

Круглый стол  
«Место иммунотерапии в лечении опухолей различных локализаций.  
Актуальные вопросы экспертизы 2022»

Областной клинический онкологический диспансер  
г. Ульяновск, ул.12 Сентября 90  
03 июня 2022

«Место иммунотерапии в лечении опухолей  
различных локализаций»

**Овчинникова Елена Георгиевна**, к.м.н., заведующая дневным стационаром  
поликлинико-диагностического отделения ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород

При поддержке компании Р-Фарм

Раскрытие возможного конфликта интересов

Овчинникова Елена Георгиевна

Должность: к.м.н., заведующая отделением химиотерапии

Место работы: ГБУЗ НО "Нижегородский областной клинический онкологический диспансер» г. Нижний Новгород

При поддержке АО Р-Фарм

Представленный материал подготовлен самостоятельно и отражает мою личную точку зрения, которая может не совпадать с мнением компаний-производителей



**Р-ФАРМ**  
Инновационные  
технологии  
здоровья

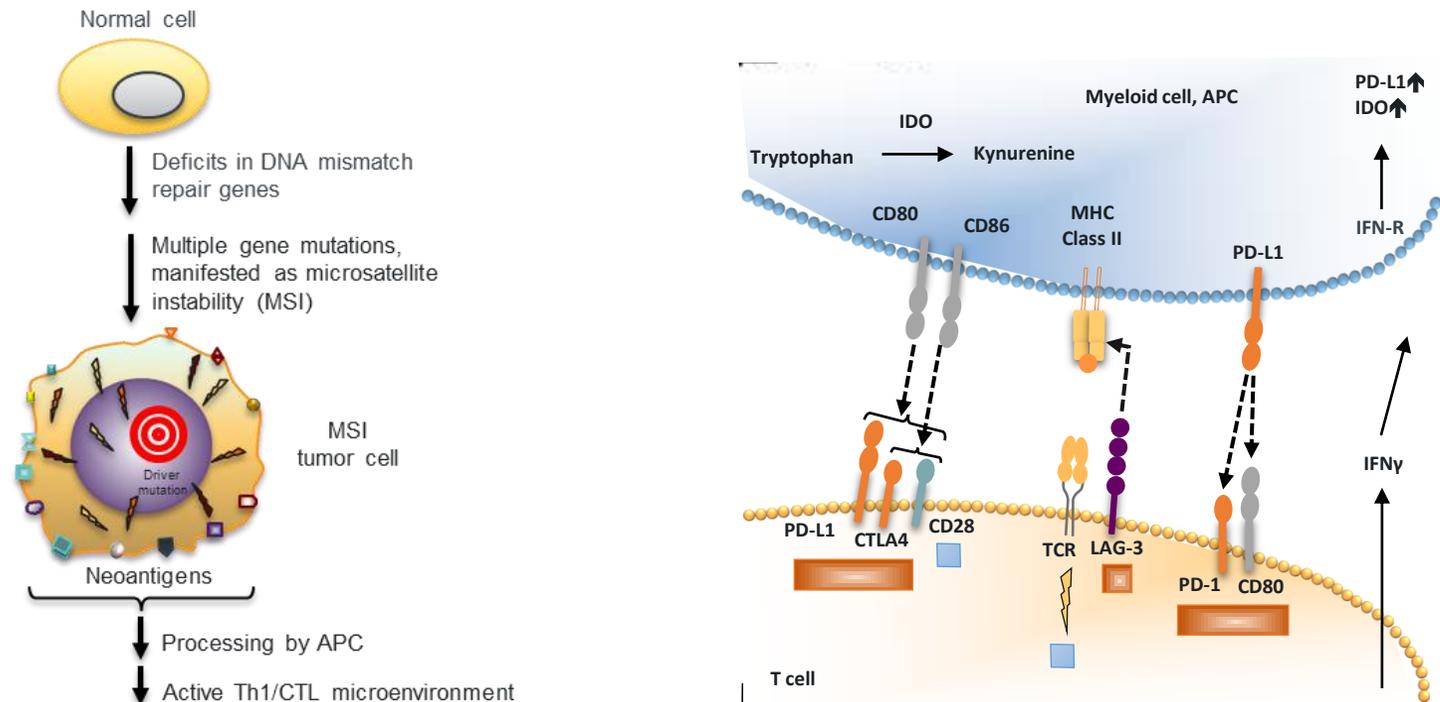
**Иммуноонкологические препараты**, в частности, ингибиторы PD-1/PD-L1, совершили революцию в лечении злокачественных опухолей

Кардинальным образом изменился прогноз при многих типах опухолей, ранее считавшимися при распространенных стадиях некурабельными

В настоящее время ведется активный поиск новых биомаркеров – предикторов ответа на иммунотерапию, а также исследуются возможности для преодоления резистентности к проводимому лечению

Микросателлитная нестабильность (MSI-h) является одним из маркеров – предикторов ответа на терапию ингибиторами PD-1

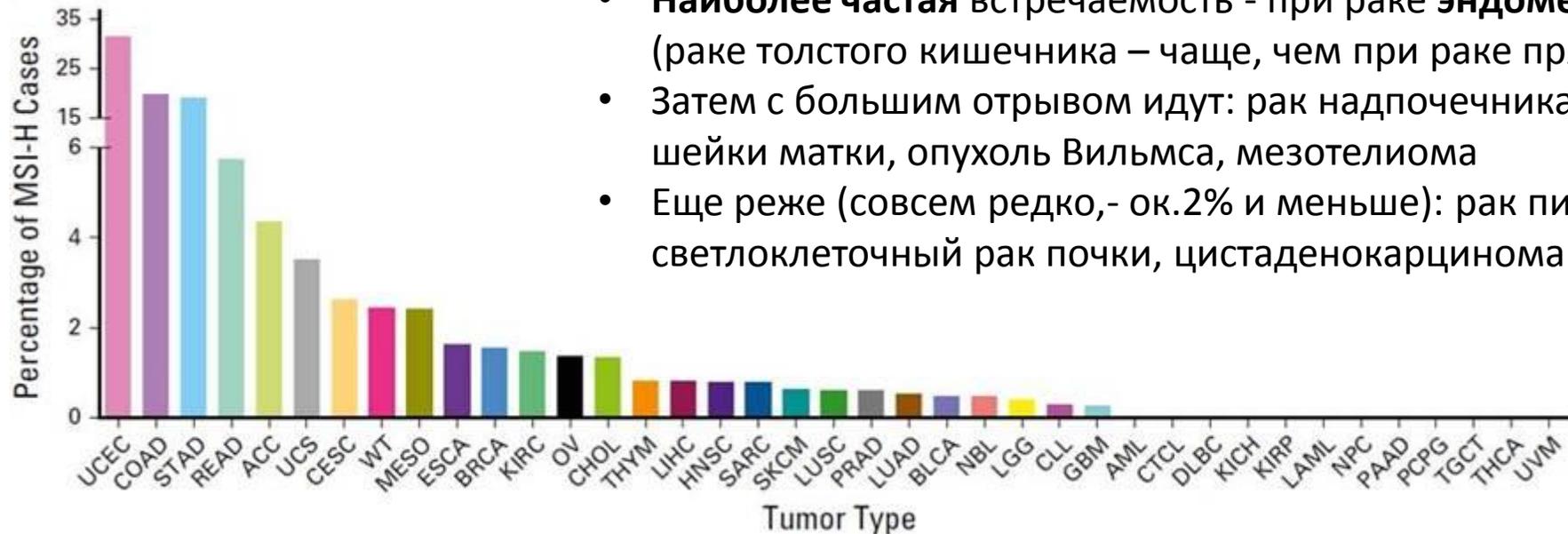
# Обоснование выбора MSI-H опухолей в качестве цели анти-PD-1 терапии



Высокая неоантигенная нагрузка приводит к увеличению уровня опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов и реакции лимфоцитов при опухолях с MSI

- Неоантигены могут быть обработаны, представлены и признаны Т-клетками как чужеродные
- Ранний КРР с MSI-H часто имеет более благоприятный прогноз, чем КРР с микросателлитной стабильностью (MSS) - вероятно, из-за более высокого уровня неоантигенов и иммуноредактирования при данных опухолях

## Встречаемость MSI-H в разных злокачественных опухолях



- **Наиболее частая** встречаемость - при раке **эндометрия**, **колоректальном раке** (раке толстого кишечника – чаще, чем при раке прямой кишки!), раке **желудка**
- Затем с большим отрывом идут: рак надпочечника, карциносаркома матки, рак шейки матки, опухоль Вильмса, мезотелиома
- Еще реже (совсем редко,- ок.2% и меньше): рак пищевода, рак молочной железы, светлоклеточный рак почки, цистаденокарцинома яичника, холангиокарцинома

ACC, adrenocortical carcinoma; AML, pediatric acute myeloid leukemia (TARGET); BLCA, bladder carcinoma; BRCA, breast carcinoma; CESC, cervical squamous cell carcinoma and endocervical adenocarcinoma; CHOL, cholangiocarcinoma; **COAD, colon adenocarcinoma**; CTCL, cutaneous T-cell lymphoma; DLBC, diffuse large B-cell lymphoma; ESCA, esophageal carcinoma; GBM, glioblastoma multiforme; HNSC, head and neck squamous cell carcinoma; KICH, kidney chromophobe; KIRC, kidney renal clear cell carcinoma; KIRP, kidney renal papillary cell carcinoma; LAML, acute myeloid leukemia (TCGA); LGG, lower-grade glioma; LIHC, liver hepatocellular carcinoma; LUAD, lung adenocarcinoma; LUSC, lung squamous cell carcinoma; MESO, mesothelioma; NBL, pediatric neuroblastoma; NPC, nasopharyngeal carcinoma; OV, ovarian serous cystadenocarcinoma; PAAD, pancreatic adenocarcinoma; PCPG, pheochromocytoma and paraganglioma; PRAD, prostate adenocarcinoma; **READ, rectal adenocarcinoma**; SARC, sarcoma; SKCM, skin cutaneous melanoma; **STAD, stomach adenocarcinoma**; TCGT, testicular germ cell tumor; THCA, thyroid carcinoma; THYM, thymoma; **UCEC, uterine corpus endometrial carcinoma**; UCS, uterine carcinosarcoma; UVM, uveal melanoma; WT, Wilms tumor.

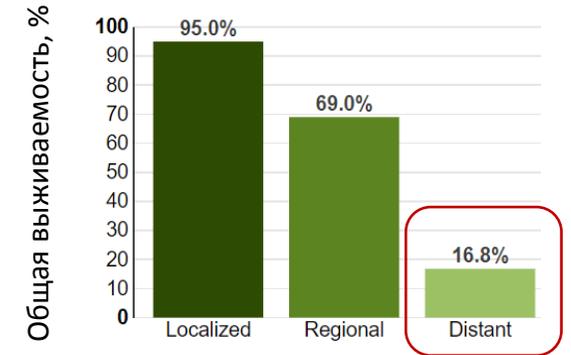
Пембролизумаб при раке эндометрия

# Рак эндометрия

Рис. 2. Структура заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России в 2017 г.



**7,8 %**



<https://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html>

Заболеваемость	4 стадия при первичном диагнозе	1-годичная летальность
26 081	5,3 %	8,2 %

## Исследование II фазы KEYNOTE-158: дизайн исследования

Продолжающееся международное, мультикогортное, открытое исследование 2 фазы – пембролизумаб в отдельных группах больных с распространенными солидными опухолями при прогрессировании на стандартной терапии

Ключевые критерии включения: прогрессирование, либо непереносимая токсичность на как минимум 1 линии стандартной терапии при нерезектабельном и/или метастатическом заболевании; измеримые опухолевые образования по критериям RECIST v.1.1; ECOG 0-1; наличие образца опухоли для биомаркерного анализа

**Когорта D: эндометриальная карцинома (независимо от статуса MSI-h), исключая саркомы и мезенхимальные опухоли**

**Когорта K: любые распространенные солидные опухоли с наличием MSI-h, исключая колоректальный рак**

Лечение: пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели, максимально – 35 циклов (около 2 лет), либо до прогрессирования заболевания, либо до непереносимой токсичности, отзыва согласия, решения врача

# Исследование KEYNOTE-158: дизайн исследования<sup>1,2</sup>



1. ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02628067>. По состоянию на 19 июня 2019 г. 2. Marabelle A et al. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10.

# Исследования 2 фазы KEYNOTE-158

## Характеристики пациенток с эндометриальным раком

Характеристика	MSI-HI, N=49 (Когорты D+K)	Когорта D, N = 107 (Биомаркер не выбирался)
Возраст, лет, медиана (диапазон)	65.0 (42-86)	64 (41-80)
<65 лет, n (%)	23 (46.9)	55 (51.4)
ECOG статус 1, n (%)	25 (51.0)	59 (55.1)
<b>Гистология</b>		
Эндометриальная аденокарцинома	26 (53.1)	59 (55.1)
Аденокарцинома NOS	21 (42.9)	28 (26.2)
Серозная карцинома	0	17 (15.9)
Плоскоклеточная карцинома	0	1 (0.9)
<b>Количество линий предшествующей терапии</b>		
1	25 (51.0)	33 (30.8)
2	12 (24.5)	22 (20.6)
3	5 (10.2)	25 (23.4)
>=4	7 (14.3)	27 (25.2)
MSI-H, n (%)	49 (100)	11 (10.3)

# Пембролизумаб у пациентов с распространенным раком эндометрия с микросателлитной нестабильностью (MSI-H) в опухолевых клетках: обновленные результаты исследования KEYNOTE-158

David M. O'Malley<sup>1</sup>; Giovanni Mendonca Bariani<sup>2</sup>; Philippe A. Cassier<sup>3</sup>; Aurelien Marabelle<sup>4</sup>; Aaron R. Hansen<sup>5</sup>; Ana De Jesus Acosta<sup>6</sup>; Wilson H. Miller, Jr<sup>7</sup>; Tamar Safra<sup>8</sup>; Antoine Italiano<sup>9</sup>; Linda Mileskin<sup>10</sup>; Lei Xu<sup>11</sup>; Fan Jin<sup>11</sup>; Kevin Norwood<sup>11</sup>; Michele Maio<sup>12</sup>

- **O'Malley et al.**<sup>2</sup> представили результаты длительного наблюдения (медиана 42.6 мес.) за пациентками с распространенным раком эндометрия с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) из исследования KEYNOTE-158 (когорты D,K), (N = 79; дата среза базы данных октябрь 2020 г.)

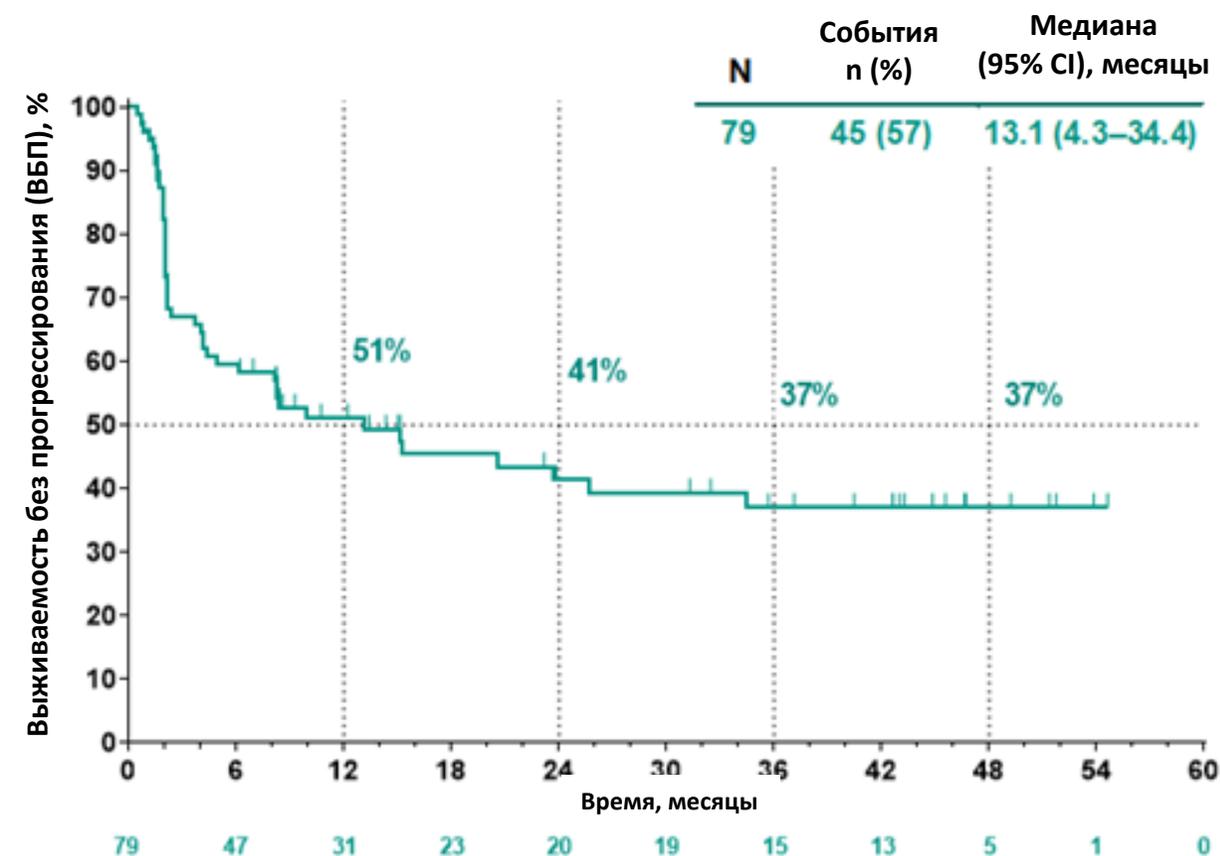
# Противоопухолевая активность (оценка согласно критериям RECIST 1.1)

Объективный ответ, % (95% CI)	48 (37-60)
Наилучший объективный ответ, n (%)	
Полный ответ	11 (14)
Частичный ответ	27 (34)
Стабилизация заболевания	14 (18)
Прогрессирование заболевания	23 (29)
Не поддающийся оценке	1 (1)
Оценка не проведена <sup>б</sup>	3 (4)
Медиана времени до формирования ответа (диапазон), мес.	2,3 (1,3-10,6)

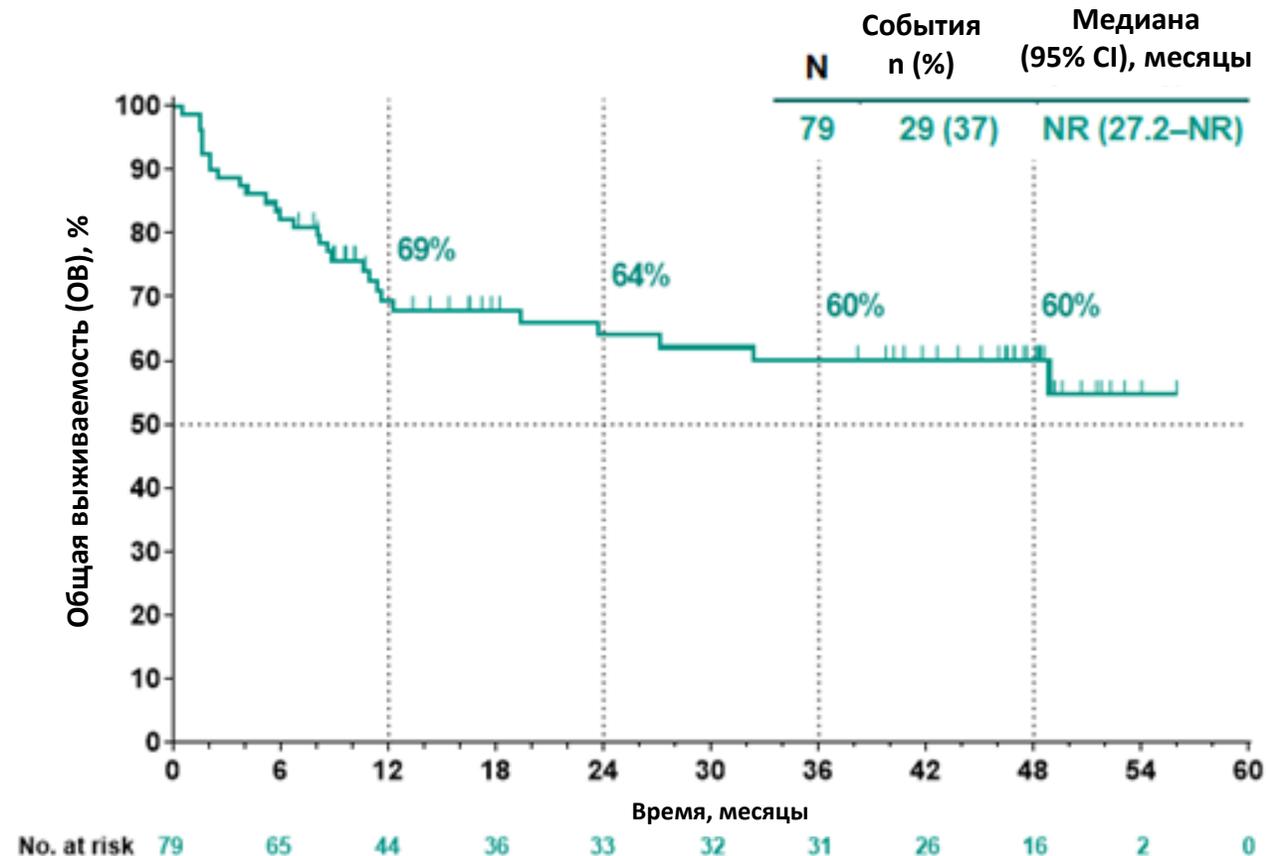
<sup>а</sup>Пациенты получившие  $\geq 1$  дозы пембролизумаба и были включены в исследование  $\geq 26$  недель до даты сбора полученных данных (05 октября 2020)

<sup>б</sup>Пациенты, которым проведена оценка на исходном уровне, но которым не была проведена оценка в последующем (до даты сбора полученных данных (05 октября 2020)) по различным причинам, включая отсутствие динамического наблюдения за пациентом, исключение из исследования и смерть пациента

# ВБП центральная независимая оценка по критериям RECIST 1.1 и ОВ



**Медиана ВБП- 13.1 мес., 37% пациентов без признаков прогрессирования в течение 4 лет**



**Медиана ОВ не достигнута, 60% переживают 4-летний рубеж**

# Нежелательные явления<sup>а</sup>

n (%)	Общая популяция (n=90)	
	Любой степени	3-4 степени <sup>б</sup>
<b>Связанные с лечением НЯ</b>	68 (76)	11 (12)
<b>Приведшие к прекращению терапии</b>	6 (7)	4 (4)
<b>Наблюдавшиеся у ≥ 10% пациентов</b>		
<b>Зуд</b>	22 (24)	0
<b>Слабость</b>	19 (21)	0
<b>Диарея</b>	14 (16)	0
<b>Артралгия</b>	13 (14)	0
<b>Тошнота</b>	13 (14)	0
<b>Гипотиреоз</b>	12 (13)	0
<b>Сыпь</b>	10 (11)	1 (1)

<sup>а</sup>Профиль безопасности оценивался у пациентов, получивших ≥1 дозы пембролизумаба.

<sup>б</sup>Не было зарегистрировано ни одного случая фатального НЯ. Только у 1 пациента отмечалось НЯ 4-й степени (энтероколит и снижение уровня нейтрофилов).

Дата сбора полученных данных: 05 октября 2020.

# Нежелательные явления <sup>а</sup>

n (%)	Общая популяция (n=90)	
	Любой степени	3-4 степени <sup>б</sup>
<b>Иммуноопосредованные НЯ и инфузионные реакции</b>	25 (28)	6 (7)
<b>Гипотиреоз</b>	13 (14)	0
<b>Гипертиреоз</b>	7 (8)	0
<b>Инфузионные реакции</b>	4 (4)	0
<b>Колиты</b>	3 (3)	1 (1)
<b>Тяжелые кожные реакции</b>	2 (2)	2 (2)
<b>Сахарный диабет 1 типа</b>	2 (2)	1 (1)
<b>Гепатиты</b>	1 (1)	1 (1)
<b>Миозиты</b>	1 (1)	0
<b>Пневмониты</b>	1 (1)	0
<b>Надпочечниковая недостаточность</b>	1 (1)	1 (1)
<b>Увеиты</b>	1 (1)	0

<sup>а</sup>Профиль безопасности оценивался у пациентов, получивших  $\geq 1$  дозы пембролизумаба.

<sup>б</sup>Не было зарегистрировано ни одного случая НЯ 5-й степени.

Дата сбора полученных данных: 05 октября 2020.

# Заключение

- **Пембролизумаб продемонстрировал стойкую и клинически значимую противоопухолевую активность у пациентов с распространенным раком эндометрия с наличием MSI-H/dMMR в опухолевых клетках после предшествующего применения системной терапии :**
  - ✓ Частота объективного ответа – 48%;
  - ✓ Продолжительность объективного ответа в течение  $\geq 3$  лет наблюдалась у 68% пациентов
- **Показатели выживаемости после терапии пембролизумабом были весьма обнадеживающими: ожидаемая продолжительность жизни в течение 4-х лет в 60% случаев;**
- **Профиль безопасности был управляемым и соотносимым с ранее наблюдавшимся при применении пембролизумаба у пациентов с распространенными солидными опухолями;**
- **Монотерапию пембролизумабом можно считать перспективной терапевтической опцией для пациентов с распространенным раком эндометрия с наличием MSI-H/dMMR в опухолевых клетках после предшествующего применения системной терапии**

## Подходы к лечению ,схемы, используемые в реальной клинической практике для терапии распространенного рака эндометрия с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

S. Kelkar<sup>1</sup>, S. Corman<sup>1</sup>, C. Macahilig<sup>2</sup>, V. Prabhu<sup>3, a</sup>, N. Rusibamayila<sup>1</sup>, S. Odak<sup>2</sup>, R. Orlowski<sup>3</sup>, L. Duska<sup>4</sup>

- 124 пациенткам с распространенным раком эндометрия MSI-high/dMMR, прогрессирующим на первой линии химиотерапии, по выбору врача назначалась химиотерапия второй линии ± VEGF или иммунотерапия
- Средний возраст- 61.4 года, у 57.3% -эндометриальная аденокарцинома
- У большинства пациенток метастатическая болезнь: метастазы в легкие- 39.5%, лимфатические узлы-32.3%,печень-27.4%
- ECOG статус перед 2 линией 0 or 1 у 78.2% пациенток

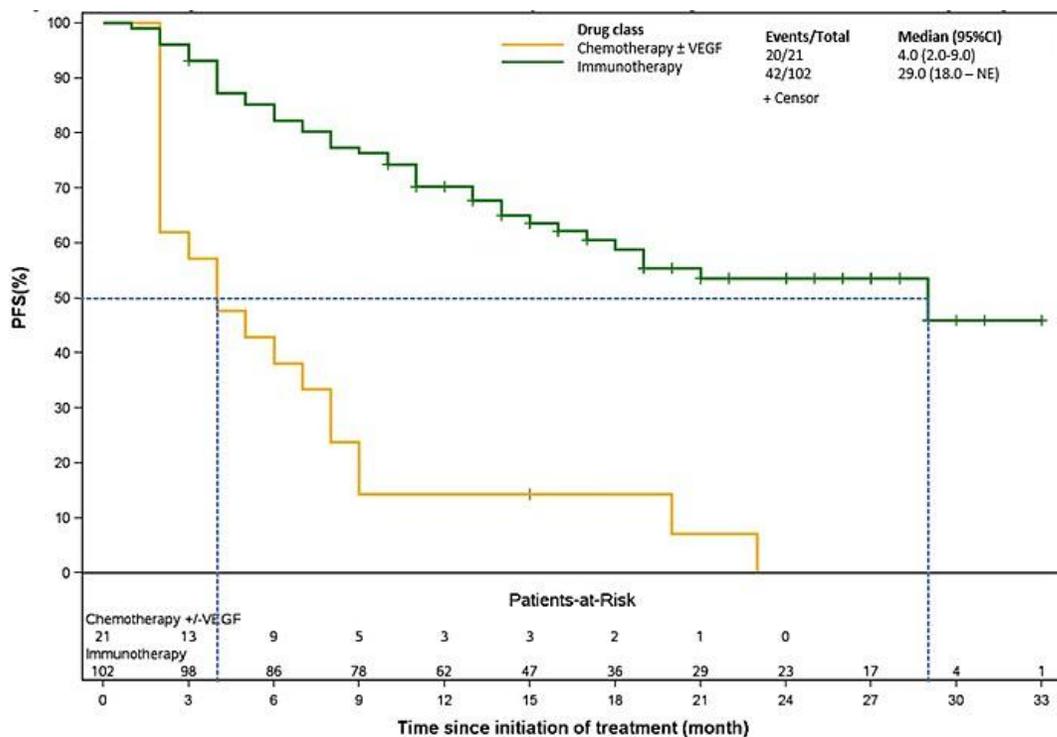
# Выживаемость без прогрессирования на второй линии терапии

## 2 линия химиотерапия ± VEGF vs иммунотерапия

Медиана ВБП:

**Химиотерапия ± VEGF: 4.0 мес. (95% ДИ: 2.0 - 9.0)**

**Иммунотерапия: 29.0 мес. (95% ДИ: 18.0 - NE)**

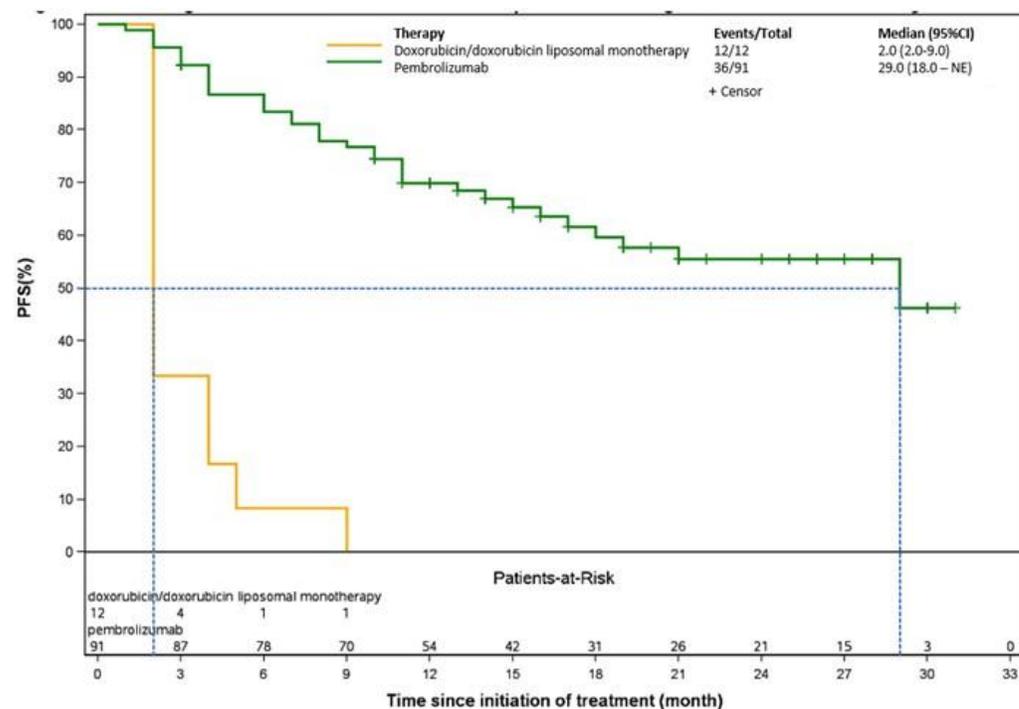


## 2 линия доксорубицин vs пембролизумаб

Медиана ВБП:

**Доксорубицин: 2.0 мес. (95% ДИ: 2.0 - 9.0)**

**Монотерапия пембролизумабом :29.0 мес.(95% ДИ: 18.0 - NE)**



22<sup>nd</sup> European Congress on  
Gynaecological Oncology  
OCTOBER 23-25 + 30-31, 2021  
PRAGUE, CZECH REPUBLIC + ONLINE

European Gynaecological Oncology Congress 2021

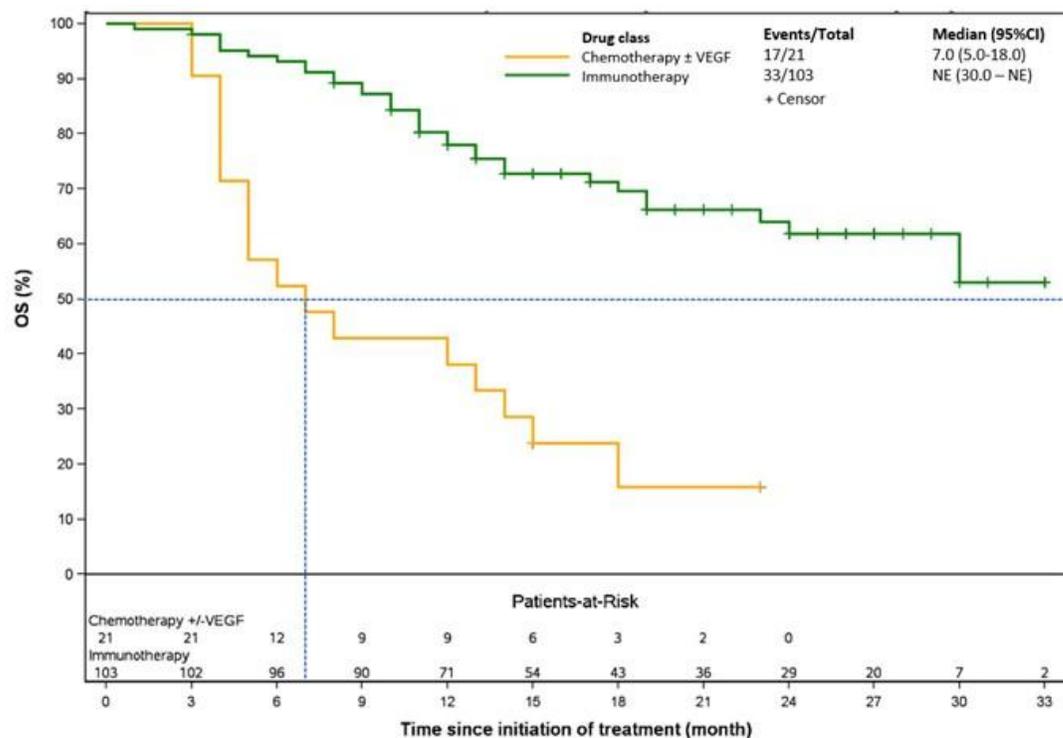
## 2 линия общая выживаемость

### 2 линия химиотерапия±VEGF vs иммунотерапия

Медиана ОВ:

**Химиотерапия ± VEGF: 7.0 мес. (95% ДИ: 5.0 - 18.0)**

**Иммунотерапия: не достигнуто (95% ДИ: 30.0 - NE)**

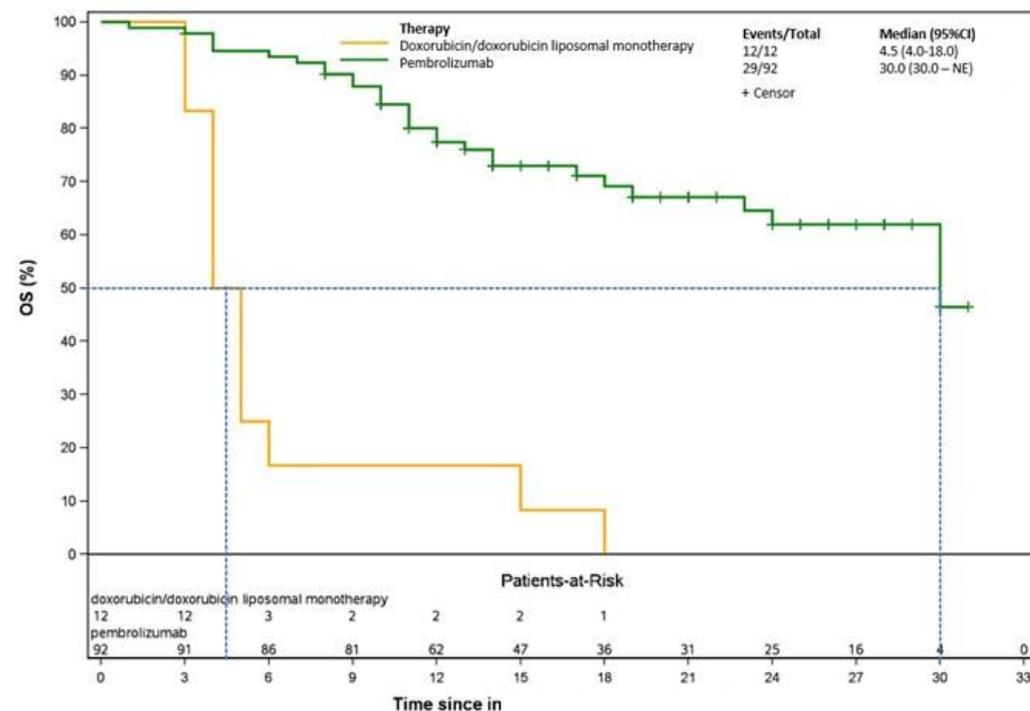


### 2 линия доксорубицин vs пембролизумаб

Медиана ОВ:

**Доксорубицин : 4.5 мес. (95% ДИ: 4.0 - 18.0)**

**Пембролизумаб : 30.0 мес. (95% ДИ: 30.0 - NE)**



Gynaecological Oncology  
OCTOBER 23-25 + 30-31, 2021  
PRAGUE, CZECH REPUBLIC + ONLINE

European Gynaecological Oncology Congress 2021

# Дискуссия/Заключение

- В США большинству пациентов (83%) с распространенным раком эндометрия и высоким уровнем MSI-high/dMMR, прогрессирующим на стандартной системной химиотерапии назначается моноиммунотерапия в качестве второй линии
  - 9 из 10 получают пембролизумаб во второй линии
- 85% пациентам назначалась комбинация карбоплатина+паклитаксела в первой линии терапии
- Пациенты, находящиеся на монотерапии пембролизумабом , имеют хороший прогноз с медианой ВБП 29.0 месяцев (95% ДИ: 18.0 – NE) и медиану ОВ-30.0 мес. (95% ДИ: 30.0 - NE)
- Исследование в реальной клинической практике продемонстрировало позитивное влияние и потенциальную клиническую пользу терапии пембролизумаба во второй линии лечения MSI-high/dMMR рака эндометрия , после прогрессирования на стандартной системной химиотерапии
- **Моноиммунотерапия пембролизумабом станет стандартом лечения в США для MSI-high/dMMR рака эндометрия , после прогрессирования на стандартной системной химиотерапии**

## Портрет пациентки

- распространенный/ рецидивирующий неоперабельный рак эндометрия
- высокий уровень MSI-high/dMMR
- после прогрессирования на стандартной системной химиотерапии

## Показание, зарегистрированное в РФ

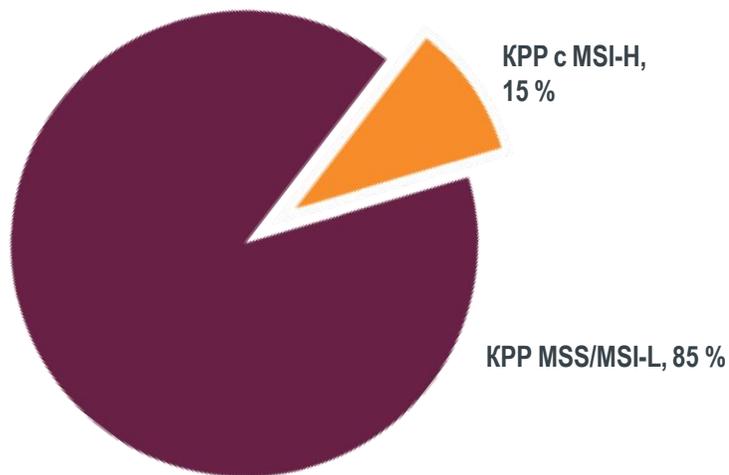
Злокачественные новообразования с высоким уровнем микросателлитной нестабильности

- Препарат Пембролизумаб показан для лечения пациентов с распространенными злокачественными новообразованиями с высоким уровнем микросателлитной нестабильности (MSI-H), включая нарушения системы репарации ДНК (dMMR), которые ранее получали терапию.

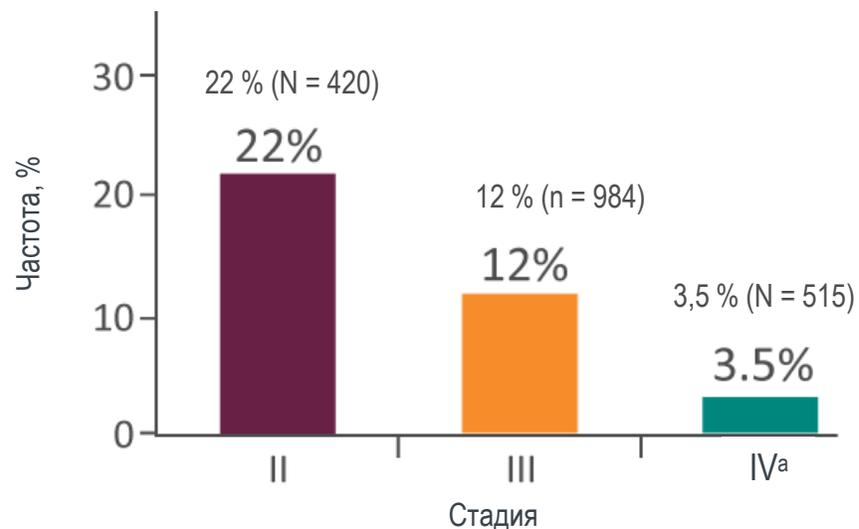
Пембролизумаб при метастатическом колоректальном  
раке с MSI-h

# Частота выявления MSI-H при КРР

- Приблизительно в **4–20 %** случаев КРР выявляется MSI-H, при этом остальная часть относится к MSS или MSI-L<sup>1-4</sup>
- Частота выявления MSI-H при КРР зависит от стадии заболевания: MSI-H чаще наблюдается при II стадии и менее часто при IV стадии. Было выдвинуто предположение, что пациенты с КРР с MSI-H могут быть менее предрасположены к метастазированию<sup>5,6</sup>



Частота MSI-H при КРР<sup>5</sup>

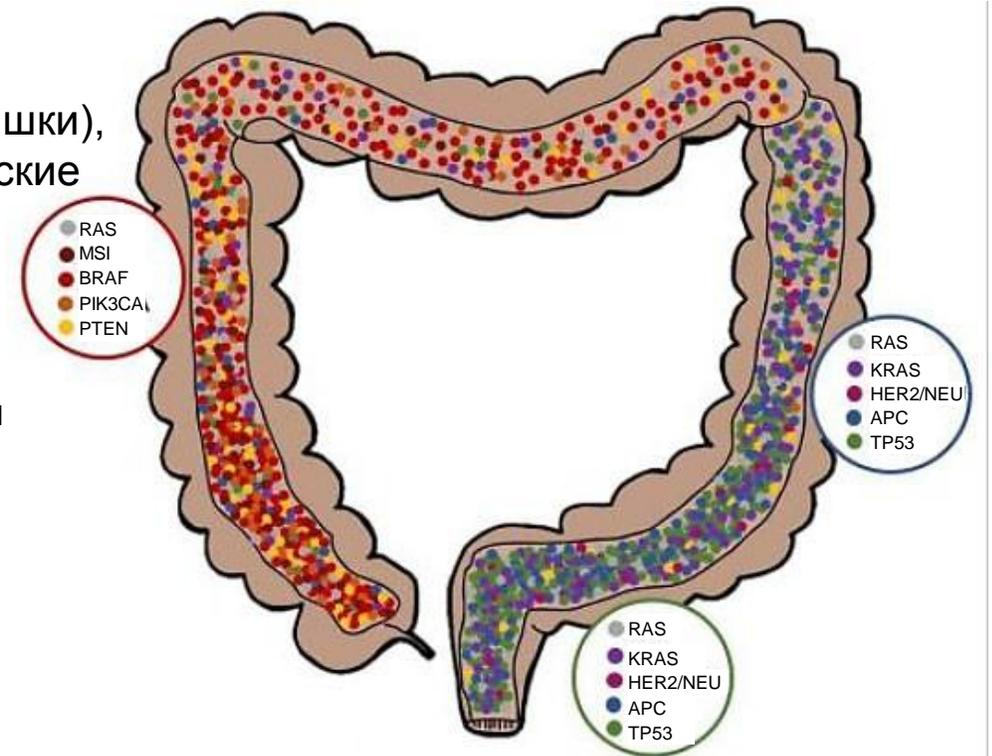


Частота MSI-H при КРР в зависимости от стадии заболевания<sup>5-7</sup>

<sup>a</sup>Исследование проводилось у пациентов с распространенным КРР; у ~99 % из этих пациентов отмечалось метастатическое поражение.

# Патогенез КРР зависит от анатомической локализации опухоли<sup>1,2</sup>

- КРР является гетерогенным заболеванием
- патогенез в значительной степени зависит от анатомической локализации опухоли (правая сторона и левая сторона толстой кишки), что, в свою очередь, влияет на его молекулярные и иммунологические характеристики<sup>1</sup>
- **Правосторонний КРР** возникает преимущественно в более пожилом возрасте
- **Левосторонний КРР** чаще встречается в более молодом возрасте<sup>1</sup>
- Страна расположения опухоли стала важным прогностическим и предикторным фактором при лечении КРР<sup>2</sup>
- У пациентов с распространенным правосторонним раком толстой кишки прогноз хуже, чем у пациентов с левосторонним раком толстой кишки или раком прямой кишки, и эти подгруппы пациентов по-разному отвечают на терапию биологическими препаратами<sup>2</sup>



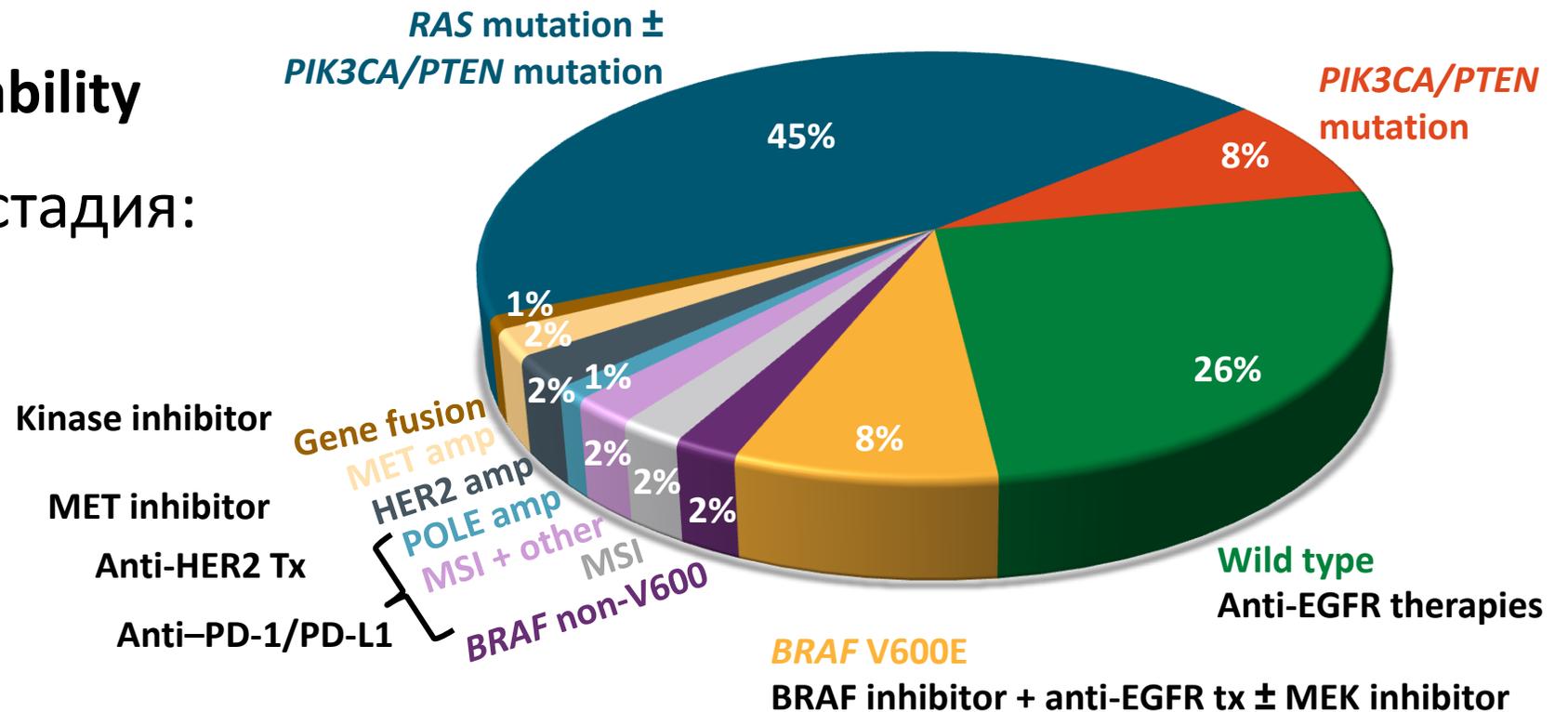
По материалам Impact Journals LLC. Salem ME et al. *Oncotarget*. 2017;8(49):86356–83568, licensed under a Creative Commons Attribution License.

	Проксимальные отделы толстой кишки	Дистальные отделы толстой кишки
Возраст первичного диагноза	Пожилой	молодой
Пол	Чаще женщины	Чаще мужчины
Эпидемиология	Небольшая встречаемость (1/3)	Чаще встречается (2/3)
Клинические характеристики	Чаще женщины, пожилого возраста, экзофитный рост, полипоз, большие опухоли как правило с поздней диагностикой (высокие TNM),анемия	Чаще мужчины ,среднего и молодого возраста, суживающее просвет опухоль, приводящая к непроходимости, ранняя диагностика, небольшая опухоль
Механизм генетической нестабильности	MSI-H/dMMR	Геномная нестабильность
Молекулярно-генетические нарушения	KRAS,BRAF,PIK3CA	NRAS,TP53

# Биомаркеры при колоректальном раке

- MMR
- Microsatellite stability
- Метастатическая стадия:
  - RAS
  - BRAF
  - HER2
  - NTRK

Молекулярно-генетические нарушения КРР и терапевтические агенты



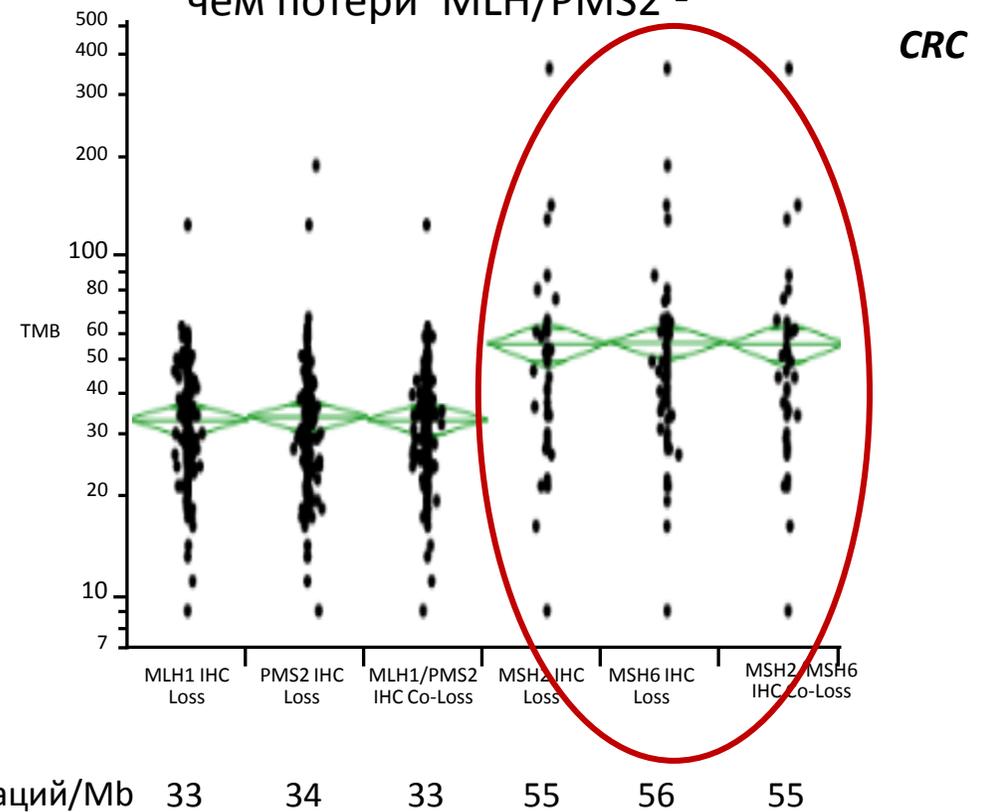
# Возможные предикторы эффективности ИТ-ассоциации биомаркеров

- Существует взаимосвязь в прогнозе продолжительности жизни между мутацией *BRAF* и статусом MSI-H<sup>2</sup>;
- *BRAF* мутация ассоциирована с плохим прогнозом независимо от MSI статуса: Медиана ОВ MSS/*BRAF* mutant: 27 мес.
- Медиана ОВ MSI-H/*BRAF* mutant 29 мес.

## При диком типе *BRAF*

- Медиана ОВ MSS/*BRAF* wt -87 мес.
- Медиана ОВ MSI-h/*BRAF* wt – не достигнута

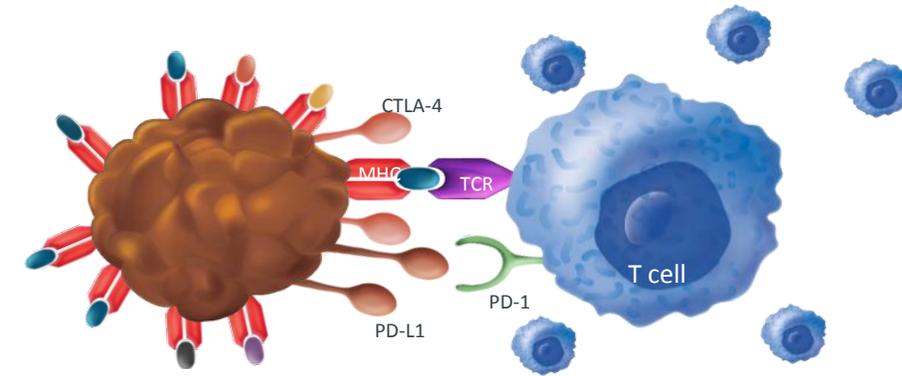
- Потери белка MSH2/6 чаще ассоциируются с высоким уровнем мутационной нагрузки, чем потери MLH/PMS2<sup>1</sup>



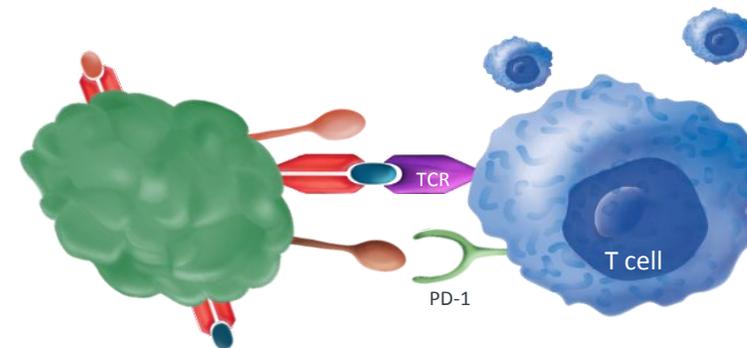
# Почему MSI-H/dMMR-опухоли высокочувствительны к иммуноонкологическим препаратам?

- MSI-H/dMMR- опухоли характеризуются:
- Высокой неоантигенной нагрузкой<sup>1,2</sup>
- Увеличением уровня опухолеинфильтрирующих лимфоцитов и активных цитотоксических лимфоцитов в микроокружении опухоли<sup>1,2</sup>
- Высокой экспрессией молекул, являющихся иммунными контрольными точками, таких как PD-1/PD-L1, CTL-4, LAG-3 и BTLA<sup>1,2</sup>

## Опухоли с MSI-H/dMMR



## Опухоли MSS (микросателлитно стабильные)



1. Llosa NJ et al. *Cancer Discov.* 2015;5(1):43–51. 2. Pardoll DM. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(4):252–264.

Adapted by permission from Macmillan Publishers Ltd: *Nat Rev Cancer*, Pardoll DM, 12(4):252–264. copyright 2012.

# Методы определения микросателлитной нестабильности

Иммуногистохимический (ИГХ)		Метод полимеразной цепной реакции (ПЦР)	
Определение уменьшения или отсутствия экспрессии 1-4 , протеинов системы репарации ДНК (dMMR) <sup>1</sup>		Определение количества микросателлитных повторов, являющиеся результатом нарушения работы системы репарации (MMR генов) <sup>2</sup>	
<b>dMMR -deficient</b>	<b>pMMR -proficient</b>	<b>MSI-H -High</b>	<b>MSS Stable</b>
Потеря экспрессии $\geq 1$ белков: MLH1, MSH2, MSH6 и/или PMS2	Нормальная экспрессия всех белков системы MMR	$\geq 2$ микросателлитных повторов	Нет микросателлитных повторов

# Особенности колоректального рака с dMMR/MSI-H

- Клинический профиль пациента : чаще женщины с опухолью, локализованной в правой половине толстой кишки, с хорошим прогнозом
- Патоморфологический профиль пациента : обычно низкодифференцированные ,перстеновидноклеточные опухоли с лимфоцитарной пролиферацией
- Молекулярно-генетический профиль пациента : наличие MSI-h и отсутствие экспрессии MLH1,MSH2,MSH6 или PMS2

12% опухолей с дефицитом гена неспаренных оснований развивается вследствие спорадического гиперметилирования MLH, такие опухоли ассоциированы с высокой мутационной нагрузкой.

dMMR (MSI-h) клетки резистентны к 5-ФУ in vitro

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА  
КИТРУДА

**Колоректальный рак**

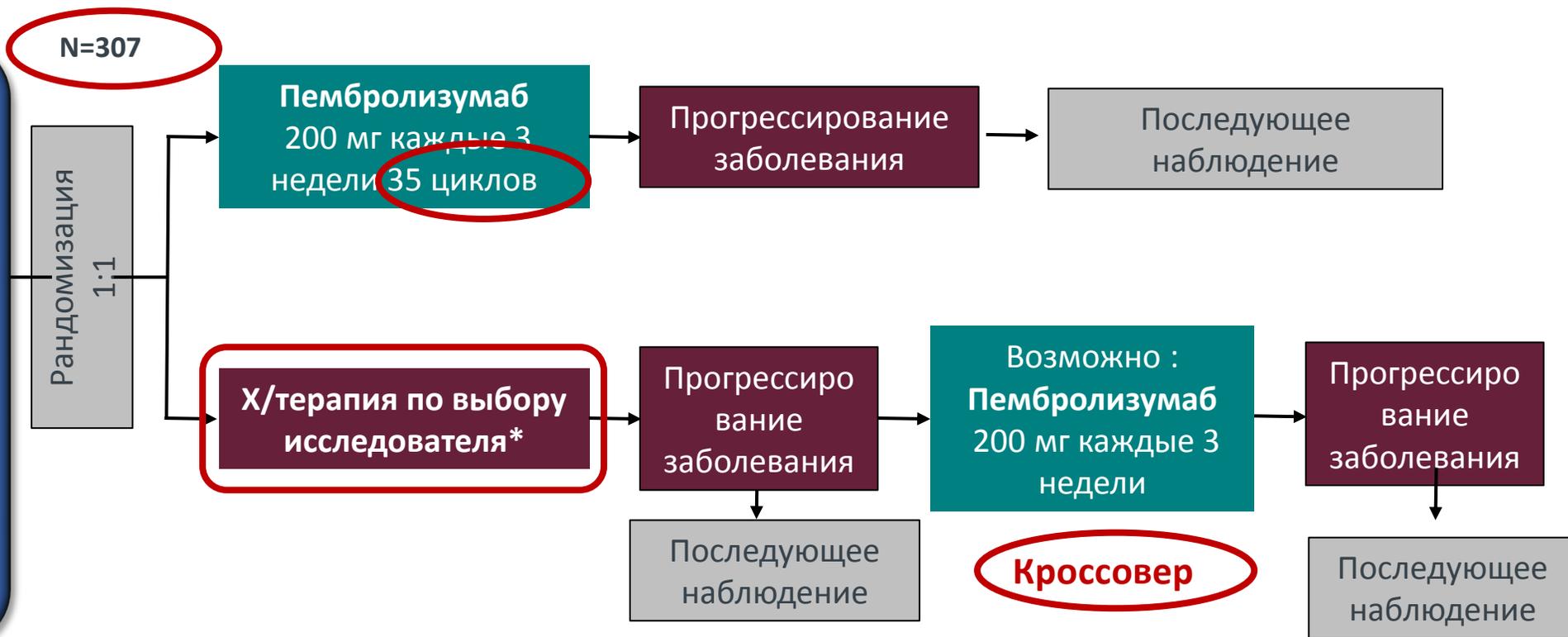
Пембролизумаб показан в качестве монотерапии 1-ой линии у взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим колоректальным раком (КРР) с высокой микросателлитной нестабильностью (MSI-H) или нарушениями системы репарации ДНК (dMMR)

# KEYNOTE-177: дизайн исследования

Рандомизированное исследование 3 фазы по применению пембролизумаба в первой линии терапии у пациентов MSI-H/dMMR метастатическим колоректальным раком

## Ключевые критерии включения

- метастатический КРР
- Локальное подтверждение dMMR/MSI-H методом ИГХ/ПЦР
- ECOG статус 0/1
- Измеримые очаги по RECIST v1.1



Оценка ответа каждые 9 недель

**Первичная цель: ВБП; ОВ**

**Вторичные: ЧОО; по критериям RECIST v1.1 – независимое центральное ревью)**

**безопасность**

# Критерии оценки эффективности терапии

- Первичные конечные точки

- ВБП (RECIST 1.1 центральная оценка)
- ОВ

- Вторичные

- ЧОО (RECIST 1.1 центральная оценка)

- Дополнительные критерии

- ВБП (irRECIST центральная оценка)
- ВБП 2
- Длительность ответа (RECIST 1.1 центральная оценка)
- Оценка резектабельности после проведенной терапии
- Оценка качества жизни
  - eEORTC QLQ-C30
  - eEORTC QLQ-CR29

# Keynote 177: Стандартная х/терапия по выбору исследователя (n=143)

- В исследовании в группе сравнения назначалась стандартная х/терапия по выбору исследователя
- Пациенты, получавшие х/терапию при подтверждении прогрессирования могли в дальнейшем в рамках исследования получать пембролизумаб до 35 циклов .

Режимы х/терапии	n	(%)
FOLFIRI	16	11,2
FOLFIRI + BEVACIZUMAB	36	25,2
FOLFIRI + CETUXIMAB	11	7,7
mFOLFOX6	11	7,7
mFOLFOX6 + BEVACIZUMAB	64	44,8
mFOLFOX6 + CETUXIMAB	5	3,5

Oxali – 56%  
Irino – 44%

Bev – 70%  
Cetux – 11,2%

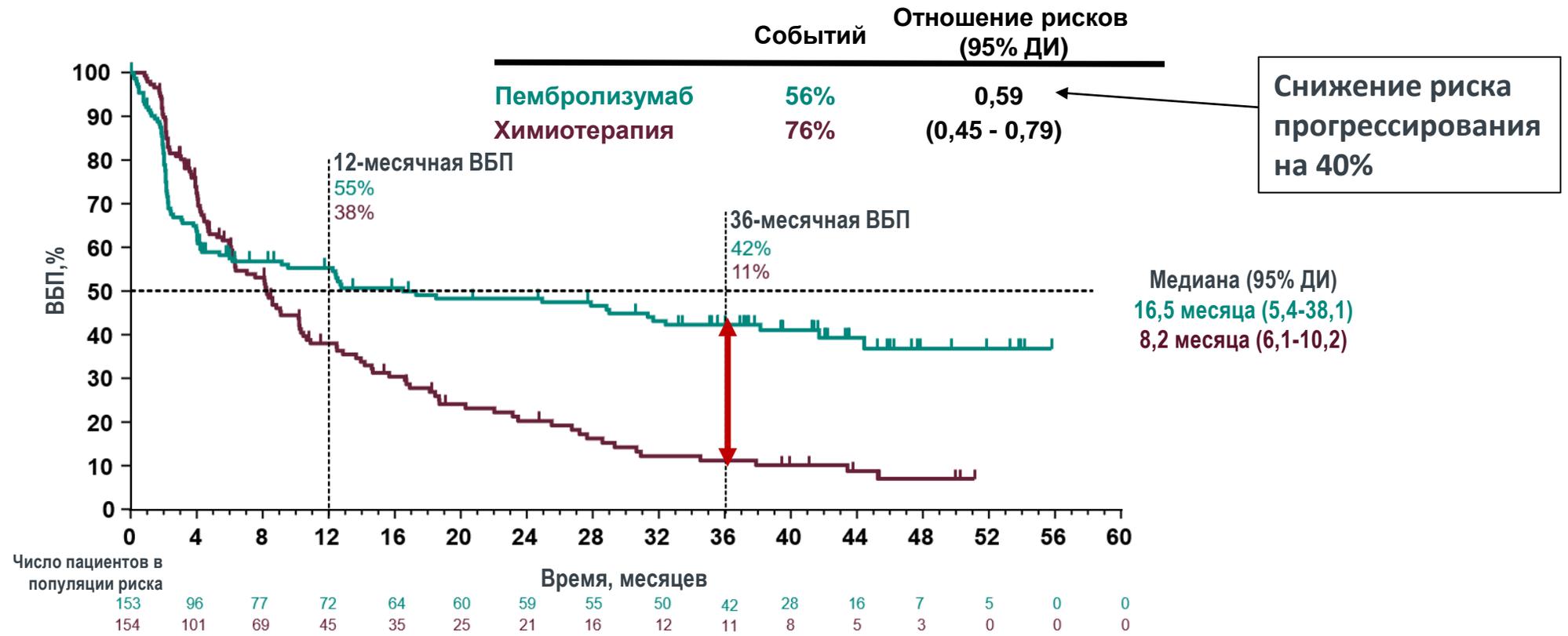
## KEYNOTE-177: первичные характеристики пациентов

Характеристики	пембролизумаб (N = 153)	х/терапия (N = 154)
возраст, медиана (разброс), годы	63 (24 – 93)	62,5 (26 -90)
мужчины, n (%)	71 (46)	82 (53)
ECOG статус 0, n (%)	75 (49)	84 (55)
метахронные метастазы	80 (52)	74 (48)
печень	71 (46)	54 (35)
первичная локализация опухоли: правосторонняя	102 (67)	107 (70)
левосторонняя	46 (30)	42 (27)
Регион: Азия	22 (14)	<b>26 (17)</b>
Западная Европа/Северная Америка	109 (71)	<b>113 (73)</b>
KRAS / BRAF / NRAS мутации, n (%) все wild type	34 (22)	35 (23)
<b>BRAF V600E mutant</b>	<b>34 (22)</b>	<b>43 (28)</b>
<b>NRAS или KRAS mutant</b>	<b>33 (22)</b>	<b>41 (27)</b>
<b>Не оценены</b>	<b>52 (34)</b>	<b>38 (25)</b>
предш. адьювантная терапия, n (%)	33 (22)	37 (24)
Предш. неоадьювантная терапия, n (%)	5 (3)	8 (5)

RU-KEY-01875 02.2022

# KN-177: обновленные данные ВБП

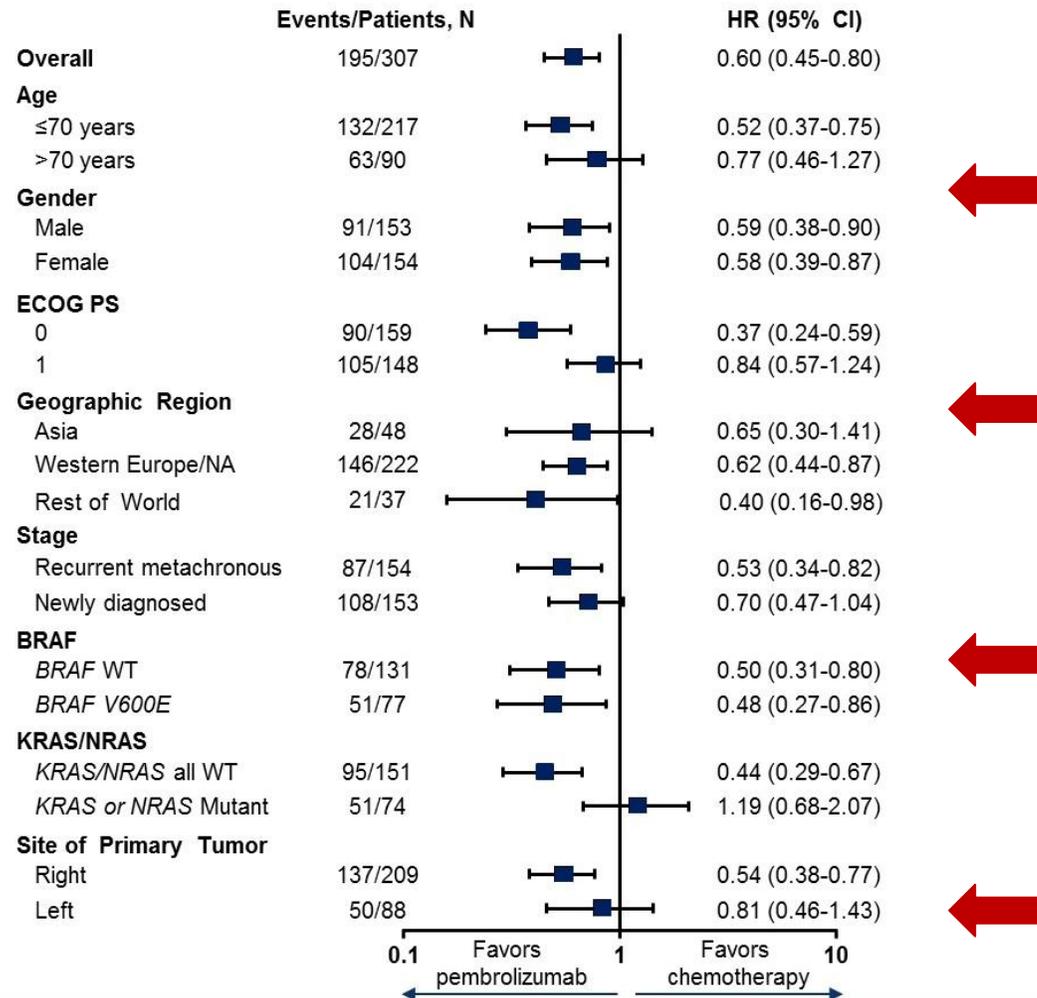
Пембролизумаб показал преимущество перед х/терапией продемонстрировав снижение риска прогрессирования заболевания и смерти на 41%). 3-годичная ВБП для пембролизумаба составила 42% vs 11% при применении х/терапии соответственно



Дата среза базы данных 19 февраля 2021 года. Медиана наблюдения в исследовании: 44,5 месяца (разброс: 36,0–60,3 месяца); 44,5 месяца (36,0-60,3) в группе пембролизумаба и 44,4 месяца (36,2-58,6) в группе химиотерапии.

Andre et al. Материал представлен на ASCO 2021.

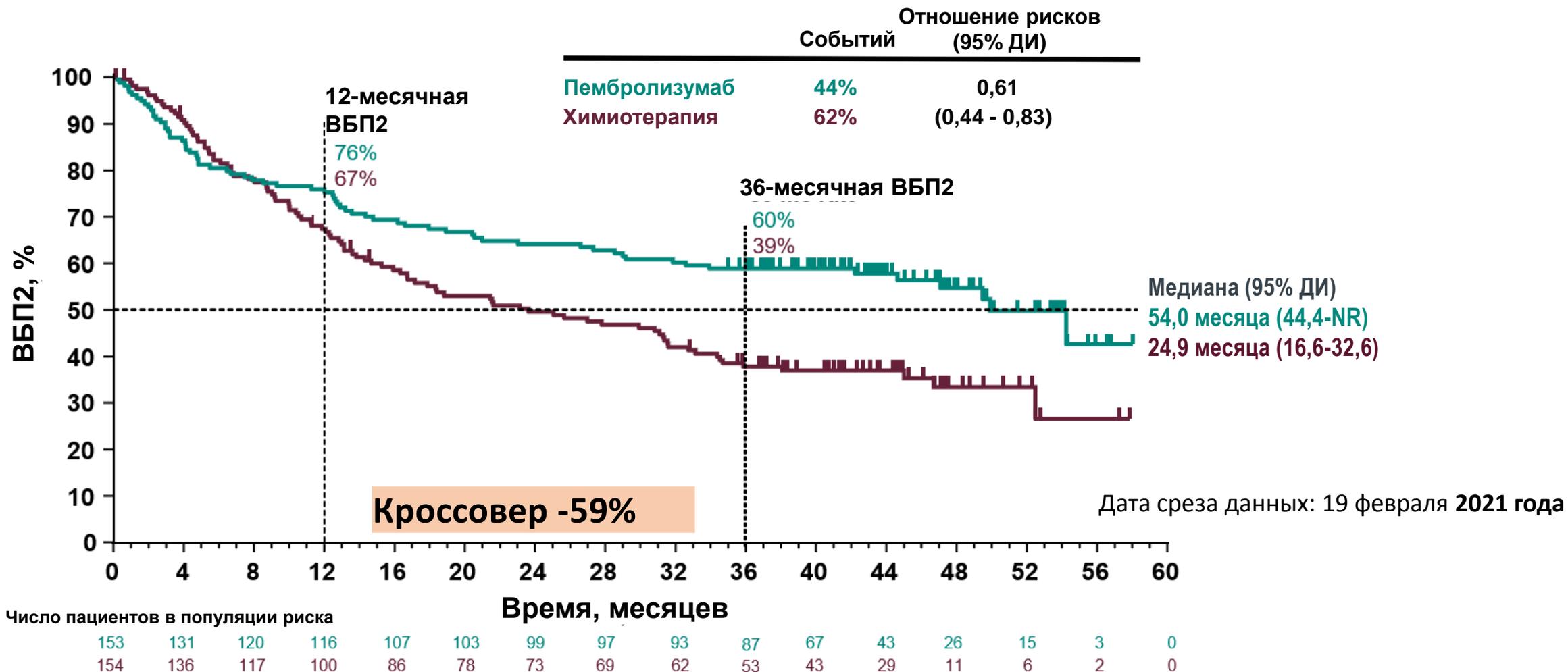
# Keynote 177: Выживаемость без прогрессирования в основных подгруппах



NA, North America; Data cut-off: 19Feb2020.

# Обновлённые данные ВБП 2

Время от рандомизации до прогрессирования на следующей линии терапии или до смерти по любой причине

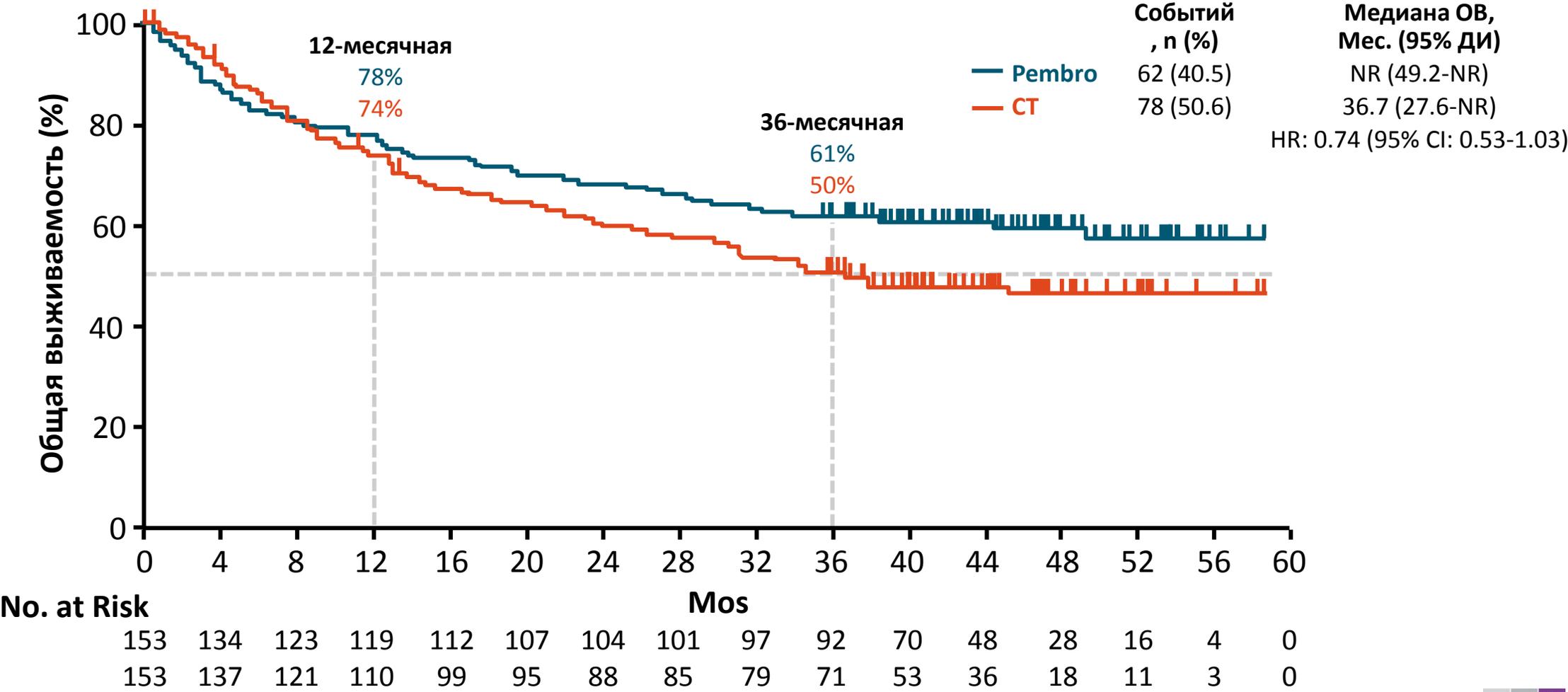


NR = не достигнута

Andre et al. Материал представлен на ASCO 2021

# KEYNOTE-177: Финальные данные общей выживаемости

## Дата среза данных: 19 февраля 2021 года



André. ASCO 2021. Abstr 3500. Reproduced with permission.

# KEYNOTE-177: Противоопухолевый ответ

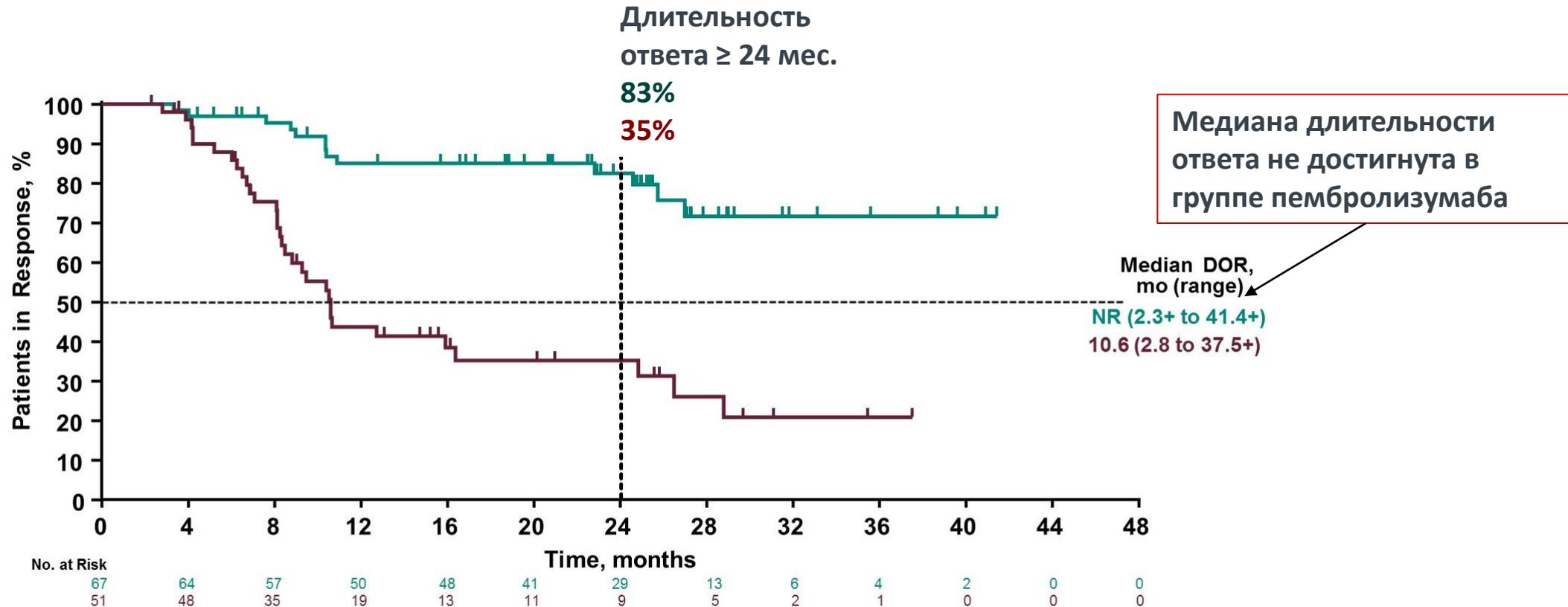
## Дата среза данных: 19 февраля 2020 года

	Пембролизумаб N = 153	Химиотерапия N = 154
<b>ЧОО, n (%)</b> 95% ДИ	<b>67 (43,8)</b> 35,8-52,0	<b>51 (33,1)</b> 25,8-41,1
<b>Наилучший общий ответ, n (%)</b>		
Полный ответ	17 (11,1)	6 (3,9)
Частичный ответ	50 (32,7)	45 (29,2)
Стабилизация заболевания	32 (20,9)	65 (42,2)
Прогрессирование заболевания	45 (29,4)	19 (12,3)
Не подлежит оценке или оценка не проводилась	9 (5,9)	19 (12,3)
<b>Медиана времени до ответа (разброс), месяцев</b>	2,2 (1,8-18,8)	2,1 (1,7-24,9)
<b>Медиана длительности ответа (разброс), месяцев</b>	Не достигнута (от 2,3+ до 41,4+)	10,6 (от 2,8 до 37,5+)
Длительность ответа $\geq 24$ месяцев, %	82,6	35,3

Оценка ответа по RECIST 1.1, оцененная BICR.

# Keynote 177: Длительность ответа

Объективный ответ на терапии пембролизумабом составил 43,8% vs 33,1% на х/т. Более 83% пациентов, получавших пембролизумаб сохраняют ответ,, по сравнению всего с 35% пациентов, получавших х/терапию.



# KEYNOTE-177: Нежелательные явления (НЯ) у всех пациентов, получивших лечение

	Пембролизумаб N = 153		Химиотерапия N = 143	
Все НЯ	97 %		99 %	
Связанные с терапией	80 %		99 %	
≥ 3 степень тяжести	22 %		66 %	
Смерть	0		1 % <sup>a</sup>	
Прекращение лечения	10 %		6 %	
Частота ≥ 20 % <sup>b</sup> в любой группе	Все	≥ 3 степени	Все	≥ 3 степени
Диарея	25 %	2 %	52 %	10 %
Повышенная утомляемость	21 %	2 %	44 %	9 %
Тошнота	12 %	0	55 %	2 %
Стоматит	5 %	0	30 %	4 %
Алопеция	3 %	0	20 %	0
Рвота	3 %	0	28 %	4 %
Нейтропения	0	0	21 %	15 %
Периферическая нейропатия	0	0	20 %	2 %

↓ 44%

<sup>a</sup>Одно явление перфорации кишечника 5 степени тяжести; <sup>b</sup>Нежелательные явления, связанные с терапией; Дата прекращения сбора данных: 19 февраля 2020 г.

# KEYNOTE-177: Иммуноопосредованные нежелательные явления и инфузионные реакции

	Пембролизумаб N = 153		Химиотерапия N = 143	
Все	31%		13 %	
≥ 3 степень тяжести	9 %		2 %	
Прекращение лечения	7 %		0	
Смерть	0		0	
Частота >0 %	Все	≥ 3 степени	Все	≥ 3 степени
Гипотиреоз	12 %	0	2 %	0
Колит	7 %	3 %	0	0
Гипертиреоз	4 %	0	0	0
Пневмонит	4 %	0	1 %	0
Гепатит	3 %	3 %	0	0
Инфузионные реакции	2 %	0	8 %	1 %
Гипофизит	1 %	0	0	0
Миокардит	0	0	1 %	0
Миозит	1 %	0	0	0
Нефрит	1 %	0	0	0
Панкреатит	1 %	1 %	0	0
Тяжелые кожные реакции	1 %	1 %	1 %	1 %
Тиреоидит	1 %	0	0	0
Сахарный диабет 1 типа	1 %	1 %	0	0

# Keynote 177: Выводы и заключение

- Пембролизумаб в первой линии терапии пациентов с метастатическим колоректальным раком с MSI-H/dMMR продемонстрировал **клинически значимое и статистически достоверное преимущество в выживаемости без прогрессирования** в сравнении с х/терапией:
  - медиана ВБП 16,5 vs 8,2 мес.
  - HR 0,60 ( ДИ 0,45 – 0,80; p= 0,0002
  - мес. ВБП : 48,3% vs 18,6%
- Ответы на терапию были более длительными на пембролизумаб в сравнении с х/терапией
  - Объективный ответ 43,8% vs 33,1% (p=0,0275)
  - Медиана длительности ответа не достигнута vs 10,6 мес.
- Меньшее число побочных эффектов при терапии пембролизумабом и лучшее качество жизни
  - Меньшая частота побочных эффектов  $\geq 3$  степени (22% vs 66%)
- **Пембролизумаб стал новым стандартом терапии в 1-й линии терапии пациентов с MSI-H/dMMR колорекстальным раком**

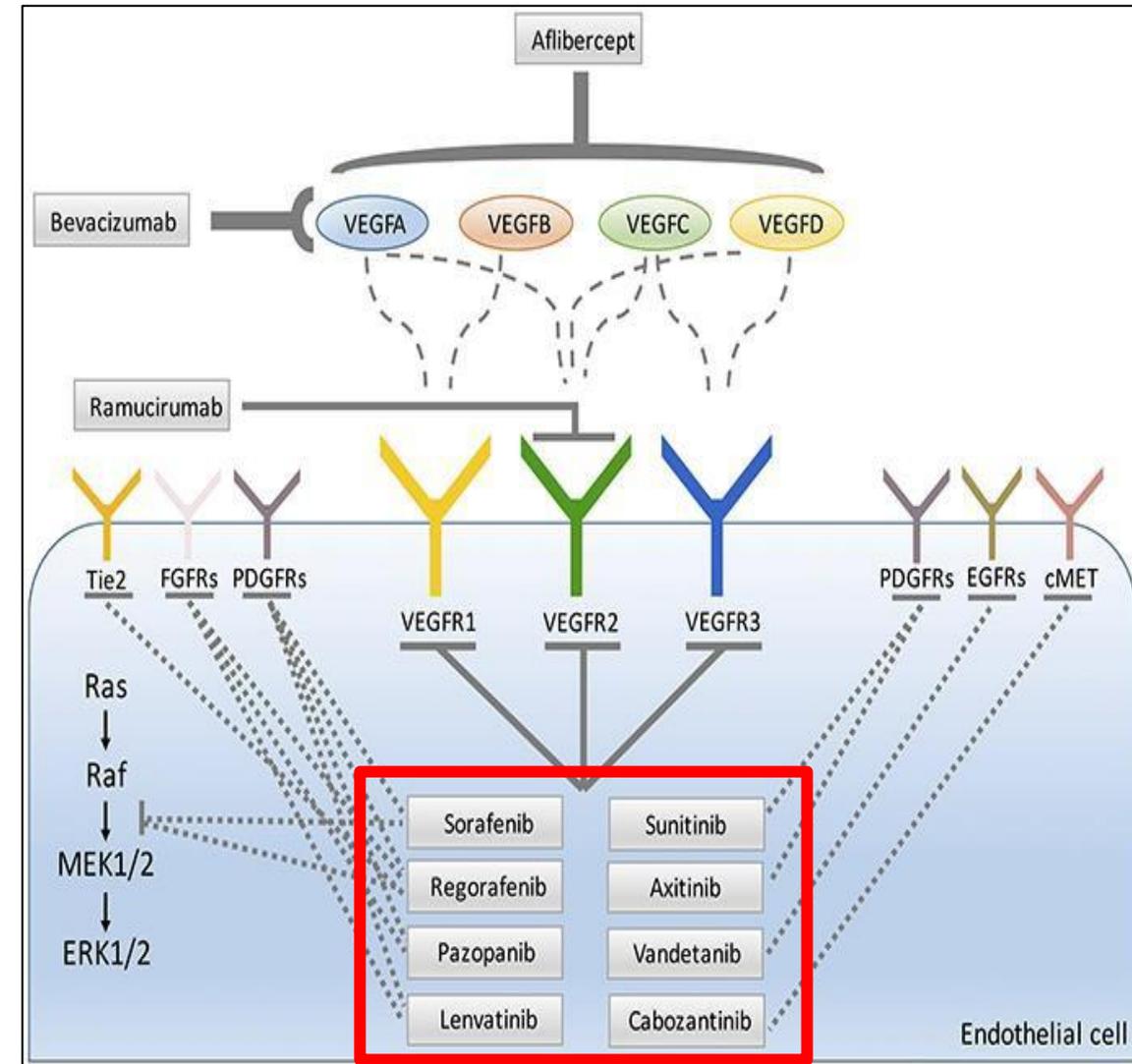
## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ЛЕКАРСТВЕННОМУ ЛЕЧЕНИЮ РАКА ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И РЕКТОСИГМОИДНОГО СОЕДИНЕНИЯ/РАК ПРЯМОЙ КИШКИ

- При микросателлитной нестабильности высокого уровня в 1-й линии возможно назначение пембролизумаба в монорежиме или комбинации ипилимумаба с ниволумабом. У пациентов с мутацией в генах RAS пембролизумаб в монорежиме показал меньшую эффективность в 1-й линии в сравнении с пациентами без мутаций; при применении схемы ипилимумаба с ниволумабом данных тенденций отмечено не было. С учетом возможного риска раннего прогрессирования при применении монотерапии анти-PD-1-антителами при раке толстой кишки у **пациентов с большим объемом опухолевого поражения возможно рассмотреть назначение комбинации режима FOLFOX /XELOX с пембролизумабом.**
- Во 2-й и последующих линиях терапии при наличии в опухоли MSI-H возможно назначение монотерапии анти-PD-1-антителами — ниволумабом или пембролизумабом в монорежиме или комбинацией ниволумаба и ипилимумаба. Последний вариант характеризуется большей частотой достижения объективного ответа.

**Комбинация ингибитора PD-1 и ингибитора VEGFR в 1 линии  
лечения мПКР: научное обоснование**

# Анти-ангиогенные препараты занимают лидирующие позиции в лечении распространенного ПКР

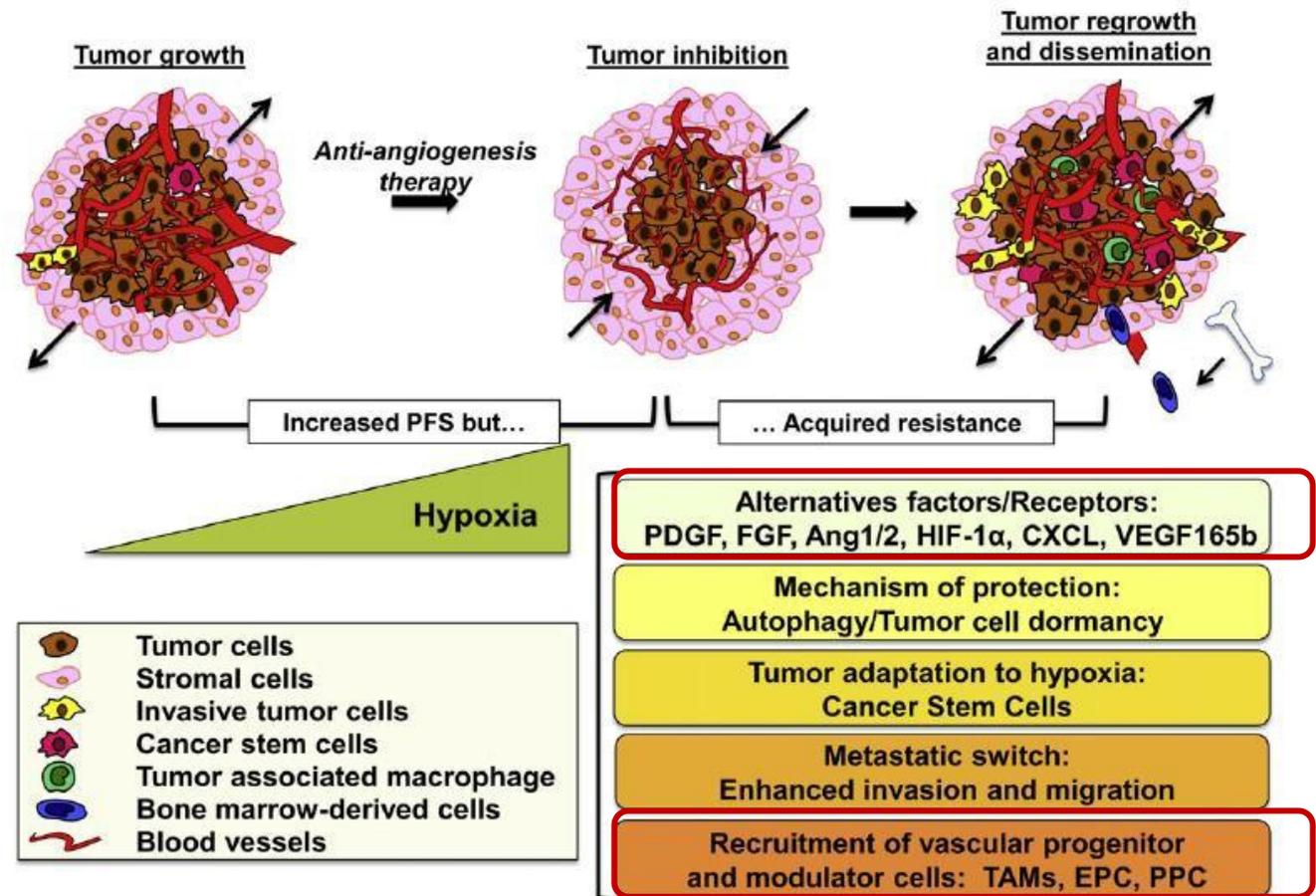
- Сигнальный путь VEGF/VEGFR является основным регулятором ангиогенеза
- Ингибиторы тирозинкиназ (ИТК) VEGFR демонстрируют эффективность в терапии светлоклеточного ПКР
  - ЧОО – до 47%<sup>1</sup>
  - Доказанное увеличение ВБП в сравнительных исследованиях<sup>1,2</sup>



1. Motzer RJ, et al. *J Clin Oncol*. 2009  
2. Sternberg CN, et al. *J Clin Oncol*. 2010

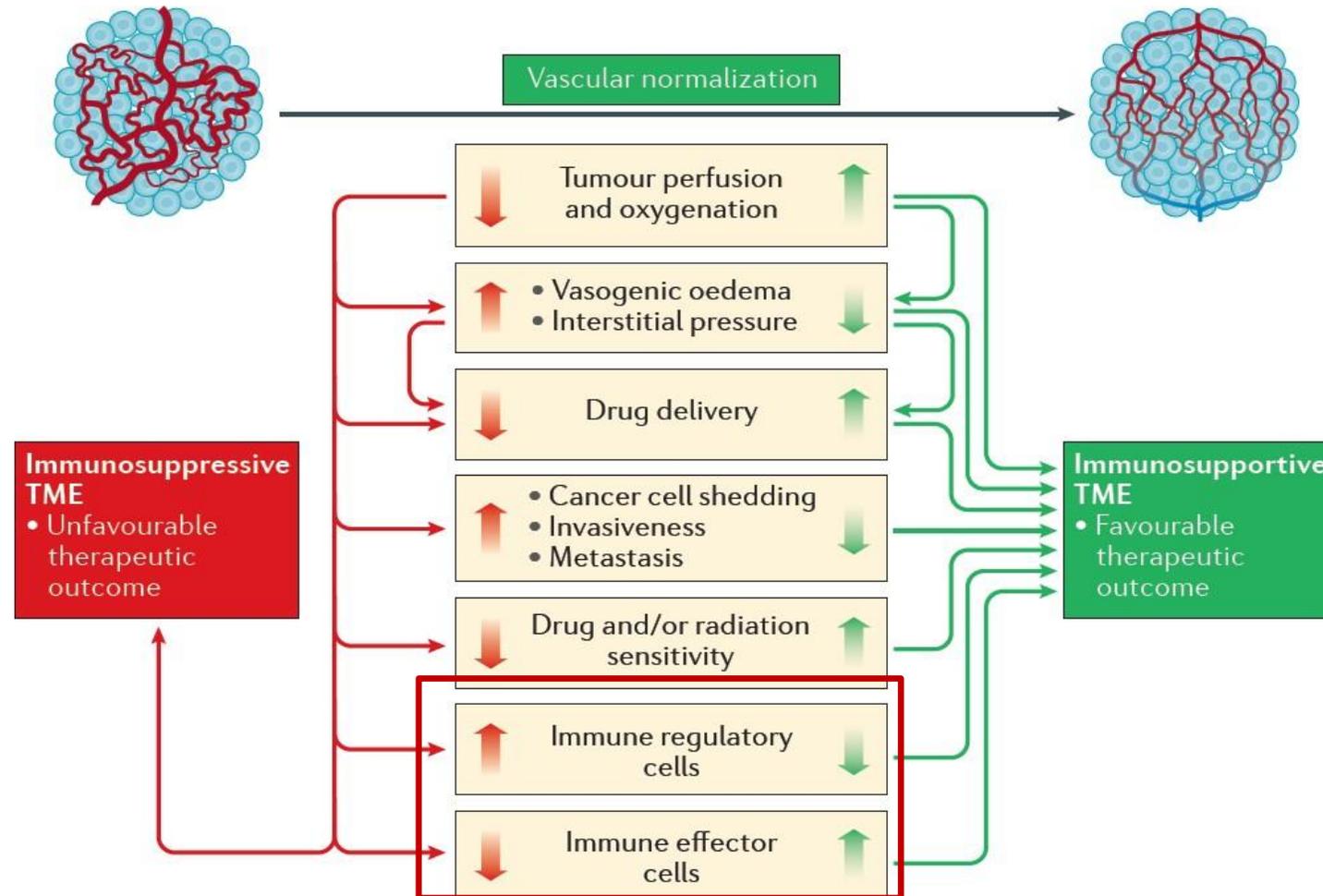
# Приобретенная резистентность к препаратам анти-ангиогенной терапии

- Несмотря на изначальный ответ на терапию ингибиторами тирозинкиназ, в подавляющем большинстве случаев отмечается прогрессирование ПКР:
  - Медиана ВБП <1 года<sup>1,2</sup>



1. Motzer RJ, et al. J Clin Oncol. 2009
2. Sternberg CN, et al. J Clin Oncol. 2010
3. Giuliano & Pagès Biochimie 2013

# Антиангиогенная терапия может «перепрограммировать» иммуносупрессивное опухолевое микроокружение на «иммуноподдерживающее»



TME – опухолевое микроокружение

Fukumura, Dai, et al. Nat Rev Clin Oncol. 2018 May; 15(5): 325–340.

# Патогенетическое обоснование комбинированного применения ингибитора PD-1 и ингибитора тирозинкиназ (резюме)

- Ангиогенез играет ведущую роль в обеспечении жизнедеятельности опухолевых клеток при ПКР
- Ингибиторы тирозинкиназ VEGFR высокоэффективны при лечении распространенного ПКР, но при их применении повышается уровень экспрессии PD-L1 и PD-L2
- Доказано значение экспрессии PD-L1 и PD-L2 как негативного фактора прогноза и негативного предиктора ответа на терапию ИТК
- Экспрессия лигандов PD-L1 и PD-L2 ассоциирована с васкулярной инвазией опухоли и более высоким уровнем VEGF
- Клетки ПКР и микроокружения выделяют цитокины (в том числе – VEGF), способствующие увеличению числа иммунных клеток-супрессоров и снижению числа цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ) (оказывают иммуносупрессивное действие)
- Антиангиогенные препараты уменьшают содержание в опухоли клеток-супрессоров и способствуют увеличению числа цитотоксических Т-лимфоцитов

# KEYNOTE-426: дизайн исследования

Вновь диагностированный или рецидивный светлоклеточный ПКР IV ст.

- Отсутствие системной терапии
- Статус по Карновскому  $\geq 70$
- Измеримые очаги по критериям RECIST v1.1
- Наличие образца опухоли для биомаркерного анализа
- Адекватная функция органов

## Факторы стратификации:

- Группа риска по IMDC (благоприятный vs промежуточный vs плохой)
- Географический регион (Северная Америка vs Западная Европа vs остальные страны)

Пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели –  
до 35 введений

+

Акситиниб 5 мг 2 раза в день

Сунитиниб 50 мг 1 раз в день в режиме:  
4 недели приема, 2 недели перерыва

## Цели исследования

- Первичные: общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования (ВБП)
- Вторичные: ЧОО
- Другие вторичные: длительность ответа (DOR), безопасность и переносимость

## KEYNOTE-426: исходные характеристики пациентов

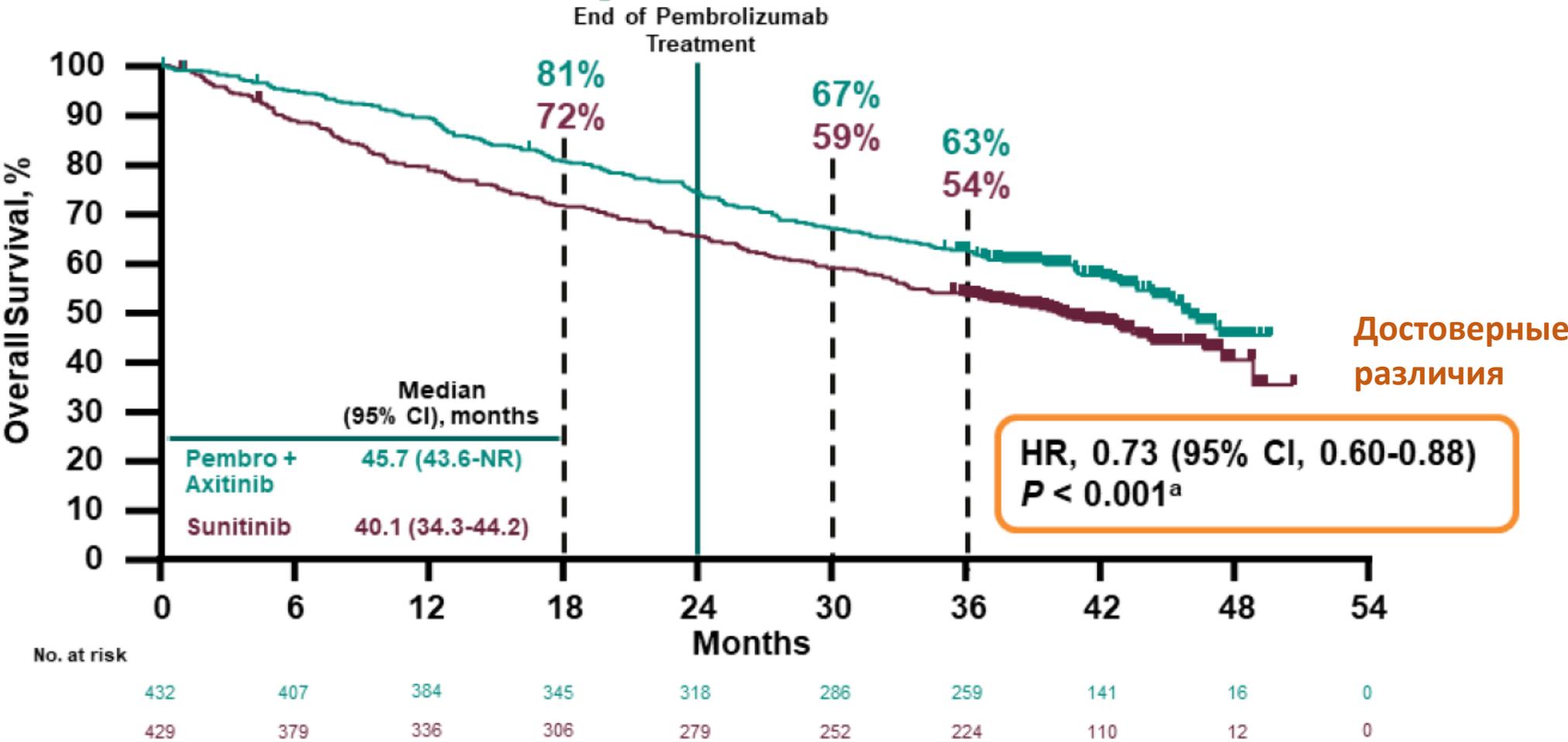
Характеристика, n(%)	Пембролизумаб + акситиниб N = 432	Сунитиниб N = 429
Возраст, медиана (диапазон), лет	62 (30-89)	61 (26-90)
Мужчины	308 (71,3)	320 (74,6)
<b>Категория риска IMDC, n (%)</b>		
Низкий	138 (31,9)	131 (30,5)
Промежуточный	238 (55,1)	246 (57,3)
Высокий	56 (13,0)	52 (12,1)
<b>Регион включения в исследование</b>		
Северная Америка	104 (24,1)	103 (24,0)
Западная Европа	106 (24,5)	104 (24,2)
Остальные регионы мира	222 (51,4)	222 (51,7)
PD-L1, CPS $\geq 1$ , n/N с подлежащими оценке данными (%)	243/410 (59,3)	254/412 (61,7)
Саркоматоидные характеристики, n/N с известным статусом (%)	51/285 (17,9)	54/293 (18,4)
$\geq 2$ пораженных метастазами органов	315 (72,9)	331 (77,2)
Предшествующая нефрэктомия	357 (82,6)	358 (83,4)
Предшествующая лучевая терапия	41 (9,5)	40 (9,3)

Дата прекращения учета данных в базе данных: 24 августа 2018 г.

## KEYNOTE-426: эффективность

- В первом промежуточном анализе KEYNOTE-426 (NCT02853331) комбинация пембролизумаб + акситиниб продемонстрировала статистически значимое улучшение по сравнению с сунитинибом в первой линии при метастатическом ПКР:<sup>1</sup>
  - ОВ: HR, 0.53 (95% CI, 0.38 to 0.74);  $P < 0.0001$
  - ВБП: HR, 0.69 (95% CI, 0.57 to 0.84);  $P < 0.001$
  - ЧОО: 59.3% vs 35.7%;  $P < 0.001$
- На **ASCO-2021** были представлены обновленные данные об эффективности и безопасности исследования KEYNOTE-426 с минимальным последующим наблюдением 23 месяца

# KEYNOTE-426: Общая выживаемость, вся популяция



<sup>a</sup>because superiority of pembrolizumab + axitinib was shown at the first interim analysis, no alpha was allocated to OS; only nominal P-values are reported. Data cutoff: January 11, 2021

## KEYNOTE-426: Последующая противоопухолевая терапия у пациентов, завершивших лечение в рамках исследования

n/N (%)	Pembrolizumab + Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429
Терапия прекращена	349/432 (81.4)	385/429 (90.6)
Любая последующая терапия	204/349 (58.4)	281/385 (73.0)
Вариант последующей терапии		
Любой ингибитор PD-1/PD-L1	44/204 (21.6)	209/281 (74.4) !
Любая анти-VEGF/VEGFR терапия	180/204 (88.2)	193/281 (68.7)
Другая терапия	66/204 (32.4)	64/281 (22.8)

# KEYNOTE-426: Показатели эффективности в группах риска IMDC

Parameter	Все пациенты		Благоприятный прогноз		Промежут./неблагоприят. прогноз	
	ITT		Favorable Risk		Intermediate/Poor Risk	
	Pembro + Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembro + Axitinib n = 138	Sunitinib n = 131	Pembro + Axitinib n = 294	Sunitinib n = 298
<b>OS, HR (95% CI)</b>	<b>0.73 (0.60-0.88)</b>		<b>1.17 (0.76-1.80)</b>		<b>0.64 (0.52-0.80)</b>	
42-month rate, %	57.5	48.5	72.3	73.0	50.6	37.6
PFS, HR (95% CI)	0.68 (0.58-0.80)		0.76 (0.56-1.03)		0.67 (0.55-0.81)	
Median, months	15.7	11.1	20.7	17.8	13.8	8.2
ORR, %	60.4	39.6	68.8	50.4	56.5	34.9
CR, %	10.0	3.5	11.6	6.1	9.2	2.3
PR, %	50.5	36.1	57.2	44.3	47.3	32.6

Общая выживаемость

Data cutoff: January 11, 2021.

# KEYNOTE-426: Показатели эффективности в группах риска IMDC

Parameter	Все пациенты		Благоприятный прогноз		Промежут./неблагоприят. прогноз	
	ITT		Favorable Risk		Intermediate/Poor Risk	
	Pembro + Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembro + Axitinib n = 138	Sunitinib n = 131	Pembro + Axitinib n = 294	Sunitinib n = 298
OS, HR (95% CI)	0.73 (0.60-0.88)		1.17 (0.76-1.80)		0.64 (0.52-0.80)	
42-month rate, %	57.5	48.5	72.3	73.0	50.6	37.6
<b>PFS, HR (95% CI)</b>	<b>0.68 (0.58-0.80)</b>		<b>0.76 (0.56-1.03)</b>		<b>0.67 (0.55-0.81)</b>	
Median, months	15.7	11.1	20.7	17.8	13.8	8.2
ORR, %	60.4	39.6	68.8	50.4	56.5	34.9
CR, %	10.0	3.5	11.6	6.1	9.2	2.3
PR, %	50.5	36.1	57.2	44.3	47.3	32.6

Выживаемость без прогрессирования

Data cutoff: January 11, 2021.

Rini B, et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500).

# KEYNOTE-426: Показатели эффективности в группах риска IMDC

Parameter	Все пациенты		Благоприятный прогноз		Промежут./неблагоприят. прогноз	
	ITT		Favorable Risk		Intermediate/Poor Risk	
	Pembro + Axitinib n = 432	Sunitinib n = 429	Pembro + Axitinib n = 138	Sunitinib n = 131	Pembro + Axitinib n = 294	Sunitinib n = 298
OS, HR (95% CI)	0.73 (0.60-0.88)		1.17 (0.76-1.80)		0.64 (0.52-0.80)	
42-month rate, %	57.5	48.5	72.3	73.0	50.6	37.6
PFS, HR (95% CI)	0.68 (0.58-0.80)		0.76 (0.56-1.03)		0.67 (0.55-0.81)	
Median, months	15.7	11.1	20.7	17.8	13.8	8.2
<b>ORR, %</b>	<b>60.4</b>	<b>39.6</b>	<b>68.8</b>	<b>50.4</b>	<b>56.5</b>	<b>34.9</b>
CR, %	10.0	3.5	11.6	6.1	9.2	2.3
PR, %	50.5	36.1	57.2	44.3	47.3	32.6

Частота объективных ответов

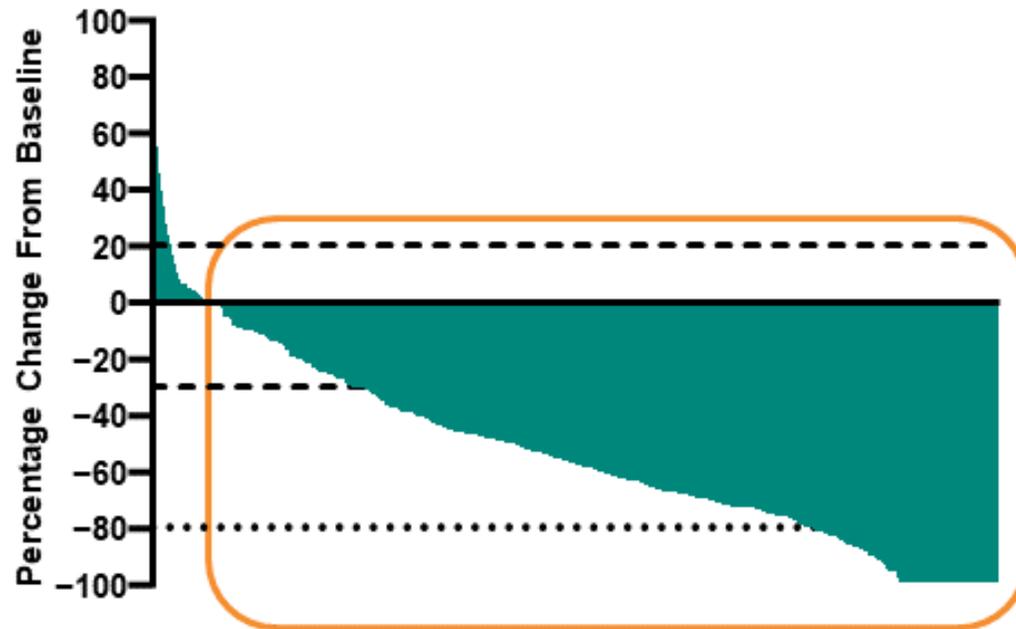
Data cutoff: January 11, 2021.

Rini B, et al. J Clin Oncol 39, 2021 (suppl 15; abstr 4500).

# KEYNOTE-426: Изменение размеров целевых очагов по сравнению с базовым

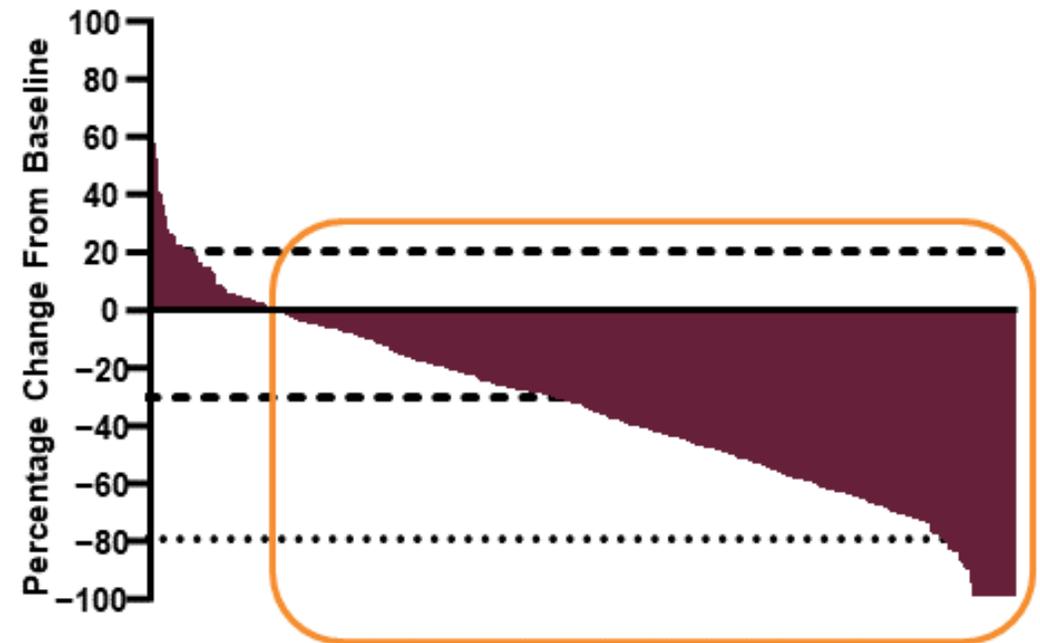
## Pembrolizumab + Axitinib

- 94% of patients experienced any reduction in tumor burden



## Sunitinib

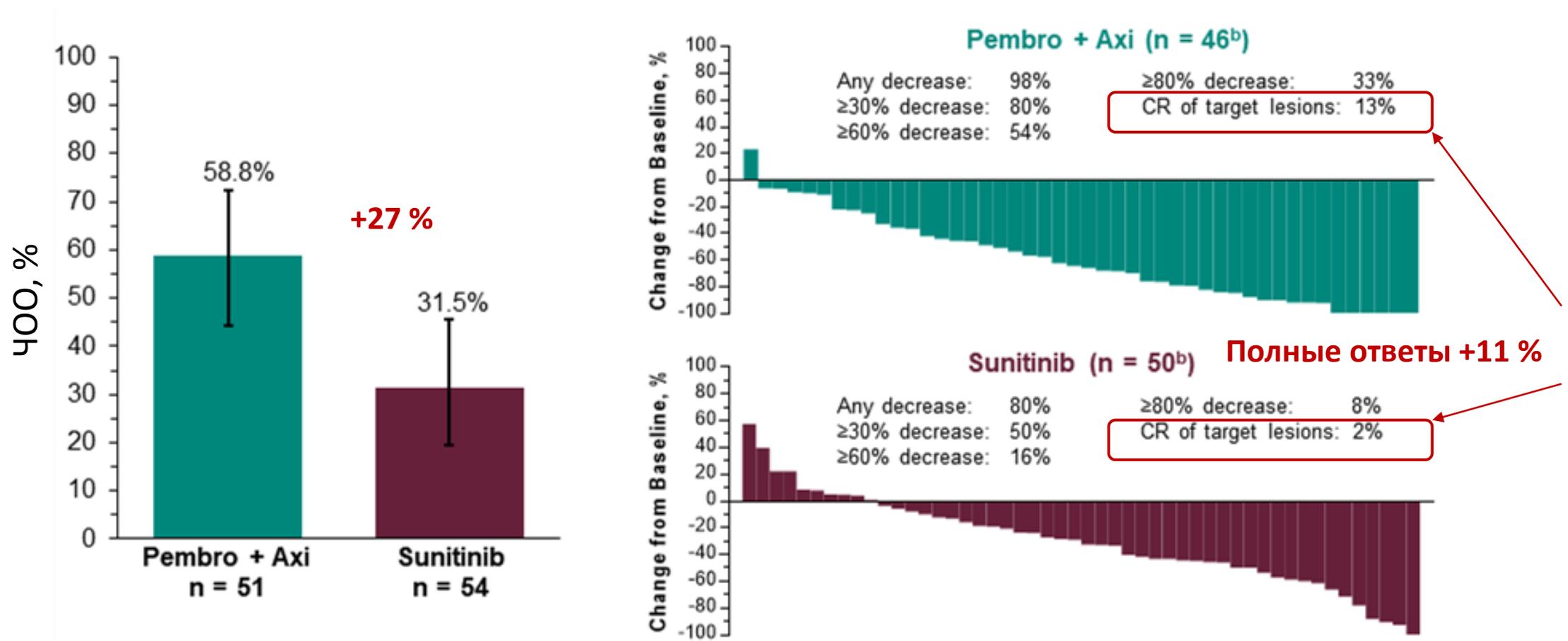
- 86% of patients experienced reduction in tumor burden



Patients with measurable disease at baseline and  $\geq 1$  postbaseline measurement. Data cutoff: January 6, 2020.

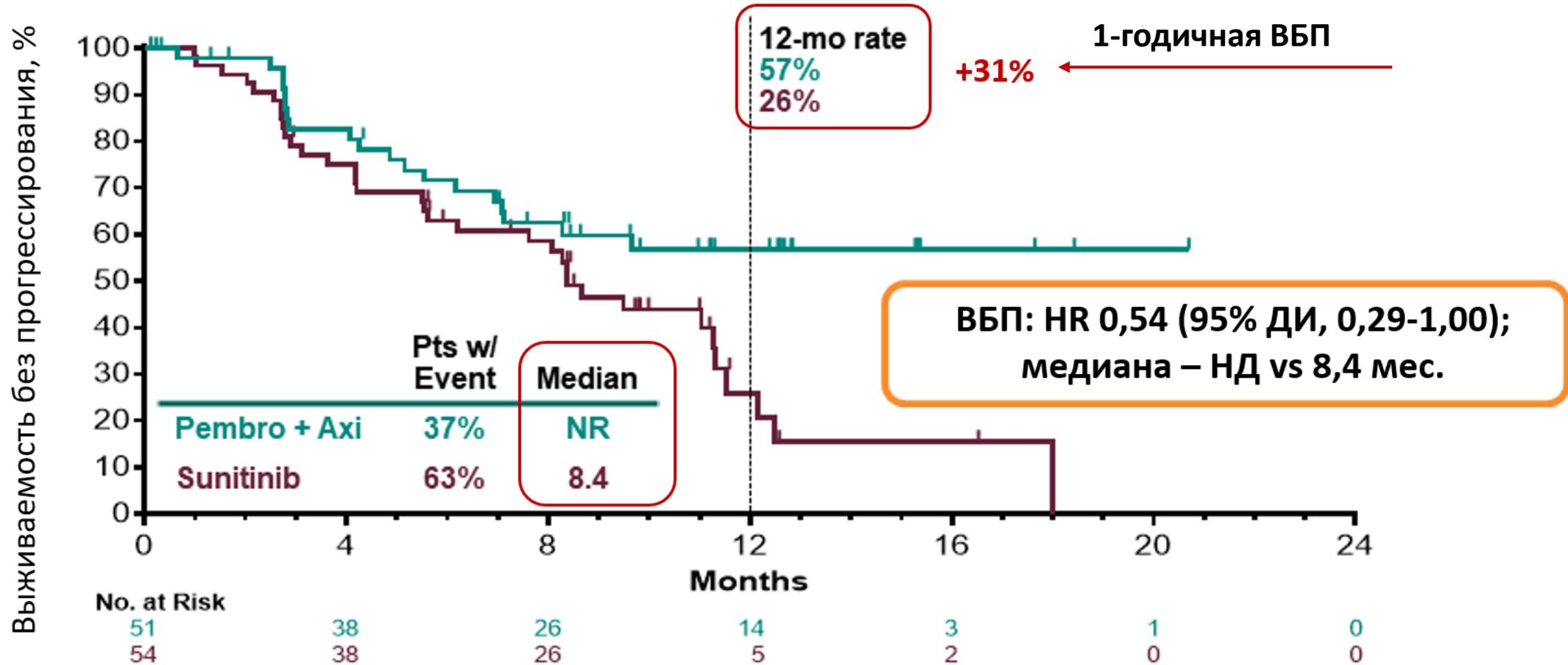
**Уменьшение опухолевой нагрузки наблюдается чаще на комбинированной терапии пембро+акси**  
**Более «глубокие» ответы – на комбинированной терапии**

# KEYNOTE-426: Число объективных ответов и их характеристика у пациентов с саркоматоидным подтипом\* ПКР



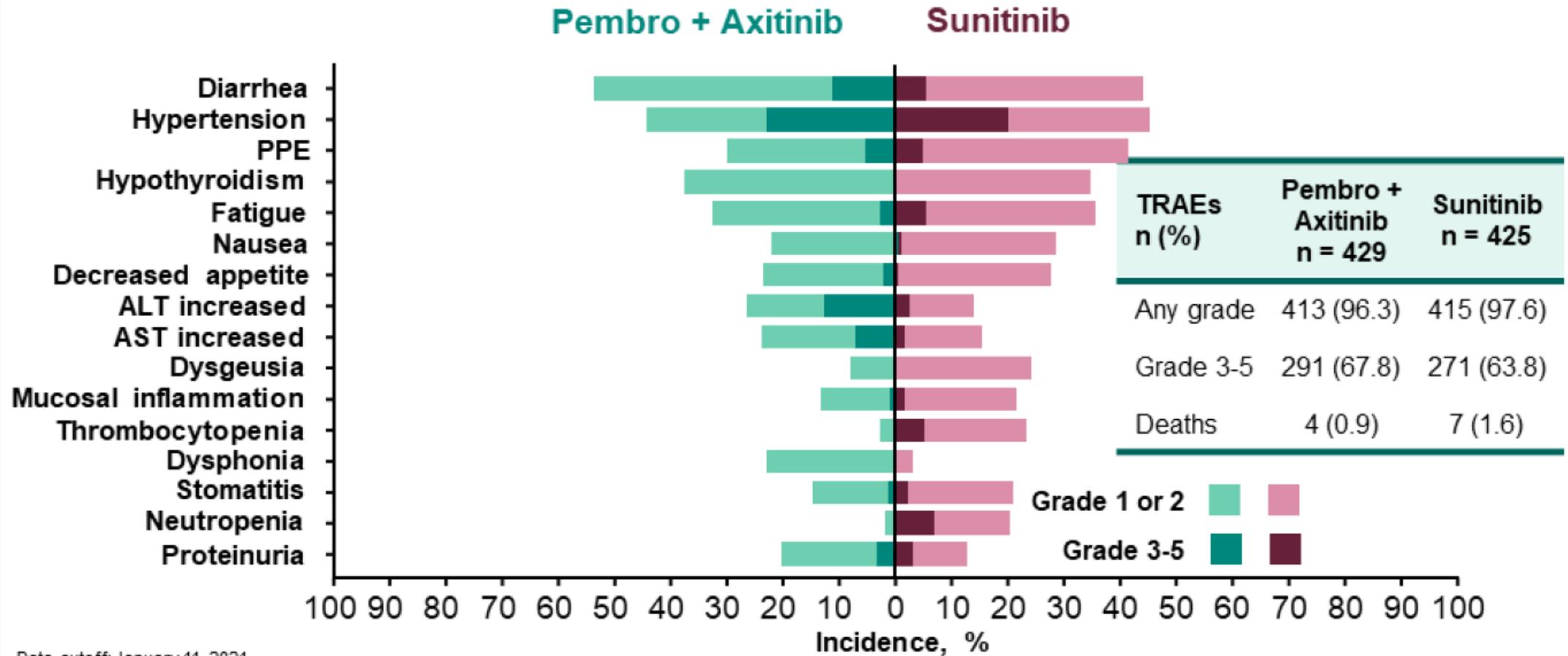
\* Саркоматоидный вариант ПКР имеет агрессивное течение и определяет плохой прогноз на таргетной терапии (медиана ОВ - 8 [7.2 – 8.8] мес., Al-Juhaishi T, Alder L, Paul AK. *Journal of Clinical Oncology* 36, no. 15\_suppl)

# KEYNOTE-426: Выживаемость без прогрессирования у пациентов с саркоматоидным подтипом ПКР

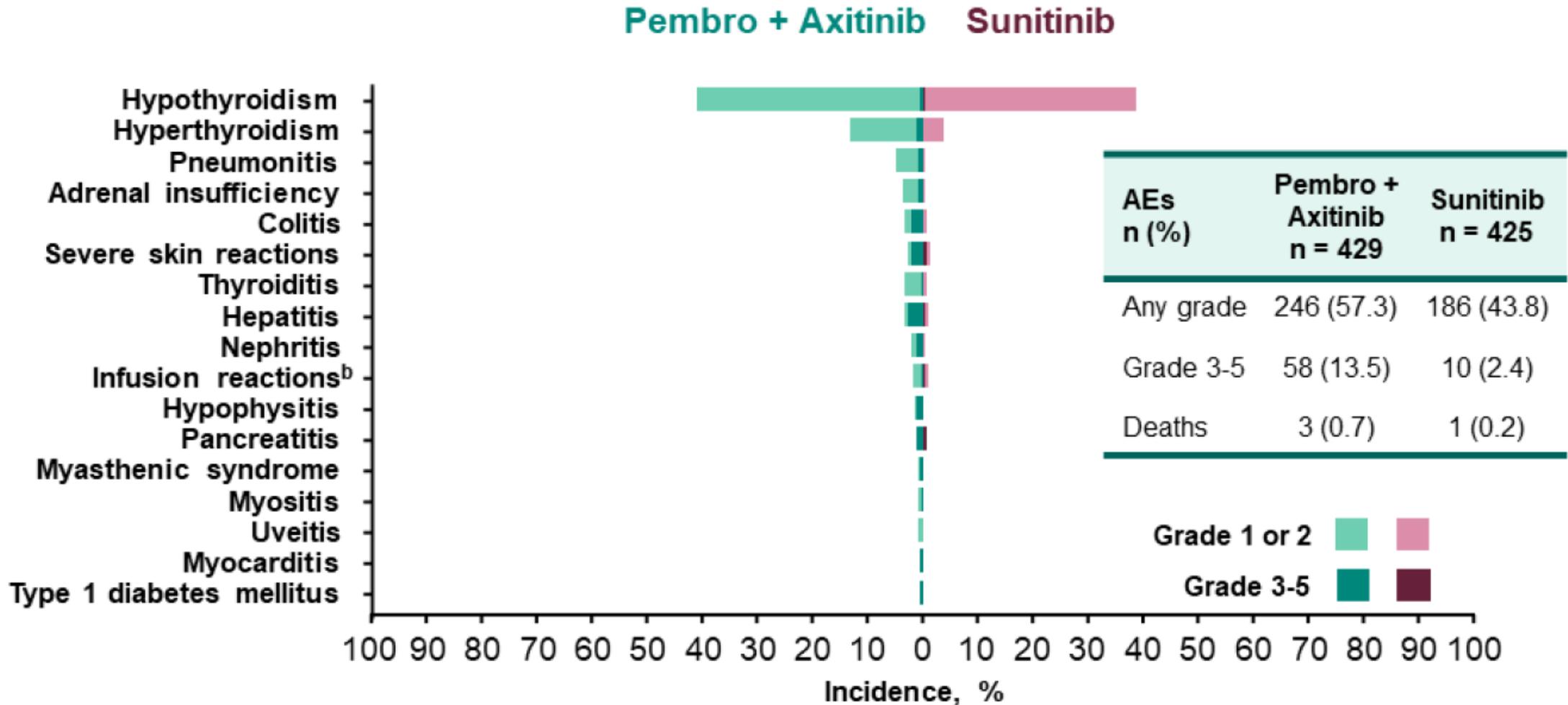


**ОВ: HR 0.58 (95% ДИ, 0,21-1,59); медиана не достигнута**

# KEYNOTE-426: Нежелательные явления, обусловленные терапией, с встречаемостью ≥ 20%



# KEYNOTE-426: Нежелательные явления особого интереса



<sup>a</sup>Events are based on a list of terms specified by the sponsor. <sup>b</sup>Includes anaphylactic reaction, drug hypersensitivity, hypersensitivity, and infusion-related reaction. Data cutoff: January 11, 2021.

# KEYNOTE-426: Заключение (Финальный анализ)

- Представлены долгосрочные результаты исследования KN-426 при медиане наблюдения 42.8 месяца
- Комбинация пембро+акси продолжает демонстрировать клинически значимое улучшение показателей эффективности по сравнению с сунитинибом при лечении пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР, ранее не получавших лечение.
- ОВ: HR, 0,73; P <0,001; 3-годичная ОВ - 63% и 54% соответственно
- ВБП: HR, 0,68; P <0,001; 24-мес. ВБП - 29% и 15% соответственно
- ЧОО: 60% и 40%; p <0,0001
- ПО: 10% и 3.5% соответственно
- Профиль безопасности, оцениваемый по частоте возникновения НЯ, был сопоставим в сравниваемых группах. Никаких новых сигналов в отношении безопасности не наблюдалось.
- **Полученные при длительном наблюдении результаты продолжают поддерживать комбинацию пембролизумаба и акситиниба в качестве стандартной терапии 1-й линии у пациентов с распространенным светлоклеточным ПКР**

# Клинические рекомендации АОР. Рак паренхимы почки (2021)

## Алгоритм выбора режима лекарственной терапии у пациентов с сПКР

Предшествующее лечение	Группа прогноза	Режимы предпочтения	Альтернативные режимы	У отдельных пациентов
Не было	Хороший	<b>Пембролизумаб + акситиниб</b> Пазопаниб Сунитиниб	Бевацизумаб + ИФН-α	
	Промежуточный	<b>Пембролизумаб + акситиниб</b> Ниволумаб + ипилимумаб	Авелумаб+акситиниб Кабозантиниб	
	Плохой	<b>Пембролизумаб + акситиниб</b> Ниволумаб + ипилимумаб	Авелумаб+акситиниб Кабозантиниб Темсиролимус	
Антиангиогенная	Все	Ниволумаб Кабозантиниб	Ленватиниб + эверолимус Акситиниб	Эверолимус Сунитиниб Пазопаниб
Иммунотерпия цитокинами	Все	Акситиниб Пазопаниб	Сунитиниб	Сорафениб



### PRINCIPLES OF SYSTEMIC THERAPY FOR RELAPSE OR STAGE IV DISEASE

FIRST-LINE THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY			
Risk	Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
Favorable <sup>a</sup>  Благоприят.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>• Cabozantinib (category 2B)</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Active surveillance<sup>c</sup></li> <li>• Axitinib (category 2B)</li> <li>• High-dose IL-2<sup>d</sup> (category 2B)</li> </ul>
Poor/ intermediate <sup>a</sup> Промежут./ Плохой	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup> (category 1)</li> <li>• Cabozantinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib + avelumab<sup>b</sup></li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib (category 2B)</li> <li>• High-dose IL-2<sup>d</sup> (category 3)</li> <li>• Temsirolimus<sup>e</sup> (category 3)</li> </ul>

SUBSEQUENT THERAPY FOR CLEAR CELL HISTOLOGY		
Preferred Regimens	Other Recommended Regimens	Useful in Certain Circumstances
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cabozantinib (category 1)</li> <li>• Lenvatinib + everolimus (category 1)</li> <li>• Nivolumab<sup>b</sup> (category 1)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Axitinib (category 1)</li> <li>• Axitinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>• Cabozantinib + nivolumab<sup>b</sup></li> <li>• Ipilimumab + nivolumab<sup>b</sup></li> <li>• Lenvatinib + pembrolizumab<sup>b</sup></li> <li>• Pazopanib</li> <li>• Sunitinib</li> <li>• Tivozanib<sup>g</sup></li> <li>• Axitinib + avelumab<sup>b</sup> (category 3)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Everolimus</li> <li>• Bevacizumab<sup>f</sup> (category 2B)</li> <li>• High-dose IL-2 for selected patients<sup>d</sup> (category 2B)</li> <li>• Sorafenib (category 3)</li> <li>• Temsirolimus<sup>e</sup> (category 2B)</li> </ul>