

Overall survival with fulvestrant plus anastrozole in metastatic breast cancer

Mehta RS, Barlow WE, Albain KS i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 1226–1234

Zastosowanie inhibitora aromatazy (anastrozolu) w połączeniu z selektywnym antagonistą receptora estrogenowego (fulwestrantem) w leczeniu 1. linii przedłuża czas wolny od progresji oraz nieznacznie wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych po menopauzie, u których stwierdzono rozsiały raka piersi z ekspresją receptorów steroidowych, w porównaniu z leczeniem wyłącznie anastrozolem. Przedstawiono ostateczne wyniki dotyczące czasu przeżycia.

Metody. Chore przydzielono losowo do dwóch ramion badania, w których stosowano albo leczenie anastrozolem w połączeniu z fulwestrantem, albo wyłącznie anastrozol. Stratyfikacja uwzględniła uzupełniające leczenie tamoksyfenem. Analizę przeżycia przeprowadzono z zastosowaniem dwustronnego, stratyfikowanego testu log-rank oraz analizy regresji Coxa. Porównano skuteczność i bezpieczeństwo stosowanego leczenia w obu ramionach, zarówno w całej grupie chorych, jak i w podgrupach.

Wyniki. Do analizy dostępne były dane 694 spośród 707 chorych przydzielonych losowo do leczenia. W grupie leczonej dwoma lekami zmarło 247 spośród 349 kobiet (71%), a mediana czasu całkowitego przeżycia wyniosła 49,8 miesiąca. Natomiast w grupie leczonej anastrozolem zmarło 261 spośród 345 kobiet (76%), a mediana czasu przeżycia całkowitego wyniosła 42,0 miesiące. Różnica była znamienna (współczynnik ryzyka zgonu 0,82; 95% przedział ufności [confidence interval – CI]: 0,69–0,98; $p = 0,03$ test log-rank). W analizie przeprowadzonej w podgrupach czas całkowitego przeżycia dla kobiet nieleczonych uprzednio tamoksyfenem był dłuższy w grupie, która otrzymywała anastrozol z fulwestrantem niż w grupie, która otrzymywała wyłącznie anastrozol (mediana odpowiednio: 52,2 miesiąca oraz 40,3 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,73; 95% CI: 0,58–0,92). Z kolei dla kobiet leczonych uprzednio tamoksyfenem nie było różnic w zakresie czasu przeżycia pomiędzy grupami (mediana odpowiednio: 48,2 miesiąca oraz 43,5 miesiąca; współczynnik ryzyka 0,97; 95% CI: 0,74–1,27; p dla interakcji 0,09). Pod względem występowania przewlekłych działań niepożądanych w stopniu 3.–5. nie było różnic pomiędzy grupami. Około 45% chorych, które otrzymywały wyłącznie anastrozol, leczono następnie fulwestrantem.

Wnioski. Dodanie fulwestrantu do anastrozolu wydłużało czas przeżycia w porównaniu z leczeniem wyłącznie anastrozolem

(pomimo stosowania fulwestrantu po progresji u znacznego odsetka chorych wcześniej leczonych wyłącznie anastrozolem). Wyniki sugerują, że szczególną korzyść z leczenia skojarzonego odnoszą chore, u których nie stosowano uzupełniającej hormonoterapii.

Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer

Fizazi K, Shore N, Tammela TL i wsp.

N Engl J Med. 2019; 380: 1235–1246

Trwają obecnie badania nad stosowaniem darolutamidu (antagonisty receptora androgenowego o unikalnej strukturze) w leczeniu chorych na raka gruczołu krokowego. Oceniono wpływ darolutamidu na czas do rozsiewu nowotworu lub zgonu u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację.

Metody. Wśród chorych na nierozsiały raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, z czasem podwojenia stężenia swoistego antygenu sterczowego (*prostate-specific antigen* – PSA) wynoszącym ≤ 10 miesięcy, przeprowadzono metodą podwójnie ślepej próby badanie III fazy, z grupą kontrolną, w której stosowano placebo. Chorych przydzielono losowo (2:1) do leczenia darolutamidem (600 mg – 2 tabletki po 300 mg 2 razy dziennie) lub przyjmowania placebo z kontynuacją leczenia antyandrogenowego. Oceniano czas wolny od przerzutów. Co 16 tygodni przeprowadzano centralnie niezależną ocenę obecności przerzutów na podstawie wyników badań radiologicznych.

Wyniki. Do leczenia przydzielono losowo 1509 chorych, w tym 955 do leczenia darolutamidem, a 554 do przyjmowania placebo. W analizie, którą przeprowadzono po wystąpieniu 437 zdarzeń, mediana czasu wolnego od przerzutów wyniosła 40,4 miesiąca w grupie leczonej darolutamidem oraz 18,4 miesiąca w grupie otrzymującej placebo (współczynnik ryzyka wystąpienia przerzutów lub zgonu wśród leczonych darolutamidem wyniósł 0,41; 95% CI: 0,34–0,50; $p < 0,001$). Leczenie darolutamidem poprawiało również parametry oceniane jako drugoplanowe punkty końcowe: czas całkowitego przeżycia, czas do progresji dolegliwości bólowych, czas do rozpoczęcia chemioterapii oraz do wystąpienia objawowego zdarzenia kostnego. Pod względem działań niepożądanych w stopniu 3. lub wyższym, które wystąpiły lub uległy nasileniu w trakcie leczenia i dotyczyły więcej niż 5% chorych, nie było różnic pomiędzy wyłonionymi grupami. Wszystkie

takie zdarzenia poza zmęczeniem odczuwało mniej niż 10% chorych w każdej z grup. Udział chorych, którzy przerwali leczenie z powodu działań niepożądanych wyniósł 8,9% wśród leczonych darolutamidem oraz 8,7% wśród otrzymujących placebo. Darolutamid nie powodował częstszych drgawek, upadków, złamań, zaburzeń poznawczych czy nadciśnienia w porównaniu z placebo.

Wnioski. Czas przeżycia wolnego od przerzutów u chorych na raka gruczołu krokowego opornego na kastrację, bez przerzutów odległych, był znamienne dłuższy u osób otrzymujących darolutamid w porównaniu z chorymi, którzy przyjmowali placebo. Pod względem działań niepożądanych nie wykazano różnic pomiędzy grupami.

Avelumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma

Motzer RJ, Penkov K, Haanen J i wsp.
N Engl J Med. 2019; 380: 1103–1115

U chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego biorących udział w badaniu klinicznym fazy Ib uzyskano obiektywne odpowiedzi na leczenie awelumabem w połączeniu z aksytynibem. W niniejszym badaniu III fazy z udziałem uprzednio nieleczonych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego porównano skuteczność leczenia awelumabem w połączeniu z aksytynibem z obecnym standardem postępowania, czyli leczenia sunitynibem.

Metody. Chorych przydzielono losowo (1:1) do leczenia awelumabem (10 mg/kg mc.) podawanym dożylnie co 2 tygodnie w połączeniu z aksytynibem (5 mg) podawanym doustnie 2 razy dziennie lub do leczenia sunitynibem (50 mg) podawanym doustnie raz dziennie przez 4 tygodnie w cyklu 6-tygodniowym. Zaplanowano 2 niezależne punkty końcowe: czas wolny od progresji oraz czas całkowitego przeżycia u chorych z guzami charakteryzującymi się ekspresją PD-L1. Drugoplanowym punktem końcowym był czas wolny od progresji w całej grupie oraz udział obiektywnych odpowiedzi i bezpieczeństwo leczenia.

Wyniki. Osiemset osiemdziesiąt sześć chorych przydzielono do leczenia awelumabem w połączeniu z aksytynibem (442 chorych) lub sunitynibem (444 chorych). Wśród 560 chorych z guzami PD-L1-dodatnimi (63,2%) mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 13,8 miesiąca w grupie leczonej awelumabem z aksytynibem oraz 7,2 miesiąca w grupie leczonej sunitynibem (współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,61; 95% CI: 0,47–0,79; $p < 0,001$). W całej grupie mediana czasu wolnego od progresji wyniosła odpowiednio: 13,8 miesiąca oraz 8,4 miesiąca. (współczynnik ryzyka 0,69; 95% CI: 0,56–0,84; $p < 0,001$). W przypadku chorych z guzami PD-L1-dodatnimi udział obiektywnych odpowiedzi wyniósł 55,2% w grupie otrzymującej awelumab z aksytynibem, a 25,5% w grupie leczonej sunitynibem. Po medianie obserwacji dla

czasu całkowitego przeżycia 11,6 oraz 10,7 miesiąca. w obu grupach zmarło odpowiednio 37 oraz 44 chorych. Występowanie działań niepożądanych w trakcie leczenia odnotowano u 99,5% otrzymujących awelumab z aksytynibem oraz u 99,3% otrzymujących sunitynib. Działania niepożądane w stopniu 3. lub wyższym wystąpiły odpowiednio u 71,2% i 71,5% chorych.

Wnioski. U chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego awelumab podawany z aksytynibem (w 1. linii leczenia) w porównaniu z sunitynibem wydłuża czas wolny od progresji.

Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib for advanced renal-cell carcinoma

Rini BI, Plimack ER, Stus V i wsp.
N Engl J Med. 2019; 380: 1116–1127

U chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego, którzy nie byli wcześniej leczeni, wykazano w badaniu klinicznym fazy Ib aktywność skojarzonego leczenia pembrolizumabem i aksytynibem. Dotychczas nie udało się jednak ocenić, czy połączenie pembrolizumabu z aksytynibem pozwoli uzyskać w tej grupie chorych lepsze wyniki leczenia niż stosowanie sunitynibu.

Metody. W otwartym badaniu III fazy 861 wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego przydzielono do leczenia pembrolizumabem (200 mg) podawanym dożylnie co 3 tygodnie z aksytynibem (5 mg) podawanym doustnie 2 razy dziennie (432 chorych) lub sunitynibem (50 mg) podawanym doustnie raz dziennie przez 4 tygodnie 6-tygodniowego cyklu (429 chorych). Pierwotnym punktem oceny był czas całkowitego przeżycia oraz czas wolny od progresji w grupie zgodnej z intencją leczenia. Oceniano również udział obiektywnych odpowiedzi na leczenie. Raportowane wyniki pochodzą z zaplanowanej w protokole badania pierwszej cząstkowej analizy.

Wyniki. Po medianie obserwacji 12,8 miesiąca szacowany udział chorych żyjących 12 miesięcy od włączenia do badania stanowił 89,9% wśród leczonych pembrolizumabem z aksytynibem oraz 78,3% wśród leczonych sunitynibem (współczynnik ryzyka zgonu 0,53; 95% CI: 0,38–0,74; $p < 0,0001$). Mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 15,1 miesiąca w grupie, która otrzymywała pembrolizumab z aksytynibem oraz 11,1 miesiąca w grupie otrzymującej sunitynib (współczynnik ryzyka progresji choroby lub zgonu 0,69; 95% CI: 0,57–0,84; $p < 0,001$). Udział obiektywnych odpowiedzi stanowił 59,3% (95% CI: 54,5–63,9) wśród leczonych pembrolizumabem z aksytynibem oraz 35,7% (95% CI: 31,1–40,4) w przypadku otrzymujących sunitynib ($p < 0,001$). Korzyść z leczenia pembrolizumabem z aksytynibem obserwowano we wszystkich grupach ryzyka według International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium (rokowanie dobre, pośrednie i złe) niezależnie od ekspresji PD-L1. Działania niepożądane w stopniu 3. lub

wyższym wystąpiły u 75,8% leczonych pembrolizumabem z aksytynibem oraz u 70,6% leczonych sunitynibem.

Wnioski. U chorych na zaawansowanego raka nerkowo-komórkowego, którzy nie byli wcześniej leczeni, pembrolizumab w połączeniu z aksytynibem znamienne wydłuża czas całkowitego przeżycia oraz czas przeżycia wolny od progresji w porównaniu z sunitynibem. Ponadto takie leczenie pozwala uzyskać większą liczbę odpowiedzi.

Increasing the dose intensity of chemotherapy by more frequent administration or sequential scheduling: a patient-level meta-analysis of 37 298 women with early breast cancer in 26 randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
Lancet. 2019; 393:1440–1452

Zwiększanie intensywności chemioterapii poprzez skracanie odstępów pomiędzy cyklami lub przez sekwencyjne podawanie poszczególnych leków w pełnych dawkach zamiast w niższych, w ramach schematów z jednoczesnym podawaniem wielu leków, może poprawić skuteczność chemioterapii.

Metody. Przeprowadzono metaanalizę danych chorych na wczesnego raka piersi, które uczestniczyły w badaniach klinicznych porównujących 2- i 3-tygodniowe schematy chemioterapii oraz badaniach porównujących sekwencyjne i jednoczesne podawanie antracyklin i taksanów. Celem tej metaanalizy była szczegółowa ocena potencjalnych korzyści oraz ryzyka związanego ze stosowaniem schematów chemioterapii o zwiększonej i standardowej intensywności dawki. Oceniano występowanie nawrotów oraz umieralność z powodu raka piersi. Współczynniki udziałów pierwszych zdarzeń (*first-event rate ratios* – RRs) związanych z chorobą w grupach leczonych schematami intensywnymi i standardowymi obliczono stosując standardową analizę log-rank zgodnie z intencją leczenia. Chore stratyfikowano pod względem wieku, zajęcia węzłów chłonnych oraz wyników badania klinicznego.

Wyniki. Indywidualne dane chorych były dostępne dla 26 spośród 33 badań klinicznych, które spełniały założenia projektu, co obejmowało 37 298 spośród 40 070 kobiet poddanych randomizacji (93%). Większość kobiet była poniżej 70. r.ż. i miała przerzuty w węzłach chłonnych. Całkowite zużycie cytostatyków było podobne w porównywanych ramionach badań, natomiast w ramionach z leczeniem intensywnym stosowano więcej czynników wzrostu. W analizie danych z 26 badań w ramionach o zwiększonej intensywności dawki stwierdzono mniej nawrotów raka piersi niż wśród chorych leczonych standardowo (10-letnie ryzyko nawrotu 28,0% vs. 31,4%; RR 0,86, 95% CI: 0,82–0,89; $p < 0,0001$). Zmniejszenie 10-letniej (18,9% vs. 21,3%; RR 0,87, 95% CI: 0,83–0,92; $p < 0,0001$) i całkowitej umieralności (22,1% vs. 24,8%; RR 0,87, 95% CI: 0,83–0,91; $p < 0,0001$) z powodu raka piersi było podobne w obu gru-

pach. Ryzyko zgonu bez nawrotu choroby było wyższe wśród poddawanych chemioterapii o zwiększonej intensywności (10-letnie ryzyko 4,1% vs. 4,6%; RR 0,88, 95% CI: 0,78–0,99; $p = 0,034$). W odniesieniu do nawrotów choroby odnotowano podobną częstość w:

- 7 badaniach (10 004 chorych), które porównywały schematy 2- i 3-tygodniowe (10-letnie ryzyko 24,0% vs. 28,3%; RR 0,83, 95% CI: 0,76–0,91; $p < 0,0001$),
- 6 badaniach (11 028 chorych), które porównywały sekwencyjne i jednoczesne stosowanie antracyklin i taksanów (28,1% vs. 31,3%; RR 0,87, 95% CI: 0,80–0,94; $p = 0,0006$),
- 6 badaniach (6 532 chorych) oceniających zarówno skrócenie przerw pomiędzy cyklami, jak i sekwencję podawania leków (30,4% vs. 35,0%; RR 0,82, 95% CI: 0,74–0,90; $p < 0,0001$).

W tych badaniach stopień obniżenia ryzyka nawrotu choroby spowodowanego intensyfikacją leczenia był znamienne ($p < 0,0001$) oraz podobny niezależnie od ekspresji receptorów estrogenowych i innych czynników ryzyka.

Wnioski. Zwiększanie intensywności dawki chemioterapii poprzez skracanie przerw między cyklami oraz sekwencyjne podawanie leków prowadzi do umiarkowanego zmniejszenia 10-letniego ryzyka nawrotu choroby lub zgonu z powodu raka piersi (bez jednoczesnego wzrostu ryzyka zgonu z innych przyczyn).

Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial

Mok TSK, Wu YL, Kudaba I i wsp.

Lancet. 2019; 393: 1819–1830

U chorych na wcześniej nieleczzonego rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca z ekspresją PD-L1 *tumour proportion score* (TPS) $\geq 50\%$ zastosowanie pembrolizumabu w 1. linii leczenia wydłuża czas całkowitego przeżycia i czas wolny od progresji. Oceniono czas całkowitego przeżycia chorych z PD-L1 TPS $\geq 1\%$ leczonych pembrolizumabem.

Metody. Otwarte badanie III fazy przeprowadzono w 213 ośrodkach w 32 krajach. Dorosłych chorych (≥ 18 lat) wcześniej nieleczonych z powodu miejscowo zaawansowanego lub rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca:

- bez aktywujących mutacji *EGFR* ani translokacji *ALK*,
- w stanie sprawności 0 lub 1 według Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG),
- z przewidywanym czasem przeżycia ≥ 3 miesiące,
- z PD-L1 TPS $\geq 1\%$

stratyfikowano według regionu (Azja Wschodnia lub reszta świata), stanu sprawności według ECOG (0 lub 1), typu histo-

logicznego (płaskonabłonkowy lub niepłaskonabłonkowy) i PD-L1 TPS ($\geq 50\%$ lub 1–49%). Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia pembrolizumabem w dawce 200 mg podawanym co 3 tygodnie (do 35 cykli) lub do leczenia wybranego przez badacza (4–6 cykli chemioterapii zawierającej pochodne platyny). Głównym punktem końcowym był czas całkowitego przeżycia u chorych z TPS $\geq 50\%$, $\geq 20\%$ i $\geq 1\%$ (jednostronne progi znamienności odpowiednio $p = 0,0122$, $p = 0,0120$ i $p = 0,0124$) w grupie zgodnej z intencją leczenia, oceniany sekwencyjnie, jeśli poprzednie wyniki były znamienne.

Wyniki. Od 19 grudnia 2014 do 6 marca 2017 roku 1274 chorych (902 mężczyzn, 372 kobiety, mediana wieku 63 lata [IQR 57–69]), z PD-L1 TPS $\geq 1\%$ przydzielono losowo do leczenia pembrolizumabem ($n = 637$) lub do chemioterapii ($n = 637$) i włączono do grupy zgodnej z intencją leczenia. U 599 chorych (47%) stwierdzono TPS $\geq 50\%$, a u 818 (64%) – TPS $\geq 20\%$. Do 26 lutego 2018 roku mediana czasu obserwacji wyniosła 12,8 miesiąca. We wszystkich 3 grupach czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy wśród osób leczonych pembrolizumabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (TPS $\geq 50\%$ współczynnik ryzyka 0,69, 95% CI: 0,56–0,85, $p = 0,0003$; $\geq 20\%$ 0,77, CI: 0,64–0,92, $p = 0,0020$

i $\geq 1\%$ 0,81, CI: 0,71–0,93, $p = 0,0018$). Mediany czasu przeżycia według grup TPS wyniosły odpowiednio: 20,0 miesiący (95% CI: 15,4–24,9) w porównaniu z 12,2 miesiąca (10,4–14,2), 17,7 miesiąca (15,3–22,1) w porównaniu z 13,0 miesiącami (11,6–15,3) i 16,7 miesiąca (13,9–19,7) w porównaniu z 12,1 miesiąca (11,3–13,3) wśród leczonych pembrolizumabem w porównaniu z poddanymi chemioterapii. Działania niepożądane związane z leczeniem w stopniu ≥ 3 . wystąpiły u 113 spośród 636 chorych (18%) leczonych pembrolizumabem i u 252 spośród 615 (41%) poddanych chemioterapii, z których odpowiednio u 13 (2%) i 14 (2%) chorych doprowadziły do zgonu.

Wnioski. Profil korzyści i ryzyka sugeruje, że stosowanie pembrolizumabu w 1. linii leczenia może być rozszerzone na chorych na miejscowo zaawansowanego lub rozlanego niedrobnokomórkowego raka płuca bez aktywujących zaburzeń *EGFR* lub *ALK* i chorych z niską ekspresją PD-L1.

Opracowali:

Anna Kowalczyk

Ewa Szutowicz-Zielińska

Anna Wrona

Krzysztof Konopka