

DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-86-98



Рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности двух дозировок лenvатиниба – 18 и 24 мг – у пациентов с радиоiodодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы¹

M.S. Brose¹, Yu. Panaseykin², B. Konda³, C. de la Fouchardiere⁴, B.G.M. Hughes⁵, A.G. Gianoukakis⁶, Y.J. Park⁷, I. Romanov⁸, M.K. Krzyzanowska⁹, S. Lebouilleux¹⁰, T.A. Binder¹¹, C. Dutcus¹¹, R. Xie¹², M.H. Taylor¹³

¹Отделение медицинской онкологии Онкологического центра Сидни Киммела, Jefferson Health, Филадельфия, Пенсильвания, США;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии», Обнинск, Россия;

³Отделение медицинской онкологии Комплексного онкологического центра Университета штата Огайо, Колумбус, Огайо, США;

⁴Отделение медицинской онкологии Центра Леона Берара, Лион, Франция;

⁵Отделение онкологической помощи Королевской больницы Брисбена и Женская больница, Университет Квинсленда, Квинсленд, Австралия;

⁶Институт Лундквиста в Медицинском центре Harbor-UCLA, Медицинская школа Дэвида Геффена в Калифорнийском университете, Лос-Анджелес/Торранс, Калифорния, США;

⁷Кафедра внутренних болезней, Медицинский колледж Сеульского национального университета, Сеул, Республика Корея;

⁸Отделение опухолей головы и шеи ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия;

⁹Отделение медицинской онкологии и гематологии, Онкологический центр принцессы Маргарет, Торонто, Онтарио, Канада;

¹⁰Отделение ядерной медицины и эндокринной онкологии, Институт Гюстава Русси, Вильжюиф, Франция;

¹¹Клинические исследования в онкологии, Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США;

¹²Биостатистика, Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США;

¹³Исследовательский институт Эрла А. Чайлса, Институт рака, Портленд, Орегон, США

Контакты: Marcia S. Brose brosem@male.med.upenn.edu

Введение. Ленватиниб является мультикиназным ингибитором, одобренным для лечения радиоiodодрефрактерного дифференцированного рака щитовидной железы (РЙР-ДРЩЖ) в стартовой дозе 24 мг/день. Данное двойное слепое исследование было проведено с целью определения, будет ли использование лenvатиниба в стартовой дозе 18 мг/день наряду со снижением токсичности обеспечивать такую же эффективность, как и его применение в дозе 24 мг/день.

Методы. Пациенты с РЙР-ДРЩЖ были рандомизированы в 2 группы в соответствии с дозировкой лenvатиниба: 24 и 18 мг/день. Первичной конечной точкой эффективности была частота объективного ответа через 24 нед (ЧОО_{24 нед}). Границей эквивалентности было принято значение 0,4. Первичной конечной точкой безопасности была частота тяжелых (III степени тяжести и выше) нежелательных явлений, возникших после начала лечения (НЯП), по состоянию на 24-ю неделю. Опухоли оценивались с помощью Критериев оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1). Нежелательные явления, возникшие после начала лечения, тщательно мониторировались и регистрировались.

Результаты. Частота объективного ответа через 24 нед в группе применения лenvатиниба в дозе 24 мг/сут составила 57,3 % (95 % доверительный интервал (ДИ) 46,1–68,5), в группе применения лenvатиниба в дозе 18 мг/сут – 40,3 % (95 % ДИ 29,3–51,2); отношение шансов (18/24 мг) 0,50 (95 % ДИ 0,26–0,96). К 24-й неделе серьезные НЯП, возникшие после начала лечения, были зафиксированы у 61,3 % пациентов в группе применения лenvатиниба в дозе 24 мг/сут и у 57,1 % в группе применения лenvатиниба в дозе 18 мг/сут. Разница составила –4,2 % (95 % ДИ 19,8–11,4).

¹Публикуется на русском языке с разрешения авторов. Оригинал: Brose M.S., Panaseykin Yu., Konda B. et al. A randomized study of lenvatinib 18 mg vs 24 mg in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. J Clin Endocrinol Metab 2022;107(3):776–87.

Заключение. Использование стартовой дозы левватиниба 18 мг/сут не продемонстрировало эквивалентной эффективности по сравнению с использованием стартовой дозы 24 мг/сут, что подтверждено показателями ЧОО_{24 нед} у пациентов с РЙР-ДРЩЖ. Была выявлена клинически значимая разница в ЧОО_{24 нед}. Профили безопасности 2 дозировок левватиниба были сопоставимыми, клинически значимых различий не наблюдалось. Полученные результаты подтверждают оправданность утвержденной стартовой дозы левватиниба 24 мг/сут у пациентов с РЙР-ДРЩЖ и дальнейшей ее корректировки по мере необходимости.

Ключевые слова: левватиниб, радиойодрефрактерный дифференцированный рак щитовидной железы, ингибитор тирозинкиназ, стартовая доза

Для цитирования: Brose M.S., Panaseykin Yu., Konda B. и др. Рандомизированное исследование по оценке безопасности и эффективности двух дозировок левватиниба – 18 и 24 мг – у пациентов с радиойодрефрактерным дифференцированным раком щитовидной железы. Опухоли головы и шеи 2022;12(1):86–98. DOI: 10.17650/2222-1468-2022-12-1-86-98.

Введение

Заболеваемость раком щитовидной железы (РЩЖ) в мире по разным оценкам достигает примерно 567 тыс. случаев [1], из них около 95 % приходится на дифференцированный РЩЖ (ДРЩЖ) [2]. Прогноз пациентов с ДРЩЖ обычно благоприятный: примерно 85 % больных излечиваются после комбинации хирургического лечения, радиойодтерапии и блокирования секреции тиреотропного гормона (ТТГ) [3–6]. Однако у пациентов с радиойодрефрактерным ДРЩЖ (РЙР-ДРЩЖ) 5-летняя выживаемость не превышает 10 % [4].

Возможности ограничения роста опухолевых клеток с помощью ингибиторов тирозинкиназ обусловили их применение в лечении РЙР-ДРЩЖ [2]. В частности, сорафениб был одобрен для терапии РЙР-ДРЩЖ на основании ключевого исследования DECISION, в котором медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 5,8 мес у пациентов, получавших плацебо, и 10,8 мес у пациентов, получавших сорафениб. Частота объективного ответа (ЧОО) в группе сорафениба оказалась равной 12,2 % [7]. Левватиниб как один из мультикиназных ингибиторов [8–11] был одобрен для лечения больных с местно-распространенными или метастатическим прогрессирующим РЙР-ДРЩЖ на основании результатов глобального исследования III фазы SELECT, в котором медиана ВБП в группах плацебо и левватиниба составила 3,6 и 18,3 мес соответственно, а ЧОО в группе левватиниба достигла 64,8 % [12, 13]. Однако большинству пациентов, принимавших левватиниб (82,4 %), потребовалась временная отмена препарата, а 67,8 % – пришлось снизить его дозу из-за развития нежелательных явлений (НЯ). Это привело к тому, что средняя доза данного препарата уменьшилась до 17,2 мг/день [12]. Нежелательные явления обусловили полную отмену левватиниба в 14,2 % случаев.

С момента одобрения левватиниба авторы отметили, что некоторые врачи предпочитают его назначать начиная с более низкой дозы из-за опасений возникновения НЯ [14, 15]. Кроме того, у регулирующих органов возникли сомнения относительно того, обеспечит

ли применение более низкой дозы данного препарата эффективность, сопоставимую с применением утвержденной изначально дозы 24 мг/день, а также повысит ли скорректированная доза безопасность среди пациентов с РЙР-ДРЩЖ. Таким образом, **целью** данного **исследования** была оценка безопасности и эффективности стартовой дозы левватиниба 18 мг/день (LEN18) по сравнению с дозой 24 мг/день (LEN24). Чтобы обеспечить непредвзятость врача и пациента, применялся двойной слепой метод при назначении дозировки левватиниба.

Методы

Дизайн исследования. В рамках данного многоцентрового рандомизированного двойного слепого исследования II фазы проводилось сравнение безопасности и эффективности режимов LEN18 и LEN24 в 28-дневных циклах у пациентов с РЙР-ДРЩЖ (NCT02702388). Изначально планировалось выполнить оценку 3 дозировок левватиниба: 14, 20 и 24 мг/день. Однако в последующем было принято решение остановиться на 2 дозировках, что было основано на результатах популяционного исследования фармакокинетики и фармакодинамики данного препарата, где испытывались 7 дозировок, некоторые из них подразумевали постепенное увеличение дозы до 24 мг [16]. В данном исследовании, где использовались смоделированные профили размеров опухоли, было показано, что LEN24 обеспечивал ЧОО к 24-й неделе (ЧОО_{24 нед}) в 50 % случаев, в то время как LEN18 мог обеспечить ЧОО_{24 нед} в 41,5 % случаев, но с улучшенным профилем безопасности (т.е. уменьшением числа пациентов, которым потребовалось снижение дозы из-за развития НЯ). Результаты также указывали на то, что применение стартовой дозы левватиниба 14 мг/день вряд ли сможет обеспечить сопоставимую эффективность, а действие препарата в стартовой дозе 20 мг/день не будет отличаться от действия LEN24 [16]. В связи с этим дизайн исследования пересмотрели (13.02.2017). Пациенты, которые при рандомизации попали в эти группы ($n = 41$), были вскоре исключены из исследования и их данные не учитывались при анализе.

Рандомизация выполнялась централизованно с помощью интерактивной системы голосового ответа и веб-ответа. Пациенты были случайным образом разделены на группы LEN24 и LEN18 в соотношении 1:1 и стратифицированы по возрасту (≤ 65 лет или > 65 лет), а также по соматическому статусу по шкале ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа; 0, 1, или 2). Дозировки распределялись вслепую, так что все больные получали свою дозу препарата в виде комбинации из 4 капсул. Данные рандомизации были строго конфиденциальными, хранились ответственными сотрудниками со стороны спонсора и были доступны только уполномоченным лицам (например, Eisai Global Safety) до момента «расслепления» в соответствии со стандартной операционной процедурой. У пациентов с серьезными НЯ, развившимися в процессе лечения, препарат временно переставали использовать, а также изменяли его дозу в зависимости от степени НЯ. Снижение дозы осуществляли вслепую в соответствии с указаниями врача.

Лечение пациентов, организованное по принципу двойного «ослепления», продолжали до момента прогрессирования заболевания, развития серьезных токсических реакций, запроса о прекращении терапии, отзыва согласия или потери контакта с пациентом. В случае прогрессирования опухоли за больными продолжали наблюдать с целью получения сведений о выживаемости и ВБП после следующей линии терапии вплоть до момента закрытия сбора данных, который фиксировался, когда последний набранный участник завершал обследование через 24 нед после включения в исследование.

Фаза рандомизации в данном исследовании включала в себя периоды лечения и наблюдения. В период лечения пациенты получали ленватиниб перорально в стартовой дозе 24 или 18 мг/день. Корректировку дозы вследствие развития НЯ проводили в соответствии с протоколом исследования. У всех пациентов снижение дозы было пошаговым: в группе LEN24 — до 20, 14, 10 и 8 мг/день, в группе LEN18 — до 14, 10, 8 и 4 мг/день. Период наблюдения начинался с визита пациента в момент завершения лечения и продолжался до его смерти, отзыва согласия или прекращения сбора данных для первичного анализа. Пациенты наблюдались каждые 12 нед (± 1 неделя) в течение всего периода наблюдения, когда проводили сбор данных о выживаемости, ВБП после следующей линии терапии, а также о противоопухолевом лечении.

Пациенты. В исследование были включены пациенты старше 18 лет с соматическим статусом по шкале ECOG ≤ 2 , не получавшие ранее или получившие не более 1 курса таргетной анти-VEGF/VEGFR-терапии, с адекватным функционированием органов и гистологически или цитологически подтвержденным диагнозом

РЙР-ДРЩЖ, у которых зафиксировано прогрессирование заболевания в последние 13 мес до подписания информированного согласия, а также имелась возможность измерить очаги поражения рентгенологическими методами в соответствии с Критериями оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1 (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, RECIST 1.1). Полный список критериев включения в исследование и исключения из него можно найти в соответствующем разделе на сайте www.clinicaltrials.gov (NCT02702388).

Все участники предоставляли письменное информированное согласие на участие в исследовании до прохождения каких-либо манипуляций, связанных с ним. Все процедуры проводились в соответствии с принципами надлежащей клинической практики и Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Конечные точки исследования. Первичной конечной точкой эффективности была ЧОО_{24 нед}, а первичной конечной точкой безопасности — НЯ, возникшие после начала лечения (НЯП), III степени тяжести и выше, зарегистрированные в первые 24 нед после рандомизации. Частота объективного ответа через 24 нед была выбрана в качестве основной конечной точки, поскольку этот показатель лучше прогнозирует ВБП, а также позволяет ограничить размер выборки и длительность исследования без ограничений по накоплению событий. Согласно данным исследования SELECT, выраженный ответ опухоли на ленватиниб у пациентов с РЙР-ДРЩЖ обычно возникает в течение 8 нед [17]. В частности, медиана времени до получения 1-го объективного ответа на терапию составила 2,0 мес (95 % доверительный интервал (ДИ) 1,9–3,5), а к моменту 1-й рентгенологической оценки опухоли через 8 нед наблюдалось быстрое уменьшение ее размера (медиана уменьшения — 25 %). В качестве ключевых вторичных конечных точек были взяты ВБП, безопасность и переносимость лечения. Исследовательские конечные точки включали общую выживаемость (ОВ). Ответ опухоли оценивался исследователем в соответствии с критериями RECIST 1.1. Все НЯ были зарегистрированы в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений, версия v4.03 (Common Terminology Criteria for Adverse Events v4.03).

Статистический анализ. Эффективность анализировали с использованием полной выборки, которая включала всех рандомизированных пациентов. Сравнение ЧОО_{24 нед} групп LEN24 и LEN18 выполняли с использованием одностороннего критерия (α) 0,025, основанного на рассчитанном отношении шансов ЧОО_{24 нед} (18 мг против 24 мг) вместе с его 95 % ДИ с помощью метода Кокрана—Мантеля—Хенцеля и стратификацией по факторам рандомизации. Расчеты проводили с 95 % ДИ и границей эквивалентности 0,4. Общая ЧОО также была проанализирована в рамках

изучения чувствительности в соответствии с тем же подходом для ЧОО_{24 нед.}. Отношения шансов и 95 % ДИ между группами лечения были также проанализированы с помощью форест-плотов по подгруппам, определенным факторами стратификации при рандомизации: возраст (≤ 65 лет против > 65 лет) и статус по шкале ECOG (0 против 1 или 2). Дополнительные подгруппы включали такие факторы, как пол, раса, наличие предшествующих таргетной анти-VEGF-, противоопухолевой лучевой терапии и противоопухолевой фармакотерапии, регион, гистологические особенности опухоли, исходный уровень тиреотропного гормона, исходная масса тела (≤ 60 против > 60 кг).

Наилучший ответ на лечение в виде стабилизации заболевания фиксировался не ранее чем через 7 нед после рандомизации. Длительная стабилизация регистрировалась в случае, если период стабильного заболевания составлял ≥ 23 нед после рандомизации. Показатели контроля заболевания (определяемого как стабилизация + полный ответ + частичный ответ) и клинической пользы (определяемой как полный ответ + частичный ответ + длительная стабилизация) с соответствующими двусторонними 95 % ДИ рассчитывались по группам лечения. Различия в лечении (в %) между группами LEN24 и LEN18 были проанализированы вместе с соответствующими 95 % ДИ на основе нормального приближения.

Продолжительность ответа определяли как время с момента первого задокументированного ответа на терапию до момента задокументированного прогрессирования заболевания или смерти пациента без прогрессирования заболевания. При этом окончание ответа совпадало с датой прогрессирования заболевания или смерти от любой причины, что использовалось как конечная точка ВБП. Наблюдения по продолжительности ответа были цензурированы через 28 дней после окончания лечения. Время до 1-го объективного ответа определялось как время с момента рандомизации до 1-го задокументированного частичного или полного ответа на терапию. Медианы продолжительности ответа и времени до ответа были проанализированы с помощью метода Каплана–Мейера для каждой группы и представлены с двусторонним 95 % ДИ.

Выживаемость без прогрессирования определяли как время с момента рандомизации до момента 1-го задокументированного прогрессирования заболевания или даты смерти пациента в зависимости от того, что произошло раньше. Наблюдения были цензурированы через 28 дней после окончания лечения. Для сравнения ВБП в группах LEN24 и LEN18 использовали стратифицированный логранговый критерий: соматический статус по шкале ECOG и возраст были основанием для стратификации. Для расчета относительного риска (ОР) с 95 % ДИ при сравнении групп использовали метод регрессии Кокса со стратификацией по со-

матическому статусу по шкале ECOG и возрастной группе. Для визуализации результатов строили кривые Каплана–Мейера для каждой группы. Общую выживаемость анализировали аналогично ВБП.

Исследования безопасности лечения проводили с использованием набора соответствующих анализов, куда включали всех рандомизированных пациентов, получивших по крайней мере 1 дозу исследуемого препарата. Для оценки первичной конечной точки по безопасности рассчитывали частоту (количество и процент) тяжелых НЯП (III степени тяжести и выше) по группам в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений, версия v4.03. Разница в процентах между группами была представлена с 95 % ДИ с использованием асимптотического нормального приближения. Все НЯ, серьезные НЯ, результаты лабораторных испытаний, а также другие параметры безопасности и их изменения по сравнению с исходным уровнем анализировались с помощью методов описательной статистики. Рассчитывали время до прерывания лечения вследствие развития НЯ, количество эпизодов снижения дозы и время до 1-го ее снижения.

Результаты

Исходные характеристики пациентов. Основные исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1. Семьдесят пять из 152 участников были случайным образом включены в группу LEN24, а остальные 77 — в группу LEN18. Медиана возраста составила 65,5 года (диапазон 21–92 года). Соматический статус по шкале ECOG был примерно одинаков в 2 группах. В группе LEN18 было больше пациентов, которые ранее получали таргетную анти-VEGF-терапию, чем в группе LEN24: 25 (32,5 %) против 14 (18,7 %) соответственно.

На момент окончания сбора данных (12.12.2019) 43 (57,3 %) пациента группы LEN24 и 35 (45,5 %) пациентов группы LEN18 продолжали лечение; 13 (17,3 %) больных группы LEN24 и 20 (26,0 %) больных группы LEN18 прекратили лечение в связи с прогрессированием заболевания (рис. 1). Равное количество участников в обеих группах прервали лечение: 2 пациента каждой группы отозвали согласие на участие в исследовании, 5 в каждой группе — отказались от лечения (рис. 1).

Эффективность. По состоянию на 24-ю неделю ЧОО в группе LEN24 достигла 57,3 % (95 % ДИ 46,1–68,5), а в группе LEN18 — 40,3 % (95 % ДИ 29,3–51,2) (табл. 2). Разница между группами составила 17,1 % (95 % ДИ –32,7 ... –1,4) (если использовать группу LEN24 в качестве контроля), а отношение шансов — 0,50 (95 % ДИ 0,26–0,96). Нижний предел ДИ для отношения шансов был ниже, чем заданная граница эквивалентности 0,4; следовательно, дозировки LEN18 и LEN24 не являются эквивалентными в плане эффективности.

Таблица 1. Исходные клинико-демографические характеристики пациентов

Параметр	Стартовая дневная доза леватиниба	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
Медиана возраста (диапазон), лет	65,0 (36–92)	66,0 (21–89)
Мужской пол, n (%)	41 (54,7)	37 (48,1)
Статус по шкале ECOG, n (%):		
0	44 (58,7)	45 (58,4)
1	31 (41,3)	29 (37,7)
2	0	3 (3,9)
ТТГ ≤0,5 мкМЕ/мл, n (%)	69 (92,0)	71 (92,2)
Географический регион, n (%):		
Европа	15 (20,0)	27 (35,1)
Северная Америка	36 (48,0)	33 (42,9)
другой ^a	24 (32,0)	17 (22,1)
Подтип ДРЩЖ, n (%):		
папиллярный	63 (84,0)	58 (75,3)
фолликулярный	12 (16,0)	19 (24,7)
Местно-распространенный ДРЩЖ	1 (1,3)	0
Метастатический ДРЩЖ	74 (98,7)	77 (100)
Предшествующая терапия ингибиторами VEGF, n (%):		
0	61 (81,3)	52 (67,5)
1	14 (18,7)	25 (32,5)
сорафениб ^b	11 (14,7)	13 (16,9)
пазопаниб ^b	0	7 (9,1)
кабозантиниб ^b	2 (2,7)	2 (2,6)
вандетаниб ^b	1 (1,3)	1 (1,3)
Предшествующая терапия, n (%):		
противоопухолевая фармакотерапия ^c	21 (28,0)	28 (36,4)
лучевая терапия	22 (29,3)	35 (45,5)
радийодтерапия ^d	74 (98,7)	75 (97,4)
хирургическое лечение ^e	75 (100)	76 (98,7)

Примечание. ¹³¹I – радиойодтерапия; ДРЩЖ – дифференцированный рак щитовидной железы; ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1; ТТГ – тиреотропный гормон; VEGF – vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов.

^aВключает пациентов из Республики Корея (n = 20) и Российской Федерации (n = 21). Пациенты из Австралии (n = 5) входят в группу пациентов из Северной Америки. ^bVEGF-таргетная терапия, примененная у ≥2 пациентов. Пациенты могут быть отнесены более чем к 1 категории. ^cВключает VEGF-таргетную терапию и цитотоксическую химиотерапию, но не ограничивается ими. Не включает предшествующую радиойодтерапию. ^dВ исследование были включены 3 пациента, которые, по-видимому, ранее не получали радиойодтерапию. У каждого из них не наблюдалось накопления ¹³¹I на сканах, но было зафиксировано прогрессирование заболевания по критериям RECIST 1.1. Все эти пациенты удовлетворяли критерию включения, в соответствии с которым «включению подлежат больные с ¹³¹I-рефрактерными/резистентными опухолями, что подтверждено по крайней мере одним из следующего: (а) один или несколько измеримых очагов, не накапливающих йод при любом сканировании с ¹³¹I». ^eВключает удаление аденомы щитовидной железы, цистэктомию щитовидной железы, удаление узлов щитовидной железы, операцию на щитовидной железе и тиреоидэктомию.

Общий показатель ЧОО был аналогичен показателю ЧОО_{24 нед} для обеих групп (табл. 2).

Среди пациентов с объективным ответом на терапию медиана продолжительности ответа составила 20,8 мес (95 % ДИ 15,1 – не достигнута (НД)) в группе LEN18 (n = 36) и не была достигнута (95 % ДИ 18,4–НД) в группе LEN24 (n = 48). Уровень контроля заболевания составил 93,3 % в группе LEN24 и 87,0 %

в группе LEN18. Показатели ЧОО_{24 нед} и общей ЧОО в зависимости от изначальных характеристик пациентов представлены на рис. 2. Анализ ЧОО в подгруппах показал, что более высокие значения общей ЧОО (рис. 2в) и ЧОО_{24 нед} (рис. 2а) наблюдались в группе LEN24 независимо от предыдущей таргетной анти-VEGF-терапии.

Медиана ВБП не была достигнута в группе LEN24 (95 % ДИ 22,1 – НД) и составила 24,4 мес в группе



Рис. 1. Набор пациентов в исследование, их рандомизация и лечение. *Из 2 пациентов, не прошедших скрининг вследствие развития нежелательных явлений, у обоих были зарегистрированы серьезные нежелательные явления, потребовавшие госпитализации (одышка и усиливающаяся боль в костях; патологический перелом шейки бедра и травматический перелом лучевой кости). ^bСреди других причин того, что больные не прошли процедуру скрининга, были превышение окна скрининга ($n = 9$) и решение пациента ($n = 1$). ^cК другим причинам прекращения лечения относились клиническая прогрессия заболевания ($n = 2$), решение спонсора ($n = 1$) и запрет на противоопухолевое лечение ($n = 1$).

LEN18 (95 % ДИ 14,7 – НД) (рис. 3), медиана продолжительности наблюдения для оценки ВБП – 12,8 мес (95 % ДИ 10,8–15,3) в группе LEN24 и 11,2 мес (95 % ДИ 7,5–14,6) в группе LEN18. У большинства пациентов наблюдалось уменьшение размеров целевых очагов (рис. 4). Медиана ОВ не была достигнута ни в одной из групп. Общая выживаемость через 12 мес составила 90,0 % (95 % ДИ 80,0–95,1) в группе LEN24 и 86,5 % (95 % ДИ 75,3–92,8) в группе LEN18. Медиана продолжительности наблюдения для оценки ОВ была равна 15,5 мес (95 % ДИ 13,0–19,4) в группе LEN24 и 14,6 мес (95 % ДИ 12,2–17,6) в группе LEN18.

Безопасность. Оценка первичной конечной точки безопасности продемонстрировала, что по состоянию на 24-ю неделю частота тяжелых НЯП (III степень тяжести и выше) не отличалась между группами. У пациентов группы LEN18 наблюдалось снижение частоты НЯП III степени тяжести и выше ($n = 44$; 57,1 %) на 4,2 % (95 % ДИ 19,8–11,4) по сравнению с пациентами группы LEN24 ($n = 46$; 61,3 %) (табл. 3). Наиболее распространенными НЯП III степени тяжести и выше по состоянию на 24-ю неделю в группах LEN24 и LEN18 были артериальная гипертензия (19 (25,3 %) и 15 (19,5 %) случаев соответственно), протеинурия ($n = 5$ (6,7 %) и 4 (5,2 %) случая соответственно) и астения (2 (2,7 %) и 4 (5,2 %) соответственно) (см. табл. 3). Наиболее распространенные НЯП разной степени тяжести представлены в табл. 4.

Развитие НЯП в группах LEN24 и LEN18 привело к временной отмене препарата у 48 (64,0 %) и 51 (66,2 %) пациентов соответственно; к снижению дозы – у 52 (69,3 %) и 46 (59,7 %) соответственно и прекращению лечения – у 11 (14,7 %) и 13 (16,9 %) соответственно. Медиана времени до 1-го снижения дозы (у всех больных, включая цензурированные наблюдения) составила 15,3 нед (95 % ДИ 12,1–20,1) в группе LEN24 и 24,1 нед (95 % ДИ 11,1–35,9) в группе LEN18. Связанные с лечением НЯП, которые потребовали изменения дозы, представлены в табл. 3.

У 9 из 152 пациентов (5,9 %) НЯП были фатальными: у 6 из 75 (8,0 %) пациентов группы LEN24 и у 3 из 77 (3,9 %) пациентов группы LEN18 (см. табл. 3). Из всех фатальных НЯП 1 случай рассматривался исследователем как потенциально связанный с проводимым лечением (внезапная смерть по неизвестной причине в группе LEN24). Другие смертельные случаи были вызваны прогрессированием заболевания и признаны не связанными с лечением ленватинибом (подкожная эмфизема, септический шок и злокачественный плевральный выпот).

Лечение. Медиана общей суточной дозы ленватиниба на 1 пациента составила 18,7 мг/день в группе LEN24 и 15,4 мг/день в группе LEN18, количество пациенто-месяцев в группах LEN24 и LEN18 – 928,2 и 792,9 соответственно. Максимальная продолжительность перерывов в лечении, как правило, была одинаковой в обеих группах (табл. 5).

Таблица 2. Ответ на терапию по критериям RECIST 1.1

Ответ опухоли на проводимое лечение	Стартовая дневная доза леватиниба	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
24-я неделя		
Наилучший общий ответ, % (n) ПО ЧО Ст ^a Пр НО	0 57,3 (43) 36,0 (27) 2,7 (2) 4,0 (3)	0 40,3 (31) 46,8 (36) 5,2 (4) 7,8 (6)
Частота объективного ответа: ПО + ЧО, % (n) 95 % ДИ	57,3 (43) 46,1–68,5	40,3 (31) 29,3–51,2
Разница 18 мг – 24 мг, % (95 % ДИ)	–17,1 (–32,7 ... –1,4)	
Отношение шансов – 18 мг/24 мг (95 % ДИ)	0,50 (0,26–0,96)	
Общий ответ на терапию		
Наилучший общий ответ, % (n): ПО ЧО Ст ^a Длительная Ст ^b Пр НО	0 64,0 (48) 29,3 (22) 20,0 (15) 2,7 (2) 4,0 (3)	0 46,8 (36) 40,3 (31) 27,3 (21) 5,2 (4) 7,8 (6)
Частота объективного ответа: ПО + ЧО, % (n) 95 % ДИ	64,0 (48) 53,1–74,9	46,8 (36) 35,6–57,9
Разница 18 мг – 24 мг, % (95 % ДИ)	–17,2 (–32,8 ... –1,7)	
Отношение шансов – 18 мг/24 мг (95 % ДИ)	0,50 (0,26, 0,95)	
Частота клинической эффективности: ПО + ЧО + длительная Ст, % (n) 95 % ДИ	84,0 (63) 75,7–92,3	74,0 (57) 64,2–83,8
Частота контроля над заболеванием: ПО + ЧО + Ст, % (n) 95 % ДИ	93,3 (70) 87,7–99,0	87,0 (67) 79,5–94,5
Время до первого объективного ответа, мес, медиана, n (95 % ДИ)	3,7 (2,0–3,9)	5,8 (3,8–18,3)
Длительность ответа ^c , мес, медиана (95 % ДИ)	НО (18,4 – НО)	20,8 (15,1 – НО)

Сокращения. ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; НО – нельзя оценить; Пр – прогрессирование заболевания; ЧО – частичный ответ; RECIST 1.1 – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1; Ст – стабилизация.

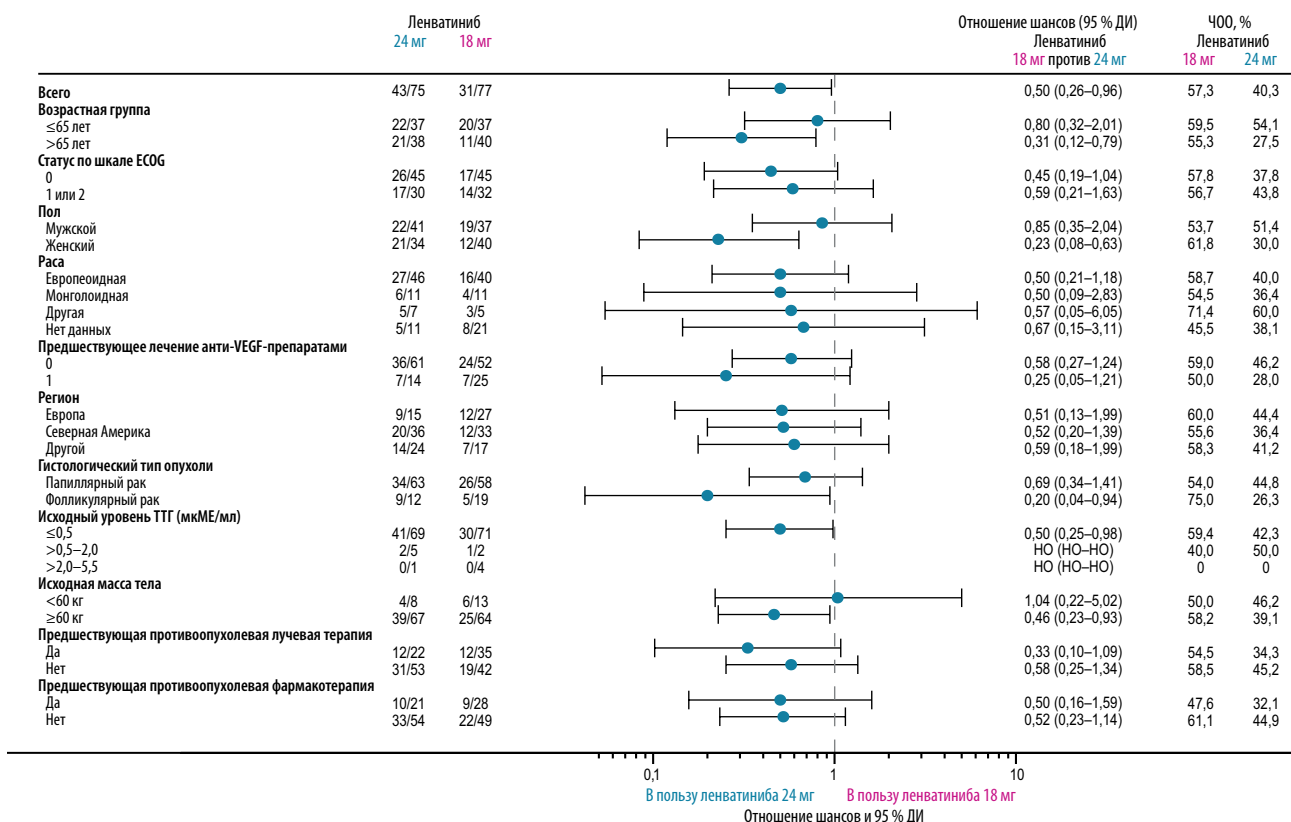
^aСтабилизация определяется в течение 7 нед и более с момента рандомизации. ^bДлительная Ст определяется как Ст в течение ≥ 23 нед. ^cСреди пациентов, у которых был объективный ответ: леватиниб в дозе 24 мг, n = 48, леватиниб в дозе 18 мг, n = 36.

Обсуждение

Ленватиниб ранее продемонстрировал свою эффективность в лечении пациентов с РЙР-ДРЩЖ [12] и был одобрен для терапии местно-распространенного или метастатического прогрессирующего РЙР-ДРЩЖ [10, 13, 18]. Однако связанные с ним НЯ достаточно распространены и часто требуют изменения дозы

или отмены препарата [20]. В связи с этим было высказано предположение, что более низкая стартовая доза леватиниба может уменьшить НЯ у пациентов с РЙР-ДРЩЖ без ущерба для эффективности терапии. В текущем двойном слепом исследовании мы сравнивали режим LEN18 с уже одобренным режимом LEN24 у больных с данной патологией, чтобы выяснить,

а



б

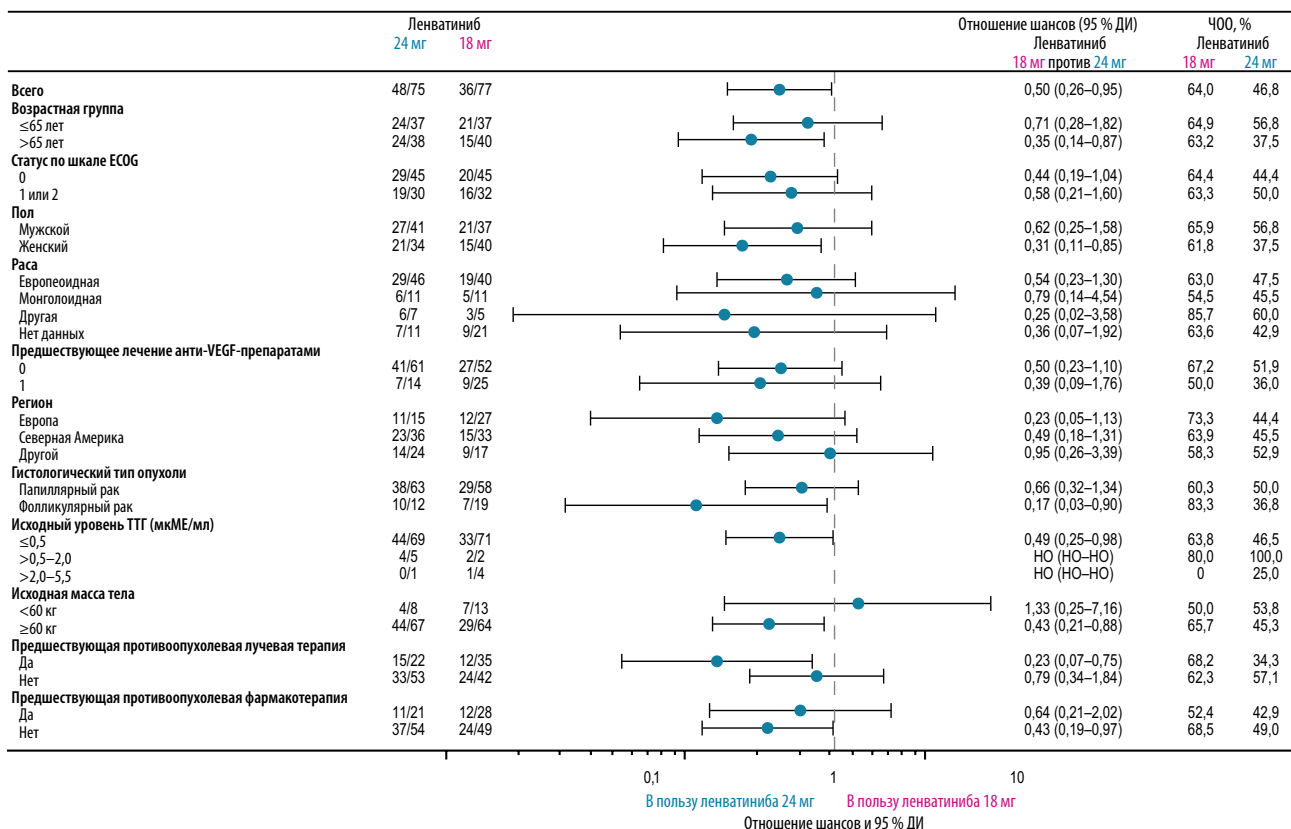


Рис. 2. Форест-плот, демонстрирующий частоту объективных ответов на терапию с учетом исходных характеристик (по критериям RECIST 1.1) через 24 нед (а) и в целом (б). ECOG — Eastern Cooperative Oncology Group, Восточная объединенная онкологическая группа; ДИ — доверительный интервал; НО — нельзя оценить; ЧОО — частота объективного ответа; RECIST 1.1 — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1; ТТГ — тиреотропный гормон; VEGF — vascular endothelial growth factor, фактор роста эндотелия сосудов

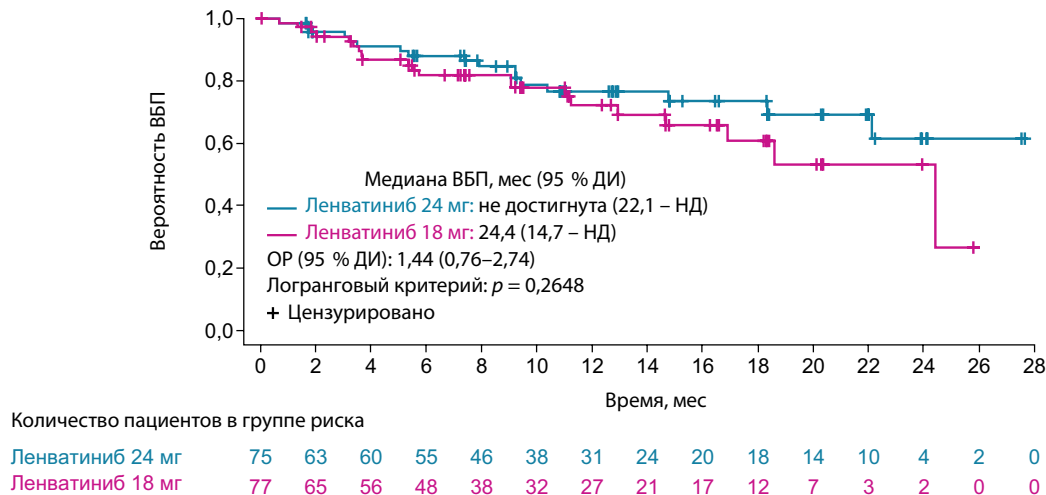


Рис. 3. Кривые Каплана—Мейера, демонстрирующие выживаемость без прогрессирования по критериям RECIST 1.1. ОР — отношение рисков; НО — нельзя оценить; ДИ — доверительный интервал; ВВП — выживаемость без прогрессирования; RECIST 1.1 — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1, Критерии оценки ответа солидных опухолей, версия 1.1

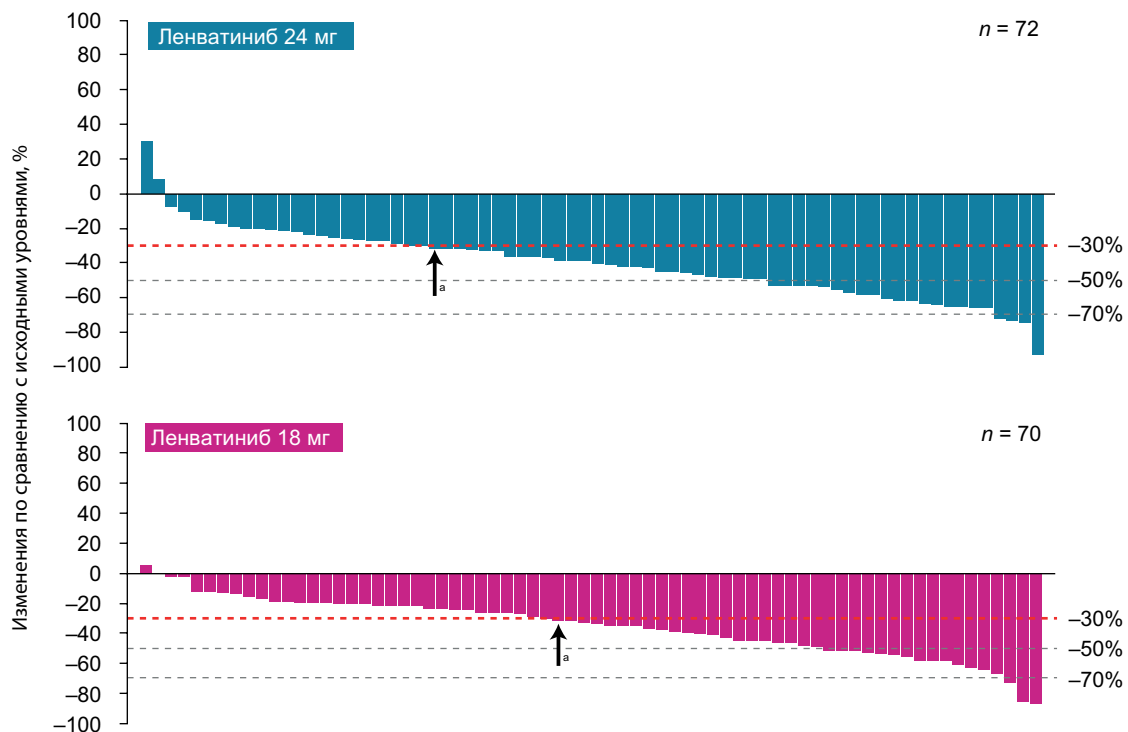


Рис. 4. Процентные изменения в суммах диаметров целевых очагов по сравнению с исходными показателями по критериям Response Evaluation Criteria In Solid Tumors version 1.1 (RESISR 1.1). ^aУ пациентов, чьи данные расположены справа от стрелки, удалось добиться уменьшения целевых очагов по меньшей мере на 30 %

может ли использование более низкой стартовой дозы обеспечить ту же эффективность при меньшей токсичности.

Нам не удалось продемонстрировать эквивалентность разных дозировок лenvатиниба (LEN18 и LEN24) в лечении пациентов с РЙР-ДРЩЖ (отношение шансов 0,5; 95 % ДИ 0,26–0,96). Разница в 17 % между

показателями ЧОО_{24 нед} и общей ЧОО свидетельствует о том, что режим LEN24 обладает клинически значимым преимуществом по сравнению с режимом LEN18. Анализ в подгруппах на основании исходных характеристик участников показал, что как ЧОО_{24 нед}, так и общая ЧОО были выше у пациентов, получавших лenvатиниб в дозе 24 мг, чем у тех, кто получал этот препарат

Таблица 3. Нежелательные явления, возникшие после начала лечения

Параметр	Стартовая дневная доза леватинобида	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
НЯП к 24-й неделе лечения		
Число пациентов с НЯП III степени тяжести и выше к 24-й неделе лечения, % (n).	61,3 (46)	57,1 (44)
Различия: 18 мг – 24 мг, % (95 % ДИ).	–4,2 (–19,8–11,4)	–4,2 (–19,8–11,4)
Наиболее частые НЯП III степени тяжести и выше к 24-й неделе лечения, % (n):		
артериальная гипертензия	25,3 (19)	19,5 (15)
протеинурия	6,7 (5)	5,2 (4)
астения	2,7 (2)	5,2 (4)
диарея	2,7 (2)	2,6 (2)
гипонатриемия	1,3 (1)	3,9 (3)
повышение уровня липазы	2,7 (2)	2,6 (2)
миалгия	1,3 (1)	3,9 (3)
стоматит	2,7 (2)	2,6 (2)
рвота	2,7 (2)	2,6 (2)
Всего НЯП, % (n)		
Число пациентов с любыми НЯП.	100 (75)	97,4 (75)
Число пациентов с максимальной степенью тяжести НЯП:		
II (непереносимыми)	13,3 (10)	13,0 (10)
III	65,3 (49)	59,7 (46)
IV	2,7 (2)	7,8 (6)
V	8,0 (6)	3,9 (3)
III и выше.	76,0 (57)	71,4 (55)
Число пациентов с серьезными НЯП:	33,3 (25)	40,3 (31)
фатальными	8,0 (6)	3,9 (3)
нефатальными.	30,7 (23)	39,0 (30)
Число пациентов с НЯП, которые потребовали:		
отмены терапии	14,7 (11)	16,9 (13)
снижения дозы препарата	69,3 (52)	59,7 (46)
временной отмены препарата	64,0 (48)	66,2 (51)
снижения дозы или временной отмены препарата.	82,7 (62)	80,5 (62)
Число пациентов с любыми НЯП, связанными с лечением.	98,7 (74)	93,5 (72)
Число пациентов с НЯП III степени тяжести и выше, связанными с лечением.	68,0 (51)	57,1 (44)
Число пациентов с НЯП, связанными с лечением и потребовавшими:		
отмены терапии	9,3 (7)	13,0 (10)
снижения дозы препарата	69,3 (52)	58,4 (45)
временной отмены препарата	60,0 (45)	55,8 (43)
снижения дозы или временной отмены препарата	80,0 (60)	72,7 (56)

Примечание. НЯП – нежелательные явления, возникшие после начала лечения; ДИ – доверительный интервал.

Таблица 4. Наиболее распространенные нежелательные явления, возникшие после начала лечения (≥25 %)

НЯП, % (n)	Стартовая доза леватинобида	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
Артериальная гипертензия	57,3 (43)	51,9 (40)
Диарея	56,0 (42)	51,9 (40)
Снижение массы тела	36,0 (27)	42,9 (33)
Утомляемость	40,0 (30)	35,1 (27)
Тошнота	40,0 (30)	35,1 (27)
Протеинурия	44,0 (33)	31,2 (24)
Артралгия	38,7 (29)	26,0 (20)
Ладонно-подошвенный синдром	34,7 (26)	28,6 (22)
Снижение аппетита	34,7 (26)	27,3 (21)
Астения	21,3 (16)	28,6 (22)
Стоматит	21,3 (16)	28,6 (22)

Примечание. НЯП – нежелательные явления, возникшие после начала лечения.

Таблица 5. Информация по прерыванию лечения леватинобидом

Параметр, % (n)	Стартовая дневная доза леватинобида	
	24 мг (n = 75)	18 мг (n = 77)
Количество эпизодов прерывания лечения		
1	13,3 (10)	24,7 (19)
2	16,0 (12)	16,9 (13)
3	10,7 (8)	7,8 (6)
≥4	34,7 (26)	24,7 (19)
Максимальная длительность прерывания лечения, дни		
1	4,0 (3)	2,6 (2)
2–3	4,0 (3)	6,5 (5)
4–7	10,7 (8)	15,6 (12)
8–14	25,3 (19)	20,8 (16)
15–28	22,7 (17)	14,3 (11)
>28	8,0 (6)	14,3 (11)

в дозе 18 мг. Данная зависимость наблюдалась во всех подгруппах, кроме подгруппы больных с исходной массой тела <60 кг (отношение шансов по состоянию на 24-ю неделю 1,04; 95 % ДИ 0,22–5,02). Тем не менее результаты анализа следует интерпретировать

с осторожностью из-за небольших размера выборки и количества событий в каждой подгруппе. Кроме того, несмотря на то что исследование не обладает достаточной мощностью для адекватной оценки ВБП и его дизайн предполагал приостановку сбора данных, как только последний включенный пациент будет обследован в срок 24 нед (что цензурирует данные для ВБП), ВБП в группе LEN24 оказалась численно выше, чем в группе LEN18, и разница была клинически значимой (см. рис. 3). Таким образом, режим LEN18 не продемонстрировал сопоставимой эффективности по сравнению с режимом LEN24, следовательно, более низкая стартовая доза ленватиниба может уменьшить эффективность лечения.

Результаты анализа первичной конечной точки безопасности указывают на примерно одинаковую частоту развития тяжелых НЯП до 24-й нед в группах LEN24 и LEN18 (61,3 % против 57,1 %; разница в 4,2 %). Более того, применение ленватиниба в дозе 18 мг не продемонстрировало лучший профиль безопасности. Медиана времени до 1-го снижения дозы была ожидаемо короче в группе LEN24 (15,3 нед) по сравнению с группой LEN18 (24,1 нед) (цензурированные наблюдения). В целом профиль безопасности в обеих группах в этом исследовании был сопоставим и соответствовал известному профилю безопасности монотерапии ленватинибом [12, 21]. Мы не обнаружили неожиданных НЯ, а большинство НЯП корректировалось с помощью изменения дозы и поддерживающей терапии.

Несмотря на то что при сравнении клинических испытаний следует соблюдать осторожность, результаты по группе LEN24 в рамках нашего исследования согласуются с результатами глобального исследования III фазы SELECT [12], в котором ЧОО (подтвержденная независимой оценкой сканов в соответствии с критериями RECIST 1.1) достигала 64,8 % в группе пациентов, получавших ленватиниб в дозе 24 мг. Этот показатель аналогичен общей ЧОО (64,0 %) у больных группы LEN24 в текущем исследовании (в соответствии с оценкой исследователя по критериям RECIST 1.1).

Аналогично профили безопасности были сопоставимы в группе LEN24 данного исследования и подобной группе в исследовании SELECT. В частности, у большинства пациентов, участвующих в этих исследованиях, развивались какие-либо ассоциированные с лечением ленватинибом НЯ (98,7 % в группе LEN24 и 97,3 % в SELECT), однако частота связанных с терапией тяжелых НЯП (III степени тяжести и выше) была несколько выше у участников SELECT (LEN24 – 68,0 %; SELECT – 75,9 %). Примечательно, что в текущем исследовании по состоянию на 24-ю неделю гипертензия III степени тяжести и выше наблюдалась у 25,3 % пациентов группы LEN24, в то время как в исследовании SELECT количество таких больных достигло 41,8 %. Частота отмены ленватиниба вследствие развития НЯ

была примерно одинаковой в этих двух исследованиях (LEN24 – 13,3 %; SELECT – 14,2 %). Снижение дозы ленватиниба в связи с возникновением НЯП также потребовалось примерно одинаковому количеству пациентов (LEN24 – 69,3 %; SELECT – 67,8 %), в то время как необходимость временной отмены препарата вследствие развития НЯП чаще фиксировалась в исследовании SELECT (LEN24 – 64,0 %; SELECT – 82,4 %). Наблюдаемое уменьшение частоты появления связанных с лечением тяжелых НЯП (особенно артериальной гипертензии) и необходимости в связи с этим прерывания приема препарата, скорее всего, обусловлены обогащением опыта врачей по терапии ленватинибом за 5 лет с момента его утверждения и улучшением способностей предвидеть развитие НЯП (например, контролируя давление) и справляться с токсичностью на ранних этапах. Использование в данном исследовании двойного слепого метода гарантировало, что специалисты оценивали и лечили токсические реакции в обеих группах без предвзятости. Более того, у пациентов также отсутствовал эффект предубежденности в отношении типа и тяжести испытываемых ими НЯ. Этот аспект нашего исследования заслуживает особого внимания, поскольку отсутствие предвзятости в оценке НЯП придает большое значение полученным результатам.

Ограничением данного исследования является то, что оно не было достаточно мощным для оценки ВБП и ОВ из-за ограниченного размера выборки, а также потому, что все последующие наблюдения были приостановлены, когда последний зарегистрированный пациент достиг 24-й недели. Несмотря на это, наблюдалась тенденция к улучшению показателей ВБП в группе LEN24 по сравнению с группой LEN18. Еще одним ограничением данного исследования является то, что большинство его участников, как правило, имели хорошую работоспособность, а их общее состояние здоровья было лучше, чем у некоторых пациентов с РЙР-ДРЩЖ, наблюдаемых в реальной клинической практике. Чтобы обеспечить оптимальное ведение больных, они должны находиться под регулярным и пристальным наблюдением после начала лечения.

Кроме того, несмотря на то что пациенты, участвующие в настоящем исследовании, не были стратифицированы по факту получения таргетной анти-VEGF-терапии в прошлом, а в группе LEN18, к тому же таких больных было больше, чем в группе LEN24 (32,5 % против 18,7 %), согласно результатам анализа использование ленватиниба в дозе 24 мг может улучшить ЧОО независимо от предыдущей терапии ингибиторами VEGF, хотя это наблюдение и не достигло уровня статистической значимости (см. рис. 2).

Определение правильной стартовой дозы препаратов в лечении онкологических заболеваний является сложной задачей из-за необходимости баланса между

максимальной эффективностью и минимальной токсичностью. Исторически сложилось так, что в онкологии более высокая доза считается ассоциированной с лучшими результатами. В связи с созданием новых таргетных препаратов и иммунотерапии, где максимально переносимые дозы могут значительно превышать таковые, требуемые для полного ингибирования биологических мишеней, было высказано предположение, что нужно постоянно изучать различные дозы на протяжении всего периода разработки лекарств, а также учитывать дозы, меньшие, чем максимально переносимая доза [22]. Поскольку пациенты в реальной клинической практике не должны соответствовать критериям включения или исключения для клинических испытаний, мы сталкиваемся с тем, что реальные больные в начале терапии могут иметь разное состояние здоровья. Клиницист всегда принимает во внимание особенности пациента, сравнивает его с популяцией больных, участвовавших в клинических испытаниях, и делает необходимые коррективы в схеме лечения. Хотя у пациентов могут быть пред-

почтения в отношении конкретных противоопухолевых препаратов или их доз, они обычно не учитываются в онкологической практике. Клиницисты должны принимать решения о дозе лекарственных средств, основываясь на состоянии здоровья и потребностях больных. Однако, поскольку выбор стартовой дозы зачастую зависит от предпочтений врача, необходимы четкие независимые данные. Таким образом, целью нашего двойного слепого рандомизированного исследования было нивелировать предвзятость как специалиста, так и пациента при выборе стартовой дозы лenvатиниба. Результаты этого испытания указывают на важность начала терапии лenvатинибом в дозе 24 мг/день с последующим ее уменьшением (как можно раньше и так часто, как это необходимо), что способствует оптимизации терапии. Наши результаты подтверждают эффективность одобренной стартовой дозы лenvатиниба 24 мг/день у пациентов с РЙР-ДРЩЖ с последующей коррекцией дозы в зависимости от переносимости препарата для достижения максимальной клинической пользы.

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. Bray F, Ferlay J., Soerjomataram I. et al. Global cancer statistics 2018: Globocan estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394–424.
2. Cabanillas M.E., Habra M.A. Lenvatinib: role in thyroid cancer and other solid tumors. *Cancer Treat Rev* 2016;42:47–55.
3. Eustatia-Rutten C.F., Corssmit E.P., Biermasz N.R. et al. Survival and death causes in differentiated thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(1):313–9.
4. Araque K.A., Gubbi S., Klubo-Gwiedzinska J. Updates on the management of thyroid cancer. *Horm Metab Res* 2020;52 (8):562–77.
5. Fleeman N., Houten R., Chaplin M. et al. A systematic review of lenvatinib and sorafenib for treating progressive, locally advanced or metastatic, differentiated thyroid cancer after treatment with radioactive iodine. *BMC Cancer* 2019;19(1):1209.
6. Busaidy N.L., Cabanillas M.E. Differentiated thyroid cancer: management of patients with radioiodine nonresponsive disease. *J Thyroid Res* 2012;2012:618985.
7. Brose M.S., Nutting C.M., Jarzab B. et al. DECISION investigators. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, Phase 3 trial. *Lancet* 2014;384(9940):319–28.
8. Matsui J., Funahashi Y., Uenaka T. et al. Multi-kinase inhibitor E7080 suppresses lymph node and lung metastases of human mammary breast tumor MDA-MB-231 via inhibition of vascular endothelial growth factor-receptor (VEGF-R) 2 and VEGF-R3 kinase. *Clin Cancer Res* 2008;14(17):5459–65.
9. Matsui J., Yamamoto Y., Funahashi Y. et al. E7080, a novel inhibitor that targets multiple kinases, has potent antitumor activities against stem cell factor producing human small cell lung cancer H146, based on angiogenesis inhibition. *Int J Cancer* 2008;122(3):664–71.
10. Tohyama O., Matsui J., Kodama K. et al. Antitumor activity of lenvatinib (e7080): an angiogenesis inhibitor that targets multiple receptor tyrosine kinases in preclinical human thyroid cancer models. *J Thyroid Res* 2014;2014:638747.
11. Yamamoto Y., Matsui J., Matsushima T. et al. Lenvatinib, an angiogenesis inhibitor targeting VEGFR/FGFR, shows broad antitumor activity in human tumor xenograft models associated with microvessel density and pericyte coverage. *Vasc Cell* 2014;6:18.
12. Schlumberger M., Tahara M., Wirth L.J. et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621–30.
13. Lenvima (lenvatinib) [prescribing information]. Eisai Inc;2020.
14. Locati L.D., Piovesan A., Durante C. et al. Real-world efficacy and safety of lenvatinib: data from a compassionate use in the treatment of radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer patients in Italy. *Eur J Cancer* 2019;118:35–40.
15. Kim S.Y., Kim S.M., Chang H. et al. Safety of tyrosine kinase inhibitors in patients with differentiated thyroid cancer: real-world use of lenvatinib and sorafenib in Korea. *Front Endocrinol* 2019;10:384.
16. Hayato S., Shumaker R., Ferry J. et al. Exposure-response analysis and simulation of lenvatinib safety and efficacy in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;82(6):971–8.
17. Robinson B., Schlumberger M., Wirth L.J. et al. Characterization of tumor size changes over time from the Phase 3 study of lenvatinib in thyroid cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4103–9.
18. NCCN Thyroid Carcinoma Panel. Thyroid carcinoma. National Comprehensive Cancer Network Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Version 1. 2021. Accessed June 2, 2021. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/thyroid.pdf.

19. Filetti S., Durante C., Hartl D. et al. ESMO Guidelines Committee. Thyroid cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856–83.
20. Hao Z., Wang P. Lenvatinib in management of solid tumors. *Oncologist* 2020;25(2):e302–10.
21. Kudo M., Finn R.S., Qin S. et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised Phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391(10126):1163–73.
22. Bullock J.M., Rahman A., Liu Q. Lessons learned: dose selection of small molecule-targeted oncology drugs. *Clin Cancer Res* 2016;22(11):2630–8.

Благодарности

Финансовая поддержка. Это исследование финансировалось компанией Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США, и компанией Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США. Медицинская письменная поддержка была предоставлена Хизер А. Митчелл, доктором философии, Oxford Pharmagenesis Inc., Ньютаун, Пенсильвания, США, и финансировалась Eisai Inc., Вудклифф-Лейк, Нью-Джерси, США, а также Merck Sharp & Dohme Corp., дочерней компанией Merck & Co., Inc., Кенилворт, Нью-Джерси, США.

Вклад авторов

M.S. Brose: разработка дизайна исследования, сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

Yu. Panaseykin: анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

B. Konda, C. de la Fouchardiere, B.G.M. Hughes, A.G. Gianoukakis, Y.J. Park, I. Romanov, M.K. Krzyzanowska, S. Leboulleux, M.H. Taylor: сбор данных, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

T.A. Binder: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, проверка данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

C. Dutcus: разработка дизайна исследования, анализ и интерпретация данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование;

R. Xie: анализ и интерпретация данных, проверка данных, написание текста статьи, техническая рецензия и/или доработка, рассмотрение окончательного варианта статьи и редактирование.

ORCID авторов

M.S. Brose: <https://orcid.org/0000-0001-7096-4057>

Y.J. Park: <https://orcid.org/0000-0002-3671-6364>

Информация по клиническому испытанию: идентификационный номер на ClinicalTrials.gov: NCT02702388.

Предыдущее представление результатов. Эти данные были частично представлены на Азиатском онлайн-конгрессе Европейского общества медицинской онкологии 20–22 ноября 2020 г. (аннотация № 426P).

Дополнительная информация

Финансирование. M.S. Brose: Медицинская школа Пенсильванского университета получила грант на проведение этого исследования, автор получал гонорары за консультации от Eisai, Bayer, Lilly, Loxo и Blueprint Medicines. Yu. Panaseykin: конфликт интересов отсутствует. B. Konda: финансирование исследований (все финансирование для учреждения): Eisai, Merck, Bristol Myers Squibb, Xencor и Eli Lilly & Co. C. de la Fouchardiere: гонорары – Eisai, Roche, Servier, Amgen, Bayer, Pierre Fabre Oncologie и Bristol Myers Squibb; нефинансовая поддержка – Roche, Servier, Amgen, Bayer, Pierre Fabre Oncologie и Bristol Myers Squibb. B.G.M. Hughes: член консультационного совета в Eisai, MSD, Bristol Myers Squibb, Roche, AZ, Pfizer, Boehringer Ingelheim и Takeda. A.G. Gianoukakis: участник медицинского консультационного совета в Eisai и Blueprint. Y.J. Park: конфликт интересов отсутствует. I. Romanov: гонорары – Eisai, Bristol Myers Squibb и Merck Serono. M.K. Krzyzanowska: финансирование исследований (учреждение) – Eisai, Exelixis, Ipsen; гонорары за консультации – Eisai, Bayer, and Lilly. S. Leboulleux: финансирование исследований (учреждение) от Novartis и Sanofi Genzyme; член консультационного совета Eisai, Bayer и Lilly. T.A. Binder: бывший сотрудник (и нынешний консультант) Eisai Inc. C. Dutcus: сотрудник Eisai Inc. R. Xie: сотрудник Eisai Inc. M.H. Taylor: консультант/член консультационного совета (выплачивается вознаграждение) – Bristol Myers Squibb, Eisai Inc., Novartis, Bayer, Sanofi/Genzyme, Array Biopharma, LOXO Oncology, Blueprint Medicines и Arqule; бюро спикеров (выплачивается гонорар): Bristol Myers Squibb и Eisai Inc.; финансирование исследований (все финансирование для учреждения) – Bristol Myers Squibb, Merck Sharp & Dohme Corp, Pharmacyclis, AstraZeneca, Eisai, Incyte, EMD Serono, Novartis, Seattle Genetics, AbbVie, Genentech, Eli Lilly, Roche, Acerta Pharma, Genzyme Corporation и Pfizer.

Доступность данных

Первичные данные для этой статьи считаются конфиденциальными как с точки зрения коммерческой тайны, так и в соответствии с Законом об ответственности и переносе данных о страховании здоровья граждан (HIPAA). В связи с этим правообладатели данных (Eisai) не планируют их публикацию и распространение. Тем не менее Eisai может рассмотреть запросы от исследователей в индивидуальном порядке, в этом случае доступ может быть предоставлен после подписания специального соглашения.

Статья поступила: 14.02.2022. Принята к публикации: 25.03.2022.