ipilimumab in treatment-naïve patients (pts) with advanced renal cell carcinoma (RCC) (HCRN GU16-260). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5006).
31. Choueiri TK, Kluger HM, George S, et al. FRACTION-RCC: Innovative, high-throughput assessment of nivolumab + ipilimumab for treatment-refractory advanced renal cell carcinoma (aRCC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5007).
32. Vano Y., Elaidi R.T., Bennamoun M, et al. Results from the phase II biomarker driven trial with nivolumab (N) and ipilimumab or VEGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) in naïve metastatic kidney cancer (m-ccRCC) patients (pts): The BIONIKK trial. *Annals of Oncology*, Volume 31, Supplement 4, 2020, Page S1157, Abstract LBA25.
33. Dengina N, Tsimafeyeu I, Mitin T. Current Role of Radiotherapy for Renal-Cell Carcinoma: Review. *Clin Genitourin Cancer*. 2017 Apr;15(2):183-187. doi: 10.1016/j.clgc.2016.09.004. Epub 2016 Sep 19.
34. Dengina N, Mitin T, Gamayunov S, et al. Stereotactic body radiation therapy in combination with systemic therapy for metastatic renal cell carcinoma: a prospective multicentre study. *ESMO Open*. 2019 Oct 13;4(5):e000535. doi: 10.1136/esmoopen-2019-000535.



35. Hammers H, Vonmerveldt D, Ahn C, et al. Combination of dual immune checkpoint inhibition (ICI) with stereotactic radiation (SBRT) in metastatic renal cell carcinoma (mRCC) (RADVAX RCC). *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 6\_suppl (February 20, 2020) 614-614.
36. Choueiri T, Powles M, Burotto M, et al. 696O\_PR Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl\_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
37. Tannir NM, Signoretti S, Choueiri TK, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab versus Sunitinib in First-line Treatment of Patients with Advanced Sarcomatoid Renal Cell Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2020 Sep 1.