

Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in untreated advanced pleural mesothelioma in Canada, Italy, and France: a phase 3, open-label, randomised controlled trial

Chu Q., Perrone F., Greillier L. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 2295–2306

Międzybłoniaka opłucnej zazwyczaj rozpoznaje się w zaawansowanym stadium, gdy jest już nieuleczalny. Standardową metodą leczenia tego nowotworu jest chemioterapia z zastosowaniem pochodnych platyny i pemetreksedu. Postawiono hipotezę, że dołączenie pembrolizumabu do chemioterapii zawierającej pochodną platyny z pemetreksedem wydłuży czas całkowitego przeżycia chorych na międzybłoniaka opłucnej.

Metody. W otwartym międzynarodowym badaniu klinicznym III fazy, prowadzonym w 51 szpitalach w Kanadzie, Włoszech i Francji, wcześniej nieleczonych chorych na międzybłoniaka opłucnej (w wieku powyżej 18 lat), w stanie sprawności 0–1 według kryteriów Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do leczenia: 1) przy użyciu chemioterapii (cisplatyna [75 mg/m²] lub karboplatyna [AUC 5–6 mg/ml/min] z pemetreksedem w dawce 500 mg/m², stosowana co 3 tygodnie, dożylnie, do 6 cykli) lub do 2) chemioterapii stosowanej w połączeniu z pembrolizumabem (podawanym dożylnie w dawce 200 mg co 3 tygodnie; do 2 lat). Pierwszorzędnym punktem końcowym była przeżywalność całkowita u wszystkich przydzielonych do leczenia chorych; bezpieczeństwo oceniano u wszystkich, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Wyniki. Od 31 stycznia 2017 roku do 4 września 2020 roku włączono do badania 440 chorych, których następnie przydzielono losowo do stosowania wyłącznie chemioterapii (n = 218) lub chemioterapii w połączeniu z leczeniem pembrolizumabem (n = 222). Wśród uczestników badania było 333 mężczyzn (76%), a 347 (79%) chorych należało do rasy białej. Mediana wieku wynosiła 71 lat (IQR 66–75). W ostatniej analizie (zamknięcie bazy danych nastąpiło 15 grudnia 2022 r.) po obserwacji, której mediana wyniosła 16,2 miesiąca (IQR 8,3–27,8), całkowity czas przeżycia był znacząco dłuższy dla leczonych z użyciem pembrolizumabu. Mediana przeżywalności całkowitej w tej grupie wyniosła 17,3 miesiąca (95% przedział ufności [confidence interval – CI] 14,4–21,3) w porównaniu z 16,1 miesiąca (13,1–18,2) w grupie poddanych wyłącznie chemioterapii (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] zgonu 0,79; 95% CI 0,64–0,98, dwustronne p = 0,0324).

Odsetek 3-letnich całkowitych przeżyć wyniósł 25% (95% CI 20%–33%) dla leczonych przy użyciu pembrolizumabu i 17% (13%–24%) w grupie poddanych wyłącznie chemioterapii. Działania niepożądane 3. lub 4. stopnia związane z badanym lekiem wystąpiły u 60 spośród 222 chorych (27%) w grupie leczonej pembrolizumabem oraz u 32 spośród 211 chorych (15%) w grupie poddanych wyłącznie chemioterapii. Z powodu poważnych działań niepożądanych związanych z leczeniem do szpitala przyjęto 40 spośród 222 chorych (18%) z grupy leczonej pembrolizumabem i 12 spośród 211 chorych (6%) z grupy poddanej wyłącznie chemioterapii. Działania niepożądane stopnia 5. związane z leczeniem wystąpiły u dwóch chorych z grupy leczonej pembrolizumabem i u jednego chorego z grupy poddanej wyłącznie chemioterapii.

Wnioski. Dołączenie pembrolizumabu do standardowej chemioterapii zawierającej pochodną platyny i pemetreksedu było dobrze tolerowane i znacząco wydłużyło czas całkowitego przeżycia wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego międzybłoniaka opłucnej. Ten schemat leczenia stanowi nową opcję leczenia dla chorych z tej grupy.

Lenvatinib plus pembrolizumab versus lenvatinib plus placebo for advanced hepatocellular carcinoma (LEAP-002): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Llovet J., Kudo M., Merle P. i wsp.

Lancet Oncol., 2023; 24: 1399–1410

Zastosowanie nowych leków poprawiło wyniki leczenia chorych na raka wątrobowokomórkowego, ale nadal poszukuje się możliwości wydłużenia całkowitego czasu przeżycia chorych będących w zaawansowanych stadiach choroby za pomocą pierwszej linii leczenia. Celem omawianego badania była ocena dołączenia pembrolizumabu do lenwatinibu (w porównaniu z użyciem lenwatinibu z placebo) w pierwszej linii leczenia chorych na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego.

Metody. W ogólnosiwiatowym badaniu III fazy LEAP-002, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby w 172 ośrodkach na całym świecie, wcześniej nieleczonych systemowo chorych (w wieku powyżej 18 lat) na nieoperacyjnego raka wątrobowokomórkowego, przydzielono losowo (1:1) do leczenia lenwatinibem (masa ciała <60 kg: 8 mg/d; masa ciała ≥60 kg: 12 mg/d) w połączeniu z pembrolizumabem (200 mg co 3 tygodnie) lub lenwatinibem w połączeniu z placebo. Pod względem niewydolności wątroby uczestnicy badania należeli do klasy A w skali Childa i Pugh'a i byli w stanie sprawności

0–1 według kryteriów ECOG. W trakcie randomizacji chorzy byli stratyfikowani według regionu geograficznego, zajęcia żyły wrotnej lub rozsiewu pozawątrobowego (albo obu tych cech), stężenia alfafetoproteiny oraz stanu sprawności. Podwójnymi pierwszorzędowymi punktami końcowymi były: czas całkowitego przeżycia (próg wyższości przy końcowej analizie ogólnego przeżycia, jednostronne $p = 0,019$; analiza końcowa po wystąpieniu 532 zdarzeń) oraz czas wolny od progresji (próg wyższości jednostronne $p = 0,002$; analiza końcowa po wystąpieniu 571 zdarzeń) w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Przedstawiono wyniki końcowej analizy.

Wyniki. Od 17 stycznia 2019 roku do 28 kwietnia 2020 roku spośród 1309 ocenionych chorych, 794 przydzielono losowo do leczenia: 1) lenwatynibem z pembrolizumabem ($n = 395$) lub 2) lenwatynibem z placebo ($n = 399$); wśród przydzielonych było 644 (81%) mężczyzn i 150 (19%) kobiet; 345 chorych (43%) należało do rasy żółtej, 345 (43%) do rasy białej, a 22 (3%) było rasy mieszanej; leczono także 21 (3%) rdzennych mieszkańców Ameryki lub Alaski, 21 (3%) rdzennych mieszkańców Hawajów lub innych wysp Pacyfiku, 13 (2%) chorych rasy czarnej lub Afroamerykanów, a w przypadku 46 osób (6%) nie dysponowano danymi dotyczącymi rasy. Mediana wieku wyniosła 66,0 lat (IQR 57,0–72,0). Mediana czasu obserwacji do chwili odcięcia danych dla analizy końcowej (21 czerwca 2022 r.) wyniosła 32,1 miesiąca (IQR 29,4–35,3). W zakresie całkowitego przeżycia mediana wyniosła 21,2 miesiąca (95% CI 19,0–23,6; zmarło 252 spośród 395 chorych [64%]) wśród leczonych lenwatynibem z pembrolizumabem w porównaniu z 19,0 miesiąca (17,2–21,7; zmarło 282 spośród 399 chorych [71%]) wśród leczonych lenwatynibem z placebo (współczynnik ryzyka [hazard ratio – HR] 0,84; 95% CI 0,71–1,00; stratyfikowany test log–rank $p = 0,023$). W dniu odcięcia danych do końcowej analizy przeżywalności wolnej od progresji (5 kwietnia 2021 r.) mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 8,2 miesiąca (95% CI 6,4–8,4; wystąpiło 270 zdarzeń [42 zgony; 228 progresji]) u leczonych lenwatynibem z pembrolizumabem w porównaniu z 8,0 miesiąca (6,3–8,2; wystąpiło 301 zdarzeń [36 zgonów, 265 progresji]) u leczonych lenwatynibem z placebo (HR 0,87; 95% CI 0,73–1,02; stratyfikowany test log–rank $p = 0,047$). Najczęstszymi związanymi z leczeniem działaniami niepożądanymi 3.–4. stopnia były: nadciśnienie tętnicze (u 69 spośród 395 chorych [17%] w grupie leczonej lenwatynibem z pembrolizumabem w porównaniu z 68 chorymi [17%] w grupie leczonej lenwatynibem z placebo), zwiększone stężenie aminotransferazy asparaginianowej (27 [7%] vs 17 [4%]) oraz biegunka (25 [6%] vs 15 [4%]). Działania niepożądane związane z leczeniem skutkujące zgonem wystąpiły u czterech chorych (1%) z grupy leczonej lenwatynibem z pembrolizumabem (z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego [jedna osoba], zespołu wątrobowo-nerkowego [jedna osoba] oraz encefalopatii wątrobowej [dwie osoby]) oraz u trzech chorych (1%) z grupy leczonej lenwatynibem z placebo (z powodu krwawienia z przewodu pokarmowego [jedna osoba], zespołu wątrobowo-nerkowego [jedna osoba] oraz udaru mózgu [jedna osoba]).

Wnioski. We wcześniejszych badaniach połączenie pembrolizumabu z lenwatynibem w pierwszej linii leczenia chorych na zaawansowanego raka wątrobowokomórkowego wykazywało obiecującą aktywność kliniczną. W niniejszym badaniu lenwatynib z pembrolizumabem nie spełnił wcześniej ustalonej znamienności w zakresie poprawy przeżywalności całkowitej i wolnej od progresji w porównaniu z lenwatynibem z placebo. Wyniki badania nie mogą stanowić przesłanki do zmiany praktyki klinicznej.

Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma

Hassel J.C., Piperno-Neumann S., Rutkowski P. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 2256–2266

Tebentafusp, dwuswoista cząsteczka, zawierająca receptor komórek T, ukierunkowana na glikoproteinę 100 i CD3, została zarejestrowana do leczenia dorosłych chorych na nieoperacyjnego lub rozsianego czerniaka błony naczyniowej oka, u których występuje antygen HLA-A*02:01. Podstawowa analiza w niniejszym badaniu III fazy potwierdziła długotrwałą korzyść w zakresie przeżycia.

Metody. Przedstawiono wyniki otwartego badania III fazy uzyskane po 3-letniej obserwacji dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania tebentafuspu. W badaniu przydzielono losowo (w stosunku 2:1) wcześniej nieleczonych chorych na zaawansowanego czerniaka błony naczyniowej oka z potwierdzoną obecnością antygenu HLA-A*02:01, do grupy otrzymującej tebentafusp lub do grupy, w której stosowano wybrane przez badacza leczenie pembrolizumabem, ipilimumabem lub dakarbazyną (grupa kontrolna). Podczas randomizacji chorych stratyfikowano w zależności od stężenia dehydrogenazy mleczanowej. Pierwszorzędowym punktem końcowym była przeżywalność całkowita.

Wyniki. Po obserwacji z najkrótszym okresem wynoszącym 36 miesięcy, mediana całkowitego przeżycia wyniosła 21,6 miesiąca w grupie otrzymującej tebentafusp i 16,9 miesiąca w grupie kontrolnej (HR dla zgonu 0,68; 95% CI 0,54–0,87). Szacunkowy udział 3-letnich przeżyć wyniósł 27% w grupie otrzymującej tebentafusp i 18% w grupie kontrolnej. Najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi dowolnego stopnia były: wysypka (83%), gorączka (76%), świąd (70%) i niedociśnienie (38%) w grupie otrzymującej tebentafusp. Większość działań niepożądanych związanych z tebentafuspem wystąpiła na początku leczenia i nie zaobserwowano żadnych nowych działań niepożądanych podczas długotrwałego podawania. Odsetek chorych, którzy przegrali leczenie z powodu działań niepożądanych był niski w obu grupach (2% w grupie leczonej tebentafuspem i 5% w grupie kontrolnej). Nie odnotowano żadnych zgonów związanych z leczeniem.

Wnioski. W analizie przeprowadzonej po 3-letniej obserwacji potwierdzono długotrwałą korzyść ze stosowania tebentafuspu w zakresie całkowitego przeżycia u dorosłych chorych na

nieoperacyjnego lub rozlanego czerniaka błony naczyniowej oka, u których występuje antygen HLA-A*02:01.

Durvalumab versus placebo with chemoradiotherapy for locally advanced cervical cancer (CALLA): a randomised, double-blind, phase 3 trial

Monk B.J., Toita T., Wu X. i wsp.

Lancet Oncol., 2023; 24: 1334–1348

Jednoczesna radiochemioterapia stanowi standard leczenia chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, jednakże u 30–40% chorych w ciągu 5 lat od leczenia następuje nawrót lub progresja nowotworu. Hamowanie immunologicznych punktów kontrolnych poprawiło wyniki leczenia u chorych na rozlanego lub nawrotowego raka szyjki macicy z ekspresją PD-L1. Oceniono korzyści z połączenia terapii durwalumabem (przeciwciało anty-PD-L1) z radiochemioterapią oraz podawanego w leczeniu podtrzymującym u chorych na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy.

Metody. W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy CALLA, prowadzonym w 105 szpitalach w 15 krajach, wcześniej nieleczone dorosłe chore na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy (gruczolakorak, rak płaskonabłonkowy lub rak gruczołowo-płaskonabłonkowy w stopniu IB2–IB3 z zajęciem węzłów chłonnych oraz w stopniu \geq III z zajęciem lub bez zajęcia węzłów chłonnych), w stopniu sprawności ECOG 0–1, przydzielano losowo (1:1) do otrzymywania durwalumabu (1500 mg dożylnie raz na 4 tygodnie) lub placebo w trakcie radiochemioterapii i po niej (do 24 cykli). Radiochemioterapia obejmowała radioterapię wiązką zewnętrzną w dawce 45 Gy (5 frakcji tygodniowo) w połączeniu z dożylnie podawaną cisplatyną (40 mg/m²) lub karboplatiną (AUC2) raz w tygodniu przez 5 tygodni, z następczą brachyterapią pod kontrolą obrazu (HDR 27,5–30 Gy lub LDR/PDR, 35–40 Gy). W trakcie randomizacji chore stratyfikowano według stopnia zaawansowania nowotworu (wg FIGO i zajęcia węzłów chłonnych) oraz regionu geograficznego. Jakość radiochemioterapii podlegała kontroli. Pierwszorzędnym punktem końcowym było przeżycie wolne od progresji, oceniane przez badacza przy użyciu kryteriów RECIST w wersji 1.1, w grupie zgodnej z zamiarem leczenia. Bezpieczeństwo oceniano u tych chorych, które otrzymały co najmniej jedną dawkę badanego leku.

Wyniki. Od 15 lutego 2019 roku do 10 grudnia 2020 roku przydzielono losowo 770 chorych (385 do grupy durwalumabu i 385 do grupy placebo; mediana wieku: 49 lat [IQR 41–57]). Mediana czasu obserwacji wyniosła 18,5 miesiąca (IQR 13,2–21,5) w grupie durwalumabu i 18,4 miesiąca (13,2–23,7) w grupie placebo. W chwili odcięcia danych mediana czasu wolnego od progresji nie została osiągnięta (95% CI nieosiągnięty–nieosiągnięty) w żadnej z grup (HR 0,84; 95% CI 0,65–1,08; $p = 0,17$); udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł

76,0% (71,3–80,0) w grupie leczonych durwalumabem i 73,3% (68,4–77,5) w grupie otrzymujących placebo. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia w obu grupach były: niedokrwistość (76 spośród 385 [20%] w grupie leczonych durwalumabem w porównaniu z 56 spośród 384 [15%] w grupie otrzymujących placebo) i zmniejszenie liczby białych krwinek (39 [10%] vs 49 [13%]). Poważne zdarzenia niepożądane wystąpiły u 106 chorych (28%) leczonych durwalumabem i 89 chorych (23%) otrzymujących placebo. W grupie otrzymującej durwalumab odnotowano pięć zgonów związanych z leczeniem (zakażenie dróg moczowych, niedokrwistość z utraty krwi i zatorowość płucna – związane wyłącznie z radiochemioterapią; zaburzenia endokrynne związane wyłącznie z durwalumabem; posocznica związana z obydwoma metodami leczenia). W grupie placebo wystąpił jeden zgon związany z leczeniem (zapalenie płuc związane z radiochemioterapią).

Wnioski. Durwalumab stosowany w skojarzeniu z radiochemioterapią był dobrze tolerowany przez chore na miejscowo zaawansowanego raka szyjki macicy, jednak nie wydłużył znacząco czasu wolnego od progresji w grupie wszystkich chorych niewybranych pod kątem biomarkerów. Dalsze badania oceniające durwalumab w skojarzeniu z radiochemioterapią u chorych z wysoką ekspresją PD-L1 wydają się uzasadnione. Rygorystyczne monitorowanie zapewniło wysoką jakość radiochemioterapii przy zastosowaniu zaawansowanej technologii i umożliwiło chorym otrzymanie optymalnej opieki.

Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

Qin S., Chen M., Cheng A.-L. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 1835–1847

Nie ustalono, jaka terapia uzupełniająca jest optymalna u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu raka wątrobowokomórkowego po resekcji lub ablacji. Oceniono skuteczność uzupełniającego leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bevacyzumabem w tej grupie chorych w porównaniu z aktywnym nadzorem.

Metody. W otwartym badaniu III fazy IMbrave050, prowadzonym w 134 szpitalach i ośrodkach medycznych w 26 krajach, w czterech regionach WHO (region europejski, region obu Ameryk, region Azji Południowej i Wschodniej, region Zachodniego Pacyfiku), dorosłych chorych po resekcji lub ablacji raka wątrobowokomórkowego o wysokim ryzyku przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do stosowania dożylnie podawanego atezolizumabu w dawce 1200 mg wraz z bevacyzumabem w dawce 15 mg/kg mc. co 3 tygodnie przez 17 cykli (12 miesięcy leczenia) lub do grupy aktywnego nadzoru.

Pierwszorzędownym punktem końcowym była przeżywalność wolna od nawrotu choroby, określona przez niezależną komisję w grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

Wyniki. Grupa zgodna z zamiarem leczenia obejmowała 668 chorych przydzielonych losowo, od 31 grudnia 2019 roku do 25 listopada 2021 roku, do leczenia atezolizumabem w skojarzeniu z bewacyzumabem (n = 334) lub do aktywnego nadzoru (n = 334). We wcześniej określonej analizie okresowej (21 października 2022 r.) mediana czasu obserwacji wyniosła 17,4 miesiąca (IQR 13,9–22,1). Leczenie uzupełniające wiązało się ze znamienym wydłużeniem przeżycia wolnego od nawrotu (mediana nie do oceny [NE]; [95% CI 22,1–NE]) w porównaniu z aktywnym nadzorem (mediana NE [21,4–NE]; HR 0,72 [skorygowany 95% CI 0,53–0,98], p = 0,012). Zdarzenia niepożądane 3. lub 4. stopnia wystąpiły u 136 spośród 332 chorych (41%) leczonych skojarzeniem atezolizumabu z bewacyzumabem oraz u 44 spośród 330 chorych (13%) w grupie aktywnego nadzoru. Zdarzenia niepożądane 5. stopnia wystąpiły u sześciu chorych (2%, w tym dwa związane z leczeniem) z grupy leczenia uzupełniającego i u jednego chorego (<1%) z grupy aktywnego nadzoru. Zarówno podawanie atezolizumabu, jak i bewacyzumabu przerwano z powodu działań niepożądanych u 29 chorych (9%).

Wnioski. Wśród chorych na raka wątrobowokomórkowego z wysokim ryzykiem nawrotu po resekcji lub ablacji uzyskano dłuższe przeżycie wolne od nawrotu u leczonych uzupełniająco atezolizumabem z bewacyzumabem. Badanie IMbrave050 jest pierwszym badaniem III fazy, w którym wykazano korzyść z leczenia uzupełniającego u chorych na raka wątrobowokomórkowego. Aby ocenić pełen profil korzyści i ryzyka, konieczna jest jednak dłuższa obserwacja, zarówno odnośnie do przeżycia wolnego od nawrotu, jak i przeżycia całkowitego.

Perioperative durvalumab for resectable non-small-cell lung cancer

Heymach J.V., Harpole D., Mitsudomi T. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1672–1684

Indukcyjna lub uzupełniająca immunoterapia może poprawić wyniki leczenia chorych na operacyjnego niedrobnokomórkowego raka płuca (*non-small-cell lung cancer* – NSCLC). Schematy okołoperacyjne mogą łączyć korzyści obu metod w celu poprawy odległych wyników leczenia.

Metody. Chorych na operacyjnego NSCLC (stopień zaawansowania II–IIIB [z cechą N2]) przydzielono losowo do chemioterapii zawierającej pochodną platyny w skojarzeniu z durwalumabem lub placebo podawanymi dożylnie co 3 tygodnie przez 4 cykle przed zabiegiem operacyjnym; następnie podawano uzupełniająco durwalumab lub placebo (dożylnie, co 4 tygodnie przez 12 cykli). Podczas randomizacji chorych stratyfikowano w zależności od stopnia zaawansowania choroby (II lub III) i ekspresji liganda 1. receptora programowanej śmierci 1 (PD-L1) ($\geq 1\%$ lub $< 1\%$). Pierwszorzędownymi punktami

końcowymi były: przeżywalność wolna od zdarzeń (określona jako czas do najwcześniejszego wystąpienia progresji choroby, która wykluczyła zabieg operacyjny lub uniemożliwiła jej ukończenie, nawrót choroby lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny) oraz całkowita odpowiedź patologiczna (oceniana centralnie).

Wyniki. Łącznie 802 chorych przydzielono losowo do leczenia przy użyciu durwalumabu (400 osób) lub otrzymywania placebo (402 osoby). Czas przeżycia wolnego od zdarzeń był znamienne dłuższy dla leczonych durwalumabem niż w grupie otrzymujących placebo; stratyfikowany współczynnik ryzyka progresji choroby, nawrotu lub zgonu wyniósł 0,68 (95% CI 0,53–0,88; p = 0,004) w pierwszej analizie okresowej. W planowej analizie przeprowadzonej w trakcie badania udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od zdarzeń wyniósł 73,4% dla otrzymujących durwalumab (95% CI 67,9–78,1) w porównaniu z 64,5% dla otrzymujących placebo (95% CI 58,8–69,6). Całkowitą odpowiedź patologiczną stwierdzano znamienne częściej u leczonych durwalumabem w porównaniu z otrzymującymi placebo (17,2% w porównaniu do 4,3% w analizie końcowej; różnica 13,0 punktów procentowych; 95% CI 8,7–17,6; p < 0,001 w częściowej analizie danych dotyczących 402 chorych). Chorzy odnosili korzyść w zakresie przeżycia wolnego od zdarzeń i całkowitej odpowiedzi patologicznej niezależnie od stopnia zaawansowania nowotworu i ekspresji PD-L1. Częstość działań niepożądanych 3. lub 4. stopnia wyniosła 42,4% u otrzymujących durwalumab i 43,2% u otrzymujących placebo. Nie stwierdzono niepożądanych zdarzeń 5. stopnia. Dane pochodzące od 62 chorych z udokumentowanymi zaburzeniami w genie *EGFR* lub *ALK* wyłączono z analiz skuteczności w zmodyfikowanej grupie zgodnej z zamiarem leczenia.

Wnioski. Okołooperacyjne podawanie durwalumabu w skojarzeniu z indukcyjną chemioterapią u chorych na operacyjnego NSCLC wiązało się ze znamienym wydłużeniem przeżywalności wolnej od zdarzeń i większym udziałem całkowitych odpowiedzi patologicznych w porównaniu z wyłączną indukcyjną chemioterapią, przy utrzymaniu opisanego profilu bezpieczeństwa poszczególnych leków.

Phase 3 trial of seliperatinib in advanced RET-mutant medullary thyroid cancer

Hadoux J., Elisei R., Brose M.S. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 1851–1861

Selperkatynib, wysoce wybiórczy, silny inhibitor RET, wykazał skuteczność w leczeniu zaawansowanego raka rdzeniastego tarczycy z mutacją genu *RET* w badaniu I i II fazy, ale jego skuteczność w porównaniu z zarejestrowanymi inhibitorami wielokinazowymi jest niepewna.

Metody. Przeprowadzono badanie III fazy z randomizacją porównujące selperkatynib w leczeniu pierwszej linii z lekiem wybranym przez lekarza (kabezantynib lub wandetanib – grupa kontrolna). U kwalifikujących się chorych udokumentowano progresję choroby w ciągu 14 miesięcy przed włączeniem do

badania. Pierwszorzędowym punktem końcowym w okresowej analizie skuteczności określonej w protokole było przeżycie wolne od progresji, oceniane przez niezależną, zaslepioną centralną komisję, na podstawie przeglądu danych. Zastosowanie selperkatynibu było dozwolone u chorych z grupy kontrolnej po progresji. Przeżycie wolne od niepowodzeń leczenia, oceniane w niezależnym, zaslepionym badaniu centralnym, było wtórnym, kontrolowanym współczynnikiem alfa punktem końcowym, który należało badać tylko wtedy, gdy przeżycie wolne od progresji było znamienne. Innymi drugorzędowymi punktami końcowymi były ogólna odpowiedź na leczenie i bezpieczeństwo.

Wyniki. Randomizacji poddano ogółem 291 chorych. Po obserwacji o medianie wynoszącej 12 miesięcy nie osiągnięto mediany czasu przeżycia wolnego od progresji w grupie selperkatynibu, a w grupie kontrolnej wyniosła ona 16,8 miesiąca (HR progresji lub zgonu 0,28; 95% CI 0,16–0,48; $p < 0,001$). Odsetek 12-miesięcznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 86,8% (95% CI 79,8–91,6) w grupie selperkatynibu i 65,7% (95% CI 51,9–76,4) w grupie kontrolnej. Mediana czasu wolnego od niepowodzeń leczenia nie została osiągnięta w grupie selperkatynibu, natomiast w grupie kontrolnej wyniosła 13,9 miesiąca (HR progresji, przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem lub zgonu 0,25; 95% CI 0,15–0,42; $p < 0,001$). Udział 12-miesięcznych przeżyć wolnych od niepowodzeń leczenia wyniósł 86,2% (95% CI 79,1–91,0) w grupie selperkatynibu i 62,1% (95% CI 48,9–72,8) w grupie kontrolnej. Odsetek ogólnych odpowiedzi wyniósł 69,4% (95% CI 62,4–75,8) w grupie selperkatynibu i 38,8% (95% CI 29,1–49,2) w grupie kontrolnej. Działania niepożądane doprowadziły do zmniejszenia dawki leku u 38,9% chorych z grupy selperkatynibu w porównaniu z 77,3% w grupie kontrolnej oraz do przerwania leczenia odpowiednio u 4,7% i 26,8% chorych.

Wnioski. Leczenie selperkatynibem wydłużyło czas wolny od progresji i czas wolny od niepowodzeń leczenia u chorych na raka rdzeniastego tarczycy z mutacją *RET* w porównaniu z terapią opartą na kabozantynibie lub wandetanibie.

Tarlatamab for patients with previously treated small-cell lung cancer

Ahn M.-J., Cho B.C., Felip E. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 2063–2075

Tarlatamab, dwuswoiste przeciwciało aktywujące limfocyty T, ukierunkowane na ligand podobny do delta 3 (*delta-like ligand 3*) i CD3, wykazało obiecujące działanie przeciwnowotworowe w badaniu I fazy u wcześniej leczonych chorych na drobnokomórkowego raka płuca.

Metody. W badaniu II fazy oceniono działanie przeciwnowotworowe i bezpieczeństwo terapii tarlatamabem podawanym dożylnie co 2 tygodnie w dawce 10 mg lub 100 mg. Pierwszorzędowym punktem końcowym była obiektywna

odpowieź na leczenie (całkowita lub częściowa) oceniana przez niezależną, zaslepioną, centralną komisję na podstawie przeglądu zgodnie z kryteriami RECIST v. 1.1.

Wyniki. Ogółem 220 chorych, wcześniej poddanych średnio dwóm liniom leczenia, otrzymało tarlatamab. W grupie oceniającej pod kątem działania przeciwnowotworowego i czasu przeżycia mediana czasu obserwacji wyniosła 10,6 miesiąca w grupie otrzymującej lek w dawce 10 mg i 10,3 miesiąca w grupie stosującej dawkę 100 mg. Odsetek obiektywnych odpowiedzi wyniósł 40% (97,5% CI 29–52) w grupie leczonej dawką 10 mg i 32% (97,5% CI 21–44) w grupie otrzymującej dawkę 100 mg. Wśród chorych, u których uzyskano obiektywną odpowiedź, czas jej trwania wyniósł co najmniej 6 miesięcy u 59% (40 spośród 68 chorych). Obiektywne odpowiedzi w chwili odcięcia danych utrzymywały się u 22 spośród 40 chorych (55%) w grupie leczonej dawką 10 mg i u 16 spośród 28 chorych (57%) w grupie leczonej dawką 100 mg. Mediana przeżycia wolnego od progresji wyniosła 4,9 miesiąca (95% CI 2,9–6,7) w grupie z dawką 10 mg i 3,9 miesiąca (95% CI 2,6–4,4) w grupie z dawką 100 mg; udziały szacunkowych całkowitych 9-miesięcznych przeżyć wyniosły odpowiednio: 68% i 66%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: zespół uwalniania cytokin (u 51% chorych w grupie leczonej mniejszą dawką [10 mg] i u 61% chorych w grupie otrzymujących lek w większej dawce [100 mg]), zmniejszenie apetytu (odpowiednio 29% i 44%) i gorączka (35% oraz 33%). Zespół uwalniania cytokin występował głównie podczas 1. cyklu leczenia, a zdarzenia niepożądane u większości chorych miały niewielkie nasilenie (1. lub 2. stopień). Zespół uwalniania cytokin 3. stopnia występował rzadziej w grupie otrzymującej lek w dawce 10 mg (u 1% chorych) niż w grupie leczonej dawką 100 mg (u 6%). U niewielkiego odsetka chorych (3%) przerwano leczenie tarlatamabem z powodu działań niepożądanych związanych z leczeniem.

Wnioski. Tarlatamab podawany w dawce 10 mg co 2 tygodnie wykazał działanie przeciwnowotworowe z trwałymi obiektywnymi odpowiedziami i obiecującymi wynikami w zakresie przeżycia u wcześniej leczonych chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Nie stwierdzono żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial

Rugo H.S., Aditya Bardia A., Marmé F. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 1423–1433

W badaniu III fazy TROPiCS-02 sacytuzumab govitekan znacząco wydłużył czas wolny od progresji u chorych na rozsiały, hormonozależny, HER2-ujemny raka piersi, opornego na leczenie hormonalne, z ograniczonymi możliwościami

leczenia, w porównaniu z chemioterapią. Przedstawiono wyniki określonej w protokole ostatecznej analizy całkowitego przeżycia oraz punktów końcowych na podstawie ekspresji białka Trop-2 i innych zmiennych.

Metody. W otwartym wieloośrodkowym badaniu III fazy z randomizacją, prowadzonym w 91 ośrodkach w Ameryce Północnej (USA i Kanadzie) i Europie (Belgia, Francja, Niemcy, Włochy, Holandia, Hiszpania i Wielka Brytania) chorych przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej sacytuzumab gowitekan lub do grupy poddawanej chemioterapii (erybulina, winorelbina, kapecytabina lub gemcytabina). Do badania włączano chore na hormonozależnego, HER2-ujemnego, nieoperacyjnego miejscowo zaawansowanego lub rozsia- nego raka piersi, które otrzymały co najmniej jedną linię leczenia: hormonoterapię, chemioterapię z zastosowaniem taksanów i inhibitor CDK4/6 (w dowolnej konfiguracji) oraz od dwóch do czterech linii chemioterapii z powodu rozsiewu. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od progresji (przedstawiony wcześniej i nieuwzględniony w tej analizie), a drugorzędowymi – przeżywalność całkowita, odsetek obiektywnych odpowiedzi (*objective response ratio* – ORR) oraz opinie i wyniki zgłaszane przez chorych. Przeżywalność całkowitą oceniano za pomocą stratyfikowanego testu log-rank oraz modelu regresji Coxa. Ekspresję białka Trop-2 oceniano w badaniu immunohistochemicznym. Jeżeli poprawa przeżycia całkowitego była znamienne, sekwencyjnie oceniano udział obiektywnych odpowiedzi (ORR) oraz wyniki zgłaszane przez chorych.

Wyniki. W dniu odciążenia danych do analizy (1 lipca 2022 r.) spośród 776 chorych ocenianych od 30 maja 2019 roku do 5 kwietnia 2021 roku, włączono do badania 543 chore, z których 272 przydzielono do leczenia sacytuzumabem gowitekanem a 271 do grupy poddawanej chemioterapii. Podczas obserwacji o medianie wynoszącej 12,5 miesiąca (IQR 6,4–18,8) wśród 543 chorych odnotowano 390 zgonów. Czas całkowitego przeżycia był znamienne dłuższy w grupie leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z poddanymi chemioterapii (mediana 14,4 miesiąca [95% CI 13,0–15,7] w porównaniu z 11,2 miesiąca [10,1–12,7]; HR zgonu 0,79; 95% CI 0,65–0,96; $p = 0,020$); wydłużenie całkowitej przeżywalności obserwowano we wszystkich podgrupach, niezależnie od ekspresji białka Trop-2. ORR by znamienne wyższy w grupie leczonej sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z grupą poddawaną chemioterapii (57 chorych [21%] vs 38 [14%]; iloraz szans 1,63 [95% CI 1,03–2,56]; $p = 0,035$), podobnie czas do pogorszenia ogólnego stanu zdrowia i jakości życia (mediana 4,3 vs 3 miesiące; HR 0,75, 0,61–0,92; $p = 0,0059$) oraz nasilenie zmęczenia (mediana 2,2 vs 1,4 miesiąca; HR 0,73, 0,60–0,89; $p = 0,0021$). Profil bezpieczeństwa sacytuzumabu gowitekanu był zgodny z wynikami wcześniejszych badań (w tym pierwotnej analizy TROPiCS-02 i badania ASCENT). Stwierdzono jedno zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu (wstrząs septyczny spowodowany neutropenicznym zapaleniem jelita grubego), które było związane z leczeniem sacytuzumabem gowitekanem.

Wnioski. Wykazano znamienne korzyść ze stosowania sacytuzumabu gowitekanu w porównaniu z chemioterapią. Mediana poprawy przeżywalności całkowitej była o 3,2 miesiąca dłuższa u chorych leczonych sacytuzumabem gowitekanem w porównaniu z chorymi, u których stosowano chemioterapię. Zdarzenia niepożądane związane z sacytuzumabem gowitekanem były możliwe do opanowania. Sacytuzumab gowitekan należy uznać za opcję terapeutyczną dla chorych na hormonozależnego, HER2-ujemnego, opornego na leczenie hormonalne raka piersi.

Adjuvant immunotherapy with nivolumab versus observation in completely resected Merkel cell carcinoma (ADMEC-O): disease-free survival results from a randomised, open-label, phase 2 trial

Becker J.C., Ugurel S., Leiter U. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 798–808

Rak z komórek Merkla (*Merkel-cell carcinoma* – MCC) to immunogeny, ale agresywny nowotwór skóry. Nawet po całkowitej resekcji i uzupełniającej radioterapii często dochodzi do jego nawrotów. Wykazano kliniczną korzyść ze stosowania inhibitorów punktów kontrolnych PD-1 i PD-L1 u chorych na zaawansowanego MCC. Celem badania była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leczenia uzupełniającego niwolumabem u chorych po całkowitej resekcji MCC (tj. grupy, dla której nie ustalono standardowego systemowego leczenia uzupełniającego).

Metody. Wieloośrodkowe badanie II fazy przeprowadzono w 20 akademickich ośrodkach w Niemczech i Holandii. Chorych po całkowitej resekcji MCC, niezależnie od stopnia zaawansowania choroby, w stanie sprawności 0–1 według kryteriów ECOG, przydzielono losowo (w stosunku 2:1), do leczenia niwolumabem (w dawce 480 mg co 4 tygodnie przez rok) lub do obserwacji. Chorych stratyfikowano według stopnia zaawansowania choroby (stopień I–II w porównaniu do stopnia III–IV według AJCC), wieku (<65 w porównaniu do ≥65 lat) oraz płci. Pierwszorzędowym punktem końcowym był udział 12- i 24-miesięcznych przeżyć wolnych od nawrotu (*disease-free survival* – DFS) w grupie zgodnej z intencją leczenia, a drugorzędowymi: czas całkowitego przeżycia oraz bezpieczeństwo leczenia. Analizę okresową wykonano po przynajmniej rocznej obserwacji ostatniego włączonego do badania chorego.

Wyniki. Od 1 października 2014 roku do 31 sierpnia 2020 roku włączono do badania 179 chorych (116 [65%] w stopniu III–IV, w tym 122 [68%] w wieku ≥65 lat, 111 [62%] stanowili mężczyźni). Ogólna charakterystyka chorych była zrównoważona pomiędzy grupą leczoną niwolumabem ($n = 118$) a grupą kontrolną ($n = 61$). W grupie kontrolnej więcej chorych poddano uzupełniającej radioterapii. Mediana czasu obserwacji wynosiła 24,3 miesiąca (IQR 19,2–33,4). Nie osiągnięto mediany DFS (HR 0,58, 95% CI 0,30–1,12).

Udział DFS w grupie otrzymującej niwolumab wyniósł 85% po 12 miesiącach i 84% po 24 miesiącach, a w grupie kontrolnej 77% po 12 miesiącach i 73% po 24 miesiącach. W chwili przygotowania publikacji wyniki analizy czasu całkowitego przeżycia nie zostały jeszcze ocenione. Zdarzenia niepożądane stopnia 3.–4. wystąpiły u 48 spośród 115 chorych [42%], którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę niwolumabu i u 7 spośród 61 chorych [11%] z grupy kontrolnej. Żadne ze zdarzeń niepożądanych nie spowodowało zgonu.

Wnioski. Uzupełniające leczenie niwolumabem wiązało się z bezwzględny zmniejszeniem ryzyka nawrotu choroby o 9% (roczna DFS) i 10% (2-letnia DFS). Niniejsza okresowa analiza badania ADMEC-O może sugerować kliniczną skuteczność uzupełniającego leczenia niwolumabem u chorych, dla których nie określono standardowej metody leczenia. Wyniki dotyczące przeżywalności całkowitej są niedojrzałe. Konieczne są dalsze badania z losowym doбором chorych dotyczącego leczenia uzupełniającego.

Adjuvant everolimus after surgery for renal cell carcinoma (EVEREST): a double-blind, placebo-controlled, randomised, phase 3 trial

Ryan W.C., Tangen C.M., Heath E.I. i wsp.

Lancet, 2023; 402: 1043–1051

U chorych na raka nerkowokomórkowego (*renal-cell carcinoma* – RCC) po radykalnej resekcji chirurgicznej istnieje ryzyko nawrotu choroby. Oceniano skuteczność ewerolimusu w leczeniu uzupełniającym.

Metody. Do podwójnie zaślepionego badania III fazy, prowadzonego w 398 ośrodkach badawczych w USA, włączano dorosłych chorych na histologicznie potwierdzonego RCC, po radykalnej resekcji chirurgicznej, ze średnio-wysokim lub bardzo wysokim ryzykiem nawrotu choroby. Chorych po nefrektomii przydzielono losowo (1:1) do grupy otrzymującej 10 mg ewerolimusu na dobę doustnie lub placebo. Leczenie stosowano przez 54 tygodnie. Charakterystyka chorych w badaniu była zrównoważona. Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas wolny od nawrotu choroby (*recurrence-free survival* – RFS). Analizy skuteczności obejmowały wszystkich kwalifikujących się chorych. Analiza profilu bezpieczeństwa obejmowała wszystkich chorych, którzy otrzymali lek lub placebo.

Wyniki. Od 1 kwietnia 2011 roku do 15 września 2016 roku 1545 chorych przydzielono losowo do leczenia ewerolimusem (n = 775) lub do otrzymywania placebo (n = 770). W analizie uwzględniono 755 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej ewerolimus i 744 chorych przydzielonych do grupy otrzymującej placebo. Mediana czasu obserwacji wyniosła 76 miesięcy (IQR 61–92). RFS był dłuższy dla leczonych ewerolimusem w porównaniu z otrzymującymi placebo (udział 5-letnich przeżyć bez nawrotu 67% [95% CI 63–70] w porównaniu z 63% [60–67]; stratyfikowany log-rank p = 0,050;

stratyfikowany HR 0,85, 95% CI 0,72–1,00; p = 0,051), ale nie spełnił wcześniej założonego progu znamienności (p = 0,044). RFS był dłuższy dla leczonych ewerolimusem w porównaniu z otrzymującymi placebo w grupie o bardzo wysokim ryzyku nawrotu choroby (HR 0,79, 95% CI 0,65–0,97; p = 0,022), ale nie w grupie o średnio-wysokim ryzyku nawrotu choroby (0,99, 0,73–1,35; p = 0,96). Zdarzenia niepożądane stopnia 3. lub wyższego wystąpiły u 343 spośród 740 chorych (46%) otrzymujących ewerolimus i u 79 spośród 723 chorych (11%) otrzymujących placebo.

Wnioski. Ewerolimus nie wydłużył RFS w porównaniu z placebo u chorych z grupy wysokiego ryzyka nawrotu choroby po radykalnym zabiegu chirurgicznym.

Base-edited CAR7 T cells for relapsed T-cell acute lymphoblastic leukemia

Chiesa R., Georgiadis C., Farhatullah Syed F. i wsp.

N. Engl. J. Med., 2023; 389: 899–910

Deaminacja cytydyny za pomocą CRISPR (*clustered regularly interspaced short palindromic repeats*) może pośredniczyć w wysoce precyzyjnej zamianie jednego nukleotydu w inny, w szczególności cytozyny w tyminę, bez powodowania uszkodzeń w DNA. W ten sposób nukleotydy można poddać edycji, co skutkuje ich inaktywowaniem bez wywoływania translokacji lub innych aberracji chromosomowych. Zbadano zastosowanie tej techniki u chorych na nawrotową ostrą białaczkę limfoblastyczną (*acute lymphoblastic leukemia* – ALL) z limfocytów T u dzieci.

Metody. Zastosowano edycję nukleotydów, aby stworzyć uniwersalne chimeryczne limfocyty T (CAR-T). Limfocyty T zdrowego dawcy-ochotnika transdukowano przy użyciu lentiwirusa w celu ekspresji CAR wyposażone w receptor wiążący antygen CD7 (CAR7) białka ulegającego ekspresji w ALL z limfocytów T. Następnie zastosowano edycję nukleotydów, aby inaktywować trzy geny kodujące receptory CD52, CD7 oraz łańcuch β receptora limfocytów T $\alpha\beta$, aby uniknąć limfodeplecji, bratobójstwa limfocytów CAR7 oraz wystąpienia choroby przeszczep przeciwko gospodarzowi. W badaniu oceniono bezpieczeństwo stosowania edytowanych limfocytów u trójki dzieci chorych na nawrotową ALL z limfocytów T.

Wyniki. Pierwsza chora, 13-letnia dziewczyna, u której wystąpił nawrót ALL z limfocytów T po alogenicznym przeszczepieniu komórek macierzystych, uzyskała remisję molekularną w ciągu 28 dni po otrzymaniu pojedynczej dawki CAR7 o zmodyfikowanych nukleotydach (BE-CAR7). Następnie otrzymała alogeniczny przeszczep komórek macierzystych o zmniejszonej intensywności (niemieloablacyjny) od swojego pierwotnego dawcy, z pomyślną rekonstytucją immunologiczną i utrzymującą się remisją białaczkową. Te same limfocyty BE-CAR7 wykazały aktywność u dwóch innych chorych, ale u jednego chorego nastąpiło zakażenie grzybicze,

prowadzące do zgonu, a u drugiego chorego przeprowadzono alogeniczne przeszczepienie komórek macierzystych w trakcie remisji choroby. Poważne zdarzenia niepożądane obejmowały zespół uwalniania cytokin, pancytopenię oraz zakażenia oportunistyczne.

Wnioski. Częściowe wyniki badania I fazy wskazują na konieczność dalszych badań nad limfocytami T o zmodyfikowanych nukleotydach u chorych na nawrotową ALL z limfocytów T

i opisują ryzyko zdarzeń niepożądanych związanych z immunoterapią.

*Anna Kowalczyk
Ewa Szutowicz
Magdalena Dróżka
Anna Laskowska
Paweł Szymański*