

Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis

Drolet M., Bénard E., Pérez N. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 497–509

Minęło ponad 10 lat od wprowadzenia szczepienia przeciwko ludzkiemu wirusowi brodawczaka (*human papillomavirus* – HPV). Dokonano przeglądu systematycznego danych i wykonano metaanalizę, aby ocenić wpływ szczepienia dziewcząt i kobiet przeciwko HPV na zakażenia HPV, częstość występowania kłykcin narządów płciowych i odbytu oraz śródnamionkowej neoplazji szyjki macicy 2. stopnia (*cervical intraepithelial neoplasia grade 2+ – CIN2+*) oraz zebrać najnowsze dowody na skuteczność szczepienia przeciw HPV w warunkach świata rzeczywistego i ocenić skuteczność szczepień w różnych grupach wiekowych.

Metody. Przeszukano bazy danych MEDLINE i Embase. Do analizy włączano badania opublikowane od 1 lutego 2014 roku do 11 października 2018 roku, jeśli porównywano w nich częstość (chorobowość lub zachorowalność) przynajmniej jednego punktu końcowego związanego z HPV (zakażenia HPV narządów płciowych, kłykcin kończyste narządów płciowych i odbytu lub histologicznie potwierdzona CIN2+) przed szczepieniem i po szczepieniu w ogólnej populacji oraz – jeżeli wykorzystywano te same źródła i metody rekrutacji – przed i po szczepieniu. Główna ocena dotyczyła ryzyka względnego (*relative risk* – RR) częstości występowania (chorobowości lub zachorowalności) punktów końcowych związanych z HPV pomiędzy okresami przed szczepieniem i po szczepieniu. Wszystkie analizy stratyfikowano według płci, wieku, lat od wprowadzenia szczepienia przeciwko HPV. Stosowano modele efektów losowych do określenia zbiorczego względnego ryzyka.

Wyniki. Znalaziono 1702 badania wstępnie spełniające kryteria włączenia do metaanalizy. Ostatecznie uwzględniono 65 badań z 14 krajów z wysokim przychodem: 23 dotyczyły zakażenia HPV, 29 – kłykcin kończystych narządów płciowych i odbytu, a 13 – CIN2+. Częstość zakażeń HPV-16 i -18 po upływie 5–8 lat od szczepienia zmniejszyła się znamienne o 83% (RR 0,17, 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,11–0,25) w grupie dziewcząt w wieku 13–19 lat i o 66% (RR 0,34, 95% CI 0,23–0,49) w grupie kobiet mających 20–24 lat. Udział zakażeń HPV-31, -33 i -45 zmniejszył się znamienne o 54% (RR 0,46, 95% CI 0,33–0,66) w grupie dziewcząt w wieku 13–19 lat. Częstość występowania kłykcin kończystych narządów

płciowych i odbytu również znamienne się zmniejszyła: o 67% (RR 0,33, 95% CI 0,24–0,46) w przypadku dziewcząt w wieku 15–19 lat, o 54% (RR 0,46, 95% CI 0,36–0,60) dla kobiet w wieku 20–24 lat oraz o 31% (RR 0,69, 95% CI 0,53–0,89) wśród kobiet w wieku 25–29 lat. W przypadku chłopców w wieku 15–19 lat częstość występowania kłykcin kończystych narządów płciowych i odbytu zmniejszyła się znamienne: o 48% (RR 0,52, 95% CI 0,37–0,75), a w grupie mężczyzn w wieku 20–24 lat – o 32% (RR 0,68, 95% CI 0,47–0,98). Również częstość CIN2+ po upływie 5–9 lat po szczepieniu uległa zmniejszeniu w stopniu znamionym: o 51% (RR 0,49, 95% CI 0,42–0,58) wśród dziewcząt w wieku 15–19 lat i o 31% (RR 0,69, 95% CI 0,57–0,84) w grupie kobiet w wieku 20–24 lat.

Wnioski. Uaktualniony przegląd systematyczny i metaanaliza były oparte na danych 60 milionów osób, a okres obserwacji sięgał 8 lat po szczepieniu. Wyniki opisanego badania wskazują na znamienne wpływy programów szczepienia przeciwko HPV na częstość tych zakażeń i występowanie CIN2+ u dziewcząt i kobiet oraz na rozwój kłykcin kończystych narządów płciowych i odbytu u dziewcząt, kobiet, chłopców i mężczyzn. Dodatkowo programy, w ramach których szczepieniem objęto różne grupy wiekowe i duże populacje miały większą skuteczność bezpośrednią i ogólną.

Ultra-hypofractionated versus conventionally fractionated radiotherapy for prostate cancer: 5-year outcomes of the HYPO-RT-PC randomised, non-inferiority, phase 3 trial

Widmark A., Gunnlaugsson A., Beckman L. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 385–395

Hipofrakcjonowana radioterapia u chorych na raka gruczołu krokowego może się wiązać z większą radiowrażliwością. Wyniki ostatnich badań, porównujących umiarkowanie hipofrakcjonowaną radioterapię z konwencjonalnie frakcjonowaną, potwierdzają kliniczne zastosowanie umiarkowanego hipofrakcjonowania. Dotychczas nie opublikowano badań z losowym doбором chorych poddanych ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii. Przedstawiono wyniki skandynawskiego badania III fazy HYPO-RT-PC, którego celem było wykazanie *non-inferiority* ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii w porównaniu z konwencjonalnie frakcjonowaną.

Metody. Do otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* prowadzonego w 12 ośrodkach w Szwecji i Danii włączano chorych (w wieku ≤75 lat) na raka gruczołu krokowego z grupy

pośredniego lub wysokiego ryzyka, w stopniu sprawności 0–2 według WHO. Chorych przydzielano losowo do ultra-hipofrakcjonowanej (42,7 Gy w 7 frakcjach, 3 dni w tygodniu przez 2,5 tygodnia) lub do konwencjonalnie frakcjonowanej (78,0 Gy w 39 frakcjach, 5 dni w tygodniu przez 8 tygodni) radioterapii. Blokada androgenowa nie była dozwolona. Głównym punktem końcowym był czas do biochemicznego lub klinicznego nawrotu, oceniany w grupie leczonej zgodnie z protokołem. Margines *non-inferiority* określono na 4% w ciągu 5 lat, co odpowiadało krytycznej granicy współczynnika ryzyka (*hazard ratio* – HR) 1,338. Do oceny toksyczności przez lekarzy stosowano skalę Radiation Therapy Oncology Group (RTOG), a do oceny przez chorych – kwestionariusz Prostate Cancer Symptom Scale (PCSS).

Wyniki. Od 1 lipca 2005 roku do 4 listopada 2015 roku 1200 chorych przydzielono losowo do konwencjonalnie frakcjonowanej (n = 602) lub ultra-hipofrakcjonowanej (n = 598) radioterapii, spośród których 1180 (591 poddanych konwencjonalnie frakcjonowanej i 589 – ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii) stanowiło grupę leczoną zgodnie z protokołem. U 1054 chorych (89%) stwierdzono średnie ryzyko, a u 126 (11%) – wysokie. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,0 lat (IQR 3,1–7,0). Udział szacowanych 5-letnich przeżyć wolnych od niepowodzenia leczenia wyniósł 84% (95% CI 80–87) w obu leczonych grupach, z szacowanym HR 1,002 (95% CI 0,758–1,325; log-rank; p = 0,99). Ostre działania niepożądane związane z układem moczowym w stopniu 2. lub wyższym według RTOG po zakończeniu leczenia (określane przez lekarzy) występowały nieznacznie częściej wśród poddanych ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii (158 spośród 569 chorych [28%] vs. 132 spośród 578 chorych [23%]; p = 0,057). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych w stopniu 2. lub wyższym związanych z późnym odczynem ze strony układu moczowego lub jelita grubego w okresie obserwacji po radioterapii, oprócz zwiększenia toksyczności ze strony układu moczowego po rocznej obserwacji wśród poddanych radioterapii ultra-hipofrakcjonowanej w porównaniu z konwencjonalnie frakcjonowaną (32 spośród 528 chorych [6%] vs. 13 spośród 529 chorych [2%]; (p = 0,0037). Nie stwierdzono także różnic pomiędzy grupami w częstości występowania działań niepożądanych w stopniu 2. lub wyższym według RTOG związanych z układem moczowym (11 spośród 243 chorych [5%] w grupie poddanej ultra-hipofrakcjonowanej vs. 12 spośród 249 chorych [5%] w grupie poddanej konwencjonalnie frakcjonowanej radioterapii; p = 1,00) oraz ze strony jelita grubego (2 spośród 244 chorych [1%] vs. 9 spośród 249 chorych [4%]; p = 0,14). Chorzy poddani ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii znamienne częściej zgłaszali występowanie objawów ze strony układu moczowego i jelita grubego w porównaniu ze stosującymi konwencjonalnie frakcjonowaną, bez znamienego zwiększenia późnych objawów, oprócz zwiększenia toksyczności ze strony układu moczowego po rocznej obserwacji wśród

poddanych ultra-hipofrakcjonowanej w porównaniu z konwencjonalnie frakcjonowaną radioterapią, zgodnie z oceną toksyczności przez lekarzy.

Wnioski. Ultra-hipofrakcjonowana radioterapia nie jest gorsza od konwencjonalnie frakcjonowanej u chorych na raka gruczołu krokowego średniego lub wysokiego ryzyka, w odniesieniu do czasu wolnego od niepowodzenia. Wczesne działania niepożądane były bardziej nasilone wśród poddanych ultra-hipofrakcjonowanej w porównaniu z radioterapią konwencjonalnie frakcjonowaną, podczas gdy późna toksyczność była podobna w obu grupach. Wyniki potwierdzają korzyść ze stosowania ultra-hipofrakcjonowanej radioterapii u chorych na raka gruczołu krokowego.

Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone with or without daratumumab before and after autologous stem-cell transplantation for newly diagnosed multiple myeloma (CASSIOPEIA): a randomised, open-label, phase 3 study

Moreau P., Attal M., Hulin C. i wsp.

Lancet. 2019; 394: 29–38

Bortezomib, talidomid i deksametazon (VTd) w połączeniu z autologicznym przeszczepieniem komórek macierzystych stanowi standard leczenia chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego w Europie. Oceniono, czy dołączenie daratumumabu do VTd przed i po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych zwiększy udział rygorystycznych całkowitych remisji w tej grupie chorych.

Metody. Do otwartego, składającego się z 2 części, badania III fazy CASSIOPEIA włączano chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego, kwalifikujących się do przeszczepienia, w 111 europejskich ośrodkach. Chorych przydzielano losowo (1:1) do leczenia przy użyciu VTd (4 indukcyjne cykle przed przeszczepieniem i 2 konsolidująco – po przeszczepieniu) lub do leczenia za pomocą połączenia VTd z daratumumabem (D-VTd). Pierwotnym punktem końcowym części pierwszej był udział rygorystycznych całkowitych remisji ocenianych 100 dni po przeszczepieniu. Część druga badania (podtrzymująca) trwa.

Wyniki. Od 3 września 2015 roku do 1 sierpnia 2017 roku 1085 chorych przydzielono losowo do grupy D-VTd (n = 543) lub do grupy leczonej jedynie VTd (n = 542). W 100. dniu po przeszczepieniu rygorystyczną całkowitą remisję stwierdzono u 157 spośród 543 chorych (29%) w grupie przyjmującej D-VTd i u 110 spośród 542 chorych (20%) w grupie VTd, ocenianych zgodnie z intencją leczenia (iloraz szans 1,60, 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 1,21–2,12; p = 0,0010). Odpowiedź całkowitą lub jeszcze lepszy wynik stwierdzono u 211 chorych (39%) w grupie D-VTd oraz u 141 (26%) w grupie VTd, a brak minimalnej choroby resztkowej (próg czułości 10⁻⁵ oceniony przy użyciu wieloczynnikowej cytometrii przepływową; oba

$p < 0,0001$) – u 346 spośród 543 (64%) w porównaniu z 236 spośród 542 (44%). Mediana czasu wolnego od progresji od pierwszej randomizacji nie została osiągnięta w żadnej z grup (współczynnik ryzyka 0,47, 95% CI 0,33–0,67; $p < 0,0001$). Podczas badania odnotowano 46 zgonów (14 vs. 32, 0,43, 95% CI 0,23–0,80). Najczęstszym działaniem niepożądanym w 3. lub 4. Stopniu nasilenia była neutropenia (28% vs. 15%), limfopenia (17% vs. 10%) i zapalenie błon śluzowych jamy ustnej (13% vs. 16%).

Wnioski. Zastosowanie D-VTd przed i po autologicznym przeszczepieniu komórek macierzystych zwiększyło głębokość odpowiedzi i wydłużyło czas wolny od progresji przy akceptowalnym bezpieczeństwie. CASSIOPEIA jest pierwszym badaniem pokazującym kliniczną korzyść z zastosowania daratumumabu w połączeniu ze standardowym leczeniem u chorych na nowo rozpoznanego szpiczaka mnogiego kwalifikujących się do przeszczepienia.

6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial

Pivot X., Romieu G., Debled M. i wsp.

Lancet. 2019; 393: 2591–2598

W 2013 roku w analizie przeprowadzonej w trakcie badania Protocol for Herceptin as Adjuvant therapy with Reduced Exposure (PHARE) nie wykazano, że 6 miesięcy uzupełniającego leczenia trastuzumabem nie jest gorsze od 12 miesięcy. Przedstawiono zaplanowaną końcową analizę opartą na wcześniej określonej liczbie zdarzeń.

Metody. W otwartym badaniu III fazy PHARE typu *non-inferiority* porównywano skuteczność uzupełniającego leczenia trastuzumabem trwającego 6 i 12 miesięcy u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi w połączeniu ze standardową indukcyjną lub uzupełniającą chemioterapią stosowaną jednocześnie lub sekwencyjnie. Badanie przeprowadzono w 156 ośrodkach we Francji. Włączano do niego chore (w wieku ≥ 18 lat) na nierozsianego, operacyjnego, histologicznie potwierdzonego gruczolakoraka piersi z zajętymi pachowymi węzłami chłonnymi lub bez ich zajęcia, u których średnica guza wynosiła przynajmniej 10 mm. Chore musiały wcześniej przejść przynajmniej 4 cykle chemioterapii z powodu tego raka piersi i rozpocząć uzupełniające leczenie trastuzumabem. Chore spełniające kryteria włączenia do badania przydzielano losowo pomiędzy 3. a 6. miesiącem uzupełniającego leczenia trastuzumabem do kontynuacji leczenia do 6 lub 12 miesięcy. Randomizację stratyfikowano według jednoczesnej lub sekwencyjnej chemioterapii, stanu receptorów estrogenowych oraz ośrodka. Głównym celem było wykazanie *non-inferiority* w grupie leczonej zgodnie z intencją leczenia wśród leczonych przez 6 miesięcy w zakresie przeżycia wolnego od choroby z określonym marginesem ryzyka wynoszącym 1,15.

Wyniki. Losowo przydzielono 3384 chore do uzupełniającego leczenia trastuzumabem przez 12 ($n = 1691$) lub 6 miesięcy ($n = 1693$). Jedną chorą z grupy leczonej przez 12 miesięcy i 3 chore z grupy leczonej przez 6 miesięcy wyłączono z badania, więc do analizy przeprowadzonej w grupie zgodnej z intencją leczenia włączono 1690 chorych. Po obserwacji, której mediana wyniosła 7,5 roku (IQR 5,3–8,8) wystąpiły 704 zdarzenia związane z czasem wolnym od choroby (345 [20,4%] w grupie leczonej przez 12 miesięcy i 359 [21,2%] w grupie leczonej przez 6 miesięcy). Skorygowany współczynnik ryzyka czasu wolnego od choroby dla leczonych przez 12 miesięcy w porównaniu z leczonymi przez 6 miesięcy wyniósł 1,08 (95% CI 0,93–1,25; $p = 0,39$). Margines *non-inferiority* znalazł się w 95% CI. Nie stwierdzono różnic w wynikach związanych z długością leczenia trastuzumabem w żadnej z podgrup. Rzadkie działania niepożądane występowały z biegiem czasu po zakończeniu leczenia trastuzumabem, analiza bezpieczeństwa pozostała podobna do wcześniej opublikowanej. Szczególnie nie stwierdzono zmian w bezpieczeństwie kardiologicznym, i tylko 3 dodatkowe przypadki z obniżeniem frakcji wyrzutowej lewej komory $>50\%$ wystąpiły w grupie leczonej przez 12 miesięcy.

Wnioski. W badaniu PHARE nie wykazano *non-inferiority* 6-miesięcznego uzupełniającego leczenia trastuzumabem w porównaniu z leczeniem trwającym 12 miesięcy. Standardem pozostaje uzupełniające leczenie trastuzumabem przez 12 miesięcy.

6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial

Earl H.M., Hiller L., Vallier A.-L. i wsp.

Lancet. 2019; 393: 2599–2612

Uzupełniające leczenie trastuzumabem znamienne poprawia wyniki u chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi. Standardowe leczenie trwa 12 miesięcy, ale krótsze leczenie mogłoby przynieść podobną skuteczność przy zmniejszeniu toksyczności i kosztów. Celem badania było określenie, czy 6-miesięczne uzupełniające leczenie trastuzumabem jest nie gorsze od standardowego 12-miesięcznego w odniesieniu do czasu wolnego od choroby.

Metody. Do otwartego badania III fazy typu *non-inferiority* włączano uczestniczki w 152 ośrodkach w Wielkiej Brytanii. Chore (w wieku ≥ 18 lat) na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi, z jasnymi wskazaniem do chemioterapii (1:1), przydzielano losowo do leczenia trastuzumabem trwającego 6 lub 12 miesięcy. Lek ten podawano co 3 tygodnie dożylnie (dawka nasycająca 8 mg/kg mc., a następnie 6 mg/kg mc.) lub podskórnie (600 mg), w połączeniu z chemioterapią (jednocześnie lub sekwencyjnie). Głównym punktem końcowym był czas wolny

od choroby oceniany w grupie zgodnej z intencją leczenia, z marginesem *non-inferiority* 3% dla udziału 4-letnich przeżyć wolnych od choroby. Bezpieczeństwo oceniano u wszystkich chorych, które otrzymały trastuzumab.

Wyniki. Od 4 października 2007 roku do 31 lipca 2015 roku 2045 chorych przydzielono do 12-miesięcznego leczenia trastuzumabem, a 2044 do leczenia trwającego 6 miesięcy (jedną chorą wyłączono, ponieważ została podwójnie przydzielona do leczenia). Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,4 roku (IQR 3,6–6,7) w obu leczonych grupach. W tym okresie zdarzenia związane z czasem wolnym od choroby wystąpiły u 265 spośród 2043 (13%) chorych w grupie leczonej przez 6 miesięcy i u 247 spośród 2045 chorych (12%) leczonych przez 12 miesięcy. Udział 4-letnich przeżyć wolnych od choroby wyniósł 89,4% (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 87,9–90,7) wśród leczonych przez 6 miesięcy i 89,8% (88,3–91,1) w grupie leczonych przez 12 miesięcy (współczynnik ryzyka 1,07 [90% CI 0,93–1,24], *non-inferiority* $p = 0,011$), co potwierdziło *non-inferiority* 6 miesięcy leczenia. U leczonych przez 6 miesięcy wystąpiło mniej poważnych działań niepożądanych (373 spośród 1939 chorych [19%] w porównaniu z 459 spośród 1894 chorych [24%], $p = 0,0002$) oraz rzadziej przerywano leczenie z powodu kardiotoxyczności (61 spośród 1939 chorych [3%] w porównaniu z 146 spośród 1894 chorych [8%], $p < 0,0001$).

Wnioski. Wykazano, że leczenie trastuzumabem chorych na HER2-dodatniego wczesnego raka piersi przez 6 miesięcy jest nie gorsze niż leczenie trwające 12 miesięcy, a jednocześnie charakteryzuje się mniejszą kardiotoxycznością i mniejszą liczbą poważnych działań niepożądanych. Te wyniki potwierdzają, że można rozważyć skrócenie leczenia trastuzumabem u chorych z czynnikami ryzyka podobnymi do występujących u chorych biorących udział w opisanym badaniu.

Oral selinexor-dexamethasone for triple-class refractory multiple myeloma

Chari A., Vogl D.T., Gavriatopoulou M. i wsp.
N. Engl. J. Med. 2019; 381: 727–738

Selinexor, wybiórczy inhibitor składnika eksportu jądrowego (*nuclear export compound*), który blokuje eksportynę 1. (XPO1) i wymusza gromadzenie w jądrze oraz aktywację białek blokujących rozwój guza, blokuje jądrowy czynnik transkrypcyjny κB , który zmniejsza translację onkoprotein poprzez mRNA, może być skuteczny u chorych na szpiczaka opornego na standardowe leczenie.

Metody. Selinexor (80 mg) z deksametazonem (20 mg) podawano doustnie 2 razy w tygodniu chorym na szpiczaka mnogiego po leczeniu bortezomibem, karfilzomibem, lenalidomidem, pomalidomidem, daratumumabem oraz czynnikami alkilującymi z chorobą oporną na przynajmniej jeden inhibitor proteasomu, jeden czynnik immunomodulujący i daratumumab (*triple-class refractory*). Głównym punktem końcowym

oceny był udział odpowiedzi częściowych lub lepszych, ocenianych przez niezależną komisję. Kliniczna korzyść określana jako odpowiedź minimalna lub lepsza stanowiła dodatkowy punkt końcowy oceny.

Wyniki. W badaniu wzięło udział 122 chorych ze Stanów Zjednoczonych i Europy włączonych do zmodyfikowanej grupy zgodnej z intencją leczenia (główna analiza) i 123 przypisanych do grupy bezpieczeństwa. Mediana wieku wyniosła 65 lat, mediana liczby wcześniejszych linii leczenia: 7; 53% chorych miało cytogenetyczne zaburzenia wysokiego ryzyka. Częściowe lub lepsze odpowiedzi stwierdzono u 26% chorych (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 19–35), w tym 2 rygorystyczne całkowite odpowiedzi; u 39% chorych uzyskano odpowiedź minimalną lub lepszą. Mediana czasu trwania odpowiedzi wyniosła 4,4 miesiąca, mediana czasu wolnego od progresji – 3,7 miesiąca, a mediana czasu całkowitego przeżycia – 8,6 miesiąca. Zmęczenie, nudności oraz zmniejszenie apetytu występowały często i zazwyczaj miały 1. lub 2. stopień nasilenia (3. stopień odnotowano u do 25% chorych, nie wystąpiły działania niepożądane w stopniu 4.). Małopłytkowość stwierdzono u 73% chorych (3. stopień u 25% i 4. stopień u 33%), i u 6 chorych doprowadziła ona do zdarzeń związanych z krwawieniem w stopniu 3. lub wyższym.

Wnioski. Selineksor stosowany łącznie z deksametazonem pozwolił na uzyskanie obiektywnych odpowiedzi na leczenie u chorych na szpiczaka opornego na obecnie dostępne sposoby leczenia.

Ibrutinib-rituximab or chemoimmunotherapy for chronic lymphocytic leukemia

Shanafelt T.D., Wang X.V., Kay N.E. i wsp.
N. Engl. J. Med. 2019; 381: 432–443

Dane dotyczące skuteczności połączenia ibrutinibu z rytuksymabem u chorych na wcześniej nieleczoną przewlekłą białaczkę limfatyczną (*chronic lymphocytic leukemia* – CLL) w porównaniu z standardową chemoimmunoterapią przy użyciu fludarabiny oraz cyklofosfamidu z rytuksymabem są ograniczone.

Metody. W badaniu III fazy chorych na wcześniej nieleczoną CLL w wieku ≤ 70 lat przydzielono losowo (w stosunku 2:1) do 6 cykli połączenia ibrutinibu z rytuksymabem (po jednym cyklu ibrutinibu) z kontynuacją leczenia ibrutinibem do progresji lub do 6 cykli chemoimmunoterapii fludarabiną, cyklofosfamidem z rytuksymabem. Głównym punktem końcowym był czas wolny od progresji, a dodatkowym czas całkowitego przeżycia. Przedstawiono wyniki zaplanowanej częściowej analizy w trakcie leczenia.

Wyniki. 529 chorych przydzielono losowo do leczenia (354 chorych do połączenia ibrutinibu z rytuksymabem i 175 do chemoimmunoterapii). Mediana czasu obserwacji wyniosła 33,6 miesiąca, czas wolny od progresji był dłuższy w przy-

padku stosujących połączenie ibrutinibu z rytuksymabem w porównaniu z osobami poddanymi chemioimmunoterapii (udział 3-letnich przeżyć 89,4% vs. 72,9%; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu wyniósł 0,35; 95% przedział ufności [*confidence interval* – CI] 0,22–0,56; $p < 0,001$), określone w protokole kryteria skuteczności dla częściowej analizy zostały spełnione. Również czas całkowitego przeżycia był dłuższy w grupie leczonych ibrutinibem z rytuksymabem w porównaniu z poddanymi chemioimmunoterapii (udział 3-letnich przeżyć 98,8% vs. 91,5%; współczynnik ryzyka zgonu 0,17; 95% CI 0,05–0,54; $p < 0,001$). W analizie dokonanej w podgrupach wśród chorych z mutacją w zmiennym regionie łańcuchów ciężkich immunoglobulin (*heavy-chain variable region* – IGHV) leczenie ibrutinibem z rytuksymabem wiązało się z dłuższym czasem wolnym od progresji niż po chemioimmunoterapii (udział 3-letnich przeżyć 90,7% vs. 62,5%; współczynnik ryzyka progresji lub zgonu 0,26; 95% CI 0,14–0,50). Wśród chorych z mutacją IGHV udział 3-letnich przeżyć wolnych od progresji wyniósł 87,7% dla leczonych ibrutinibem z rytuksymabem oraz 88,0% wśród poddanych chemioimmunoterapii (współczynnik

ryzyka progresji lub zgonu 0,44; 95% CI 0,14–1,36). Częstość występowania działań niepożądanych 3. lub wyższego stopnia (niezależnie od przyczyny) była podobna w obu grupach (u 282 spośród 352 chorych [80,1%] leczonych ibrutinibem z rytuksymabem i u 126 spośród 158 [79,7%] poddanych chemioimmunoterapii), jedynie zakażenia w stopniu 3. lub wyższym występowały rzadziej u leczonych połączeniem ibrutinibu z rytuksymabem niż u poddanych chemioimmunoterapii (odpowiednio u 37 chorych [10,5%] vs. 32 [20,3%]; $p < 0,001$).

Wnioski. Leczenie ibrutinibem z rytuksymabem wiązało się z dłuższym czasem wolnym od progresji i czasem całkowitego przeżycia chorych na wcześniej nieleczoną CLL w wieku ≤ 70 lat w porównaniu z przeżyciem po zastosowaniu standardowej chemioimmunoterapii.

Opracowali:
Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz-Zielińska
Anna Wrona
Krzysztof Konopka