

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

ZNACZENIE DOBORU PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH

KRAKÓW 2022
WERSJA 4.0



Autorzy

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Agnieszka Tataruch
Natalia Dzięgiel
Piotr Guzy

Wersja 4.0 raportu po recenzjach

Prof. dr hab. n. med. Wiesław Jędrzejczak
Prof. dr hab. n. med. Piotr Wysocki
Prof. dr hab. n. med. Krzysztof Giannopoulos
Prof. dr hab. n. med. Piotr Rutkowski
Prof. dr hab. n. med. Dariusz M. Kowalski
Prof. dr hab. n. med. Sebastian Giebel
Prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski
Prof. dr hab. n. med. Wojciech Jurczak

Projekt powstał przy wsparciu następujących podmiotów

abbvie

AMGEN®

 Angelini
Pharma

 Bristol Myers Squibb

 GILEAD
Creating Possible

Janssen 

MERCK

 MSD

 NOVARTIS

 Pfizer

 Pierre Fabre

 Roche

 Takeda

Autorzy

Anna Kordecka
Ewa Walkiewicz-Żarek
Magdalena Łazowska
Joanna Łapa
Katarzyna Maciejewska
Mariusz Kielar
Elżbieta Sołtysiak
Mariusz Kordecki

Anna Kordecka
Ewa Walkiewicz-Żarek
Joanna Łapa
Magdalena Łazowska
Katarzyna Maciejewska
Mariusz Kielar
Katarzyna Kłaś
Katarzyna Nowak
Ewelina Sadowska
Mariusz Kordecki

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Piotr Guzy

Mariusz Kordecki
Joanna Łapa
Monika Borowiack
Agnieszka Tataruch
Natalia Dzięgiel
Piotr Guzy

Aktualizacja raportu 2022

Dokument stanowi aktualizację raportu przygotowanego przez HTA Registry oraz HTA Audit w 2017 roku.

Wersja 4.0 raportu została uzupełniona o analizę znaczenia surogatowych punktów końcowych we wskazaniu chłoniak z komórek płaszczka. Ponadto zaktualizowane zostały rozdziały dotyczące praktyki rejestracyjnej EMA, praktyki refundacyjnej oraz wskazań: rak piersi, rak gruczołu krokowego, przewlekła białaczka limfocytowa, ostra białaczka limfoblastyczna oraz chłoniak rozlany z dużych komórek B.

2017 rok

wersja 1.0

2019 rok

wersja 2.0

2020 rok

wersja 3.0

2022 rok

wersja 4.0

Harmonogram zmian znajduje się w Aneksie



WSTĘP

GRUDZIEŃ 2022

Celem opracowania jest określenie znaczenia istotnych klinicznie i surogatowych punktów końcowych w ocenie efektywności klinicznej technologii lekowych, ze szczególnym uwzględnieniem wybranych wskazań onkologicznych.

Choroby nowotworowe od lat stanowią w Polsce drugą, po chorobach układu sercowo-naczyniowego przyczynę zgonów, przy czym przewiduje się, że ogólna liczba zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe będzie systematycznie rosła, stając się w niedalekiej przyszłości pierwszą przyczyną zgonów przed 65. rokiem życia. Wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe w Polsce wynika zarówno ze starzenia się ludności, jak i z częstego narażenia populacji na czynniki rakotwórcze, związane przede wszystkim ze stylem życia. W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce wzrosła ponad dwukrotnie, osiągając w 2013 roku poziom ponad 156,4 tys, podczas gdy w 2019 roku wyniosła już ponad 171,2 tys.

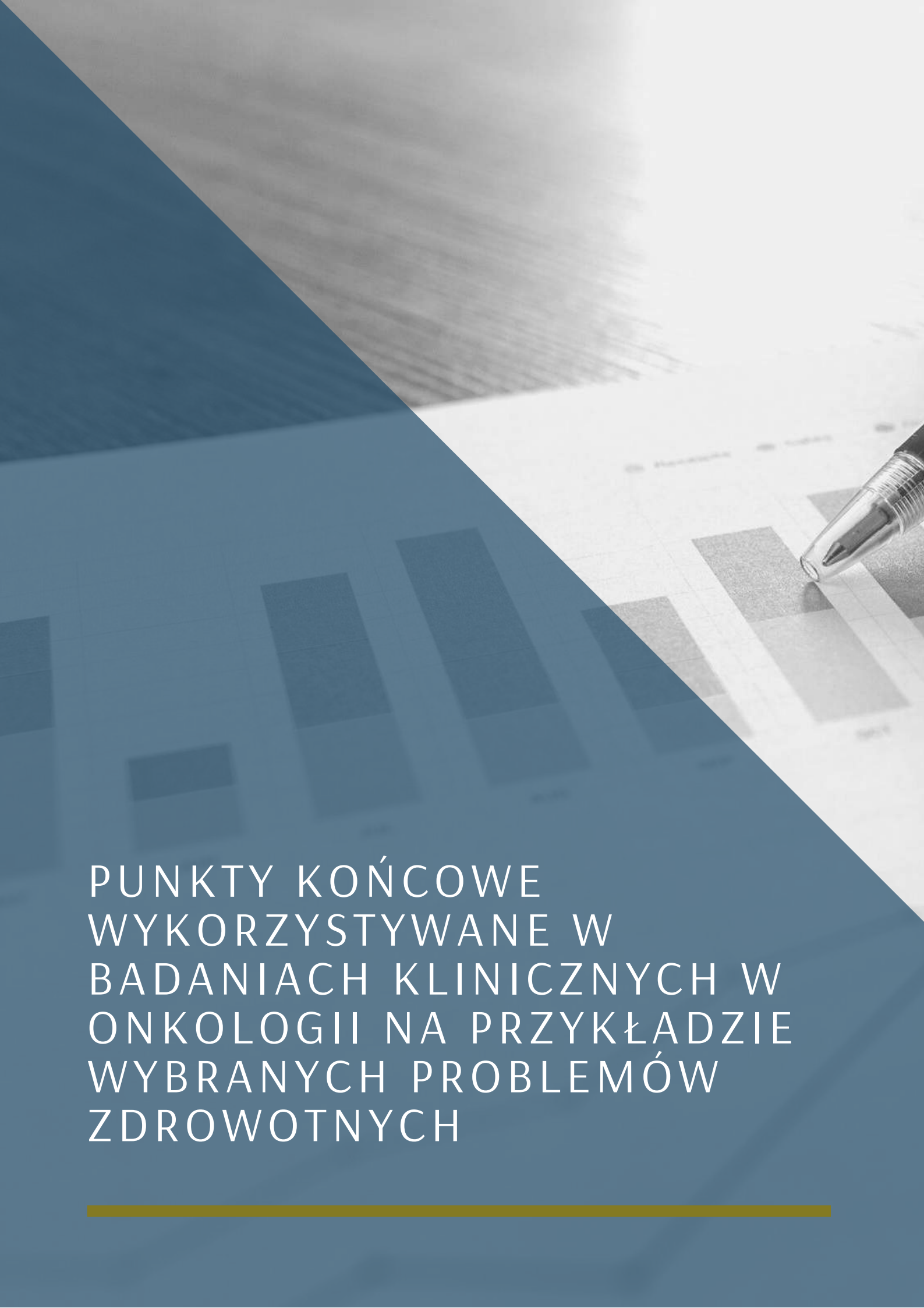
Decyzja o dopuszczeniu do obrotu oraz refundacji nowych terapii podejmowana jest na podstawie wyników skuteczności uzyskanych w badaniach klinicznych mierzonych przy pomocy predefiniowanych punktów końcowych. Od wielu lat wskaźnik przeżycia całkowitego (OS, ang. overall survival) uważany jest za "złoty standard" i najważniejszy pod względem klinicznym punkt końcowy.

Zasadność oceny OS, jako głównego punktu końcowego, stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii przeznaczonych do wykorzystania w 1. linii leczenia oraz ocenianych w badaniach typu cross-over. W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. time-to-event).

Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamienych korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. Powszechnie wykorzystywane są wskaźniki zorientowane na nowotwór (opisujące postęp choroby, odpowiedź na leczenie).

Połączenie klinicznie istotnych oraz surogatowych punktów końcowych dotyczących skuteczności leczenia zapewnia badaczom oraz oceniającym narzędzia pozwalające na scharakteryzowanie profilu nowej terapii.

-
1. Potrykowska A. et al., Zachorowalność i umieralność na nowotwory a sytuacja demograficzna Polski, Warszawa 2014, online: https://bip.stat.gov.pl/files/gfx/bip/pl/defaultstronaopisowa/805/1/1/zachorowalnosc_na_nowotwory.pdf
 2. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-ogolem-2/>
 3. Dane Krajowego Rejestru Nowotworów, online: http://onkologia.org.pl/raporty/#tabela_rok
 4. Liberti L., Observations on Three Endpoint Properties and Their Relationship to Regulatory Outcomes of European Oncology Marketing Applications, *The Oncologist* 2015; 20:683–691.



PUNKTY KOŃCOWE
WYKORZYSTYWANE W
BADANIACH KLINICZNYCH W
ONKOLOGII NA PRZYKŁADZIE
WYBRANYCH PROBLEMÓW
ZDROWOTNYCH



RAK PIERSI

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

GRUDZIEŃ 2022

5.1.1. Rak piersi

Charakterystyka choroby

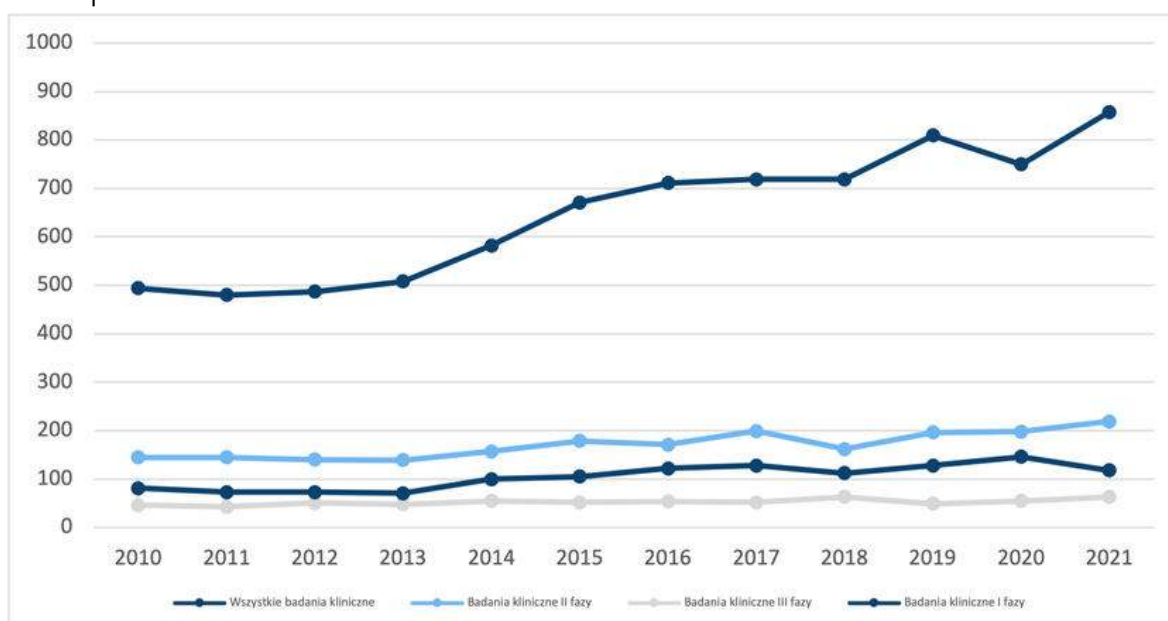
Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet oraz jedną z głównych przyczyn zgonów na całym świecie. Odpowiada za ok 28% wszystkich zachorowań na nowotwory wśród mieszkanek Europy oraz ok 16% zgonów kobiet i ok. 7% zgonów w całej populacji europejskiej z powodu schorzeń onkologicznych. Nowotwory złośliwe piersi stanowią u kobiet w Polsce ok. 22% zachorowań. Zachorowalność na nowotwory każdego roku wzrasta. W 2020 roku zachorowało prawie 25 tys. Polek, podczas gdy w 2015 roku wystąpiło ponad 19,5 tys., a w 2010 roku było ich niespełna 11 tys. Rak piersi jest drugą (po raku płuc) przyczyną zgonów z powodu chorób nowotworowych, odpowiedzialną za 16,4% zgonów w tej grupie.

Etiologia większości przypadków raka piersi jest nieznaną. Do czynników ryzyka zaliczyć należy: starszy wiek, nosicielstwo mutacji niektórych genów (przede wszystkim BRCA1 i BRCA2), chorobę występującą w rodzinie, pierwszą miesiączkę we wczesnym wieku, menopauzę w późnym wieku, późny wiek pierwszego porodu zakończonego urodzeniem żywego dziecka, długotrwałą hormonalną terapię zastępczą (HTZ), ekspozycję na działanie promieniowania jonizującego i niektóre łagodne choroby rozrostowe piersi.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu rak piersi

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [9] oceniających technologie lekowe we wskazaniu rak piersi, przeanalizowano bazę *clinicaltrials.gov*, począwszy od stycznia 2010 roku do grudnia 2021 roku.

Wyszukano 7 788 badań klinicznych, z czego odpowiednio 16, 26% i 8% stanowią badania I, II i III fazy. W ciągu ostatnich 3 lat zaobserwowano znaczący wzrost liczby wszystkich badań klinicznych w analizowanym wskazaniu (Wykres 10). Do 2021 roku liczba badań klinicznych II fazy zwiększyła się 1,5-krotnie w stosunku do stanu z 2010 roku, podobnie 45% wzrost badań I fazy, a 30% wzrost odnotowano dla badań III fazy.



WYKRES 10. LICZBA WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU RAK PIERSI

Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*

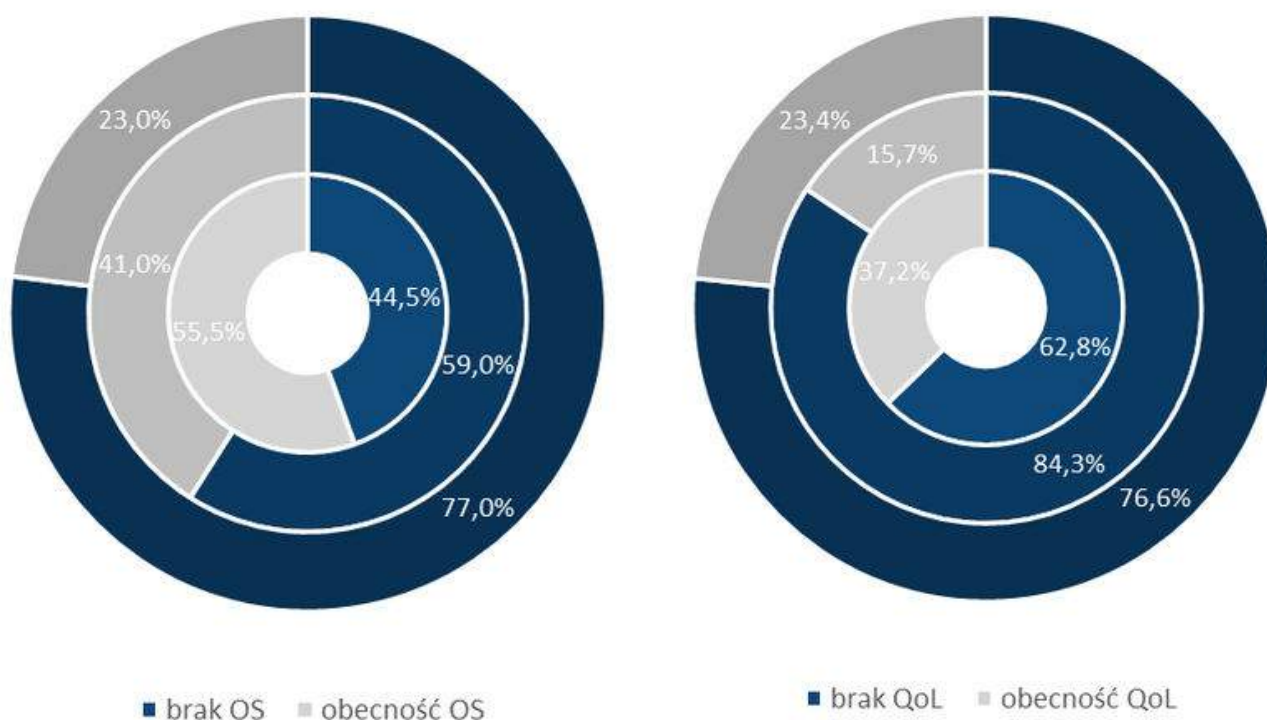
[9] Baza *clinicaltrials.gov* nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

Wykres 11 przedstawia dane odsetkowe dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych - przeżycia całkowitego (OS) oraz jakości życia (QoL) we wszystkich analizowanych badaniach klinicznych oraz z podziałem na II i III fazę badania. Analiza badań raportujących jakość życia (QoL), wykazała nieco większy udział procentowy (23,4%) we wszystkich badaniach w porównaniu z OS (23,0%). Stanowi to różnicę w porównaniu z wynikami poprzedniej wersji raportu, które na przestrzeni lat 2010-2017 wykazywały mniejszy udział QoL w porównaniu z OS. W kolejnych latach przewagi pomiędzy raportowaniem parametrów zmieniały się. Warto jednak zwrócić uwagę na ponad 20% wzrost liczby badań klinicznych uwzględniających QoL w 2021 roku w stosunku do liczby badań klinicznych raportujących OS. Co istotne, spośród badań III fazy OS raportowano średnio w połowie przeprowadzonych badań klinicznych (55,5%), natomiast w badaniach II fazy już tylko 41% przypadków uwzględniało oznaczanie przeżycia całkowitego. Jakość życia stanowiła odpowiednio punkt końcowy w prawie 40% badań klinicznych III fazy (37,2%), a w badaniach II fazy odsetek zmniejszył się do niecałych 16% (15,7%). Oznacza to, że spośród analizowanych faz badań zarówno w odniesieniu do OS i QoL, odsetki raportowania najwyższe były w przypadku III fazy badań.

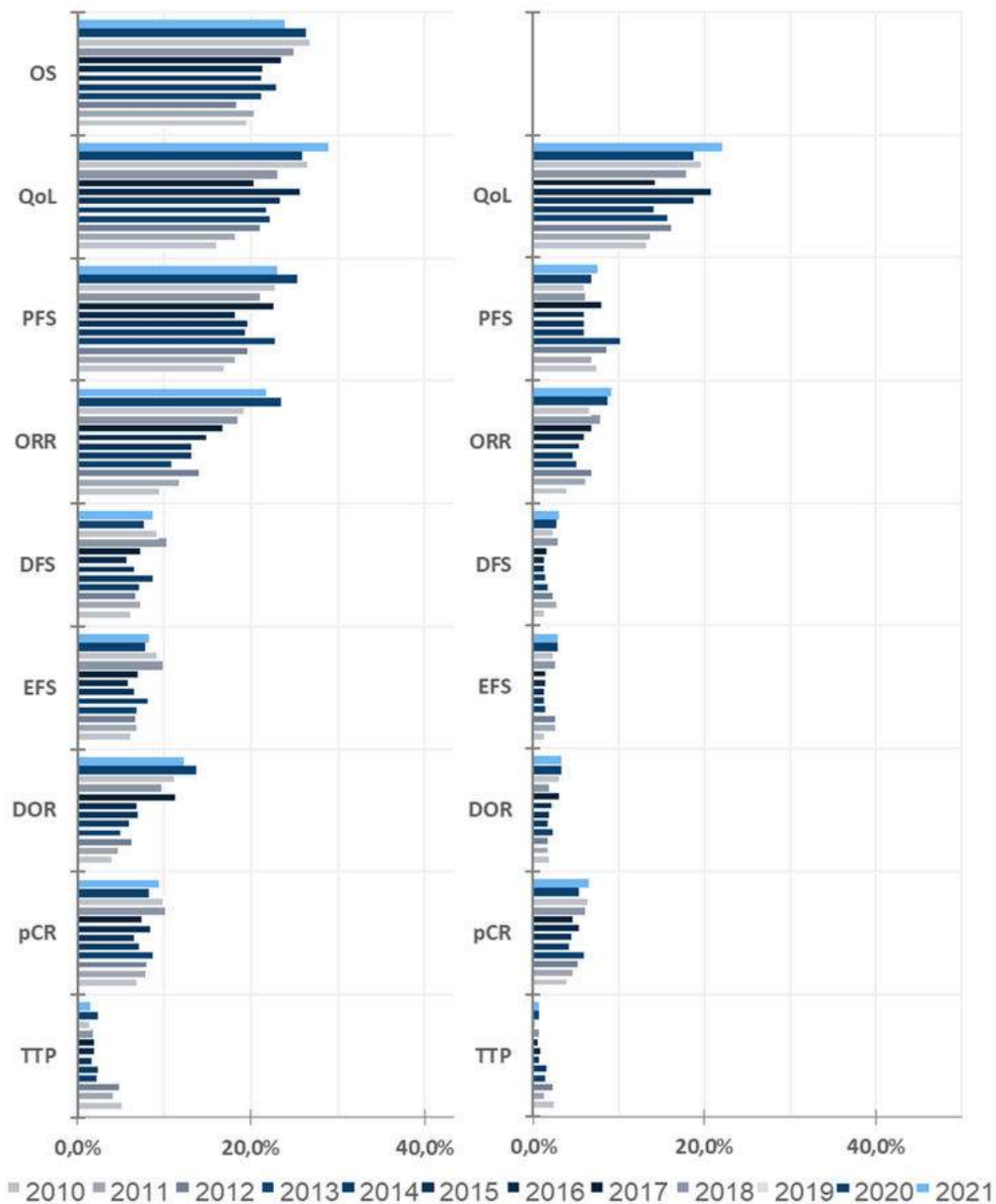
Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetek badań, w ramach których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań klinicznych w raku piersi oraz rozkład procentowy badań klinicznych raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego (Wykres 12).

Analiza została zawężona do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, DOR oraz pCR.

Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są QoL (średnio 22,8%) oraz OS (średnio 22,6%). Z podobną częstotliwością raportowany jest PFS (średnio w niemal 21% badań w analizowanym przedziale czasowym). Liczba badań analizujących ten punkt końcowy stale wzrasta. Warto zwrócić uwagę, że w ponad 75% badań raportujących QoL nie uwzględniono danych na temat OS.



WYKRES 11. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W RAKU PIERSI RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY



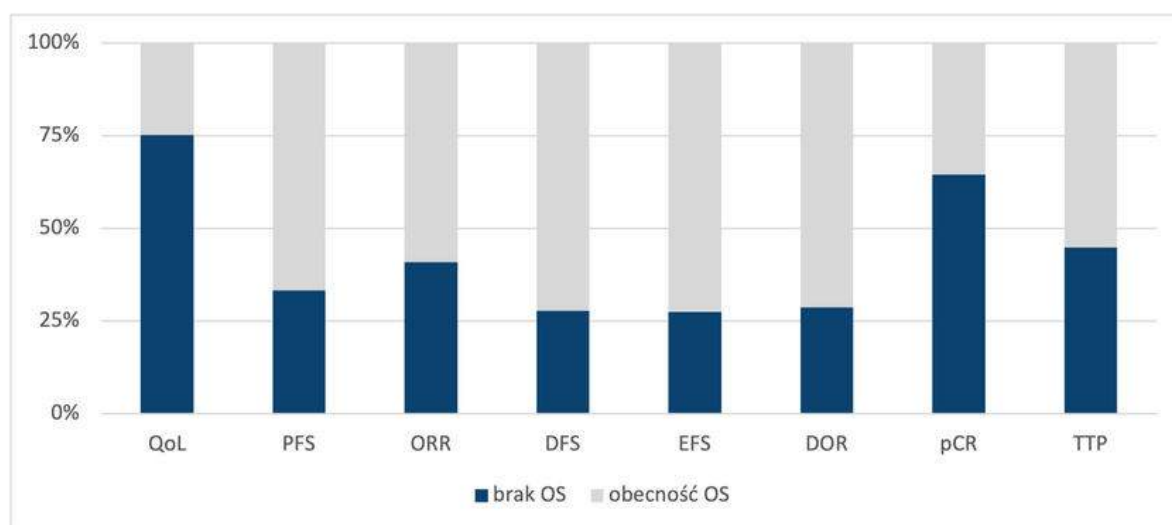
WYKRES 12. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAK PIERSI: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Często raportowanymi punktami końcowymi są również ORR, pCR i DOR. ORR raportowane jest średnio w około 16%, a pCR i DOR w ok. 8% badań klinicznych w rozważanym wskazaniu. Zaznaczyć przy tym należy, że w prawie 41% badań raportujących ORR nie analizowano wyników w zakresie przeżycia całkowitego, a wśród badań raportujących pCR, w 64% nie analizowano OS (Wykres 13). Udział procentowy badań analizujących czas trwania odpowiedzi (DOR) w odniesieniu do wszystkich badań stale rośnie w rozpatrywanym horyzoncie czasowym. Od 2010 roku do 2021 roku liczba badań oceniających DOR wzrosła ponad 3-krotnie (do 105 badań w 2021 roku). Udział procentowy badań oceniających DFS, EFS oraz DOR bez raportowania danych w zakresie OS, w stosunku do wszystkich badań zawiera się w przedziale od 27,5% do 28,6%. Odsetek badań raportujących całkowitą odpowiedź patologiczną (pCR) od 2010 roku stale rośnie, a największy skok pojawił się między 2017 i 2018 rokiem, kiedy wartość wzrosła z 7,5% do 10%. Od tego czasu liczba badań raportujących pCR zmniejszyła się, jednak w 2021 roku nadal wynosiła >9%. **Należy zauważyć, że 64% badań klinicznych oceniających pCR nie zostało zaprojektowanych w sposób pozwalający na wykazanie różnic w zakresie OS** (Wykres 13). Analiza częstości raportowania TTP wskazuje natomiast na spadek liczby badań, w ramach których oceniono ww. punkt końcowy. Udział procentowy w stosunku do wszystkich badań w raku piersi od 2010 roku stale maleje z poziomu 5,2%, osiągając wartość 1,4% w roku ubiegłym, co świadczy o coraz mniejszym znaczeniu tego punktu końcowego w analizach skuteczności terapii stosowanych w raku piersi.

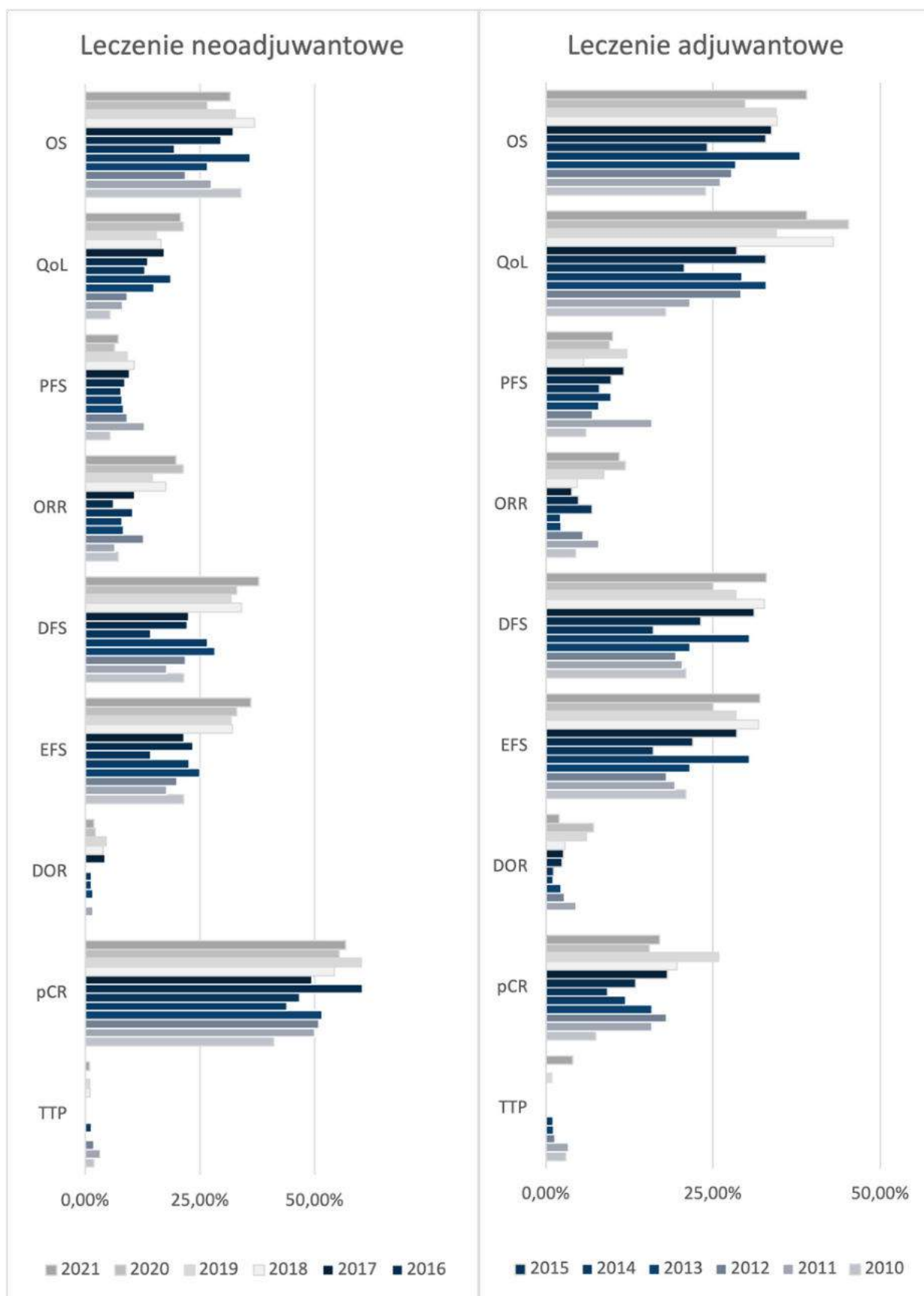
Brak raportowania OS w badaniach oceniających czas do progresji był prawie równie częsty co równoczesne analizowanie obu parametrów. Odsetek badań raportujących TTP bez OS wyniósł 45% badań raportujących jednocześnie TTP i OS, warto jednak zwrócić uwagę, że w 2021 roku na 12 badań wszystkich faz pojawiło się tylko 6 oznaczających czas do progresji z wyłączeniem OS.

Przeprowadzono również analizę wykorzystania punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych w zawężeniu do wyodrębnionych subpopulacji pacjentów: leczeni terapią neoadjuwantową, leczeni terapią adjuwantową oraz z przerzutowym rakiem piersi (MBC, ang. metastatic breast cancer). (Wykres 14)



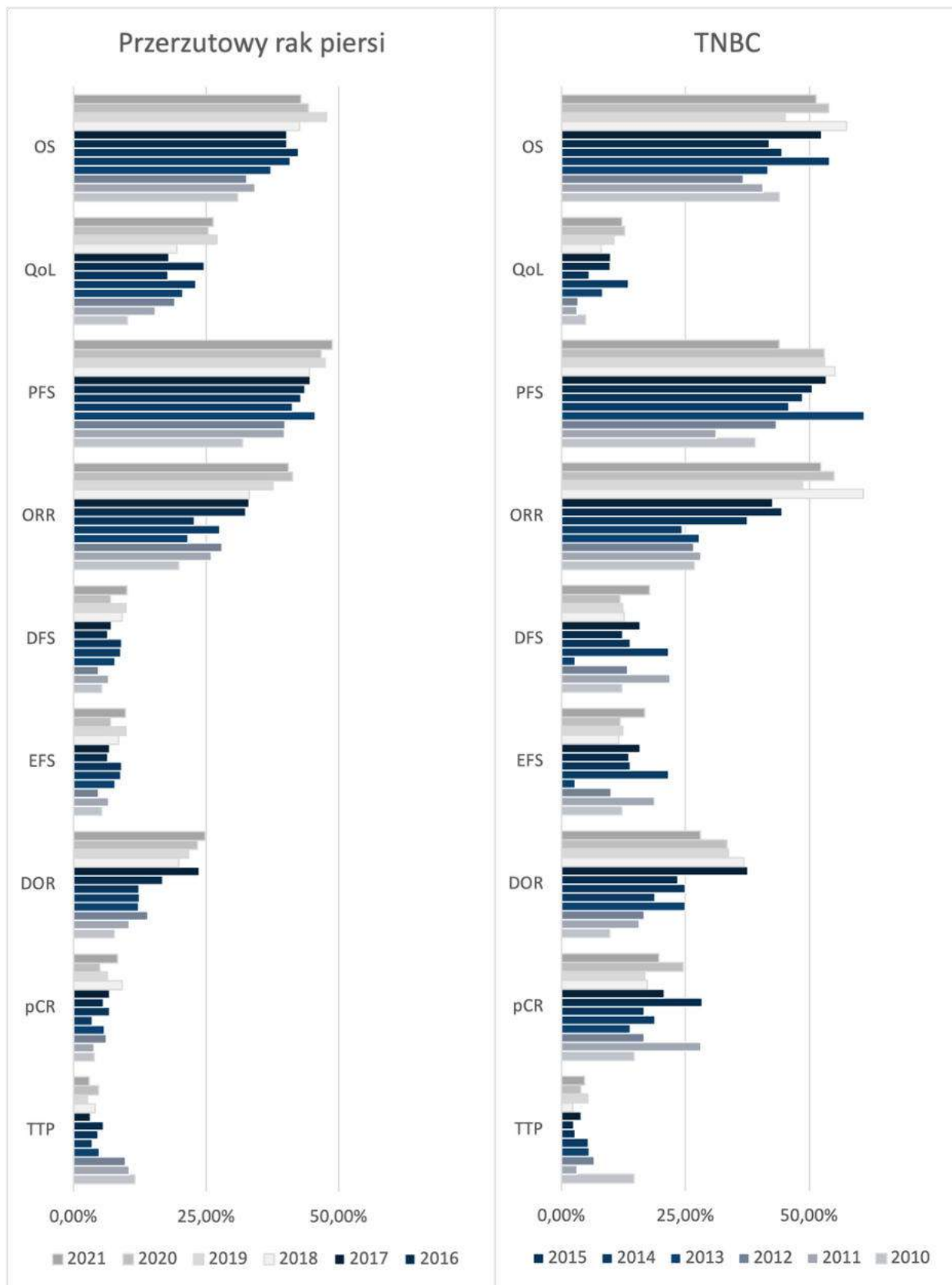
WYKRES 13. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAKA PIERSI.

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 14. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH PUNKTY KOŃCOWE NA PRZESTRZENI LAT W PODGRUPACH (OD LEWEJ): A) TERAPIA NEOADJUVANTOWA, B) TERAPIA ADJUVANTOWA, C) PRZERZUTOWY RAK PIERSI D) POTRÓJNIE UJEMNY RAK PIERSI

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 14. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH PUNKTY KOŃCOWE NA PRZESTRZENI LAT W PODGRUPACH (OD LEWEJ): A) TERAPIA NEOADJUWANTOWA, B) TERAPIA ADJUWANTOWA, C) PRZERZUTOWY RAK PIERSI D) POTRÓJNIE UJEMNY RAK PIERSI

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Analiza wykazała istotne różnice w raportowanych punktach końcowych we wskazanych podgrupach. **W przypadku terapii neoadjuwantowej najczęściej raportowanym zastępczym punktem końcowym jest pCR. Odsetek badań analizujących całkowitą odpowiedź patologiczną od 2010 roku systematycznie wzrasta i w ostatnich trzech latach kształtuje się na poziomie 55-61% spośród wszystkich badań prowadzonych w terapii neoadjuwantowej we wskazaniu rak piersi.** W badaniach, w których oceniono skuteczność terapii neoadjuwantowej często raportowanymi punktami końcowymi są DFS oraz EFS, a ich odsetki w odniesieniu do wszystkich badań klinicznych we wskazaniu rak piersi przez lata były podobne. Na przestrzeni od 2010 do 2021 roku wynosiły średnio ok. 26% - DFS i 25% - EFS, przy czym od 2018 roku utrzymują się na poziomie powyżej 30%, a w 2021 roku wynosiły odpowiednio 37,8% dla DFS i 36% dla EFS.

W badaniach oceniających skuteczność terapii adjuwantowej, często raportowanymi punktami końcowymi są QoL, DFS i EFS. Ich odsetki są podobne jak w przypadku poprzedniej podgrupy wynoszą odpowiednio średnio 31,2%, 25,2% i 24,5%. Udziały procentowe poszczególnych grup badań z wybranymi punktami końcowymi ukształtowały się na dość niskim poziomie i żaden z nich poza wspomnianymi nie wyróżnia się w analizowanej podgrupie wartościami przewyższającymi 20%.

Analiza badań obejmujących populację z przerzutowym rakiem piersi wykazała, że poza OS, który jest raportowany w prawie 40% badań, najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są punkty końcowe związane z progresją choroby i odpowiedzią na leczenie. Na przestrzeni ostatnich lat widoczny jest wzrost znaczenia przeżycia wolnego od progresji jako punktu końcowego w badaniach klinicznych w populacji z przerzutowym rakiem piersi (MBC, ang. metastatic breast cancer). W ostatnich trzech latach w niemal 50% badań raportowano PFS, a średni odsetek wspomnianych badań w całym analizowanym przedziale czasowym przewyższał udział raportowania przeżycia całkowitego. Wysoki odsetek badań analizuje także ORR (średnio 30,3%), przy czym w roku 2020 odsetek ten był najwyższy i wyniósł ponad 41%. W porównaniu z pozostałymi podgrupami, dość duży udział procentowy we wszystkich badaniach mają punkty końcowe określające czas do zdarzenia – czas trwania

odpowiedzi (średnio 16,6%) oraz czas do progresji choroby (ok. 5,7%), przy czym znaczenie TTP w ostatnich latach maleje.

W przypadku potrójnie ujemnego raka piersi w analizowanym okresie przeżycie całkowite było raportowane prawie w połowie wszystkich badań klinicznych dotyczących omawianej populacji (średnio 47%). Znacznie rzadziej raportowano dane dotyczące jakości życia – średnio w 8,51% wszystkich badań na przestrzeni lat. Warto jednak zaznaczyć, że wraz z upływem czasu procent badań uwzględniających QoL systematycznie się zwiększa, osiągając wynik 12,15% w ostatnim roku. Spośród zastępczych punktów końcowych zdecydowanie najczęściej raportowano przeżycie wolne od progresji choroby (PFS, średnio 48,21%), które jednocześnie jest częściej raportowanym punktem końcowym niż OS. Powyżej 20% badań uwzględniało dane dotyczące całkowitej odpowiedzi na leczenie (ORR, prawie 40%), a także czasu trwania odpowiedzi na leczenie (DOR, nieco powyżej 25%). Warto zwrócić uwagę, że w minionych dwóch latach ORR był najczęściej raportowanym punktem końcowym spośród wszystkich uwzględnionych w analizie. U pacjentów chorujących na TNBC najrzadziej raportowanymi zastępczymi punktami końcowymi są czas do progresji choroby (średnio nieco ponad 5%), przeżycie wolne od zdarzeń związanych z chorobą (niecałe 14%) oraz przeżycie wolne od choroby (nieco ponad 14%), natomiast pCR był wskaźnikiem raportowanym w niecałych 20% badań. (średnio 19,69%).

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu rak piersi

Rak piersi jest wysoce heterogennym nowotworem. (Tabela 31) Podobnie jak w innych nowotworach litych, czynnikami prognostycznymi są: wielkość guza, stan okolicznych węzłów chłonnych (pachowych) oraz typ histologiczny nowotworu. Zwraca się również uwagę na niektóre cechy mikroskopowe nowotworu, takie jak stopień złośliwości histologicznej (G), czy też obecność komórek nowotworowych w naczyniach krwionośnych lub limfatycznych. Oprócz stopnia zaawansowania i złośliwości histopatologicznej, rokowanie jest uzależnione również od stanu receptorów hormonalnych (estrogenowych – ER

i progesteronowych – PgR) oraz obecności nadmiernej ekspresji lub amplifikacji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu typu 2 (HER2, ang. human epidermal growth factor receptor 2).

Wprowadzenie nowych technik w patomorfologii, a w szczególności immunohistochemii, przyczyniło się do poznania nowych czynników prognostycznych lub predykcyjnych. Ich liczba zwiększyła się znacznie w ostatnich latach, szczególnie po rozpowszechnieniu technik biologii molekularnej. Wielkość guza uznaje się za jeden z najważniejszych czynników prognostycznych w raku piersi.

TABELA 31. PODTYPY RAKA PIERSI Z UWZGLĘDNIENIEM CHARAKTERYSTYKI HISTOPATOLOGICZNEJ

Podtypy raka piersi		Charakterystyka histopatologiczna	%	Postępowanie terapeutyczne (standardowe leczenie)
Luminalny	Typu A	Niska proliferacja - Wskaźnik K67 <20-30% Obecne receptory hormonalne: ER i PR Brak nadekspresji HER2 (HER2-)	70	Terapia hormonalna +/- Chemioterapia
	Typu B HER2-	ER+, HER2- Wysoka proliferacja - Wskaźnik K67 ≥20-30% lub brak ekspresji PR		
	Typu B HER2+	Obecność ER i/lub PR Nadekspresja HER2	15	Anty-HER2 Chemioterapia Hormonoterapia
HER2+	Czysty	Nadekspresja HER2 ER-, PR-		Anty-HER2 Chemioterapia
Potrójnie ujemny		Brak nadekspresji HER2 ER- i PR-	15	Chemioterapia

Opracowanie własne na podstawie Wang-Lopez 2015

Do niedawna za punkty końcowe najodpowiedniejsze do oceny skuteczności danej terapii uznawano przeżycie wolne od choroby/progresji choroby (DFS/PFS) oraz przeżycie całkowite (OS). Wraz z pojawieniem się nowych terapii onkologicznych wzrosły wartości osiągnięte w zakresie wskaźników PFS/DFS oraz OS pacjentek z rakiem piersi. Wydłużył się tym samym czas do uzyskania danych potwierdzających skuteczność kliniczną (dodatkową korzyść zdrowotną) nowych technologii medycznych (ang. confirmatory data). Konieczność zwiększenia badanej próby oraz wydłużenia okresu obserwacji przełożyła się na koszty badań kandydatów na leki.

Wybór OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego stał się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku badań oceniających skuteczność terapii stosowanych we wczesnych stadiach choroby lub których celem jest spowolnienie tempa rozwoju nowotworu. Niska liczebność próby, wynikająca z konieczności wyselekcjonowania wąskiej populacji pacjentów kwalifikujących się do leczenia może skutkować brakiem możliwości uzyskania różnic istotnych statystycznie. Czas trwania badań jest niewystarczający do ukazania rzeczywistych korzyści terapeutycznych. Wymienione ograniczenia stosowania przyjętych wskaźników oceny korzyści długoterminowych znajdują odzwierciedlenie w wynikach badań klinicznych oceniających skuteczność terapii celowanych w raku piersi.

Dla przykładu, w badaniu NEOSPHERE zarówno 3-letnie jak i 5-letnie estymowane PFS oraz DFS przekraczały 80% dla każdej z ocenianych interwencji. Ze względu na niską liczebność zdarzeń nie uzyskano mocy statystycznej mogącej wykazać różnice w odniesieniu do tych punktów końcowych. Uzyskane w badaniu TRYPHAENA 3-letnie przeżycia całkowite (OS) wynosiły ponad 90% w każdym z ramion próby. Okres obserwacji w analizowanych badaniach nie pozwolił na uchwycenie różnic w odniesieniu do punktów końcowych związanych z analizą przeżycia.

Zgodnie z wytycznymi EMA oraz FDA w przypadku nowotworów piersi o wysokim ryzyku, zalecane jest prowadzenie oceny efektywności terapii z zastosowaniem punktów końcowych, których ocena jest możliwa w krótszym okresie obserwacji. Wskazuje się na punkty końcowe opisujące ocenianą radiologicznie odpowiedź zmian nowotworowych na zastosowane leczenie, takie jak: odpowiedź całkowita, częściowa, obiektywna, choroba stabilna, progresja choroby i odpowiedź klinicznie istotna. Podkreśla się również zasadność oceny jakości życia jako parametru istotnego u chorych onkologicznych, w szczególności w zaawansowanym stadium choroby. W przypadku leków stanowiących terapię add-on do przyjętego schematu (neo)adjuwantowego obie agencje rekomendują ocenę całkowitej odpowiedzi patologicznej (z ang. pathological complete response, tpCR) w określonych subpopulacjach pacjentów na rzecz wniosku o warunkową rejestrację. (EMA 2014, FDA 2020)

W Tabeli 32 zestawiono leki stosowane we wskazaniu rak piersi z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych.

Zestawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 32. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PIERSI

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow.	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
OLAPARYB (LYNPARZA)	AstraZeneca	Monoterapia, BRCA1/2, HER2-, miejscowo zaawansowany lub rozsiały BC, w miarę możliwości po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i taksanami; w przypadku HR+ powinna nastąpić progresja we wcześniejszym leczeniu	HER2-ujemny przerzutowy rak piersi, nosicielstwo w genie BRCA, po ChT (neo)adj, adj, lub z powodu choroby przerzutowej. (a) Terapia adj., wysokie ryzyko mutacji BRCA, HER2-, wysokiego ryzyka, po ChT (neo)adj. (b)	Inhibitor PARP	OlympiAD (NCT02000622), RCT, OLA vs ChT	PFS, OS, ORR	01.2019	01.2018 (a) 03.2022 (b)	-	-	-
TUKATYNYB (TUKYSA)	EMA: Seagen*** FDA: Seattle Genetics	W skoj. z TRAS i KAP, zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy HER2+ BC włącznie z przerzutami do mózgu, minimum 2 wcześniejsze terapie	W skoj. z TRAS i KAP, zaawansowany nieoperacyjny lub przerzutowy HER2+ BC włącznie z przerzutami do mózgu, ≥ 1 wcześniejszych terapii	Inhibitor kinazy tyrozynowej, hamuje MAP i PI3K	HER2CLIMB, RCT, tukatynib+TRAS+KAP vs. PLB + TRAS+KAP	PFS, OS, ORR, DOR, CBR	12.2020	04.2020	-	-	-
TRASTUZUMAB DERUXTECAN (ENHERTU)	Daiichi Sankyo (EMA***)	Monoterapia, nieoperacyjny lub przerzutowy HER2+ BC, ≥2 wcześniejszych schematów leczenia opartych na anty-HER2	Monoterapia, nieoperacyjny/przerzutowy HER2+ po wcześniejszej terapii anty-HER2 zarówno w leczeniu przerzutowym / neo(adj) / adj i rozwinął się nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 msc od zakończenia leczenia	Humanizowane przeciwciało monoklonalne IgG1 i koniugat inhibitora topoizomerazy I	Destiny-Breast 01; II fazy open label; trastuzumab deruxtecan po nieudanej terapii T-DM1	ORR, DOR, DCR, CBR, PFS, OS	12.2020	12.2019	-	-	-
			Dorośli, nieoperacyjny / przerzutowy BC z niskim poziomem HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), którzy otrzymali wcześniej CHT z powodu przerzutów lub wystąpił nawrót choroby w trakcie lub w ciągu 6 mies. od zakończenia CHT uzupełniającej		DESTINY-Breast04: randomizowane, open-label, fazy III		PFS, OS, ORR, DOR	-			
PERTUZUMAB/ TRASTUZUMAB (PHEGSO)	EMA: Roche*** FDA: Genentech***	EBC: w skojarzeniu z ChT: terapia neo., w HER2+, miejscowo zaawansowany, zapalny lub wczesne stadium BC, wysokie ryzyko nawrotu; HER2+, adj. terapia, wysokie ryzyko nawrotu MBC: W skojarzeniu z DOC, HER2+, MBC lub miejscowo nawrotowy nieoperacyjny BC, brak wcześniejszej terapii anty-HER2 ani ChT	EBC w skojarzeniu z ChT: 1)HER2+, neo. terapia, miejscowo zaawansowany, zapalny lub wczesne stadium (wielkość >2 cm lub z zajęтыми węzłami chłonnymi) BC jako część kompletnego leczenia EBC; 2)HER2+, adj. terapia, wysokie ryzyko nawrotu	Przeciwciała monoklonalne	FeDeriCa; RCT, PH vs. PER+TRAS	tpCR, iDFS, EFS, OS, DRFI	11.2020	06.2020	Zasadne	Rekomenduje	-
ALPELISIB (PIQRAY)	Novartis***	HR+, HER-, mutacja w obrębie genu PI3K, ABC, MBC kobiet po menopauzie i mężczyzn; w połączeniu z fulwestrantem po niepowodzeniu terapii hormonalnej w monoterapii		Inhibitor PI3K	SOLAR-1, RCT, BD, alpelisib+FUL vs. PLB+FUL	PFS, OS	05.2020	05.2019	Niezasadne	Nie rekomenduje	-
ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)	Roche***	W połączeniu z Nab-P, nieoperacyjny miejscowo zaawansowany lub przerzutowy TNBC z ekspresją PDL-1 ≥1%, brak wcześniejszej chemioterapii w chorobie przerzutowej	-	Przeciwciała monoklonalne anty PDL-1	Impassion130, RCT, DB, atezolizumab+Nab-P vs. PLB+Nab-P	PFS, OS, ORR, DOR, PRO, TTD	06.2019	03.2018, wskazanie usunięte 10.2021	Niezasadne	Nie rekomenduje	-
SACITUZUMAB GOVETICAN (TRODELVY)	EMA: Gilead*** FDA: Immunomedics	Monoterapia w nieoperacyjnym lub przerzutowym TNBC, po otrzymaniu ≥2 terapii systemowych, w tym przynajmniej 1 w zaawansowanej chorobie	Nieoperacyjny lokalnie zaawansowany lub przerzutowy TNBC, po otrzymaniu ≥2 terapii systemowych, w tym przynajmniej 1 dla choroby przerzutowej	Koniugat przeciwciała monoklonalnego anty Trop-2 i inhibitora topoizomerazy	ASCENT, RCT, SG vs. ERI/NVB/gemcytabina/CAPE	PFS, OS, ORR, DOR, TTR	10.2021	04.2020	-	-	-

TABELA 32. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PIERSI CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow.	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
TALAZOPARYB (TALZENNA)	Pfizer***	Mutacja BRCA1/2, HER2-, lokalnie zaawansowany BC lub MBC w monoterapii po ChT (neo)adj/ adj, lub z powodu miejscowo zaawansowanego BC/MBC, opartej na antracyklinach i (lub) taksanach, chyba że nie kwalifikowali się do takiego leczenia. W przypadku HR+ należy rozważyć wcześniejszą hormonoterapię	Mutacja lub podejrzenie mutacji BRCA, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, HER2- BC	Inhibitor PARP	EMBRACA, RCT, talazoparyb vs. ERI/NVB/gemcytabina/ CAPE	PFS, ORR, OS	04.2019	10.2018	Niezasadne	Nie rekomenduje	-
FULWESTRANT (FASLODEX)*	AstraZeneca	ER+, miejscowo zaawansowany BC lub MBC, u kobiet po menopauzie, wcześniej nie leczonych hormonoterapią ER+, miejscowo zaawansowany BC lub MBC, u kobiet po menopauzie z nawrotem lub o zakończeniu leczenia uzupełniającego z grupy antyestrogenów lub progresja po terapii hormonalnej HR+, HER2-, w połączeniu z PALB w miejscowo zaawansowanym BC, MBC po wcześniejszej terapii hormonalnej ABC po menopauzie, progresja po leczeniu antyestrogenowym (FDA -EBC po menopauzie, progresja po TAM)	HR+, HER2- ABC, po menopauzie nie leczonych wcześniej terapią hormonalną (a) HR+- ABC po menopauzie, progresja po terapii hormonalnej (a) HR+, HER2- ABC lub MBC w skojarzeniu z PALB lub abemacyklibem, progresja po terapii hormonalnej (b); HR+, HER2-, ABC, MBC u kobiet po menopauzie w połączeniu z rybocyklibem jako początkowe leczenie hormonalne lub dalsze leczenie po progresji choroby po terapii hormonalnej (c)	Antagonista receptora estrogenowego	CONFIRM, RCT DB FUL (500g) vs FUL (250g) 2xnon, RCT FUL vs ANA PALOMA-3, RCT, DB, FUL+PALB vs. FUL+PLB MONARCH 2, RCT, FUL+amebacyklib vs. FUL+PLB MONALEESA-3, RCT, DB, FUL+rybocyklib vs. FUL+PLB RCT EXE vs OM	PFS, PRR, CBR, OS TTP, ORR PFS, OS, ORR PFS, OS, ORR PFS, OS, ORR	03.2004	08.2017 (a) 11.2017 (b) 03.2019 (c)	Nie dotyczy		+
BEWACYZUMAB (AVASTIN/ BEWACYZUMAB)	Roche	Terapia skojarzona z chemioterapią opartą o paklitaksel, 1. Linia leczenia dorosłych pacjentów z MBC BEW+KAP 1. Linia leczenia MBC, u których inny rodzaj chemioterapii, w tym taksany lub antracykliny, nie został uznany za odpowiedni	Wycofano wskazanie rak piersi	Anty VEGF	RCT PAC vs PAC+BEW RCT, DB BEW+ChT vs Ch+PLB	PFS, ORR, OS PFS, ORR, HR dla OS	12.2005 &	02.2004	-	-	-
LAPATYNIB (TYVERB)	GlaxoSmithKline (FDA) Novartis (EMA)	BC HER2+: LAP+KAP: ABC/MBC, progresja po wcześniejszym leczeniu antracyklinami i taksanami oraz MBC po leczeniu TRAS (a) BC HER2+: LAP+inhibitor aromatazy: MBC, po menopauzie, HR+, u których nie jest planowane zastosowanie chemioterapii (b) BC HER2+: LAP+TRAS: MBC HR-, progresja po uprzednim leczeniu TRAS+ChT (c)	LAP + KAP:ABC HER2+, wcześniejsze leczenie antracyklinami, taksanami, TRAS (a) LAP+LET, HR+, HER2+ MBC po menopauzie, przy wskazaniu do terapii hormonalnej (b)	TKI	RCT (EGF100151) LAP vs KAP RCT, DB LET+LAP vs LET+PLB RCT LAP+TRASi.v. vs LAP	TTP, OS PFS, ORR, CBR, OS PFS, OS	06.2008 (a) 02.2010 (b) 06.2013 (c)	03.2007 (a) 01.2010 (b)	Nie dotyczy		+ (B.9 Leczenie raka piersi)**

TABELA 32. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PIERSI CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow.	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja	
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP		
ADO-TRASTUZUMAB EMTANSINE [T-DM1] (KADCYLA)	Genentech (FDA) Roche (EMA)***	HER+, nieoperacyjny, miejscowo zaawansowany lub MBC, po wcześniejszych terapiach TRAS i taksanem, w połączeniu lub oddzielnie. • po wcześniejszym leczeniu z powodu miejscowo zaawansowanej lub uogólnionej postaci choroby lub • gdy wystąpił nawrót choroby ≤ 6 mies. Od zakończenia leczenia uzupełniającego (a) HER2+, EBC w monoterapii adj. w inwazyjnej chorobie resztkowej w piersi i/lub węzłach chłonnych po zakończeniu neoadjuwantowej terapii taksanami i HER2-celowanej terapii (b)	MBC: HER2+, wcześniej leczenie TRAS i taksanami osobno lub w skojarzeniu; MBC lub wznowa choroby w ciągu 6 mies. od zakończenia leczenia uzupełniającego (a) EBC: HER2+ w monoterapii w leczeniu adj., EBC z inwazyjną chorobą resztkową po neo terapii taksanami i TRAS. (b)	Humanizowane przeciwciała anti-HER2 skojarzone z emtanzyną	EMILIA RCT TRASem. vs. LAP+KAP	PFS, OS, ORR, czas do nasilenia objawów choroby	11.2013 (a) 11.2019 (b)	02.2013 (a) 05.2019 (b)	Zaleca	Nie rekomenduje	+ (B.9 Leczenie raka piersi)	
					RCT TRASem. vs. TRAS+DOC	PFS, ORR						
					TRASem. + LAP+ChT	ORR						
					KATHERINE RCT, T-DM1 vs. TRAS	IDFS, DFS, OS,						
PERTUZUMAB (PERJETA)	Genentech (FDA) Roche (EMA)	MBC: PER+TRAS+DOC: HER2+ MBC lub z nieresekcyjną wznową miejscową, którzy nie byli leczeni wcześniej terapią anti-HER2 lub chemioterapii choroby przerzutowej (a) EBC: PER+TRAS+ChT: Leczenie neoadj., HER2+ z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub EBC z wysokim ryzykiem nawrotu (b) EBC: PER+TRAS+ChT: leczenie adjuwant., HER2+ z wysokim ryzykiem nawrotu (c)	PER+TRAS+DOC: HER2+ MBC, którzy nie otrzymywali wcześniej leczenia any-HER2 lub ChT dla choroby przerzutowej (a) PER+TRAS+ChT: neoadj., HER2+, miejscowo zaawansowany zapalny lub EBC (>2cm lub obecność w węzłach chłonnych) jako część leczenia EBC (b) PER+TRAS+ChT: adj. HER2+ EBC z wysokim ryzykiem nawrotu (b)	Rekombinowane humanizowane przeciwciała monoklonalne	CLEOPATRA RCT PER+TRAS+DOC vs. TRAS+DOC	PFS, OS, ORR, DOR, TTP	12.2012 (a) 06.2015 (b) 04.2018 (c)	06.2012 (a) 12.2017 (b)	Zasadne: 12.20131 12.20152 Niezasadne: , 09.20173	Rekomenduje: 12.20131 Nie rekomenduje: 12.20152 , 09.2017 3	+ (B.9 Leczenie raka piersi)	
					Non RCT, jednoramienne, II fazy PER+TRAS	ORR						
					NEOSPHERE RCT PER+TRAS+DOC vs. TRAS+DOC	pCR, ORR, DFS, PFS						
					TRYPHAENA RCT FEC →DOC+PER+TRAS vs FEC → DOC+TRAS+PER vs. TCH+PER	pCR, DFS, PFS, OS bezpieczeństwo kardiologiczne podczas okresu terapii neoadj.						
APHINITY RCT, DB, PER+TRAS+ChT vs. PLB+TRAS+ChT	IDFS, DFS, OS											
PALBOCYKLIB (IBBRANCE)***	Pfizer***	HR+, HER2-, miejscowo zaawansowany BC lub MBC w skoj. z inhibitorem aromatazy HR+, HER2-, miejscowo zaawansowany BC lub MBC w skoj. z FUL po uprzedniej hormonoterapii	U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym pię należy skojarzyć z agonistą LHRH	HR+, HER2-, ABC lub MBC: PALB+ inhibitor aromatazy u mężczyzn i kobiet po menopauzie (terapia hormonalna) (b) PLB+FUL progresja choroby po terapii hormonalnej (a)	Inhibitor kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6	PALOMA-2, RCT LET+PALB vs. LET+PLB	PFS (wg. RECIST), OR, CBR, bezpieczeństwo, QoL	10.2016	02.2016 (a) 04.2019 (b)	Niezasadne	Nie rekomenduje	+ (B.9 Leczenie raka piersi)
						PALOMA-3, RCT, DB PALB+FUL vs. FUL+PLB	PFS, OR, DOR, CBR					

TABELA 32. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PIERSI CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow.	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja		
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP			
RYBOCYKLIB (KISQALI)	Novartis***	W połączeniu z inhibitorami aromatazy lub FUL kobiet w wieku postmenopauzalnym, HR+, HER2-, lokalnie zaawansowany BC lub MBC jako 1. Linia hormonoterapii lub po wcześniejszej hormonoterapii	U kobiet w okresie przed- i okołomenopauzalnym hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą LHRH	HR+, HER2- ABC lub MBC w połączeniu z inhibitorem aromatazy jako hormonoterapia 1. Linii u kobiet przed/po menopauzie. HR+, HER- ABC lub MBC w połączeniu z FUL u kobiet po menopauzie jako hormonoterapia 1. Linii lub po progresji hormonoterapii	inhibitor kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6	MONALEESA-2, RCT, DB, RIB+LET vs. PLB+LET	PFS, ORR, OS	08.2017	07.2018	Zasadne	Rekomenduje	+	
						MONALEESA-7; RCT, DB, RIB+NSAI lub BIB+TAM+ZDX vs. PLB+NSAI lub PLB+TAM+ZDX	PFS, OS, ORR						(B.9 Leczenie raka piersi)
						MONALEESA-3; RCT, DB, RIB+FUL vs. PLB+FUL	PFS, OS, ORR						
ABEMACYKLIB (VERZENIO)	Eli Lilly ***	W skoj. z hormonoterapią, adj. terapia w HR(+), HER(-), EBC z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu (b)	W skoj. z TAM lub NSAI w leczeniu adjuwantowym w HR+, HER2-, węzłowo (+) EBC wysokiego ryzyka nawrotu i Ki-67 ≥20% (b)	Inhibitor kinaz zależnych od cyklin (CDK) 4 i 6	MONARCH 2, RCT ABM+FUL vs PLB+FUL	PFS, ORR, OS,	07.2018 (a) 02.2022 (b)	09.2017 (a) 10.2021 (b)	Zasadne	Rekomenduje warunkowo	+		
					MONARCH 1, jednoramienne ABM	ORR, DOR							
					MonarchE, RCT, ABM + standardowa terapia endokrynną vs. standardowa terapia endokrynną	iDFS, OS							
					MONARCH 3, RTC, DB, ABM+ANA/LET vs. ANA/LET	PFS, ORR, OS, DOR, CBR							
NERATYNIB (NERLYNX)	Puma Biotech***	Poszerzona terapia adj., wczesnego stadium BC, HR+, HER2 nadekspresja/amplifikacja, <1 rok od zakończenia adj. terapii TRAS	W poszerzonej adj. monoterapii HER2+ wczesnego stadium BC, po wcześniejszej adj. terapii TRAS (a) HER2+ ABC, MBC, w skoj. z CAPE, po ≥2 liniach anty-HER2 w leczeniu przerzutów (b)	Inhibitor kinazy, wiąże się z EGFR	ExteNET trial: RCT, DB NER vs PLB	iDFS	07.2018	07.2017 (a) 02.2020 (b)	Niezasadne	Nie rekomenduje	-		
					NALA; RCT, NER+CAPE vs. LAP+CAPE	PFS, OS, ORR, DOR							

#W ramach leczenia raka piersi dostępne są również: ANASTROZOL, LETROZOL, TAMOKSYFEN; LETROZOL, EKSEMESTAN *-utrata ochrony patentowej, posiada generyki, **- substancja czynna dostępna w Polsce z ograniczeniami w stosunku do standardu, ***- produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu, ^ - produkt leczniczy znajduje się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności z dnia 25 lutego 2022 r. ; **1 rejestracja w 12.2019 dla wskazania zgodnego z wskazaniem w EMA; & pierwsza rejestracja; 1 - 1 linia leczenia nieoperacyjnego (miejscowo zaawansowanego, wznowa miejscowa) lub uogólnionego raka piersi HER2(+), 2 - rak piersi HER2 - dodatni z przerzutami lub nieresekcyjną wznową miejscową, 3- przedoperacyjne leczenie raka piersi pertuzumabem i trastuzumabem (ICD-10 C50); BCFR - Przeżycie bez raka piersi (ang. breast cancer free survival), CBR - wskaźnik korzyści klinicznej (ang. Clinical Benefit Rate), TPC - inne leczenie z wyboru lekarza, EBC - wczesne stadium raka piersi (ang. Early Breast Cancer); iDFS - przeżycie wolne od choroby inwazyjnej (ang. invasive disease-free survival); BC - rak piersi (ang. breast cancer), TMD - czas do wystąpienia przerzutów odległych (ang. time to distant metastasis), DDFS - przeżycie bez przerzutów odległych (ang. distant disease-free survival), SDFS - przeżycie bez choroby układowej (ang. systemic disease-free survival), TTF - czas do stwierdzenia niepowodzenia leczenia (ang. Time to Treatment Failure), MBC - przerzutowy rak piersi (ang. metastatic breast cancer), ABC - zaawansowany rak piersi, ER? - status ER nieznan, DB - double blind, PLB - placebo, NSAI - niesteroidowy inhibitor aromatazy (ang. non-steroidal aromatase inhibitor), TNBC - potrójnie ujemny rak piersi (ang. triple negative breast cancer), TTD - czas do pogorszenia jakości życia (ang. time to deterioration) tpCR - całkowita odpowiedź patologiczna (ang. total pathological complete response), NEL - brak objawów białaczki (ang. no evidence of leukemia) DRFI - interwał czasu bez nawrotów (ang. distant recurrence-free interval), CBR - wskaźnik korzyści klinicznych (ang. clinical benefit rate)

ABM - abemacyklil, NER - neratynib, FAR - fareston, TAM - tamoksifen, PER - pertuzumab, DOK - doksorubicyna, TRAS - trasuzumab, KAP - kapecytabina; CYKL - cyklofosfamid, FUL - fulwesterant, ANA - anastrazol, LET - Letrozol, DOC - docetaksel, EXE - Eksemestan, BEW - bewacyzumab, ChT - chemioterapia, LAP - lapatynib, IXE - Ixabepolone, EWE - ewerolimus, ERI - eribulin, PALB - palbocyklib, OM - Octan megastroli. FEC - 5-fluorouracyl, epirubicyna, cyklofosfamid, TCH - docetaksel, karboplatyna i trastuzumab, LHRH - hormon uwalniający hormon luteinizujący, Nab-P - nab-paklitaksel, ZDX - goserelina, CAPE - kapecytabina, NVB - winorelbina, SG - sacituzumab gotecian, T-DM1 - trastuzumab emtantyna, OLA - olaparyb

Należy podkreślić, iż w dniu 15 grudnia 2022 r. lek Enhertu otrzymał pozytywną opinię CHMP dodanie nowego wskazania: „w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nieresekcyjnym lub przerzutowym rakiem piersi o niskiej aktywności HER2, którzy otrzymali wcześniejszą chemioterapię w raku przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w trakcie lub w ciągu 6 miesięcy od zakończenia chemioterapii adiuwantowej.

Co istotne, listopadowa lista refundacyjna przyniosła wiele pozytywnych zmian w obszarze onkologii. Do refundacji weszły aż trzy nowoczesne terapie, z czego jedna będzie finansowana z Funduszu Medycznego, ponieważ zalicza się do terapii o wysokim poziomie innowacyjności. Do programu lekowego zostały włączone nowe molekuly: Alpelisyb, Talazoparyb i Sacituzumab govitecan.

TABELA 33. OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA Z DNIA 20 PAŹDZIERNIKA 2022 R. W SPRAWIE WYKAZU REFUNDOWANYCH LEKÓW, ŚRODKÓW SPOŻYWCZYCH SPECJALNEGO PRZEZNACZENIA ŻYWIENIOWEGO ORAZ WYROBÓW MEDYCZNYCH NA 1 LISTOPADA 2022 R.

PROGRAMY LEKOWE I CHEMIOTERAPIA					
NOWE WSKAZANIA ONKOLOGICZNE					
LP.	NAZWA LEKU	SUBSTANCJA CZYNNNA	NUMER PROGRAMU LEKOWEGO ZAŁĄCZNIKA CHEMIOTERAPII	NAZWA PROGRAMU LEKOWEGO/ ZAŁĄCZNIKA CHEMIOTERAPII	DOPRECYZOWANIE WSKAZANIA
1.	PIQRAY	alpelisyb	B.9.FM	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)	Leczenie I lub II linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA. Terapia skojarzona z fluwestranem, stosowana po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy.
2.	TALZENNA	talazoparyb	B.9.FM	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)	Leczenie II lub III linii przerzutowego HER-2 ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6.
3.	TALZENNA	talazoparyb	B.9.FM	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)	Leczenie I lub II linii przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA 1/2.
4.	TRODELVY	sacytuzumab govitecan	B.9.FM	LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)	Leczenie II lub III linii przerzutowego potrójnie ujemnego w przypadku pacjentów, którzy wcześniej otrzymali co najmniej dwie linie leczenia systemowego. Technologia lekowa o wysokim poziomie innowacyjności (technologia finansowana z Funduszu Medycznego)

W publikacji Fiteni 2016 przedstawiono analizę surogatowych punktów końcowych dla przeżycia całkowitego. Określono wiarygodność dostępnych dowodów naukowych oraz potencjał zastępczych punktów końcowych w ocenie skuteczności dostępnych terapii raka piersi (leczenie neoadjuwantowe, adjuwantowe, leczenie przerzutowego raka piersi) (Tabela 34).

TABELA 34. ANALIZA ORAZ OCENA WAŻNOŚCI SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH DLA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO

Autor	Typ badania	Metodologia oceny	Potencjalny surogat dla OS	Wyniki	Wiarygodność	Korelacja
TERAPIA NEOADJUWANTOWA						
VON MINCKWITZ 2012	Metaanaliza wyników 7 badań (BD) (IPD populacja 6 377 pacjentów)	Model regresji Coxa	pCR	p < 0,001	Umiarkowana	Brak danych
BERRUTI 2014	Metaanaliza wyników 29 badań RCT	Ważona regresja liniowa	pCR	R2 = 0,09; 95% CI: 0,01; 0,41	Umiarkowana	Słaba
CORTAZAR 2015	Metaanaliza wyników 29 badań RCT (IPD populacja 11 955 pacjentów)	ILS: Model regresji Coxa TLS: R2, model regresji liniowej ważony wielkością próby	pCR	ILS: HR = 0,36; 95% CI: 0,30; 0,44 TLS: R2 = 0,24; 95% CI: 0,00; 0,70	Silna	Słaba
TERAPIA ADJUWANTOWA						
NG 2008	Metaanaliza wyników 126 badań RCT	Model regresji jednokierunkowej ważony wielkością próby	2-letnie DFS	R2 = 0,38; 0,42	Umiarkowana	Słaba
PRZERZUTOWY RAK PIERSI (MBC)						
HACKSHAW 2005	Metaanaliza wyników 42 badań RCT 1. linia chemioterapii z użyciem antracykliny	Ważona regresja liniowa wskaźnika HR w stosunku do OR	CR lub PR	p < 0,001; R2 = 0,34	Umiarkowana	Słaba
			CR	p = 0,02; R2 = 0,12	Umiarkowana	Słaba
			Progresja choroby*	p < 0,001; R2 = 0,38	Umiarkowana	Słaba
			TTP	p < 0,001; R2 = 0,56	Umiarkowana	Słaba
BRUZZI 2005	Metaanaliza wyników 10 badań RCT (IPD populacja 2156 pacjentów), 1. linia leczenia epirubicyną	ILS: Model regresji Coxa TLS: R2, model regresji liniowej	ORR	ILS: HR = 0,69; 95% CI: 0,62; 0,77 TLS: R2 = 0,10; 95% CI: 0,00; 0,43	Silna	Słaba
SHERRILL 2008	Metaanaliza 67 wyników badań RCT	Model regresji jednokierunkowej	TTP/PFS	p < 0,001; R2 = 0,30	Umiarkowana	Słaba
BURZYKOWSKI 2008	Metaanaliza wyników 11 badań RCT (IPD populacja 3 953 pacjentów)	ILS: R2; model przeżycia TLS: R2, model regresji liniowej	Odpowiedź nowotworu**	ILS: OR = 2,9; 95% CI: 2,6; 3,3 TLS: R2 = 0,57; 95% CI: 0,31; 1,44	Silna	Słaba
			Disease control	ILS: OR = 5,5; 95% CI: 4,8; 6,3 TLS: R2 = 0,47; 95% CI 0,36; 1,40	Silna	Słaba
			PFS	ILS: R2 = 0,688; 95% CI 0,686; 0,690 TLS: R2 = 0,48; 95% CI 0,34; 1,30	Silna	Słaba
			TTP	ILS: R2 = 0,682; 95% CI 0,680; 0,684 TLS: R2 = 0,49; 95% CI 0,32; 1,30	Silna	Słaba
MIKSAD 2008	Metaanaliza wyników 31 badań RCT chemioterapia (ChT) z użyciem antracyklin lub taksan	Model regresji liniowej ważony efektami stałymi	PFS	CT z użyciem antracyklin: R2 = 0,49 CT z użyciem taksan R2 = 0,35	Umiarkowana	Słaba
WILKERSON 2009	Metaanaliza wyników 66 badań RCT	Regresja liniowa	PFS	p < 0,001; R2 = 0,62	Umiarkowana	Słaba

TABELA 34. ANALIZA ORAZ OCENA WAŻNOŚCI SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH DLA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO CD.

Autor	Typ badania	Metodologia oceny	Potencjalny surogat dla OS	Wyniki	Wiarygodność	Korelacja
MATSUBARA 2011	Dane dla 30 pacjentów, badanie II fazy z nadekspresją HER2 w MBC opornym na leczenie z użyciem antracyklin i taksan	Model regresji Coxa	PFS	HR = 0,93; 95% CI 0,81-1,07; p = 0,3075	Słaba	Brak danych
			Odpowiedź nowotworu**	HR = 0,99; 95% CI 0,89-1,11; p = 0,8770	Słaba	Brak danych
PETRELLI 2014	Metaanaliza wyników 31 badań RCT, III fazy chemioterapia i terapii celowana	Model regresji liniowej	PFS	r = 0,81; 95% CI 0,58; 0,92	Umiarkowana	Słaba
			Wskaźnik odpowiedzi***	r = 0,61; 95% CI 0,59; 0,63	Umiarkowana	Słaba
			PPS	r = 0,73; 95% CI 0,71; 0,74	Umiarkowana	Średnia
MICHELIS 2016	Metaanaliza wyników 13 badań RCT (IPD populacja 2 545 pacjentów), leczenie anty-HER2 w HER2+ MBC)	ILS: metoda korelacji z wykorzystaniem modelu dwuwymiarowego TLS: model korelacji	PFS	R2 = 0,45 R2 = 0,51	Silna	Słaba

*ang. *proportion of progression disease*; **TR, ang. *tumor response*; ***RR, ang. *response rate*.

BD – brak danych; RCT – randomizowane badanie kliniczne, IPD – dane dla poszczególnych pacjentów (ang. *individual-patient data*) ILS – analiza na poziomie danych pacjenta (ang. *individual-level surrogacy*), TLS – analiza na poziomie badań (ang. *trial-level surrogacy*), ChT – chemioterapia

Opracowanie własne na podstawie Fiteni 2016

Leczenie neoadjuwantowe

Systemowe leczenie neoadjuwantowe jest terapią z wyboru u pacjentek z miejscowo zaawansowanym rakiem piersi. W świetle publikowanych metaanaliz zastosowanie przedoperacyjnej chemioterapii w raku piersi pierwotnie operacyjnym o dużej średnicy pozwala zmniejszyć zakres leczenia chirurgicznego, tj. umożliwia wykonanie zabiegu oszczędzającego pierś zamiast mastektomii u średnio 25,6% chorych. Zaletą leczenia przedoperacyjnego jest możliwość obserwacji odpowiedzi w obrębie guza pierwotnego, podczas gdy nie jest to możliwe w trakcie chemioterapii adjuwantowej.

W przypadku terapii neoadjuwantowych skuteczność krótkoterminowa może zostać oceniona w oparciu o następujące predyktory odpowiedzi na leczenie:

- całkowita odpowiedź kliniczna (CR, ang. *complete response*);
- obiektywna odpowiedź kliniczna (ORR, ang. *objective response rate*);
- całkowita odpowiedź patologiczna (pCR, ang. *pathological complete response*);
- częstość zabiegu oszczędzającego (BCT, ang. *breast conserving therapy*) – czynnik dyskusyjny, ze względu na złożoną wyjściową sytuację kliniczną pacjentek warunkującą wybór metody leczenia.

Kluczowe znaczenie ma określenie związku wskaźników odpowiedzi krótkoterminowej z wyznacznikami odpowiedzi długoterminowej. Najbardziej precyzyjnym i najlepiej różnicującym rokowania pacjentów sposobem oceny regresji guza jest badanie histopatologiczne. pCR uznawany jest za jeden z najważniejszych znanych wskaźników predykcyjnych pierwotnego leczenia systemowego.

Ocena związku całkowitej odpowiedzi patologicznej, uzyskiwanej po leczeniu neoadjuwantowym u chorych na raka piersi, z klinicznie istotnymi punktami końcowymi została poprzedzona swoistym przeszukiwaniem baz informacji medycznej (MEDLINE przez PubMed). Strategia wyszukiwania znajduje się w ANEKSIE.

W ramach projektu *National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18* (NSABP B-18), którym objęto 1 523 pacjentki z wczesnym stadium raka piersi (T1-3, N0-1), chore losowo przydzielano do grup, w których stosowano przed- lub pooperacyjne leczenie chemioterapią (4 kursy AC). W badaniu jednocześnie z chemioterapią u pacjentek po 50. roku życia stosowano tamoksyfen. U pacjentek leczonych neoadjuwantowo odnotowano redukcję ryzyka przerzutów do pachowych węzłów chłonnych oraz wzrost odsetka operacji oszczędzających. Nie wykazano natomiast różnic pomiędzy grupami w zakresie przeżycia wolnego od choroby (DFS) i przeżycia całkowitego (OS).

Pomimo zmniejszenia liczby chorych z przerzutami do węzłów chłonnych, chemioterapia przedoperacyjna nie poprawiała rokowania. Jedynie wśród chorych, u których uzyskano całkowitą remisję histopatologiczną (pCR[10]), wykazano istotne statystycznie wydłużenie DFS w porównaniu do pacjentów z obecnością resztkowej choroby przewodowego raka in situ (DCIS, ang. *ductal carcinoma in situ*) (grupa z całkowitą remisją histopatologiczną RR=0,47 [95% CI: 0,31; 0,72]; grupa DCIS RR = 1,06 [95% CI: 0,82; 1,38]).

Przy uwzględnieniu wielkości guza, obecności przerzutów do pachowych węzłów chłonnych i wieku okazało się, że pCR jest niezależnym czynnikiem predykcyjnym dla DFS. Wyniki badania NSABP B-18 publikowano 3-krotnie: po raz pierwszy po obserwacji 5-letniej, po raz drugi – po 9-letniej i po raz 3 po 16-letniej. W drugiej analizie utrzymywał się związek pomiędzy pCR a DFS oraz pojawiła się wartość predykcyjna pCR dla OS.

Celem protokołu B-27 realizowanego w ramach projektu NSABP było określenie skuteczności docetakselu (podawanego przed- lub pooperacyjnie) dodawanego do 4 kursów przedoperacyjnej chemioterapii AC. W pierwszej publikacji z 2003 roku wykazano znamienne statystycznie wzrost odsetka całkowitych histopatologicznych remisji u chorych otrzymujących docetaksel (26,1% vs. 13,7%). W odróżnieniu od badania B-18, odsetek BCT w obu grupach był podobny. W dalszej obserwacji (mediana 7 lat) okazało się, że podwojenie odsetka pCR przez dodanie docetakselu nie przełożyło się na wydłużenie DFS i OS.

Końcowe wyniki badań NSABP B-18 oraz B-27 zostały opublikowane w pracy Rastogi 2008. Wyniki badań przeprowadzonych, w 16 letnim okresie obserwacji, potwierdziły znaczenie prognostyczne pCR. W ramionach stosujących chemioterapię przedoperacyjną, u pacjentów uzyskujących pCR odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka zgonu w porównaniu do pacjentów, którzy nie uzyskali odpowiedzi (B-18 [HR=0,32; p < 0.0001]; B-27 [HR=0,33; p < 0.0001]).

W ramach projektu NSABP uruchomiono kolejne próby kliniczne oceniające pCR jako główny punkt końcowy dla wykazania skuteczności klinicznej terapii neoadjuwantowych w populacji pacjentek z operacyjnym rakiem piersi (ypT0/is) (badania B-40 i B-41). Całkowita odpowiedź patologiczna stanowiła również

pierwszorzędowy punkt końcowy badania NEOALTTO (*The Breast International Group*) oraz badania NEOSPHERE (Gianni 2012).

Protokoły innych badań przeprowadzonych w celu oceny skuteczności terapii neoadjuwantowych z wykorzystaniem pCR wprowadziły odmienne definicje punktu końcowego. Dla przykładu MD Anderson Cancer Center (MDACC) zdefiniowało pCR jako nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych, jednocześnie dopuszczając zmiany in situ w gruczole piersiowym – pełna całkowita odpowiedź patologiczna (ypT0/is, ypN0; tpCR – ang. *total pathological complete response*).

The German Neoadjuvant Trial Groups (GBG and AGO) zdefiniowało pCR jako nieobecność zarówno zmian inwazyjnych oraz zmian in situ w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych (pełna całkowita odpowiedź patologiczna wg definicji German Breast Group; ypT0, ypN0; GBG tpCR; Pennisi 2016. Analiza retrospektywna wyników badań neoadjuwantowych (wyniki 6 377 pacjentów) wykazała, że obecność resztkowej choroby przewodowego raka in situ (DCIS) miała niekorzystny wpływ na wyniki w długim horyzoncie czasowym.

W tabeli poniżej (Tabela 35) zestawiono prognostyczne znaczenie pCR w zależności od przyjętej definicji parametru.

W 2012 opublikowano wyniki metaanalizy IPD (ang. Individual Patient Data) uwzględniającej wyniki 6 377 pacjentów włączonych do 7 badań klinicznych (Von Minckwitz 2012, badanie GEPARUO German Preoperative Adriamycin and Docetaxel Study II). **Wyniki potwierdziły znaczenie prognostyczne pCR. Osiągnięcie całkowitej odpowiedzi patologicznej (ypT0 ypN0) było związane z wydłużeniem DFS (HR = 1,74; 95%CI: 1,28; 2,36; p < 0,001) względem populacji ypTis ypN0. Przewaga w zakresie OS nie była istotna statystycznie (HR = 1.41; 95% CI: 0,87; 2,29; p=0.166).** Niezależnymi czynnikami predykcyjnymi dla pCR były: zastosowanie chemioterapii sekwencyjnej, wysoki stopień złośliwości, ujemne receptory estrogenowe.

[10] Definiowana jako nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym, dopuszczalne zmiany in situ w gruczole piersiowym oraz zajęcie węzłów chłonnych – całkowita odpowiedź patologiczna, pCR (ypT0/is)

TABELA 35. PROGNOSTYCZNE ZNACZENIE PCR PRZY UWZGLĘDNIENIU RÓŻNYCH DEFINICJI PARAMETRU

Zastosowana definicja pCR		Pacjenci N/n (%)		DFS			N zgonów	OS		
				HR	95% CI	P		HR	95% CI	P
GERMAN BREAST GROUP	ypT0 ypN0	3 938/645 (16,4)	58	1,0	-	-	16	1,0	-	-
	brak pCR	3 938/3 293 (83,6)	735	4,04	3,07; 5,31	<0,001	371	7,39	4,45; 12,3	<0,001
ANDERSON	ypT0/is ypN0	3 938/854 (21,7)	92	1,0	-	-	26	1,0	-	-
	brak pCR	3 938/3 084 (78,3)	701	3,51	2,79; 4,40	<0,001	361	5,99	3,99; 9,00	<0,001
NSABP	ypT0/is ypN0/+	3 938/979 (24,9)	131	1,0	-	-	48	1,0	-	-
	brak pCR	3 938/2 959 (75,1)	662	2,77	2,27; 3,38	<0,001	339	3,66	2,67; 5,01	<0,001
DEFINICJA FRANCUSKA	ypT0/is/mic ypN0/+	3 938/1 340 (34,0)	221	1,0	-	-	303	1,0	-	-
	brak pCR	3 938/2 598 (66,0)	572	2,11	1,78	<0,001	84	2,80	2,17; 3,60	<0,001

Opracowanie własne na podstawie von Minckwitz 2012

Wyniki badania *Guiu 2013* (30 letni okres obserwacji, mediana okresu follow-up 7 lat) pozwoliły określić znaczenie prognostyczne pCR w zależności od podtypu nowotworu. Największe korzyści z osiągnięcia pCR odnotowano u pacjentów z agresywnymi podtypami raka piersi. Wyniki analizy wskazują, że odsetek uzyskanych odpowiedzi patologicznych był wyraźnie wyższy w populacji potrójnie negatywnego raka piersi (TNBC, ang. *triple-negative breast cancer*) (23%) oraz HER2+ (odpowiednio 28.8% oraz 37.1%, dla HR+ oraz HR-) względem HR+/HER2- (4.3%).

TABELA 36. TYPY LECZENIA NEOADJUWANTOWEGO W ZALEŻNOŚCI OD STATUSU HR I HER2

	HR+/-HER2-	TNBC	HR+/HER2+	HR-/HER2+	Łącznie
N	186	61	66	35	348
ANTRACYKLINY	107 (57,5%)	34 (55,7%)	16 (24,2%)	14 (40%)	171 (49,1%)
ANTRACYKLINY + ANTYMITOTYKI	68 (36,6%)	26 (42,6%)	7 (10,3%)	5 (14,3%)	106 (30,5%)
TRASTUZUMAB + ANTYMITOTYKI	3 (1,6%)	0 (0%)	40 (60,6%)	14 (40%)	57 (16,4%)
INNE	8 (4,3%)	1 (1,6%)	3 (4,6%)	2 (5,7%)	14 (4%)

Opracowanie własne na podstawie *Guiu 2013*

Na podobne wnioski dotyczące znaczenia prognostycznego pCR w terapii neoadjuwantowej raka piersi wskazuje metaanaliza oceniająca korelację pCR uzyskanym po leczeniu z EFS oraz OS. Do badania włączono 25 badań prowadzonych w latach 2015-2020, obejmujących łącznie populację 8767 pacjentów z rakiem piersi, którzy nie zostali poddani leczeniu chirurgicznemu ani nieudanej chemioterapii. Uwzględniono badania kliniczne prospektywne i retrospektywne badania kohortowe. Badania retrospektywne stanowiły 18 spośród wszystkich włączonych do analizy.

Wyniki wykazują znaczną poprawę w zakresie EFS u pacjentów, którzy uzyskali pCR po terapii neoadjuwantowej (HR=0:27; 95% CI: 0,24-0,31). Wśród analizowanych badań, 9 dotyczyło przypadków TNBC, w których pCR określono na poziomie HR = 0:17; 95% CI: 0,12-0,24. 8 badań dotyczyło HER2+ raka piersi, a wyniki pCR wynosiły HR = 0:24 95% CI: 0,20-0,30. Pozytywną korelację pCR wykazano również dla przeżycia całkowitego (HR=0:32; 95% CI 0,27-0,37).

Natomiast opublikowana w 2021 roku metaanaliza oceniająca pCR jako zastępczy punkt końcowy dla DFS i OS w badaniach klinicznych raka piersi we wczesnym stadium wskazuje na brak zasadności wykorzystywania pCR jako pierwszorzędnego punktu końcowego. Publikacja uwzględniła wyniki 54 randomizowanych badań klinicznych, obejmujących łącznie populację 32611 pacjentów. **Wyniki wskazują na słabą korelację pomiędzy log RRpCR a log HRDFS (R2 = 0,14, 95% CI 0,00-0,29) oraz pomiędzy log RRpCR a log HROS (R2 = 0,08, 95% CI: 0,00-0,22). Podobne wnioski dotyczące słabego związku pCR z DFS oraz pCR z OS wyciągnięto także w przypadku analizy subpopulacji z uwzględnieniem rozdziału w zależności od cech biologicznych choroby (TNBC, HER2+ raka piersi.)**

TABELA 37. KORELACJA MIĘDZY WPŁYWEM LECZENIA RAKA PIERSI NA CAŁKOWITĄ ODPOWIEDŹ PATOLOGICZNĄ I PRZEŻYCIE WOLNE OD CHOROBY ORAZ PRZEŻYCIE CAŁKOWITE

	Korelacja log RRpCR i log HRDFS	Korelacja log RRpCR i log HROS
POTRÓJNIE UJEMNY RAK PIERSI	R2=0,42 (95% CI: 0,05-0,79)	R2=0,17 (95% CI: 0,00-0,55)
HER2+ RAK PIERSI	R2=0,37 (95% CI: 0,05-0,69)	R2=0,002 (95% CI: 0,00-0,05)

Opracowanie własne na podstawie *Conforti 2021*

Autorzy podkreślają jednak, że brak wykazanego związku pomiędzy parametrami nie podważa znaczenia badań nad technologiami stosowanymi w ramach leczenia neoadjuwantowego ani wartości całkowitej odpowiedzi patologicznej stosowanej z innych powodów niż wiarygodne przewidywanie wyników randomizowanych badań kontrolowanych i wspieranie przyspieszonego zatwierdzania leków poprzez przewidywanie długoterminowych wyników włączonych populacji. Biorąc pod uwagę silny związek między pCR a OS wykazywanym na poziomie pacjenta, pCR stanowi najlepszy dostępny biomarker do przewidywania rezydualnego ryzyka nawrotu u pacjentów po leczeniu neoadjuwantowym i ma zastosowanie w identyfikowaniu pacjentów ze znacznym ryzykiem, którzy wymagają eskalacji leczenia adjuwantowego.

W przytoczonej pracy wskazywane są potencjalne przyczyny braku korelacji pCR z DFS i OS, a także ograniczenia badania mogące wpływać na wyciągnięte wnioski. Przede wszystkim należy wziąć pod uwagę, że analiza opiera się nie na indywidualnych danych pacjentów, ale na zbiorczych danych z badań. Dodatkowo nie badano potencjalnych różnic w wartości pCR w podgrupach choroby HER2-dodatniej określonej statusem receptora hormonalnego. Problematiczne było także ujednoczenie terminologii stosowanej pomiędzy badaniami włączonymi do analizy. Do możliwych wyjaśnień należą również:

- Istotne znaczenie pCR w pomiarze wpływu leczenia jedynie w przypadku guzów pierwotnych, a nie układowej choroby z mikroprzerzutami;
- Osiągnięcie korzyści terapeutycznych bez uzyskania całkowitej odpowiedzi patologicznej, na przykład w sytuacji raka piersi reagującego na leczenie hormonalne;
- Pomijanie istotnych danych pacjentów nieosiągających pCR, którzy mogą doświadczać całego spektrum innych odpowiedzi (np. oporność pierwotna, postęp choroby podczas leczenia neoadjuwantowego);
- Inne przyczyny związane z mechanizmami wnioskowania.

W celu zbadania potencjału pCR jako zastępczego punktu końcowego dla długoterminowych wyników, w 2014 roku, FDA powołała grupę roboczą Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTneoBC) i uruchomiła przyspieszoną ścieżkę rejestracji w oparciu o wyniki pCR.

Od lipca 2020 roku dostępna jest aktualna wersja wytycznych *Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval*. Głównym celem dokumentu jest omówienie wykorzystania pCR jako potencjalnego punktu końcowego, który ma wspierać rejestrację zgodnie z przepisami dotyczącymi procedury przyspieszonego zatwierdzania. Najważniejszymi częściami dokumentu są:

- Opis dopuszczalnych definicji pCR do celów regulacyjnych;
- Podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat związku pomiędzy pCR a rokowaniami;
- Opis projektów badań i populacji pacjentów, w których pCR może być zaakceptowane jako wskaźnik korzyści klinicznej;
- Wskazówki dotyczące projektów badań umożliwiające zweryfikowanie korzyści klinicznych w celu wsparcia tradycyjnego zatwierdzenia.

FDA różnicuje długoterminowe wskaźniki korzyści klinicznych wykorzystywane na potrzeby dopuszczenia do obrotu w standardowym trybie postępowania w zależności od stanu zdrowia pacjentów w momencie randomizacji. W przypadku badań obejmujących chorych pacjentów z rakiem inwazyjnym, zalecane jest użycie EFS lub OS, przy czym EFS oznacza czas od momentu randomizacji do wystąpienia progresji choroby wykluczającej operację, nawrotu miejscowego lub odległego, albo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny. Natomiast dla badań potwierdzających, biorących pod uwagę pacjentów, u których nie występują oznaki choroby w momencie randomizacji, długoterminowymi punktami końcowymi powinny być OS lub DFS definiowany jako czas od randomizacji do nawrotu miejscowego lub odległego, albo zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.

Aby zweryfikować i opisać kliniczne korzyści płynące z przyspieszonego dopuszczenia leku na podstawie pCR, badanie potwierdzające powinno wykazać klinicznie istotną i statystycznie istotną poprawę w zakresie EFS, DFS lub OS. Zgodnie z zaleceniami FDA, badanie potwierdzające powinno trwać w czasie przyspieszonego zatwierdzenia.

CTneoBC przeprowadziła analizę wyników 11 955 pacjentów włączonych do 12 dużych badań klinicznych z randomizacją oceniających skuteczność terapii

neoadjuwantowej, w ramach których raportowano pCR, EFS i OS a mediana okresu follow-up wynosiła co najmniej 3 lata (Praca Cortazar 2014 - metaanaliza grupy CTneoBC; praca Broglio 2016 tanowi aktualizację w odniesieniu do grupy chorych na raka HER2-dodatniego).

Cele badania zostały zdefiniowane następująco:

1. Określenie korelacji pCR oraz EFS i OS;
2. Zdefiniowanie pCR, jako czynnika najsilniej korelującego z wynikami odległymi;
3. Zidentyfikowanie subpopulacji pacjentów, u których znaczenie prognostyczne pCR jest najsilniejsze;
4. Określenie czy wskaźnik pCR stanowi surogatowy punkt końcowy dla EFS i OS.

Wartość pCR jako wyniku surogatowego punktu końcowego oceniono poprzez analizę na dwóch poziomach:

- analiza obejmująca pojedyncze dane pacjentów (ang. *patient-level analysis*) – porównanie wyników klinicznych (EFS i OS) pomiędzy pacjentkami, u których uzyskano pCR w porównaniu do chorych, u których nie uzyskano pCR (*responders vs non-responders*), różnicę wyrażono wartością HR;
- analiza na poziomie wyników badań pierwotnych (ang. *trial-level analysis*) – ocena wartości predykcyjnej wielkości efektu pCR (wyrażonego jako OR) w celu wyjaśnienia zmienności efektów EFS i OS (HR zdarzenia negatywnego) na poziomie badań, z uwzględnieniem wyłącznie prób RCT.

Analiza na poziomie indywidualnych danych pacjentów wykazała, że osiągnięcie pCR wiązało się ze zmniejszonym ryzykiem nawrotu lub zgonu. Uzyskanie pCR, definiowanego jako eradykacja guza, zarówno z piersi, jak i węzłów chłonnych (ypT0 ypN0 or ypT0/is ypN0), istotnie korelowało z EFS i OS (związek pCR z EFS dla ypT0 ypN0: HR=0,44 (95% CI: 0,39; 0,51), dla ypT0/is ypN0: HR=0,48 (95% CI: 0,43; 0,54); związek pCR z OS dla ypT0 ypN0: HR=0,36 (95% CI: 0,30; 0,44), a dla ypT0/is ypN0: HR=0,36 (95% CI: 0,31; 0,42)). (Tabela 38)

TABELA 38. ANALIZA ZBIORCZA DLA ZWIĄZKU PCR Z EFS I OS W ZALEŻNOŚCI OD DEFINICJI PCR

Definicja pCR	EFS; HR (95% CI)	OS; HR (95% CI)
YPT0 YPN0	0,44 (0,39; 0,51)	0,36 (0,30; 0,44)
YPT0/IS YPN0	0,48 (0,43; 0,54)	0,36 (0,31; 0,42)
YPT0/IS	0,60 (0,55; 0,66)	0,51 (0,48; 0,58)

Opracowanie własne na podstawie Cortazar 2015

Związek wyników klinicznych z tak zdefiniowaną pCR był silniejszy niż z pCR rozumianą jako eradykacja nowotworu złośliwego w piersi (ypT0/is – bpCR).

W oparciu wyniki analizy, FDA przyjęła następujące definicje pCR na rzecz badań wykorzystywanych na potrzeby wniosków rejestracyjnych:

1. pCR definiowany jako nieobecność zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych, dopuszczalne zmiany in situ w gruczole piersiowym po zakończeniu systemowego leczenia neoadjuwantowego (np. ypT0 / ypT0/is ypN0 wg systemu oceny AJCC) lub
2. pCR definiowany jako nieobecność zarówno zmian inwazyjnych oraz zmian in situ w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych po zakończeniu systemowego leczenia nieadjuwantowego (np. ypT0 ypN0 wg systemu oceny AJCC).

Związek całkowitej remisji histopatologicznej z rokowaniem skłonił do poszukiwania grupy chorych, która może odnieść największą korzyść z danego rodzaju leczenia przedoperacyjnego. Analiza CTneoBC pozwoliła ocenić znaczenie prognostyczne pCR (ypT0/is ypN0) w zależności od podtypu molekularnego raka piersi (stopień zróżnicowania, status receptorów hormonalnych, status HER2). W badaniu Cortazar 2014 oceniono wartość predykcyjną pCR zarówno w ogólnej populacji chorych na raka piersi, jak i z wyodrębnieniem podgrup o zróżnicowanym rokowaniu, w tym chorych na raka piersi HER2 dodatniego.

Wykazano silniejszą zależność pCR z wynikami w zakresie OS w przypadku agresywnych podtypów nowotworu (potrójnie negatywny, HER2+/HR-, grade 3 HER2-/HR+). W przypadku pacjentów HER2+/HR- leczonych TRAS uzyskano najwyższy odsetek pCR. W wymienionych populacjach pacjentów wykazano istotne statystycznie różnice w zakresie redukcji ryzyka zgonu. (Tabela 39)

TABELA 39. RYZYKO ZGONU W POSZCZEGÓLNYCH POPULACJACH PACJENTÓW ZE WZGLĘDU NA ZWIĄZEK PCR Z EFS LUB OS

	Potrójnie negatywny	HER2+/HR- rak piersi leczony TRAS	Grade 3 HER2-/HR+
ZWIĄZEK pCR Z EFS	HR=0,24 (95% CI: 0,18; 0,33)	HR=0,15 (95% CI: 0,09; 0,27)	HR=0,39 (95% CI: 0,31; 0,50)
ZWIĄZEK pCR Z OS	HR=0,16 (95% CI: 0,11; 0,25)	HR=0,08 (95% CI: 0,03; 0,22)	HR=0,34 (95% CI: 0,24; 0,47)

Opracowanie własne na podstawie Liedtke 2008, Kim 2013, Pientinger 2008

Wyniki analizy potwierdziły jednocześnie, że pCR stanowi słaby czynnik prognostyczny u pacjentek z low-grade HR-pozytywnym rakiem piersi (pCR ypT0/is ypN0).

Analiza wartości prognostycznej pCR na poziomie włączonych badań (ang. *trial-level analysis*) wskazała na słaby związek punktu końcowego z EFS i OS. Autorzy pracy podkreślają jednak niepewność uzyskanych wyników. Poszczególne prace różnią się kryteriami włączenia badań pierwotnych do metaanaliz (heterogeniczność populacji pacjentek włączonych do rozpatrywanych prób klinicznych), stosowano także niejednorodną metodykę oceny wartości pCR jako wyniku surogatowego. Szczególną uwagę zwrócono na wyniki badania NOAH, oceniającego skuteczność terapii złożonej TRAS+neoChT vs neoChT u kobiet z HER2+ (jedyne RCT włączone do metaanalizy oceniające skuteczność terapii anty-HER2). Włączenie badania NOAH do metaanalizy trial-level miało istotny wpływ na wyniki, działając w kierunku sugerującym istnienie korelacji pomiędzy pCR a EFS/OS.

Analiza wyników uzyskanych dla różnych okresów obserwacji sugerowała również, że w bardziej homogenicznych populacjach zależność pCR i EFS/OS była silniejsza.

W badaniu randomizowanym neoALTTO (De Azambuja 2014) porównywano grupy pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych trastuzumabem (TRAS), lapatynibem (LAP) lub trastuzumabem w skojarzeniu z lapatynibem (odpowiednio 154, 149 oraz 152 pacjentów). pCR stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Drugorzędowymi punktami końcowymi były EFS i OS. Wykazano, że wartości EFS i OS nie różnią się pomiędzy grupami leczenia. **Potwierdzono jednak, że pacjenci, którzy osiągnęli pCR po neoadjuwantowym leczeniu anty-HER2 uzyskują dłuższy EFS (3-letni EFS: HR 0,38; 95%CI: [0,22; 0,63]; p=0,0003) oraz OS (3-letni OS: HR 0,35; 95%CI: [0,15; 0,70]; p=0,005) w porównaniu do pacjentów, którzy nie osiągnęli pCR.** W poszczególnych ramionach badania (TRAS i LAP) nie obserwowano istotnego związku pCR z EFS, wyjątek stanowiła grupa pacjentów leczonych TRAS+LAP (HR 0,32; 95%CI: [0,12; 0,74]; p=0,012). Istotny związek pCR z OS również nie został wykazany w poszczególnych grupach pacjentów. Powyższe rozważania wskazują, że pCR nie determinuje schematu leczenia skutecznego w odniesieniu do EFS i OS.

Na uwagę zasługują również wyniki badania klinicznego z randomizacją ALTTO (Piccart-Gebhart 2014), w ramach którego oceniono skuteczność leczenia TRAS, LAP, terapii złożonej TRAS+LAP oraz terapii sekwencyjnej TRAS->LAP u pacjentów we wczesnym stadium HER2-dodatniego raka piersi. Wyniki badania wykazały niższe ryzyko DFS u pacjentów leczonych TRAS+LAP w porównaniu do grupy otrzymującej TRAS w monoterapii (HR 0,84; 97,5%CI: [0,70; 1,02]; p=0,048), a zastosowanie sekwencji TRAS->LAP wiązało się z podobnym wynikiem w zakresie DFS w porównaniu do TRAS (HR 0,93 (97,5%CI: [0,76; 1,13]; p=0,044). Należy zaznaczyć, że różnice między ramionami badania były nieistotne statystycznie. Wyniki w zakresie DFS w terapii adjuwantowej, z 4,5-letniego okresu obserwacji są zaskakujące, biorąc pod uwagę wyniki badania neoALTTO, gdzie wskaźnik pCR był dwukrotnie wyższy w grupie TRAS+LAP vs TRAS.

Badaniem wtórnym, oceniającym wartość prognostyczną pCR, uwzględniającym najszerszy zakres dowodów naukowych dla chorych na raka HER2-dodatniego, jest metaanaliza Broglio 2016 tanowiąca aktualizację wyników badania CTneoBC w odniesieniu do grupy chorych HER2+.

Autorzy pracy odnieśli się do wniosków z metaanaliz przeprowadzonych na poziomie indywidualnych danych chorych (*patient level*) oraz na poziomie włączonych badań (*trial-level*) zaprezentowanych w pracy Cortez 2014. Przedyskutowano również niepewność wyników analizy *trial-level*.

W celu aktualizacji metaanalizy CTneoBC, przeprowadzono ponownie systematyczny przegląd literatury ukierunkowany na odnalezienie badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną terapii neoadjuwantowej w populacji HER2+. Do analizy włączono 38 badań – 3 dodatkowe RCTs w porównaniu do analizy Cortazar 2014 oraz 34 badania kohortowe obejmujące wyniki ponad 5 500 (łącznie 5 768 pacjentów) pacjentów z HER2+ rakiem piersi.

W badaniu wykazano, że uzyskanie pCR po leczeniu neoadjuwantowym u chorych na HER2-dodatniego raka piersi wiąże się z istotnie dłuższym czasem do wznowy choroby lub zgonu (odpowiednio HR=0,37 [95% CI: 0,32; 0,43]; HR= 0,34 [0,26; 0,42]).

Według autorów cytowanej pracy, u chorych na HER2-dodatniego raka piersi uzyskanie pCR stanowi silny wskaźnik prognostyczny pozwalający na estymację długoterminowej korzyści klinicznej z wdrożonego leczenia. Należy podkreślić, że metaanaliza Broglio 2016 stanowi najaktualniejsze źródło informacji w zakresie zależności pCR oraz klinicznie istotnych punktów końcowych w populacji HER2+.

Pomimo niepewności związanej z dokładną siłą zależności pCR i klinicznie istotnych punktów końcowych, zarówno FDA jak i EMA rekomendują wykorzystanie pCR jako pierwszorzędnego punktu końcowego w badaniach klinicznych oceniających terapie neoadjuwantowe. Rekomendacje są przedmiotem szerokiej dyskusji w środowisku onkologicznym w ostatnich latach.

Zgodnie z tym podejściem, we wrześniu 2013 r. FDA przyznało rejestrację w trybie przyspieszonym (ang. *accelerated approval*) dla pertuzumabu stosowanego w złożonej terapii neoadjuwantowej u pacjentek z miejscowo zaawansowanym, zapalnym lub wczesnym stadium HER2-dodatniego raka piersi. Decyzja o dopuszczeniu do obrotu została przyznana na podstawie wyników badań NEOSPHERE (badanie z randomizacją, 417 pacjentów z HER2+ operacyjnym, miejscowo zaawansowanym lub zapalnym rakiem piersi potwierdzające bezwzględną poprawę w zakresie pCR [ypT0/isypN0] w ramieniu PER+DOC+ TRAS) oraz TRYPHAENA. Obecny stan wiedzy onkologicznej wskazuje, że wdrożenie skutecznej, celowanej terapii anty-HER2 na możliwie wczesnym etapie leczenia, związane jest zarówno z korzyścią długoterminową, jak i krótkoterminową – wynikającą ze zmniejszenia rozmiarów guza lub jego całkowitej remisji po leczeniu neoadjuwantowym.

Nadmierna ekspresja białka HER2 lub amplifikacja genu HER2 jest czynnikiem niekorzystnym rokowniczo, a także czynnikiem predykcyjnym odpowiedzi na terapię anty-HER2.

Zaleca się, aby u chorych na HER2-dodatniego raka piersi stosować leczenie systemowe oparte na trastuzumabie. W kontekście leczenia neoadjuwantowego HER2-dodatniego raka piersi wytyczne wskazują, że stosowanie podwójnej blokady receptora HER2 wiąże się z większym prawdopodobieństwem uzyskania odpowiedzi na leczenie,

w tym całkowitej odpowiedzi patologicznej (pCR) w porównaniu z zastosowaniem wyłącznie jednego leku anty-HER2. W opinii ekspertów stosowanie pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem oraz chemioterapią może zredukować potencjalną oporność na trastuzumab wynikającą z tworzenia heterodimerów HER2/3. Jednocześnie zwraca się uwagę na podobny profil bezpieczeństwa takiej terapii. (AHS 2014, ESMO 2019)

Należy podkreślić, że kluczowym elementem decydującym o rejestracji pertuzumabu w terapii neoadjuwantowej był złożony program badawczy, w ramach którego potwierdzono również skuteczność kliniczną leczenia adjuwantowego (badanie APHINITY - PER+TRAS+ChT vs TRAS+CHT; populacja >4,800 pacjentów oraz 1. linii terapii HER 2+ MBC (badanie CLEOPATRA - znamienne wydłużenie OS w ramieniu PER+DOC+TRAS względem DOC+TRAS. Program badawczy udokumentował skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo PER+TRAS+ChT w populacji ok 10 000 pacjentek.

Wytyczne FDA zaznaczają jednocześnie, że różne podtypy biologiczne raka piersi mogą wymagać odmiennego zdefiniowania pCR. Heterogeniczność populacji najpewniej zaburza wnioskowanie w zakresie korelacji pCR z OS oraz EFS. W celu uzyskania rejestracji w trybie przyspieszonym, FDA zaproponowała szereg kryteriów wymaganych do spełnienia na etapie projektowania badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną terapii neoadjuwantowych. (Tabela 40)

Jednym z kryteriów jest przeprowadzanie randomizowanych badań klinicznych zaprojektowanych w celu wykazania wyższości badanej interwencji (*superiority*), **stanowiącej terapię add-on do przyjętego schematu adjuwantowego**. Podkreśla się, że wyniki powinny być interpretowane z ostrożnością jeśli wnioski są rozbieżne między próbami oceniającymi terapię neoadjuwantową a adjuwantową. FDA uznała, że rejestracja nowego leku w trybie przyspieszonym może być dokonana w oparciu o znaczną poprawę pCR, przy czym jest ona zarezerwowana wyłącznie dla populacji pacjentów wysokiego ryzyka, w których korzyści przewyższają ryzyko wprowadzenia do obrotu leku bez wyników długoterminowych dla przeżycia całkowitego oraz profilu bezpieczeństwa. Od badań oceniających terapie neoadjuwantowe prowadzonych z udziałem populacji o wysokim ryzyku oczekuje się, że będą dostarczać

TABELA 40. KRYTERIA DLA BADAŃ OCENIAJĄCYCH SKUTECZNOŚĆ TERAPII NEOADJUWANTOWYCH NA POTRZEBY UZYSKANIA REJESTRACJI W TRYBIE PRZYSPIESZONYM

Kryterium	Uzasadnienie
RANDOMIZOWANE BADANIE KLINICZNE	Zalecana metodyka badania - podwójnie zaślepione badanie kontrolowane placebo. Wysoki wskaźnik pCR w badaniach jednoramiennych może odzwierciedlać biologiczną specyfikę guza w populacji włączanej do badania, efektywność kliniczną badanego leku, efektywność standardowej terapii będącej częścią leczenia neoadjuwantowego lub, co najbardziej prawdopodobne, kombinację powyższych.
BADANIE SUPERIORITY	W onkologii, badania noninferiority wykorzystywane są do wykazania, że lek jest nie mniej skuteczny od obecnie stosowanej terapii, ale wykazuje inne przewagi np. jest bezpieczniejszy. Stosowanie pCR jako punktu końcowego dla rejestracji w trybie przyspieszonym, ma na celu zapewnienie odpowiedniego leczenia pacjentom z ryzykiem przerzutów lub zgonu. Ścieżka odpowiednia jedynie dla leków, dla których wykazano przewagę w zakresie efektywności klinicznej. pCR jest wskaźnikiem prognostycznym jedynie dla wyselekcjonowanych grup pacjentów i związek pomiędzy pCR a efektywnością kliniczną w długim horyzoncie czasowym nie został potwierdzony na poziomie badań klinicznych. Dopóki taka walidacja nie zostanie przeprowadzona, nie jest jasne na jakiej podstawie można określić odpowiednią wartość graniczną dla pCR w celu wykazania noninferiority, a wykorzystanie pCR mogłoby stwarzać ryzyko pogorszenia OS lub EFS.
TERAPIA ADD-ON	Szczególnie w przypadku, gdy standardowe leczenie obejmuje ograniczoną liczbę środków, zalecana jest metodyka badania add-on, tak zaprojektowane badanie nie pozbawi pacjentów z wysokim stopniem złośliwości nowotworu dostępu do terapii standardowej.

Opracowanie własne na podstawie FDA 2014

najsilniejszych dowodów na korelację pomiędzy pCR a istotnymi klinicznie punktami końcowymi.

pCR stanowi czynnik prognostyczny u pacjentek z agresywnymi podtypami raka piersi, takimi jak HER2-pozytywny i potrójnie negatywny rak piersi. Badania kliniczne dla terapii neoadjuwantowych prowadzone na potrzeby uzyskania rejestracji w trybie przyspieszonym powinny obejmować homogenne populacje, tj. z tym samym podtypem guza (o wysokim ryzyku).

Stosowanie pCR jako punktu końcowego umożliwiło również udostępnianie nowych terapii neoadjuwantowych w procedurze przyspieszonej rejestracji EMA.

Mając na uwadze dostępne dowody naukowe, **EMA opublikowała rekomendacje określające znaczenie pCR jako punktu końcowego wykorzystywanego w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii neoadjuwantowych.**

Zgodnie z zaleceniami EMA, rejestracja leku w oparciu o pCR jest możliwa wyłącznie w przypadku leków stanowiących terapię add-on do przyjętego schematu (neo)adjuwantowego, stosowanych u pacjentów z wysokim stopniem złośliwości wczesnego stadium raka piersi, pod warunkiem, że mechanizm działania leku jest dobrze znany, a uzyskane wyniki wskazują na istotny wzrost pCR przy niewielkich zmianach toksyczności. Takie wyniki mogą wystarczyć do uzyskania warunkowej rejestracji.

Podkreśla się, że w większości przypadków oczekuje się potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa terapii w populacji pacjentów z obecnością przerzutów. **Przedłożenie powyższych dowodów może prowadzić do uzyskania rejestracji, pod warunkiem zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego do uzupełnienia EFS/DFS/OS w przyszłości.** Powyższe można osiągnąć poprzez wydłużenie *follow-up* badania dla terapii neoadjuwantowej w przypadku wystarczająco dużej badanej próby lub w oddzielnym badaniu dla terapii adjuwantowej.

Przerzutowy rak piersi (MBC)

W ostatnich latach, przeprowadzono szereg badań oceniających skuteczność kliniczną leków stosowanych w przerzutowym raku piersi (MBC). Ze względu na coraz większą liczbę nowych, skutecznych terapii onkologicznych, aby odnotować odpowiednią do osiągnięcia wyników istotnych statystycznie liczbę zgonów i zidentyfikować terapie pozwalające na poprawę OS, koniecznym staje się wydłużenie okresu obserwacji (*follow-up*). Jednocześnie istnieje ryzyko zwiększonej utraty pacjentów z badania w następstwie wydłużonej obserwacji (błąd informacji).

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi ESMO, standardową terapią pierwszego rzutu u pacjentów z ER-dodatnim, HER2-ujemnym MBC są inhibitory CDK4/6 w połączeniu z hormonoterapią, co wiąże się ze znacznymi korzyściami w zakresie PFS i OS oraz utrzymaniem lub poprawą QoL. Dodatkowo wytyczne zwracają uwagę na istotne wydłużenie PFS w związku ze stosowaniem skojarzenia

TABELA 41 PODSUMOWANIE ZALECEŃ EMA I FDA W ZAKRESIE PCR

Kryteria porównania	pCR	
	EMA	FDA
DEFINICJA	Brak obecności zmian inwazyjnych na podstawie badania wykorzystującego barwienie z użyciem hematoksyliny i eozyny w ocenie piersi, poddanej zabiegowi oraz w pobranych podczas zabiegu próbkach węzłów chłonnych po zakończeniu systemowego leczenia neoadjuwantowego (ypT0/is ypN0).	Brak obecności zmian inwazyjnych w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych, dopuszczalne zmiany <i>in situ</i> w gruczole piersiowym po zakończeniu systemowego leczenia neoadjuwantowego (np. ypT0 / ypTO/is ypN0 wg systemu oceny AJCC) LUB Brak obecności zmian inwazyjnych oraz zmian <i>in situ</i> w gruczole piersiowym oraz węzłach chłonnych po zakończeniu systemowego leczenia nieadjuwantowego (np. ypT0 ypN0 wg systemu oceny AJCC).
KONSENSUS	Rekomendacja wykorzystania pCR jako pierwszorzędnego punktu końcowego w neoadjuwantowych badaniach klinicznych.	
WYKORZYSTANIE PCR W PROCESIE PRZYSPIESZONEJ ŚCIEŻKI REJESTRACYJNEJ	Rejestracja leku w oparciu o pCR jest możliwa wyłącznie w przypadku leków stanowiących terapię <i>add-on</i> do przyjętego schematu (neo)adjuwantowego, stosownych u pacjentów z wysokim stopniem złośliwości wczesnego stadium raka piersi, pod warunkiem, że mechanizm działania leku jest dobrze znany, a uzyskane wyniki wskazują na istotny wzrost pCR przy niewielkich zmianach toksyczności.	Konieczność spełnienia odpowiednich wymagań na etapie projektowania badań klinicznych oceniających skuteczność kliniczną terapii neoadjuwantowych: Randomizowane badanie kliniczne/Badanie <i>superiority</i> /Terapia <i>add-on</i>
PRZYKŁAD ZASTOSOWANIA	Pertuzumab – dopuszczenie do obrotu uzyskane w procesie przyspieszonej ścieżki rejestracyjnej na podstawie wyników całkowitej odpowiedzi patologicznej	

Opracowanie własne na podstawie EMA 2014, FDA 2016

ewerolimus–eksemestan w drugiej linii leczenia. Co więcej, przed rozpoczęciem chemioterapii zaleca się zastosowanie co najmniej dwóch wcześniejszych linii leczenia hormonalnego. Natomiast w przypadku HER2+ MBC standardowym leczeniem pierwszego rzutu niezależnie od statusu HR powinno być połączenie pertuzumab-trastuzumab-docetaksel. Preferowaną terapią drugiego rzutu po progresji w wyniku stosowania taksanów i trastuzumabu jest w tym przypadku trastuzumab deruxtecan.

Zasadność oceny OS jako głównego punktu końcowego stała się przedmiotem dyskusji, w szczególności w przypadku terapii 1. linii oraz w badaniach typu cross-over (stosowanie leku badanego w populacji chorych z ramienia kontrolnego). W celu uruchomienia procedury przyspieszonej rejestracji, pojawiła się konieczność oceny skuteczności terapii z wykorzystaniem wskaźników określających czas do zdarzenia (ang. *time-to-event*). Analiza praktyki rejestracyjnej wskazuje, że w ostatnich latach coraz częściej podejmuje się decyzje o dopuszczeniu do obrotu nowych (przede wszystkim ukierunkowanych molekularnie) leków na podstawie badań klinicznych niewykazujących znamiennej korzyści w zakresie czasu przeżycia całkowitego. W przypadku zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi od 2005 roku zarejestrowano 8 leków ukierunkowanych molekularnie, spośród których tylko w przypadku 3 wykazano znamienne poprawę rokowania chorych w zakresie OS. Wszystkie pozostałe leki zostały zarejestrowane wyłącznie na podstawie badań

klinicznych wykazujących znamienne korzyść w odniesieniu do PFS. (Tabela 32)

W 2009 r. opublikowano wyniki przeglądu systematycznego Saad 2009, którego celem była ocena częstości stosowania różnych punktów końcowych w badaniach dotyczących zaawansowanego raka piersi. Zidentyfikowano łącznie 58 randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych w latach 2000–2007. Tylko w jednym z nich pierwszorzędnym punktem końcowym, na podstawie którego skalkulowano wielkość próby badania, było OS. We wszystkich pozostałych badaniach wnioskowanie przeprowadzono, z wykorzystaniem zastępczych punktów końcowych (m.in. PFS, TTP, TTF). Autorzy pracy zwrócili szczególną uwagę na różnice w definiowaniu ocenianych punktów końcowych. Podkreśla się dużą dowolność w definiowaniu TTP oraz często jego zamienne stosowanie z PFS, co istotnie utrudnia interpretację wyników badań. Wyniki przeglądu Saad 2009 wskazują, że punkty końcowe są często zdefiniowane w protokołach badań błędnie, tj. w sposób odbiegający od przyjętej metodyki badań klinicznych.

Zgodnie z zaleceniami EMA, w przypadku wykazania istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, wykazanie istotnych różnic w zakresie OS może nie być konieczne do uzyskania rejestracji.

PFS definiowany jako czas od randomizacji do progresji guza lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, stanowi alternatywny punkt końcowy dla OS. PFS umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania oraz możliwością kwalifikowania mniejszych populacji chorych. Relacja między przeżyciem (OS) a punktami mierzącymi progresję choroby (PFS/TTP) zależy od typu nowotworu, stanu zaawansowania nowotworu oraz linii leczenia. Wyniki badań klinicznych, w ramach których oceniono skuteczność leczenia raka piersi wyrażoną PFS i OS często wskazują na niską/umiarkowaną korelację ww. punktów końcowych. **Podkreśla się, że powyższe może wynikać z długiego czasu przeżycia po progresji (PPS, ang. post-progression survival). PPS jest definiowany jako czas od progresji guza do zgonu z jakiegokolwiek przyczyny.**

Analiza wyników RCTs (Broglio 2009) wskazuje, że prawdopodobieństwo uzyskania istotnych statystycznie różnic w zakresie OS zależy od długości mediany czasu przeżycia po progresji (PPS). Im dłuższy czas od progresji do zgonu tym mniejsze szanse na wykazanie istotnych statystycznie różnic w zakresie OS pomiędzy ramionami badania. Czas przeżycia po progresji wpływa na prawdopodobieństwo stwierdzenia znamiennej korzyści w zakresie OS u chorych, u których wykazano wyraźną poprawę PFS. W przypadku krótkiego PPS, korelacja między wartościami HR dla PFS i OS jest wysoka. Kiedy natomiast mediana PPS jest dłuższa niż 12 miesięcy, korelacja pomiędzy wartościami HR spada znamienne. W świetle powyższego, wyniki badań przeprowadzonych w celu walidacji surogatowych punktów końcowych powinny być interpretowane z ostrożnością. Po zakończeniu udziału w badaniu chorzy przez wiele miesięcy, a czasem i lat, otrzymują kolejne linie leczenia systemowego, które pozwalają na długotrwałą kontrolę choroby. Istotnym ograniczeniem badań oceniających skuteczność terapii stosowanych w ramach początkowych linii leczenia, jest również brak możliwości wiarygodnego oszacowania PPS pacjentów utraconych z okresu obserwacji. Analiza różnic w zakresie OS przeprowadzana jest zgodnie z pierwotnym przydziałem do grup (ITT) (brak możliwości oceny skuteczności kolejnych linii leczenia, utrata efektu randomizacji i stratyfikacji). Szczególnie istotne są zatem założenia w zakresie długości okresu obserwacji uwzględnione w protokole badania.

Wyniki badania Broglio 2009 wskazują, że związek między

HR dla PFS i OS jest w dużym stopniu uzależniony od mediany PPS. (Tabela 42) **W przypadku spodziewanego przeżycia po progresji wynoszącego około 2 miesiące prawdopodobieństwo, że różnice w zakresie OS będą znamienne statystycznie wynosi 90% (p=0,97). W przypadku przeżycia po progresji wynoszącego około 2 lata, to prawdopodobieństwo zmniejsza się do 20% (p=0,18).** (Tabela 43) **Biorąc pod uwagę rokowanie chorych na rozlanego raka piersi, których przeżycie po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia systemowego wynosi aktualnie co najmniej kilkanaście miesięcy i z roku na rok się wydłuża, wykazanie istotnych statystycznie różnic w zakresie OS będzie coraz trudniejsze. Podkreśla się również, że wybór strategii terapeutycznej w kolejnych liniach leczenia po progresji może stanowić przyczynę umiarkowanej/słabej korelacji pomiędzy HR dla PFS/TTP i OS.**

TABELA 42. KORELACJA HR DLA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO Z MEDIANĄ PRZEŻYCIA PO PROGRESJI

mediana PPS (mies.)	Mediana OS HR (95% CI)
2	0,687 (0,514; 0,909)
4	0,710 (0,517; 0,966)
6	0,727 (0,511; 1,023)
8	0,736 (0,502; 1,068)
10	0,746 (0,491; 1,100)
12	0,749 (0,479; 1,140)
14	0,752 (0,470; 1,174)
16	0,758 (0,462; 1,207)
18	0,759 (0,448; 1,241)
20	0,762 (0,440; 1,277)
22	0,763 (0,428; 1,304)
24	0,763 (0,416; 1,333)

Opracowanie własne na podstawie Broglio 2009

TABELA 43. KORELACJA HR DLA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO Z MEDIANĄ PRZEŻYCIA PO PROGRESJI

media na PPS (mies.)	Mediana OS HR (95% CI)			
	p=0,05	p=0,03	p=0,01	p=0,001
2	0,33	0,46	0,75	0,97
4	0,23	0,29	0,46	0,73
6	0,18	0,23	0,33	0,54
8	0,15	0,19	0,27	0,43
10	0,13	0,15	0,22	0,35
12	0,12	0,14	0,19	0,30
14	0,11	0,13	0,17	0,26
16	0,10	0,12	0,15	0,23
18	0,09	0,11	0,14	0,21
20	0,08	0,11	0,13	0,20
22	0,08	0,11	0,13	0,19
24	0,08	0,10	0,12	0,18

Opracowanie własne na podstawie Broglio 2009

Podkreśla się również znaczenie oceny jakości życia pacjentów w przypadku wykazania wyłącznie znamienych różnic w zakresie PFS. Wartość kliniczna PFS może być kwestionowana w przypadku wykazania korzyści w zakresie PFS bez wykazania wpływu na poprawę QoL (w szczególności kiedy wiadomo, że zastosowanie terapii badanej wiąże się z ryzykiem pogorszenia jakości życia).

W ramach badania Bonotto 2014 przeanalizowano wpływ statusu nowotworu oraz charakterystyki wyjściowej pacjentów na wyniki końcowe kohorty 472 pacjentów z MBC. Wykazano, że po 1. linii leczenia mediana PPS wyniosła powyżej 12 miesięcy w przypadku podtypu raka piersi luminalnego A, luminalnego B oraz HER2+ (Tabela 44, Tabela 45, Tabela 46, Tabela 47). **Wskazuje się jednocześnie, że OS nie stanowi właściwej miary skuteczności terapii w przypadku ww. podtypów nowotworu. Ocena OS jest natomiast zasadna w przypadku nowotworów, dla których można spodziewać się krótkiego czasu PPS (potrójnie negatywny MBC po 1. linii leczenia, inne podtypy po 3. linii leczenia).**

Mediana przeprowadzonych linii leczenia stosowanych w poszczególnych grupach nowotworu piersi wynosi 2 lub 3. Należy jednak zwrócić uwagę, że maksymalne liczby stosowanych linii znacząco różnią się pomiędzy poszczególnymi fenotypami. Najmniejszą wartość stwierdzono w grupie pacjentów z potrójnie ujemnym nowotworem piersi, najwięcej w grupie osób chorujących na typ Luminalny B oraz HER2+. (Tabela 44) Mediana czasu przeżycia dla analizowanych w badaniu pacjentów w wymienionej powyżej grupie wynosi 10,2 mies. (Tabela 46)

Linia leczenia oraz rodzaj wdrożonego leczenia mają istotny wpływ na wyniki w zakresie surogatowych punktów końcowych. W przypadku analizowanych parametrów (PFS oraz PPS) najlepsze wyniki osiągnęli pacjenci leczeni pierwszą linią, co prawdopodobnie wynika z ich najlepszego stanu ogólnego.

TABELA 44. LICZBA PRZEPROWADZONYCH LINII LECZENIA W PODZIALE NA POSZCZEGÓLNE FENOTYPY MBC

mediana PPS (mies.)	linie ogółem			linia leczenia z użyciem terapii hormonalnej			linia leczenia z użyciem chemioterapii		
	mediana	min.	max	mediana	min.	max	mediana	min.	max
LUMINALNY A	3	1	9	2	0	4	1	0	7
LUMINALNY B	3	1	12	1	0	6	1,5	0	7
HER2+	3	1	11	0	0	4	2	0	8
POTRÓJNIE UJEMNY	2	1	6	0	0	0	2	1	6

Opracowanie własne na podstawie Bonotto 2014

Dla wszystkich analizowanych parametrów oraz sposobów leczenia osiągnęte wartości zmniejszały się stopniowo z każdą kolejną rozpoczętą linią leczenia. Lepsze wyniki PFS oraz PPS uzyskiwali pacjenci leczeni terapią hormonalną w porównaniu do metod wykorzystujących chemioterapię.

TABELA 45. WYNIKI W ZAKRESIE OS, PFS ORAZ PPS Z UWZGLĘDNIENIEM LINII LECZENIA

Linia leczenia/punkt końcowy		OS			
		N		mediana (mies.)	
Leczenie łącznie		472		34	
terapia hormonalna		331		36,5	
chemioterapia		367		24,1	
mediana PPS (mies.)		PFS		PPS	
		N	mediana (mies.)	N	mediana (mies.)
I linia leczenia	leczenie łącznie	472	9,0	472	18,3
	terapia hormonalna	332	9,5	332	21
	chemioterapia	367	7,1	367	12,7
II linia leczenia	leczenie łącznie	335	4,4	335	12,2
	terapia hormonalna	181	4,7	181	14,2
	chemioterapia	234	3,7	234	7,8
III linia leczenia	leczenie łącznie	246	4,0	246	8,2
	terapia hormonalna	76	3,9	76	7,5
	chemioterapia	160	3,3	160	6,5
IV linia leczenia	leczenie łącznie	158	3,0	158	7,0
	terapia hormonalna	23	4,2	23	6,7
	chemioterapia	87	2,5	87	5,3

Opracowanie własne na podstawie Bonotto 2014

TABELA 46. WYNIKI W ZAKRESIE OS, PFS, PPS Z UWZGLĘDNIENIEM PODTYPÓW RAKA PIERSI

Typ nowotworu / punkt końcowy	OS		PFS1		PPS 1	
	N	mediana (mies.)	N	mediana (mie.)	N	mediana (mies.)
LUMINALNY A	88	44,5	88	15,1	88	24
LUMINALNY B	138	29,7	138	9,3	138	18,9
HER2+	89	43,5	89	10,0	89	19
POTRÓJNIE UJEMNY	44	10,2	44	3,9	44	6,1

Opracowanie własne na podstawie Bonotto 2014

TABELA 47. MODEL PROPORCJONALNEGO HAZARDU COXA

Linia leczenia/punkt końcowy	HR	95% CI	P
OS, LECZENIE ŁĄCZNIE			
RECEPTORY ESTROGENOWE ER	0,41	0,26; 0,66	0,0003
EKSPRESJA HER2	0,34	0,22; 0,52	<0,0001
PRZERZUTY DO PŁUC	1,81	1,15; 2,84	0,01
PRZERZUTY DO WĄTROBY	2,17	1,39; 3,38	0,0006
PFS1, LECZENIE ŁĄCZNIE			
RECEPTORY ESTROGENOWE ER	0,47	0,32; 0,69	0,0001
EKSPRESJA HER2	0,42	0,3; 0,6	<0,0001
KI-67>14%	1,55	1,16; 2,06	0,003
CHEMIOTERAPIA STOSOWANA WE WCZESNYCH STADIACH NOWOTWORU (TAK VS NIE)	1,28	1,01; 1,64	0,04
PRZERZUTY DO WĄTROBY	1,43	1,03; 1,99	0,03
PFS2, LECZENIE ŁĄCZNIE			
EKSPRESJA HER2	0,63	0,46; 0,88	0,01
ECOG W CZASIE DRUGIEJ LINII LECZENIA 1	1,35	1,04; 1,76	0,03
ECOG W CZASIE 2 LINII LECZENIA ≥2	1,92	1,29; 2,086	0,001
PFS3, LECZENIE ŁĄCZNIE			
PRZERZUTY DO PŁUC	2,05	1,20; 3,51	0,008
ECOG W CZASIE TRZECIEJ LINII LECZENIA ≥2	2,05	1,32; 3,2	0,001
PPS1, LECZENIE ŁĄCZNIE			
PRZERZUTOWY RAK PIERSI (KOŚCI)	0,56	0,31; 0,92	0,02
PRZERZUTY DO PŁUC	2,09	1,3; 3,35	0,002
PRZERZUTY DO WĄTROBY	1,75	1,09; 2,79	0,02
ECOG W CZASIE PIERWSZEJ LINII LECZENIA 1	1,88	1,31; 2,68	0,0006
ECOG W CZASIE PIERWSZEJ LINII LECZENIA ≥2	2,44	1,44; 4,16	0,001
PPS2, LECZENIE ŁĄCZNIE			
PRZERZUTY DO WĄTROBY	1,91	1,16; 3,12	0,01
ECOG W CZASIE DRUGIEJ LINII LECZENIA 1	2,03	1,46; 2,83	<0,0001
ECOG W CZASIE DRUGIEJ LINII LECZENIA ≥2	4,00	2,49; 6,43	<0,0001
PPS3, LECZENIE ŁĄCZNIE			
ECOG W CZASIE TRZECIEJ LINII LECZENIA 1	1,94	1,35; 2,78	0,0003
ECOG W CZASIE TRZECIEJ LINII LECZENIA ≥2	7,32	4,20; 12,45	0,0001
PPS4, LECZENIE ŁĄCZNIE			
RECEPTORY ESTROGENOWE ER	0,39	0,19; 0,82	0,01
ECOG W CZASIE CZWARTEJ LINII LECZENIA 1	2,33	1,48; 3,67	0,0003
ECOG W CZASIE CZWARTEJ LINII LECZENIA ≥2	4,39	2,42; 7,97	<0,0001

Opracowanie własne na podstawie Bonotto 2014

Lepsze rokowania w zakresie całkowitego przeżycia dotyczyły pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi. Nadekspresja HER2+ była związana z dłuższymi PFS1, wynoszącym (HR=0,42; 95%CI: [0,3–0,6]; p=0,0001) oraz PFS2 (HR=0,63; 95%CI: [0,46–0,88]; p=0,01). Stosunkowo dobre wyniki osiągnęli również pacjenci z obecnością receptorów estrogenowych w komórkach guza. Występowanie przerzutów w płucach lub wątrobie wiązało się z niekorzystnym rokowaniem (odpowiednio HR=1,81 [95%CI: 1,15; 2,84]; p=0,01 w płucach i HR=2,17 [95%CI: 1,39; 3,38]; p=0,0006 w wątrobie).

W 2014 roku przeprowadzono analizę 20 randomizowanych badań klinicznych III fazy, obejmujących łącznie 10 138 pacjentów (Petrelli 2014), w ramach których oceniono skuteczność 1. linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego raka piersi. W celu zniwelowania różnic pomiędzy ramionami badań nadano im wagi adekwatne do wielkości próby. Autorzy przeprowadzili metaanalizę z wykorzystaniem regresji liniowej w celu obliczenia korelacji PFS i PPS z OS oraz zasadności traktowania PFS jako zwalidowanego surogatu OS.

Wśród badanych parametrów największą korelację wykazano pomiędzy PFS a OS, gdzie współczynnik Spearmana[11] wyniósł 0,81, a tym samym został zakwalifikowany jako wykazujący silną zależność. Dla parametru ORR wykazano jedynie umiarkowaną korelację z OS (0,61). (Tabela 48)

TABELA 48. KORELACJA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z OS

Punkt końcowy	R2	Rs (95% CI; p)	Poziom korelacji
OS			
PPS	0,78	0,73 (0,719; 0,749; p<0,00001)	Silna
PFS	0,61	0,81 (0,58; 0,92; p<0,00001)	Silna
ORR	-	0,61 (0,59; 0,63; bd)	Umiarkowana
WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (HR)			
PFS	0,73	0,7 (0,39; 0,87; p<0,00001)	Silna

Opracowanie własne na podstawie Petrelli 2014

[11] Współczynnik korelacji, mierzący dowolną monotoniczną zależność

Wykazano silną korelację pomiędzy poprawą wyników PFS, a poprawą parametru OS. **Jest ona szczególnie widoczna w leczeniu sekwencyjnym, gdy stosowanie są kolejne linie leczenia, gdzie większy wpływ na OS ma przeżycie po progresji (PPS) niż przeżycie wolne od progresji.** Autorzy metaanalizy zaznaczają, że przeżycie całkowite jest pożądaną miarą skuteczności terapii przerzutowego raka piersi. Podkreśla się jednocześnie, że w przypadku nowych terapii celowanych, PFS wydaje się być odpowiednim punktem końcowym, pozwalającym określić korzyści kliniczne z wdrożonego leczenia. Dotyczy to w szczególności pacjentów z nowotworem typu HER2+. (Tabela 51)

W ramach pracy Liu 2016 oceniono korelacje pomiędzy PFS, PPS (różnica pomiędzy wynikiem OS a PFS) lub ORR a OS na podstawie metaanalizy randomizowanych badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem łącznie 8 617 pacjentów poddanych 2. lub 3. linii leczenia przerzutowego raka piersi. Metaanaliza obejmowała 24 RCTs (w tym 9 badań fazy II oraz 15 badań fazy III) przeprowadzonych w latach 1999-2013.

Autorzy dokonali analizy współczynnika korelacji PFS i PPS z OS oraz HR dla PFS z OS. **Wyniki analizy wskazują na największą korelację pomiędzy parametrami OS, a PPS (0,8934) oraz silną korelację PFS z OS (0,7824).** (Tabela 49) Na podstawie wskaźnika korelacji R2 stwierdzono, że wartość mediany OS w ponad 93% można wyznaczyć za pomocą mediany PFS oraz w ok. 69% przez medianę PFS. Z przeprowadzonego wnioskowania wynika, że HR dla PFS jest umiarkowanie skorelowane z OS. Zgodnie z estymacją przeprowadzoną przez autorów, 10% redukcja ryzyka dla PFS powinno przekładać się na 5,366% redukcji ryzyka dla OS. **Ponadto, analiza wrażliwości wykazała, że żadne pojedyncze badanie spośród włączonych do metaanalizy nie zmieniało jakościowo korelacji pomiędzy PFS lub PPS a przeżyciem całkowitym.**

TABELA 49. KORELACJA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z OS

Punkt końcowy	R2	Rs (95% CI)	Poziom korelacji
OS			
PPS	0,9316	0,8934 (0,7912; 0,9465)	Silna/bardzo silna
PFS	0,6878	0,7824 (0,6034; 0,8702)	Silna
ORR	0,3425	0,5398 (0,2942; 0,7253)	Umiarkowana
WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (HR)			
PFS	0,6377	0.5725	Umiarkowana

Opracowanie własne na podstawie Liu 2016

Wyniki nie były wystarczające do określenia PFS oraz ORR jako zwalidowanych zastępczych punktów końcowych dla OS w analizowanej populacji chorych ze względu na umiarkowaną zależność pomiędzy wspomnianymi punktami końcowymi a przeżyciem całkowitym. W publikacji podkreślono jednak wysoką użyteczność PFS. **Analizowany punkt końcowy jest podstawą podejmowania decyzji klinicznych. PFS umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii, co związane jest z krótszym czasem trwania badania (wcześniejsza dostępność wyników). W przeciwieństwie do OS jest wskaźnikiem niezależnym od PPS.**

TABELA 50. WNIOSKI Z ANALIZY W PODGRUPACH UWZGLĘDNIONYCH W BADANIU LIU 2014 DLA KORELACJI PFS I ORR Z OS

WNIOSKI		
KORELACJA PFS Z OS	Silniejsza w pierwszej linii leczenia TRAS/BEV w porównaniu do leczenia antracyklinami i taksanami	
	Silniejsza w schematach opartych na lekach antymetabολicznych niż taksanach	
	Silniejsza w PFS niż TTP	
	Silniejsza w badaniach opublikowanych przed 2007 rokiem niż nowszych	Brak różnic w medianie PFS Wydłużenie mediany OS w nowszych badaniach Wydłużenie mediany PPS w nowszych badaniach
	Zbliżona w grupach HER2+ oraz HER2-	
KORELACJA ORR Z OS	Silniejsza, gdy w 1. linii leczenia stosowano TRAS/BEV w porównaniu do leczenia antracyklinami i taksanami	
	Silniejsza w badaniach opublikowanych po 2007 roku	

TRAS – transtuzumab, BEV – bewacuzumab
Opracowanie własne na podstawie Liu 2016

Homogeniczność badań wtórnych Pertelii 2014 oraz Liu 2016 w zakresie metodyki oraz kryteriów włączenia do przeprowadzonych metaanaliz, umożliwiła porównanie wyników prac dla leczenia przerzutowego raka piersi w ramach 1. linii leczenia oraz 2. i 3. linii leczenia. (Tabela 51)

Obie analizy wykazały umiarkowaną korelację ORR z przeżyciem całkowitym, tym samym wskazując ten zastępczy punkt końcowy jako umiarkowany surogat dla OS. Wykazano silną korelację PFS i PPS z OS, w 2. i 3. linii leczenia, a korelacja PPS z przeżyciem całkowitym została wykazana jako silniejsza niż w 1. linii leczenia.

W obu badaniach w podgrupach różnicowanych statusem HER2 zaobserwowano korelację PFS i PPS z przeżyciem całkowitym. W przypadku 1. linii leczenia dla podtypu HER2- wykazano dużo silniejszą korelację PPS z OS (bardzo silna) niż dla HER2+ (słaba) (0,9 vs 0,32). Dla 2. i 3. linii leczenia wystąpiła bardzo silna korelacja PFS i PPS z OS dla obu podgrup HER2.

TABELA 51. PORÓWNANIE KORELACJI POMIĘDZY PFS, PPS I ORR Z PRZEŻYCIEM CAŁKOWITYM W ZALEŻNOŚCI OD LINII LECZENIA PRZERZUTOWEGO RAKA PIERSI

Punkt końcowy		Petrelli 2014 (1. linia leczenia MBC)			Liu 2016 (2. i 3. linia leczenia MBC)		
		R2	Rs	Poziom korelacji	R2	Rs	Poziom korelacji
OS							
PFS		0,61	0,81	Silna	0,6878	0,7824	Silna
PPS		0,78	0,73	Silna	0,9316	0,8934	Silna/bardzo silna
ORR		-	0,61	Umiarkowana	0,3425	0,5398	Umiarkowana
KORELACJA Z OS DLA PODTYPÓW HER2+ / HER2-							
HER2+	PFS	-	0,91	Bardzo silna	-	0,9515	Bardzo silna
	PPS		0,32	Słaba		0,9636	Bardzo silna
HER2-	PFS		0,66	Umiarkowana		0,9856	Bardzo silna
	PPS		0,9	Bardzo silna		1,0000	Bardzo silna
WSPÓŁCZYNNIK RYZYKA (HR)							
PFS		0,73	0,7	Silna	0,6377	0,5725	Umiarkowana

Opracowanie własne na podstawie Petrelli 2014, Liu 2016

W metaanalizie Hirai 2020 opracowanej na podstawie badań klinicznych opublikowanych w latach 2009-2019, oceniono zasadność stosowania PFS jako zastępczego punktu końcowego dla przeżycia całkowitego w zaawansowanym lub przerzutowym potrójnie ujemnym raku piersi (TNBC). Przeprowadzono analizę przy użyciu współczynników korelacji w celu oceny związku między PFS i OS oraz oceny zastępczej PFS dla OS. Włączonych zostało 14 randomizowanych badań klinicznych, gromadzących łącznie populację 3880 pacjentów. 11 spośród włączonych badań zaprojektowanych było jako dwuramienne, a 3 badania obejmowały trzy ramiona leczenia. We wszystkich grupach leczenia oznaczono medianę PFS i medianę OS, a także dla wszystkich badań uzyskano HR dla przeżycia wolnego od progresji (HRPFS) i HR dla przeżycia całkowitego (HROS).

Wykazano silną korelację pomiędzy medianą PFS oraz medianą OS przede wszystkim w przypadku pierwszej linii leczenia zaawansowanego lub przerzutowego TNBC (współczynnik korelacji Pearsona=0,84, (95% CI: 0,68; 0,92, p<0,001). Analiza regresji wielokrotnej pomiędzy medianą OS a medianą PFS/TTP wykazała, że na każdy dodatkowy miesiąc PFS występuje przyrost OS o 1,84 miesiąca. Równocześnie zwraca się uwagę, że mediana PFS była najistotniejszą zmienną niezależną mediany OS, a inne zmienne predyktorów nie były istotne w modelu. Autorzy uwzględnili również analizę wykluczającą immunoterapię oraz terapie oparte o bewacyzumab (1 badanie wykorzystujące immunoterapię i 2 badania z wykorzystaniem bewacyzumabu) – w tej podgrupie uzyskano współczynnik korelacji na poziomie 0,79 (95% CI: 0,56; 0,90, p<0,001), a analiza regresji wielokrotnej

pomiędzy medianą OS i medianą PFS dała wartość 1,71.

W przypadku analiz pomiędzy HR dla przeżycia wolnego od progresji i HR dla przeżycia całkowitego, wykazano silny związek efektów leczenia dla PFS i OS, w szczególności w terapii pierwszego rzutu. Współczynnik korelacji oznaczono na poziomie 0,86 (95% CI 0,63; 0,95, p<0,001). **Analiza regresji wielokrotnej wykazała, że loge HRPFS była najbardziej istotną zmienną niezależną w modelu, podczas gdy pozostałe zmienne nie były istotne oraz na każde 10% zmniejszenie ryzyka w loge HRPFS, występuje 7,4% spadek ryzyka loge HROS.** Podobnie jak w przypadku oceny korelacji median PFS i OS, przeprowadzono dodatkową analizę dla badań nieuwzględniających immunoterapii i leczenia bewacyzumabem. Współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,80 (95% CI 0,41; 0,93, p = 0,001), a analiza regresji wielokrotnej pomiędzy loge HRPFS a loge HROS wyniosła 0,82.

Publikacja potwierdza, że poprawa PFS w terapiach pierwszego rzutu leczenia zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi jest ściśle związana z poprawą OS, a dzięki temu uzasadnia celowość stosowania PFS jako pierwszorzędnego zastępczego punktu końcowego zwłaszcza w przypadku przyspieszonego trybu zatwierdzania przez organy regulatorowe.

Aby poprawić przejrzystość wyników PFS, aktualne wytyczne EMA zalecają wykorzystanie zastępczego punktu końcowego pośredniego dla PFS i OS, **PFS dla kolejnej linii leczenia (PFS2).**

Zgodnie z zaleceniami EMA, w sytuacji gdy wykazanie korzyści klinicznych w zakresie przeżycia całkowitego nie jest możliwe, należy ustalić punkty końcowe, takie jak PFS dla kolejnej linii leczenia (PFS2). Zaznacza się, że badanie powinno być zaprojektowane w taki sposób, aby oceniane kolejne linie leczenia były stosowane po progresji zarówno w ramieniu eksperymentalnym, jak i ramieniu kontrolnym. Rekomendowane podejście ma na celu nie tylko ocenę efektywności klinicznej terapii badanej, ale również całej sekwencji leczenia przy uwzględnieniu potencjalnego wpływu terapii na skuteczność/tolerancję/toksyczność kolejnych linii leczenia oraz stosowanych terapii uzupełniających. W celu potwierdzenia korzyści klinicznych z zastosowania ocenianej technologii lekowej, należy wykazać istotnie dłuższy czas od randomizacji do PFS2 w ramieniu eksperymentalnym w porównaniu do ramienia kontrolnego.

Zgodnie z zaleceniami EMA, w przypadku wykazania istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, wykazanie istotnych różnic w zakresie OS może nie być konieczne do uzyskania rejestracji.

Z uwagi na złożoną definicję PFS (wystąpienie zdarzeń m.in. takich jak: wystąpienie nowych zmian, progresja istniejących zmian lub postęp choroby, zgon) zaleca się prowadzenie oddzielnych analiz dla poszczególnych rodzajów zdarzeń. Podkreśla się jednocześnie, że zawsze kiedy jest to możliwe, stwierdzenie progresji powinno odbywać się zgodnie z ugruntowanymi kryteriami, m.in. RECIST[12], WHO[13], EBMT[14], RANO[15]. **Istotne jest, aby kryteria definiowania progresji były możliwie najbardziej obiektywne, a definicja progresji jasno określona w protokole badania.**

[12] ang. Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

[13] ang. World Health Organization

[14] ang. European Society for Blood and Marrow Transplantation

[15] ang. Response Assessment in Neuro-Oncology

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Najbardziej precyzyjnym i najlepiej różnicującym rokowania pacjentów sposobem oceny regresji guza jest badanie histopatologiczne. pCR uznaje się za najważniejszy znany wskaźnik predykcyjny pierwotnego leczenia systemowego.
2. W 2014 roku, FDA powołała grupę roboczą Collaborative Trials in Neoadjuvant Breast Cancer (CTneoBC) i uruchomiła przyspieszoną ścieżkę rejestracji w oparciu o wyniki pCR. (FDA 2016)
W ramach analizy 12 dużych RCT (prawie 12 tys. pacjentów) oceniono skuteczność terapii, w ramach oceny których raportowano pCR, EFS i OS.
3. Analiza na poziomie indywidualnych danych pacjentów wykazała, że u chorych, którzy osiągnęli pCR ryzyko nawrotu lub zgonu było zmniejszone. Uzyskanie pCR, definiowanego jako eradykacja guza zarówno z piersi, jak i węzłów chłonnych istotnie korelowało z EFS i OS.
4. W badaniu Cortazar 2014 wykazano silniejszą zależność pCR z wynikami w zakresie OS w przypadku agresywnych podtypów nowotworu (potrójnie negatywny, HER2+/HR-, grade 3 HER2-/HR+).
5. Metaanaliza Broglio 2016 wykazała, że uzyskanie pCR po leczeniu neoadjuwantowym u chorych na HER2+ raka piersi wiąże się z istotnie dłuższym czasem do wznowy choroby lub zgonu.
6. Metaanaliza Conforti 2021 (najbardziej aktualne badanie wtórne, uwzględniające najszerzy zakres dowodów naukowych) wykazała słabą korelację pCR z DFS oraz OS. Mimo, że wyniki sugerują, iż pCR nie powinno stanowić pierwszorzędnego punktu końcowego w neoadjuwantowych badaniach klinicznych wczesnego raka piersi, podkreśla się znaczenie predykcyjne pCR.
7. Pomimo niepewności związanej z dokładną wielkością zależności pCR i klinicznie istotnych punktów końcowych, zarówno FDA jak i EMA rekomendują wykorzystanie pCR jako pierwszorzędnego punktu końcowego w neoadjuwantowych badaniach klinicznych. (EMA 2014, FDA 2014, FDA 2020)
Rekomendacje są przedmiotem szerokiej dyskusji w środowisku onkologicznym.
8. W wytycznych EMA i FDA podkreśla się, że pCR stanowi czynnik prognostyczny u pacjentek z agresywnymi podtypami raka piersi, (HER2+ i potrójnie negatywny rak piersi). Badania kliniczne dla terapii neoadjuwantowych prowadzone na potrzeby uzyskania rejestracji w trybie przyspieszonym powinny obejmować homogenne populacje pacjentów.
9. Warunkowa rejestracja leku w oparciu o pCR jest możliwa wyłącznie w przypadku leków stanowiących terapię add-on do przyjętego schematu (neo)adjuwantowego, stosownych u pacjentów z wysokim stopniem złośliwości wczesnego stadium raka piersi, pod warunkiem, że mechanizm działania leku jest dobrze znany, a uzyskane wyniki wskazują na istotny wzrost pCR przy niewielkich zmianach toksyczności.
Przedłożenie ww. dowodów może prowadzić do uzyskania rejestracji, pod warunkiem zobowiązania podmiotu odpowiedzialnego do uzupełnienia wyników w zakresie EFS/DFS/OS. (EMA 2014)
10. Zgodnie z zaleceniami EMA, w przypadku wykazania istotnych różnic pomiędzy ramionami badania w zakresie PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, wykazanie istotnych różnic w zakresie OS może nie być konieczne do uzyskania rejestracji. (EMA 2018)
11. PPS wpływa na prawdopodobieństwo stwierdzenia znamiennej korzyści w zakresie OS u chorych, u których wykazano znamienne korzyści w zakresie PFS. (Broglio 2009)
12. OS nie stanowi właściwej miary skuteczności terapii w przypadku nowotworu typu: luminalny A, luminalny B oraz HER2+. Ocena OS jest zasadna w przypadku nowotworów, dla których można spodziewać się krótkiego czasu PPS (potrójnie negatywny MBC po 1. linii leczenia, inne podtypy po 3. linii leczenia). (Bonotto 2014)
13. Korelacja między PFS a OS jest szczególnie widoczna w leczeniu sekwencyjnym, gdy stosowanie są kolejne linie leczenia, gdzie większy wpływ na OS ma PPS niż PFS.
OS jest pożądaną miarą skuteczności terapii MBC. W przypadku nowych terapii celowanych PFS wydaje się być odpowiednim punktem końcowym, pozwalającym określić korzyści kliniczne z wdrożonego leczenia. (Petrelli 2014)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

- 14.** Wyniki analizy Liu 2016 wskazują na bardzo silną/silną korelację pomiędzy parametrami OS, a PPS oraz silną korelację PFS z OS.
PFS umożliwia wcześniejszą weryfikację skuteczności terapii.
- 15.** Analiza Hirai 2020 wykazała silną korelację pomiędzy PFS a OS w przypadku zaawansowanego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, szczególnie w pierwszej linii leczenia, co uzasadnia celowość wykorzystywania PFS jako zastępczy punkt końcowy dla przyspieszonej autoryzacji.
- 16.** W badaniach Petrelli 2014 i Liu 2016 w podgrupach różnicowanych statusem HER2 zaobserwowano korelację PFS i PPS z przeżyciem całkowitym.
- 1. linia leczenia: dla podtypu HER2- wykazano dużo silniejszą korelację PPS z OS (bardzo silna) niż dla HER2+ (słaba).
 - 2. i 3. linia leczenia: bardzo silna korelacja PFS i PPS z OS dla obu podgrup HER2.

1. EKSPERTYZA: Wykorzystanie regionalnych Map potrzeb zdrowotnych z zakresu onkologii przy planowaniu rozwoju systemu ochrony zdrowia w województwie, 20146, online: http://www.mpz.mz.gov.pl/wp-content/uploads/sites/4/2016/11/ekspertyza_mapy_potrzeb_onkologia.pdf
2. European Cancer Information System. National estimates of cancer incidence and mortality in 2020, for the major cancer sites in European countries. <https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php> [dostęp 18.05.2022]
3. Jassem, J., Krzakowski M. i wsp. Rak piersi, Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych – 2013 r online: http://www.onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_05_Rak%20piersi.pdf
4. Olszewski W.: Patomorfologiczne czynniki prognostyczne. W: Onkologia Kliniczna, red. M. Krzakowski, wyd. Borgis, Warszawa 2001, 258-273.
5. Olszewski W., Patomorfologiczne czynniki prognostyczne w raku piersi, Borgis - Nowa Medycyna 6/2002.
6. Fitzgibbons P.L.: Breast Cancer. In: Prognostic Factors in Cancer, ed. M.K. Gospodarowicz i in. Wiley-Liss Inc. Publication New York 2001, 465-466.
7. Henson D.E. et al.: College of American Pathologists Conference XXVI on clinical relevance of prognostic markers in solid tumors: Summary. Arch. Pathol. Lab. Med., 1995, 119:1109
8. Carter C.L. et al.: Relation of tumor size, lymph node, status and survival of 24740 breast cancer cases. Cancer, 1989, 63:181.
9. Prowell TM, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(26):2438-2441
10. Gianni L. et al., Efficacy and safety of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in women with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere): a randomised multicentre, open-label, phase 2 trial, Lancet Oncol. 2012 Jan;13(1):25-32.
11. Schneeweiss A., Pertuzumab plus trastuzumab in combination with standard neoadjuvant anthracycline-containing and anthracycline-free chemotherapy regimens in patients with HER2-positive early breast cancer: a randomized phase II cardiac safety study (TRYPHAENA), Ann Oncol. 2013 Sep;24(9):2278-84.
12. EMA: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/summaries-opinion/enhertu-2>
13. Fiteni F. et al., Surrogate End Points for Overall Survival in Breast Cancer Trials: A Review, Breast 29, 44-48. 2016 Jul 09
14. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. J Clin Oncol. 2012;30(15):1796-804.
15. Berruti A. et al., Pathologic complete response as a potential surrogate for the clinical outcome in patients with breast cancer after neoadjuvant therapy: a meta-regression of 29 randomized prospective studies, J Clin Oncol. 2014 Dec 1;32(34):3883-91.
16. Cortazar P, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. Lancet 2014;384:164-72, [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)62422-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62422-8).
17. Ng R. et al., Correlation of changes between 2-year disease-free survival and 5-year overall survival in adjuvant breast cancer trials from 1966 to 2006, Ann Oncol. 2008 Mar;19(3):481-6. Epub 2007 Nov 20.
18. Hackshaw A. et al., Surrogate markers and survival in women receiving first-line combination anthracycline chemotherapy for advanced breast cancer. British Journal of Cancer. 2005;93(11):1215-1221. doi:10.1038/sj.bjc.6602858.
19. Bruzzi P, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 1 août 2005;23(22):5117e25.
20. Sherrill B. et al., Relationship between effects on time-to-disease progression and overall survival in studies of metastatic breast cancer, Br J Cancer. 2008 Nov 18;99(10):1572-8.
21. Burzykowski T, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival, and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 20 avr 2008;26(12):1987e92.
22. Miksad R. et al., Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer, Int J Technol Assess Health Care. 2008 Fall;24(4):371-83.
23. Wilkerson J. et al., Progression-Free Survival Is Simply a Measure of a Drug's Effect While Administered and Is Not a Surrogate for Overall Survival, Cancer J 15 (5), 379-385. Sep-Oct 2009.
24. Matsubara Y. et al., Surrogacy of Tumor Response and Progression-Free Survival for Overall Survival in Metastatic Breast Cancer Resistant to Both Anthracyclines and Taxanes, Int J Clin Oncol 16 (6), 623-629. 2011 May 03.
25. Petrelli F., Surrogate endpoints in metastatic breast cancer treated with targeted therapies: an analysis of the first-line phase III trials, Med Oncol. 2014 Jan;31(1):776
26. Michiels S, et al. Progression-free survival as surrogate end point for overall survival in clinical trials of HER2-targeted agents in HER2-positive metastatic breast cancer. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO Jun 2016;27(6):1029e34.
27. Mieog JS, et al. Neoadjuvant chemotherapy for operable breast cancer. Br J Surg 2007; 94: 1189-200.
28. Kaufmann M, et al. Recommendations from an international expert panel on the use of neoadjuvant (primary) systemic treatment of operable breast cancer: an update. J Clin Oncol 2006;24:1940e9.
29. Fisher B., et al. Effect of preoperative chemotherapy on local-regional disease in women with operable breast cancer: Findings from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J. Clin. Oncol. 1997; 15: 2483-2493.
30. Fisher B., et al. Effect of preoperative chemotherapy on the outcome of women with operable breast cancer. J Clin Oncol. 1998;16(8):2672-85.
31. Wolmark N., et al. Preoperative chemotherapy in patients with operable breast cancer: nine-year results from national surgical adjuvant breast and bowel project B-18. J. Natl. Cancer Inst. Monogr. 2001; 30: 96-102.
32. Bear H.D., et al. The effect on tumor response of adding sequential preoperative docetaxel to preoperative doxorubicin and cyclophosphamide: preliminary results from national surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. J. Clin. Oncol. 2003; 21: 4165-4174.
33. Bear H.D., et al. Sequential preoperative or postoperative docetaxel added to preoperative doxorubicin plus cyclophosphamide for operable breast cancer: National surgical adjuvant breast and bowel project protocol B-27. J. Clin. Oncol. 2006; 24: 2019-2027
34. Rastogi P. et al., Preoperative chemotherapy: updates of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocols B-18 and B-27. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol 10fevr 2008;26(5):778 e85.
35. Bear HD, Tang G, Rastogi P, et al. Bevacizumab added to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer. N Engl J Med. 2012;366(4):310-20
36. Robidoux A, et al. Lapatinib as a component of neoadjuvant therapy for HER2-positive operable breast cancer (NSABP protocol B-41): an open-label, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2013;14(12):1183-92.
37. Baselga J, et al. Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. Lancet. 2012;379(9816):633-40
38. Mazouni C, et al. Residual ductal carcinoma in situ in patients with complete eradication of invasive breast cancer after neoadjuvant chemotherapy does not adversely affect patient outcome. J Clin Oncol. 2007;25(19):2650-5.
39. Pennisi A., Relevance of Pathological Complete Response after Neoadjuvant Therapy for Breast Cancer, Breast Cancer (Auckl). 2016 Jul 25;10:103-6.
40. Von Minckwitz G., et al. Doxorubicin with cyclophosphamide followed by docetaxel every 21 days compared with doxorubicin and docetaxel every 14 days as preoperative treatment in operable breast cancer: the GEPAR DUO study of the german breast group. J. Clin. Oncol. 2005; 23: 2676-2685.
41. Guuu S., Pathological response and survival after neoadjuvant therapy for breast cancer: a 30-year study, Breast. 2013 Jun;22(3):301-8.
42. Liu H, Lv L, Gao H, Cheng M. Pathologic Complete Response and Its Impact on Breast Cancer Recurrence and Patient's Survival after Neoadjuvant Therapy: A Comprehensive Meta-Analysis. Comput Math Methods Med. 2021
43. Conforti F, Pala L, Sala I, Oriecua C, De Pas T, Specchia C, Graffeo R, Pagan E, Queirolo P, Pennacchioli E, Colleonì M, Viale G, Bagnardi V, Gelber RD. Evaluation of pathological complete response as surrogate endpoint in neoadjuvant randomised clinical trials of early stage breast cancer: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2021 Dec 21;375:e066381. doi: 10.1136/bmj-2021-066381. PMID: 34933868; PMCID: PMC8689398.
44. FDA, Pathological Complete Response in Neoadjuvant Treatment of High-Risk Early-Stage Breast Cancer: Use as an Endpoint to Support Accelerated Approval. [dostęp 19.05.2022]. online: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm305501.pdf>
45. Broglio K., Association of Pathologic Complete Response to Neoadjuvant Therapy in HER2-Positive Breast Cancer With Long-Term Outcomes: A Meta-Analysis, JAMA Oncol. 2016 Jun 1;2(6):751-60.
46. Liedtke C, et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. J Clin Oncol. 2008;26(8):1275-81.
47. Kim MM, et al. Pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab predicts for improved survival in women with HER2-overexpressing breast cancer. Ann Oncol. 2013;24(8):1999-2004.
48. Peintinger F, et al. Hormone receptor status and pathologic response of HER2-positive breast cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and trastuzumab. Ann Oncol. 2008;19(12):2020-5.
49. Gianni L, et al. Neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab followed by adjuvant trastuzumab versus neoadjuvant chemotherapy alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer (the NOAH trial): a randomised controlled superiority trial with a parallel HER2-negative cohort. Lancet. 2010;375(9712):377-84.
50. Gianni L, et al. Follow-up results of NOAH, a randomized phase III trial evaluating neoadjuvant chemotherapy with trastuzumab (CT plus H) followed by adjuvant H versus CT alone, in patients with HER2-positive locally advanced breast cancer. J Clin Oncol. 2013;31(Suppl), abstract 503.
51. Gianni L, et al. AVEREL: a randomized phase III trial evaluating bevacizumab in combination with docetaxel and trastuzumab as first-line therapy for HER2-positive locally recurrent/metastatic breast cancer. J Clin Oncol. 2013;31(14):1719-25.
52. de Azambuja E. et al., Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response, Lancet Oncol. 2014 Sep;15(10):1137-46.

-
53. de Azambuja E. et al., Lapatinib with trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (NeoALTTO): survival outcomes of a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial and their association with pathological complete response, *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1137-46.
 54. Piccart-Gebhart M., First results from the phase III ALTTO trial (BIG 2-06; NCCTG [Alliance] N063D) comparing one year of anti-HER2 therapy with lapatinib alone (L), trastuzumab alone (T), their sequence (T→L), or their combination (T+L) in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer (EBC), 2014 ASCO abstract
 55. Food and Drug Administration. Cortazar P. FDA Presentations for the September 12, 2013 Meeting of the Oncologic Drugs Advisory Committee. online: <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/OncologicDrugsAdvisoryCommittee/ucm370058.htm>. Accessed 18 Aug 2014.
 56. Food and Drug Administration. Drugs@FDA Medical Review. online: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2013/125409Orig1s051MedR.pdf. Accessed 18 Aug 2014
 57. Food and Drug Administration. Drugs@FDA. Label. online: http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125409s051lbl.pdf. Accessed 18 Aug 2014.
 58. Amiri-Kordestani L, Wedam S, Zhang L, et al. First FDA approval of neoadjuvant therapy for breast cancer: pertuzumab for the treatment of patients with HER2-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014;20(21):5359–64.
 59. NIH. A Study of Pertuzumab in Addition to Chemotherapy and Herceptin (Trastuzumab) as Adjuvant Therapy in Patients With HER2-Positive Primary Breast Cancer. 2014; NCT01358877. Online: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01358877>, 2014.
 60. Swain SM, Kim SB, Cortes J, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA study): overall survival results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2013;14(6):461–71.
 61. von Minckwitz G, Mamouhdian-Dekordi C, Loibl S, et al. Response characteristics and overall survival of 781 patients with triple-negative breast cancer – a meta-analysis on 7 German neoadjuvant studies. Poster presented at AACR Annual Meeting 2013; April 6–10th, 2013; Washington, DC.
 62. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2021;32(12):1475-1495.
 63. FDA, Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, May 2007.
 64. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:89–95.
 65. Beauchemin C., Progression-free survival as a potential surrogate for overall survival in metastatic breast cancer, *Onco Targets Ther.* 2014 Jun 18;7:1101-10.
 66. Broglio KR, Berry DA. Detecting an overall survival benefit that is derived from progression-free survival. *J Natl Cancer Inst* 2009;101: 1642–1649
 67. Bonotto M., GERRATANA L., POLETTO E. et al. Measures of Outcome in Metastatic Breast Cancer: Insights From a Real-World Scenario. *The Oncologist* 2014;19:608–615
 68. Liu L., Correlation between overall survival and other endpoints in metastatic breast cancer with second- or third-line chemotherapy: Literature-based analysis of 24 randomized trials, *Bull Cancer.* 2016 Apr;103(4):336-44.
 69. Hirai, T., Nemoto, A., Ito, Y. et al. Meta-analyses on progression-free survival as a surrogate endpoint for overall survival in triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 181, 189–198 (2020). <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05615-4>.
-



CZERNIAK

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

2017

5.2.1. Czerniak

Charakterystyka choroby

Czerniaki skóry są złośliwymi nowotworami wywodzącymi się z neuroektodermalnych komórek melanocytarnych. W Polsce standaryzowany współczynnik zachorowalności wynosi około 4,9/100 000, co odpowiada w ostatnich latach około 3 100 zachorowaniom rocznie (ok. 1 400 u mężczyzn i ok. 1 700 u kobiet). Czerniaki są nowotworami o największej dynamice wzrostu liczby zachorowań. W Polsce w latach 1980–2010 liczba zachorowań zwiększyła się niemal 3-krotnie. Mediana wieku zachorowania jest podobna dla obu płci i wynosi około 50 lat. Standaryzowane współczynniki umieralności osiągają wartości 2,3/100 000 u mężczyzn i 1,5/100 000 u kobiet, co przekłada się w ostatnich latach na około, odpowiednio, ok. 700 i 630 zgonów rocznie.

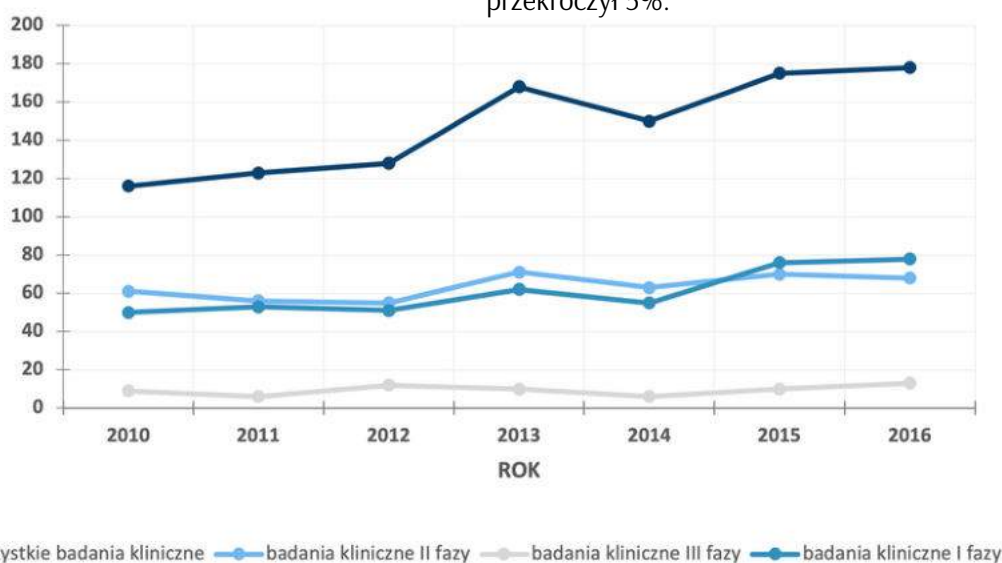
Za najistotniejsze czynniki zwiększonego ryzyka zachorowania uznaje się: intensywne działanie promieniowania ultrafioletowego naturalnego (promienie słoneczne) i sztucznego (np. łóżka opalające, solaria), stałe drażnienie mechaniczne lub chemiczne, niską zawartość barwnika w skórze oraz predyspozycje genetyczne (np. rodzinny zespół znamion atypowych, FAMS, ang. *familial atypical mole syndrome*).

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu czerniak

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [15] prowadzonych we wskazaniu czerniak, przeanalizowano bazę *clinicaltrials.gov*, począwszy od 2010 roku.

Odnaleziono 1 154 badania kliniczne prowadzone w tym wskazaniu (stan na wrzesień 2017 r.). Na uwagę zasługuje wzrost łącznej liczby badań prowadzonych w czerniaku (116 badań w 2010 roku vs 178 w 2016 roku). Większość stanowią badania I i II fazy - odpowiednio 41% i 42%. Badania III fazy stanowią 6% wszystkich badań (72). (Wykres 14)

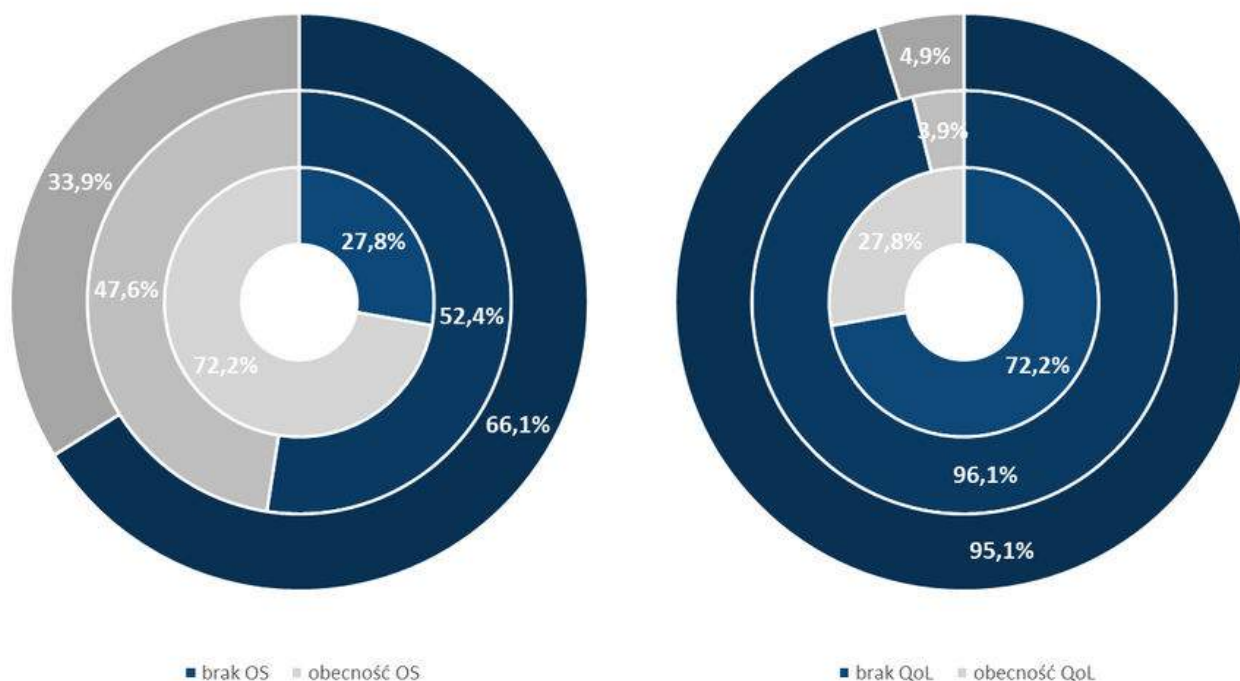
Wykres 16 przedstawia analizę odsetków badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu czerniak, raportujących punkty końcowe: OS oraz QoL (złoty standard). W okresie 7 lat, ocena przeżycia całkowitego prowadzona była w 391 badaniach co stanowiło 34% wszystkich badań. Podkreślić należy, że spośród badań III fazy, ponad 72% raportowało przeżycie całkowite. QoL oceniano w niecałych 30% badań III fazy, i niespełna 4% badań II fazy. Z uwagi na niewielki odsetek badań III fazy, ogólny odsetek badań w których badano poziom QoL nie przekroczył 5%.



WYKRES 15. LICZBA WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH WRAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II, III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU CZERNIAK

Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*

[15] Baza *clinicaltrials.gov* nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 16. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W CZERNIAKU RAPORTUJĄCYCH PRZEŻYCIE CAŁKOWITE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Szczegółowa analiza wykorzystania punktów końcowych w badaniach klinicznych prowadzonych w czerniaku uwzględnia odsetki poszczególnych punktów końcowych w porównaniu do wszystkich badań klinicznych w tym wskazaniu oraz rozkład procentowy badań klinicznych raportujących poszczególne punktu końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego (OS). (Wykres 17)

W analizie uwzględniono najczęściej raportowane punkty końcowe (występujące co najmniej 10 razy w ciągu 7 lat): OS, QoL, PFS, ORR, CR, PR, DOR oraz DCR (wskaźnik odpowiedzi na leczenie, ang. *disease controll rate*).

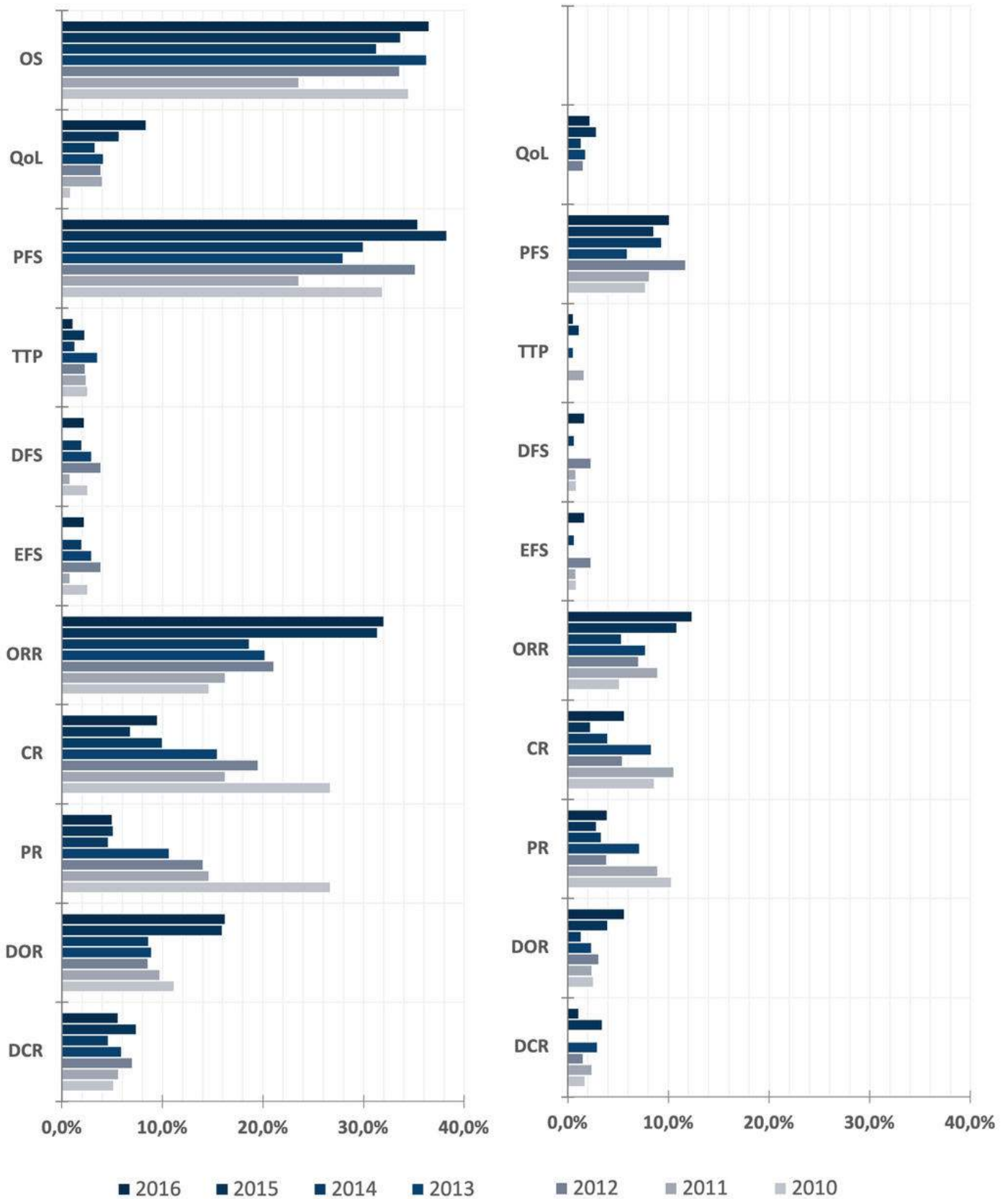
Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są OS, PFS, ORR oraz DOR. Uwzględniając wszystkie włączone do analizy lata, PFS było raportowane średnio w ok. 32% badań (n=377), ORR – 24% (n=276), a DOR – 12% (n=139). Co istotne, w dwóch ostatnich latach analizy, wzrasta odsetek badań raportujących trzy wymienione powyżej parametry. Najbardziej zwiększył się udział ORR (wzrost 10%). W badaniach klinicznych we wskazaniu czerniak dość często raportowano CR i PR, jednak w analizowanym okresie można zauważyć rokroczny spadek odsetka tych badań.

W przypadku ok. 10% badań klinicznych prowadzonych w latach 2015-2016 oceniających PFS oraz ORR, nie analizowano wyników OS.

Wykres 17 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących poszczególne punktu końcowe przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego.

Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są OS, PFS, ORR oraz DOR. Uwzględniając wszystkie włączone do analizy lata, PFS było raportowane średnio w ok. 32% badań (n=377), ORR – 24% (n=276), a DOR – 12% (n=139). Co istotne, w dwóch ostatnich latach analizy, wzrasta odsetek badań raportujących trzy wymienione powyżej parametry. Najbardziej zwiększył się udział ORR (wzrost 10%). W badaniach klinicznych we wskazaniu czerniak dość często raportowano CR i PR, jednak w analizowanym okresie można zauważyć rokroczny spadek odsetka tych badań.

W przypadku ok. 10% badań klinicznych prowadzonych w latach 2015-2016 oceniających PFS oraz ORR, nie analizowano wyników OS.



WYKRES 17. ODSETKI BADAŃ PROWADZONYCH WE WSKAZANIU CZERNIAK RAPORTUJĄCYCH: A) POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE (Z LEWEJ), B) POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS (Z PRAWEJ)

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Wykres 18 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego.

Z uwagi na charakter terapii stosowanych w czerniaku, wyodrębniono grupę pacjentów z nieoperacyjną lub przerzutową postacią choroby (III/IV stadium zaawansowania).

Dodatkowo dokonano stratyfikacji badań ze względu na stosowane interwencje. Przeprowadzono analizę z podziałem na badania kliniczne oceniające efektywność kliniczną interwencji z udziałem inhibitorów CTLA-4 i PD-1 (immunoterapia) oraz inhibitorów MEK i BRAF.

Wykres 19 oraz Wykres 20 przedstawiają odsetki badań raportujących klinicznie istotne punkty końcowe z uwzględnieniem fazy badania.

W obu rozpatrywanych grupach (inhibitory CTLA-4, PD-1 oraz inhibitory MEK i BRAF) rozkład badań, w których raportowane były OS i QoL wygląda podobnie.

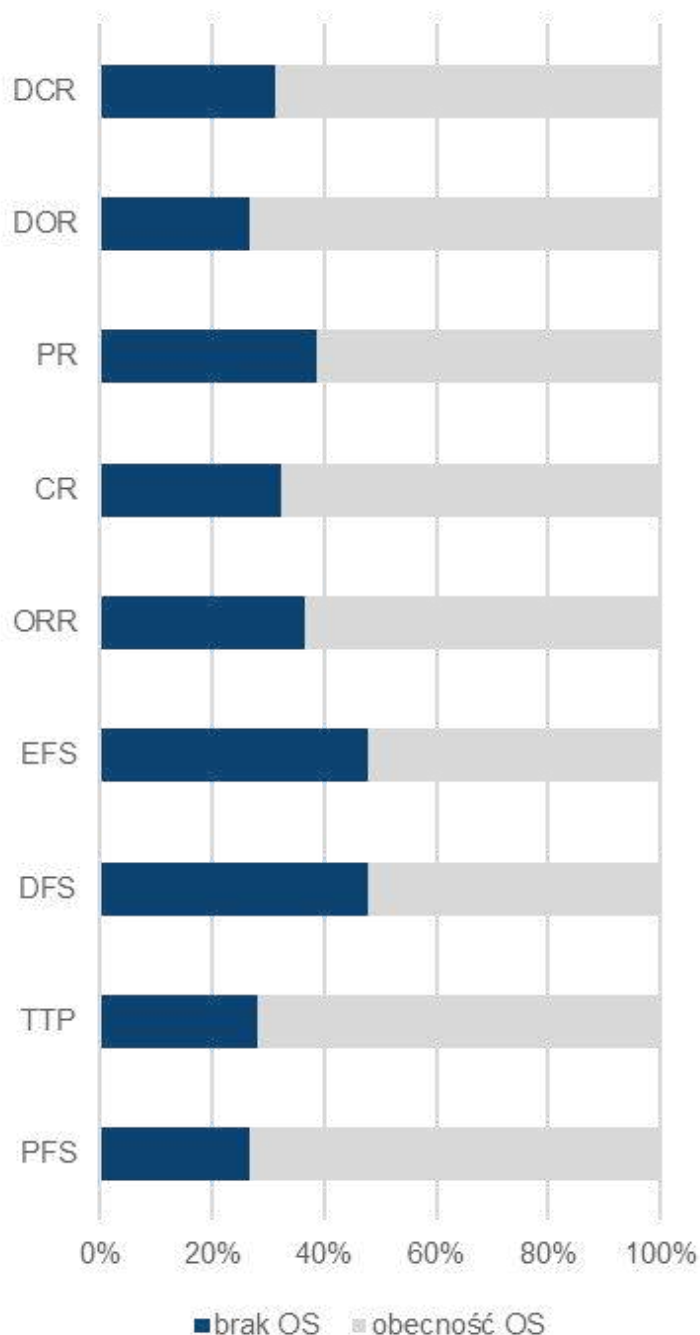
Przeprowadzono również analizę wykorzystania innych punktów końcowych w podgrupie badań klinicznych obejmujących pacjentów z III lub IV stadium zaawansowania choroby (Wykres 21.)

Do analizy punktów końcowych włączono jedynie te punkty końcowe, które występowały co najmniej 10 razy w badanym okresie (OS, QoL, PFS, ORR, CR, PR, DOR, DCR).

W grupie badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z przerzutowym lub zaawansowanym czerniakiem, oceniających skuteczność inhibitorów MEK i BRAF, do najczęściej raportowanych punktów końcowych należą OS oraz PFS (średnio 55% dla OS i 54% dla PFS).

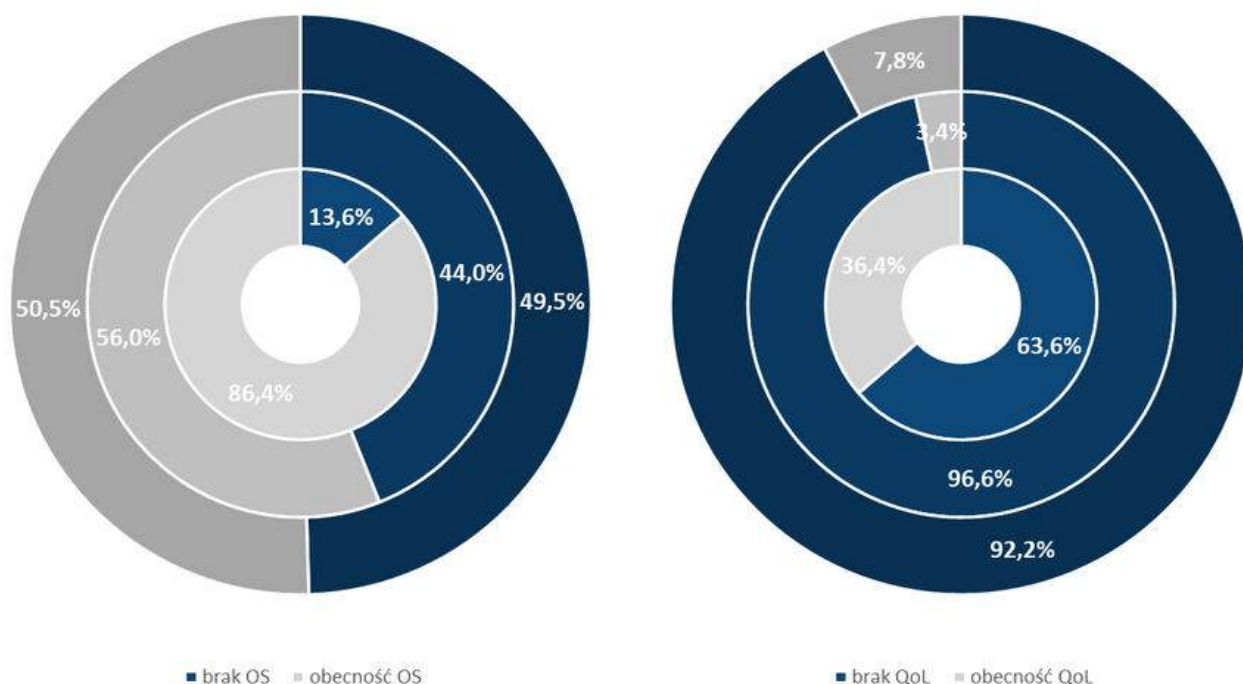
W badaniach z zastosowaniem inhibitorów CTLA-4 oraz PD-1 również najczęściej raportowano wyniki OS i PFS (średnio po 50%). Największe odsetki wykorzystania tych parametrów przypadają na rok 2012 (po 63%). W przypadku parametrów ORR i DOR średnie odsetki badań z ich użyciem wynosiły odpowiednio 43% i 17%, przy czym podkreślić należy wzrost wykorzystania ORR w 2015 i 2016 roku.

Należy zauważyć, że w przypadku badań klinicznych skuteczności immunoterapii, odsetek raportowania ORR w ostatnich latach jest wyższy względem badań oceniających inhibitory BRAF i MEK. ORR uwzględniono w 43% badań.



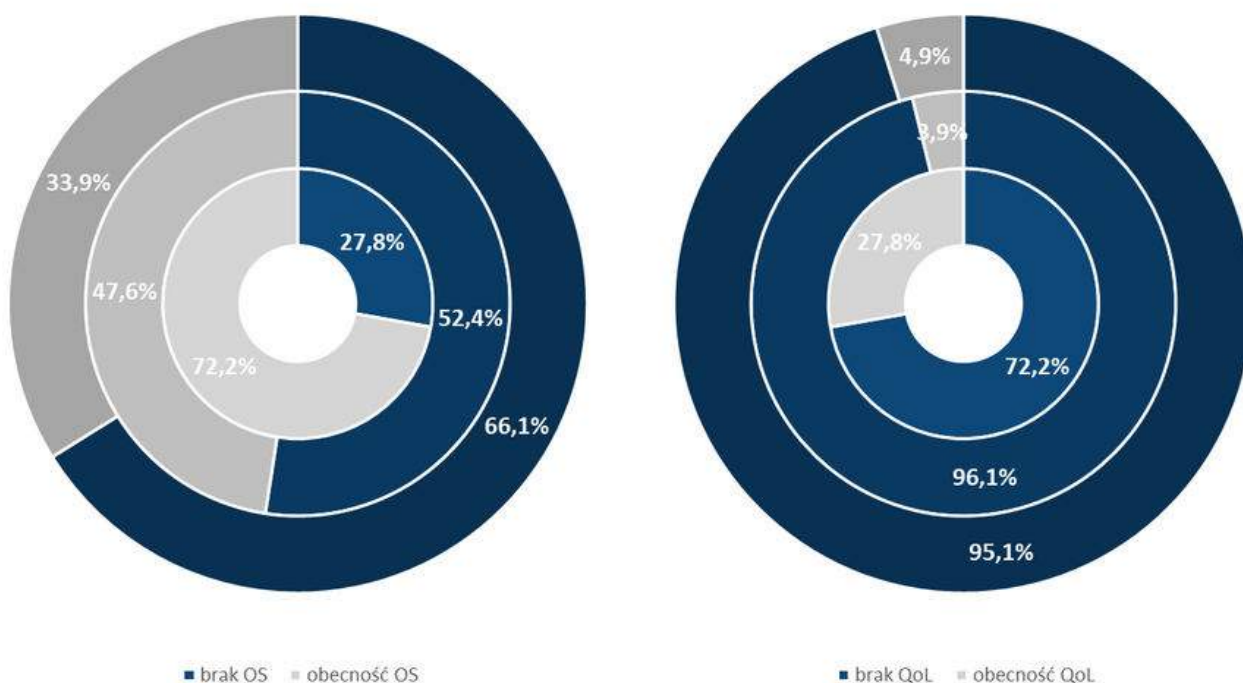
WYKRES 18. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA OS W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU CZERNIAK

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



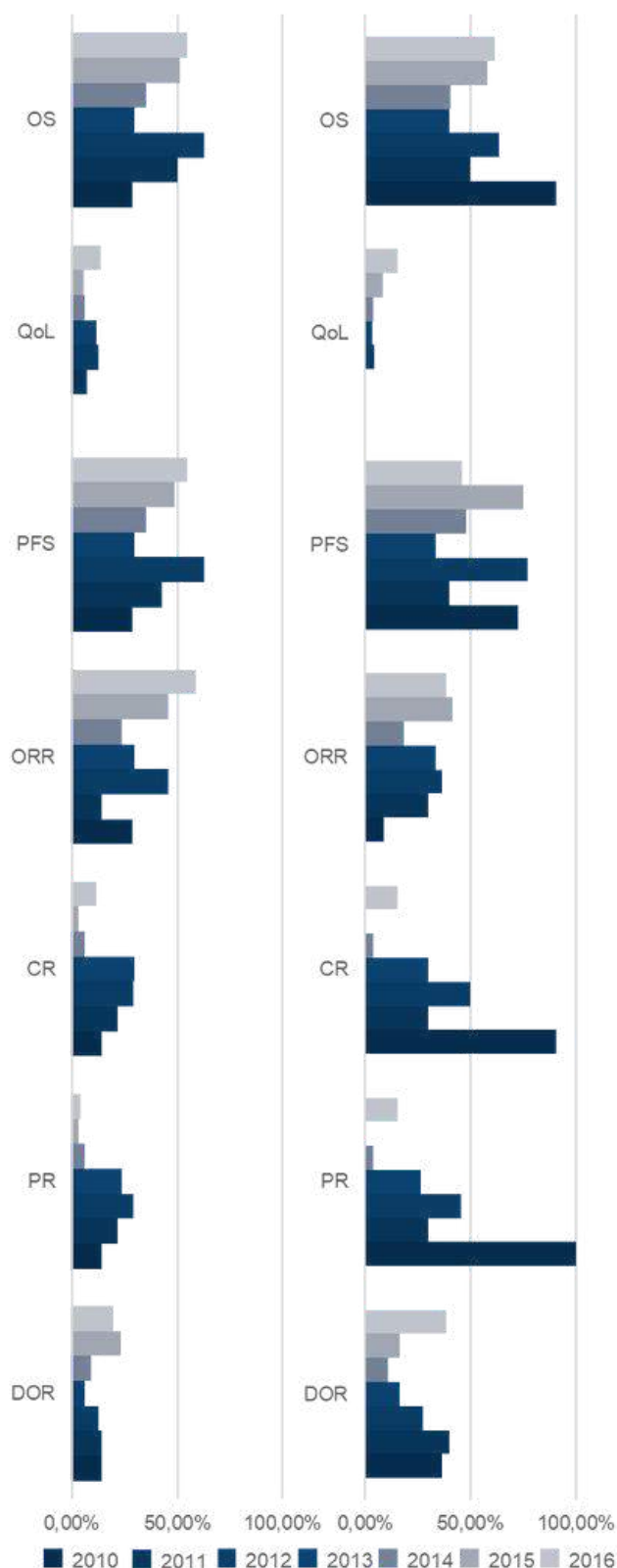
WYKRES 19. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W CZERNIAKU RAPORTUJĄCYCH PRZEŻYCIE CAŁKOWITE ORAZ JAKOŚĆ ŻYCIA; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY, INTERWENCJE Z UDZIAŁEM INHIBITORÓW CTLA-4 I PD-1

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 20. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W CZERNIAKU RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY, INTERWENCJE Z UDZIAŁEM INHIBITORÓW MEK I BRAF

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 21. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH PUNKTY KOŃCOWE SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH W III I IV STAUIM ZAAWANSOWANIA CZERNIAKA W PODGRUPACH STOSUJĄCYCH IMMUNOTERAPIĘ ZAWIERAJĄCĄ INHIBITORY CTLA-4 I PD-1 (A) ORAZ MEK I BRAF (B).

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Leczenie systemowe zaawansowanego czerniaka skóry

Czerniak jest nowotworem heterogennym, jego patogenezę po części zależy od mutacji DNA, które prowadzą do aktywacji onkogenów albo inaktywacji genów supresorowych nowotworu, ale także do utraty lub amplifikacji części albo całości chromosomów. Aberracje genomu prowadzą do mutacji profiliów kariotypowych, które odróżniają od siebie poszczególne podtypy czerniaka. Zidentyfikowano mutacje w onkogenach NRAS, BRAF, C-KIT i GNAQ oraz GNA11, mutacje w genach supresorowych, takich jak PTEN, P53 i innych. Charakterystyka i dynamika wzrostu guza jest odmienna dla poszczególnych typów histogenetycznych czerniaka. (Tabela 52).

W leczeniu systemowym chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry dominujące są obecnie dwie grupy leków: terapia celowana (BRAF/MEK) i immunoterapia.

W ramach terapii celowanej (inaczej leczenia ukierunkowanego molekularnie) wyróżnia się inhibitory BRAF (dabrafenib, wemurafenib, enkorafenib) oraz inhibitory MEK (trametynyb, kobimetynyb, binimetynyb). Najczęściej obserwowaną mutacją BRAF jest V600E, która stanowi około 90% mutacji BRAF występujących w czerniaku. Mutacje genu BRAF powodują konstytutywną aktywację szlaku RAS/RAF/MEK/ERK, co może prowadzić do proliferacji komórki, przy nieobecności czynników wzrostu. Inhibitory BRAF mogą silnie hamować kinazy BRAF z aktywującymi mutacjami kodonu 600. Białka MEK są komponentami szlaku sygnałowego kinaz regulowanych sygnałami zewnątrzkomórkowymi (ERK). W czerniaku i w innych nowotworach szlak ten jest często aktywowany przez białka powstałe w wyniku mutacji genu BRAF, które aktywują kinazy MEK. Inhibitory MEK hamują aktywność kinaz MEK.

Naturalną konsekwencją zastosowania inhibitorów kinazy BRAF jest reaktywacja zablokowanego lekiem szlaku kinazy MAP, skutkująca opornością na leczenie. Uzasadnia to wdrożenie terapii skojarzonych z wykorzystaniem inhibitorów BRAF oraz inhibitorów MEK.

TABELA 52. MUTACJE ONKOGENU W CZERNIAKU

Mutacja	Częstość występowania [%]	Rodzaj czerniaka	Komentarz
BRAF	40-50	skóry	Występuje najczęściej w miejscach sporadycznego uszkodzenia skóry przez promieniowanie słoneczne
NRAS	15-30	skóry	Wyklucza się z mutacją BRAF
c-KIT	5-10	błony śluzowych i podpaźnokciowo-kończynowy	Występuje najczęściej w miejscach przewlekłego uszkodzenia skóry przez promieniowanie słoneczne
GNAQ i GNA11	80	błony naczyniowej gałki ocznej (niemal wyłącznie)	Bardzo rzadko występujący czerniak

W leczeniu systemowym chorych z zaawansowanym czerniakiem skóry dominujące są obecnie dwie grupy leków: terapia celowana (BRAF/MEK) i immunoterapia.

Opracowanie własne na podstawie Petrella 2012

Mutacje w genach NRAS dotyczą kodonów 11, 12, 13 i 18 w eksonie 1 oraz 59 i 61 w eksonie 2. Najczęściej stwierdzaną mutacją jest substytucja glutaminy przez lizynę bądź argininę w kodonie 61. Mutacje genu NRAS stwierdza się w 5–37% przypadków czerniaka sporadycznego. Aktualnie, w trakcie oceny EMA jest jedyny lek dedykowany subpopulacji pacjentów z mutacją NRAS, inhibitor MEK – binimetynib (*unmet need*).

W ramach immunoterapii w leczeniu czerniaka wyróżnia się przeciwciała anty-CTLA-4 (ipilimumab) oraz anty-PD-1 (niwolumab, pembrolizumab). Antygen-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA-4) jest podstawowym regulatorem aktywności limfocytów T. Przeciwciała anty-CTLA-4 są inhibitorami immunologicznego punktu kontrolnego CTLA-4, który blokuje hamujące sygnały dla limfocytów T, indukowane drogą CTLA-4, zwiększając liczbę aktywowanych limfocytów T efektorowych, które mobilizują limfocyty T do bezpośredniego ataku immunologicznego przeciwko komórkom nowotworowym. Blokada CTLA-4 może również zmniejszać czynność regulacyjną limfocytów T, która może brać udział w odpowiedzi immunologicznej przeciwko guzowi. Przeciwciała anty-CTLA-4 mogą selektywnie zmniejszać liczbę limfocytów T regulatorowych w guzie, prowadząc do zwiększenia proporcji limfocytów T efektorowych do limfocytów T regulatorowych wewnątrz guza, co powoduje śmierć komórek nowotworowych.

Przeciwciała anty-PD-1 wiążą się z receptorem zaprogramowanej śmierci-1 (PD-1) i blokują jego

oddziaływanie z PD-L1 i PD-L2. Receptor PD-1 jest ujemnym regulatorem aktywności limfocytów T i wykazano, że uczestniczy w kontroli odpowiedzi immunologicznej ze strony limfocytów T. Przyłączenie się do receptora PD-1 ligandów PD-L1 i PD-L2, które są obecne na komórkach prezentujących przeciwciała i mogą ulegać ekspresji w komórkach nowotworów lub w innych komórkach występujących w mikrośrodkowisku guza, powoduje zahamowanie proliferacji limfocytów T oraz wydzielania cytokin. Przeciwciała anty-PD-1 nasilają odpowiedź limfocytów T, w tym odpowiedzi przeciwnowotworowe, poprzez zablokowanie przyłączania się ligandów PD-L1 i PD-L2 do receptora PD-1.

Tabela 53 zawiera zestawienie leków stosowanych w terapii czerniaka z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Dodatkowo zaznaczono zalecenia terapeutyczne ESMO 2015 w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Zestawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 53. LEKI STOSOWANE W TERAPII CZERNIAKA

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow.	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe*	EMA	FDA	SR	RP	
DAKARBAZYNA (DETIMEDAC)	Medac	Czerniak złośliwy przerzutowy		cytostatyk o działaniu alkilującym	bd	bd	bd	08.1998	bd	bd	+ bd
WEMURAFENIB (ZELBORAF)	Roche	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry z mutacją BRAF V600		inhibitor BRAF	RCT, WEM vs DAC	OS, PFS	02.2012	08.2011	11.2012	11.2012	+ 03.2013
IPILIMUMAB (YERVOY)	BMS	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry		przeciwciało anti-CTLA-4	RCT, IPI z/bez gp100	OS	07.2011	03.2011	04.2012	08.2012	+ 03.2014
DABRAFENIB (TAFINLAR)	Novartis	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry z mutacją BRAF V600		inhibitor BRAF	RCT, DAB vs DAC	PFS, OS	08.2013	05.2013	07.2014	07.2014	+ 07.2015
TRAMETYNIB (MEKINIST)	Novartis	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry z mutacją BRAF V600		inhibitor MEK	RCT, TRAM vs DAC lub PAK	PFS, OS	06.2014	05.2013	bd	bd	+b 03.2017
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)	Merck Sharp & Dohme	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry, nieodpowiadający na ipilimumab lub czerniak z mutacją BRAF, nieodpowiadający na inhibitor BRAF	przeciwciało anti-PD-1	RCT, PEM vs IPI	PFS, ORR	07.2015	09.2014	01.2016	01.2016	+ 07.2016
NIWOLUMAB (OPDIVO)	BMS	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry, nieodpowiadający na ipilimumab lub czerniak z mutacją BRAF, nieodpowiadający na inhibitor BRAF	przeciwciało anti-PD-1	RCT, NIW vs DAC	PFS, ORR	06.2015	12.2014	01.2016	01.2016	+ 07.2016
KOBIMETYNIB (COTELLIC)	Roche	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry z mutacją BRAF V600		inhibitor MEK	RCT, WEM + KOB vs WEM	OS, PFS, ORR	11.2015	11.2015	- 10.2016	10.2016	+a 03.2017
DABRAFENIB (TAFINLAR) + TRAMETYNIB (MEKINIST)	Novartis	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry z mutacją BRAF V600		inhibitor BRAF i MEK	RCT, DAB + TRAM vs DAB	OS, PFS, ORR	bd	bd	bd	07.2016	+ 03.2017
WEMURAFENIB (ZELBORAF) + KOBIMETYNIB (COTELLIC)	Roche	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry z mutacją BRAF V600		inhibitor BRAF i MEK	RCT, WEM + KOB vs WEM	OS, PFS, ORR	bd	bd	bd	10.2016	+ 03.2017
NIWOLUMAB (OPDIVO) + IPILIMUMAB (YERVOY)	BMS	Nieoperacyjny lub z przerzutami czerniak skóry		przeciwciało anti-PD-1 i anti-CTLA-4	RCT, NIW vs IPI vs NIW + IPI	OS***, PFS, ORR	bd	bd	-	-	-
BINIMETYNIB + ENKORAFENIB	Array BioPharma / Pierre Fabre	Nieoperacyjny lub przerzutowy czerniak skóry z mutacją BRAF**		inhibitor BRAF i MEK	RCT, BIN + ENC vs ENC, BIN + ENC vs WEM	PFS, PE PFS, OS****	-	-	-	-	-
BINIMETYNIB	Array BioPharma / Pierre Fabre	Nieoperacyjny lub przerzutowy czerniak skóry z mutacją NRAS**		inhibitor MEK	RCT, BIN vs DAC	PFS, ORR, DCR, OS****	-	-	-	-	-

*pogrubioną czcionką zaznaczono punkty końcowe, które stanowiły podstawę rejestracji (na podstawie FDA i ChPL EMA); **lek niezarejestrowany, w trakcie oceny przez FDA i EMA; ***nie osiągnięto mediany OS, wykazano różnice

w zakresie 2-letniego OS; ****nie osiągnięto mediany OS

BIN – binimetynib, DAB – dabrafenib, DAC – dakarbazyna, ENC – encorafenib, IPI – ipilimumab, KOB – kobimetynib, NIW – niwolumab, PEM – pembrolizumab, TRAM – trametynib, WEM – wemurafenib

a – w skojarzeniu z wemurafenibem, b – w skojarzeniu z dabrafenibem, c – w skojarzeniu z kobimetynibem, d – w skojarzeniu z trametynibem, e – w skojarzeniu z enkorafenibem

Przez ponad 30 lat jedynie 3 leki były zarejestrowane przez FDA oraz EMA w III lub IV stadium nieresekcyjnego czerniaka: dakarbazyna, hydroksymocznik i interleukina-2. Z pośród nich, wyłącznie dakarbazyna była stosowana na szeroką skalę i stanowiła standard leczenia przez wiele lat. Dla pacjentów z progresją po terapii dakarbazyną nie było dostępnych skutecznych leków w kolejnej linii.

W ostatnich latach pojawiły się nowe możliwości zarówno immunoterapii, jak i terapii celowanej u chorych na czerniaka w III/IV stadium zaawansowania, gdzie dotychczasowe standardowe metody leczenia, takie jak chirurgia, radioterapia i chemioterapia, wykazywały ograniczoną skuteczność. Rozwój medycyny i lepsze poznanie systemu immunologicznego na poziomie molekularnym, pozwoliły na opracowanie nowych, ukierunkowanych na zidentyfikowane mutacje onkogenów leków.

W ramach pierwszych badań klinicznych w zaawansowanym czerniaku porównywano skuteczność nowych terapii względem dotychczasowego standardu leczenia – dakarbazyną (wemurafenib vs dakarbazyna, dabrafenib vs dakarbazyna), przez co stosunkowo łatwo było wykazać istotność statystyczną zaobserwowanych różnic w zakresie OS oraz PFS. Wraz ze zmieniającym się standardem postępowania, w celu wykazania różnic w efektywności klinicznej nowych terapii, konieczne stało się przeprowadzenie porównań z najbardziej skutecznym w danym czasie leczeniem (np. bibimetynib+enkorafenib vs wemurafenib lub enkorafenib pembrolizumab vs ipilimumab, niwolumab vs ipilimumab).

Wykazanie różnic w zakresie przeżycia całkowitego wymaga dużej liczebnie populacji (przy relatywnie małej częstości zachorowania na czerniaka) i coraz dłuższego okresu obserwacji, co przekłada się na wysoki koszt badań randomizowanych prowadzonych w tym wskazaniu. Ponadto, na określanie wielkości OS wpływa schemat badania cross-over oraz rodzaj wdrożonego leczenia (immunoterapia lub inhibitory BRAF/MEK).

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych w zaawansowanym/przerzutowym czerniaku

Inhibitory BRAF/MEK

W ramach terapii celowanej u pacjentów z potwierdzoną mutacją BRAF zaleca się stosowanie leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK. W badaniach porównujących efektywność kliniczną terapii złożonej względem monoterapii inhibitorem BRAF potwierdzono znamienne wzrost skuteczności terapii inhibitorami BRAF+MEK. W Tabeli 54 przedstawiono wyniki trzech badań (Co-BRIM, COMBI-D, COMBI-V).

W trakcie oceny EMA i FDA (wrzesień 2017) jest również terapia złożona MEKi + BRAFi (binimetynib [BIN] i enkorafenib [ENC]). Dostępne wyniki badania rejestracyjnego RCT III fazy (COLUMBUS), potwierdzają wyższą korzyść kliniczną w zakresie PFS (mediana PFS - pierwszorzędowy punkt końcowy) względem monoterapii BRAF. W Tabeli 55 zestawiono wyniki I oraz II etapu badania:

- I etap: ENC 450 mg + BIN 45 mg – COMBO450 (n=192) vs WEM 960 mg (n=191) vs ENC 300 mg – ENCO300 (n=194)
- II etap: ENC 300 mg + BIN 45 mg (n=258) – COMBO300 vs ENC 300 mg (n=86).

TABELA 54. WYNIKI BADAŃ KLINICZNYCH, POTWIERDZAJĄCE EFEKTYWNOŚĆ KLINICZNĄ INHIBITORÓW BRAF+MEK

Wyniki	Co-BRIM	COMBI-D	COMBI-V
interwencja	WEM+KOB vs WEM+PLC	DAB+TRAM vs DAB+PLC	DAB+TRAM vs WEM
N	495	423	704
ORR [%]	70 vs 50	69 vs 53	67 vs 53
CR [%]	16 vs 10	16 vs 13	19 vs 12
Mediana PFS [mies.]	12,3 vs 7,2	11,0 vs 8,8	12,1 vs 7,3
Mediana OS [mies.]	22,5 vs 17,4	25,1 vs 18,7	26,1 vs 17,8
HR (95% CI); p	0,70 (0,55; 0,90); 0,005	0,71 (0,55; 0,92); 0,0107	0,68 (0,56; 0,83); bd
OS 1-roczone [%]	75 vs 64	74 vs 51	72 vs 65
OS letnie-roczone [%]	49 vs 39	52 vs 43	53 vs 39
OS 3-letnie [%]	37 vs 31	44 vs 32	45 vs 31

WEM – wemurafenib, KOB – kobimetynib, PLC – placebo, DAB – dabrafenib, TRAM – trametynib

Opracowanie własne na podstawie Queirolo 2017

TABELA 55. WYNIKI BADANIA COLUMBUS

Interwencja	Mediana PFS [mies.]	HR (95% CI), p
COMBO450 vs WEM (etap 1)	14,9 vs 7,3	0,54 (0,41; 0,71), p<0,001
COMBO300 vs ENCO300 (etap 2)	12,9 vs 7,4	0,57 (0,41; 0,78), p<0,001
COMBO300 vs ENCO300 (etap 1+2)	12,9 vs 9,2	0,77 (0,61; 0,97), p=0,029

Opracowanie własne na podstawie Dummer 2017

Autorzy pracy Queirolo 2017, wskazują na zbliżone wyniki badań Co-BRIM, COMBI-D, COMBI-V. Zwracają uwagę na niewielkie różnice w medianie OS oraz 2 i 3-letnich przeżyciach pacjentów. Autorzy podkreślają, że **nieznacznie gorsze wyniki badania co-BRIM względem wyników COMBI-D oraz COMBI-V mogą wynikać z różnic w zakresie charakterystyki wyjściowej pacjentów włączonych do rozpatrywanych prób klinicznych.** W badaniu co-BRIM odnotowano wyższy odsetek pacjentów z podwyższonym poziomem dehydrogenazy mleczanowej (LDH, ang. *lactate dehydrogenase*) [46 vs 34-36%].

Wyjściowa wartość LDH jest dobrze poznanym czynnikiem prognostycznym u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem. Wartości PFS i OS u pacjentów z podwyższonym poziomem LDH były niższe, w porównaniu do pacjentów z poziomem LDH w normie. U około 30% pacjentów z prawidłowym poziomem LDH leczonych terapią skojarzoną BRAFi+MEKi nie wystąpiła progresja choroby, a ponad 50% przeżyło ponad 3 lata. Co więcej, wyższą efektywność kliniczną obserwowano także w grupie chorych z prawidłowym poziomem LDH i niewielką liczbą narządów, do których nastąpiły przerzuty (<3). W tej populacji u ok. 40% pacjentów nie wystąpiła progresja choroby w ciągu 3 lat, a ok. 2/3 przeżyło ponad 3 lata.

Na uwagę zasługują również wyniki badania III fazy (NEMO), w ramach którego porównano efektywność kliniczną binimetynibu względem dakarbazyny u 402 pacjentów (randomizacja 2:1) w populacji pacjentów z wcześniej nieleczonym lub po immunoterapii przerzutowym czerniakiem z mutacją NRAS (największa próba kliniczna dokumentująca skuteczność kliniczną monoterapii z wykorzystaniem inhibitora MEK w rozpatrywanej populacji chorych). Wyniki badania NEMO potwierdzają skuteczność binimetynibu bez względu na to czy u pacjenta zastosowano wcześniej immunoterapię, czy nie. Potwierdzono również prognostyczne znaczenie LDH w populacji pacjentów w zaawansowanym stadium czerniaka

(Tabela 56). Podkreśla się jednocześnie, że wnioskowanie w zakresie skuteczności klinicznej wyrażonej OS może być zaburzone efektem wcześniejszego/późniejszego leczenia z wykorzystaniem immunoterapii (ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab).

TABELA 56. WYNIKI BADANIA NEMO

populacja	mediana PFS (mies.) (95%CI)	mediana OS (mies.) (95%CI)	ORR
BIN vs DAC	2,8 vs 1,5 HR=0,62 (0,47; 0,80; P<0,001)	11,0 (8,9; 13,6) vs 10,1 (7,0; 16,5)	15 vs 7
BIN (wysoki LDH) vs BIN (niski LDH)	2,1 vs 3,9 HR=0,7 (0,5; 0,9) vs HR=0,5 (0,3; 0,7)	bd	bd
BIN (prior IT) vs DAC BIN (no prior IT) vs DAC	5,5 vs 1,6; HR=0,5 (0,3; 0,8) 2,8 vs 1,5; HR=0,7 (0,5; 0,9)	bd	bd

Opracowanie własne na podstawie Dummer 2017

W celu określenia zależności PFS oraz OS w badaniach klinicznych z udziałem populacji w przerzutowym stadium czerniaka przeanalizowano wyniki metaanalizy Flaherty 2014. Do analizy włączono 12 badań randomizowanych, obejmujących łącznie 4 416 pacjentów. Kryteria włączenia do analizy spełniały badania, w ramach których dakarbazyna stanowiła grupę kontrolną. Charakterystyka odnalezionych badań została przedstawiona w Tabeli 57.

W wyniku analizy wykazano silną korelację między PFS i OS dla leczenia innego niż immunoterapia (skuteczność immunoterapii została oceniona wyłącznie w 1 badaniu [Robert 2011, IPI+DAC vs DAC+PLC]). Współczynnik korelacji Pearsona wyniósł 0,71 (95% CI: 0,29; 0,90) w modelu efektów losowych oraz 0,85 (95% CI: 0,59; 0,95) w modelu efektów stałych. Zaobserwowano istotną redukcję korelacji PFS i OS wraz z wydłużeniem okresu obserwacji oraz wzrostem liczby pacjentów, którzy byli poddawani cross-over do ramienia eksperymentalnego po progresji choroby.

W przeciwieństwie do OS, PFS nie podlega zakłóceniom związanym z kolejnymi liniami leczenia po progresji i może dostarczać na tym etapie leczenia najlepszych dowodów na efektywność kliniczną terapii. Co więcej, PFS obejmuje wszystkich pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną, włączając także tych niespełniających kryteriów odpowiedzi na leczenie (RECIST lub kryteria immunologiczne), ale u których

nastąpiło wydłużenie okresu stabilizacji choroby. PFS jest wskaźnikiem czasu wolnego od progresji i zgonu, ale również czasu wolnego od konieczności zmiany terapii przeciwnowotworowej, które są najbardziej wartościowymi klinicznie punktami końcowymi w terapii pacjentów z zaawansowanym nowotworem.

Oporność na inhibitory BRAF nie jest spowodowana pojawieniem się nowej mutacji, która hamuje wiązanie cząsteczek inhibitora BRAF, ale raczej jest wynikiem reaktywacji szlaku MAPK niezależnie od BRAF lub aktywacji innych nowotworowych ścieżek przekazu sygnału. Co więcej, modele przedkliniczne sugerują, że część z nabytych mechanizmów oporności na inhibitory BRAF może być odwracalna jeśli podawanie inhibitorów jest wstrzymane przez pewien czas, a następnie wznowione.(ang. *rechallange*).

Celem prospektywnego badania II fazy Schreuer 2017 była ocena ponownej aktywności terapii dabrafenib + trametynib (DAB+TRAM) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i obecnością mutacji BRAF, u których wcześniej nastąpiła progresja po leczeniu inhibitorami BRAF i którzy przegrali leczenie na co najmniej 12 tygodni. Badanie było niezaślepienie, jednoramienne, a progresję choroby oceniano zgodnie ze skalą RECIST w wersji 1.1.

Pacjenci otrzymywali doustnie DAB (150mg dwa razy dziennie) w skojarzeniu z TRAM (2mg raz dziennie) aż do wystąpienia progresji, nieakceptowalnych działań

niepożądanych, wycofania zgody na udział w badaniu lub zgonu. Pacjenci mieli możliwość kontynuowania leczenia pomimo progresji jeśli w opinii badaczy nadal osiągałi korzyść kliniczną. Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek pacjentów ze stwierdzoną przez badaczy ogólną odpowiedzią (definiowaną jako odsetek pacjentów z całkowitą lub częściową odpowiedzią na leczenie w jakimkolwiek czasie zgodnie z RECIST 1.1). Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały bezpieczeństwo wznowienia terapii DAB+TRAM, PFS oraz OS.

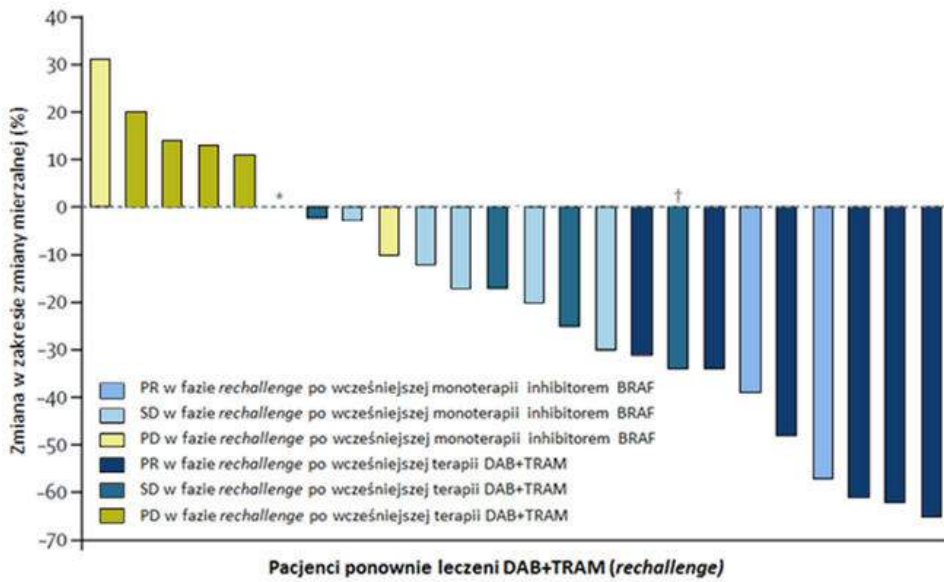
Do badania włączono 25 pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry z obecnością mutacji BRAF, którzy byli wcześniej leczeni inhibitorami BRAF, MEK lub BRAF+MEK. 22 pacjentów przerwało leczenie inhibitorami BRAF na co najmniej 12 tygodni przed rozpoczęciem badania. W 1. linii leczenia pacjentom podawano WEM w monoterapii (24%), DAB w monoterapii (12%) lub DAB+TRAM (64%). W momencie przeprowadzania analizy, mediana czasu obserwacji po ponownym podaniu DAB+TRAM wynosiła 6,8 mies. (IQR: 5,7; 12,2). Potwierdzona częściowa odpowiedź została odnotowana u 8 z 25 pacjentów (32%, 95% CI: 15; 54), z czego u 6 występowały wcześniej przerzuty do OUN (u 3 odnotowano regresję przerzutów, z czego 1 nie otrzymał wcześniej radioterapii z powodu przerzutów do OUN). Spośród pacjentów z częściową odpowiedzią, 6 otrzymywało DAB+TRAM, natomiast 2 WEM lub DAB w monoterapii przed włączeniem do badania. Podczas fazy rechallange u jednego pacjenta otrzymującego wcześniej monoterapię DAB stabilna choroba utrzymywała się przez 5,3 mies. Na wykresie 22

TABELA 57. WYNIKI BADANIA COLUMBUS

Publikacja	N	Interwencja	Mediana okresu obserwacji [mies.]	PFS: HR	PFS: 95% CI	OS: HR	OS 95% CI
CUI 2013	110	RLE+DAC vs DAC+PLC	18	0,58	0,38; 0,89	0,52	0,33; 0,82
ROBERT 2013	91	SEL+DAC vs DAC+PLC	12,3	0,63	0,47; 0,84	0,93	0,67; 1,28
HERSH 2012	529	NAB-PAC vs DAC	Bd	0,79	0,63; 0,99	0,83	0,58; 1,20
HAUSCHILD 2012	250	DAB vs DAC	5,1 DAB vs 4,8 DAC	0,30	0,18; 0,51	0,61	0,25; 1,48
FLAHERTY 2012	322	TRAM vs DAC lub PAC	4,9 TRAM vs 4,8 DAC	0,45	0,33; 0,63	0,54	0,32; 0,92
CHAPMAN 2011	672	WEM vs DAC	3,8 WEM vs 2,3 DAC	0,26	0,20; 0,33	0,37	0,26; 0,55
O'DAY 2011	129	INT lub DAC+INT vs DAC+PLC	24	1,25 1,70 0,79*	0,73; 2,14 0,99; 2,93 0,46; 1,37*	0,61 0,97 0,78	0,35; 1,07 0,56; 1,68 0,45; 1,33
ROBERT 2011	502	IPI+DAC vs DAC+PLC	54	0,76	0,63; 0,93	0,72	0,59; 0,87
PATEL 2011	859	TEM vs DAC	19	0,92	0,80; 1,06	1,00	0,86; 1,17
KEFFORD 2010	80	BOS+DAC vs DAC+PLC	Bd	1,06	0,66; 1,70	1,04	0,58; 1,87
MCDERMOTT 2008	101	SOR+DAC vs DAC+PLC	Bd	0,67	0,43; 1,03	1,02	0,65; 1,62
BEDIKIAN 2006	771	OBL+DAC vs DAC	24	0,75	0,63; 0,88	0,87	0,75; 1,01

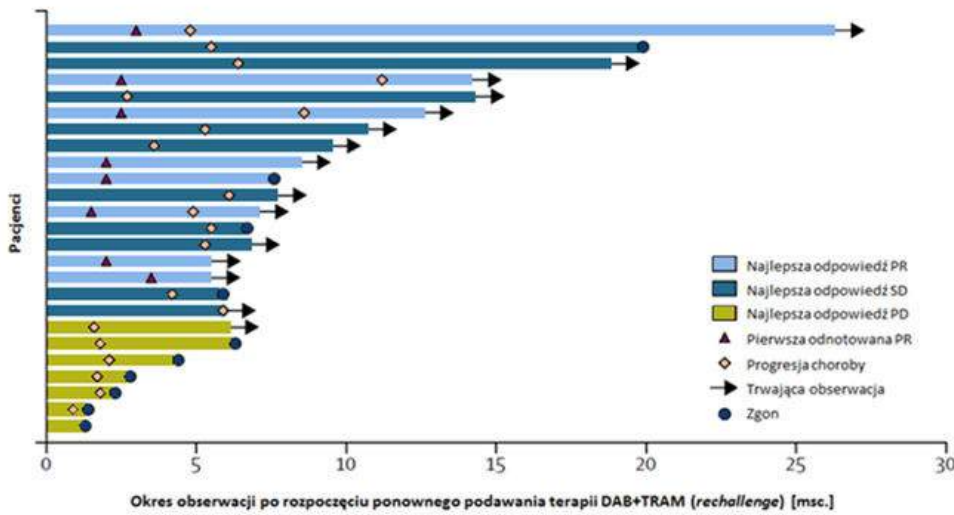
RLE – rekombinowana ludzka endostatyna, PLC – placebo, SEL – selumetynib, NAB-PAC – nab-paklitaksel, INT – intetumumab, TEM – temozolomid, BOS – bosentan, SOR – sorafenib, OBL – oblimersen; *różne dawki leku: 10mg, 5mg oraz DAC+INT 10mg

Opracowanie własne na podstawie Flaherty 2014



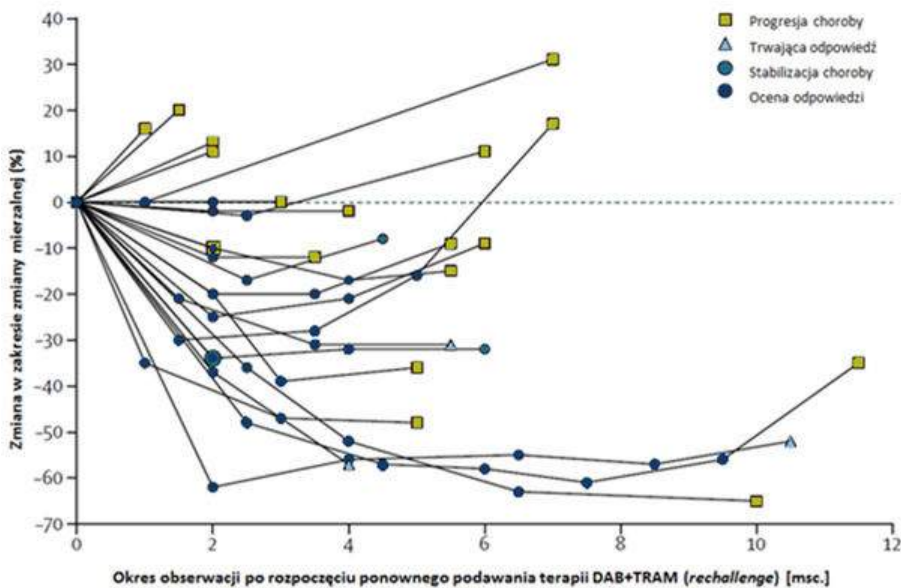
WYKRES 22. ODPOWIEŹ NA LECZENIE PO WZNOWIENIU DAB+TRAM

Za Schreuer 2017 - tłumaczenie własne z języka źródłowego



WYKRES 23. CZAS TRWANIA ODPOWIEDZI NA LECZENIE PO PONOWNYM PODANIU DAB+TRAM

Za Schreuer 2017 - tłumaczenie własne z języka źródłowego



WYKRES 24. ZMIANA W ZAKRESIE ZMIANY MIERZALNEJ PO PONOWNYM PODANIU DAB+TRAM

Za Schreuer 2017 - tłumaczenie własne z języka źródłowego

przedstawiono odpowiedź na leczenie po wznowieniu terapii DAB+TRAM.

Nie wykazano istotnych różnic w zakresie mediany czasu przerwy w przyjmowaniu inhibitorów BRAF (z lub bez inhibitora MEK) pomiędzy grupą chorych odpowiadających na leczenie (29,5tyg., IQR: 22,0; 44,8) i nieodpowiadających (26,0tyg., IQR: 15,0; 32,5, $p=0,157$). Wszystkie częściowe odpowiedzi na leczenie były osiągnięte w ciągu 4 miesięcy od rozpoczęcia leczenia. Stabilizację choroby odnotowano u 10 pacjentów (40%, 95% CI: 21; 61). U 7 chorych (28%) zdiagnozowano progresję choroby w ciągu 2 miesięcy od rozpoczęcia badania. Na Wykresie 23 przedstawiono czas trwania odpowiedzi na leczenie, a na Wykresie 24 zmiany w zakresie zmiany mierzalnej po ponownym podaniu (*rechallange*) DAB+TRAM.

Mediana PFS podczas fazy rechallenge wyniosła 4,9 mies. (95% CI: 3,6; 6,2), natomiast podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (z lub bez inhibitora MEK) wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 4,8; 9,1). Nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania przerwy w leczeniu inhibitorami BRAF/MEK a PFS. Mediana OS nie została osiągnięta.

DNA wolnokomórkowe (ang. cell-free DNA) może stanowić przydatne narzędzie do oceny i monitorowania terapii celowanej w czerniaku. W trakcie badania sprawdzano także poziom DNA pochodzącego z komórek nowotworowych z mutacją BRAF (BRAF ctDNA) we krwi pacjentów podczas fazy rechallenge. W okresie od 5 kwietnia 2014 r. do 31 czerwca 2016 r. pobrano 165 próbek krwi od 25 pacjentów uczestniczących w badaniu. Tabela 58 zawiera wyniki dotyczące BRAF ctDNA, LDH i zmian liczby kopii w analizowanym okresie.

U pacjentów z częściową odpowiedzią na leczenie odnotowano istotnie niższą liczbę kopii BRAF ctDNA po 2 tygodniach leczenia w porównaniu do pacjentów, u których nie nastąpiła odpowiedź ($p=0,040$). Po 2 tyg.

liczba kopii BRAF ctDNA oraz frakcji znacząco spadła w porównaniu z pomiarem wyjściowym ($p=0,0070$). U 4 z 22 pacjentów (18%) odnotowano wzrost liczby kopii BRAF ctDNA przed stwierdzeniem progresji choroby. Obecność BRAF ctDNA we krwi po 2 tygodniach leczenia była związana ze znamienne niższym PFS (1,8 mies. [95%CI: 1,2; 2,4] vs 5,9 mies. [95%CI: 4,9; 6,9], $p=0,001$). Nie wykazano istotnej korelacji pomiędzy wynikiem w skali ECOG a PFS. Uczestnicy, u których stwierdzono podwyższony poziom LDH nie uzyskali obiektywnej odpowiedzi i charakteryzowali się znacząco gorszymi wynikami w zakresie PFS (mediana PFS=1,8 mies. [95%CI: 1,2; 2,4] vs 5,5 mies. [95%CI: 4,4; 6,6], $p<0,0001$).

Jak wskazują autorzy badania, monitorowanie poziomu BRAF ctDNA może stanowić biomarker u pacjentów z czerniakiem leczonych inhibitorami BRAF/MEK.

Immunoterapia

Wnioski z analizy Flaherty 2014 nie mają zastosowania do wyników skuteczności klinicznej inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego. Do metaanalizy Flaherty 2014 włączono wyłącznie 1 badanie (Robert 2011 dla porównania efektywności klinicznej IPI+DAC względem DAC+PLC).

Autorzy przeglądu systematycznego z metaanalizą Petrelli 2016 przeprowadzili analizę wyników badań klinicznych oceniających skuteczność immunoterapii u pacjentów w przerzutowym stadium czerniaka, z uwzględnieniem najnowszych inhibitorów takich jak przeciwciała anti-CTLA-4 (nie ma podstaw do odniesienia wyników badania dla terapii anti-PD-1 – niereprezentatywna próba pacjentów; w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono danych pozwalających ocenić korelację PFS i OS w przypadku terapii anti-PD1 u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem). Celem przeglądu Petrelli 2016 była ocena mediany PFS, oraz 1 i 2-letniego OS i korelacji tych punktów końcowych z OS. Przegląd systematyczny obejmował badania II i III fazy do 3 lipca 2015 r.

TABELA 58. WARTOŚCI BRAF CTDNA, LDH, MEDIANY LICZBY KOPII I MEDIANY FRAKCJI U PACJENTÓW W FAZIE RECHALLENGE

Czas od rozpoczęcia badania	BRAF ctDNA	LDH>ULN	Mediana liczby kopii (IQR)	Mediana frakcji (IQR)
POMIAR WYJŚCIOWY	15/21 (71%)	7/25 (28%)	77,2 (0; 574,8)	0,9 (0; 3,5)
2 TYGODNIE	8/23 (35%)	7/23 (30%)	0 (0; 28,3)	0 (0; 0,4)
2 MIESIĄCE	9/24 (38%)	7/24 (29%)	0 (0; 270,7)	0 (0; 2,7)
PROGRESJA CHOROBY	14/18 (78%)	10/18 (56%)	220,5 (0; 1385,5)	2 (0; 13,3)

BRAF ctDNA – DNA z komórek nowotworowych z mutacją BRAF, LDH – dehydrogenaza mleczanowa, ULN – powyżej normy, IQR – rozstęp międzykwartyłowy

Odnaleziono łącznie 2 184 publikacje, z czego do analizy zakwalifikowano ostatecznie 13 z nich. Większość publikacji opisywała wyniki randomizowanych badań klinicznych II (5 badań) lub III fazy (4 badania). Do analizy włączono także 4 badania jednoramienne II fazy. Inhibitory uwzględnione w badaniach obejmowały: ipilimumab (10 badań), niwolumab (1 badanie RCT) oraz tremelimumab (2 badania). W ramionach kontrolnych pacjenci otrzymywali dakarbazynę, chemioterapię, gp100 lub ipilimumab. Charakterystykę badań włączonych do analizy przedstawia Tabela 59.

Wyniki analizy wskazują na niską korelację PFS i OS ($R=0,45$; 95%CI: 0,12; 0,78, $p=0,11$) dla terapii anty-CTLA-4, wartość R^2 wyniosła 0,21 ($p>0,005$). Korelacja pomiędzy 1-letnim OS a medianą OS została natomiast określona jak bardzo silna ($R=0,93$; 95%CI: 0,84; 0,96, $p<0,00001$), wartość R^2 wyniosła 0,86 ($p<0,00001$). Podobnie zależność pomiędzy 2-letnim OS i medianą OS określono jako silną ($R=0,79$; 95%CI: 0,51; 0,91, $p=0,001$), a wartość R^2 wyniosła 0,63 ($p=0,0001$).

Metaanaliza wyników badań oceniających wyłącznie skuteczność kliniczną ipilimumabu potwierdziła powyższe zależności, natomiast analiza obejmująca wyłącznie badania III fazy dla oceny skuteczności 1. linii leczenia nie została przeprowadzona ze względu na niewielką liczbę prób klinicznych.

Jak wskazują autorzy przeglądu, immunoterapia zrewolucjonizowała leczenie czerniaka, wydłużając przeżycie pacjentów do kilku lat. Wcześniejsze terapie z wykorzystaniem m.in. dakarbazyny wykazywały znamiennie niższą skuteczność w zakresie przeżycia całkowitego, charakteryzowały się gwałtowną progresją choroby, oraz szybko następującymi przerzutami do mózgu. **Analiza danych przeżycia wykazała bardzo silną relację pomiędzy rocznym OS i medianą OS oraz bardzo słabą korelację między PFS i medianą OS w badaniach z zastosowaniem immunoterapii.**

W najnowszych badaniach klinicznych łączących dwa rodzaje immunoterapii (niwolumab [NIW] i ipilimumab [IPI]), zaobserwowano znamienny przewagę leczenia złożonego nad monoterapią. Mediana PFS osiągnęła 12 miesięcy, prowadząc do wzrostu mediany OS, która jest niemożliwa do oszacowania w trakcie kilkumiesięcznego

okresu obserwacji. (Larkin 2015). W badaniu Postow 2015, w którym porównywano skuteczność terapii skojarzonej NIW+IPI względem monoterapii IPI, mediana czasu trwania odpowiedzi i PFS nie zostały osiągnięte. Autorzy publikacji Petrelli 2016 konkludują, że roczne OS jest właściwym pierwszorzędownym punktem końcowym w RCTs oceniających skuteczność kliniczną immunoterapii dla przerzutowego czerniaka.

Zdaniem autorów przeglądu Petrelli 2016, w chorobach w których naturalny przebieg jest bardzo zmienny oraz gdzie niektórzy pacjenci mają bardzo długie przeżycie, jest kilka powodów by uznać 1 i 2-letnie OS za odpowiedni pośredni punkt końcowy zamiast PFS (lub TTP czy obiektywnej odpowiedzi guza). **Przede wszystkim, OS w predefiniowanych punktach czasowych jest obiektywny, prosty do uchwycenia i mniej wymagający technicznie.** Dodatkowo, kryteria definiowania progresji choroby nie są jednoznaczne, a standardy WHO nie są w tym zakresie wystarczające. W kryteriach odpowiedzi immunologicznej pojawienie się nowej zmiany nie zawsze oznacza progresję choroby.

W związku z późnym występowaniem obiektywnych odpowiedzi, wiążąca ocena skuteczności terapii ipilimumabem powinna być dokonana po 12 tygodniach od rozpoczęcia leczenia, zwłaszcza biorąc pod uwagę możliwość wystąpienia we wczesnym okresie terapii zjawiska paradoksalnej progresji związanej z naciekaniami guzów przez komórki czynne immunologicznie. W celu obiektywnej obrazowej oceny odpowiedzi na leczenie ipilimumabem wskazane jest stosowanie kryteriów odpowiedzi immunologicznej.

Specyfika immunoterapii została podkreślona także w polskich zaleceniach postępowania diagnostyczno-terapeutycznego z 2016 r. Autorzy wskazują, że kinetyka i czas trwania odpowiedzi na ipilimumab są odmienne niż w klasycznej chemioterapii – korzyść z leczenia obserwowana jest dopiero po 3–4 miesiącach.

Autorzy publikacji Queirolo 2017 podkreślają, że w badaniach III fazy u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i obecnością mutacji BRAF, leczonych terapią skojarzoną inhibitorami BRAF+MEK wykazano najwyższe odsetki odpowiedzi na leczenie (ok.70%). Zaznacza się jednocześnie, że u części pacjentów dochodzi do

TABELA 59. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO PRZEGLĄDU PETRELLI 2016

Publikacja	Rodzaj badania	N	Interwencja	Mediana okresu obserwacji [mies.]	Linia leczenia	ORR [%]	Mediana PFS [mies.]	Mediana OS [mies.]	1-roczone OS [%]	2-letnie OS [%]	1-rzędowy punkt końcowy
HERSCH 2011	RCT II fazy	72	IPI vs IPI+DAC	16,4 vs 20,9	1.	5,4 vs 14,3	bd	11,4 vs 14,3	45 vs 62	21 vs 24	bezpieczeństwo/RR
HODI 2010	RCT III fazy	676	IPI+gp100 vs IPI+gp100	21 vs 27,8 vs 17,2	≥2.	5,7 vs 10,9 vs 1,5	2,76 vs 2,86 vs 2,76	10,4 vs 10,1 vs 6,4	43,6 vs 45,6 vs 25,3	21,6 vs 23,5 vs 13,7	OS
HODI 2014	RCT II fazy	245	IPI+SAR vs IPI	13,3	≥2.	15,5 vs 14,8	3,1 vs 3,1	17,5 vs 12,7	68,9 vs 52,9	bd	OS
RIBAS 2013	RCT III fazy	644	TREM vs DAC lub TMZ	bd	1.	10,7 vs 9,8	bd	12,6 vs 10,7	52 vs 44	26,4 vs 22,7	OS
ROBERT 2011	RCT III fazy	502	IPI+DAC vs DAC	bd	1.	15,2 vs 10,3	bd	11,2 vs 9,1	47,3 vs 36,3	28,5 vs 17,9	OS
ROBERT 2015	RCT III fazy	418	NIV vs DAC	8,9 vs 6,8	1.	40 vs 13,9	5,1 vs 2,2	NR vs 10,8	72,9 vs 42,1	bd	OS
WEBER 2009	RCT II fazy	115	IPI+BUD vs IPI	12,6 vs 16,3	≥1.	12,1 vs 15,8	bd	17,7 vs 19,3	55,9 vs 65,4	40,5 vs 41,7	bezpieczeństwo
WOLCHOCK 2010	RCT II fazy	217	IPI vs IPI vs IPI	10,7 vs 8,7 vs 8,3	≥2.	8 vs 3 vs 0	bd	11,4 vs 8,7 vs 8,6	48,6 vs 39,3 vs 39,6	29,8 vs 24,2 vs 18,4	ORR
O'DAY 2010	Jednoramienne II fazy	155	IPI	10	≥2.	5,8	bd	10,2	47,2	32,8	ORR
DI GIACOMO 2012	Jednoramienne II fazy	86	IPI+FOT	10,8	1. do 2.	29	4,5	12,9	52,6	33,4	kontrola choroby związana z immunologią
MARGOLIN 2012	Jednoramienne II fazy (2 kohorty)	72	IPI	bd	≥1.	10 i 5(kohorta A i B)	1,4 i 1,2(kohorta A i B)	7 i 3,7(kohorta A i B)	31 i 19(kohorta A i B)	26 i 10(kohorta A i B)	CR
HAMID 2011	RCT II fazy	82	IPI vs IPI	8,9 vs 8,6	≥1.	7,5 vs 11,9	2,63 vs 2,56	12,9 vs 11,8	60,9 vs 44,2	bd	biomarkery odpowiedzi na leczenie
CAMACHO 2009	Prospektywne II fazy (2 kohorty)	89	TREM	bd	≥2.	9,8 vs 9,3(kohorta A i B)	1,92 i 1,91(kohorta A i B)	9,9 i 11,5(kohorta A i B)	32 i 46(kohorta A i B)	bd	ORR

IPI – ipilimumab, DAC – dakarbazyna, SAR – sargramostim, TREM – tremelimumab, TMZ – temazolamid, NIV – niwolumab, BUD – budesonid, FOT – fotemustyna, NR – nie osiągnięto

Opracowanie własne na podstawie Petrelli 2016

wytworzenia oporności na leczenie, które ogranicza czas trwania odpowiedzi.

Dotychczas nie dokonano bezpośredniego porównania efektywności klinicznej inhibitorów BRAF+MEK i przeciwciał anti-PD-1. Porównania pośrednie są obarczone dużą niepewnością ze względu na heterogenność populacji. Autorzy pracy Queirolo 2017 wskazują, że do badań klinicznych oceniających skuteczność terapii skojarzonej BRAF+MEK włączano przede wszystkim pacjentów wcześniej nieleczonych, podczas gdy badania dla immunoterapii obejmują zarówno leczonych, jak i nieleczonych chorych. Ponadto podkreśla się, że w badaniach klinicznych dla immunoterapii pacjenci z mutacją BRAF stanowią niereprezentatywną próbę. W Tabeli 60 przedstawiono charakterystykę populacji i wyniki badań III fazy dla inhibitorów BRAF/MEK oraz

immunoterapii (tylko ramiona eksperymentalne).

Ustalenie biomarkerów predykcyjnych jest szczególnie ważne w populacji pacjentów z mutacją BRAF, w celu określenia terapii 1. linii (immunoterapia lub terapia celowana). Według autorów publikacji Queirolo 2017, dopóki efektywność biomarkerów predykcyjnych nie zostanie zwalidowana i nie będą stosowane w codziennej praktyce klinicznej, terapia celowana BRAF+MEK powinna stanowić leczenie 1. linii w przypadku, gdy osiągnięcie odpowiedzi na leczenie jest priorytetem (np. choroba objawowa). W każdym innym przypadku, decyzja terapeutyczna powinna być podejmowana przy uwzględnieniu indywidualnego profilu pacjenta, w tym obecności czynników prognostycznych, takich jak poziom LDH, obecność przerzutów do OUN.

TABELA 60. WYNIKI BADANIA COLUMBUS

Badanie	Interwencja	N	Mutacja BRAF [%]	Wcześniej leczenia [%]	Podwyższony LDH [%]	ORR [%]	CR [%]	1-roczone OS [%]	2-letnie OS [mies.]	3-letnie OS [mies.]	2-letnie OS [mies.]	3-letnie OS [mies.]
CO-BRIM	WEM+KOB vs WEM+PLC	247	100	0	46	70	16	12,3	22,3	75	48	bd
COMBI-D	DAB+TRAM vs DAB+PLC	211	100	0	36	69	16	11,0	25,1	74	52	44
COMBI-V	DAB+TRAM vs WEM	352	100	0	34	67	19	12,1	26,1	72	53	45
KEYNOTE-006	PEM vs IPI	556	35	34	32	36-37	12-13	4,1-5,6	NR	68-74	55	bd
CHECKMATE-037	NIW vs CHEM	272	22	100	51	32	3	4,7	bd	bd	bd	bd
CHECKMATE-066	NIW vs DAC	210	0	0	38	43	11	5,4	NR	71	58	bd
CHECKMATE-067	NIW vs IPI	316	32	0	35	44	10	6,9	bd	bd	bd	bd
	NIW+IPI vs IPI	314	32	0	36	58	12	11,5	bd	bd	bd	bd

WEM – wemurafenib, KOB – kobimetynib, PLC – placebo, DAB – dabrafenib, TRAM – trametynib, PEM – pembrolizumab, IPI – ipilimumab, NIW – niwolumab, CHEM – chemioterapia, DAC – dakarbazylna, NR – nie osiągnięto (ang. not reached)

Opracowanie własne na podstawie Queirolo

Sekwencyjność terapii

Należy zauważyć, że na efektywność kliniczną danej terapii może wpłynąć sekwencyjność leczenia oraz rodzaj mutacji, która determinuje przebieg choroby, agresywność nowotworu i możliwości terapeutyczne. Na Rysunku 9 przedstawiono sekwencyjność leczenia u chorych z nieresekcyjnym (stopień III) lub zaawansowanym czerniakiem (stopień IV). U chorych z obecnością mutacji BRAF możliwe są dwie ścieżki postępowania:

1. inhibitory BRAF/MEK → immunoterapia → chemioterapia
2. immunoterapia → inhibitory BRAF/MEK → chemioterapia

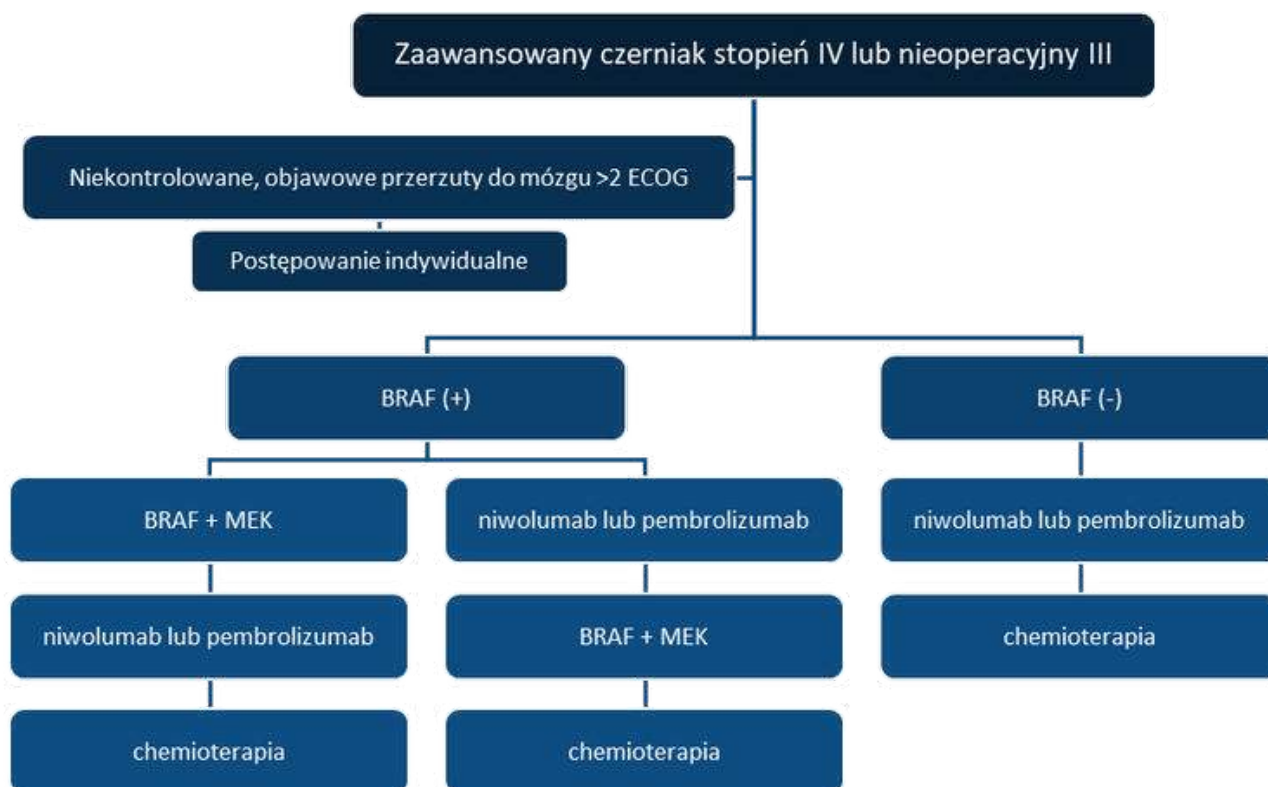
Zgodnie z aktualnymi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku, nie jest określona zalecana sekwencja leczenia. Zastosowanie leczenia skojarzonego inhibitorami BRAF i MEK wiąże się z dużym odsetkiem odpowiedzi (około 70%) i szybką poprawą objawów choroby, z kolei leczenie przeciwciałami anti-PD-1 przynosi mniejsze odsetki odpowiedzi, ale są one w większości długotrwałe.

Celem badania Aya 2017 było określenie wpływu sekwencyjności leczenia pacjentów z czerniakiem z mutacją BRAF na OS, PFS i ORR. Retrospektywna analiza została przeprowadzona w oparciu o przegląd raportów medycznych 25 pacjentów. Najlepszą odpowiedź na leczenie oceniano zgodnie z kryteriami RECIST w wersji 1.1. 16 pacjentów było leczonych sekwencją BRAF/MEK→IT, a 9 odwrotną (IT→BRAF/MEK). W grupie BRAF/MEK→IT 4 pacjentów otrzymywało wemurafenib (w 2 przypadkach

w skorzajeniu z kobimetynibem), 10 dabrafenib (w 4 przypadkach w skojarzeniu z trametynibem), a 2 enkorafenib w monoterapii. W fazie immunoterapii (IT) podawano ipilimumab (13 pacjentów) oraz pembrolizumab (3). W drugiej kohorcie pacjentów w pierwszym etapie badania 8 pacjentów otrzymywało ipilimumab, a 1 niwolumab, natomiast w drugim 5 pacjentów otrzymywało wemurafenib, a 4 dabrafenib (w 1 przypadku w skojarzeniu z trametynibem). Wszyscy pacjenci zmieniali leczenie ze względu na progresję, niezależnie w którym ramieniu rozpoczęli badanie.

12 (75%) i 7 (77,8%) pacjentów osiągnęło obiektywną odpowiedź (ORR) na BRAF/MEK podawany odpowiednio w pierwszym i drugim etapie badania. 2 (22,2%) pacjentów osiągnęło całkowitą odpowiedź (CR) na BRAF/MEK podawany po progresji na IT. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania (BRAF/MEK przed lub po IT) w zakresie ORR i DCR (ang. disease control rate). U żadnego z pacjentów nie nastąpiła odpowiedź po IT w pierwszym etapie, natomiast u 7 nastąpiła obiektywna odpowiedź po podaniu IT w 2. linii leczenia. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic między ramionami badania w zakresie DCR.

W momencie przeprowadzania analizy odnotowano 5 (31,3%) zgonów w grupie BRAF/MEK→IT oraz 4 (44,4%) w grupie IT→BRAF/MEK. Nie osiągnięto mediany OS. Wskaźnik przeżycia w 12 i 24 miesiącu był podobny dla obu sekwencji leczenia i wynosił odpowiednio: 80 vs 89% i 67 vs 51% dla BRAF/MEK→IT i IT→BRAF/MEK. Nie odnotowano różnic między ramionami badania w zakresie



RYSUNEK 8. SCHEMAT LECZENIA SYSTEMOWEGO U CHORYCH NA NIEOPERACYNEGO LUB ZAAWANSOWANEGO CZERNIAKA (W STOPNIU III LUB IV)
 Opracowanie własne na podstawie Rutkowski 2015

OS (p=0,97).

Mediana PFS dla pierwszej terapii w poszczególnych sekwencjach wynosiła 5,6 mies. dla BRAF/MEK->IT oraz 2,7 mies. dla IT->BRAF/MEK (p=0,001). PFS dla 2. linii leczenia wynosił odpowiednio 3,6 i 13,6 mies. dla BRAF/MEK->IT i IT->BRAF/MEK (p=0,01). Nie wykazano statystycznie istotnych różnic w zakresie PFS dla BRAF/MEK podawanych w 1. lub 2. linii leczenia (p=0,081) oraz dla IT podawanych w 1. lub 2. linii leczenia (p=0,160).

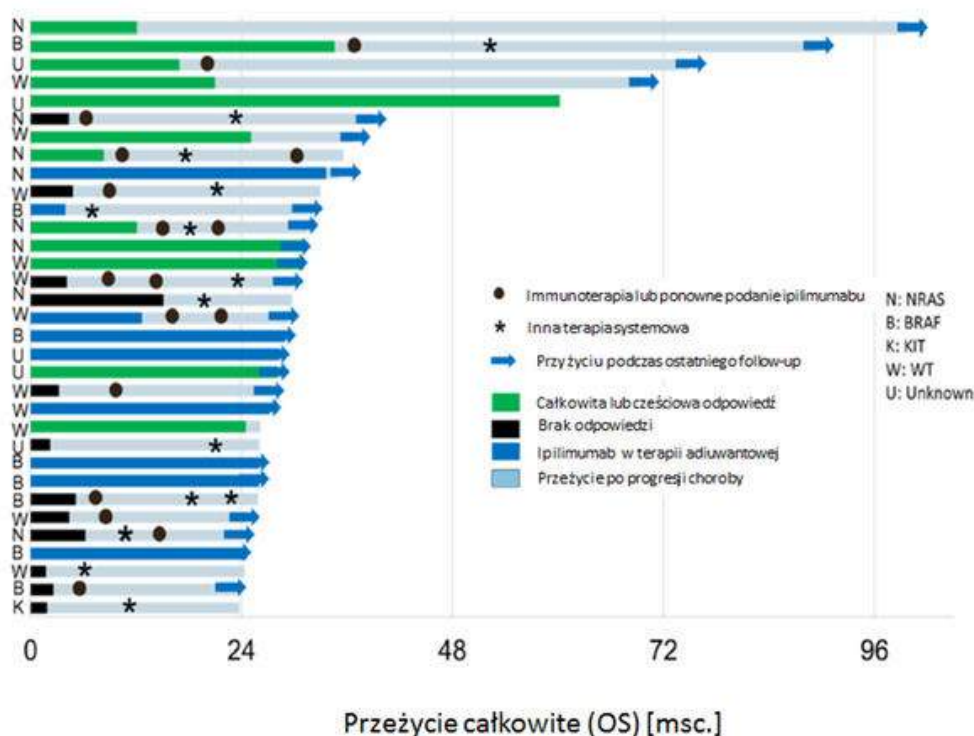
Wyniki badania Aya 2017 wskazują, że przyjęta sekwencja leczenia nie wpływa na długość OS i OS po 12 i 24 miesiącu badania. Autorzy badania zauważają jednak, że konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych, porównujących efektywność poszczególnych sekwencji leczenia.

W ramach pracy Johnson 2015 przeanalizowano wyniki 90 pacjentów leczonych ipilimumabem w latach 2006-2012. 33 pacjentów przeżyło minimum 24 miesiące (3 zostało utraconych w okresie obserwacji, a 54 zmarło przed 24 miesiącem). Spośród 33 pacjentów, większość miała czerniaka w IVc stopniu zaawansowania (52%), a u 22% odnotowano przerzuty do mózgu.

Mimo, że do badania włączono jedynie pacjentów, u których OS wynosił ≥ 24 miesiące, efektywność terapii w tej grupie była zróżnicowana. 17 pacjentów (52%) wymagało dodatkowego leczenia systemowego, a 4 otrzymało ponownie ipilimumab w kolejnej linii leczenia.

Na Wykresie 25 zaznaczono długość OS dla poszczególnych sekwencji leczenia, w zależności od rodzaju zidentyfikowanej mutacji. Najdłuższy OS odnotowano w grupie chorych z mutacją NRAS, u których nastąpiła całkowita lub częściowa odpowiedź na leczenie 1.linii. Z kolei najkrótszy OS wystąpił u chorych z mutacją KIT, którzy nie odpowiedzieli na leczenie 1. linii i którym podawano inną terapię systemową (nie immunoterapię). **Szczególną uwagę należy zwrócić na zastosowanie terapii systemowej po immunoterapii u pacjentów z mutacją NRAS i BRAF, u których nastąpiło znaczne wydłużenie przeżycia całkowitego.**

Efektywność sekwencji leczenia w czerniaku była także przedmiotem badania Johnson 2017. Do retrospektywnej analizy włączono 114 pacjentów ze stwierdzoną mutacją BRAF. Progresja została oceniana zgodnie z kryteriami RECIST, wersja 1.1. Pacjentów podzielono na dwie grupy: BRAF/MEK->IT (n=58) oraz



WYKRES 25. ZALEŻNOŚĆ DŁUGOŚCI PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO OD SEKWENCYJNOŚCI LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO I RODZAJU MUTACJI

Za Johnson 2015 - tłumaczenie własne z języka źródłowego

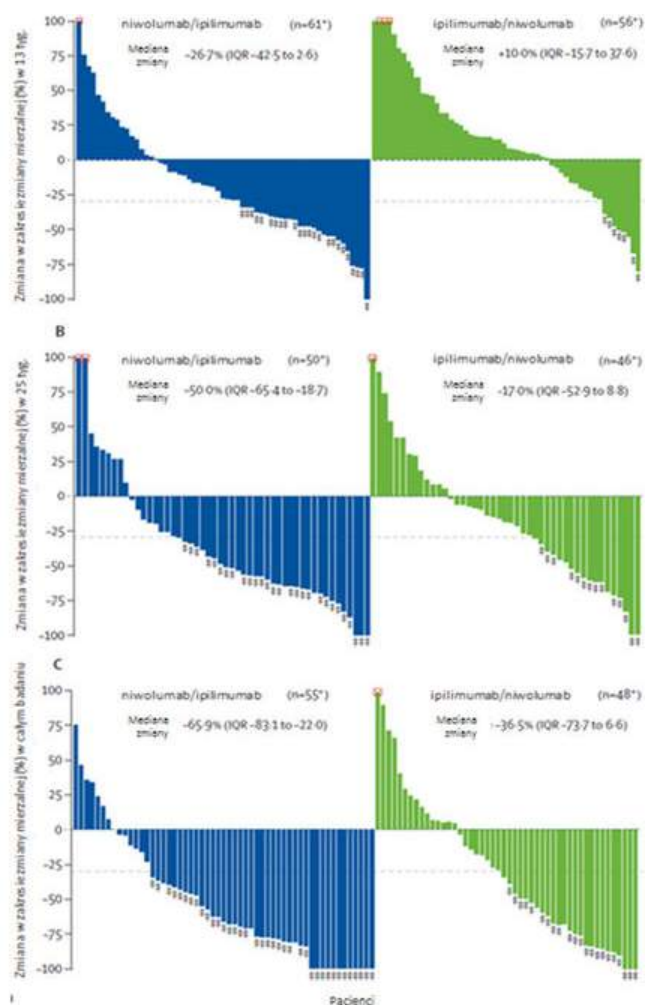
IT->BRAF/MEK (n=56). W ramach immunoterapii pacjenci otrzymywali: pembrolizumab (61%), niwolumab (16%), atezolizumab (5%) i ipilimumab w skojarzeniu z niwolumabem (18%). Natomiast w ramach terapii celowanej stosowano inhibitory BRAF w monoterapii (47%) oraz w skojarzeniu z inhibitorami MEK (53%).

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ramionami badania (IT->BRAF/MEK vs BRAF/MEK->IT) w zakresie mediany OS (27 mies. vs 40,4 mies., $p=0,71$) i PFS (10,6 mies. vs 7,4 mies., $p=0,1$) dla 1. linii leczenia. U pacjentów, u których nie nastąpiła progresja po immunoterapii nie osiągnięto mediany OS. Natomiast u pacjentów po progresji, u których zastosowano w kolejnej linii BRAF/MEK mediana OS wyniosła 14,5 mies. w porównaniu do 40,3 mies. w grupie BRAF/MEK->IT.

Autorzy badania konkludują, że zarówno terapia celowana, jak i immunoterapia mogą być efektywne klinicznie, tak w 1. jak i w 2. linii leczenia. Zrozumienie mechanizmów oporności na leczenie i wybór optymalnej sekwencji terapii wymaga dalszych badań.

Celem randomizowanego, niezaślepionego, badania II fazy CheckMate 064 (Weber 2016) była ocena efektywności terapii sekwencyjnej niwolumab/ipilimumab (NIW/IPI) w porównaniu do odwrotnej sekwencji leczenia - ipilimumab/niwolumab (IPI/NIW) u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem skóry. Pacjenci zostali zrandomizowani w stosunku 1:1 do leczenia NIW/IPI (n=70, interwencji poddano 68 pacjentów) lub IPI/NIW (n=70). Chorzy z grupy NIW/IPI otrzymywali w pierwszej fazie badania (1-13 tydzień) NIW w dawce 3mg/kg w 60-minutowym wlewie dożylnym, co 2 tygodnie, aż do 6 dawek, a następnie w drugiej fazie badania (13-25 tydzień) otrzymywali IPI w dawce 3mg/kg w 90-minutowym wlewie dożylnym, co 3 tygodnie, aż do 4 dawek. Pacjenci z grupy IPI/NIW otrzymywali leki w takim samym dawkowaniu, jak grupa NIW/IPI, ale w odwrotnej sekwencji. Okres pomiędzy zamianą jednej terapii na drugą wynosił 2 tygodnie dla grupy NIW/IPI oraz 3 tygodnie dla grupy IPI/NIW. Pacjenci, którzy ukończyli drugą fazę badania i odnieśli korzyść kliniczną, mogli kontynuować leczenie NIW (3mg/kg co 2 tygodnie) aż do 2 lat lub dłużej, jeśli nie wystąpiła u nich progresja, nieakceptowalne działania niepożądane lub wycofanie zgody na udział w badaniu.

Odsetek pacjentów, u których osiągnięto odpowiedź na leczenie w 13 tygodniu od rozpoczęcia badania był wyższy w grupie NIW/IPI niż w grupie IPI/NIW (35% vs 10%). Podobnie w grupie NIW/IPI odnotowano wyższy odsetek chorych z potwierdzoną odpowiedzią na leczenie w porównaniu do ramienia IPI/NIW (41% [95%CI: 29,4; 53,8] vs 20% [95%CI: 11,4; 31,3]). Mediana czasu trwania odpowiedzi nie została osiągnięta w żadnej z badanych grup. Po 13 tygodniach trwania terapii, progresja choroby została stwierdzona u 38% pacjentów z ramienia NIW/IPI (95%CI: 26,7; 50,8) oraz u 61% z ramienia IPI/NIW (95%CI: 49,0; 72,8). Po 25 tygodniach, odsetek pacjentów z progresją choroby w grupie NIW/IPI nie zmienił się, natomiast w grupie IPI/NIW spadł do 60%. Na Wykresie 26 przedstawiono zmiany w zakresie zmiany mierzalnej w 13 i 25 tygodniu badania oraz dla najlepszej zmiany podczas całego okresu obserwacji.

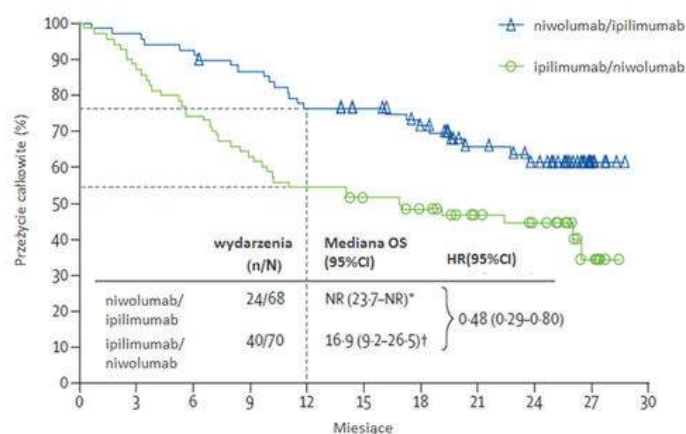


WYKRES 26. ZALEŻNOŚĆ DŁUGOŚCI PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO OD SEKWENCYJNOŚCI LECZENIA PRZECIWNOWOTWOROWEGO I RODZAJU MUTACJI

Za Weber 2016 - tłumaczenie własne z języka źródłowego

Po upływie mediany okresu obserwacji w grupie NIW/IPI (19,8 mies.) nie osiągnięto mediany OS (95%CI: 23,7; nie osiągnięto), natomiast po upływie mediany okresu obserwacji w grupie IPI/NIW (14,7 mies.), mediana OS wyniosła 16,9 mies. (95%CI: 9,2; 26,5). **OS dla 12 miesięcy był wyższy w ramieniu NIW/IPI niż w ramieniu IPI/NIW (76% [95%CI: 64; 86] vs 54% [95%CI: 42; 65]).** Wyniki w zakresie OS przedstawiono na Wykresie 27.

Leczenie zaawansowanego czerniaka skóry w schemacie NIW/IPI charakteryzuje się wyższą efektywnością kliniczną w porównaniu do schematu IPI/NIW. Jednak należy zaznaczyć, że w grupie pacjentów przyjmujących NIW/IPI odnotowano większą częstotliwość działań niepożądanych. Jak zauważają autorzy badania Weber 2016, konieczne są dane z dłuższego okresu obserwacji (nie osiągnięto mediany OS w grupie NIW/IPI) oraz kolejne badania prospektywne porównujące te schematy leczenia.



WYKRES 27. WYNIKI W ZAKRESIE OS DLA PORÓWNIANIA NIW/IPI VS IPI/NIW

Za Weber 2016 - tłumaczenie własne z języka źródłowego

Punkty końcowe w badaniach klinicznych i analizach wchodzących w skład raportów HTA

W ramach przeglądu systematycznego Johnson 2015 określono, które punkty końcowe są wykorzystywane w badaniach klinicznych przeprowadzonych z udziałem populacji pacjentów z czerniakiem, niedrobnokomórkowym rakiem płuca (ang. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) oraz rakiem nerki (RCC, ang. *renal cell carcinoma*). Przegląd obejmował okres od 1 stycznia 2007 r. do 31 grudnia 2012 r. W ramach przeglądu odnaleziono 2 951 publikacji, z których do ostatecznej analizy zakwalifikowano

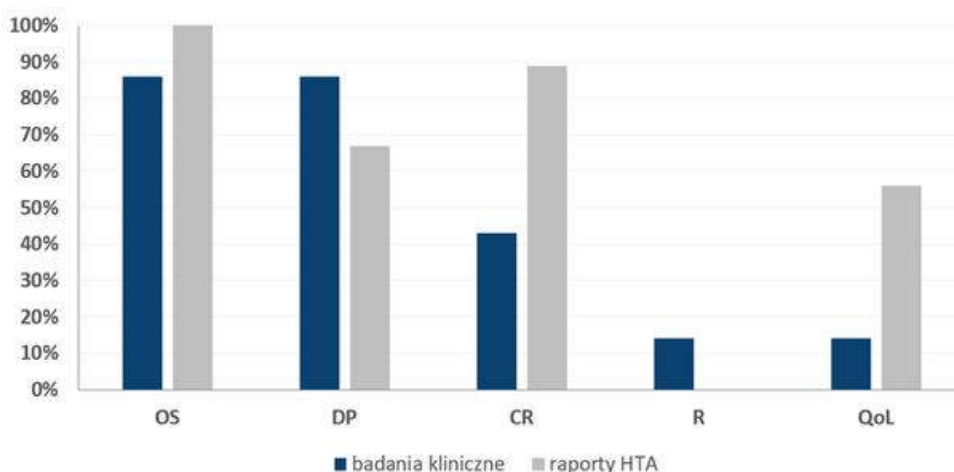
ostatecznie 146 (92 badania kliniczne oraz 54 raporty HTA).

Do najczęściej raportowanych punktów końcowych należały RR, DFS, PFS, mediana OS, częstość nawrotów oraz jakość życia. Grupa punktów końcowych oceniających odpowiedź kliniczną była najbardziej heterogenna, a do najczęściej ocenianych punktów końcowych należały w niej RR oraz ORR. Grupa punktów końcowych związanych z progresją choroby była bardziej homogenna i oceniano w niej m.in. PFS, DFS, przeżycie wolne od nawrotu choroby oraz TTP. W grupie punktów końcowych dotyczących przeżycia oceniano medianę OS oraz OS. Przedstawiono punkty końcowe ocenione w analizach wchodzących w skład raportów HTA oraz w badaniach klinicznych będących podstawą rejestracji leków w poszczególnych typach nowotworów (czerniak, NSCLC, RCC). W aneksie analizy zestawiono punkty końcowe poddane analizie w raportach HTA.

Autorzy publikacji zauważają, że dotychczas najczęściej stosowane punkty końcowe, takie jak OS, PFS i RR mogą być niewystarczające przy ocenie nowych terapii, charakteryzujących się innym mechanizmem działania. Jako przykład podają immunoterapię, która może znacząco wydłużać przeżycie pacjenta, prawdopodobnie dzięki tworzeniu trwałej odpowiedzi immunologicznej, bez widocznej nagłej zmiany wielkości guza. Sugerowane punkty końcowe w immunoterapii obejmują: średnie OS, wskaźnik wyleczeń (ang. cure fraction), współczynnik OS w punktach czasowych.

Decyzje FDA i EMA wskazują, że dodatkowe punkty końcowe są uwzględniane w procesie rejestracji, jeśli lepiej oddają charakter danej terapii. Natomiast dla agencji HTA, przy podejmowaniu decyzji refundacyjnych, takie miary efektywności mogą okazać się niewystarczające.

Poniżej zestawiono punkty końcowe stosowane w czerniaku w dokumentacji klinicznej oraz w dokumentacji HTA.



WYKRES 28. PUNKTY KOŃCOWE STOSOWANE W CZERNIAKU W DOKUMENTACJI KLINICZNEJ ORAZ W DOKUMENTACJI HTA

Opracowanie własne na podstawie Johnson 2015

OS – przeżycie całkowite, DP – progresja choroby, CR – odpowiedź kliniczna, R – wyzdrowienie, QoL – jakość życia

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. W wyniku analizy Flaherty 2014 wykazano silną korelację między PFS i OS, niezależnie od badanej interwencji oraz zaobserwowano istotną redukcję korelacji PFS i OS wraz z wydłużeniem okresu obserwacji oraz wzrostem liczby pacjentów, którzy byli poddawani cross-over do ramienia eksperymentalnego po progresji choroby.
2. Jak wskazują autorzy przeglądu Flaherty 2014 PFS koreluje z OS w przypadku leczenia innego niż immunoterapia.
3. W przeciwieństwie do OS, PFS nie podlega zakłóceniom związanym z kolejnymi liniami leczenia po progresji i może dostarczać na tym etapie leczenia najlepszych dowodów na efektywność kliniczną terapii.
4. PFS obejmuje wszystkich pacjentów, którzy odnieśli korzyść kliniczną, włączając także tych niespełniających kryteriów odpowiedzi na leczenie (RECIST lub kryteria immunologiczne), ale u których nastąpiło wydłużenie okresu stabilizacji choroby.
5. PFS jest wskaźnikiem czasu wolnego od progresji i zgonu, ale również czasu wolnego od konieczności zmiany terapii przeciwnowotworowej, które są najbardziej wartościowymi klinicznie punktami końcowymi w terapii pacjentów z zaawansowanym nowotworem.
6. Mediana PFS podczas fazy rechallenge wyniosła 4,9 mies. (95% CI: 3,6; 6,2), natomiast podczas wcześniejszego leczenia inhibitorem BRAF (z lub bez inhibitora MEK) wyniosła 6,9 mies. (95% CI: 4,8; 9,1). Nie wykazano korelacji pomiędzy czasem trwania przerwy w leczeniu inhibitorami BRAF/MEK a PFS. Mediana OS nie została osiągnięta. (Schreuer 2017)
7. Wyniki analizy Petrelli 2016 wskazują na niską korelację PFS i OS, korelacja pomiędzy rocznym OS a medianą OS została natomiast określona jak bardzo silna. Podobnie zależność pomiędzy 2-letnim OS i medianą OS określono jako silną.
8. Analiza danych przeżycia wykazała bardzo silną relację pomiędzy 1-letnim OS i medianą OS oraz bardzo słabą korelację między PFS i medianą OS w badaniach z zastosowaniem immunoterapii nakierowanej przeciw CTLA-4.
9. Autorzy publikacji Petrelli 2016 konkludują, że 1-letnie OS jest właściwym pierwszorzędowym punktem końcowych w RCTs dla przerzutowego czerniaka.
10. OS w predefiniowanych punktach czasowych jest obiektywny, prosty do uchwycenia i mniej wymagający technicznie.
11. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w czerniaku, nie jest określona rekomendowana sekwencja leczenia.
12. Wyniki badania Aya 2017 wskazują, że przyjęta sekwencja leczenia nie wpływa na długość OS ani OS po 12 i 24 miesiącu badania. Autorzy zauważają jednak, że konieczne jest przeprowadzenie prospektywnych badań klinicznych, porównujących efektywność poszczególnych sekwencji leczenia.
13. Autorzy badania Johnson 2017 konkludują, że zarówno terapia celowana, jak i immunoterapia mogą być efektywne klinicznie, tak w 1. jak i w 2. linii leczenia. Zrozumienie mechanizmów oporności na leczenie i wybór optymalnej sekwencji terapii wymaga dalszych badań.
14. Jak wskazują autorzy publikacji Queirolo 2017, w badaniach III fazy u pacjentów z zaawansowanym czerniakiem i obecnością mutacji BRAF leczonych terapią skojarzoną inhibitorami BRAF+MEK wykazano najwyższe odsetki odpowiedzi na leczenie (ok.70%). Jednak należy zaznaczyć, że u części pacjentów dochodzi do wytworzenia oporności na leczenie, które ogranicza czas trwania odpowiedzi i tylko u 20% pacjentów nie dojdzie do progresji choroby w ciągu 3 lat. [223]

1. Jankins-Hopkins J. Malignant melanoma: molecular cytogenetics and their implications in clinical medicine. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2010, 63: 329–332.
2. Kosela H., Switaj T., Rutkowski P. Zastosowanie inhibitorów BRAF i MEK w terapii zaawansowanego czerniaka, *Onkologia w Praktyce Klinicznej* 2011, 7(5): 246–253.
3. Miller J.A., Mihm C.M. Melanoma, mechanisms of disease., *N. Engl. J. Med.* 2006, 355: 51–65.
4. Shepherd C., Puzanov I., Sosman J. B-RAF Inhibitors: an evolving role in therapy of malignant melanoma. *Curr. Oncol. Rep.* 2010, 12: 146–152.
5. Petrella T., Ernst S., Spatz A., et al., *Canadian Perspective on the Clinical Management of Metastatic Melanoma, New Evidence in Oncology* 2012, September.
6. Charakterystyka produktu leczniczego Zelboraf (wemurafenib)
7. Charakterystyka produktu leczniczego Tafinlar (dabrafenib)
8. Charakterystyka produktu leczniczego Mekinist (trametinib)
9. Charakterystyka produktu leczniczego Cotellic (kobimetynib)
10. Chu E.Y. *Update on therapy for metastatic melanoma, AAD Annual Meeting, Orlando 2017.*
11. Rutkowski P. *Spotkanie po ASCO 2015; Gdańsk, 26–27 czerwca 2015 r.*
12. Omholt K., Karsberg S., Platz A., Kanter L., Ringborg U., Hansson J.: Screening of N-ras codon 61 mutations in paired primary and metastatic cutaneous melanomas: mutations occur early and persist throughout tumor progression. *Clin Cancer Res* 2002, 8, 3468–3474.
13. Jiveskog S., Ragnarsson-Olding B., Platz A., Ringborg U.: N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of humans but rare in mucosal membranes or unexposed skin. *J Invest Dermatol* 1998, 111, 757-761.
14. Charakterystyka produktu leczniczego Yervoy (ipilimumab)
15. Charakterystyka produktu leczniczego Opdivo (nivolumab)
16. Charakterystyka produktu leczniczego Keytruda (pembrolizumab)
17. Dummer R., Hauschild N., Lindenblatt G., et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology* 2015, 26(5):126-132.
18. Ribas. A, Hersey P., Middleton M., et al. New Challenges in Endpoints for Drug Development in Advanced Melanoma, *Clin Cancer Res* 2012, 18(2):336-341.
19. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J., et al. Results of COLUMBUS Part 2: A Phase 3 Trial of Encorafenib Plus Binimetinib Versus Encorafenib in BRAF-Mutant Melanoma, *ESMO Congress* 2017, Madryt.
20. Curriel-Lewandrowski C., Kim C.C., Swetter S.M., et al. Survival Is Not the Only Valuable End Point in Melanoma Screening, *Journal of Investigative Dermatology* 2012, 132:1332-1337.
21. Queirolo P., Spagnolo F. BRAF plus MEK-targeted drugs: a new standard of treatment for BRAF mutant advanced melanoma, *Cancer Metastatic Rev* 2017, 36(1):35-42.
22. Ascierto P.A., McArthur G.A., Dréno B., et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAFV600-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, doubleblind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2016, 17(9):1248–1260.
23. Long G.V., Stroyakovski, D., Gogas H., et al. Dabrafenib and trametinib versus dabrafenib and placebo for Val600 BRAF-mutant melanoma: a multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial, *The Lancet* 2015, 386(9992):444–451.
24. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib, *The New England Journal of Medicine* 2014, 372(1):30–39.
25. McArthur G.A., Dréno B., Atkinson V., et al. Efficacy of long-term cobimetinib + vemurafenib in advanced brafv600-mutated melanoma: 3-year follow-up of coBRIM (Phase 3) and 4-year follow-up of BRIM7 (Phase 1b), *Society for Melanoma Research* 2016 Congress.
26. Flaherty K., Davies M.A., Grob J.J., et al. Genomic analysis and 3-y efficacy and safety update of COMBI-d: a phase 3 study of dabrafenib (D) + trametinib (T) vs D monotherapy in patients (pts) with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma, *J Clin Oncol* 2016, 34(suppl):abstr 9502).
27. Robert C., Karaszewska B., Schachter J., et al. Three-year estimate of overall survival in COMBI-v, a randomized phase 3 study evaluating first-line dabrafenib + trametinib in patients with unresectable or metastatic BRAF V600E/K-mutant cutaneous melanoma, *Annals of Oncology* 2016, 27(Supplement 6):552–587.
28. Grimaldi A.M., Simeone E., Festino L., et al. MEK Inhibitors in the Treatment of Metastatic Melanoma and Solid Tumors, *Am J Clin Dermatol* 2017, May 23.
29. Dummer R., Schadendorf D., Ascierto P.A., et al. Results of NEMO: a phase III trial of binimetinib (BINI) vs dacarbazine (DTIC) in NRAS-mutant cutaneous melanoma, *J Clin Oncol* 2016, 34(Suppl), Abst. 9500.
30. Kim K.B. PFS as a surrogate for overall survival in metastatic melanoma, *The Lancet Oncology* 2014, 15:246-247.
31. Ascierto P.A., Long G.V. Progression-free survival landmark analysis: a critical endpoint in melanoma clinical trials, *Lancet Oncol* 2016, 17(8):1037-1039.
32. Welsh S.J., Rizos H., Scolyer R.A., et al. Resistance to combination BRAF and MEK inhibition in metastatic melanoma: where to next?, *Eur J Cancer* 2016, 62:76-85.
33. Yu H.A., Arcila M.E., Rehkman N., et al. Analysis of tumor specimens at the time of acquired resistance to EGFR-TKI therapy in 155 patients with EGFR-mutant lung cancers, *Clin Cancer Res* 2013, 19:2240-2247.
34. Soverini S., Colarossi S., Gnani A., et al. Contribution of ABL kinase domain mutations to imatinib resistance in different subsets of Philadelphia-positive patients: by the GINEMA Working Party on Chronic Myeloid Leukemia, *Clin Cancer Res* 2006, 12:7374–7379.
35. Johnson D.B., Menzies A.M., Zimmer L., et al. Acquired BRAF inhibitor resistance: a multicenter meta-analysis of the spectrum and frequencies, clinical behavior, and phenotypic associations of resistance mechanisms, *Eur J Cancer* 2015, 51:2792-2799.
36. Sun C., Wang L., Huang S., et al. Reversible and adaptive resistance to BRAF(V600E) inhibition in melanoma, *Nature* 2014, 508:118-122.
37. Schreuer M., Jansen Y., Planken S., et al. Combination of dabrafenib plus trametinib for BRAF and MEK inhibitor pretreated patients with advanced BRAFV600-mutant melanoma: an open-label, single arm, dual-centre, phase 2 clinical trial, *Lancet Oncol* 2017, 18(4):464-472.
38. Flaherty K.T., Hennis M., Lee S.J., et al. Surrogate endpoints for overall survival in metastatic melanoma: a meta-analysis of randomized controlled trials, *Lancet Oncol* 2014, (15):297-304.
39. Robert C., Thomas L., Bondarenko I., et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma, *N Engl J Med* 2011, 364:2517-2526.
40. Petrelli F., Coiu A., Cabiddu M., et al. Early analysis of surrogate endpoints for metastatic melanoma in immune checkpoint inhibitor trials, *Medicine* 2016, (95):26.
41. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma, *N Engl J Med* 2015, 373:23-24.
42. Postow M.A., Chesney J., Pavlick A.C., et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma, *N Engl J Med* 2015, 372:2006-2017.
43. Rutkowski P., Wysocki P.J., Nasierowska-Guttmejer A., et al. Cutaneous melanoma – diagnostic and therapeutic guidelines in 2016, *Oncol Clin Pract* 2015, (11):216–231.
44. Aya F., Fernandez-Martinez A., Gaba L., et al. Sequential treatment with immunotherapy and BRAF inhibitors in BRAF-mutant advanced melanoma, *Clin Transl Oncol* 2017, 19(1):119-124.
45. Johnson D.B., Friedman D.L., Berry E., et al. Survivorship in immune therapy: assessing chronic immune toxicities, health outcomes, and functional status among long-term ipilimumab survivors at a single referral center, *Cancer Immunol Res* 2015, 3(5):464-469.
46. Johnson D.B., Pestasides E.P., Feld E., et al. Sequencing treatment in BRAF V600 mutant melanoma: anti-PD-1 before and after BRAF inhibition, *J Immunother* 2017, 40(1):31-35.
47. Weber J.S., Gibney G., Sullivan R.J., et al. Sequential administration of nivolumab and ipilimumab with a planned switch in patients with advanced melanoma (CheckMate 064): an open-label, randomized, phase 2 trial, *Lancet Oncol* 2016, 17(7):943-955.
48. Johnson P., Greiner W., Al-Dakkak I., et al. Which Metrics Are Appropriate to Describe the Value of New Cancer Therapies? *Hindawi* 2015.



RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

2020

5.1.3. Rak pęcherza moczowego

Charakterystyka choroby

Rak pęcherza moczowego (RPM) rozwija się najczęściej z komórek nabłonka przejściowego (urotelialnego) wyścielających wnętrze pęcherza moczowego i drogi moczowe. Rak urotelialny (UC, ang. *urethral cancer*) jest najczęstszym typem raka pęcherza moczowego (ok. 90% wszystkich rozpoznań). Jest to tzw. rak przejściowokomórkowy (TCC, ang. *transitional cell carcinoma*). Inne typy histologiczne – rak płaskonabłonkowy, niezróżnicowany i gruczolowy – występują zdecydowanie rzadziej i mają mniejsze znaczenie kliniczne.

Do potwierdzonych nieprawidłowości genetycznych związanych z występowaniem UC zalicza się między innymi ekspresję protoonkogenów RAS i MYC, onkogenów związanych z receptorem naskórkowego czynnika wzrostu i mutacje niektórych genów supresorowych (RB1, TP53).

Nierzadko spotyka się nowotwory nabłonkowe pęcherza moczowego o mieszanym pochodzeniu histologicznym, jak na przykład rak przejściowokomórkowy z różnicowaniem płaskonabłonkowym.

Rak pęcherza moczowego zajmuje piąte miejsce u mężczyzn i czternaste u kobiet pod względem częstości rozpoznań nowotworów złośliwych w Europie. Zaliczany jest do najczęściej występujących chorób nowotworowych w populacji osób w wieku starszym, szczególnie między 60. a 80. rokiem życia. Każdego roku na świecie rejestruje się ok. 151 tys. nowych zachorowań na raka pęcherza moczowego oraz ponad 52 tys. zgonów z tej przyczyny. W Polsce nowotwór rozpoznawany jest u ponad 6 tysięcy osób rocznie.

Według danych z bazy NFZ (2014-2018 r.) liczba pacjentów z rozpoznaniem C.67 (rak pęcherza moczowego) rośnie średnio o 4 % z roku na rok. Szczegółowe dane zamieszczono w tabeli poniżej.

TABELA 61. LICZBA PACJENTÓW POWYŻEJ 18. ROKU ŻYCIA Z ROZPOZNIANIEM C.67 WG ICD-10

2014	2015	2016	2017	2018
52 351	54 523	56 882	58 883	61 143

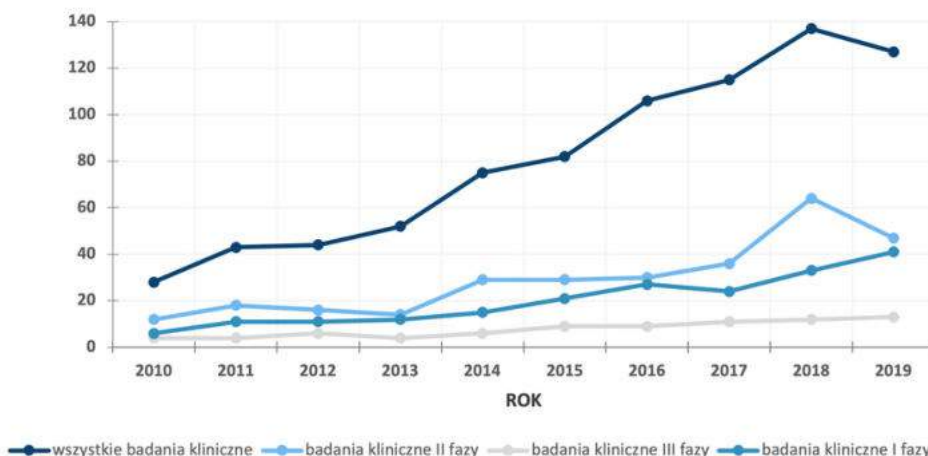
Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu rak pęcherza moczowego

W celu określenia charakterystyki badań prowadzonych we wskazaniu rak pęcherza moczowego dokonano analizy punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach klinicznych [17] zarejestrowanych na clinicaltrials.gov od 2010 roku.

Odnaleziono 809 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (analizowany przedział czasu: 2010-2019), z czego badania pierwszej fazy stanowiły 25%, II fazy – 35%, a III fazy – 10%.

Wykres 29 przedstawia liczbę badań prowadzonych w kolejnych latach wraz z uwzględnieniem poszczególnych faz badań.

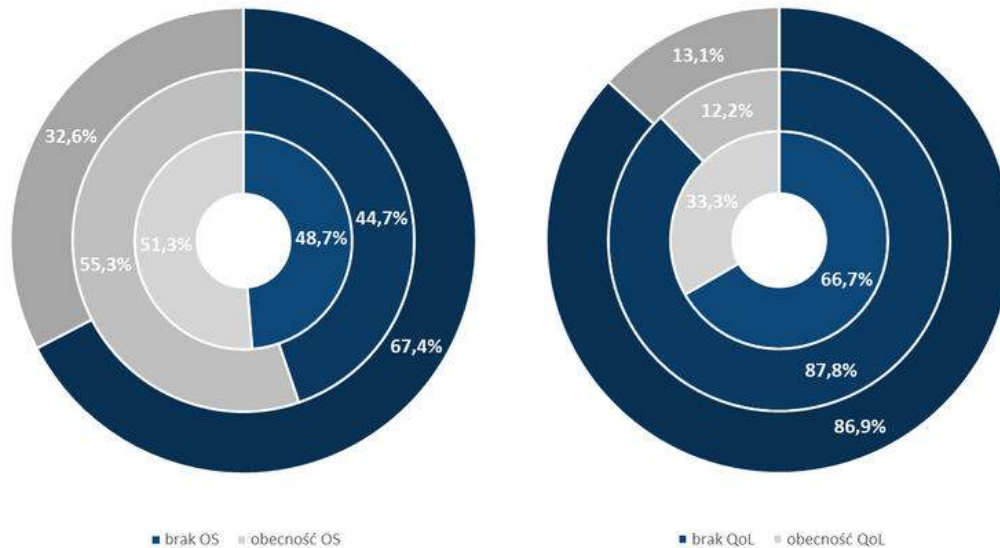
Na Wykresie 30 przedstawiono analizę odsetków badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu rak pęcherza moczowego raportujących klinicznie istotne punkty końcowe: OS oraz QoL (analiza z uwzględnieniem podziału na fazy badań).



WYKRES 29. LICZBA WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH WRAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II, III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

[17] Baza clinicaltrials.gov nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.



WYKRES 30. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W RAKU PĘCHERZA MOCZOWEGO RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Ocena przeżycia całkowitego prowadzona była w 264 badaniach, co stanowiło 33% wszystkich badań. W przypadku 67% badań klinicznych III fazy nie uwzględniono oceny OS. QoL raportowano jedynie w 13% wszystkich badań (12% badań II fazy i 33% badań fazy III).

Szczegółowa analiza wykorzystania punktów końcowych w badaniach klinicznych prowadzonych w raku pęcherza moczowego uwzględnia odsetki poszczególnych punktów końcowych w porównaniu do wszystkich badań klinicznych w tym wskazaniu oraz rozkład procentowy badań klinicznych raportujących poszczególne punktu końcowe przy jednoczesnym braku raportowania OS. (Wykres 31)

W analizie uwzględniono najczęściej raportowane punkty końcowe (występujące co najmniej 10 razy): OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, CR, PR, DOR oraz pCR.

Najczęściej wykorzystywanym punktem końcowym we wskazaniu rak pęcherza moczowego jest OS, który stosuje się w 33% badań. Bardzo często stosuje się parametr PFS, który wykorzystywany jest średnio w 29% badań.

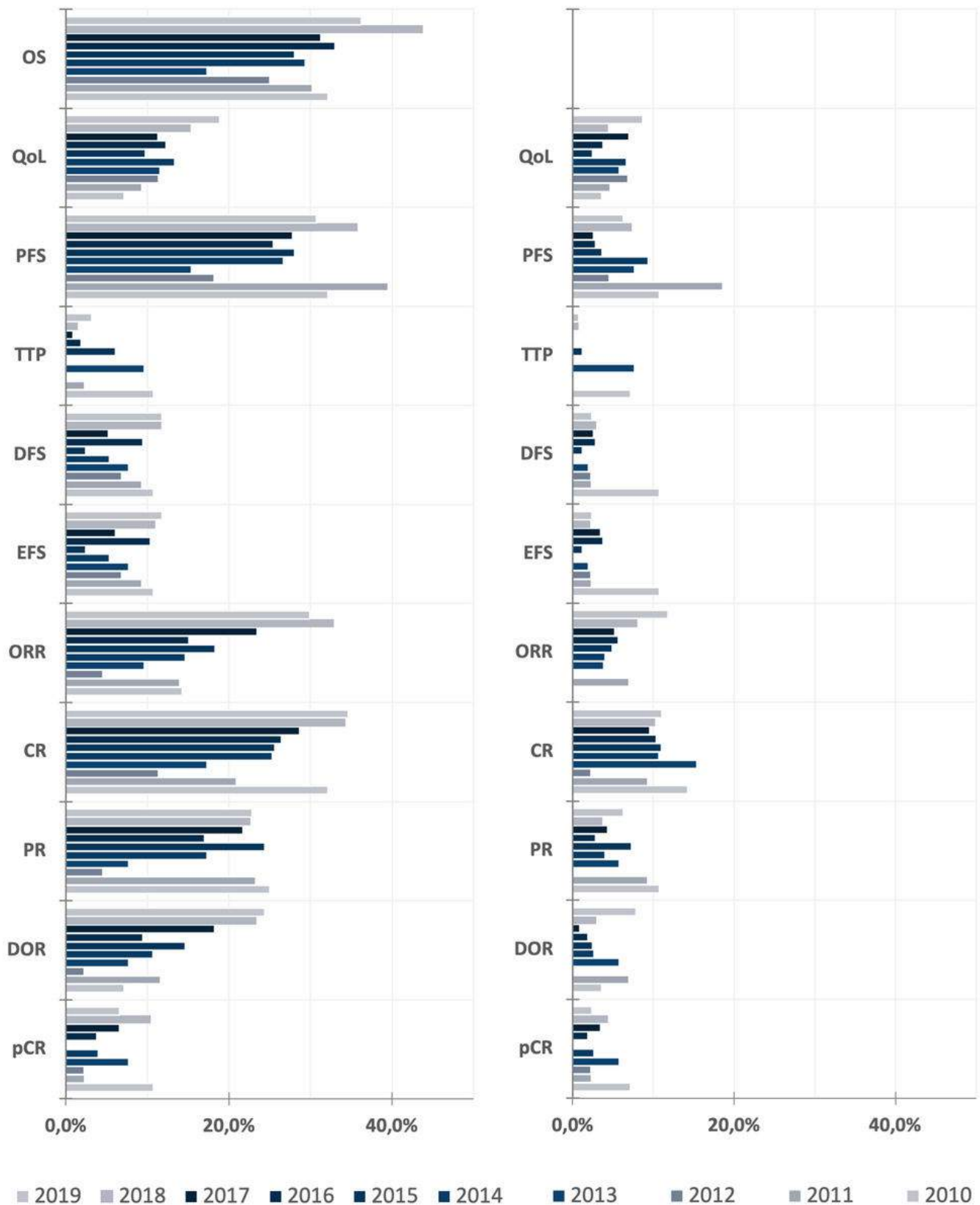
Odnotowano niewielki odsetek badań wykorzystujących analizowane punkty końcowe przy jednoczesnym braku analizy przeżycia całkowitego. **Najczęściej uwzględnianymi parametrami w badaniach nieraportujących OS są: CR (10%), PFS (średnio 6%), QoL (5%) i ORR (6%) przy czym należy odnotować**

wzrost wykorzystania parametru ORR w ostatnich latach.

Wykres 32 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego stosowanych w UC .

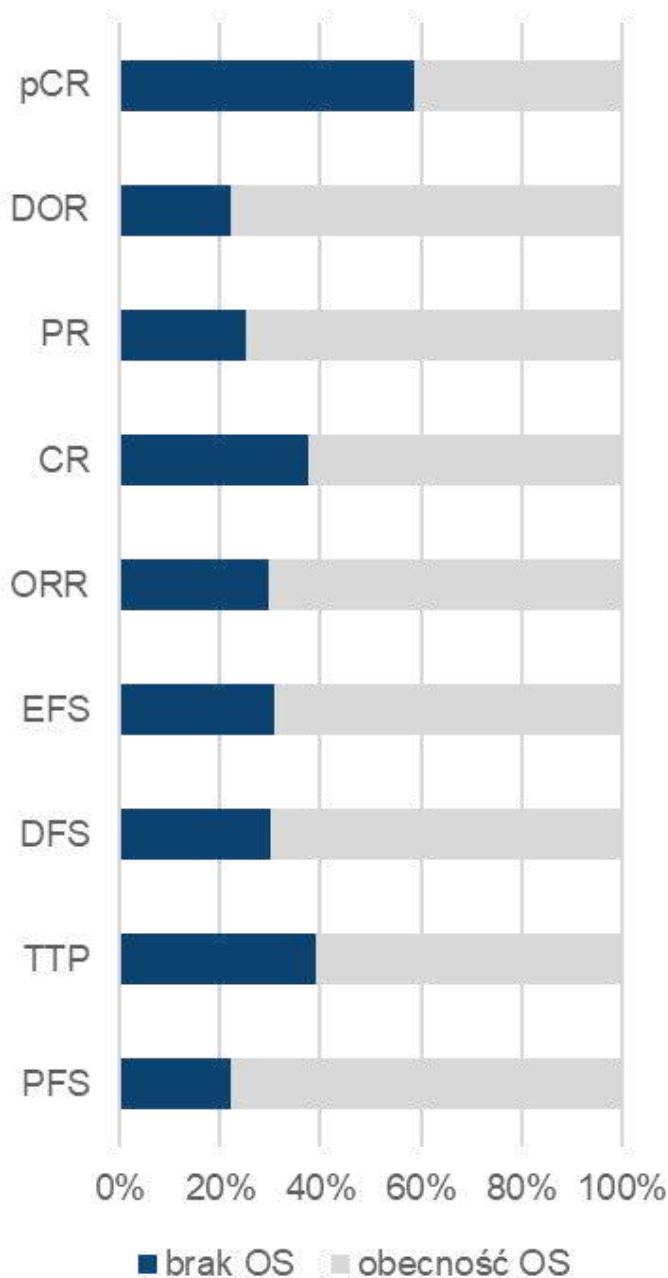
Z uwagi na charakter choroby, która najczęściej opiera się na zabiegach chirurgicznych przeprowadzono ponowną analizę punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach klinicznych w przerzutowym raku pęcherza. (Wykres 33).

Najczęściej wykorzystywanymi punktami końcowymi są PFS, OS, ORR, CR, PR oraz DOR.



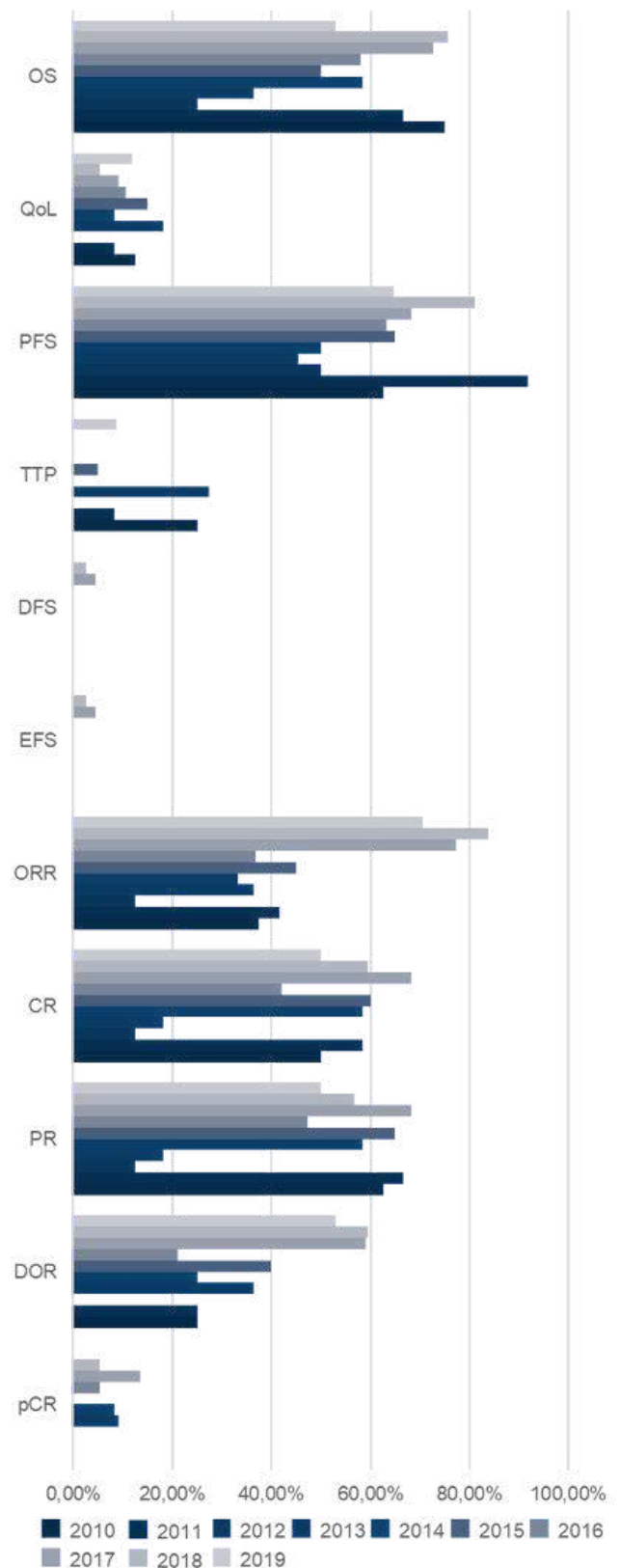
WYKRES 31. ODSETKI BADAŃ SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ KLINICZNYCH NA PRZESTRZENI LAT WE WSKAZANIU RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO: A) RAPORTUJĄCE POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCE POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 32. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA OS W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 33. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE NA PRZESTRZENI LAT W PODGRUPIE ZAAWANSOWANY/PRZERZUTOWY RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Leczenie raka pęcherza moczowego

Większość wykrywanych przypadków raka pęcherza moczowego w Polsce jest w stanie zaawansowanym, a ponad 30% z nich wymaga agresywnego leczenia, tj. usunięcia pęcherza moczowego (radykalna cystektomia).

Odsetki nawrotów raka pęcherza moczowego należą do wysokich – szacuje się, że u około 78% pacjentów dojdzie do nawrotu nowotworu w ciągu pięciu lat od leczenia operacyjnego. Interwał przeżycia pacjentów z rozpoznany rakiem pęcherza moczowego pozostaje zróżnicowany ze względu na stadium choroby, typ nowotworu oraz czas, w którym nastąpiła diagnoza. Wskaźniki przeżyć pięcioletnich (ang. five years survival) w przypadku raka pęcherza moczowego w IV stadium wynoszą 15%.

Najczęstszym objawem jest bezbolesny krwimocz czasami z obecnością w moczu skrzepów krwi. Do rzadziej stwierdzanych objawów zalicza się częste oddawanie moczu, ból, pieczenie podczas oddawania moczu, tzw. parcia naglące, uczucie niepełnego opróżnienia pęcherza moczowego.

Powyższe objawy nie są specyficzne dla raka pęcherza moczowego i mogą towarzyszyć innym, częściej występującym chorobom dróg moczowych (np. infekcja, kamica pęcherza moczowego). U osób z zaawansowanym rakiem pęcherza moczowego mogą wystąpić objawy związane z miejscowym postępowaniem choroby (np. ból w podbrzuszu, trudności w oddawaniu moczu i stolca, bóle okolicy lędźwiowej, bezmocz) oraz przerzutami odległymi (np. bóle kostne).

Diagnostyka raka pęcherza moczowego ma na celu rozpoznanie oraz ocenę stopnia zaawansowania nowotworu i składa się z następujących elementów: wywiad, badanie fizykalne (w tym badanie dwuręczne per rectum /per vaginam), diagnostyka obrazowa: USG jamy brzusznej, urografia, tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, scyntygrafia kości, RTG klatki piersiowej, cystoskopia (wziernikowanie pęcherza), biopsja zmiany nowotworowej z badaniem histopatologicznym oraz badania laboratoryjne: badanie cytologiczne osadu moczu oraz badanie markerów nowotworowych.

Metodą decydującą o ostatecznym potwierdzeniu obecności komórek nowotworowych, a także umożliwiającą ocenę stopnia miejscowego zaawansowania nowotworu i zróżnicowania histologicznego guza jest przezcewkowa elektroresekcja guza pęcherza moczowego (TURBT, ang. *Transurethral Resection of Bladder Tumor*) z następowym badaniem histologicznym uzyskanego materiału tkankowego. W praktyce klinicznej metoda TURBT stanowi standard postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w raku pęcherza moczowego. Wybór leczenia zależy od lokalizacji raka. W przypadku raka nienaciekającego warstwy mięśniowej pęcherza TURBT stanowi zasadniczy sposób postępowania. Leczenie adiuwantowe jest wskazane jeżeli ryzyko nawrotu bądź progresji jest duże. W przypadku dużego ryzyka niepowodzenia leczenia należy rozważyć powtórne wykonanie TURBT: przed lub po terapii dopęcherzowej. Jeśli stwierdza się cechy bardzo wysokiego ryzyka (liczne guzy T1 G3 oraz towarzyszące zmiany in situ [TIS] lub zwiększona głębokość naciekania), można rozważyć cystektomię. W przypadku TIS lub guzów T1 G3 (high grade) i niepowodzenia terapii prątkami Calmette'a i Guerina (*Bacillus Calmette-Guérin* – BCG), z uwagi na duże ryzyko progresji należy rozważyć cystektomię.

W przypadku chorych z nowotworem naciekającym warstwy mięśniowej pęcherza zasadniczy sposób leczenia stanowi cystektomia radykalna (RC) z rozległą limfadenektomią miedniczną. U pacjentów niekwalifikujących się do cystektomii uzasadnioną alternatywą w tej grupie chorych może być leczenie chirurgiczne oszczędzające pęcherz, uzupełnione chemioterapią neoadiuwantową lub adiuwantową i/lub napromienianiem. Rekomendowane opcje terapeutyczne oparte są na pochodnych platyny (tj. GC – gemcytabina + cisplatyna; MVAC – metotretsat, winblastyna, doksorubicyna, cisplatyna).

Standardem postępowania u chorych z miejscowym zaawansowaniem lub z przerzutami nowotworem jest stosowanie chemioterapii opartej na związkach platyny, do której należy cisplatyna w skojarzeniu z gemcytabiną oraz schemat MVAC, zazwyczaj stosowany wraz z czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (G-CSF). W przypadku oporności na terapię opartej na platynie najczęściej podawana jest winflunina. Z kolei najnowsze wytyczne ESMO 2019/2020, wskazują na stosowanie między innymi: pembrolizumabu, atezolizumabu,

niwolumabu, awelumabu, erdafitynibu, oraz durwalumabu. Ponadto, wytyczne ESMO 2020 zalecają podawanie awelumabu jako terapii podtrzymującej u chorych, którzy odpowiedzieli na zastosowaną w pierwszej linii leczenia chemioterapię opartą na platynie.

W tabeli poniżej zestawiono leki stosowane w terapii raka pęcherza z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Dodatkowo zaznaczono zalecenia ESMO 2014-2020 w zakresie postępowania terapeutycznego w rozpatrywanej jednostce chorobowej. Zestawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości i Prezesa AOTMiT w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych w mUC

Wskaźnik przeżycia całkowitego stanowi najistotniejszy i najbardziej pożądany punkt końcowy w badaniach onkologicznych. Jednak z powodu swoich specyficznych wymagań m.in. w zakresie wielkości badanej próby, długości okresu trwania badania, a także narażenia na możliwość zakłócania uzyskiwanych wyników (ang. *confounding*) przez inne metody leczenia lub przyczyny zgonu pacjenta, jego praktyczne zastosowanie nie jest uniwersalne. W przypadku niektórych badań, wskaźnik OS paradoksalnie mógłby bowiem stać się wręcz przeszkodą w zapewnieniu integralności danych, a w konsekwencji opóźnić prace nad nowymi metodami leczenia nowotworów.

Pomimo najbardziej zobiektywizowanej wiarygodności i ewidencji naukowej istotnych klinicznie punktów końcowych, nie zawsze możliwe jest ich wykorzystanie w badaniu klinicznym. W wielu doniesieniach bardziej pragmatyczną alternatywę stanowić mogą tzw. surogatowe/zastępcze punkty końcowe ściśle skorelowane z istotnym klinicznie punktem końcowym.

Na uwagę zasługuje rodzaj metodyki badań stanowiących podstawę do ubiegania się o rejestrację EMA i FDA leków stosowanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku pęcherza moczowego po

niepowodzeniu chemioterapii - **dokumentacja rejestracyjna obejmuje przede wszystkim badania jednoramienne**. Zarówno EMA, jak i FDA definiują kryteria, które muszą być spełnione aby badania jednoramienne mogły stanowić podstawę dopuszczenia leku do obrotu. W ostatnim czasie EMA i ESMO rozpoczęły współpracę w celu określenia wymagań dotyczących dowodów naukowych na rzecz rejestracji, w tym przyspieszonego dostępu do innowacyjnych terapii onkologicznych.

Zgodnie z wytycznymi EMA, w badaniach jednoramiennych ORR może stanowić pierwszorzędowy punkt końcowy, stanowiący podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu w ramach przyspieszonej procedury rejestracyjnej. ORR powinien być raportowany zgodnie z aktualnymi kryteriami międzynarodowymi (np. RECIST lub kryteria WHO). W określonych sytuacjach dopuszczalna jest modyfikacja tych kryteriów pod warunkiem odpowiedniego uzasadnienia.

W ramach współpracy dokonano analizy znaczenia badań jednoramiennych (ang. *single arm trials*, SATs) w 263 wnioskach o wstępną rejestrację (ang. *initial approval*) lub rozszerzenie wskazania rejestracyjnego dla leków onkologicznych ocenianych przez EMA w latach 1995-2014. **W rozpatrywanym okresie ok. 20% rejestracji zostało przyznanych na podstawie wyników SATs. Blisko 1/3 leków otrzymało rejestrację w oparciu o wskaźnik odpowiedzi (ORR).**

Zgodnie z wytycznymi FDA, badania jednoramienne w populacji pacjentów z guzami opornymi na leczenie, dla których nie ma dostępnej terapii, dostarczają wiarygodnych wyników w zakresie ORR.

Podkreśla się, że większość terapii dla których podjęto decyzję rejestracyjną na podstawie danych ORR, posiada status terapii przełomowej. Wymaga się wysokich wartości ORR, potwierdzonych w ramach prób jednoramiennych oraz konieczności kontynuacji badań po dopuszczeniu leku do obrotu. ORR jest najczęściej wykorzystywanym surogatowym punktem końcowym wykorzystywanym na potrzeby przyspieszonej rejestracji w FDA.

TABELA 62. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
WINFLUNINA (JAVLOR)	Pierre Fabre	-	-	alkaloid Vinca	Badanie III fazy RCT, WIN+BSC vs BSC 2x Badanie II fazy otwarte, jednoramienne	OS, PFS	09.2009	-	Nie dotyczy##		-
NIWOLUMAB (OPDIVO)***	Bristol-Myers Squibb	Nieoperacyjny rak urotelialny, miejscowo zaawansowany mUC u dorosłych po niepowodzeniu wcześniejszej terapii opartej na pochodnych platyny	Miejscowo zaawansowany lub mUC, gdy: - 1. progresja choroby w czasie lub po leczeniu ChT opartej na poch. platyny - 2. progresja choroby w ciągu 12 mies. od neoadjuwantowej lub adjuwantowej ChT opartej na pochodnych platyny <i>accelerated approval</i>	przeciwciała monoklonalne anty PD-1	CHECKMATE-275 Jednoramienne badanie II fazy NIW CHECKMATE-274 RCT, DB, wielośrodkowe, III fazy NIW vs PLB Dwuramienne open label NIW+IPI vs NIW	ORR (na podst. RECIST v1.1), PFS, OS DFS, NUTRFS, DSS, OS ORR, DOR (nieosiągnięte), OS	04.2017 09.2015*	02.2017 12.2014*	-	-	-
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)***	Merck Sharp & Dohme	- Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, u których zastosowano wcześniej chemioterapię zawierającą pochodne platyny - Rak urotelialny miejscowo zaawansowany lub z przerzutami u osób dorosłych, które nie mogą zostać zakwalifikowane do chemioterapii zawierającej cisplatinę i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10	- Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym którzy nie kwalifikują się do CHT opartej na cisplatinie i u których łączny wynik pozytywny (ang. CPS, Combined Positive Score) z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi ≥ 10 lub pacjenci, którzy nie kwalifikują się do leczenia CHT opartą na związkach platyny, niezależnie od statusu PD-L12) - Pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym, u których wystąpiła progresja choroby w trakcie lub po CHT opartej na platynie LUB w ciągu 12 m-cy od neoadjuwantowej lub adjuwantowej CHT opartej na platynie - Pacjenci nieodpowiadający na terapię z udziałem BCG, z grup wysokiego ryzyka, z rakiem nieinwazyjnym lub rakiem in situ, z lub bez guzów brodawkowatych, którzy nie kwalifikują się lub zdecydowali się nie poddawać cystektomii	przeciwciała monoklonalne anty PD-1	KEYNOTE-052 Wielośrodkowe, open-label, jednoramienne PEM KEYNOTE-045 Wielośrodkowe, RCT PEM vs TPC (PAC/DOC/WIN)	ORR, DOR OS, PFS (na podst. RECIST v1.1), ORR (na podst. RECIST v1.1)	07.2017 07.2015*	05.201 04.2014*	+	+	-
ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)	Genentech (FDA) Roche (EMA)	Miejscowo zaawansowany lub mUC u pacjentów po wcześniejszej chemioterapii zawierającej związku platyny lub u pacjentów, którzy nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną i u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$	Miejscowo zaawansowany lub mUC, u pacjentów, którzy: nie kwalifikują się do leczenia cisplatiną, u których ekspresja PD-L1 w tkance nowotworowej wynosi $\geq 5\%$ lub nie kwalifikują się do żadnej CHT zawierającej platynę, niezależnie od statusu PD-L1 lub pacjenci z progresją choroby w trakcie lub po CHT zawierającej związku platyny lub progresją, która nastąpiła w ciągu 12 m-cy od CHT neoadjuwantowej lub adjuwantowej opartej na pochodnych platyny <i>accelerated approval</i>	inhibitor PD-L1	IMvigor210 wielośrodkowe, open-label, jednoramienne ATE TECENTRIQ wielośrodkowe, open-label, jednoramienne ATE IMvigor211 wielośrodkowe, open-label, RCT ATE vs ChT (WIN/PAC/DOC)	ORR (na podst. RECIST v1.1), DOR, OS ORR (na podst. RECIST v1.1), DOR OS (nieosiągnięte), ORR, PFS, DOR, AEs, ATA, max. stężenie atezolizumabu, QLQ-C30	07.2017* *	05.2016	-	-	-
DURWALUMAB (IMFINZI)	AstraZeneca	-	Miejscowo zaawansowany lub mUC: 1. progresja choroby w czasie lub po leczeniu ChT opartej na pochodnych platyny 2. progresja choroby w ciągu 12 mies. od neoadjuwantowej lub adjuwantowej ChT opartej na pochodnych platyny <i>accelerated approval, breakthrough therapy</i>	inhibitor PD-L1	NCT01693562 wielośrodkowe, wielokohortowe, open-label DUR	ORR, DOR	-	05.2017	-	-	-

TABELA 62. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
AVELUMAB (BAVENCIO)	Merck Europe B.V.	-	- - Terapia podtrzymująca u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza, którzy odpowiedzieli na zastosowaną w pierwszej linii leczenia chemioterapię opartą na platynie - Miejscowo zaawansowany lub mUC 1. progresja choroby w czasie lub po ChT opartej na pochodnych platyny 2. progresja choroby w ciągu 12 mies. od neoadjuwantowej lub adjuwantowej ChT opartej na pochodnych platyny <i>accelerated approval</i>	inhibitor PD-L1	JAVELIN Bladder 100 trial (NCT02603432) randomizowane, wieloosrodkowe, otwarte AVE +BSC vs BSC JAVELIN Solid tumor trial, wieloosrodkowe, open-label, jednoramiennie AVE	ORR, DOR	-	05.2017	-	-	-
ENFORTUMAB VEDOTIN (PADCEV)	Astellas Pharma Europe B.V. / Seattle Genetics	-	Miejscowo zaawansowany lub mUC, u pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie inhibitorami PD-1 lub PD-L1 oraz chemioterapię opartą na związkach platyny w schemacie neoadjuwantowym	przeciwciało molekularne Nectin-4	EV-201 (NCT03219333) wieloosrodkowe, otwarte, jednoramiennie ENF	ORR, DOR	-	12.2019	-	-	-
ERDAFITINIB (BALVERSA)	Janssen-Cilag International N.V.	-	Miejscowo zaawansowany lub mUC, z aberracjami FGFR3 lub FGFR2, z progresją, która nastąpiła w trakcie lub po co najmniej jednej linii ChT opartej na pochodnych platyny, w tym pacjenci, u których progresja nastąpiła w ciągu 12 miesięcy od neoadjuwantowej lub adjuwantowej ChT opartej na platynie	inhibitor FGFR	BLC2001 (NCT02365597) wieloosrodkowe, otwarte, jednoramiennie ERD	ORR, DOR	-	12.2019	-	-	-

*-pierwsza rejestracja leku (nie obejmuje mUC), **-pozytywna opinia Committee for Medicinal Products for Human Use, ***; produkt leczniczy podlega dodatkowemu monitorowaniu; ^^eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations published: 16 December 2019, w przypadku oporności na terapię pochodnymi platyny: niwolumab, durwolumab, awelumab, ENF w przypadku oporności na ChT z platyną oraz oporności na inhibitory PD-1;/PDL-1 oraz ERD u miejscowo zaawansowanego lub mUC, u chorychopornych na ChT opartej na platynie lub opornych na terapię platyną i inhibitorami PD-1/PD-L1 z aberracjami FGFR3 lub FGFR2; SeUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations. Published: 16 July 2020: PEM/ATE u pacjentów z zaawansowanym lub przerzutowym rakiem urotelialnym którzy nie kwalifikują się do ChT opartej na cisplatynie i u których łączny wynik pozytywny z ekspresją PD-L1 oraz AVE w terapii podtrzymującej u pacjentów z zaawansowanym rakiem pęcherza, którzy odpowiedzieli na zastosowaną w pierwszej linii leczenia chemioterapię opartą na platynie, rozszerzenie wskazań dla produktu BAVENCIO: terapia podtrzymująca miejscowo zaawansowany lub mUC (na etapie walidacji przez EMA) ##Winflunina usunięta z wykazu świadczeń gwarantowanych - Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 85/2011; BSC – najlepsze leczenie wspomagające (ang. best supportive care), ChT – chemioterapia, mUC – przerzutowy rak urotelialny, TPC – inne leczenie z wyboru (ang. treatment of physician choices), ATA –ang. anty-Anti-therapeutic Antibodies; NIW – niwolumab, WIN – winflunina, IPI – ipilimumab, DOC –docetaksel, PAC – paclitaksel, ATE – atezolizumab, DUR – durwolumab, AVE – awelumab, ENF enfortumab vedotin; ERD - erdafitinib

Celem identyfikacji poszczególnych rodzajów punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach dotyczących raka pęcherza moczowego przeprowadzono przegląd piśmiennictwa (w aneksie do niniejszej analizy zamieszczono zastosowaną strategię wyszukiwania, która została przeprowadzona w bazie PubMed). Ponadto, zweryfikowano bibliografię włączonych dowodów naukowych. Poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki i wnioski płynące z przekrojowej analizy poszczególnych doniesień.

W badaniu Gallagher, 2008 [11] zweryfikowano korelację pomiędzy ilością krążących komórek nowotworowych we krwi obwodowej (CTC ang. circulating tumor cells) a liczbą i lokalizacją przerzutów zaawansowanego raka pęcherza moczowego u 33 pacjentów (24 mężczyzn/9 kobiet,

średnia wieku: 68 lat). W badaniu jako punkt końcowy przyjęto metodę CTC, która ma służyć diagnostyce i monitorowaniu rozwoju nowotworu poprzez wykrywanie krążących komórek nowotworowych w próbce krwi. [11] Stwierdzenie ich obecności w układzie krwionośnym ma być konsekwencją uwalniania komórek nowotworowych z guza pierwotnego i ognisk przerzutowych, co przyczynia się do powstania kolejnych ognisk wtórnych (przerzutów) nowotworu. Wyniki badania wskazują, że liczba komórek nowotworowych w krwi obwodowej jest wprost proporcjonalna do stopnia progresji choroby nowotworowej, zwiększa się w przypadku nawrotu oraz ulega zmniejszeniu po zastosowaniu skutecznej terapii (tj. zabiegu operacyjnego, leczenia farmakologicznego).

W badaniu Yafi 2011 dokonano przeglądu badań klinicznych dotyczących 1. i 2. linii leczenia zaawansowanego raka pęcherza moczowego. Włączone do analizy doniesienia naukowe zawierały punkty końcowe wskazane w Tabeli 63.

TABELA 63. RAPORTOWANE PUNKTY KOŃCOWE W ODNIESIENIU DO LINII LECZENIA I ZASTOSOWANEJ TERAPII

Linia leczenia	Typ leczenia	Punkty końcowe
I LINIA	terapia jednolekowa (monochemioterapia)	ORR, mediana OS, wskaźniki toksyczności leczenia, TTP, wskaźnik OS.
I LINIA	terapia wielolekowa (polichemioterapia)	LE, CR, mediana OS, PFS, skala sprawności Karnofsky'ego
II LINIA	terapia jedno i wielolekowa	wskaźnik RR, wskaźnik mediana OS.

LE - wskaźnik przewidywanej długości życia (ang. *life expectancy*)
Opracowanie własne na podstawie Dummer 2017

Celem badania Meeks 2012 był przegląd oraz analiza danych dotyczących efektywności klinicznej chemioterapii okołoperacyjnej oraz pojawiających się metod leczenia we wskazaniu rak pęcherza moczowego z naciekaniami warstwy mięśniowej (MIBC, ang. *Muscle Invasive Bladder Cancer*). Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego spełniały badania prospektywne, analizy retrospektywne oraz materiały konferencyjne. Przegląd obejmował badania opublikowane w latach 2007-2012. Przeanalizowano również badania kliniczne dla nowych technologii lekowych będących w fazie rozwoju. Tabela 64 zawiera zestawienie punktów końcowych dla badań klinicznych w toku (w momencie przeprowadzania przeglądu systematycznego) w analizowanym wskazaniu.

TABELA 64. PUNKTY KOŃCOWE W BADANIACH KLINICZNYCH DLA CHEMIOTERAPII OKOŁOPERACYJNEJ MIBC

Schemat leczenia	Rodzaj leczenia	Pierwszorzędowy punkt końcowy
GC	neoadjuwantowe	pCR
GC-SUNITINIB	neoadjuwantowe	pCR
DD-MVAC	neoadjuwantowe	pCR
DD-MVAC	neoadjuwantowe	pCR
GC-SORAFENIB	neoadjuwantowe	pCR
ERLOTINIB	neoadjuwantowe	RR
LAPATINIB	neoadjuwantowe	ocena efektu molekularnego terapii (badanie I fazy)
DASATINIB	neoadjuwantowe	DLT
GEMCYTABINA	adjuwantowe	TTP
SUNITINIB	adjuwantowe	DFS
HER2 APC-V	adjuwantowe	OS

GC – gemcytabina, cisplatyna; DD-MVAC – metotreksat, skondensowane dawki (ang. *dose-dense*); APC-V – szczepionka APV; DLT – toksyczność limitująca dawkę (ang. *dose limiting toxicity*)
Opracowanie własne na podstawie Meeks 2012

Analiza odnalezionych doniesień wykazała, że chemioterapia oparta na cisplatynie jest standardem w leczeniu MIBC. **Ponadto autorzy przeglądu stwierdzili, że pCR wydaje się być pośrednim surogatem dla OS w przypadku raka pęcherza moczowego z naciekaniami warstwy mięśniowej. Podkreślono jednocześnie, że ocena zależności powinna być przedmiotem dalszych analiz.** Podobny wniosek w odniesieniu do pCR zaprezentowano w publikacji Sternberg 2013 w oparciu o wyniki przeglądu dla leczenia adjuwantowego i neoadjuwantowego w zaawansowanym raku pęcherza moczowego.

Celem przeglądu Agarwal 2014 była ocena zależności pomiędzy PFS po 6 miesiącach (PFS6) i OS po 12 miesiącach (OS12) w terapii 2. linii zaawansowanego raka pęcherza moczowego. **Autorzy odnotowali, że w analizowanym wskazaniu, najczęściej stosowanymi punktami końcowymi są RR oraz mediana PFS. Wyniki przeglądu wskazują, że PFS6 może lepiej odzwierciedlać efektywność kliniczną terapii 2. linii.** W ramach pracy przeanalizowano dane 689 pacjentów z 10 badań II fazy (8 jednoramiennych i 2 wieloramiennie z randomizacją). Progresa została zdefiniowana jako obiektywna progresja guza (wg RECIST 1.0) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny. Spośród 646 pacjentów z progresją u 535 zaobserwowano progresję guza, natomiast 111 zmarło. **W wyniku analizy stwierdzono istotną korelację między PFS6 a OS12 (R²=0,55, r=0,66, p=0,037). Dla korelacji pomiędzy RR a OS12 nie wykazano istotności statystycznej (R²=0,16, r=0,37, p=0,3).**

Ocena korelacji pomiędzy ORR a PFS i OS w terapii 2. linii zaawansowanego raka pęcherza moczowego była również przedmiotem przeglądu Jayaram 2014. [[i]] Przegląd obejmował badania opublikowane w latach 1997-2012, odnalezione w bazie PubMed. Do analizy zakwalifikowano 25 prospektywnych badań klinicznych (n=1 297), oceniających efektywność chemioterapii w 2. linii leczenia zaawansowanego raka pęcherza moczowego. Większość badań (88%) stanowiły próby II fazy, kryteria włączenia spełniały wyłącznie 3 RCTs. 12 badań dotyczyło skuteczności terapii złożonej, natomiast 13 monoterapii. **W wyniku analizy wykazano, że ORR jest umiarkowanie skorelowane z PFS (r=0,42; 95%CI: [0,01; 0,71]; p=0,04) i OS (r=0,67; 95%CI: [0,39; 0,84]; p<0,01) w całej analizowanej populacji.**

Dla porównania terapii złożonych z monoterapią ORR wyniósł odpowiednio 27,7% i 12,3% ($p < 0,01$). **Nie wykazano korelacji pomiędzy ORR a PFS i OS w grupie pacjentów leczonych monoterapią** (dla PFS: $r = 0,26$; 95%CI: [-0,37; 0,72]; $p = 0,42$; dla OS: $r = 0,35$; 95%CI: [-0,25; 0,76]; $p = 0,24$). **Natomiast w grupie pacjentów leczonych terapią złożoną wykazano silną korelację między ORR a PFS i OS** (dla PFS: $r = 0,76$; 95%CI: [0,40; 0,93]; $p < 0,001$; dla OS: $r = 0,80$; 95%CI: [0,43; 0,94]; $p < 0,001$).

Badanie Sonpavde 2015 miało na celu oszacowanie wartości surogatowego punktu końcowego, jakim jest wskaźnik całkowitej remisji klinicznej (CR, ang. complete remission), w odniesieniu do systemowej terapii ratunkowej w zaawansowanym raku pęcherza moczowego. Autorzy wykazali, że całkowita remisja kliniczna może wystąpić u 1,8% pacjentów otrzymujących terapię ratunkową, **a oceniany surogat jest silnie związany z przeżyciem całkowitym (OS) i przeżyciem wolnym od progresji (PFS)**. Co więcej, zdaniem badaczy wskaźnik CR gwarantuje walidację jako pośredni punkt końcowy i może być pomocnym narzędziem przy opracowaniu nowych leków stosowanych we wskazaniach uroonkologicznych oraz ich dalszych badań, jak również spełniać swoją rolę przy badaniach molekularnych nowotworów układu moczowego.

W odnalezionym przeglądzie systematycznym Liang 2018 dokonano przeglądu randomizowanych badań klinicznych w zaawansowanym/przerzutowym raku urotelialnym pod kątem możliwości wnioskowania o skuteczności na podstawie surogatowego punktu końcowego: przeżycie wolne od progresji (PFS) oraz czy może stanowić potencjalny zastępczy punkt końcowy dla przeżycia całkowitego (OS). Współczynnik korelacji pomiędzy log HR dla OS i PFS oszacowano przy użyciu regresji liniowej ważonej wielkością próby. Do przeglądu włączono 48 randomizowanych badań klinicznych (w 24 z nich oceniono zastępcze punkty końcowe) w których łącznie wzięło udział 7019 pacjentów. 27 (56,3%) badań spośród 48 RCT było badaniami II fazy, a mediana wielkości próby wynosiła 107 (zakres: 30 – 626). Współczynnik korelacji pomiędzy log HR dla PFS, a log HR dla OS wyniósł 0,79 (95% CI: 0,58; 0,91). Współczynnik korelacji wzrósł do 0,87 (95% CI: z 0,72; 0,94) przy wyłączeniu 1 próby klinicznej oceniającej inhibitory punktów kontrolnych. Wykazano, że PFS jest silnie skorelowany z OS w badaniach klinicznych oceniających korzyści z leczenia nowymi technologiami w zaawansowanym/przerzutowym raku urotelialnym.

TABELA 65. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY SUROGATÓW

Publikacja	Linia leczenia	N	Schemat cross over	Mediana okresu obserwacji	Interwencja	Grupa kontrolna	OS HR (95%CI)	PFS HR (95%CI)
MEAD 1998	I linia	214	0	NR	MV	CMV	0,68 (0,51; 0,90)	0,55 (0,41; 0,73)
NOGUCHI 2016	II lub kolejne linie	80	0	6,8 (interwencja) 3,2 (kontrola)	PPV+BSC	BSC	0,58 (0,34; 0,99)	0,7 (0,4; 1,2)
JONES 2017	II lub kolejne linie	131	0	18,0	Pazopanib	Paklitaksel	1,28 (0,99; 1,67)	1,09 (0,85; 1,40)*
BAMIAS1 2004**	I linia	220	0	25,3	MVAC + G-CSF	DC+G-CSF	1,52 (1,11; 2,08)	1,73 (1,24; 2,42)
Petrylak 2016	II linia	91	0	NR	Docetaksel + ramucirumab	Docetaksel	0,73 (0,45; 1,18)	0,39 (0,24; 0,64)
	kolejne linie	94	0	NR	Docetaksel + icrucumab	Docetaksel	1,00 (0,63; 1,59)	0,86 (0,55; 1,36)
CHOUERI 2012	II lub kolejne linie	142	51,3%	7,1	Vandetanib + docetaksel	Placebo + docetaksel	1,21 (0,81; 1,79)	1,02 (0,69; 1,49)
VON DER MAASE 4 2000	I linia	405	0	19,0	GC	MVAC	1,04 (0,82; 1,32)	1,05 (0,85; 1,30)
BELLMUNT1 2009	II lub kolejne linie	370	0	21,5 (interwencja) 23,2 (kontrola)	Winflunina + BSC	BSC	0,88 (0,69; 1,12)	0,68 (0,54; 0,86)
POWLES 2017	II lub kolejne linie	232	0	NR	Lapatinib	Placebo	0,96 (0,70; 1,31)	1,07 (0,81; 1,43)
BAMIAS2 2013	I linia	126	0	52,1	DD-GC	DD-MVAC	0,99 (0,66; 1,50)	0,83 (0,56; 1,23)
DE SANTIS 2011	I linia	238	0	54	Gemcytabina + karboplatyna	M-CAVI	0,94 (0,72; 1,22)	1,04 (0,80; 1,35)
BELLMUNT2 2012	I linia	626	0	55,2	PCG	GC	0,85 (0,72; 1,02)	0,87 (0,74; 1,03)
STERNBERG1 2000	I linia	263	0	38	HD-MVAC + G-CSF	MVAC	0,80 (0,60; 1,06)	0,75 (0,58; 0,98)

TABELA 65. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ WŁĄCZONYCH DO ANALIZY SUROGATÓW CD.

Publikacja	Linia leczenia	N	schemat cross over	Mediana okresu obserwacji	Interwencja	Grupa kontrolna	OS HR (95%CI)	PFS HR (95%CI)
BELLMUNT3 2017	II lub kolejne linie	542	12,9%	14,1	Pembrolizumab	Paklitaksel docetaksel, lub winflunina	0,73 (0,59; 0,91)	0,98 (0,81; 1,19)
BELLMUNT4 2017	II lub kolejne linie	44	0	NR	Cabazitaxel	Winflunina	1,40 (0,70; 2,82)	2,04 (1,02; 4,07)
STERNBERG2 2013	I linia	337	0	NR	Larotaxel + cisplatyna	GC	1,21 (0,83; 1,76)	1,67 (1,24; 2,25)
BELLMUNT5 2017	I linia	119	0	NR	GC plus apatorsen(600 mg)	GC plus placebo	0,86 (0,54; 1,36)	0,83 (0,54; 1,28)
		121	0	NR	GC plus apatorsen(1000 mg)	GC plus placebo	0,90 (0,57; 1,41)	0,93 (0,60; 1,43)
LOEHRER 1992	I linia	246	I linia	19,7	MVAC	Cisplatyna	0,60 (0,44; 0,81)	0,45 (0,34; 0,59)
HUSSAIN 2014	I linia	85	3,6%	NR	GC+Cetuximab	GC	1,32 (0,73; 2,39)	1,20 (0,71; 2,02)
GRIVAS 2013	II lub kolejne linie	54	10,7	10,3	Sunitinib	Placebo	1,24 (0,69; 2,22)	0,99 (0,56; 1,75)
LOUDARD 2014	I linia	60	0	NR	Trastuzumab + chemioterapia†	Chemioterapia†	1,09 (0,53; 2,26)	1,20 (0,63; 2,29)
DREICER 2004	I linia	80	0	32,5	CP	MVAC	1,00 (0,63; 1,61)	0,74 (0,45; 1,21)
KREGG 2013	I linia	89	0	NR	Sorafenib+GC	Placebo+GC	0,90 (0,53; 1,54)	0,93 (0,58; 1,49)
HILLCOAT 1989	I linia	108	3,6%	2-5 lat	Cisplatyna + metotreksat	Cisplatyna	1,02 (0,67; 1,53)	0,70 (0,47; 1,04)
Korelacja pomiędzy PFS a OS					0,79 (0,58; 0,91)			

PFS - przeżycie wolne od progresji choroby (*progression-free survival*), OS - przeżycie całkowite overall survival (*overall survival*); HR - hazard względny (*hazard ratio*); CI - przedział ufności (*confidence interval*); NR - nie raportowano (*not reported*); CMV, cisplatyna metotreksat i winblastyna; MV, metotreksat i winblastyna; PPV, spersonalizowane szczepionka peptydowa; BSC - najlepsze leczenie wspomagające (*best supportive care*); MVAC, metotreksat, winblastyna doksyrubicyna i cysplatyna; GC, Gemcytabina i cisplatyna; DC, docetaksel i cisplatyna; G-CSF, Czynniki stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; DD, - gęsta dawka (*Dose-dense*); M-CAVI, metotreksat, karboplatyna i winblastyna; PCG, paklitaksel, cisplatyna i gemcytabina; CP, karboplatyna plus paklitaksel; †Gemcytabina plus cisplatyna lub karboplatyna na podstawie klirensu kreatyniny. *80% CI

** TTP obliczono od dnia rozpoczęcia leczenia do daty nawrotu choroby, zgonu związanego z chorobą przed oceną odpowiedzi lub ostatniego kontaktu w przypadku pacjentów bez nawrotu choroby w czasie analizy.

TABELA 66. PUNKTY KOŃCOWE STOSOWANE W BADANIACH KLINICZNYCH – RAK PĘCZERZA MOCZOWEGO

Punkt końcowy	Rodzaj badania	Zalety	Wady
OS	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • powszechnie akceptowany • obiektywna miara 	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga dużej populacji • efekt odsunięty w czasie • zakłócany przez inne terapie, cross-over i zgony z powodów innych niż nowotwór
CSS	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • powszechnie akceptowany 	<ul style="list-style-type: none"> • wymaga starannej, długotrwałej obserwacji i dokładnego rejestrowania przyczyn zgonu • trudności techniczne przy dużych badaniach na dużym obszarze geograficznym
DFS	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • niezakłócany przez inne przyczyny zgonu • krótszy okres obserwacji 	<ul style="list-style-type: none"> • niezwalidowany surogat OS • assessment bias • niespójne definicje • nieodpowiedni dla stadium przerzutowego
PFS	RCT	<ul style="list-style-type: none"> • krótszy okres obserwacji • niezakłócany przez kolejne linie leczenia lub cross-over 	<ul style="list-style-type: none"> • zależny od dokładności badań radiologicznych • uwzględnia zgony ze wszystkich przyczyn • niespójne definicje
ORR	RCT lub jednoramienne	<ul style="list-style-type: none"> • może być mierzony na wczesnych etapach rozwoju – badania II lub nawet I fazy • bezpośrednia miara działania antynowotworowego • niezakłócany przez naturalny przebieg choroby • wymaga niewielkiej populacji 	<ul style="list-style-type: none"> • pośrednia miara korzyści klinicznej • nie uwzględnia czasu trwania odpowiedzi na leczenie
CR	RCT lub jednoramienne	<ul style="list-style-type: none"> • może być mierzony na wczesnych etapach rozwoju – badania II lub nawet I fazy • trwająca odpowiedź może być dowodem korzyści klinicznej • obiektywna miara • wymaga niewielkiej populacji • krótszy okres obserwacji • mniejsze koszty badania 	<ul style="list-style-type: none"> • pośrednia miara korzyści klinicznej • wymaga walidacji z OS

CR – całkowita odpowiedź na leczenie, CSS – przeżycie specyficzne dla nowotworu (ang. *cancer-specific survival*)
 Opracowanie własne na podstawie Chiu 2015

Celem autorów publikacji Chiu 2015 był przegląd aktualnych doniesień naukowych dotyczących nowo opracowywanych terapii w obszarze raka pęcherza moczowego oraz metod projektowania badań klinicznych z uwzględnieniem strategii mogących ułatwić rozwój nowych metod leczenia tego typu nowotworu. W Tabeli 66 zestawiono punkty końcowe stosowane w badaniach onkologicznych, które autorzy zidentyfikowali w ramach przeglądu literatury.

Autorzy zauważają, że w odniesieniu do leczenia neoadjuwantowego MIBC, uzupełnieniem oceny skuteczności z wykorzystaniem ORR (powszechnie stosowanego w badaniach onkologicznych surogatowego punktu końcowego) może być analiza pCR. Wskaźnik obejmuje całkowitą remisję nowotworu potwierdzoną mikroskopową analizą materiału pooperacyjnego.

W metaanalizie 13 badań klinicznych (n=886), w których u pacjentów z MIBC stosowano leczenie neoadjuwantowe i radykalną cystektomię, wskaźnik pCR wyniósł 28,6% przy równoczesnym wydłużeniu OS. **Pomimo, że wykorzystanie pCR wymaga jeszcze walidacji w badaniach prospektywnych, wskaźnik jest praktyczną i obiektywną miarą korzyści klinicznej. W opinii autorów analizy, rutynowe określanie pCR w warunkach terapii neoadjuwantowej MIBC może być związane z dodatkową korzyścią dla pacjentów wynikającą z możliwości dostosowania ścieżki terapeutycznej pacjenta, a tym samym redukcji ryzyka wystąpienia oporności guza na leczenie.** Równocześnie podkreśla się praktyczne znaczenie pomiaru jakości życia jako pożądanego punktu końcowego w badaniach klinicznych z wykorzystaniem leków stosowanych w nowotworze pęcherza moczowego.

W ramach publikacji Kamat 2016 zestawiono rekomendacje Międzynarodowej Grupy Raka Pęcherza Moczowego (IBCG, ang. *International Bladder Cancer Group*) dotyczące zalecanych sposobów projektowania i prowadzenia badań klinicznych w odniesieniu do raka pęcherza moczowego bez naciekania warstwy mięśniowej (NMIBC, ang. *non muscle-invasive bladder cancer*). Konsensus ekspertów został przygotowany ze szczególnym uwzględnieniem znaczenia doboru punktów końcowych w badaniach w NMIBC. Podkreśla się, znaczenie oceny następujących pierwszorzędowych punktów końcowych: TTR, RFS. Rekomendowane drugorzędowe punkty końcowe

obejmują: TTP, toksyczność, DSS oraz OS.

W 2018 roku FDA opublikowało wytyczne dla podmiotów ubiegających się o dopuszczenie do obrotu dla technologii lekowych oraz biologicznych we wskazaniu: nieodpowiadający na leczenie z użyciem BCG NMIBC. Zgodnie z ww. wytycznymi, odpowiedź całkowita (u pacjentów z CIS (*carcinoma in situ*)) oraz czas trwania odpowiedzi (ang. *duration of response*, DoR) mogą stanowić w badaniach jednoramiennych pierwszorzędowe punkty końcowe, umożliwiając udowodnienie skuteczności klinicznej niezbędnej w procesie starania się o dopuszczenie leku do obrotu. Sponsor badania powinien rozpatrywać CR w kontekście DoR. CR może być określony jedynie u pacjentów z obecną chorobą w momencie włączenia do badania (pacjenci z CIS).

W Tabeli 67 zestawiono porównanie rekomendacji w zakresie doboru punktów końcowych oraz metodyki badań klinicznych we wskazaniu NMIBC (IBCG 2016 oraz FDA 2018).

TABELA 67. PORÓWNANIE REKOMENDACJI IBCG 2016 ORAZ FDA 2018 WE WSKAZANIU NMIBC

Punkty końcowe		IBCG 2016				FDA 2018
		Wysokiego ryzyka		Umiarkowanego ryzyka	Niskiego ryzyka	Nieodpowiadający na leczenie BCG
		Nieleczeni BCG	Po niepowodzeniu BCG	Nieleczeni BCG		
Rekomendowane punkty końcowe	I-rzędowe	TTR lub RFS (typ brodawkowy), CR i DOR (dla CIS)	Brak nawrotu w 1. roku (typ brodawkowy), CR w 6 mies. (dla CIS)	TTR lub RFS	TTR lub RFS	W badaniach jednoramiennych: CR (dla CIS), DOR
	II-rzędowe	TTP, pogorszenie stanu, DSS, OS, toksyczność, nasilenie choroby, QoL	TTR w 6 mies. i 2 roku (typ brodawkowy), CR w 12 mies. (dla CIS), TTP, pogorszenie stanu, DDS, OS, toksyczność, QoL	TTP, pogorszenie stanu, DSS, OS, toksyczność, QoL	Toksyczność	
Nierekomendowane punkty końcowe						Opóźnienie wykonania cystektomii jest uważane za bezpośrednią korzyść dla pacjenta. Jednakże, w badaniu jednoramiennym, różnorodność podmiotów świadczących opiekę zdrowotną i preferencje pacjentów mogą utrudniać interpretację takiego opóźnienia
Projektowanie badania		Badania RCT: <i>superiority</i> lub <i>noninferiority</i>	Badania RCT typu <i>superiority</i> z wykorzystaniem komparatora wskazanego przez badacza lub badania jednoramienne	Badania RCT: <i>superiority</i> lub <i>noninferiority</i>	RCT: <i>superiority</i> . Badania typu <i>noninferiority</i> są zadowalające lecz niepraktyczne	Badania jednoramienne są odpowiednie w warunkach klinicznych, w których badanie z randomizacją i kontrolą jest nieetyczne lub niewykonalne

BCG – szczepionka przeciw gruźlicy, CIS - nowotwór in situ (ang. *carcinoma in situ*), CR – całkowita odpowiedź na leczenie, DSS - przeżywalność swoista dla choroby (ang. *disease-specific survival*), RFS - czas przeżycia bez nawrotu choroby (ang. *recurrence-free survival*), TTR - czas do nawrotu (ang. *time to recurrence*)

Opracowanie własne na podstawie IBCG 2016, FDA 2018

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Na uwagę zasługuje rodzaj metodyki badań stanowiących podstawę do ubiegania się o rejestrację w EMA i FDA leków stosowanych w miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym raku pęcherza moczowego po niepowodzeniu chemioterapii - dokumentacja rejestracyjna obejmuje przede wszystkim badania jednoramienne.
2. W latach 1995-2014 ok. 20% rejestracji zostało przyznanych na podstawie wyników SATs. Blisko 1/3 leków otrzymało rejestrację w oparciu o wskaźnik odpowiedzi (ORR).
3. Zgodnie z wytycznymi FDA, badania jednoramienne w populacji pacjentów z guzami opornymi na leczenie, dla których nie ma dostępnej terapii, dostarczają wiarygodnych wyników w zakresie ORR.
4. Podkreśla się, że większość terapii dla których podjęto decyzję rejestracyjną na podstawie danych ORR, posiada status terapii przełomowej.
5. Autorzy przeglądu Meeks 2012 stwierdzili, że pCR wydaje się być pośrednim surogatem dla OS w przypadku raka pęcherza moczowego z naciekaniem warstwy mięśniowej. Podkreślono jednocześnie, że ocena zależności powinna być przedmiotem dalszych analiz.
6. Autorzy przeglądu Agarwal 2014 odnotowali, że w analizowanym wskazaniu, najczęściej stosowanymi punktami końcowymi są RR oraz mediana PFS. Wyniki przeglądu wskazują, że PFS6 może lepiej odzwierciedlać efektywność kliniczną terapii 2. Linii.
7. W wyniku analizy Agarwal 2014 stwierdzono istotną korelację między PFS6 a OS12, dla korelacji pomiędzy RR a OS12 nie wykazano istotności statystycznej.
8. W wyniku analizy Jayaram 2014 wykazano, że ORR jest umiarkowanie skorelowane z PFS i OS w całej analizowanej populacji. Nie wykazano korelacji pomiędzy ORR a PFS i OS w grupie pacjentów leczonych monoterapią. Natomiast w grupie pacjentów leczonych terapią złożoną wykazano silną korelację między ORR a PFS i OS.
9. Autorzy badania Sonpavde 2015 wykazali, że CR jest silnie związany z OS i PFS.
10. Autorzy przeglądu systematycznego Liang 2018 wykazali, że PFS jest silnie skorelowany z OS w badaniach klinicznych oceniających korzyści z leczenia nowymi technologiami w zaawansowanym/przerzutowym raku urotelianym.
11. Autorzy badania Chiu 2015 zauważają, że w odniesieniu do leczenia neoadjuwantowego raka pęcherza moczowego z naciekaniem warstwy mięśniowej, uzupełnieniem oceny skuteczności z wykorzystaniem ORR (powszechnie stosowanego w badaniach onkologicznych surogatowego punktu końcowego) może być analiza pCR.
12. Pomimo, że wykorzystanie pCR wymaga jeszcze walidacji w badaniach prospektywnych, wskaźnik jest praktyczną i obiektywną miarą korzyści klinicznej. W opinii autorów analizy, rutynowe określanie pCR w warunkach terapii neoadjuwantowej MIBC może być związane z dodatkową korzyścią dla pacjentów.
13. W przypadku pacjentów z NMIBC nieodpowiadających na leczenie z użyciem BCG, CR oraz DoR mogą stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach jednoramiennych. (FDA 2018)

1. Jabłonowski Z. Rak pęcherza moczowego – epidemiologia, diagnostyka i leczenie w XXI wieku. *Folia Medica Lodziensia*. 2013; 40(1): 31-52.
2. Stelmach A., Potemski P. (red.), Borówka A., Chłosta P.L., Demkow T., Fijuth J., Jaszczyński J., Wysocki P.J. Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych. Nowotwory układu moczowo-płciowego, 2013.
3. Rak pęcherza moczowego – nowotwór zapomniany? Raport Fundacji „Wygrajmy Zdrowie” i Polskiego Towarzystwa Urologicznego, Warszawa 2014.
4. [http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_\[pembrolizumab\]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/111/AWA/111_AWA_OT.4331.31.2019_KEYTRUDA_[pembrolizumab]_mUC_2019.07.18_BIP.pdf)
5. Antoniewicz A., Anaiza przydatności klinicznej własnej metody rekonstrukcji jelitowej pęcherza moczowego u chorych poddanych radykalnemu wycięciu pęcherza z powodu raka, Warszawa 2013, online: <http://www.wbc.poznan.pl/Content/328202/index.pdf>
6. Krajowy Rejestr Nowotworów, źródło elektroniczne: <http://onkologia.org.pl/nawotwory-pecherza-moczowego>, data dostępu: wrzesień 2017 rok.
7. Bellmunt J, Orsola A, Leow JJ, Wiegel T, De Santis M, Horwich A, on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. (2014) Wytyczne ESMO. Bladder cancer: ESMO Practice Guidelines for diagnosis, treatment and followup. *Ann. Oncol.* 25(suppl 3):iii40-iii48.
8. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 16 July 2020. Authors: ESMO Guidelines Committee. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations4>
9. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 16 December 2019. Authors: ESMO Guidelines Committee. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations3>
10. eUpdate – Bladder Cancer Treatment Recommendations Published: 16 December 2019. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/bladder-cancer/eupdate-bladder-cancer-treatment-recommendations2>
11. ESMO 2016 Press Release: Single-Arm Trials Improve Early Access to Rare Cancer Drugs. 10 Oct 2016
12. Gallagher D. J., Detection of circulating tumor cells in patients with urothelial cancer. *Annals of Oncology* 20: 305–308, 2009.
13. Alva A., et al. Circulating Tumor Cells as Potential Biomarkers in Bladder Cancer., *J Urol*. 2015 Sep;194(3):790-8.
14. Yafi et al., First- and second-line therapy for metastatic urothelial carcinoma of the bladder. *Current Oncology*, Volume 18, Number 1.
15. Meeks J. J., et. al. A Systematic Review of Neoadjuvant and Adjuvant Chemotherapy for Muscle-invasive Bladder Cancer, *European Urology* 2012, 62:523-533.
16. Sternberg C. N., et. al. ICUD-EAU International Consultation on Bladder Cancer 2012: Chemotherapy for Urothelial Carcinoma–Neoadjuvant and Adjuvant Settings, *European Urology* 2013, 63:58 – 66.
17. Agarwal N., et. al. Six-Month Progression-Free Survival as the Primary Endpoint to Evaluate the Activity of New Agents as Second-line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma, *Clinical Genitourinary Cancer* 2014, 12(2):130-137
18. Jayaram A., et. al. Response to second-line chemotherapy (Ctx) in advanced urothelial carcinoma: A pooled retrospective analysis of the correlation between objective response rate (ORR) and progression-free survival (PFS) and overall survival (OS), *Journal of Clinical Oncology* 2014, 32(4):354.
19. Sonpavde G. et al, Complete response as an intermediate end point in patients receiving salvage systemic therapy for urothelial carcinoma. *Clinical Genitourinary Cancer*, 2015 Apr;13(2):185-92.
20. Liang F., Zhang S, Wang Q; Li W. Evolution of randomized controlled trials and surrogacy of progression-free survival in advanced/metastatic urothelial cancer *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018 Oct;130:36-43.
21. Chiu J. W., Sridhar S.S. Opportunities to improve clinical trial design in urothelial bladder cancer, *Clin Res Regul Aff* 2015; 32(2):63–71.
22. Kamat A.M., et al Definitions, End Points, and Clinical Trial Designs for Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer: Recommendations From the International Bladder Cancer Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2016 Jun 1;34(16):1935-44
- 23.
34. Sove



RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

SIERPIEŃ 2022

5.1.4. Rak gruczołu krokowego

Charakterystyka choroby

Rak gruczołu krokowego (RGK, ang. *prostate cancer*) jest nowotworem złośliwym. Najczęściej diagnozowanym RGK (stwierdzanym u ok. 95% chorych) jest gruczolakorak, który rozwija się z komórek gruczolowych prostaty. Inne typy raka gruczołu krokowego obejmują mięsaki, raki drobnokomórkowe, guzy neuroendokrynne (inne niż raki drobnokomórkowe), raki z nabłonka przejściowego odcinka sterczowego cewki. W gruczole krokowym często diagnozowany jest także niezłośliwy nowotwór – gruczolak stercza.

RGK jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn (zaraz po raku płuc). Na przestrzeni lat stale rośnie liczba odnotowywanych przypadków. Nowotwory złośliwe gruczołu krokowego w Polsce w 2015 roku stanowiły ok. 17,4% wszystkich zachorowań u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik zachorowalności w 2015 roku osiągnął wartość 43,8/100 000, podczas gdy w 2019 roku odsetek ten wyniósł już 20,6%, a wartość tego współczynnika wyniosła 48,9/100 000. Rak gruczołu krokowego w 2015 roku był przyczyną ok. 8,8% zgonów z powodu chorób nowotworowych u mężczyzn. Standaryzowany współczynnik umieralności w 2015 osiągnął wartość 13,4/100 000. Dla porównania, w 2019 roku RGK odpowiadał aż za 10,3% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn, a standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 13,8/100 000. Pięcioletnie przeżycie dla raka gruczołu krokowego obliczone na podstawie danych zgromadzonych od 2012 do 2018 roku wynosi 96,8%. Co więcej, 73% przypadków raka gruczołu krokowego diagnozowanych jest w stadium miejscowym, a 14% u pacjentów z zajętymi regionalnymi węzłami chłonnymi. 5-letnie przeżycie w obu tych przypadkach wynosi 100%. Odsetek zgonów z powodu raka prostaty jest najwyższy wśród mężczyzn w wieku 75-84 lat i wynosi 33,2%, a mediana wieku, w którym następuje zgon to 80 lat. Współczynniki śmiertelności dostosowane do wieku z powodu raka prostaty były niższe o 52% w 2015 w stosunku do 1989 roku.

Podstawowymi czynnikami ryzyka raka gruczołu krokowego są:

- wiek - jest jednym z najsilniejszych czynników ryzyka.

Rak prostaty jest najczęściej diagnozowany wśród mężczyzn w wieku 65-74 lat. Około 85% wszystkich przypadków diagnozowanych jest u osób w wieku powyżej 65 lat, a szacowana częstość występowania u osób w wieku poniżej 50 lat wynosi tylko 0,1%. W grupie mężczyzn powyżej 65 roku życia, rak gruczołu krokowego w Polsce w 2015 roku stanowił 21% zachorowań i był przyczyną 12% zgonów z powodu nowotworów złośliwych. Średni wiek w chwili rozpoznania wynosi 70 lat. Mediana wieku zachorowania to 66 lat;

- historia rodzinna - istnieje rodzinna predyspozycja do wystąpienia raka prostaty, szczególnie u mężczyzn, których ojcowie lub bracia są lub byli dotknięci chorobą (występowanie choroby u krewnych 1. stopnia). Ryzyko względne zachorowania na raka gruczołu krokowego między ojcem, a synem wzrasta 2,5-krotnie, a pomiędzy braćmi nawet 3,4-krotnie. Uważa się, że około 5-10% przypadków raka prostaty ma charakter dziedziczny. Obecność genów predysponujących może odpowiadać za ok. 40% przypadków raka gruczołu krokowego u mężczyzn w wieku do 55 lat. Przykładowo, mutacja nawracająca (G84E) w genie HOXB13 jest istotnie powiązana ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia raka prostaty i jest znacznie częstsza u mężczyzn z chorobą rodzinną. Pacjenci z dziedzicznym rakiem gruczołu krokowego bywają diagnozowani nawet 6-7 lat wcześniej niż pozostali;
- pochodzenie etniczne – wyższe ryzyko zachorowania u mężczyzn rasy czarnej;
- czynniki środowiskowe – tj. otyłość, niska aktywność fizyczna.

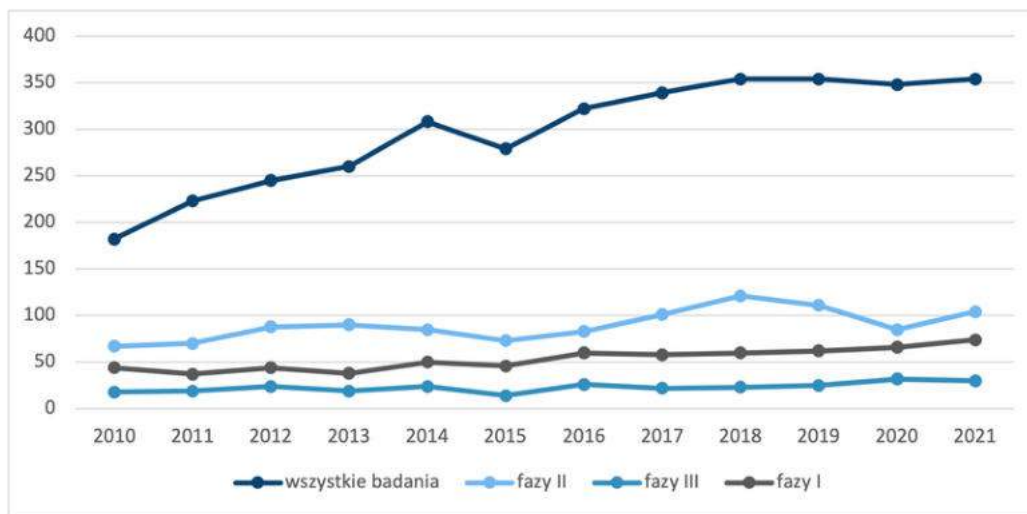
Charakterystyka punktów końcowych w badaniach klinicznych we wskazaniu rak gruczołu krokowego

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [19] prowadzonych we wskazaniu rak gruczołu krokowego, przeanalizowano bazę *clinicaltrials.gov*, zaczynając od 2010 roku.

[19] Baza *clinicaltrials.gov* nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

Odnaleziono 3568 badań klinicznych prowadzonych w okresie od 1.01.2010 do 31.12.2021 w ww. wskazaniu (stan na 10.05.2022 r.).

Obserwuje się systematyczny wzrost liczby prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej badań, po 354 rocznie, odnotowano w latach 2018, 2019 oraz 2021.

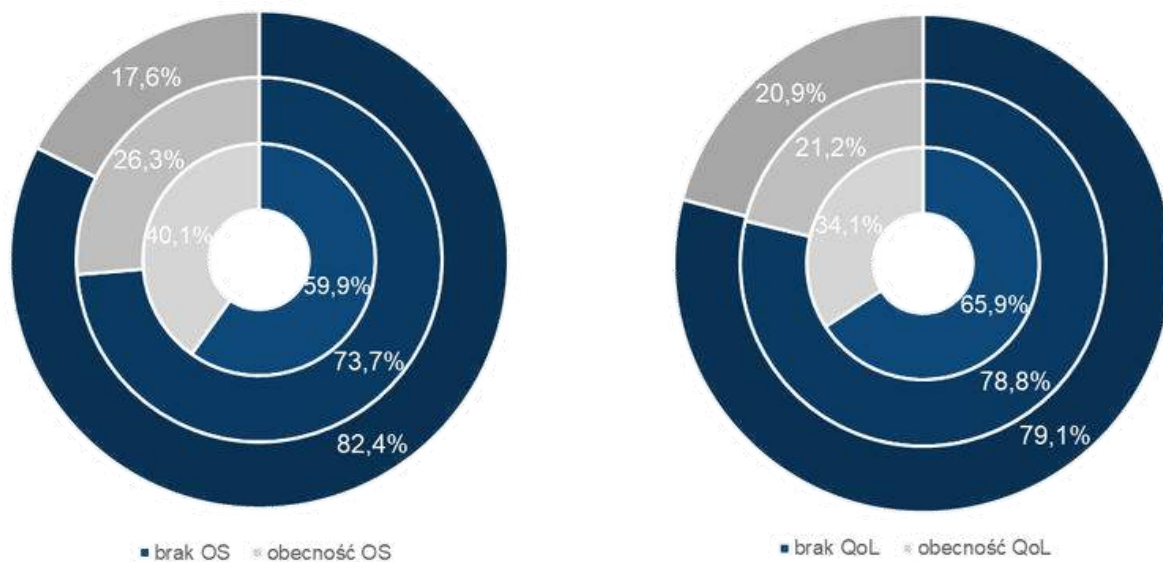


WYKRES 34. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH OGÓŁEM ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II ORAZ III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Zestawiono odsetkowe dane dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych – OS i QoL we wszystkich analizowanych badaniach oraz z podziałem na badania fazy II i III (Wykres 35).

Ocena przeżycia całkowitego została przeprowadzona w 20,8% badań we wskazaniu RGK, podczas gdy QoL raportowano w 25,8% badań. W 48,3% badań III fazy analizowano OS (QoL – 39,7%).



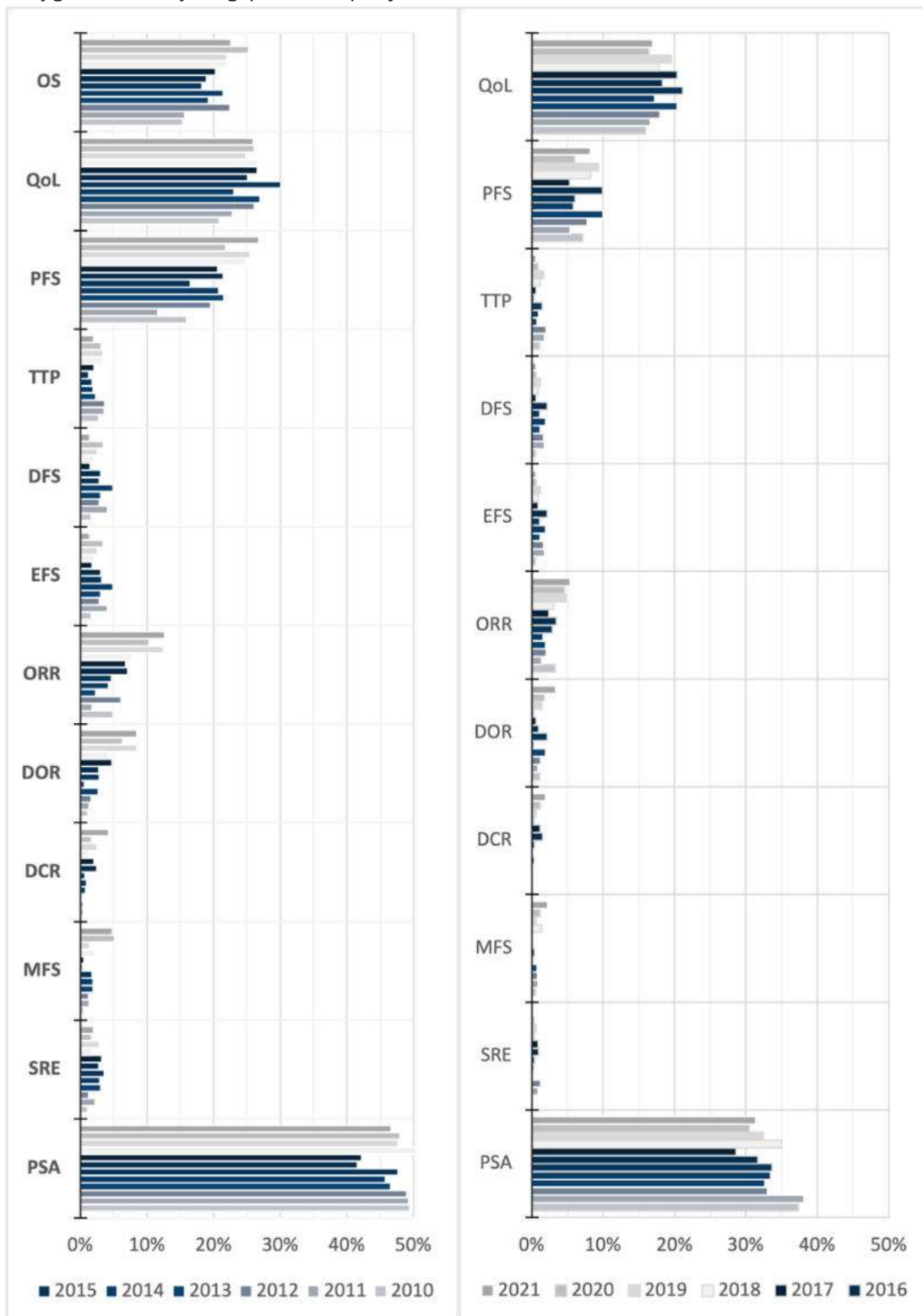
WYKRES 35. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W RAKU GRUCZOŁU KROKOWEGO RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z RGK. W analizie uwzględniono najczęściej raportowane punkty końcowe: OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, DOR, DCR oraz specyficzne dla analizowanej jednostki chorobowej punkty końcowe: MFS, SRE (zdarzenia związane z układem kostnym, ang. *skeletal-related events*), punkty końcowe uwzględniające poziom PSA (swoisty antygen sterczowy, ang. *prostate-specific*

antygen) – w tym wzrost poziomu PSA, odpowiedź na leczenie uwzględniająca poziom PSA, progresja w odniesieniu do PSA.

Na wykresie poniżej przedstawiono udział badań raportujących poszczególne punkty końcowe we wskazaniu RGK (oraz dodatkowo przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego).



WYKRES 36. ODSETKI BADAŃ WE WSKAZANIU RGK: A) RAPORTUJĄCE POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE B) RAPORTUJĄCE POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Wśród wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych we wskazaniu RGK, najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są punkty związane z PSA. W analizowanym okresie średnio uwzględniano je w 47% badań. Często raportowanymi punktami końcowymi są również: QoL (26,55%), PFS (21,22%) oraz OS (20,71%).

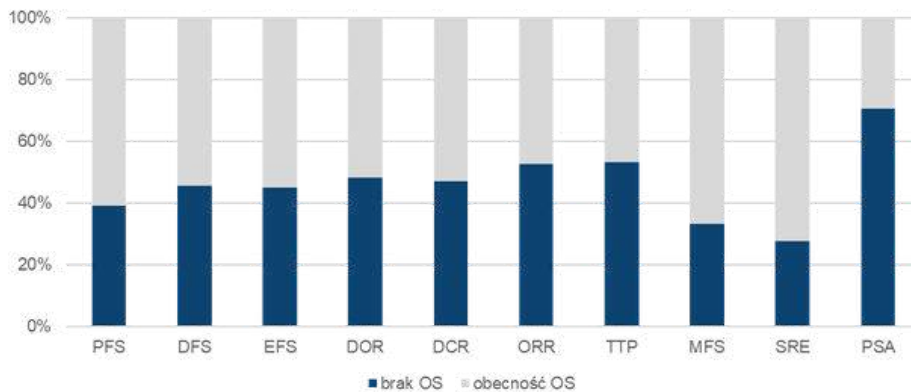
Wśród badań nieuwzględniających OS, najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są PSA (32,82%; wzrost o 4,32 p.p.), QoL (18,27%, wzrost o 3,17 p.p.) i PFS (7,48; wzrost o jedyne 0,38 p.p.).

Na Wykresie 37 przedstawiono procentowy rozkład badań raportujących poszczególne wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego. Ocena OS nie została przeprowadzona w 70% badań raportujących wyniki w zakresie PSA, 41% badań raportujących wyniki TTP i 44% w przypadku wskaźnika ORR. Podkreślić jednocześnie należy, że zarówno TTP, jak i ORR raportowane były w stosunkowo niewielkiej liczbie badań (TTP: 92, a ORR: 259 spośród 3568 badań).

Warto również zaznaczyć, że w 73% badań, w których oceniono skuteczność w zakresie SRE, raportowano również dane dla OS.

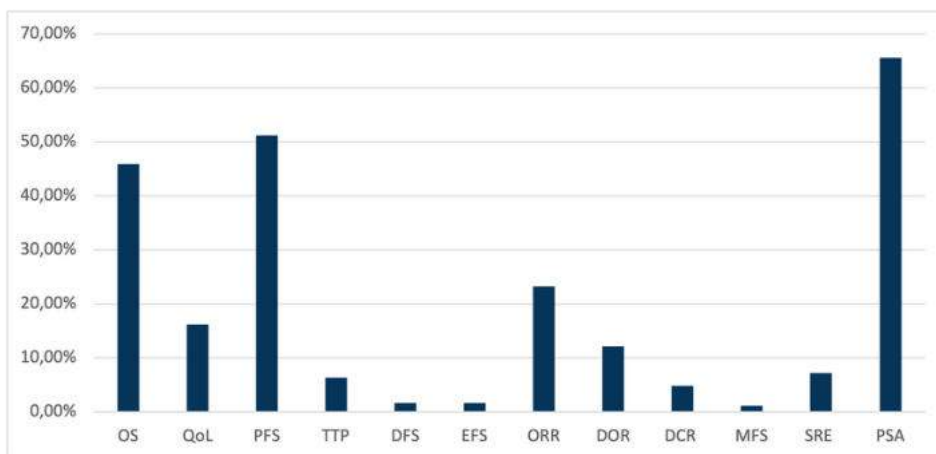
Przeprowadzono również analizę oceny wykorzystania poszczególnych punktów końcowych we wskazaniu rak prostaty oporny na kastrację (CRPC, ang. *castrate-resistant prostate cancer*). Do analizy włączono następujące punkty końcowe: OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, DOR, DCR oraz MFS, SRE i PSA.

Najczęściej wykorzystywanymi punktami końcowymi w grupie badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z CRPC są punkty związane z PSA – 65,59%. Wysokie odsetki raportowania punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach CRPC odnotowano ponadto w odniesieniu do PFS (51,18%) i OS (45,96%).



WYKRES 37. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RGK

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov



WYKRES 37. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE WE WSKAZANIU CRPC

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Leczenie raka gruczołu krokowego

Rak gruczołu krokowego rozwija się powoli. Wiek w momencie rozpoznania, obecność chorób współistniejących, a także oczekiwana długość życia mają kluczowe znaczenie w podejmowaniu decyzji w zakresie wczesnego wykrywania i leczenia. Rak prostaty we wczesnym stadium zwykle nie powoduje żadnych objawów. W bardziej zaawansowanym stadium choroby mogą pojawić się: problemy z oddawaniem moczu (w tym powolny lub słaby strumień moczu, konieczność częstszego oddawania moczu, szczególnie w nocy), krew w moczu lub nasieniu, zaburzenia erekcji, ból w biodrach, plecach (kręgosłupa), klatce piersiowej lub innych obszarach, osłabienie lub drętwienie nóg/stóp oraz utrata kontroli nad pęcherzem lub jelitami spowodowana naciskiem nowotworu na rdzeń kręgowy.

Do narzędzi pozwalających rozpoznać raka gruczołu krokowego należą: badanie gruczołu per rectum - przez odbytnicę (DRE, ang. *digital rectal examination*) umożliwiające ocenę wielkości, konsystencji, wrażliwości oraz granic prostaty, oznaczenie stężenia swoistego antygeny sterczowego w surowicy oraz ultrasonografia przezodbytnicza (TRUS, ang. *transrectal ultrasonography*). Wyniki badania PSA oraz DRE muszą zostać potwierdzone biopsją i badaniem histopatologicznym. Prawdopodobieństwo wykrycia nowotworu jest zależne od liczby biopsji, objętości prostaty oraz lokalizacji nowotworu.

W diagnostyce i ocenie stopnia zaawansowania często wykorzystywane są również badania radiologiczne, w tym tomografia komputerowa (CT), obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego (MRI) oraz pozytonowa tomografia emisyjna połączona z tomografią komputerową (badanie PET/CT).

Najczęściej stosowanym systemem klasyfikacji raka prostaty jest system TNM AJCC (ang. *American Joint Committee on Cancer*) przedstawiony w Tabeli 68.

Inne systemy klasyfikacji uwzględniają także poziom PSA w surowicy w momencie rozpoznania oraz ocenę histologiczną w oparciu o punktację Gleasona. RGK można również sklasyfikować w oparciu o występowanie specyficznych rearanżacji genomowych, takich jak fuzja TMPRSS2-ERG, bądź specyficznych zmian, takich jak mutacje SPOP i FOXA1 zgodnie z Tabelą 69.

W zależności od subklasyfikacji molekularnej i związanych z nią zmian genomowych można uzyskać szczegółowe informacje kliniczne dotyczące rokowania oraz powiązania występowania RGK z czynnikami ryzyka i z rasą.

Prawidłowe wartości PSA u mężczyzn mogą być różne, są one zależne m.in. od wieku (Tabela 70), czy pochodzenia etnicznego. Charakter prognostyczny mają zmiany poziomu stężenia PSA we krwi. Prawdopodobieństwo wystąpienia raka prostaty wzrasta wraz ze wzrostem stężenia PSA. Większość mężczyzn, u których stężenie PSA wynosi poniżej 4 ng/ml krwi nie choruje na RGK.

TABELA 68 KLASYFIKACJA TNM (ANG. TUMOR NODE METASTASIS) ZAAWANSOWANIA RGK

T	Guz pierwotny		
TX	Nie można ocenić guza pierwotnego		
T0	Nie ma dowodów na istnienie guza pierwotnego		
T1	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego ani nie wykazują go badania obrazowe	T1c	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w <5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
		T1b	Guz wykryty przypadkowo na podstawie badania histopatologicznego w >5% wyciętej tkanki gruczołu krokowego
		T1c	Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej (wykonanej np. z powodu zwiększenia się stężenia PSA w surowicy)
T2	Guz klinicznie niejawny: nie stwierdza się go na podstawie badania palpacyjnego ani nie wykazują go badania obrazowe	T2a	Guz zajmuje połowę jednego z płatów lub mniej
		T2b	Guz zajmuje więcej niż połowę jednego z płatów, ale nie dwa płaty
		T2c	Guz zajmuje dwa płaty
T3	Guz nacieka torebkę gruczołu krokowego [2]	T3a	Naciekanie pozatorebkowe (jednostronne lub obustronne) z jednoczesnym naciekiem mikroskopowym szyi pęcherza moczowego
		T3b	Guz nacieka pęcherzyk(i) nasienny(e)
T4	Guz jest nieruchomy lub nacieka tkanki okoliczne inne niż pęcherzyki nasienne: szyję pęcherza, zwieracz zewnętrzny cewki moczowej, odbytnicę, mięsień dźwigacz odbytu i/lub ścianę miednicy		

TABELA 68 KLASYFIKACJA TNM (ANG. TUMOR NODE METASTASIS) ZAAWANSOWANIA RGK C.D.

N		Okoliczne (regionalne) węzły chłonne [3]	
NX		Nie można ocenić okolicznych węzłów chłonnych	
N0		Nie stwierdza się przerzutów w okolicznych węzłach chłonnych	
N1		Przerzut(y) w okolicznych węzłach chłonnych	
M		Przerzuty odległe [4]	
MX		Nie można ocenić przerzutów odległych	
M0		Nie stwierdza się przerzutów odległych	
M1	Przerzuty odległe	M1a	Przerzut(y) w jednym lub wielu pozaregionalnych węzłach chłonnych
		M1b	Przerzut(y) do kości
		M1c	Przerzut(y) o innym umiejscowieniu

[1]: Guz rozpoznany na podstawie biopsji igłowej w jednym lub obu płatach gruczołu krokowego, lecz niewyczuwalny w badaniu palpacyjnym ani niewidoczny w badaniach obrazowych klasyfikowany jest jako T1c.
 [2]: Guz naciekający wierzchołek gruczołu krokowego lub torebkę narządu (lecz bez jej przekroczenia), klasyfikowany jest jako pT3, a nie pT2.
 [3]: Przerzuty nie większe niż 0,2 cm mogą być opisywane jako pN1.
 [4]: Jeżeli przerzuty są mnogie, podstawę klasyfikacji stanowi przerzut najbardziej zaawansowany.

TABELA 69 ZWALIDOWANE MARKERY DLA RGK I CRPC

Kategoria	Marker
Markery związane z nowotworem	<ul style="list-style-type: none"> PSA i PSA oznaczane za pomocą RT-PCR Kinetyka PSA Liczba krążących komórek nowotworowych (CTC) Ki-67 Bcl-2 TMPRSS2-ERG Chromogranina-A (guzy neuroendokrynne) Enolaza specyficzna dla neuronu (guzy neuroendokrynne) Stopień złośliwości wg Gleasona
Markery obrotu kostnego – markery resorpcji kości/kościotworzenia(ocena tempa przemian metabolicznych kości)	<ul style="list-style-type: none"> Fosfataza alkaliczna (ang. alkaline phosphatase, ALK) Winianooporna kwaśna fosfataza izoenzym b (ang. tartrate-resistant acid phosphatase-b, TRAP-b) C-końcowy uściowiany telopeptyd łańcucha alfa kolagenu typu I (ang. collagen type I crosslinked C-telopeptide, CTX) N-końcowy propeptyd prokolagenu typu I (ang. procollagen I aminoterminal propeptide, PINP)
Niespecyficzne pomiary laboratoryjne	<ul style="list-style-type: none"> Niedokrwistość/hemoglobina Dehydrogenaza mleczanowa (ang. lactate dehydrogenase, LDH) Albumina Białko C-reaktywne (CRP) Stosunek neutrofilów do limfocytów Poziom interleukiny-6
Parametry związane z pacjentem	<ul style="list-style-type: none"> Stan sprawności Wiek Ból
Typ progresji i/lub dystrybucja przerzutowa	<ul style="list-style-type: none"> Przerzuty narządowe Liczba obszarów zajętych przerzutami Rodzaj przerzutu (kość, mierzalne tylko za pomocą PSA)

Kiedy RGK rozwija się, stężenie PSA zwykle przekracza wartość 4 ng/ml. Należy jednak zaznaczyć, że stężenie PSA poniżej 4 ng/ml nie gwarantuje braku choroby. Mężczyźni ze stężeniem PSA od 4 do 10 ng/ml mają około 25% prawdopodobieństwo zachorowania na raka prostaty. Jeśli wartość PSA wynosi więcej niż 10 ng/ml, ryzyko wystąpienia raka prostaty wynosi ponad 50%.

System klasyfikacji Gleasona (punktacja Gleasona), przyjmujący zakres od 2 do 10, umożliwia ocenę stopnia

TABELA 70. PRAWIDŁOWE WARTOŚCI STĘŻENIA PSA W ZALEŻNOŚCI OD WIEKU

Wiek [lata]	40-49	50-59	60-69	70-79
Stężenie PSA [ng/ml]	0-2,5	0-3,5	0-4,5	0-6,6

złośliwości RGK na podstawie badania histopatologicznego po dokonanej biopsji (klasyfikacja patomorfologiczna). Niski wynik w skali Gleasona (2-4) oznacza, że tkanka nowotworowa jest podobna do prawidłowej tkanki prostaty, a nowotwór nie jest agresywny i jest mniej

podatny na rozprzestrzenianie. Wysoki wynik Gleasona (7-10) oznacza, że tkanka nowotworowa różni się znacznie od prawidłowej, a nowotwór jest bardziej podatny na rozprzestrzenianie się.

Stężenie PSA oraz klasyfikacja Gleasona są uważane za najbardziej odpowiednie i kluczowe czynniki prognostyczne dla noworozpoznanego RGK. Wybór postępowania terapeutycznego jest zależny od stadium zaawansowania. Wyróżnia się miejscowego raka prostaty, który często wykazuje progresję przechodząc w postać RGK nawracającą biochemicznie, zaawansowaną miejscowo, bądź przerzutową/nieprzerzutową chorobę oporną na kastrację (nmCRPC, ang. *non-metastatic castrate-resistant prostate cancer*/mCRPC, ang. *metastatic castrate-resistant prostate cancer*).

Możliwe opcje terapeutyczne to leczenie odroczone, prostatektomia radykalna (usunięcie gruczołu krokowego), brachyterapia, radykalna radioterapia, ablacja androgenowa – hormonoterapia neoadjuwantowa/jednoczesna/adjuwantowa (ADT, ang. *androgen deprivation therapy*) oraz chemioterapia, a także radiofarmakoterapia. W ramach leczenia odroczonego stosowanego ze względu na powolną progresję RGK możliwe są dwa postępowania - aktywny nadzór (ang. *active surveillance*) lub baczna obserwacja (ang. *watchful waiting*).

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2020 radykalna prostatektomia bądź radykalna radioterapia: brachyterapia lub radioterapia z pól zewnętrznych (EBRT, ang. *external beam radiation therapy*) wykorzystywane są w leczeniu miejscowego RGK o niskim lub średnim stopniu ryzyka, przy czym w grupie niskiego ryzyka uzasadniona jest także baczna obserwacja lub aktywny nadzór. Dla pacjentów z grupy wysokiego ryzyka oraz miejscowo zaawansowanego RGK zalecane jest stosowanie radykalnej radioterapii (EBRT) z hormonoterapią lub radykalnej prostatektomii z limfadenektomią miedniczą. U mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka otrzymujących radykalną radioterapię zalecana jest neoadjuwantowa i towarzysząca terapia hormonalna przez okres 4-6 miesięcy. Należy brać ją pod uwagę również u pacjentów z grupy średniego ryzyka. Następczą adjuwantowaną terapią hormonalną trwającą przez 2 lata jest zalecana u mężczyzn z grupy wysokiego ryzyka (jako uzupełnienie neoadjuwantowej terapii hormonalnej połączonej z radykalną radioterapią). Po leczeniu

miejscowego RGK ważna jest dalsza kontrola PSA w celu weryfikacji potencjalnego nawrotu choroby. Leczenie nawrotu po radykalnej radioterapii opiera się o miejscową terapię ratunkową (brachyterapię, radykalną prostatektomię lub leczenie z wykorzystaniem skoncentrowanych ultradźwięków o wysokiej intensywności (HIFU; ang. *High-intensity focused ultrasound*)), a u mężczyzn z nawrotem biochemicznym i objawową chorobą zlokalizowaną, udokumentowanymi przerzutami lub czasem podwojenia PSA <3 miesięcy, zalecana jest obserwacja z opóźnioną ADT. W przypadku nawrotu po radykalnej prostatektomii postępowanie obejmuje radioterapię ratunkową obejmującą węzły chłonne miednicy lub nie, przy czym rozważyć należy także ADT przez okres 6-24 miesięcy.

Zalecany jest leczenie w 1. linii przerzutowego hormonozależnego RGK u pacjentów nieznacznie (ang. *low-burden*) obciążonych jest ADT z abirateronem/docetakselem/enzalutamidem/apalutamidem w połączeniu z radioterapią. U chorych znacząco obciążonych (ang. *high-burden*) postępowanie nie obejmuje radioterapii.

Postępowanie terapeutyczne w leczeniu raka prostaty opornego na kastrację uzależnione jest od linii leczenia, zastosowanych wcześniej terapii oraz obecności/braku przerzutów.

W leczeniu nieprzerzutowego CRPC wskazane jest zastosowanie ADT w połączeniu z apalutamidem, darolutamidem lub enzalutamidem. W przerzutowym RGK nieleczonym wcześniej hormonoterapią, rekomendowana terapia obejmuje ADT w połączeniu z abirateronem/docetakselem/enzalutamidem/apalutamidem oraz radioterapię w przypadku choroby o niskiej objętości. Pacjenci, którzy źle tolerują wymienione opcje mogą skorzystać z monoterapii ADT.

W leczeniu 1. linii raka prostaty opornego na kastrację u pacjentów wykorzystuje się abirateron, enzalutamid lub docetaksel-T. Rad-223 jest zalecany u pacjentów z CRPC z przerzutami do kości, u których nie występują przerzuty trzewne lub u których powyższe terapie są przeciwwskazane.

Leczenie drugiej linii po terapii docetakselem obejmuje abirateron, enzalutamid, kabazytaksel oraz rad-223.

W ramach leczenia paliatywnego CRPC w przypadku rozległych przerzutów do kości pod uwagę brane są denosumab oraz zolendronian, a w leczeniu bólu spowodowanego przerzutami do kości znaczenie ma radioterapia (Tabela 71).

Istotną zmianą jaka nastąpiła względem poprzednich wytycznych ESMO jest brak odniesienia do stosowania sipuleucelu-T, który wcześniej był rekomendowany jako jedna z opcji w leczeniu 1. linii podatnego na chemioterapię przerzutowego CRPC u pacjentów bezobjawowych lub z objawami o łagodnym nasileniu.

W Tabeli 72 zestawiono leki stosowane we wskazaniu rak gruczołu krokowego z uwzględnieniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Przedstawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości (SR) i rekomendacji Prezesa AOTMiT (RP) w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 71. ZALECANE POSTĘPOWANIE TERAPUETYCZNE W ZALEŻNOŚCI OD STOPNIA ZAAWANSOWANIA RGK

Linia leczenia	Miejscowy RGK			Miejscowo zaawansowany RGK	Przerzutowy RGK (przerzuty odległe)	
	Grupa niskiego ryzyka (T1-T2a i GS ≤6 i PSA ≤10ng/ml)	Grupa średniego ryzyka (T2b i/lub GS7 i/lub PSA 10-20ng/ml)	Grupa wysokiego ryzyka (≥T2c lub GS8-10 lub PSA >20ng/ml)		RGK bez uprzedniego leczenia hormonalnego	RGK oporny na kastrację (CRPC)
1. linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Aktywny nadzór Baczna obserwacja Odroczona ADT Prostatektomia radykalna Radioterapia radykalna (EBRT lub brachyterapia) 	<ul style="list-style-type: none"> Baczna obserwacja Prostatektomia radykalna (±adjuwantowa terapia) Radioterapia radykalna (EBRT lub brachyterapia) ± neoadjuwantowa lub towarzysząca terapia hormonalna (trwająca przez 4-6 miesięcy) 	<ul style="list-style-type: none"> Neoadjuwantowa terapia hormonalna (trwająca przez 4-6 miesięcy) + radioterapia radykalna (EBRT) + terapia hormonalna ± adjuwantowa terapia hormonalna (trwająca przez 2 lata) Prostatektomia radykalna + limfadenektomia miednicza 	<ul style="list-style-type: none"> ADT + abirateron/docetaksel/enzalutamid/apalutamid + radioterapia ADT w monoterapii (u pacjentów nietolerujących powyższego leczenia) 	<ul style="list-style-type: none"> Abirateron Docetaksel Enzalutamid <p>Przerzuty do kości/przeciwwskazani a do stosowania powyższych:</p> <ul style="list-style-type: none"> Rad-223 	
2. linia leczenia	<ul style="list-style-type: none"> Nawrót po radioterapii: brachyterapia, radykalna prostatektomia lub HIFU, a u mężczyzn z nawrotem biochemicznym, i objawową chorobą zlokalizowaną, udokumentowanymi przerzutami lub czasem podwojenia PSA <3 miesiące, obserwacja z opóźnioną ADT Nawrót po prostatektomii: radioterapia obejmująca węzły chłonne miednicy lub nie (gdym przed nawrotem dokonano prostatektomii). Do rozważenia ADT przez okres 6-24 miesięcy 			-	<p>Po uprzedniej terapii docetaksellem:</p> <ul style="list-style-type: none"> Abirateron Kabazytaksel Enzalutamid Rad-223 	

TABELA 72. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
DOCETAKSEL* (TAXOTERE)	Aventis Pharma	w połączeniu z prednizonem lub prednizolonem** wskazany do leczenia pacjentów z opornym na kastrację RGK z przerzutami		taksoid	TAX 327, RCT, 3 fazy, DOC (75 mg/m ²) +P vs DOC (30 mg/m ²) + P vs MIT + P	I-rz.: OS II-rz.: redukcja bólu, QoL, redukcja PSA o co najmniej 50%, ORR, odpowiedź PSA	11.1995	05.1996	Nie dotyczy		-
DEGARELIKS (FIRMAGON)	Ferring Pharmaceuticals A/S	leczenie dorosłych pacjentów płci męskiej z zaawansowanym hormonozależnym RGK	leczenie pacjentów z zaawansowanym RGK	antagonista hormonu uwalniającego gonadotropiny	FE 200486 CS21, RCT, open-label DEG (240 mg) vs DEG (80 mg) vs LEUP EORTC-1414: Jednoramienne, open-label	I-rz.: uzyskanie stężenia testosteronu (T) w surowicy ≤ 0,5 ng/ml po roku leczenia II-rz.: biomarkery, QoL I-rz.: PFS, II-rz.: cPFS, TTNT, OS, % pacjentów przechodzących z antagonistów LHRH na agonistów LHRH, AEs	02.2009	12.2008	W	Brak danych	+ 11.2012
KABAZYTAKSEL (JEVTANA)	Sanofi-Aventis Groupe	w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem wskazany do leczenia pacjentów dorosłych z opornym na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej schematem ChT zawierającym DOC	w skoj. z prednizonem w leczeniu dorosłych z opornym na kastrację RGK z przerzutami, leczonych wcześniej schematem zawierającym DOC	taksoid	TROPIC, RCT, open-label, 3 fazy CBZ+P lub P vs MTX+P lub P	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, progresja bólu, odpowiedź bólowa, progresja wg PSA, odpowiedź PSA na leczenie	03.2011	06.2010	W	W	-

TABELA 72. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMIT		Refundacja	
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP		
OCTAN ABIRATERONU (ZYTIGA)	Janssen-Cilag International	w skojarzeniu z prednizonem lub prednizolonem** wskazany do leczenia opornego na kastrację RGK z przerzutami (mCRPC) u dorosłych mężczyzn, u których choroba postępuje w trakcie lub po ChT zawierającej DOC		inhibitor biosyntezy androgenów	COU-AA-301, 3 fazy, RCT, DB ABI+P vs PLB+P	I-rz.: OS II-rz.: TTP PSA, odpowiedź PSA na leczenie, rPFS, ORR, złagodzenie objawów bólowych (% pacjentów), TTP, TT SRE, zmodyfikowany PFS	05.2011	04.2011	W	+	01.2014	
		w skoj. z prednizonem lub prednizolonem: mCRPC u dorosłych mężczyzn, bez objawów lub z objawami o nieznacznym/niewielkim nasileniu, po niepowodzeniu terapii ADT, gdy zastosowanie ChT nie jest jeszcze wskazane klinicznie	w skojarzeniu z prednizonem wskazany do leczenia pacjentów z mCRPC		COU-AA-302, 3 fazy, RCT, DB ABI+P vs PLB+P	I-rz.: rPFS, OS II-rz.: TT włączenia ChT cytotoksycznej, TT zastosowania opioidów, TT pogorszenia punktacji ECOG, TTP PSA, odpowiedź PSA na leczenie, ORR, PROs	11.2012	12.2012	-	+/- / W	+	11.2017
		w skoj. z prednizonem lub prednizolonem wskazany: nowo rozpoznany hormonowrażliwy RGK wysokiego ryzyka z przerzutami (mHSPC) u dorosłych mężczyzn w skojarzeniu z terapią supresji androgenowej (ADT)	w skojarzeniu z prednizonem wskazany do leczenia wrażliwego na kastrację RGK z przerzutami (mCSPC) wysokiego ryzyka		LATITUDE, RCT, DB ABI+Id-P+ADT vs ADT	I-rz.: rPFS, OS II-rz.: TTNT, TTP bólowej, TT wystąpienia SRE, TTP PSA	10.2017	02.2018	-	-	-	-
ENZALUTAMID (XTANDI)	Astellas Pharma Europe / Astellas	Oporny CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których podczas lub po zakończeniu leczenia DOC nastąpiła progresja choroby	leczenie opornego CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, po uprzednim leczeniu DOC	silny inhibitor przekazywania sygnałów przez receptor androgenowy	AFFIRM, 3 fazy, RCT, DB ENZ vs PLB	I-rz.: OS II-rz.: TTP PSA, rPFS, TT wystąpienia pierwszego SRE; QoL, odsetek pacjentów z paliacją objawów bólowych	06.2013	08.2012	1. +/- / W 2. W	1. +/- / W 2. +	1. - 2. + 11.2017	
		leczenie CRPC z przerzutami u dorosłych mężczyzn, u których nie występują objawy lub występują łagodne objawy po niepowodzeniu leczenia deprywacją androgenów, i u których ChT nie jest jeszcze klinicznie wskazana	leczenie pacjentów z mCRPC		PREVAIL, 3 fazy, RCT, DB ENZ vs PLB	I-rz.: OS, rPFS II-rz.: TT pierwszego SRE, TTP PSA, odpowiedź PSA ($\geq 50\%$ zmniejszenie), BORR	10.2014	09.2014	-	+/- / W	-	
		leczenie pacjentów z CRPC (bez przerzutów)			PROSPER, RCT, DB, 3 fazy ENZ vs PLB	I-rz.: MFS II-rz.: TTP PSA, TTNT, OS, TT włączenia ChT cytotoksycznej, przeżycie wolne od ChT, odpowiedź PSA na leczenie, QoL	09.2018	07.2018	-	-	+	
		leczenie dorosłych mężczyzn z przerzutowym rakiem gruczołu krokowego wrażliwym na hormony (mHSPC) w połączeniu z terapią deprywacji androgenów.			RCT, DB	I-rz.: rPFS II-rz.: OS, TTP PSA, TTNT (lek przeciwnotworowy), niewykrywalny PSA (<0.2 ng/mL), ORR, TT pogorszenia się objawów z układu moczowego	02.2021	12.2019	+	-	-	
RADIUM RA223 DICHLORIDE (XOFIGO)	Bayer AG	wskazany do leczenia dorosłych pacjentów z mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych		preparat radiofarmaceutyczny emitujący cząstki alfa	ALSYMPCA, RCT, DB, 3 fazy RA223+BSC vs PLB+BSC	I-rz.: OS II-rz.: TTP ALP, potwierdzona odpowiedź fosfatazy zasadowej ALP, TT wystąpienia pierwszych SRE, normalizacja całkowitej aktywności ALP, TTP PSA	11.2013	05.2013	brak danych		+	11.2017
		w mono. lub w skoj. z analogiem LHRH: dorośli z mCRPC, z objawowymi przerzutami do kości bez stwierdzonych przerzutów trzewnych, z progresją po zastosowaniu ≥ 2 linii terapii systemowej z powodu mCRPC (innych niż analogi LHRH) lub niekwalifikujących się do jakiegokolwiek dostępnego leczenia systemowego mCRPC***			-	ERA 223, RCT, DB, 3 fazy, w toku RA223+ABI+P vs PLB+ABI+P	I-rz.: przeżycie wolne od objawowych zdarzeń kostnych (SSE-FS) II-rz.: OS, TT zastosowania opioidów, TTP bólowej, TT włączenia ChT cytotoksycznej, rPFS	07.2018	-	-	-	-

TABELA 72. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ, STATUS REJESTRACYJNY ORAZ REFUNDACYJNY LEKÓW STOSOWANYCH WE WSKAZANIU RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
PADELIPORFIN DI-POTASSIUM (TOOKAD)	STEBA Biotech S.A	w mono. u dorosłych pacjentów z wcześniej nieleczonym, jednostronnym gruczolakorakiem gruczołu krokowego z grupy małego ryzyka [^]	-	fotocuczulacz	PCM301, RCT, 3 fazy TKD vs PCM+AS	I-rz.: odsetek pacjentów, u których nie stwierdza się jednoznacznie raka, TTP II-rz.: liczba rdzeni dodatnich raka, włączenie terapii radykalnej, odsetek pacjentów z poważnymi zdarzeniami związanymi z RGK	10.2017	-	-	-	-
APALUTAMID (ERLEADA)	Janssen-Cilag International	nieprzerzutowy, oporny na kastrację rak gruczołu krokowego		inhibitor receptora androgenowego	SPARTAN (NCT01946204) DB, placebo-controlled, 3 fazy APA vs PLB	I-rz.: MFS, II-rz.: TTM, PFS, OS	03.2019	02.2018	Nie dotyczy		Nie dotyczy
		leczenie przerzutowego raka gruczołu krokowego wrażliwego na hormony (mHSPC) w połączeniu z terapią deprivacji androgenów (ADT)	przerzutowy rak prostaty wrażliwy na kastrację		RCT, DB	I-rz.: OS, rPFS II-rz.: TT rozpoczęcia chemioterapii, TTP bólu, TT rozpoczęcia przewlekłego użycia opioidów, czas do SRE	12.2019	09.2019	N	N	+ 03.2022
RELUGOLIKS (ORGOVX)	Myovant Sciences Ireland Limited	zaawansowany hormonozależny rak gruczołu krokowego		analog gonadoliberyny	HERO (NCT03085095) wieloośrodkowe, RCT, fazy III, otwarte REG vs LEU	I-rz: Wskaźnik utrzymującej się (dzień 29-337) kastracji (<50 ng/DL) II-rz: SPST# w dn.4; SPST# w dn. 15.; % pacjentów z odpowiedzią w zakresie PSA w dn. 15. i potwierdzeniem tego w dn. 29.; SPST do poziomu < 20 ng/dL przed podaniem dawki w dn. 15.	04.2022	12.2020	-	-	-
LUTETIUM LU 177 WIPIWOTYD TETRAKSETANU (PLUVICTO)	Novartis	-	PSMA dodatni mCRPC u pacjentów leczonych wcześniej lekiem antyandrogenowym i chemioterapią w protokole opartym o taksany	radioligand skierowany przeciwko białku PSMA	VISION (NCT03511664) wieloośrodkowe, RCT, III fazy, otwarte; Pluvicto vs best supportive/best standard care	I-rz: rPFS; OS II-rz: działania niepożądane, ORR, DCR, DOR, SSE, PFS, najlepsza procentowa zmiana PSA, % pacjentów z odpowiedzią PSA, % pacjentów ze spadkiem PSA ≥ 80%; DOR (PSA); QoL	-	03.2022	Nie dotyczy		Nie dotyczy
OLAPARYB (LYNPARZA)	AstraZeneca	w mono. w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym CRPC z mutacją BRCA1/2 (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby	W leczeniu dorosłych chorych na CRPC ze (potencjalnie) szkodliwą mutacją germinalną lub somatyczną, u których doszło do progresji choroby po wcześniejszym leczeniu ENZ lub ABI	Inhibitor PARP	PROfound (NCT02987543) wieloośrodkowe, open label, RCT, fazy 3 OLA vs. ENZ/ABI	I-rz: rPFSI-rz: II-rz: ORR, OS, czas do progresji bólu	09.2020	05.2020	W	W	-
LEUPRORElina (CAMCEVI)	Accord Healthcare S.L.U.	w leczeniu hormonozależnego, zaawansowanego RGK oraz w leczeniu hormonozależnego RGK ograniczonego do RGK i hormonozależnego miejscowo zaawansowanego RGK w skojarzeniu z radioterapią.	leczenie dorosłych pacjentów z zaawansowanym rakiem prostaty	Analog gonadoliberyny	FP01C-13-001: Jednoramienne, open-label, 3 fazy, wieloośrodkowe	i-rz.: bezpieczeństwo, % pacjentów z testosteronem ≤ 50 ng/dL w 28. dniu oraz od 28 do 336 dnia, parametry PK II-rz.: poziom PSA, poziom LH, % pacjentów z testosteronem > 50 ng/dL	05.2022	05.2021	-	-	-
DAROLUTAMID (NUBEQA)	Bayer AG	w leczeniu dorosłych mężczyzn z nieprzerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację (nmCRPC), u których występuje wysokie ryzyko rozwoju choroby przerzutowej.	nmCRPC; dorośli z przerzutowym hormonowrażliwym rakiem prostaty (mHSPC) w połączeniu z docetakselem	Inhibitor rec. androgenowych	ARAMIS 17712: RCT, DB, wieloośrodkowe, 3 fazy, darolutamid vs. PLB	I-rz.: MFS II-rz.: OS, czas do nasilenia bólu, czas rozpoczęcia chemioterapii, SSE	03.2020	07.2019	+	+	+ 09.2022

ABI – abirateron, DOC- docetaksel, LEUP – leuprorelina, mCRPC - oporny na kastrację RGK z przerzutami, nmCRPC - nieprzerzutowym rakiem prostaty opornym na kastrację; mCSPC - wrażliwy na kastrację RGK z przerzutami, MFS – przeżycie wolne od przerzutów (ang. *metastatic free survival*), mHSPC – hormonowrażliwy RGK z przerzutami; MIT - mitoksantron, P – prednizon/prednizolon, SRE - zdarzenie dotyczące kości, W – stanowisko/rekomendacja warunkowa, TTM – czas do wystąpienia przerzutów (ang. *time to metastasis*), LHRH – hormon uwalniający hormon luteinizujący; TT (ang. *time to...*) czas do...; SPST - Skumulowane prawdopodobieństwo supresji testosteronu (SPST)

*dostępne generyki; **w FDA jedynie z prednizonem, ***zawężenie wskazania względem uprzednio zarejestrowanego; # - do poziomu <50 ng/dL przed podaniem dawki w dn.; ^ - których średnie dalsze trwanie życia wynosi ≥10 lat i u których stwierdza się 1. stopień zaawansowania klinicznego T1c lub T2a, 2. wynik w skali Gleasona ≤6, na podstawie biopsji wykonanej techniką o wysokiej rozdzielczości, 3. PSA ≤10 ng/ml, 4. 3 rdzenie zawierające utkanie raka (rdzenie dodatnie), przy maksymalnej długości rdzenia z utkaniem raka wynoszącej 5 mm w jednym dowolnym rdzeniu lub 1-2 rdzenie dodatnie z ≥50% zajęciem jednego z nich lub gęstością PSA ≥0,15 ng/ml/cm³

Punkty końcowe wykorzystywane w badaniach klinicznych we wskazaniu rak gruczołu krokowego

Badania, dla których punktem końcowym jest OS wymagają dużych liczebnie prób, dłuższego okresu obserwacji, jak również większych nakładów finansowanych. Ponadto pacjenci w trakcie trwania badania mogą przechodzić z ramienia kontrolnego do ramienia badanego (ang. *crossover*), co dodatkowo utrudnia ocenę skuteczności interwencji.

Stosowanie terapii adjuwantowej w stadium mikroprzerzutowym może wyraźnie zmniejszyć śmiertelność z powodu raka prostaty. Ocena OS w badaniach klinicznych dotyczących leczenia adjuwantowego raka prostaty wymaga długotrwałej obserwacji - zwykle ponad 10 lat do uzyskania wyników końcowych. Mediana czasu od włączenia pierwszego pacjenta do blokady bazy danych w celu opublikowania pierwszych wyników dla I-rzędowych punktów końcowych wynosi 11,5 lat, przy czym liczba ta nie obejmuje czasu od rozwoju koncepcji do rozpoczęcia badań. Co więcej, wielu mężczyzn nigdy nie umiera z powodu raka prostaty, nawet jeżeli pojawi się nawrót choroby.

W 2012 r. *Prostate Cancer Foundation* wsparła powołanie międzynarodowej grupy współpracy *Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP) Working Group*, której celem jest zidentyfikowanie surogatowych punktów końcowych dla przeżycia całkowitego.

Do zastępczych punktów końcowych zaliczono:

- **czas do niepowodzenia biochemicznego, progresji określanej za pomocą wzrostu poziomu PSA** (PSA-PFS) - u pacjenta po prostatektomii, PSA większy niż 0,2ng/ml stanowi próg dla niepowodzenia, a dla nienaruszonej prostaty po radioterapii, wzrost nadiru PSA o 2ng/ml lub więcej, jest uważany za biochemiczne niepowodzenie;
- **przeżycie wolne od przerzutów** (MFS);

- **przeżycie wolne od choroby** (DFS) - jako zdarzenie obejmuje pierwszy dowód zarejestrowanej wznowy klinicznej (miejscowy/regionalny postęp i/lub odległe przerzuty potwierdzone obrazowaniem lub histologicznie) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny;
- **czas przeżycia wolny od zdarzeń** (EFS) - obejmuje udokumentowane zdarzenie związane z chorobą (tak jak DFS z dodatkowym niepowodzeniem biochemicznym) lub zgon z jakiegokolwiek przyczyny.

W 2008 r. *Prostate Cancer Working Group (PCWG2)* zastosowała kryteria stanów klinicznych, w związku z którymi cele, konstrukcja i wyniki badań miały być oparte na wczesnych pomiarach odpowiedzi (kontrola, ulga lub eliminacja istniejących objawów choroby) oraz późniejszych pomiarach czasu do zdarzenia. Konkretne wyniki pomiarów zostały zaproponowane do oceny leków w badaniach fazy 2. Kryteria te obejmowały ocenę zmian kosztnych, objawy, jakość życia i poziom antygenu specyficznego dla prostaty. PCWG3 w 2015 r. opublikowała nowe zalecenia dotyczące pomiarów wyników końcowych w badaniach klinicznych dotyczących nierozsianego CRPC. Obejmują one czas do zdarzeń kosztnych, jak również czas do pierwszych przerzutów i czas do progresji w przypadku nieprzerzutowego CRPC. Zalecane jest również profilowanie biologiczne z wykorzystaniem próbek tkanek nowotworowych pochodzących z biopsji, diagnostyka krwi i/lub obrazowanie w celu uzyskania wglądu w mechanizmy oporności i identyfikacji predykcyjnych biomarkerów czułości do zastosowania w prospektywnych badaniach klinicznych.

Europejska Agencja Leków w 2015 opublikowała Załącznik 4 (*Appendix 4*) do wytycznych dotyczących punktów końcowych stosowanych w badaniach klinicznych produktów leczniczych we wskazaniach onkologicznych.

W 2021 roku opublikowane zostały wytyczne FDA (ang. *Food and Drug Administration*) dotyczące stosowania MFS jako właściwego punktu końcowego w nieprzerzutowym CRPC, które zastąpiły dostępny od 2018 roku draft dokumentu. Zawiera on rozważania na temat planowania badań raportujących MFS oraz interpretacji wyników i sposobów analizy MFS. Zastosowanie MFS jako punktu końcowego w badaniach prowadzonych w nieprzerzutowym CRPC jest uzasadnione faktem, iż u pacjentów z takim rozpoznaniem okres między stwierdzeniem wzrastającego poziomu PSA (ang. *rising*

TABELA 73. WYTYCZNE EMA DOTYCZĄCE PUNKTÓW KOŃCOWYCH W BADANIACH KLINICZNYCH PRODUKTÓW LECZNICZYCH WE WSKAZANIU RGK

RGK	Wytyczne EMA
Prewencja	Zalecaną podstawową miarą wyniku w badaniach prewencyjnych raka prostaty jest DFS lub częstość rozpoznania raka prostaty w określonym z góry momencie (ang. predefined point in time).
Minimalnie inwazyjna terapia (techniki i/lub produkty lecznicze, których zastosowanie wiąże się z niskim ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych)	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku badań klinicznych potwierdzających skuteczność, akceptowalnym I-rzędowym punktem końcowym jest czas uniknięcia radykalnej terapii (ang. time to need for radical therapy) lub odsetek pacjentów potrzebujących takiej terapii w określonym z góry momencie; Jako II-rzędowe punkty końcowe powinno się raportować: Patient-Reported Outcomes (PRO) i zachowanie funkcji układu moczowo-płciowego; Czynniki prognostyczne istotne w planowaniu badania to: wiek/oczekiwana długość życia, stadium choroby, punktacja Gleasona i PSA.
Terapia (neo)adjuwantowa	<ul style="list-style-type: none"> OS, PFS; Definicja PFS jest zwykle oparta na PSA – wartość PSA jest różna w zależności od zastosowanego leczenia - po udanej operacji chirurgicznej poziom PSA niemal natychmiast osiąga wartość <0,2 ng/ml, jakiegokolwiek mierzonego poziomu PSA powyżej 0,2 ng/ml potwierdzone dwoma kolejnymi pomiarami świadczą o nawrocie choroby; Jednak po udanej radioterapii obserwuje się spadek PSA w ciągu kilku miesięcy. W tym wypadku nie zawsze udaje się osiągnąć poziom <0,2 ng/ml; Kryteria oznaczające progresję powinny być jasno określone w protokole badania.
Terapia miejscowego RGK o wysokim stopniu ryzyka oraz miejscowo zaawansowanego RGK	Miary wyników: odległe MFS (ang. distant metastasis-free survival), PFS w tym progresja lokalna, czynność moczowo-płciowa i zwalidowane kwestionariusze PRO.
Terapia przerzutowego RGK	<p>RGK bez uprzedniego leczenia hormonalnego:</p> <ul style="list-style-type: none"> PFS, OS; W przypadku produktów leczniczych mających na celu osiągnięcie kastracji farmakologicznej wystarczające jest wykazanie osiągnięcia i utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu; Pierwszą oznaką osiągnięcia stanu kastracji jest często wzrost PSA (pomimo stężenia testosteronu w surowicy na poziomie kastracji); PCWG2 proponuje, aby badani byli kategoryzowani zgodnie z rosnącym stężeniem PSA i występowaniem klinicznie wykrywalnych przerzutów. <p>Oporny na kastrację RGK (CRPC):</p> <ul style="list-style-type: none"> OS, PFS, TTP; Ocenę odpowiedzi przeprowadza się zgodnie z kryteriami RECIST, gdy obecne są przerzuty do tkanek miękkich. Jednak RGK charakteryzuje się głównie obecnością osteosklerotycznych przerzutów, które mogą być oceniane według RECIST; Występowanie nowych zmian kostnych, jako markera choroby postępującej można uznać za dopuszczalne, pod warunkiem, że określone kryteria (np. kryteria PCWG2) są zdefiniowane w protokole. Progresji w przerzutach do kości często towarzyszy wzrost PSA. Wzrost PSA można zatem uwzględnić w definicji progresji choroby ocienianej metodami obrazowymi, ponieważ często towarzyszy on progresji choroby do kości. Samodzielny wskaźnik wzrostu stężenia PSA nie może stanowić pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach potwierdzających skuteczność.

PSA), a udokumentowaniem obecności odległych przerzutów lub zgonem może być szczególnie wydłużony. Ponieważ w tym czasie śmiertelność jest względnie niska, wykorzystanie OS jako pierwszorzędowego punktu końcowego może okazać się niepraktyczne.

Nowe zalecenia mają na celu rozwiązanie problemów związanych z przedłużonym okresem oceny nowych terapii w przypadku technologii stosowanych w leczeniu nieprzerzutowego CRPC, gdzie wykorzystanie OS jako głównego punktu końcowego wydaje się być niepraktyczne.

Szczegółowa analiza wytycznych FDA została przedstawiona w Tabeli 74.

Podkreślić należy, że dwie technologie (enzalutamid oraz apalutamid) uzyskały w 2018 roku dopuszczenie do obrotu

przez FDA na podstawie rozpatrywanego powyżej punktu końcowego.

Ponadto w grudniu 2020 roku FDA wydało pozwolenie na dopuszczenie do obrotu dla technologii relugoliks – pierwszego doustnego analogu hormonu uwalniającego hormon gonadotropowy stosowanego we wskazaniu: zaawansowany RGK. Podstawę rejestracji stanowił korzystny wynik w zakresie surogatowego punktu końcowego: utrzymującego się stężenia osocznego testosteronu na poziomie kastracyjnym (przez 48 tygodni). Technologia otrzymała zezwolenie na dopuszczenie do obrotu od EMA w kwietniu 2022 roku na podstawie wyników w zakresie tego samego punktu końcowego.

Odniesienie do tego samego punktu końcowego znajduje się także w opublikowanym w 2018 roku drafcie wytycznych FDA dla podmiotów ubiegających się o

dopuszczenie do obrotu – Zaawansowany rak prostaty: rozwój analogów gonadoliberyny. Zgodnie z nimi osoczowy poziom testosteronu to zwalidowany surogatowy punkt końcowy. Nie zaleca się jednak oceny średniego poziomu testosteronu u uczestników badania, ponieważ taki parametr nie odzwierciedla rzeczywistej skuteczności leku. Nie pozwala ustalić liczby mężczyzn, którzy nie uzyskali korzyści klinicznej, np. kastracyjnego poziomu testosteronu w osoczu (<50 ng/dL). Z tego względu

sponsorzy badań powinni wykazywać odsetek uczestników, którzy uzyskali i utrzymali kastracyjny poziom testosteronu. Zaleca się także uwzględnienie odsetka pacjentów, którzy uzyskali i utrzymali stężenie testosteronu na poziomie <20 ng/dL oraz PROs jako drugorzędowe punkty końcowe, przy czym w przypadku PROs wskazane jest omówienie z agencją wyboru i sposobów pomiaru poszczególnych z nich.

TABELA 74. ZASTOSOWANIE MFS JAKO PUNKTU KOŃCOWEGO W BADANIACH KLINICZNYCH – NIEPRZERZUTOWY, CRPC, FDA 2021

Wykorzystanie MFS jako punktu końcowego w badaniach klinicznych dotyczących nieprzerzutowego CRPC	
Projektowanie badań	<ul style="list-style-type: none"> Należy ustalić definicję MFS przed rozpoczęciem badania; Definicja nie powinna obejmować epizodów progresji występujących miejscowo (ang. local progression events); Należy rozważyć stratyfikację pacjentów ze względu na zastosowaną uprzednio terapię (chirurgia, radioterapia) lub brak zastosowania definitywnej terapii w ramach dotychczasowego leczenia, lub czas do podwojenia PSA; Protokół powinien określać procedury mające na celu zminimalizowanie utraty pacjentów z badania wynikające z obaw pacjentów związanych ze wzrostem poziomu PSA; Należy zaplanować przeprowadzenie analizy wrażliwości w celu zidentyfikowania przyczyn zaprzestania leczenia przez pacjenta z powodów innych niż progresja choroby; Z udziału w badaniu powinni zostać wykluczeni pacjenci, którzy mogliby skorzystać z leczenia miejscowego (chirurgicznego lub radioterapii); Wskazane jest zaplanowanie badań klinicznych mających na celu wykazania wyższości badanej interwencji (ang. superiority trial design) Kryteria włączenia do badania powinny obejmować definicję choroby odpornej na kastrację uwzględniając maksymalny poziom osoczowy testosteronu oraz minimalny poziom PSA całkowitego.
Sposoby obrazowania w badaniach nieprzerzutowego CRPC wykorzystujących MFS*	<ul style="list-style-type: none"> Należy precyzyjnie określić akceptowalne sposoby obrazowania i częstotliwości oceny; W kryteriach włączenia do badania należy określić definicje radiograficznej oceny choroby nieprzerzutowej; Należy określić definicję choroby miejscowej/miejscowej progresji, choroby przerzutowej oraz przerzutów odległych na podstawie obrazowania radiograficznego. Pojedyncze przerzuty powinny zostać potwierdzone dodatkowym badaniem obrazowym; W przypadku wykonywania obrazowania potwierdzającego należy podać datę nawrotu jako datę pierwszej identyfikacji przerzutów; Wykonywanie zdjęć obrazowych dla dodatkowych miejsc przerzutowych nie jest wymagane u pacjentów, u których występują liczne zmiany kostne lub jednoczesne zmiany trzewne; Częstotliwość obrazowania powinna być równomierna w obu ramionach badania. Różnice w częstotliwości obrazowania mogą mieć znaczący wpływ na ocenę MFS; Aby można było poprawnie interpretować MFS, zmiana w zakresie tego parametru musi być znacznie dłuższa niż czas pomiędzy kolejnymi badaniami obrazowymi; Zaleca się, aby ocenę badań obrazowych przeprowadzał zaślepiiony, niezależny centralny komitet (BICR, ang. blinded independent central review).
Interpretacja wyników badań	<ul style="list-style-type: none"> Należy unikać okresowej analizy wyników w zakresie skuteczności, ponieważ może ona prowadzić do przeszacowania/niedoszacowania skali poprawy w zakresie MFS; Akceptowalna skala poprawy w zakresie MFS wymagana do wsparcia procesu dopuszczenia do obrotu leków zależy przede wszystkim od projektu badania (np. terapia add-on, kontrola czynna vs kontrola placebo), profilu toksyczności, włączonej do badania populacji oraz ogólnej oceny korzyści i ryzyka; Chociaż FDA nie wymaga wykazania korzyści w zakresie OS w czasie prezentowania finalnych wyników w zakresie MFS, należy prowadzić śródterminową analizę OS. Aby wesprzeć ocenę korzyści-ryzyka, analiza powinna wykazywać korzyść numeryczną (odsetki zdarzeń) i zapewniać, że leczenie nie ma negatywnego wpływu na przeżycie pacjentów. Oczekuje się również dalszej obserwacji (follow-up) dla finalnego wyniku OS. Możliwe jest uwzględnienie oceny PROs, przy czym zachęca się sponsorów do przedyskutowania z Agencją strategii rozwoju związanych z PROs
Rozważania dotyczące analizy MFS	<ul style="list-style-type: none"> Należy określić szczegółowy protokół oraz plan analizy statystycznej (metodologia, ocena, pomiar, analiza) MFS; Brakujące dane mogą utrudniać wnioskowanie nt. MFS. Należy wprowadzić procedury mające na celu ograniczenie braku danych i opracować plan metodologiczny dotyczący analizy obejmującej niekompletne/brakujące dane dotyczące dalszej obserwacji (follow-up); W planie analizy statystycznej powinno się uwzględnić pierwotną analizę oraz jedną lub więcej analiz wrażliwości, które mają na celu ocenę brakujących danych i ich wpływ na wyniki; Należy rozważyć dodatkowe analizy w zakresie PFS (dotyczące miejscowej oraz przerzutowej progresji), których celem będzie wsparcie wyników w zakresie MFS.

*Obecnie wyniki procedur obrazowania stosowanych do wykrywania lub oceny zaawansowania raka prostaty zależą od morfologii węzłów chłonnych lub metabolizmu kości i nie zawsze spełniają potrzeby diagnostyczne. Rosnącym zainteresowaniem cieszy się technika obrazowania PET, w której dokonuje się obrazowania antygenu błonowego specyficznego dla prostaty (PSMA, ang. prostate specific membrane antigen). Jest to białko transbłonowe, które cechuje się znaczną nadekspresją na większości komórek raka prostaty.

Analiza znaczenia zastępczych punktów końcowych została przeprowadzona dla miejscowo zaawansowanego RGK oraz CRPC. W celu weryfikacji znaczenia poszczególnych punktów końcowych w ocenie skuteczności terapii stosowanych we wskazaniu RGK, przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej z wykorzystaniem strategii przedstawionej w Aneksie.

Dodatkowo zidentyfikowane publikacji uzupełniono przy użyciu wyszukiwania wolnotekstowego za pośrednictwem wyszukiwarki internetowej Google. Łącznie do analizy zakwalifikowano prace: Bryant 2018, Xie 2017, Claps 2018, Francini 2014, Xu 2015, Rescigno 2016, Armstrong 2016, Noguchi 2013, Colloca 2016, Halabi 2009, Sonpavde 2014, Morris 2015, Rathkopf 2018, Wong 2016, Chen 2019, Xie 2020, Gharzai 2021.

MIEJSCOWY RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO

Autorzy publikacji Bryant 2018 [309] wykazali, że poziom PSA trzy miesiące po radioterapii wydaje się być silnym biomarkerem prognostycznym dla bPFS (ang. biochemical progression-free survival), PCSS (ang. prostate cancer-specific survival) i OS u pacjentów z umiarkowanym i wysokim ryzykiem raka prostaty, a w szczególności z chorobą wysokiego ryzyka u pacjentów leczonych ADT i radioterapią. Badaniu poddano 2 651 pacjentów z chorobą pośredniego ryzyka i 3 132 z chorobą wysokiego ryzyka. Około 11% badanych pacjentów uzyskało 3-miesięczny poziom PSA $\geq 0,50$ ng/ml. Stwierdzono, że wyższy poziom PSA po trzech miesiącach leczenia jest silnie związany zarówno z bPFS, PCSS, jak i OS. Autorzy odnotowali większe wartości bPFS u pacjentów z 3-miesięczną wartością PSA $\geq 0,50$ ng/ml

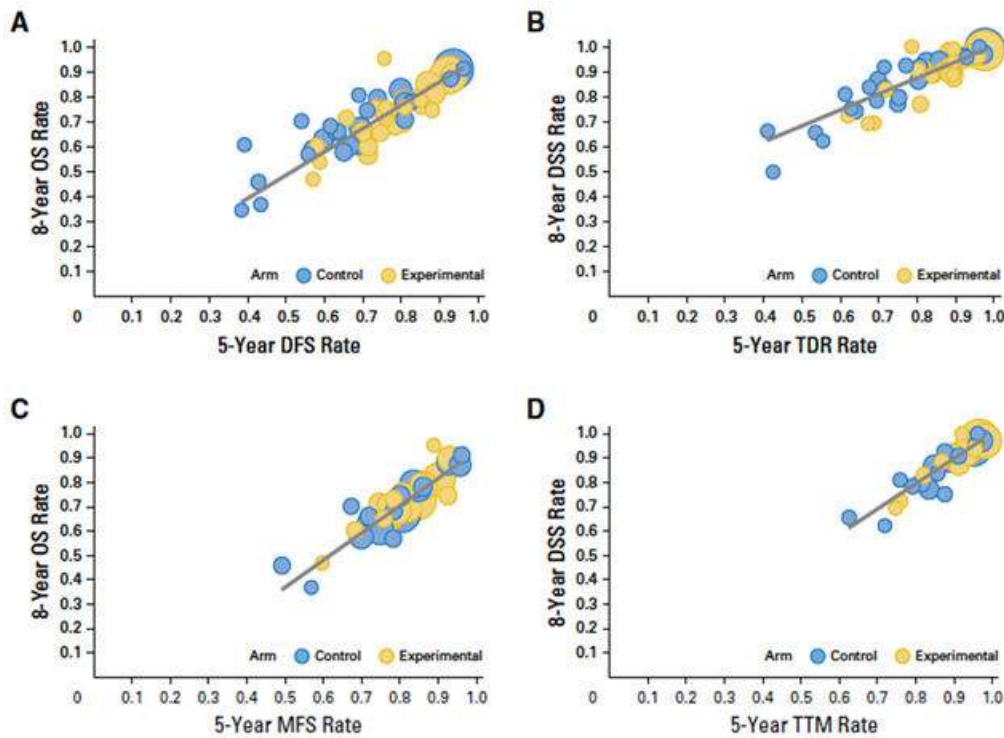
(HR dla bPFS: 5,23; PCSS: 3,97 oraz OS: 1,50, $p < 0,001$) i pacjentów z 3-miesięczną wartością PSA od 0,10 do 0,49 ng/ml (HR dla bPFS: 2,41, $p < 0,001$; PCSS: 2,29, $p < 0,001$ oraz OS: 1,21, $p = 0,003$) w porównaniu z pacjentami w grupie z 3-miesięczną wartością PSA $< 0,10$ ng/ml.

ICECaP Working Group opublikowała w 2016 r. wyniki metaanalizy, zgodnie z którymi uznano, że **DFS może być stosowany jako surogat OS, a czas do nawrotu choroby (TDR, ang. time to disease recurrence) jako surogat przeżycia specyficznego dla choroby (DSS, ang. disease specific survival) w badaniach klinicznych prowadzonych w obrębie miejscowego RGK.** (Tabela 75)

Czas do wystąpienia przerzutów jest często stosowany jako zastępczy parametr pomiaru skuteczności leczenia w badaniach klinicznych nad rakiem prostaty. W metaanalizie Xie 2017 badacze ocenili, czy 5-letnie MFS i DFS mogą służyć jako surogaty dla 8-letniego OS u mężczyzn we wczesnym stadium raka prostaty. Zebrano dane dotyczące poszczególnych pacjentów z 28 badań klinicznych, obejmujących 28 905 chorych, których celem była ocena skuteczności leczenia adjuwantowego. Metody leczenia uzupełniającego (po operacji lub radioterapii) różniły się między badaniami: obejmowały ADT, terapię bicalutamidem, docetaksemem i radioterapię (dla pacjentów, którzy przeszli operację jako leczenie podstawowe). **W analizie wykazano, że MFS jest silnym surogatem dla OS w miejscowo zlokalizowanym raku gruczołu krokowego w populacji pacjentów z około 15% ryzykiem zgonu z powodu raka prostaty w ciągu 10 lat pomimo potencjalnie skutecznej miejscowej terapii. W analizie tej DFS został uznany za słabszy surogat przeżycia całkowitego.** (Tabela 76)

TABELA 75. WYNIKI METAANALIZY - DFS JAKO SUROGAT OS ORAZ TDR JAKO SUROGAT DSS W MIEJSCOWYM RGK

Metaanaliza 2-stopniowy model walidacyjny	Warunek 1: Surogaty i klinicznie istotne punkty końcowe są skorelowane		Warunek 2: Badane efekty leczenia są skorelowane z punktami końcowymi
	Model przeżywalności Kaplana-Meiera - współczynnik determinacji R2 (95%CI)	Analiza korelacji Tau Kendalla – model kopuły Placketta	R2 z ważonej regresji liniowej dla efektów leczenia (log HR) (95%CI)
DFS jako surogat OS	10 lat OS vs 5 lat DFS 0,80 (0,67; 0,86)	0,85 (0,85; 0,86)	0,80 (0,60; 0,87)
	8 lat OS vs 5 lat DFS 0,85 (0,76; 0,90)		
TDR jako surogat DSS	10 lat DSS vs 5 lat TDR 0,73 (0,56; 0,81)	0,71 (0,70; 0,72)	0,61 (0,29; 0,75)
	8 lat DSS vs 5 lat TDR 0,79 (0,67; 0,85)		



RYSUNEK 10. OS LUB DSS NA POZIOMIE 8 LAT W PORÓWNANIU DO ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH PO 5 LATACH (A) 8-LETNI OS VS 5-LETNI DFS, (B) 8-LETNI DSS VS 5-LETNI TDR, (C) 8-LETNI OS VS 5-MFS, (D) 8-LETNI DSS VS 5-LETNI TTM

Za Xie 2017

TABELA 76. KORELACJA MIĘDZY ZASTĘPCZYMI PUNKTAMI KOŃCOWYMI (ICE, ANG. *INTERMEDIATE CLINICAL ENDPOINT*) I OS LUB DSS ORAZ KORELACJA MIĘDZY EFEKTEM LECZENIA W ICE I OS LUB DSS

Punkt końcowy (TE, ang. <i>true endpoint</i>)	Zastępczy punkt końcowy	Warunek 1: ICE i TE są skorelowane		Warunek 2: Badane efekty leczenia są skorelowane z punktami końcowymi	
		Kendall's τ (95% CI)	Regresja 8-letniego wskaźnika TE vs 5-letni wskaźnik ICE by Trial and Arm, R2 (95%CI)	Regresja Log(HR)-TE vs Log(HR)-ICE (na podstawie badania)	
				R2 (95%CI)	Równanie regresji
OS	DFS	0,85 (0,85; 0,86)	0,86 (0,78; 0,90)	0,73 (0,53; 0,82)	$\text{Log(HR)OS} = 0,035 + 0,605 \times \text{Log(HR)DFS}$
DSS	TDR	0,68 (0,67; 0,69)	0,80 (0,70; 0,85)	0,63 (0,36; 0,75)	$\text{Log(HR)DSS} = 0,027 + 0,809 \times \text{Log(HR)TDR}$
OS	MFS	0,91 (0,91; 0,91)	0,83 (0,71; 0,88)	0,92(0,81; 0,95)	$\text{Log(HR)OS} = -0,021 + 0,740 \times \text{Log(HR)MFS}$
DSS	TTM	0,91 (0,91; 0,92)	0,86 (0,75; 0,90)	0,89 (0,72; 0,93)	$\text{Log(HR)DSS} = -0,072 + 0,880 \times \text{Log(HR)TTM}$

TTM – czas do wystąpienia przerzutów (ang. *time to metastasis*)

Rak prostaty jest chorobą zależną od androgenów. W metaanalizie *Claps 2018* wykazano, że we wczesnym stadium RGK poziom testosteronu w surowicy nie stanowił markera prognostycznego dla OS (HR=1,03, 95%CI: 0,99; 1,08, p=0,19) i nawrotu biochemicznego (HR=0,99, 95%CI: 0,87; 1,13; p=0,93). W zaawansowanym RGK wyższe poziomy testosteronu przed zastosowaniem terapii ADT wiązały się ze zmniejszonym ryzykiem zgonu (HR=0,58, 95%CI: 0,45; 0,74; p<0,0001), niższe poziomy testosteronu były zaś związane ze zmniejszonym ryzykiem zgonu (HR=0,48, 95%CI: 0,28; 0,81; p=0,006) i progresji (HR=0,59, 95%CI: 0,46; 0,77; p<0,0001) u pacjentów poddawanych terapii ADT. Autorzy publikacji *Xie 2020* poddali ocenie EFS jako surogatowy punkt końcowy względem OS u mężczyzn ze zlokalizowanym RGK. EFS zdefiniowano jako czas od chwili randomizacji do udokumentowania oznak nawrotu choroby, w tym wznowy biochemicznej, nawrotu lokalnego lub regionalnego, odległych przerzutów, zgonu z dowolnej

przyczyny lub do ostatniego odnotowanego pomiaru poziomu PSA. Do analizy włączono dane pochodzące od 10 350 pacjentów zgromadzone w ramach 15 badań klinicznych obejmujących ocenę skuteczności postępowania opartego na radioterapii w leczeniu zlokalizowanego RGK, przy czym jedno obejmowało ocenę dwóch ramion eksperymentalnych, dlatego w rzeczywistości ocenie poddano badania 16 różnych interwencji. W większości eksperymentów porównywano czas trwania ADT (10 badań) oraz różne dawki lub lokalizacje radioterapii (4 badania). W wyniku meta-analizy uznano, że nie ma podstaw, aby uznać EFS za wartościowy surogatowy punkt końcowy względem OS. Wartości OS i EFS porównano w dwóch przedziałach czasowych: Po upływie 3 (EFS) oraz 5 lat (OS), a także po 5 (EFS) oraz 8 latach (OS).

Korelacja obliczona na poziomie wyników z perspektywy pacjentów z wykorzystaniem współczynnika Tau Kendalla wyniosła w całym okresie obserwacji jedynie 0,43 (95%CI: 0, 42; 0,44). Współczynnik determinacji R2 obliczony metodą ważonej regresji liniowej na poziomie włączonych do analizy badań wyniósł 0,55 (95% CI: 0,26; 0,70) dla zestawienia 8-letniego OS z 5-letnim EFS. Dla 5-letniego OS i 3-letniego EFS wzrósł nieznacznie i wyniósł 0,61 (95% CI: 0,35; 0,73). W związku z tym autorzy stwierdzili, że korelacja między omawianymi punktami końcowymi nie spełnia predefiniowanego minimum, za jakie przyjęto wartość $R2 \geq 0,7$.

W 2021 roku opublikowana została kolejna meta-analiza dotycząca wartości pośrednich punktów końcowych o potencjalnym zastosowaniu w badaniach prowadzonych we wskazaniu: zlokalizowany RGK (Gharzai 2021). Do analizy włączono wszystkie opublikowane w okresie 1.01.1970 – 15.01.2020 badania kliniczne z randomizacją, w których oceniano wpływ terapii na OS i co najmniej jeden pośredni punkt końcowy, a próba badana wynosiła przynajmniej 70 uczestników. Uwzględnione punkty końcowe obejmowały:

- wznowę biochemiczną,
- wznowę miejscową,
- przerzuty odległe,
- przeżycie wolne od wznowy miejscowej (bFFS; ang. *biochemical failure-free survival*),
- PFS,
- MFS.

Podobnie jak w przypadku analiz Xie i współpracowników przyjęto, że aby uznać punkt końcowy za surogatowy względem OS, współczynnik R2 musi wynosić co najmniej 0,7. Łącznie uwzględniono 75 badań obejmujących 53 631 pacjentów. Mediana czasu obserwacji wyniosła 9,1 lat. Ocenie poddano korelację pomiędzy efektami leczenia w zakresie porównywanych punktów końcowych. Spełnienie wspomnianego wcześniej kryterium potwierdzono wyłącznie względem korelacji między MFS a OS. Szczegóły przedstawia Tabela 77.

TABELA 77. KORELACJA EFEKTU LECZENIA ANALIZOWANYCH POŚREDNICH KLINICZNE PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z PRZEŻYCIEM CAŁKOWITYM

Analizowany punkt końcowy	Liczba badań	Liczba porównań	Liczba uczestników	Korelacja efektów terapii	
				R ² (95% CI)	STE
Wznowa biochemiczna	25	27	17 086	0,38 (0,11–0,64)	0,31
Wznowa biochemiczna i kliniczna	12	14	11 396	0,28 (0,0045–0,65)	oszacowanie niemożliwe
bFFS	41	43	28 528	0,12 (0,0030–0,33)	oszacowanie niemożliwe
Wznowa miejscowa	21	24	13 753	0,085 (0,00–0,37)	0,51
PFS	29	37	25 095	0,46 (0,22–0,67)	oszacowanie niemożliwe
Przerzuty odległe	18	21	13 623	0,24 (0,012–0,56)	oszacowanie niemożliwe
MFS	26	28	16 620	0,78 (0,59–0,89)	0,80

Autorzy dokonali także analizy subpopulacji dzieląc je ze względu na typ terapii ocenianej w badaniach. Wyniki przedstawiono w Tabeli 78.

TABELA 78 WYNIKI ANALIZY SUBPOPULACJI NA PODSTAWIE META-ANALIZY GHARZAI 2021

Analizowany punkt końcowy		Radioterapia łącznie (n=54)	Radioterapia + hormonoterapia (n=21)	Badania specyficzne dla radioterapii* (n=19)	Hormonoterapia (n=29)	Metody chirurgiczne (n=19)	Mediana czasu obserwacji >9 lat (n=35)	Badania umożliwiające włączenie pacjentów wysokiego ryzyka (n=55)
Wznowa biochemiczna	R ² (95% CI)	0,21 (0,004–0,53)	0,26 (0,00–0,70)	0,035 (0,00–0,53)	0,51 (0,07–0,82)	0,76 (0,19–0,95)	0,46 (0,12–0,74)	0,27 (0,02–0,60)
	STE	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	0,30	0,36	0,42	0,23
bFFS	R ² (95% CI)	0,21 (0,02–0,46)	0,53 (0,13–0,81)	0,15 (0,00–0,53)	0,47 (0,13–0,74)	0,04 (0,00–0,54)	0,07 (0,00–0,38)	0,16 (0,008–0,41)
	STE	0,22	0,47	Oszacowanie niemożliwe	0,44	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe
Wznowa miejscowa	R ² (95% CI)	0,05 (0,00–0,33)	0,23 (0,00–0,68)	Oszacowanie niemożliwe	0,33 (0,003–0,71)	Oszacowanie niemożliwe	0,14 (0,00–0,49)	0,13 (0,00–0,50)
	STE	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe
PFS	R ² (95% CI)	0,72 (0,47–0,86)	0,83 (0,58–0,94)	Oszacowanie niemożliwe	0,47 (0,16–0,72)	0,63 (0,13–0,89)	0,35 (0,07–0,64)	0,65 (0,40–0,81)
	STE	0,68	0,74	Oszacowanie niemożliwe	0,50	0,34	0,41	0,62
Przerzuty odległe	R ² (95% CI)	0,04 (0,00–0,38)	0,03 (0,00–0,55)	Oszacowanie niemożliwe	0,09 (0,00–0,53)	0,96 (0,80–0,99)	0,26 (0,001–0,63)	0,23 (0,00–0,62)
	STE	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	Oszacowanie niemożliwe	0,68	0,26	Oszacowanie niemożliwe
MFS	R ² (95% CI)	0,78 (0,56–0,90)	0,96 (0,87–0,99)	0,31 (0,00–0,79)	0,96 (0,87–0,99)	0,95 (0,76–0,99)	0,73 (0,39–0,90)	0,82 (0,64–0,91)
	STE	0,79	0,90	Oszacowanie niemożliwe	0,90	0,77	0,79	0,83

*Badania oceniające skuteczność różnych dawek czy wielkości pola podczas radioterapii

OPORNY NA KASTRACJĘ RAK GRUCZOŁU KROKOWEGO (CRPC)

Przykładowe zastępcze punkty końcowe w mCRPC (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*) to spadek poziomu PSA lub liczba krążących komórek nowotworowych, poprawa w zakresie bólu, redukcja wielkości guza, przeżycie wolne od progresji lub redukcja zmian kostnych. (Tabela 79)

Antygen specyficzny dla prostaty (PSA) jest powszechnie stosowany do oceny odpowiedzi na leczenie w mCRPC oraz do indywidualnej oceny rokowania podczas przebiegu choroby, jednak nie jest zwalidowanym punktem końcowym dla przeżycia całkowitego (OS). PCWG2 zaleca włączenie zmian PSA jako wyników raportowanych w badaniach klinicznych, ale nie zaleca stosowania ich jako pojedynczych punktów końcowych do podejmowania decyzji klinicznych dotyczących zmiany terapii lub definicji progresji guza i niepowodzenia leczenia.

Analiza 22 badań przeprowadzona przez Francini 2014 wykazała, że zastosowanie współczynnika odpowiedzi PSA (PSA RR, ang. *PSA response rate*) jako zastępczego punktu końcowego u pacjentów z mCRPC leczonych chemioterapią pierwszego rzutu może być odpowiednie tylko dla terapii standardowej docetaksel+prednizon (współczynnik korelacji Spearmana $\rho=0,65$, 95%CI: 0,38; 0,70, $p=0,02$). Natomiast wyniki nie wskazywały na zasadność jego zastosowania w przypadku, gdy docetaksel był stosowany w połączeniu z innymi lekami (współczynnik korelacji Spearmana $\rho=0,42$, 95% CI: 0,28; 0,80, $p=0,06$). (Tabela 80)

TABELA 79. ZASTĘPCZE BIOMARKERY I PUNKTY KOŃCOWE W OPORNYM NA KASTRACJĘ RGK

Punkt końcowy	Zalety	Wady
Spadek poziomu PSA	<ul style="list-style-type: none"> Łatwo mierzalny i powszechnie dostępny marker Istotny w ocenie skuteczności terapii przeciwnowotworowej 	<ul style="list-style-type: none"> Próg odpowiedzi na leczenie nie jest jednoznaczny Rzadkie typy histologiczne raka gruczołu krokowego nie wydzielają PSA
Pomiar bólu	Bezpośrednia miara pochodząca od pacjenta	<ul style="list-style-type: none"> Jakościowa ocena bólu wymaga użycia zwalidowanych skal We wczesnych stadiach CRPC duża część pacjentów nie odczuwa bólu Subiektywny, zmienny Ból związany z nowotworem może kolidować z innymi rodzajami bólu
Znaczniki obrotu kostnego	Najbardziej wrażliwe markery tworzenia kości i resorpcji kości są znacznie zwiększone u pacjentów z przerzutami do kości w porównaniu z pacjentami z rakiem, ale bez przerzutów, poziom markerów koreluje z zakresem zajęcia kości	Mogą być w normie nawet w przypadku przerzutów do kości
Odpowiedź radiograficzna	Dobrze zdefiniowane kryteria	<ul style="list-style-type: none"> Brak mierzalnych (wg. RECIST) zmian u pacjentów ze wzrastającym PSA i chorobą miejscową lub chorobą umiejscowioną wyłącznie w kościach Niewielka korelacja z przeżyciem całkowitym; brak korelacji m.in. w badaniach immunoterapeutycznych (np. sipuleuceł-T)
CTCs	<ul style="list-style-type: none"> Wczesne wykrycie przed wzrostem PSA umożliwia ocenę biomarkerów swoistych dla nowotworu Silnie znaczenie prognostyczne 	<ul style="list-style-type: none"> Niewielka część pacjentów (maksymalnie 50%) ma mierzalne CTC, szczególnie we wczesnych stadiach choroby Kosztowny; wykonywane wyłącznie w specjalistycznych laboratoriach

CTC - Krążące komórki nowotworowe (ang. circulating tumour cells)

TABELA 80. KORELACJA POMIĘDZY PSA RR I OS

Rodzaj terapii	N	współczynnik korelacji Spearmana (ρ)	95%CI	p
docetaksel + inny lek	7677	0,50	0,47-0,88	0,003
docetaksel + prednizon	3845	0,65	0,38-0,70	0,02
docetaksel + inny leki (bez prednizonu)	3832	0,42	0,28-0,80	0,06

Z drugiej strony wykazano także, że immunoterapia sipuleucelem-T znamienne poprawia OS, ale nie ma wpływu na PFS i wczesne poziomy PSA. **Z tego względu spadek lub wzrost poziomu PSA powinny być dokładnie interpretowane z uwzględnieniem mechanizmu działania odpowiedniej terapii (cytotoksycznej, hormonalnej, immunoterapii itp.) oraz ogólnego obrazu klinicznego pacjenta (ból, zmiany radiologiczne).** Znaczenie prognostyczne dla OS zostało także potwierdzone dla miar wyrażających kinetykę PSA, m.in. czas do podwojenia PSA (PSADT; ang. PSA doubling time) lub szybkość wzrostu PSA. **Miary kinetyki PSA nie są uznane za istotne zastępcze punkty końcowe OS, pozostają jednak ważnymi punktami końcowymi oceny potencjału terapeutycznego oraz mogą być przydatne w pewnych aspektach klinicznych.** (Tabela 81)

TABELA 81. PRZYKŁADOWE MIERNIKI ZWIĄZNE Z PSA WYKORZYSTYWANE W MCRPC

Miernik	Opis
$\geq 30\%$ zmniejszenie PSA (ang. PSA decline)	PSAD (%) $\geq 30\%$ redukcja PSA w stosunku do wartości wyjściowej,
progresja PSA	PSA-P (%), brak jednej definicji progresji PSA
szybkość wzrostu PSA (ang. PSA velocity)	PSAV (ng/mL/rok), bezwzględna szybkość zmian PSA w czasie, związane z objętością guza i szybkością wzrostu guza
czas podwojenia PSA	PSADT (miesiące), czas potrzebny na podwojenie PSA, powiązane z wykładniczym wzrostem nowotworowym i niezależne od poziomów wyjściowych
nadir PSA	nPSA (ng/ml), najniższe stężenie PSA podczas terapii,
okres półtrwania PSA (ang. PSA half life)	PSAHL (miesiące), czas wymagany do obniżenia PSA o połowę powiązane z wykładniczą regresją nowotworową i niezależne od poziomów wyjściowych
stała szybkości wzrostu	GRC (liczba), GRC wynika z równania, które uwzględnia regresję (stałą szybkości zaniku) i wzrost komórki (stałą szybkości wzrostu), które występują jednocześnie podczas leczenia raka.
współczynnik podwojenia PSA	PSADT-ratio (liczba), PSADT po leczeniu/PSADT początkowe, może ulec przedłużeniu (stosunek > 1) lub skróceniu (stosunek 0-1)

W pracy Xu 2015 wykazano korelację pomiędzy kinetyką PSA a OS u chorych na raka gruczołu krokowego leczonych octanem abirateronu. Powyższe dostarczyło przesłanek do rozważenia kinetyki PSA jako zastępczego punktu końcowego dla wskazania korzyści klinicznej u pacjentów leczonych octanem abirateronu z mCRPC, niezależnie od leczenia chemioterapeutycznego. Wpływ terapii octanem abirateronu na kinetykę PSA był znamienny ($p < 0,0001$) i porównywalny do wpływu uzyskanego u pacjentów wcześniej nieleczonych i leczonych chemioterapią. **Wskaźniki kinetyki PSA** (np. nadir PSA, wskaźnik odpowiedzi PSA ($\geq 30\%$, 50% i 90%), czas do progresji PSA, czas podwojenia PSA) **były silnie związane z OS w obu subpopulacjach.** (Tabela 82)

Autorzy publikacji Rescigno 2016 wykazali także, że wczesne zmiany PSA (po 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii) są związane z przeżyciem u pacjentów otrzymujących octan abirateronu. 30% spadek poziomu PSA po 4 tygodniach od rozpoczęcia leczenia wiązał się ze znamiennym wydłużeniem OS (25,8 vs 15,1 miesięcy; HR=0,47; $p < 0,001$), a 25% wzrost poziomu po 4 tygodniach leczenia z krótszym OS (15,1 vs 23,8 miesięcy; HR=1,7; $p = 0,001$). Wykazano także, że procentowy spadek PSA po 4 tygodniach terapii był istotnie skorelowany z procentową zmianą PSA po 12 tygodniach ($r = 0,82$; $p < 0,001$). Pacjenci osiągający 30% spadek PSA po 4 tygodniach mieli 11,7 razy większe prawdopodobieństwo osiągnięcia 50% spadku PSA po 12 tygodniach (czułość 90,9%, swoistość 79,4%).

TABELA 82. ANALIZA PRZEŻYCIA JEDNOWYMIAROWEGO ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY PRZEWIDYWANYMI I OBSERWOWANYMI PUNKTAMI KOŃCOWYMI ZWIĄZANYMI Z PSA I OS

	Pacjenci nieleczeni uprzednio chemioterapeutycznie N= 1081				Pacjenci leczeni uprzednio chemioterapeutycznie N= 118			
	HR (95%CI)	P	R2(%)	Zgodność	HR (95%CI)	P	R2(%)	Zgodność
Maksymalny % spadek PSA	0,99 (0,98–0,99)	<0,0001	8,1	0,65	0,98 (0,97–0,98)	<0,0001	14,8	0,68
Czas do nadir PSA (miesiące)	0,76 (0,73–0,8)	<0,0001	14,7	0,72	0,69 (0,65–0,72)	<0,0001	16,0	0,70
Nadir PSA (ng/mL)	1,43 (1,35–1,52)	<0,0001	12,6	0,69	1,35 (1,28–1,41)	<0,0001	7,3	0,65
Odpowiedź PSA w 12 tyg. ($\geq 30\%$), n (%)	0,4 (0,32–0,5)	<0,0001	5,4	0,61	0,21 (0,16–0,27)	<0,0001	12,4	0,65
Odpowiedź PSA w 12 tyg. ($\geq 50\%$), n (%)	0,45 (0,36–0,58)	<0,0001	3,9	0,59	0,19 (0,14–0,25)	<0,0001	10,7	0,63
Odpowiedź PSA w 12 tyg. ($\geq 90\%$), n (%)	0,39 (0,26–0,61)	<0,0001	1,8	0,55	0,13 (0,06–0,24)	<0,0001	4,0	0,56
Czas do progresji PSA (mies.)a	0,87 (0,85–0,89)	<0,0001	19,7	0,76	0,83 (0,81–0,86)	<0,0001	16,2	0,71
Czas do progresji PSA (mies.)b	0,83 (0,81–0,86)	<0,0001	19,4	0,76	0,79 (0,77–0,82)	<0,0001	16,2	0,71
Czas podwojenia nadir PSA	0,88 (0,87–0,9)	<0,0001	16,4	0,72	0,83 (0,81–0,85)	<0,0001	13,6	0,68
PSADT	0,91 (0,89–0,92)	<0,0001	19,5	0,76	0,87 (0,85–0,89)	<0,0001	20,0	0,72
Wskaźnik odpowiedzi PSA ($\geq 30\%$), n (%)c	0,32 (0,25–0,4)	<0,0001	8,0	0,63	0,12 (0,08–0,16)	<0,0001	18,2	0,66
Wskaźnik odpowiedzi PSA ($\geq 50\%$), n (%)c	0,30 (0,24–0,39)	<0,0001	7,7	0,63	0,11 (0,08–0,17)	<0,0001	14,6	0,63
Wskaźnik odpowiedzi PSA ($\geq 90\%$), n (%)c	0,22 (0,14–0,35)	<0,0001	5,0	0,63	0,05 (0,02–0,13)	<0,0001	7,4	0,58

a. Progresja PSA (PCWG1); 50% wzrost PSA powyżej nadir PSA dla pacjentów, którzy doświadczyli obniżenia PSA o 50% w leczeniu, 25% wzrost PSA powyżej nadir PSA u pacjentów, którzy doświadczyli spadku PSA <50% po leczeniu i 25% wzrost w PSA powyżej wyjściowej linii podstawowej dla pacjentów, którzy nie doznali żadnego spadku PSA w leczeniu, pod warunkiem, że w każdym przypadku wzrost PSA wynosił co najmniej 5 ng/ml

b. Progresja PSA (PCWG2); wzrost PSA, o wartość większą niż 2 ng/ml w stosunku do nadir PSA; wzrost musi wynosić co najmniej 25% w stosunku do najniższego poziomu i zostać potwierdzony drugim pomiarem PSA uzyskanym co najmniej 3 tygodnie później

c. Na podstawie obserwowanych danych.

W pracy *Armstrong 2016* wykazano, że obniżenie poziomu PSA $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 90\%$ podczas terapii enzalutamidem u pacjentów z mCRPC leczonych uprzednio docetakselem było silnie związane z większymi wartościami OS, PSA, PFS, rPFS (przeżycie wolne od progresji, oceniane na podstawie badania radiograficznego, ang. *radiographic progression-free survival*) ($p < 0,001$) a także reakcją na ból ($p < 0,026$) w porównaniu do wzrostu poziomu PSA lub braku jego spadku. W badaniu tym spadek PSA nie został ustalony jako zastępczy punkt końcowy dla OS, prawdopodobnie z powodu braku spadków PSA w grupie placebo, niezgodnych wyników pomiędzy PSA i odpowiedziami obrazowania w czasie, a także braku trwałości dla niektórych zmian z powodu szybkiego rozwoju oporności.

W badaniu *Noguchi 2013*, którego celem była prospektywna ocena kinetyki PSA i odpowiedzi immunologicznych, a także skuteczności, bezpieczeństwa i biomarkerów spersonalizowanych szczepień peptydowych (PPV, ang. *personalized peptide vaccination*) w postępującej CRPC wykazano, że pojawienie się swoistych przeciwciał oraz aktywność limfocytów T silnie korelowały z podwojeniem antygenu specyficznego dla prostaty (odpowiednio $p < 0,0001$ i $p = 0,0007$), co z kolei wykazało korelację z OS ($p = 0,018$). Pozytywne odpowiedzi IgG i wydłużenie PSADT podczas spersonalizowanego szczepienia peptydowego były również znacząco związane z OS ($p = 0,001$ i $p = 0,004$). Wydłużenie PSADT obserwowano u pacjentów z dodatnimi odpowiedziami IgG i aktywnością limfocytów T, które były związane z OS. Wysłunięto hipotezę, że PSADT może być odpowiednim zastępczym markerem do oceny korzyści klinicznej szczepionek przeciwnowotworowych.

PFS, obok MFS, jest zatwierdzonym przez FDA surogatowym punktem końcowym dla badań klinicznych z udziałem pacjentów z RGK. PFS w RGK jest zwykle definiowany jako czas do pierwszej biochemicznej lub kostnej progresji choroby lub śmierci. Często raportowanym punktem końcowym jest PSA-PFS lub rPFS. (Tabela 83) Bywa jednak kwestionowany jako punkt końcowy w badaniach nad mCRPC. Jest to między innymi związane z tym, że zastosowanie PFS jako zastępczego wskaźnika dla OS zależy od mechanizmu działania danego leku. W przypadku terapii cytotoksycznych z wykorzystaniem leków takich jak docetaksel i kabazytaksel, związek między PFS i OS jest w przybliżeniu liniowy, podobnie jak w przypadku terapii hormonalnych, np. z abirateronem. Oznacza to, że poprawa w PFS ma również ogólne odzwierciedlenie w poprawie przeżycia całkowitego (OS) w tych badaniach. Jednakże poprawa PFS może być opóźniona lub nie jest widoczna w przypadku immunoterapii (sipuleucel-T), które zwykle wymagają długiego czasu, aby wywołać odpowiedź. W badaniu CALGB 90401 zaobserwowano, że terapia antyangiogenna z bewacyzumabem może prowadzić do początkowej poprawy PFS bez korzyści w zakresie przeżycia całkowitego.

Autorzy publikacji *Colloca 2016* w analizie obejmującej 28 badań, udokumentowali istotną zależność między współczynnikami odpowiedzi związanym z PSA a OS. Stwierdzono silną korelację dla związku przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) i OS oraz PFS i OS związanych z PSA, wyniki te były jednak nieistotne statystycznie. (Tabela 84)

TABELA 83. PORÓWNANIE REKOMENDACJI PCWG1 I PCWG2 W ZAKRESIE PSA-PFS I RPFS

Punkt końcowy	PCWG1, 1999	PCWG2, 2008 (PCWG3, 2015)
PSA-PFS	Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: 50% wzrost względem nadiru i wzrost o co najmniej 5 ng/ml lub powrót do wartości wyjściowej, w zależności od tego która z tych wartości była niższa	Po spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: czas od rozpoczęcia leczenia do pierwszego wzrostu PSA, który wynosi $\geq 25\%$ i $\geq 2\text{ng/ml}$ powyżej nadiru, potwierdzony przez drugą wartość uzyskaną w badaniu 3 lub więcej tygodni później (tj. potwierdzony trend wzrostowy) Brak spadku PSA w stosunku do wartości wyjściowej po leczeniu zasadniczym: wzrost stężenia PSA $\geq 25\%$ i $\geq 2\text{ng/ml}$ po 12 tygodniach (PCWG3: 8-9 lub 12 tygodni)
rPFS (ang. <i>radiographic PFS</i>)	>1 nowa zmiana Pogorszenie obrazu = postępująca choroba, niezależnie od PSA	Co najmniej 2 nowe zmiany na pierwszym skanie kości po leczeniu, z co najmniej 2 dodatkowymi zmianami na następnym skanie (zasada 2 + 2) Jeśli na kolejnym (potwierdzającym) skanie są widoczne co najmniej dwie dodatkowe nowe zmiany, za datę progresji uznaje się datę pierwszego skanu po leczeniu, gdy dokumentowano dwie pierwsze nowe zmiany chorobowe

TABELA 84. WSPÓŁCZYNNIK KORELACJI POMIĘDZY PUNKTAMI KOŃCOWYMI I OS

Punkt końcowy	Liczba badań	Pearson rho	P
NIEZWIĄZANY Z PSA			
Punkt końcowy związany z odpowiedzią (ang. response-related end point)			
Kliniczna RR	7	-0,054	0,908
Radiologiczna RR	5	0,353	0,560
Każdy RR niezwiązany z PSA	12	0,008	0,981
Kompleksowy RR	2	-	-
Czas do danego punktu końcowego (ang. time-to-event end point)			
Kliniczny PFS/TTP	2	-	-
Radiologiczny PFS/TTP	4	0,913	0,087
Każdy RR niezwiązany z PSA PFS/TTP	11	0,123	0,719
Kompleksowy PFS/TTP	5	-0,459	0,436
ZWIĄZANY Z PSA			
Punkt końcowy związany z odpowiedzią (ang. response-related end point)			
PSA-RR	14	0,510	0,062
Czas do danego punktu końcowego (ang. time-to-event end point)			
PSA-PFS/TTP	1	-	-

W pracy *Halabi 2009* analiza 1 296 pacjentów z mCRPC wykazała, że PFS obserwowane po 3 i 6 miesiącach oraz progresja biochemiczna (PSA-PFS) po 3 miesiącach mogą służyć jako predyktory OS. Związek pomiędzy PFS i OS określony za pomocą estymatora Kaplan-Meiera wynosił 0,30 (95%CI: 0,26; 0,32, $p < 0,00001$), dla PSA-PFS i OS również wynosił 0,30 (95% CL: 0,27; 0,33; $p < 0,00001$). Wykazano, że istnieje istotna statystycznie korelacja pomiędzy wynikami OS i PFS. U pacjentów, u których wystąpiła progresja odpowiednio na 3 i 6 miesięcy skorygowane ryzyko względne (HR) dla zgonu wyniosło odpowiednio 2,0 (95% CI: 1,7; 2,4; $p < 0,001$) i 1,9 (95% CI: 1,6; 2,4; $p < 0,001$).

W publikacji *Sonpavde 2014* wykazano, że **progresja radiologiczna (rPFS), określona według kryteriów PCWG-2, była istotnie powiązana z OS u pacjentów z mCRPC otrzymujących chemioterapię z zastosowaniem docetakselu w pierwszej linii lub terapię po docetakselu** (wyniki zebrano na podstawie badania CS-205 oraz SUN-1120). Kendall's τ określający związek pomiędzy progresją radiologiczną a zgonem wynosił 0,50 ($p < 0,001$) w przypadku terapii opartej na docetakselu i 0,34 ($p < 0,001$) dla terapii drugiej linii (po uprzednim leczeniu docetakselem). Tau Kendalla stanowi różnicę między prawdopodobieństwem, że porównywane zmienne będą układały się w tym samym porządku dla dwóch obserwacji, a prawdopodobieństwem, że ułożą się w przeciwnym

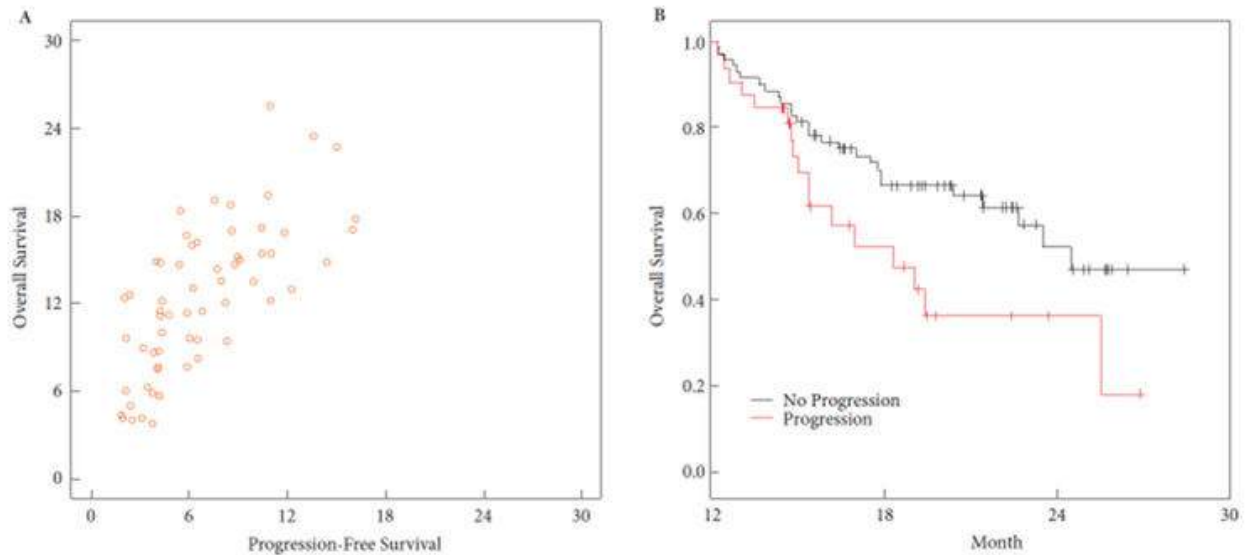
porządku. Powyższe wyniki przyjmują wartości dodatnie, co oznacza, że każda ze zmiennych rośnie przy wzroście drugiej. **Uznano, że stosowanie rPFS jako zastępczego punktu końcowego korelującego z korzyściami w zakresie przeżycia może przyspieszyć projektowanie badań klinicznych we wskazaniu mCRPC.** (Rysunek 11, Rysunek 12)

Publikacja Morris 2015 na podstawie badania COU-AA-302 wykazała, że rPFS jest w wysokim stopniu związany z OS. Współczynnik korelacji Spearmana pomiędzy rPFS i OS wynosił 0,72. Podobnie w Rathkopf 2018 u pacjentów leczonych enzalutamidem udowodniono dodatnią korelację pomiędzy OS i rPFS (zdefiniowanym wg PCWG2). (Tabela 85)

MFS, zdefiniowany jako czas od randomizacji do pierwszych dowodów na odległe przerzuty (nowe zmiany kostne lub tkanek miękkich, lub powiększone węzły chłonne poza miednicą) lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny, w zależności od tego, która z tych sytuacji wystąpiła jako pierwsza, był I-rzędowym punktem końcowym, na podstawie którego FDA zatwierdziła w 2018 roku apalutamid u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC). Lek został zatwierdzony na podstawie wyników badania SPARTAN. Mediana MFS wynosiła 40,5 miesiąca dla pacjentów otrzymujących apalutamid i 16,2 miesiące dla osób otrzymujących placebo (HR=0,28, 95%CI: 0,23; 0,35; $p < 0,0001$). Na podstawie wyników badania PROSPER został z kolei zatwierdzony enzalutamid (XTANDI, Astellas Pharma US, Inc) u pacjentów z nmCRPC i mCRPC, gdzie **MFS również był głównym punktem oceny skuteczności leczenia.** MFS został w tym badaniu zdefiniowany jako czas od randomizacji do lokalnej i/lub odległej progresji radiologicznej lub zgonu do 112 dni po przerwaniu leczenia bez progresji radiologicznej. II-rzędowe punkty końcowe obejmowały czas do progresji PSA, czas do pierwszego użycia nowej terapii przeciwnowotworowej, OS i bezpieczeństwo.

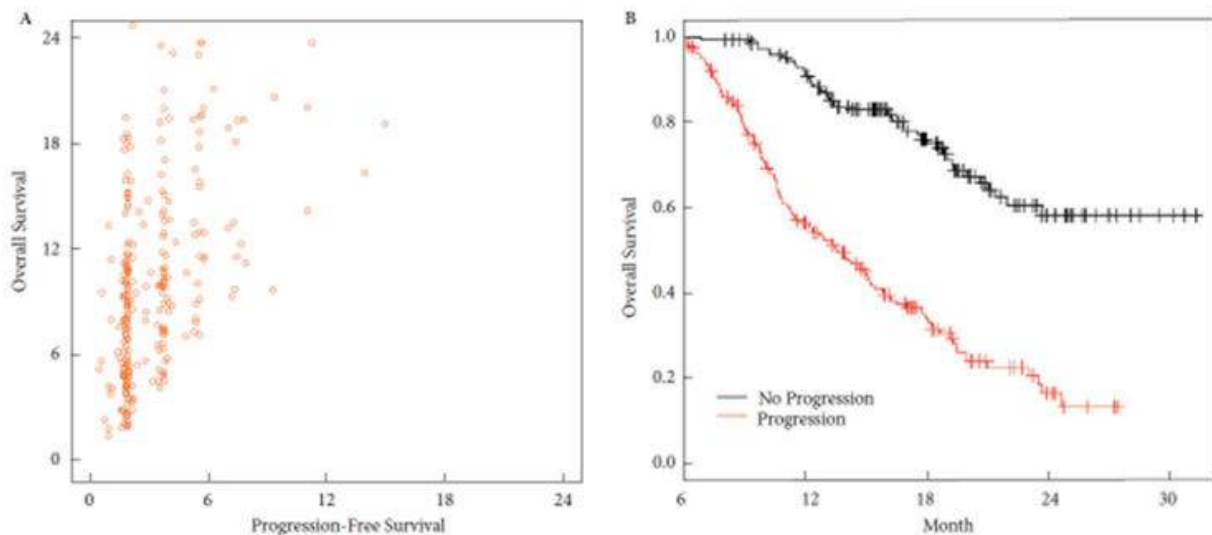
TABELA 85. KORELACJA RPFS Z OS NA PODSTAWIE BADANIA PREVAIL (RATHKOPF 2018)

Metoda	Korelacja (95%CI)		
	n=1717	Enzalutamid (n=872)	Placebo (n=845)
Spearman ρ	0,72 (0,67-0,76)	0,89 (0,86-0,92)	0,53 (0,43-0,61)
Kendall τ	0,53 (0,49-0,57)	0,72 (0,68-0,77)	0,37 (0,30-0,44)



RYСУNEK 11. A: ZWIĄZEK POMIĘDZY OS I PFS DLA PACJENTÓW Z PROGRESJĄ RADIOLOGICZNĄ I ZGONEM W BADANIU CS-205. (B) OS NA PODSTAWIE RPFŚ OBSERWOWANEGO PRZEZ 12 MIESIĘCY W BADANIU CS-205

Za Sonpavde 2014



RYСУNEK 12. A: ZWIĄZEK POMIĘDZY OS I PFS DLA PACJENTÓW Z PROGRESJĄ RADIOLOGICZNĄ I ZGONEM W BADANIU SUN-1120 TRIAL. (B) OS NA PODSTAWIE RPFŚ OBSERWOWANEGO PRZEZ 12 MIESIĘCY W BADANIU SUN-1120 TRIAL

Za Sonpavde 2014

Badanie wykazało statystycznie istotną poprawę MFS u pacjentów otrzymujących enzalutamid w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo przy medianie MFS odpowiednio 36,6 i 14,7 miesiąca (HR=0,29, 95%CI: 0,24; 0,35, $p < 0,0001$).

Do zastępczych punktów końcowych (zgłaszanych przez pacjentów) zalicza się również łagodzenie bólu kości w mCRPC z przerzutami (wykorzystane w procesie rejestracyjnym mitoksantronu i strontu-89) oraz zapobieganie lub opóźnianie zdarzeń związanych z układem kostnym (powikłania kostne), takich jak SRE (ang. skeletal-related events) lub SSE (ang. symptomatic skeletal

events) (wykorzystane w procesie rejestracyjnym kwasu zoledronowego, denosumabu, radu-223, enzalutamidu). **Ból kostny jest wskaźnikiem przerzutowego raka gruczołu krokowego, a zmiany w bólu (oceniane jako PTE, ang. proportion of treatment effect) mogą służyć jako predyktor OS.** Ocena bólu jest jednak z natury subiektywna i może wiązać się z wieloma potencjalnymi błędami. Zbierane dane powinny uwzględniać czynniki zmienne związane z leczeniem pacjenta, takie jak na przykład stosowanie narkotycznej analgezji. Niektóre doniesienia wykazały, że poprawa w zakresie odczuwania bólu jest związana z wydłużeniem przeżycia całkowitego pacjentów. Na przykład w badaniu Armstrong 2007

(TAX327), przeprowadzonym z udziałem 466 pacjentów, u których wystąpił istotny ból wyjściowy, 29% doświadczyło odpowiedzi bólowej, która miała wartość prognostyczną niezależnie od efektu leczenia. Oszacowane PTE dla odpowiedzi na ból wyniosły 0,64 (95%CI: 0,22; 1,0). Stwierdzono jednak, że ból jest mało istotnym zastępczym punktem końcowym dla przeżycia.

Powikłania kostne (SREs), w tym złamanie patologiczne i ucisk rdzenia kręgowego, radioterapia kości i chirurgia ortopedyczna, są powszechne u mężczyzn z mCRPC. W RGK najczęściej występują bowiem przerzuty do kości. W analizie wieloczynnikowej Wong 2016 na grupie pacjentów z mCRPC, u których zastosowano terapię ADT wykazano, że **wystąpienie zdarzeń związanych z układem kostnym było niezależnym predyktorem OS oraz przeżycia swoistego dla raka. Współczynnik ryzyka wyniósł odpowiednio: 2,73 (95%CI: 1,46; 5,10; p=0,002) i 3,92 (95%CI: 1,87; 8,23; p<0,001)**. Mediana czasu przeżycia i przeżycia zależnego od raka u pacjentów ze zdarzeniami związanymi z układem kostnym były znacznie krótsze niż u osób bez zdarzeń związanych z układem kostnym (23 vs 48 miesięcy, p=0,003 i 26 vs 97 miesięcy, p<0,001).

Autorzy pracy Howard 2016 także przebadali związek między SRE a przeżyciem całkowitym (OS) w wieloetnicznej kohorcie z CRPC z przerzutami do kości, kontrolując kluczowe parametry takie jak ból kości, liczba przerzutów do kości i PSADT. Wykazano, że SRE (po uwzględnieniu czynników ryzyka) wiązało się ze zwiększoną śmiertelnością (HR=1,67, 95%CI: 1,22; 2,30, p=0,001). Wyniki tej analizy zostały także zestawione w Tabeli 86, gdzie przedstawiono związek pomiędzy SRE, a OS w zależności od rodzaju zmiennej oraz obecności lub braku bólu u pacjentów.

W 2019 roku Chen i współpracownicy opublikowali wyniki metaanalizy potencjalnych surogatowych punktów końcowych dla OS u pacjentów z CRPC. Do opracowania włączono artykuły, które zostały opublikowane w bazie Medline od 1 stycznia 1990 do sierpnia 2018 roku. Łącznie zgromadzony zbiór danych obejmował 233 publikacje źródłowe (zarówno badania kliniczne, jak i prezentujące dane pozyskane ze świata rzeczywistego). Korelacje między OS, a potencjalnymi zastępczymi punktami końcowymi określono za pomocą analizy regresji liniowej ważonej pierwiastkami kwadratowymi wielkości próby. W analizie uwzględniono dane pozyskane z badań nad skutecznością docetakselu, kabazytakselu, abirateronu, enzalutamidu, sipuleucelu-T oraz radu-223. Dokładne wyniki z uwzględnieniem czynników, które mogą wpływać na wynik analizy w odniesieniu do skuteczności taksanów przedstawiono w Tabeli 87.

Z kolei wyniki analizy dla poszczególnych parametrów w odniesieniu do skuteczności leków z grupy antyandrogenów przedstawia Tabela 88. Najistotniejsza korelacja występuje między rPFS a OS, dla których R² przyjął wartość 0,92 (95% CI: 0,81; 0,95).

TABELA 86. ZWIĄZEK MIĘDZY SRE, A ŚMIERTELNOŚCIĄ WŚRÓD PACJENTÓW Z MCRPC

Zmienna		Brak bólu kości			Ból kości		
		HR	95%CI	p=	HR	95%CI	p=
Pojedyncza (a)	SRE	2,35	1,34–4,12	0,003	1,19	0,77–1,84	0,4
Wielowymiarowa(b)	SRE	2,24	1,13–4,46	0,021	1,49	0,89–2,50	0,1

(a) SRE jest traktowany jako zmienna zależna od czasu

(b) Model wielozmienny dostosowany do wieku, roku, rasy, leczenia podstawowego, PSA, PSADT, czas od ADT do CRPC, czas od CRPC do przerzutów i liczba przerzutów.

Do przetestowania związku pomiędzy RE, a śmiertelnością zostały użyte modele proporcjonalnego ryzyka Coxa.

TABELA 87. WYNIKI OSZACOWAŃ Z UŻYCIEM MODELI REGRESJI LINIOWEJ DLA MEDIANY OS I POTENCJALNYCH SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH U PACJENTÓW Z CRPC LECZONYCH TAKSANAMI

Parametr (mediany)		Wartość oszacowana	Błąd standardowy	Wartość t	Wartość p	Skorygowany R2 (95% CI)
Model regresji OS vs PFS	Wartość przyjęta	15,09	1,69	8,94	4,27 × 10 ⁻¹²	0,37 (0,23, 0,58)
	PFS	0,13	0,22	0,59	0,56	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	5,85	1,47	3,99	2,08 × 10 ⁻⁴	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	6,37	1,72	3,70	5,26 × 10 ⁻⁴	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	14,80	6,14	- 2,41	1,96 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs PSA PFS	Wartość przyjęta	7,35	2,92	2,52	2,38 × 10 ⁻²	0,71 (0,46, 0,90)
	PSA PFS	1,83	0,36	5,05	1,44 × 10 ⁻⁴	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	- 10,32	4,06	- 2,54	2,26 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs PSA RR	Wartość przyjęta	26,21	3,90	6,72	4,34 × 10 ⁻⁹	0,41 (0,26, 0,1)
	PSA RR	0,14	0,035	3,88	2,34 × 10 ⁻⁴	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	- 11,33	5,56	- 2,04	4,54 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs PSA D30*	Wartość przyjęta	13,21	3,71	3,56	1,19 × 10 ⁻²	0,65 (0,13, 1,00)
	PSA D30	0,14	0,063	2,28	6,28 × 10 ⁻²	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	27,27	7,29	- 3,74	9,59 × 10 ⁻³	-
Model regresji OS vs TTPP**	Wartość przyjęta	1,80	3,93	0,46	0,65	0,51 (0,26, 0,85)
	TTPP	2,05	0,59	3,46	2,78 × 10 ⁻³	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	5,07	2,38	2,13	4,74 × 10 ⁻²	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	8,80	2,54	3,47	2,73 × 10 ⁻³	-
Model regresji OS vs ORR	Wartość przyjęta	14,10	2,18	6,47	3,81 × 10 ⁻⁷	0,48 (0,33, 0,82)
	ORR	0,11	0,074	1,46	0,15	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	3,76	1,58	2,37	2,42 × 10 ⁻²	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	4,75	1,76	2,70	1,13 × 10 ⁻²	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	- 15,19	5,75	- 2,64	1,29 × 10 ⁻²	-

*odsetek pacjentów osiągających spadek poziomu PSA ≥ 30%; ** czas do progresji PSA (ang. time to PSA progression)

TABELA 88. WYNIKI OSZACOWAŃ Z UŻYCIEM MODELI REGRESJI LINIOWEJ DLA MEDIANY OS I POTENCJALNYCH SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH U PACJENTÓW Z CRPC LECZONYCH LEKAMI ANTYANDROGENOWYMI

Parametr (mediana)		Wartość oszacowana	Błąd standardowy	Wartość t	Wartość p	Skorygowany R2 (95% CI)
Model regresji OS vs PFS	Wartość przyjęta	19,16	4,74	4,04	2,16 × 10 ⁻⁴	0,58 (0,38, 0,82)
	FPS	0,88	0,15	5,94	4,41 × 10 ⁻⁷	-
	Terapia (enzalutamid)	- 2,79	1,22	- 2,28	2,75 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs rPFS***	Wartość przyjęta	11,30	1,45	7,79	1,08 × 10 ⁻⁸	0,92 (0,81, 0,95)
	rFPS	0,86	0,14	6,22	7,57 × 10 ⁻⁷	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	8,59	3,57	2,41	2,23 × 10 ⁻²	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	8,02	1,45	5,54	5,13 × 10 ⁻⁶	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	- 13,36	5,74	- 2,33	2,69 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs PSA PFS	Wartość przyjęta	20,72	6,61	3,14	6,37 × 10 ⁻³	0,58 (0,37, 0,81)
	PSA FPS	1,21	0,30	4,04	9,54 × 10 ⁻⁴	-
	Terapia (enzalutamid)	- 3,33	1,78	- 1,87	8,03 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs PSA RR	Wartość przyjęta	14,01	1,86	7,54	7,56 × 10 ⁻¹⁰	0,84 (0,71, 0,92)
	PSA RR	0,14	0,033	4,39	5,69 × 10 ⁻⁵	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	- 26,44	4,78	- 5,53	1,09 × 10 ⁻⁶	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	3,40	1,72	1,98	5,37 × 10 ⁻²	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	8,12	1,26	6,44	4,19 × 10 ⁻⁸	-
	% pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych	- 4,77	2,06	- 2,32	2,44 × 10 ⁻²	-
Model regresji OS vs PSA D30	Wartość przyjęta	16,38	2,59	6,32	5,88 × 10 ⁻⁶	0,78 (0,53, 0,90)
	PSA D30	0,057	0,040	1,43	0,17	-
	% pacjentów z ECOG ≥ 2	- 32,31	6,41	- 5,04	8,49 × 10 ⁻⁵	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	8,34	2,84	2,94	8,79 × 10 ⁻³	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	8,09	1,76	4,60	2,25 × 10 ⁻⁴	-
Model regresji OS vs TTPP	Wartość przyjęta	1,64	2,14	0,77	0,45	0,83 (0,71, 0,94)
	TTPP	2,16	0,27	7,91	2,18 × 10 ⁻⁸	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (brak danych)	3,52	2,12	1,66	0,11	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	6,59	1,61	4,11	3,55 × 10 ⁻⁴	-
	% pacjentów z przerzutami do narządów trzewnych	- 6,54	2,04	- 3,20	3,58 × 10 ⁻³	-
Model regresji OS vs ORR	Wartość przyjęta	9,07	1,31	6,92	5,97 × 10 ⁻⁷	0,87 (0,71, 0,94)
	ORR	0,25	0,054	4,64	1,27 × 10 ⁻⁴	-
	Pacjenci leczeni już chemioterapią (TAK)	8,05	2,60	3,10	5,21 × 10 ⁻³	-

*odsetek pacjentów osiągających spadek poziomu PSA ≥ 30%; ** czas do progresji PSA (ang. Time to PSA progression); *** przeżycie wolne od progresji radiologicznej (ang. Radiographic Progression-Free Survival)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. RGK jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn. W 2019 roku RGK odpowiadał aż za 10,3% wszystkich zgonów na nowotwory złośliwe u mężczyzn, a standaryzowany współczynnik umieralności wyniósł 13,8/100 000. Pięcioletnie przeżycie dla raka gruczołu krokowego, obliczone na podstawie danych zgromadzonych od 2012 do 2018 roku wynosi 96,8%.
 2. Odnaleziono 3568 badań klinicznych prowadzonych w okresie od 01.01.2010 do 31.12.2021 w ww. wskazaniu (stan na 10.05.2022 r.). Obserwuje się systematyczny wzrost liczby prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej badań, po 354 rocznie, odnotowano w latach 2018, 2019 oraz 2021. (clinicaltrials.gov)
 3. Wśród wszystkich zidentyfikowanych badań klinicznych we wskazaniu RGK, najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są punkty związane z PSA. W analizowanym okresie średnio uwzględniano je w 47% badań. Często raportowanymi punktami końcowymi są również: QoL (26,55%), PFS (21,22%) oraz OS (20,71%). (clinicaltrials.gov)
 4. Wśród badań nieuwzględniających OS, najczęściej raportowanymi punktami końcowymi jest PSA (32,82%; wzrost o 4,32 p.p.), QoL (18,27%, wzrost o 3,17 p.p.) i PFS (7,48; wzrost o jedyne 0,38 p.p.).
- Wskazywane zastępcze punkty końcowe:
- EMA:
- Terapia minimalnie inwazyjna: I-rzędowe punkty końcowe: czas uniknięcia terapii radykalnej; II-rzędowe punkty końcowe: PRO, zachowanie funkcji układu moczowo-płciowego;
 - Terapia (neo)adjuwantowa: OS, PFS (oparte na PSA);
 - Miejscowy i miejscowo zaawansowany RGK: MFS, PFS, czynność moczowo-płciowa, PRO;
 - Przerzutowy RGK bez uprzedniego leczenia hormonalnego: PFS, OS oraz wykazanie osiągnięcia i utrzymania kastracyjnego poziomu testosteronu – w przypadku produktów leczniczych mających na celu osiągnięcie kastracji medycznej;
 - CRPC: OS, PFS, TTP. Samodzielny wskaźnik wzrostu stężenia PSA nie może stanowić pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach potwierdzających skuteczność.
- FDA:
- Nieprzerzutowy CRPC: MFS. FDA nie wymaga wykazania korzyści w zakresie OS w czasie prezentowania finalnych wyników w zakresie MFS, nie mniej jednak należy prowadzić śródterminową analizę OS.
 - Zaawansowany RGK: osoczowy poziom testosteronu.
6. Poziom PSA trzy miesiące po radioterapii wydaje się być silnym biomarkerem prognostycznym dla bPFS, PCSS i OS u pacjentów z umiarkowanym ryzykiem i wysokim ryzykiem raka prostaty, a w szczególności z chorobą wysokiego ryzyka u pacjentów leczonych ADT i radioterapią. (Bryant 2018)
 7. DFS może być stosowany jako surogat OS, a TDR jako surogat przeżycia specyficznego dla choroby DSS w badaniach klinicznych prowadzonych w obrębie miejscowego RGK. (ICECaP Working Group 2016)
 8. MFS jest silnym surogatem dla OS w miejscowo zlokalizowanym raku gruczołu krokowego w populacji pacjentów z około 15% ryzykiem zgonu z powodu raka prostaty w ciągu 10 lat pomimo potencjalnie skutecznej miejscowej terapii. DFS został uznany za słabszy surogat przeżycia całkowitego (Xie 2017), podczas gdy EFS nie spełnia kryteriów uznania za surogatowy punkt końcowy dla OS (Xie 2020). Dobrze ugruntowaną korelację między wartościami OS a MFS potwierdza także metaanaliza Gharzai 2021.
 9. Wskaźniki kinetyki PSA były silnie związane z OS w populacji pacjentów z mCRPC leczonych octanem abirateronu. (Xu 2015)
 10. Wczesne zmiany stężenia PSA (po 4 tygodniach od rozpoczęcia terapii) są związane z przeżyciem u pacjentów otrzymujących octan abirateronu. (Rescigno 2016)
 11. Obniżenie poziomu PSA $\geq 30\%$, $\geq 50\%$ i $\geq 90\%$ podczas terapii enzalutamidem u pacjentów z mCRPC leczonych uprzednio docetakselem silnie związane z większymi wartościami OS, PSA, PFS, rPFS, a także reakcją na ból w porównaniu do wzrostu poziomu PSA lub braku spadku. (Armstrong 2016)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

12. Specyficzne dla peptydów odpowiedzi IgG i limfocytów T silnie korelują z podwojeniem antygenu specyficznego dla prostaty, co z kolei wykazało korelację z OS. PSADT może być odpowiednim zastępczym markerem do oceny korzyści klinicznej szczepionek przeciwnowotworowych. (*Noguchi 2015*)
13. Udokumentowano istotną zależność między współczynnikiem odpowiedzi związanym z PSA a OS. Stwierdzono silną korelację dla związku przeżycia wolnego od progresji radiologicznej (rPFS) i OS oraz PFS i OS związanych z PSA, wyniki te były jednak nieistotne statystycznie. (*Colloca 2016*)
14. rPFS (wg. PCWG-2) jest istotnie powiązana z OS u pacjentów z mCRPC otrzymujących docetaksel w 1. linii lub kolejnych liniach leczenia po niepowodzeniu docetakselu. Stosowanie rPFS jako zastępczego punktu końcowego korelującego z korzyściami w zakresie przeżycia może przyspieszyć rozwój leków we wskazaniu mCRPC. (*Sonpavde 2014*)
15. rPFS jest wysoce skorelowany z OS. Współczynnik korelacji Spearmana pomiędzy rPFS i OS wynosi 0,72. U pacjentów leczonych enzalutamidem udowodniono dodatnią korelację pomiędzy OS i rPFS (zdefiniowanym wg PCWG2). (*Morris 2015, Rathkopf 2018*). Metaanaliza Chen z 2019 roku potwierdza tę korelację $R^2 = 0,92$ (95% CI: 0,81, 0,95).
16. rPFS jest obok OS pierwszorzędowym punktem końcowym raportowanym w badaniu stanowiącym podstawę do zatwierdzenia technologii lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan przez FDA.
6. MFS jest I-rzędowym punktem końcowym, na podstawie którego FDA zatwierdziła w 2018 roku apalutamid u pacjentów z nieprzerzutowym rakiem gruczołu krokowego opornego na kastrację (nmCRPC). Jest również rekomendowany zgodnie z opublikowanymi w 2021 roku wytycznymi dla przemysłu farmaceutycznego obejmującymi prowadzenie badań klinicznych w tym wskazaniu. (FDA)
7. Osoczowe stężenie testosteronu jest I-rzędowym punktem końcowym, na podstawie którego FDA zatwierdziła w 2020 roku relugoliks u pacjentów z zaawansowanym rakiem gruczołu krokowego. Jego wykorzystanie jest rekomendowane wyłącznie w celu oceny skuteczności analogów gonadoliberyny.
8. W grupie pacjentów z mCRPC, u których zastosowano terapię ADT wykazano, że wystąpienie zdarzeń związanych z układem kostnym było niezależnym predyktorem OS oraz przeżycia swoistego dla raka. (*Wong 2016*)

1. Wysocki W, Rak prostaty, <https://onkologia.mp.pl/chorobynowotworowe/100849,rak-gruczolu-krokowego>, data dostępu: 7.08.2017
2. Understanding Your Pathology Report: Prostate Cancer, <https://www.cancer.org/treatment/understanding-your-diagnosis/tests/understanding-your-pathology-report/prostate-pathology/prostate-cancer-pathology.html>, data dostępu: 7.08.2017
3. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2015
4. Didkowska J., Wojciechowska U., Olasek P., Nowotwory złośliwe w Polsce w 2019 roku, Krajowy Rejestr Nowotworów, Warszawa 2019
5. Cancer Stat Facts: Prostate Cancer, National Cancer Institute, <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/prost.html>, data dostępu: 10.05.2022
6. NCCN Guidelines Version 3.2018 Prostate Cancer
7. Prostate Cancer: diagnosis and treatment, Clinical Guideline Full Guideline, January 2014 National Collaborating Centre for Cancer
8. Mustafa M et al.: Prostate Cancer: Pathophysiology, Diagnosis, and Prognosis, Journal of Dental and Medical Sciences, 2016, Volume 15, Issue 6 Ver. II
9. Prostate Cancer: a guide for patients - Information based on ESMO Clinical Practice Guidelines - v.2016.1
10. Signs and Symptoms of Prostate Cancer, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/signs-symptoms.html>, data dostępu: 7.08.2018.
11. Appendix 4 to the guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 17 December 2015 EMA/CHMP/703715/2012 Rev. 2 Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)
12. Prostate Cancer Stages, American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/staging.html>, data dostępu: 7.08.2018
13. Eric A Klein, Prostate cancer: Risk stratification and choice of initial treatment, UpToDate, data dostępu: 7.08.2018
14. Kaffenberger SD, Barbieri CE. Molecular Subtyping of Prostate Cancer. Current opinion in urology. 2016;26(3):213-218.
15. Tests for Prostate Cancer, American Cancer Society, <https://www.cancer.org/cancer/prostate-cancer/detection-diagnosis-staging/how-diagnosed.html>, data dostępu: 9.08.2018.
16. Freedland S., Measurement of prostate-specific antigen, UpToDate, data dostępu: 7.08.2018.
17. NCI Dictionary of Cancer Terms: Gleason score, National Cancer Institute, <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/gleason-score>, data dostępu: 10.08.2018.
18. Kyriakopoulos CE, Antonarakis ES. Surrogate end points in early prostate cancer clinical states: ready for implementation? Ann Transl Med. 2017 Dec;5(24):502.
19. Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/rak-gruczolu-krokowego/>, data dostępu: 14.08.2018
20. Parker C, Castro E, Fizazi K, Heidenreich A, Ost P, Procopio G, Tombal B, Gillissen S; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Prostate cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Sep;31(9):1119-1134.
21. Parker C, Gillissen S, Heidenreich A, Horwich A; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the prostate: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2015 Sep;26 Suppl 5:v69-77.
22. Heller, G. (2015). Statistical Controversies in Clinical Research: An initial evaluation of a surrogate endpoint using a single randomized clinical trial and the prentice criteria. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. 26.
23. ICECaP Working Group, Sweeney C, Nakabayashi M, Regan M, Xie W, Hayes J, Keating N, Li S, Philipson T, Buyse M, Halabi S, Kantoff P, Sartor AO, Soule H, Mahal B. The Development of Intermediate Clinical Endpoints in Cancer of the Prostate (ICECaP). J Natl Cancer Inst. 2015 Sep 25;107(12):djv261.
24. Colloca, Giuseppe et al. Trial Level Analysis of Prostate-Specific Antigen-Related Versus Unrelated Endpoints in Phase III Trials of First-Line and Second-Line Medical Treatments of Patients With Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer, Clinical Genitourinary Cancer, 2016, Volume 14 , Issue 5 , 389 - 397
25. Scher HI, Morris MJ, Stadler WM et al. Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. Trial Design and Objectives for Castration-Resistant Prostate Cancer: Updated Recommendations From the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group 3. J Clin Oncol. 2016 Apr 20;34(12):1402-18.
26. Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer: Considerations for Metastasis-Free Survival Endpoint in Clinical Trials. Guidance for Industry, November 2018.
27. ORGOVYX: Full Prescribing Information; Reference ID: 4719282
28. FDA: Resources for Information | Approved Drugs: FDA approves relugolix for advanced prostate cancer. <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-relugolix-advanced-prostate-cancer> [dostęp: 18.05.2022]
29. Clinicaltrials.gov: A Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Relugolix in Men With Advanced Prostate Cancer (HERO); NCT03085095. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085095> [dostęp: 18.05.2022]
30. EMA: Orgovyx: EPAR: Public Assessment Report; EMA/218094/2022.
31. Bryant AK, D'Amico AV, Nguyen PL, Einck JP, Kane CJ, McKay RR, Simpson DR, Mundt AJ, Murphy JD, Rose BS. Three-month posttreatment prostate-specific antigen level as a biomarker of treatment response in patients with intermediate-risk or high-risk prostate cancer treated with androgen deprivation therapy and radiotherapy. Cancer. 2018 Jul 15;124(14):2939-2947.
32. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, Soule H, Clarke NW, Collette L, Dignam JJ, Fizazi K, Parulekar WR, Sandler HM, Sydes MR, Tombal B, Williams SG, Sweeney CJ; ICECaP Working Group. Metastasis-Free Survival Is a Strong Surrogate of Overall Survival in Localized Prostate Cancer. J Clin Oncol. 2017 Sep 20;35(27):3097-3104.
33. Claps M, Petrelli F, Caffo O, Amoroso V, Roca E, Mosca A, Maines F, Barni S, Berruti A. Testosterone Levels and Prostate Cancer Prognosis: Systematic Review and Meta-analysis. Clin Genitourin Cancer. 2018 Jun;16(3):165-175.e2.
34. Francini E, Petrioli R, Rossi G, Laera L, Roviello G. PSA response rate as a surrogate marker for median overall survival in docetaxel-based first-line treatments for patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: an analysis of 22 trials. Tumour Biol. 2014 Nov;35(11):10601-7.
35. Xu XS, Ryan CJ, Stuyckens K, Smith MR, Saad F, Griffin TW, Park YC, Yu MK, Vermeulen A, Poggesi I, Nandy P. Correlation between Prostate-Specific Antigen Kinetics and Overall Survival in Abiraterone Acetate-Treated Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2015 Jul 15;21(14):3170-7.
36. Rescigno P, et al. Prostate-specific Antigen Decline After 4 Weeks of Treatment with Abiraterone Acetate and Overall Survival in Patients with Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer. Eur Urol. 2016 Nov;70(5):724-731.
37. Armstrong A et al., Surrogacy analysis of prostate-specific antigen (PSA) decline for improved overall survival (OS) with enzalutamide (ENZ) in AFFIRM. Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 5062-5062
38. Noguchi M, Moriya F, Suekane S, Ohnishi R, Matsueda S, Sasada T, Yamada A, Itoh K. A phase II trial of personalized peptide vaccination in castration-resistant prostate cancer patients: prolongation of prostate-specific antigen doubling time. BMC Cancer. 2013 Dec 30;13:613.
39. Halabi S, Vogelzang NJ, Ou SS, Owzar K, Archer L, Small EJ. Progression-free survival as a predictor of overall survival in men with castrate-resistant prostate cancer. J Clin Oncol. 2009 Jun 10;27(17):2766-71
40. Sonpavde G, et al. Radiographic progression by Prostate Cancer Working Group (PCWG)-2 criteria as an intermediate endpoint for drug development in metastatic castration-resistant prostate cancer. BJU Int. 2014 Dec;114(6b):E25-E31.
41. Morris MJ, Molina A, Small EJ, de Bono JS, Logothetis CJ, Fizazi K, de Souza P, Kantoff PW, Higano CS, Li J, Kheoh T, Larson SM, Matheny SL, Naini V, Burzykowski T, Griffin TW, Scher HI, Ryan CJ. Radiographic progression-free survival as a response biomarker in metastatic castration-resistant prostate cancer: COU-AA-302 results. J Clin Oncol. 2015 Apr 20;33(12):1356-63.
42. Rathkopf DE, Beer TM, Loriot Y, et al. Radiographic Progression-Free Survival as a Clinically Meaningful End Point in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: The PREVAIL Randomized Clinical Trial. JAMA Oncology. March 2018:e175808. doi:10.1001/jamaoncol.2017.5808.
43. Wong KW, Ma WK, Wong CW, Wong MH, Tsang CF, Tsu HL, Ho KL, Yiu MK. Impact of skeletal-related events on survival in patients with metastatic prostate cancer prescribed androgen deprivation therapy. Hong Kong Med J. 2016 Apr;22(2):106-15.
44. Chen W, Li L, Ji S, Song X, Lu W, Zhou T. Evaluation of potential surrogate endpoints for prediction of overall survival in patients with castration-resistant prostate cancer: trial-level meta-analysis. Eur J Clin Pharmacol. 2019 Nov;75(11):1521-1532.
45. Xie W, Regan MM, Buyse M, Halabi S, Kantoff PW, Sartor O, Soule H, Berry D, Clarke N, Collette L, D'Amico A, Lourenco RA, Dignam J, Eisenberger M, James N, Fizazi K, Gillissen S, Loriot Y, Mottet N, Parulekar W, Sandler H, Spratt DE, Sydes MR, Tombal B, Williams S, Sweeney CJ; ICECaP Working Group. Event-Free Survival, a Prostate-Specific Antigen-Based Composite End Point, Is Not a Surrogate for Overall Survival in Men With Localized Prostate Cancer Treated With Radiation. J Clin Oncol. 2020 Sep 10;38(26):3032-3041.
46. Gharzai LA, Jiang R, Wallington D, Jones G, Birer S, Jairath N, Jaworski EM, McFarlane MR, Mahal BA, Nguyen PL, Sandler H, Morgan TM, Reichert ZR, Alumkal JJ, Mehra R, Kishan AU, Fizazi K, Halabi S, Schaeffer EM, Feng FY, Elliott D, Dess RT, Jackson WC, Schipper MJ, Spratt DE. Intermediate clinical endpoints for surrogacy in localised prostate cancer: an aggregate meta-analysis. Lancet Oncol. 2021 Mar;22(3):402-410.
47. Sweeney C, Xie W, et al. and ICECaP Working Group Disease-free survival (DFS) as a surrogate for overall survival (OS) in localized prostate cancer (CaP) Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 5023-5023
48. Frees S, Akamatsu S, Bidnur S, Khalaf D, Chavez-Munoz C, Struss W, Eigel BJ, Gleave M, Chi KN, So A. The impact of time to metastasis on overall survival in patients with prostate cancer. World J Urol. 2018 Jul;36(7):1039-1046.
49. Kyriakopoulos CE, Antonarakis ES. Surrogate end points in early prostate cancer clinical states: ready for implementation? Ann Transl Med. 2017 Dec;5(24):502.
50. Armstrong AJ, Ferrari AC, Quinn DI. The role of surrogate markers in the management of men with metastatic castration-resistant prostate cancer. Clin Adv Hematol Oncol. 2011 Dec;9(12 Suppl 28):1-14; quiz 15-6. Review.
51. Aziz A, Kempensteffen C, May M, Lebentrou S, Burger M, Chun FK, Brookman-May S. Prognostic, predictive and potential surrogate markers in castration-resistant prostate cancer. Expert Rev Anticancer Ther. 2015 Jun;15(6):649-66.

-
52. Colloca G. Prostate-specific antigen kinetics as a surrogate endpoint in clinical trials of metastatic castration-resistant prostate cancer: a review. *Cancer Treat Rev.* 2012 Dec;38(8):1020-6.
53. Scher HI, Halabi S, Tannock I, et al. Design and End Points of Clinical Trials for Patients With Progressive Prostate Cancer and Castrate Levels of Testosterone: Recommendations of the Prostate Cancer Clinical Trials Working Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2008;26(7):1148-1159.
54. FDA approves apalutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer, FDA, <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm596796.htm>, data dostępu: 21.08.2018
55. Hussain M et al., PROSPER: A phase 3, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (MO CRPC). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:6_suppl, 3-3
56. FDA approves enzalutamide for castration-resistant prostate cancer, FDA <https://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm613543.htm>, data dostępu: 21.08.2018
57. Armstrong AJ, Garrett-Mayer E, Ou Yang YC, Carducci MA, Tannock I, de Wit R, Eisenberger M. Prostate-specific antigen and pain surrogacy analysis in metastatic hormone-refractory prostate cancer. *J Clin Oncol.* 2007 Sep 1;25(25):3965-70
58. Leonard G, Gomella, A. Oliver Sartor, The current role and limitations of surrogate endpoints in advanced prostate cancer, *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*, Volume 32, Issue 1, 2014, Pages 28.e1-28.e9.
59. Howard LE, De Hoedt AM, Aronson WJ, Kane CJ, Amling CL, Cooperberg MR, Terris MK, Divers CH, Valderrama A, Freedland SJ. Do skeletal-related events predict overall survival in men with metastatic castration-resistant prostate cancer? *Prostate Cancer Prostatic Dis.* 2016 Dec;19(4):380-384.
-



RAK JELITA GRUBEGO

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

2019

5.1.5. Rak jelita grubego

Charakterystyka choroby

Rak jelita grubego (RJG, ang. *colorectal cancer*) jest nowotworem złośliwym obejmującym raka okrężnicy i raka odbytnicy, które są gruczolakorakami, oraz raka odbytu będącego rakiem płaskonabłonkowym. Występowanie nowotworu między populacjami różni się ponad 10-krotnie: największą częstość występowania odnotowuje się w Australii i Nowej Zelandii, a także w Europie Zachodniej, natomiast najniższą w Południowo-Centralnej Azji i Afryce.

Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwory jelita grubego w Polsce w 2013 r. wynosiła prawie 17,5 tys. Większość zachorowań występuje po 50. roku życia (94%). Ryzyko zachorowania w przypadku mężczyzn jest 1,5-2 razy większe niż u kobiet i rośnie wraz z wiekiem. Zapadalność i umieralność na nowotwór stale rosną.

Patogeneza raka jelita grubego jest uwarunkowana wieloma czynnikami, głównie genetycznymi i środowiskowymi. Należą do nich: wysoki indeks masy ciała (BMI, ang. *body mass index*), otyłość brzuszna, cukrzyca typu 2, długotrwałe wrzodziejące zapalenie jelita grubego, choroba Leśniowskiego-Crohna obejmująca odbytnicę, nadmierne spożycie czerwonego oraz wysoko przetworzonego mięsa, średnio- i wysokoprocentowego alkoholu, a także palenie tytoniu. Za stany

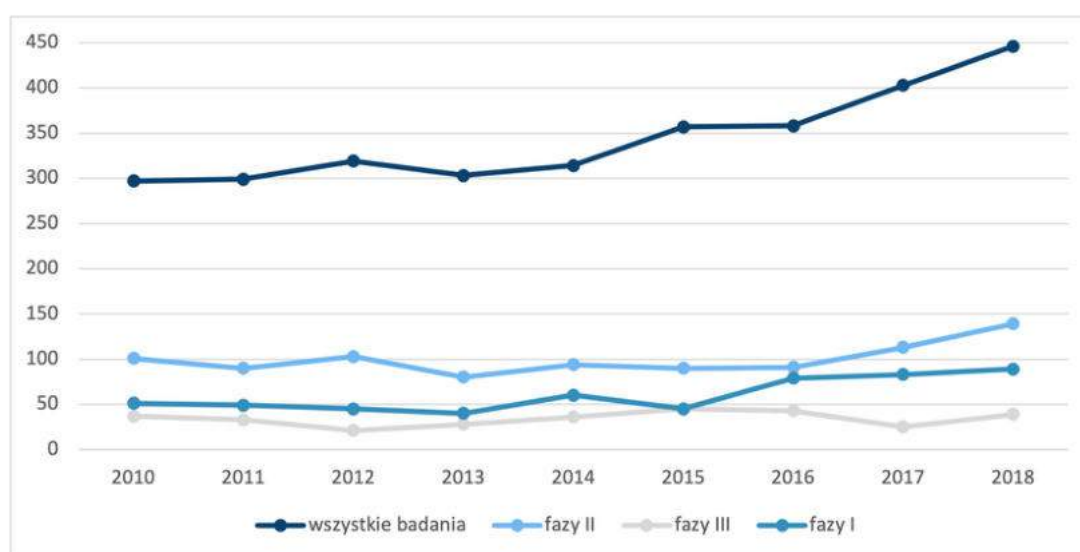
przednowotworowe w jelicie grubym uważa się nieswoiste choroby zapalne jelit, zespoły polipowatości rodzinnej oraz pojedyncze gruczolaki.

Baza GLOBOCAN szacuje, że w 2018 r. na całym świecie zdiagnozowano 1,8 mln nowych przypadków raka jelita grubego, co stanowi 10,2% wszystkich zachorowań na nowotwory i klasyfikuje to schorzenie na 3. miejscu wśród najczęstszych raków. Według GLOBOCAN, RJG był drugą przyczyną umieralności na raka, a liczba zgonów wyniosła 881 tys.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu rak jelita grubego

W celu określenia charakterystyki badań prowadzonych we wskazaniu rak pęcherza moczowego dokonano analizy punktów końcowych wykorzystywanych w badaniach klinicznych [20] zarejestrowanych na *clinicaltrials.gov* od 2010 roku.

Odnaleziono 3 096 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu (stan na 09.05.2019 r.). Obserwuje się systematyczny wzrost liczby prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej badań prowadzono w 2018 (446 badań) oraz w 2017 roku (403 badań).



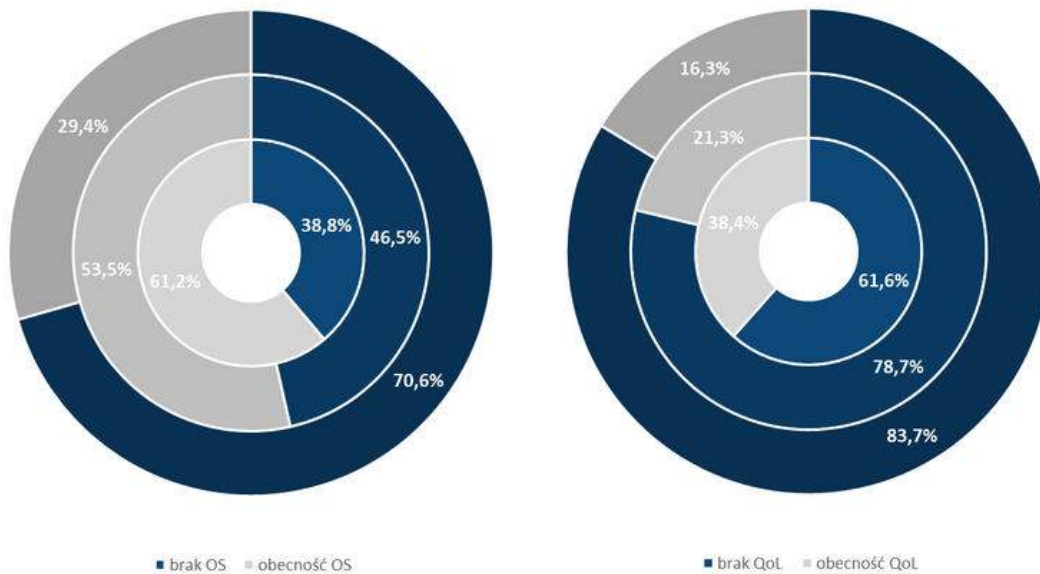
WYKRES 39. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH OGÓŁEM ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II, I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU RAK JELITA GRUBEGO

Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*

[20] Baza *clinicaltrials.gov* nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

Zestawiono odsetkowe dane dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych – OS i QoL we wszystkich analizowanych badaniach oraz z podziałem na badania fazy II i III (Wykres 40).

Ocena przeżycia całkowitego została przeprowadzona w 29,4% badań we wskazaniu RJG, podczas gdy QoL raportowano w 16,3% badań. W badaniach III fazy parametr OS analizowany był w 61,2% przypadków, a QoL 38,4%.



WYKRES 40. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W RAKU JELITA GRUBEGO RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetki badań, w których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań prowadzonych we wskazaniu RJG oraz rozkład procentowy badań klinicznych w RJG raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego.

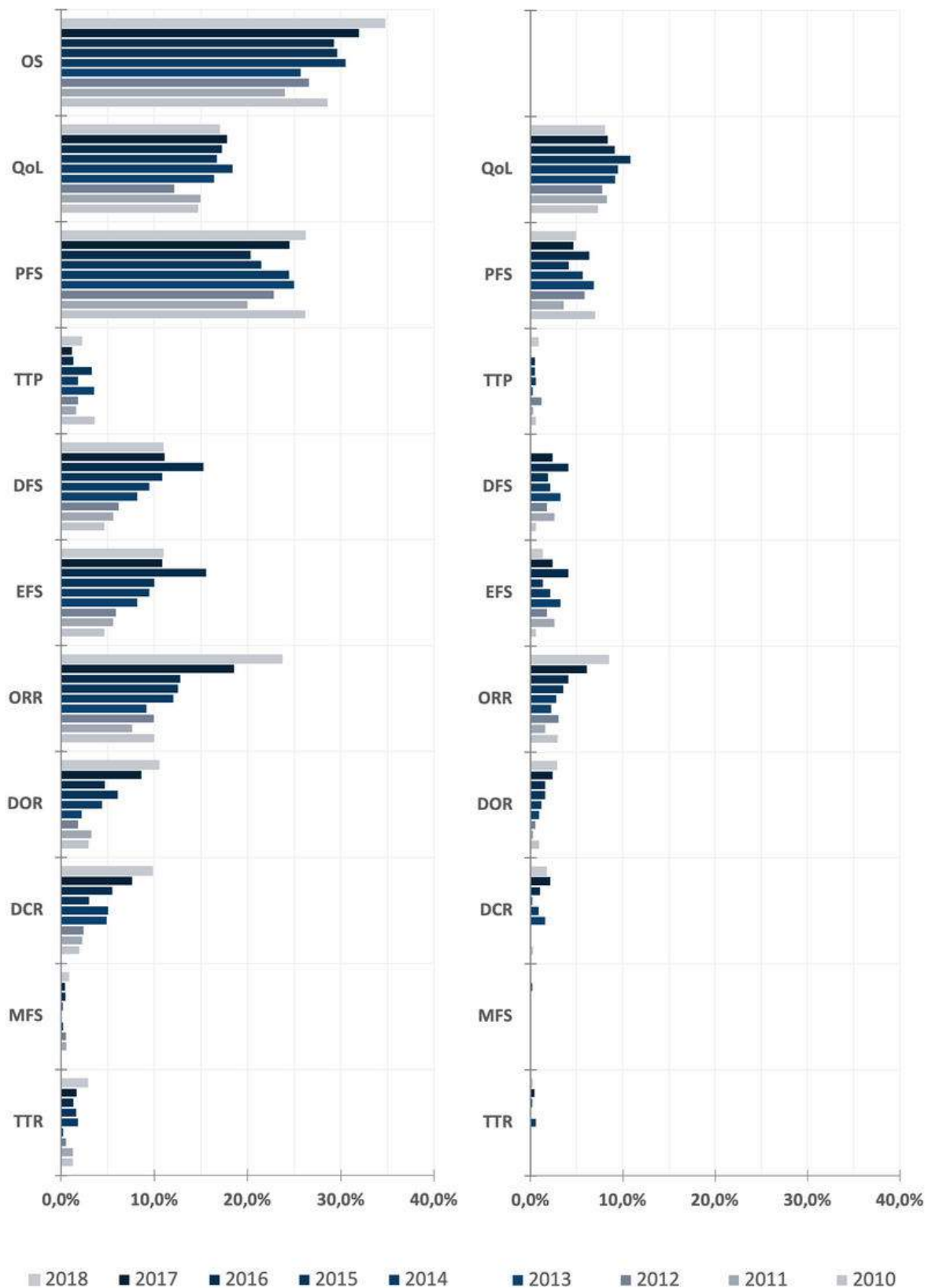
Analizę przeprowadzono w odniesieniu do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, TTP, TTR, DFS, EFS, ORR, DOR, ORR, DCR oraz MFS.

Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi jest OS oraz PFS (podczas analizowanego okresu średnio 29% i 23,5% badań). Często raportowanymi punktami końcowymi są również: QoL (16,2%) i ORR (13% badań). Podkreślić należy przy tym wzrost częstości raportowania takich parametrów jak EFS i DFS, oraz ORR i DOR.

Obserwuje się niewielki udział badań raportujących poszczególne punkty końcowe w grupie badań, w ramach których nie oceniono skuteczności w zakresie OS. Najwyższe odsetki takich badań odnotowano w przypadku QoL (średnio 8,8%) oraz PFS (średnio 5,5%). Zauważyć można również wzrost częstości raportowania ORR w badaniach, w których nie analizowano przeżycia całkowitego (w roku 2017 wskaźnik wynosił 6,2%, a w 2018 roku – 8,5%).

Wykres 42 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego. Ocena OS nie została przeprowadzona w przypadku 31% badań raportujących wyniki w zakresie ORR i 29% badań raportujących wyniki EFS i DFS.

Punktem końcowym, w którym raportowanie najczęściej wiązało się z równoczesną analizą OS jest MFS. W 90% badań, w ramach których oceniono skuteczność w zakresie MFS, raportowano również OS.



WYKRES 41. ODSETKI BADAŃ WE WSKAZANIU RAK JELITA GRUBEGO: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

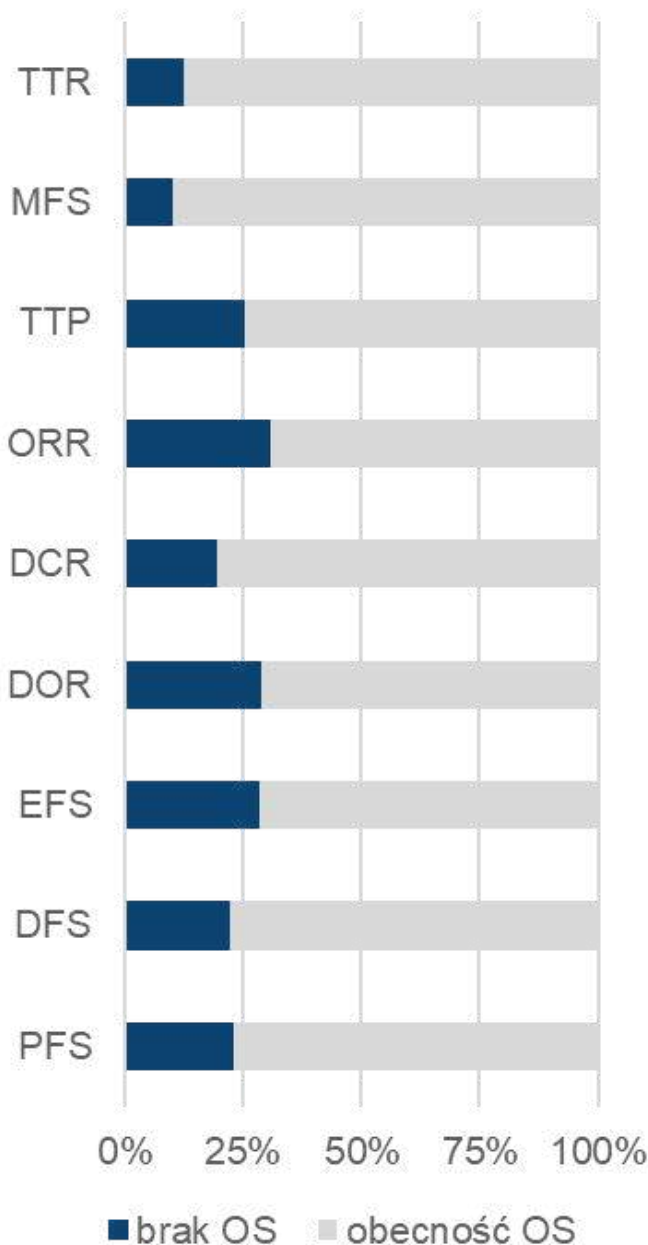
Leczenie raka jelita grubego

Objawy raka jelita grubego są niespecyficzne i zależą od stopnia zaawansowania i lokalizacji, należą do nich m.in. gorączka, utrata wagi, brak łaknienia. Jawne krwawienie z dolnego odcinka przewodu pokarmowego, zaparcia lub biegunka z domieszką śluzu są najczęstszymi objawami raka lewej połowy okrężnicy i odbytnicy. Natomiast rak prawej połowy okrężnicy zazwyczaj wywołuje utajone krwawienie z jelita wywołując niedokrwistość. Rak odbytnicy w pierwszej kolejności wywołuje niedrożność, jest wyczuwalny podczas badania per rectum. Bardzo rzadko pojawiają się masywne krwotoki i perforacje.

W celu rozpoznania RJG wykonuje się szereg badań. Nieprawidłowości, które mogą pojawić się w badaniach laboratoryjnych to: niedokrwistość niedobarwiła, podwyższone stężenie antygenu rakowo- płodowego (CEA, ang. *carcino-embryonic antigen*) oraz dodatni wynik testu na obecność krwi utajonej w kale. Endoskopia (głównie kolonoskopia) pozwala na wykrycie guza, pobranie jego wycinków oraz obejrzenie całego jelita w poszukiwaniu guzów synchronicznych. W celu wykrycia przerzutów do wątroby i węzłów chłonnych stosuje się TK, MR oraz USG jamy brzusznej. U każdego chorego z potencjalnie operacyjnym rakiem okrężnicy powinno wykonać się TK klatki piersiowej, miednicy i jamy brzusznej, aby ocenić stopień zaawansowania guza, zagrożenie niedrożnością, obecność powiększonych węzłów chłonnych oraz przerzutów odległych. W przypadku wątpliwości w występowaniu przerzutów przeprowadza się dodatkowe badanie PET-KT.

Do oceny zaawansowania RJG stosuje się klasyfikację TNM UICC (ang. *The Union for International Cancer Control's*) obowiązującą od 2016r. (Aneks)

Podstawową i najskuteczniejszą metodą leczenia RJG jest zabieg chirurgiczny. W przypadku guzów nieresekcyjnych lub gdy przerzuty są nieoperacyjne, istnieje możliwość poddania pacjenta chemioterapii indukcyjnej, a następnie ponowna ocena możliwości przeprowadzenia resekcji. Chemioterapia uzupełniająca jest stosowana po resekcji w celu zmniejszenia ryzyka nawrotu raka. Głównym wskazaniem do terapii adjuwantowej jest III stopień zaawansowania nowotworu. Zastosowanie leczenia uzupełniającego może być rozważane również w przypadku współistnienia czynników ryzyka wznowy raka:



WYKRES 42. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAK JELITA GRUBEGO

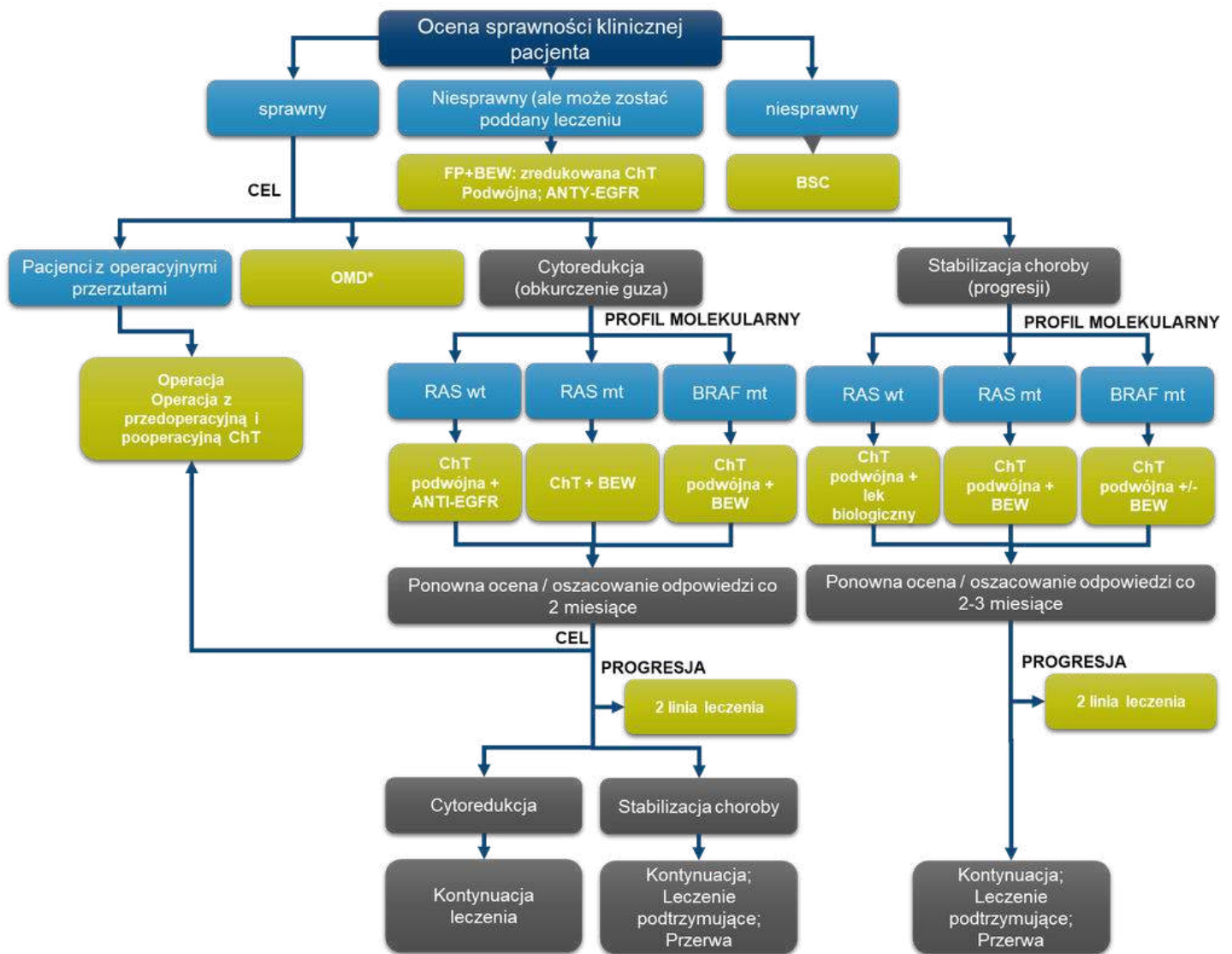
Opracowanie własne na podstawie *clinicaltrials.gov*

cecha T4a (II stopień zaawansowania choroby), duża złośliwość histologiczna, mniej niż 12 usuniętych węzłów chłonnych, zabieg w trybie pilnym z powodu niedrożności lub perforacja ściany jelita (PTOK 2015) (Aneks).

W 2016 r. Komitet ds. Wytycznych ESMO zaktualizował zalecenia kliniczne dotyczące leczenia przerzutowego RJG z 2014 r. (Konsensus dotyczący leczenia pacjentów z rakiem jelita grubego i odbytnicy, Zurych, grudzień 2014 r.).

Konsensus panelu ekspertów przedstawiony poniżej doprowadził do wypracowania algorytmu leczenia zuryskiego. (Rysunek 13)

Tabela 90 przedstawia wybór leczenia systemowego zgodnie z algorytmem wg Zurych (Rysunek 13.) dla pacjentów z nieresekcyjnymi chorobami przerzutowymi (z wyjątkiem pacjentów z chorobą wieloprzerzutową).



BSC, najlepsza opieka wspomagająca; ChT, chemioterapia; EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu; FP, fluoropirymidyna; mt, mutant; OMD, choroba oligometastatyczna (wieloprzerzutowa); wt, typ dziki.; BEW - bewacyzumab

*W sytuacjach, gdy kryteria prognozowania i resekcji nie są wyraźnie określone, należy rozważyć terapię okołoperacyjną.

RYSUNEK 13. ALGORYTM LECZENIA ESMO 2014

TABELA 90. SCHEMAT POSTĘPOWANIA W LECZENIU RAKA JELITA GRUBEGO WG ALGORYTMU ESMO 2014

Kategoria	Sprawni pacjenci						Niesprawni pacjenci
Cel leczenia	Cytoredukcja (kurczenie nowotworu)			Kontrola choroby (progresji)			Leczenie paliatywne
Profil cząsteczkowy	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Brak
1.linia leczenia	ChT x2 + ANTY-EGFR FOLFOXIRI +/- BEW ChT x2 + BEW	ChT x2 + BEW FOLFOXIRI +/- BEW FOLFOXIRI	FOLFOXIRI + BEW ChT x2 + BEW FOLFOXIRI	ChT x2 + BEW / ANTY-EGFR FP + BEW	ChT x2 + BEW	FOLFOXIRI +/- BEW ChT x2 + BEW	FP + BEW Zredukowana dawka ChT x2 Obecność RAS wt – można rozważyć terapię ANTY- EGFR
Podtrzymanie leczenia	FP + Bewacyzumab						FP + Bewacyzumab FP
2 linia leczenia	ChT x2 + BEW ChT x2 + ANTY-EGFR lub FOLFIRI + AFL/RAM	ChT x2 + BEW FOLFIRI + AFL/RAM	ChT x2 + BEW FOLFIRI + AFL/RAM	ChT x2 + BEW lub ChT x2 + ANTY-EGFR FOLFIRI + AFL/RAM	ChT x2 + BEW FOLFIRI + AFL/RAM	ChT x2 + BEW FOLFIRI + AFL/RAM	-
3 linia leczenia	ChT x2 + ANTY-EGFR lub IRI + CET Monoterapia ANTY-EGFR REG lub TRI/TIP	REG lub TRI/TIP	REG lub TRI/TIP	ChT x2 + ANTY-EGFR lub IRI+CET Monoterapia ANTY-EGFR REG lub TRI/TIP	REG lub TRI/TIP	REG lub TRI/TIP	-

ChT, chemioterapia; EGFR, receptor naskórkowego czynnika wzrostu; FP, fluoropirymidyna; wt, typ dziki; mt, mutant; BEW – bewacyzumab; x2-podwójna; AFL – aflibercept; RAM – ramcirumab; IRI – irynotekan; CET – cetuksymab; REG – regorafenib; TRI/TIP - triflurydyna/ tipiracyl

W Tabeli 91. zestawiono leki stosowane we wskazaniu rak jelita grubego z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zestawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości (SR) i rekomendacji Prezesa AOTMiT (RP) w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych w mUC

Podstawowymi punktami końcowymi stosowanymi w badaniach klinicznych RJG są: odsetek wyleczeń, przeżycie całkowite (OS), czas przeżycia wolny od progresji (PFS) i przeżycie wolne od choroby (DFS). Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego powinien opierać się nie tylko na względnej toksyczności terapii eksperymentalnej, ale także należy wziąć pod uwagę oczekiwane przeżycie po progresji, dostępność kolejnych linii leczenia i specyfikę jednostki chorobowej (choroby rzadkie). Zgodnie z wytycznymi EMA, jeśli pierwszorzędowym punktem jest PFS/DFS, to OS powinien być drugorzędowym punktem końcowym i odwrotnie.

Należy przy tym zaznaczyć, że w przypadku gdy oczekiwane jest długoletnie przeżycie po wystąpieniu progresji choroby oszacowanie OS nie jest wymagane do uzyskania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu.

FDA w 2003 roku opublikowała raport podsumowujący wykorzystanie punktów końcowych w ocenie 71 nowych leków przeciwnowotworowych w latach od 1990 do 2002 r. Czternaście z tych wniosków procedowano w ramach przyspieszonej ścieżki oceny (*accelerated approval*) w oparciu o wskaźniki odpowiedzi lub inny zastępczy punkt końcowy.

Zgodnie z wytycznymi FDA, OS jest najbardziej wiarygodnym punktem końcowym, pod warunkiem, że badanie zostanie zaprojektowane w sposób, który pozwoli na dokonanie odpowiedniej oceny przeżycia. Niewątpliwą zaletą OS jest wysoka precyzja otrzymanych wyników oraz obiektywizm i łatwość w pomiarze punktu końcowego. Natomiast do ograniczeń stosowania OS należy m. in.: konieczność włączenia dużej próby pacjentów oraz długi okres obserwacji. Podkreślić należy również trudności interpretacyjne wyników OS dla wczesnych linii leczenia, w przypadku zastosowania kolejnych linii leczenia lub badań typu *cross-over*.

Do leków onkologicznych dopuszczonych do obrotu we wskazaniu RJG w oparciu o wyniki w zakresie OS należą: kapecytabina, bewacyzumab (rozsiały rak jelita grubego), irinotekan (w terapii raka okrężnicy w pierwszej i drugiej linii), leukoworyna (w połączeniu z fluorouracylem w rozsianym raku okrężnicy).

Kolejnym punktem końcowym wykorzystywanym w ocenie skuteczności leków onkologicznych w terapii raka jelita

TABELA 91. LEKI STOSOWANE W LECZENIU PRZERZUTOWEGO RAKA JELITA GRUBEGO

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
CETUKSYMAB (ERBITUX)	Merck KGaA	pRJG, wykazujący ekspresję EGFR, z genami RAS typu dzikiego* w skojarzeniu z ChT opartą na iryrotekanie		przeciwciała monoklonalne	EMR 62 202-007 (BOND) open label, fazy 2, RCT CET vs CET+IRI	I-rz.: ORR II-rz.: PFS, DOR, OS, TTP2	06.2004	02.2004			
		pRJG, wykazujący ekspresję EGFR, z genami RAS typu dzikiego* w monoterapii po niepowodzeniu leczenia ChT oparta na oksaliplatynie oraz iryrotekanie, i u których występuje nietolerancja iryrotekanu			CA225025 RCT CET vs BSC	I-rz: OS, II-rz: PFS, ORR	05.2008	02.2004			
		pRJG, wykazujący ekspresję EGFR z genami RAS typu dzikiego* w skojarzeniu z FOLFIRI (1. linia leczenia)	pRJG, wykazujący ekspresję EGFR z genami RAS typu dzikiego* w skojarzeniu z FOLFIRI (1. linia leczenia)		EMR 62 202-013 (CRYSTAL) CET+FOLFIRI vs FOLFIRI	I-rz: PFS II-rz: OS, ORR	05.2011 11.2011	07.2012	+	+	+
BEWACYZUMAB (AVASTIN)	Roche Registration GmbH / Genentech, Inc.	W skojarzeniu z ChT opartą na 5-fluorouracylu / kwasie folinowym w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJG (1. linia leczenia)	W skojarzeniu z ChT opartą na dożylnym 5-fluorouracylu w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJG (1. linia leczenia)	rekombinowane, humanizowane białko monoklonalne	AVF 2107g RCT, fazy 3 PLB+IFL vs BEW+IFL vs BEW+5-FU/FA	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, QoL	01.2005	02.2004			
					AVF2192g DB, RCT, fazy 2 BEW+ 5-FU/FA vs 5-FU/FA	I-rz.: OS II-rz.: PFS, DOR, ORR, QoL					
					AVF0780g RCT, fazy 2 BEW+5-FU/FA vs 5-FU/FA	I-rz.: TTP, ORR II-rz.: OS, DOR, QoL					
		W skojarzeniu z ChT opartą na fluoropirymidynie w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJG	W skojarzeniu z ChT opartą na dożylnym 5-fluorouracylu w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJG (1. lub 2. linia leczenia)		E3200 open-label RCT, fazy 3 FOLFOX4+BEW vs FOLFOX4 vs BEW	I.rz.: OS II.rz.: PFS, ORR, DOR, DOR	03.2008	06.2006 01.2013	- +/-	- -	+
	W skojarzeniu z ChT opartą na fluoropirymidynie – iryrotekanie (FLU-IRY) lub fluoropirymidynie – oksaliplatynie (FLU-OKS), w 2. linii leczenia pacjentów z pRJG progresujących po leczeniu bewacyzumabem	NO16966 RCT, DB, fazy 3 XELOX vs FOLFOX4, rozszerzone o: XELOX+PLB vs FOLFOX+PLB vs XELOX+BEW vs FOLFOX+BEW	I-rz.: PFS II-rz.: OS, BOR, TTR, DOR, TTF								
PANITUMUMAB (VECTIBIX)	Amgen Europe B.V.	Monoterapia u pRJG z genami RAS bez mutacji (typ dziki) po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i iryrotekan 1	pRJG z genami RAS bez mutacji (typ dziki), gdzie EGFR+pRJG, progresja po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirymidynę, oksaliplatynę i iryrotekan 1	przeciwciała monoklonalne	20020408 Fazy 3, RCT, open-label PAN+BSC vs BSC -> rozszerzono na badanie jednoramienne 20030194 – włączające pacjentów po progresji (ramię BSC) z badania 20020408	I.rz.: PFS II.rz.: OS, BOR, DoR, TTR, TTDP, TTF, czas trwania choroby stabilnej, QoL	12.2007	09.2006	- -	W W	
		W skojarzeniu z FOLFOX u pRJG z genami RAS bez mutacji (typ dziki) w 1. linii leczenia i w skojarzeniu z FOLFIRI w 2.linii leczenia po niepowodzeniu ChT opartą na fluoropirymidynie (z wyłączeniem iryrotekanu) 1	W skojarzeniu z FOLFOX (1. linia leczenia) u pRJG z genami RAS bez mutacji (typ dziki) 1		20050181 3 fazy, randomizowane, open label PAN+ FOLFIRI vs FOLFIRI	I.rz.: OS, PFS, II.rz.: ORR, TTP, DOR	12.2011	05.2014	+	+	
					20050203 3 fazy, randomizowane, open label PAN+FOLFOX vs FOLFOX	I.rz.: PFS, II.rz: OS, ORR, DOR, TTP, bezpieczeństwo					
		W skojarzeniu z FOLFOX lub FOLFIRI (1. linia leczenia) u pRJG z genami RAS bez mutacji (typ dziki) 1	-		20060314 2 fazy, jednoramienne PAN+FOLFIRI	I.rz.: ORR II.rz.: DCR, DOR, TTR, PFS, TTP, czas trwania choroby stabilnej, TTF, czas do nawrotu choroby, resekcyjność, OS	02.2015 1	-	Nie oceniano		
		PLANET RCT, open label, fazy 2 PAN+FOLFIRI vs PAN+FOLFOX	I.rz.: ORR II.rz.: DOR, TTR, PFS, OS								

TABELA 82. LEKI STOSOWANE W LECZENIU PRZERZUTOWEGO RAKA JELITA GRUBEGO CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		RCT	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
AFLIBERCEPT (ZALTRAP)	Sanofi-Aventis Groupe	W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI u dorosłych pacjentów z pRJG, w przypadku oporności lub progresji choroby po uprzednim zastosowaniu schematu zawierającego oksaliplatinę.		białko fuzyjne	EFC10262 (VELOUR) RCT, DB, fazy 3 AFL vs PLB	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR	01.2013	03.2012	-	w	+
REGORAFENIB (STIVARGA)	Bayer Pharma AG	pRJG uprzednio leczeni lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. ChT opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anti-VEGF lub anti-EGFR	pRJG uprzednio leczeni ChT opartą na: fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie w terapiach anti-VEGF, mutacjach RAF dzikiego typu oraz anti-EGFR	bloker kinaz białkowych	Study 14387 (CORRECT) DB, RCT, fazy 3 REG+BSC vs PLB+BSC	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, DCR	08.2013	09.2012	-	-	-
RAMUCYRUMAB (CYRAMZA)	Eli Lilly Nederland B.V	W skojarzeniu ze schematem FOLFIRI w leczeniu dorosłych pacjentów z pRJG, u których wykazano progresję choroby w trakcie lub po zakończeniu wcześniejszego leczenia bewacyzumabem, oksaliplatiną i fluoropirymidyną		receptor 2 dla czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego	RAISE RCT, DB, fazy 3 RAM+FOLFIRI vs PLB+FOLFIRI	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, DCR, PRO (EORTC QLQ-C30 and EQ-5D)	12.2015	04.2014	Nie oceniano		
TRIFLURUDYNA / TYPIRACYL (LONSURF)	Les Laboratoires Servier	pRJG uprzednio leczeni lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie, terapii z zastosowaniem leków anti-VEGF oraz leków anti-EGFR	pRJG uprzednio leczeni ChT opartą na: fluoropirymidynie, oksaliplatinie i irynotekanie w terapiach anti-VEGF, mutacjach RAF dzikiego typu oraz anti-EGFR	przeciwnowotworowy analog nukleozydowy tymidyny, triflurudyny oraz inhibitora fosforylasy tymidynowej (TPazy), typiracylu chlorowodorku	TPU-TAS-102-301 (RECOURSE) RCT, DB fazy 3 TRI+BSC vs PLB+BSC	I-rz.: OS II-rz.: PFS, TTF, ORR, DCR, DOR	04.2016	09.2015	-	-	-

*W FDA: K-RAS; 1-zawężenie do typu dzikiego RAS (FDA: tylko KRAS 2014-2017)

pRJG - przerzutowy rak jelita grubego I odbytnicy (ang. metastatic colorectal cancer), FOLFIRI - irynotekan, folinian wapnia, fluorouracyl, FOLFOX - folinian wapnia, fluorouracyl, oksaliplatinę, OS - przeżycie całkowite (ang. overall survival), DOR - Czas trwania odpowiedzi (ang. Duration of response), TTP - Czas do progresji guza (ang. Time to tumor progression), ORR - Wskaźnik obiektywnej odpowiedzi (ang. objective tumor response), DCR - Wskaźnik kontroli choroby (ang. Disease control rate), BOR - Najlepsza ogólna odpowiedź (ang. Best overall response), DoR - Czas trwania odpowiedzi (ang. Duration of response), TTR - (ang. Time to response), TTDP - Czas do progresji choroby (ang. Time to disease progression), TTF - Czas na niepowodzenie leczenia (ang. Time to treatment failure), QoL - Jakość życia (ang. Quality of life), ChT - chemioterapia
TRI - triflurudyna/typiracyl; RAM - ramucyrumab; REG - regorafenib; AFL - aflibercept; PAN - panitumumab; BEW - bewacyzumab; CET - cetuksymab

grubego jest wskaźnik ORR, który stanowi bezpośrednią miarę aktywności przeciwnowotworowej leków. Czas trwania odpowiedzi jest zazwyczaj mierzony od czasu początkowej odpowiedzi do udokumentowanego postępu guza. ORR jest miarą odsetka pacjentów, u których wystąpiła redukcja rozmiaru guza o wcześniej określonej wielkości w zdefiniowanym, minimalnym czasie. Definiowany jest, jako suma odpowiedzi kompletnych i częściowych. **ORR akceptowany jest jako odpowiedni punkt końcowy, pozwalający przewidzieć korzyści kliniczne zarówno w badaniach RCT, jak i jednoramiennych. Wyniki w zakresie ORR stanowią podstawę dopuszczenia do obrotu w ramach tradycyjnej ścieżki (traditional approval), jak również przyspieszonej procedury oceny (accelerated approval).** Przykładem leku zatwierdzonego przez FDA na podstawie wyników w zakresie ORR jest irynotekan w 2. linii leczenia raka okrężnicy. ORR stanowił również pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu stanowiącym podstawę dopuszczenia do obrotu cetuksymabu w przerzutowym RJG, wykazującym ekspresję EGFR, z genami RAS typu dzikiego w skojarzeniu z FOLFOX (1. linia leczenia).

Do oceny skuteczności klinicznej leków stosowanych w adjuwantowej terapii raka okrężnicy wykorzystuje się często DFS. Wyniki w zakresie DFS mogą stanowić podstawę dopuszczenia do obrotu przez agencje regulatorowe. Punkt końcowy definiowany jest jako czas od randomizacji do nawrotu choroby lub śmierci z dowolnej przyczyny. Łączy zatem czas do nawrotu choroby i OS. Najczęściej DFS wykorzystuje się do oceny skuteczności przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego i radioterapii. Może być również ważnym wskaźnikiem skuteczności wdrożonego postępowania terapeutycznego, gdy duży odsetek pacjentów osiąga pełną odpowiedź po chemioterapii. W ocenie skuteczności terapii adjuwantowych, **DFS może stanowić odpowiedni surogatowy punkt końcowy, wykorzystywany zarówno w procedurze accelerated approval jak i w ramach tradycyjnej ścieżki dopuszczenia do obrotu. Co więcej wyniki w zakresie DFS mogą dostarczać bezpośrednich dowodów wskazujących na korzyść kliniczną z zastosowania interwencji badanej. Należy wziąć przy tym pod uwagę specyfikę jednostki chorobowej, kontekst cel zastosowanego leczenia, wielkość uzyskanego efektu zdrowotnego, dostępne**

alternatywne terapie oraz stosunek ryzyka do uzyskiwanych korzyści. W maju 2004 r. Komitet Doradczy ds. Leków Onkologicznych Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA) (ODAC, ang. Oncologic Drugs Advisory Committee) zalecił uznanie DFS za akceptowalny punkt końcowy dla leków stosowanych w terapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym w przypadku raka jelita grubego. DFS jest odpowiednim punktem końcowym w badaniach RCT.

DFS stanowił główny punkt końcowy w Wieloośrodkowym Międzynarodowym Badaniu oksaliplatin/5-Fluorouracylu/leukoworyny w leczeniu uzupełniającym raka jelita grubego (MOSAIC, ang. Multicenter International Study of Oxaliplatin/ 5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer). Po 38 miesiącach obserwacji, nie odnotowano statystycznie istotnej różnicy w OS pomiędzy dwoma ramionami badania (fluorouracyl vs fluorouracyl z oksaliplatiną), jednak w grupie w której podano oksaliplatinę, hazard względny (HR, ang. hazard ratio) dla nawrotu wynosił 0,77 ($p=0,002$). Przeprowadzenie oceny skuteczności wyłącznie w oparciu o OS wskazuje na brak dodatkowych korzyści klinicznych z podania oksaliplatiny w 3-letnim okresie obserwacji. Ocena DFS, potwierdza natomiast istotną statystycznie przewagę oksaliplatiny podawanej wraz z fluorouracylem względem samego fluorouracylu. Dopiero po 6 latach trwania badania możliwe było jednoznaczne potwierdzenie korzyści klinicznych w zakresie OS związanych z wprowadzeniem oksaliplatiny do leczenia (zdefiniowany w protokole badania, jako drugorzędowy punkt końcowy).

Przeżycie wolne od progresji (PFS) jest kolejnym surogatowym punktem końcowym OS. Zgodnie z definicją (FDA, EMA) to złożony punkt końcowy łączący czas do progresji choroby z OS. Obejmuje zgony, ale wymaga krótszego okresu obserwacji niż badania, których celem jest wykazanie przewagi w zakresie OS. PFS pozwala na określenie skuteczności początkowej terapii, nawet w badaniach typu cross-over, lub gdy pacjenci otrzymują dalsze leczenie po progresji guza. Według FDA, PFS umożliwia dokładniejszą ocenę stabilności choroby niż ORR. FDA wskazuje, że PFS jest lepszym punktem końcowym niż TTP do oceny skuteczności na rzecz działań rejestracyjnych. Wadą PFS jest konieczność wykonywania częstych badań radiologicznych lub innych badań okresowych. Ograniczenia PFS dotyczą nieprecyzyjności

pomiarów (nie jest znany dokładny czas progresji), rozbieżności pomiędzy definicjami w poszczególnych badaniach (w szczególności w odniesieniu do badań open label) oraz braku walidacji dla poszczególnych wskazań. **PFS uznaje się za odpowiedni zastępczy punkt końcowy dla przeżycia w leczeniu RJG zarówno w terapii adjuwantowej, jak i w odniesieniu do choroby przerzutowej. PFS wykorzystywany jest zarówno podczas tradycyjnej procedury rejestracji technologii lekowych, jak również w ramach ścieżki przyspieszonej. Rekomendowanym typem badań, w których prowadzi się ocenę PFS są badania typu RCT.**

Definicja "progresji" w PFS jest istotna dla określenia dokładności pomiaru punktu końcowego. Progresję należy ustalić na podstawie obiektywnego pomiaru (np. w przerzutowym RJG poprzez radiologiczne potwierdzenie zmiany wielkości guza lub w terapii adjuwantowej pojawienia się nawrotu bądź przerzutu). Przykładem leku dopuszczonego do obrotu na podstawie wyników w zakresie PFS jest panitumumab w monoterapii po niepowodzeniu leczenia schematami zawierającymi fluoropirydynę, oksaliplatinę i irynotekan.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych pozwalają mierzyć skuteczność zastosowanych technologii medycznych. Wykorzystanie zastępczych punktów końcowych pozwala na uzyskanie wyników w zakresie skuteczności terapii wcześniej, a tym samym pozwala przyspieszyć dostępność najnowszych i obiecujących terapii. Podkreśla się przy tym, że aby podejmować decyzje na podstawie surogatowych punktów końcowych, należy poddać je wcześniejszej walidacji.

Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego Ciani 2015 spełniały RCTs prowadzone w zaawansowanym lub przerzutowym RJG. Przeprowadzono porównanie 117 ramion badań, uwzględnionych w 101 badaniach RCT (w 13 badaniach oceniano 3 ramiona badania, a w 4 przypadkach, więcej niż 3 ramiona). W analizie uwzględniono wyniki 40 243 pacjentów. Oceniano efektywność kliniczną farmakoterapii vs placebo lub inną terapię lekową. Badania, w których oceniano wyłącznie chemioterapię ogólnoustrojową zawierały jedną lub więcej z fluoropirydyn (fluorouracyl, kapecytabina, tegafur, doksifluruduna), irinotekan lub oksaliplatinę. Dodatkowo, kilka badań zawierało takie chemioterapeutyki jak: raltitredes, metotredes, pemetredes, cisplatinę,

mitomycynę C i winkrystynę. W dotętniczej terapii wątrobowej najczęściej stosowano fluoksurydynę. Najczęściej stosowanym związkiem przeciwnowotworowym był bewacyzumab, a wśród czynników anty-EGFR cetuksymab, panitumumab lub gefitynib. Leki celowane, które nie należały do poprzednich kategorii, a zostały uwzględnione w badaniach to celekoksyb, peryforyn, tipifarnib i przeciwciała 3H1. Badania RCT raportowały wyniki OS oraz PFS lub TTP lub ORR. Głównym celem badania było porównanie efektów leczenia wyrażonych surogatowymi punktami końcowymi i OS (w tym oceną ilościową). W przypadku dostępności wielu publikacji tego samego RCT, analiza uwzględniała tylko najnowszą z nich, w której dostępne były wyniki dla zastępczego punktu końcowego oraz OS.

W zależności od użytego punktu końcowego i wskaźników (HR, ang. hazard ratio, hazard względny; OR, ang. odds ratio, iloraz szans lub mediana) do analizy włączono od 9 do 58 badań. W odniesieniu zarówno do OS, jak i dla każdego z surogatowych punktów końcowych odnotowano korzyść dla ramion stosujących interwencję badaną względem ramienia kontrolnego (Tabela 92).

W przypadku HR, OR i różnicy mediany czasów przeżycia, wielkości efektów leczenia były większe dla zastępczych punktów końcowych niż dla OS. W badaniu porównano

wyniki w zakresie HR, OR i różnice w medianach wystąpienia poszczególnych zdarzeń dla OS vs uwzględnione w badaniu zastępcze punkty końcowe (metaanalizy wielowymiarowe). (Tabela 93).

Wykazano umiarkowaną do wysokiej korelację między efektami leczenia OS, a każdym z trzech zastępczych punktów końcowych (od 0,39 do 0,80). Oszacowany minimalny efekt leczenia (STE, ang. surrogate threshold effect) był niższy niż 1,0 dla HR i OR oraz większy niż 0 dla różnicy w medianach. STE wyznacza statystycznie istotną zdolność do prognozowania wyników OS na podstawie wyników zastępczych punktów końcowych.

Analiza porównawcza w parach w obrębie badania wykazała, że w przypadku PFS, TTP i ORR oszacowana wartość wskaźnika HR (RHR ang. Ratio of HRs) i wskaźnika OR (ROR, ang. Ratio of OR) przekroczyły 1,0, a różnica w różnicach bezwzględnych median (DAD, ang. Difference in the absolute differences) była mniejsza niż 0, co wskazuje na **większy efekt leczenia mierzony za pomocą zastępczych punktów końcowych niż w przypadku OS.** (Tabela 94) **W porównaniu z OS, względny wpływ leczenia na zastępcze punkty końcowe był średnio o 13% wyższy, gdy zmierzono HR i od 3% do 45% wyższy, gdy rozważano OR. Efekty leczenia w odniesieniu do PFS lub TTP były wyższe średnio o pół miesiąca w porównaniu do OS.** Wykorzystanie logistycznych modeli metaregresji pozwoliło na uzyskanie podobnych wyników.

TABELA 92. PODSUMOWANIE EFEKTÓW LECZENIA – WYNIKI JEDNOWYMIAROWYCH ANALIZ* (OS, PFS, TTP, ORR), CIANI 2015

BADANE PUNKTY KOŃCOWE	OS		PFS		TTP		ORR	
	N	wynik, p	N	wynik, p	N	wynik, p	N	wynik, p
HR	49	0,95 (0,90; 0,99), p=0,30	39	0,84 (0,78; 0,91), p<0,001	9	0,75 (0,62; 0,89), p=0,002	ND	ND
OR	34	0,95 (0,87; 1,04), p=0,274	ND	ND	17	0,88 (0,73; 1,07), p=203	95	0,71 (0,64; 0,80), p<0,001
MD	58	0,23 (-0,44; 0,90), p=0,504	41	0,76 (0,45; 1,06), p=0,027	24	0,56 (-0,16; 1,29), p=0,130	ND	ND

OS-całkowite przeżycie; PFS-przeżycie wolne od progresji; TTP-czas do progresji; ORR-wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; HR-współczynnik ryzyka; ND-nie dotyczy; OR-iloraz szans; MD-mediana różnicy.

*Metoda losowych efektów wg Simonian i Laird. Leczenie z OR i HR niższymi niż 1,0 odpowiadają korzystnym efektom, podczas gdy dodatnie ważone (przez odwrotną wariancję) różnice w terapii względem kontrolnej średniej czasów przeżycia odpowiadają korzystnym efektom. Oszacowania efektu (95% CI), wartość P dla istotności wielkości efektu, N liczba prób.

TABELA 93. PODSUMOWANIE EFEKTÓW LECZENIA - WYNIKI DWUWYMIAROWYCH METAANALIZ*, CIANI 2015

badane punkty końcowe	OS vs PFS	OS vs TTP	OS vs ORR
HR vs. HR (p = 0,95)	0,95 (0,91; 0,99) vs 0,83 (0,76; 0,90) [0,71]	0,95 (0,91; 0,99) vs 0,82 (0,73; 0,93) [0,61]	ND
OR vs. OR (p = 0,95)	ND	0,96 (0,87; 1,05) vs 0,90 (0,72; 1,12) [-0,16]	0,99 (0,90; 1,08) vs 0,72 (0,64; 0,80) [-0,09]
MD vs. MD (p = 0,95)	0,31 (-0,41; 1,02) vs 0,65 (0,22; 1,08) [0,54]	0,20 (-0,50; 0,90) vs 0,63 (0,08; 1,17) [0,34]	ND

OS, całkowite przeżycie; PFS, przeżycie wolne od progresji; TTP, czas do progresji; HR, współczynnik ryzyka; ND, nie dotyczy; OR, iloraz szans; MD, mediana różnicy.

*Dwuwymiarowe metaanalizy z resztkową oceną prawdopodobieństwa największego prawdopodobieństwa wyników ze wspólnymi przyjętymi korelacjami w obrębie badania (p).

Nawiasy kwadratowe - kowariancja między badaniami.

W badaniach z dodanymi porównaniami (ang. *additive comparisons*) autorzy zaobserwowali wyższe wartości RHR dla OS vs PFS. Wysokie wyniki odnotowano również dla OS vs TTP w badaniach sponsorowanych (ang. *profit funding*) i z nieaktywnym komparatorem. **Wyższy ROR dla OS vs ORR zauważono dla badań drugiej i kolejnej linii leczenia, w badaniach typu superiority oraz badaniach raportujących OS jako pierwszorzędowy punkt końcowy.**

W badaniu odnotowano wyniki minimalnego efektu leczenia dla zastępczych punktów końcowych na poziomie: HRPFS=0,8; HRTTP=0,64 oraz ORPFS=0,28. Oznacza to, że aby osiągnąć korzyść w zakresie OS należy wykazać poprawę w zakresie poszczególnych surogatowych punktów końcowych, co najmniej na poziomie określonym powyżej.

Autorzy badania zauważają, że ekstrapolacja wyników z poprzednich metaanaliz, które koncentrują się na konkretnych terapiach lekowych, często tylko terapii pierwszego rzutu, może przecenić zdolność PFS, TTP i ORR do stosowania jako zastępczych punktów końcowych dla OS. Należy mieć na uwadze, że pomiędzy wystąpieniem zastępczego punktu końcowego a OS stosowane są kolejne

linie leczenia, w ramach których wykorzystywane są leki o różnych mechanizmach działania, co w konsekwencji może wpływać na ostateczny wynik w zakresie OS w zaawansowanym RJG.

W badaniu Ciani 2015, żaden z punktów końcowych nie osiągnął poziomu dowodu zgodnie z hierarchią IQWiG. (Suplement Rysunek 7) **Autorzy zauważają, że stosowanie ORR jako zastępczego punktu końcowego jest dyskusyjne, podczas gdy parametry takie jak PFS i TTP, w zależności od wymagań statystycznych zatwierdzonych do walidacji surogatów, mogą być zaakceptowane jako zastępcze punkty końcowe dla OS w zaawansowanym RJG.**

W ciągu ostatnich lat przeprowadzono kilka badań klinicznych dla oceny efektywności klinicznej terapii celowanych w 2. i kolejnych linii leczenia zaawansowanego RJG. Wykazano, że przynoszą one istotne, choć tylko inkrementalne korzyści w OS (ang. *only incremental gains in OS*). Udowodniono, że skuteczność nowych leków stosowanych w 3. i kolejnych liniach leczenia może osłabiać wpływ terapii 2. linii na wyniki OS, dodatkowo możliwość przejścia między ramionami badania (ang.

TABELA 94. WALIDACJA SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH I PORÓWNANIE EFEKTÓW LECZENIA MIĘDZY OS / ZGONAMI A PFS, TTP LUB ORR, CIANI 2015.

Badane punkty końcowe	OS vs PFS	OS vs TTP	OS vs ORR
HR vs. HR analiza para metaanalizab	1,13 (1,06; 1,20) P < 0,001 1,13 (1,02; 1,25) P = 0,026 N = 36 STE = 0,8 p = 0,75*** R2 (95% CI) = 0,34 (0,10; 0,59)	1,13 (1,02; 1,25) P = 0,020 1,14 (0,83; 1,57) P = 0,389 N = 9 STE = 0,64 p = 0,80*** R2 (95% CI) = 0,65 (0,09; 0,92)	ND
OR vs. OR analiza para metaanalizab	ND	1,03 (0,85; 1,24) P = 0,754 1,03 (0,76; 1,39) P = 0,850 N = 13 STE = 0,64 p = 0,39 R2 (95% CI) = 0,25 (0; 0,68)	1,45 (1,19; 1,77) P < 0,001 1,44 (1,14; 1,83) P = 0,003 N = 32 STE < 0,28 p = 0,53*** R2 (95% CI) = 0,06 (0,01; 0,29)
DAD vs. DAD analiza para metaanalizab	-0,50 (-0,85; -0,16) P < 0,001 -0,19 (-1,14; 0,75) P = 0,689 N = 36 STE = 2 p = 0,59*** R2 (95% CI) = 0,52 (0,26; 0,72)	-0,52 (-1,14; 0,10) P = 0,098 -1,09 (-2,43; 0,26) P = 0,110 N = 21 STE > 4,0 p = 0,54*** R2 (95% CI) = 0,43 (0,10; 0,72)	ND

OS-całkowite przeżycie; PFS-przeżycie wolne od progresji; TTP-czas do progresji; ORR-wskaźnik obiektywnej odpowiedzi; HR-współczynnik ryzyka; STE-minimalny efekt leczenia; ND-nie dotyczy; OR-iloraz szans; DAD-różnica w różnicach bezwzględnych.

aWyniki metaanalizy efektów losowych wg Simonian i Laird w obrębie badań par punktów końcowych. W przypadku OR i HR, oszacowany efekt > 1,0 odpowiada wyższemu korzystnemu efektowi mierzonemu poprzez zastępczy punkt końcowy, natomiast dla DAD wyższy korzystny efekt występuje gdy oszacowany efekt < 0. STE jest obliczane jako wartość efektu leczenia na surogacie, w którym przebieg krzywych progresji liniowej przekraczają linię zerowego efektu dla efektu leczenia opartego na OS. Współczynnik korelacji Spearmana p jest pokazany na zmiennych logarytmicznych. * Wartość P < 0,10, ** P < 0,05, *** P < 0,01. R2 pochodzi z liniowych regresji najmniejszych kwadratów na zmiennych logarytmicznych ważonych przez odwrotność wariancji.

bMeta-regresje logistyczne efektów losowych z estymacją resztkowego maksymalnego prawdopodobieństwa dla wariancji między badaniami i estymatora wariancji KnappeHartung dla współczynników. Uwzględniono tylko te badania, które przyczyniły się do analizy par w ramach tych badań. Współczynniki OR (95% CI) i HR (95% CI) > 1,0 i DAD < 0 odpowiadają wyższym korzystnym efektem mierzonym na surogacie.

cross-over), szczególnie, gdy brak jest innych terapii, ma znaczący wpływ na OS. W takich przypadkach zastosowanie zastępczych punktów końcowych, pozwalających na wcześniejszą ocenę skuteczności wydaje się być wyjątkowo użyteczne.

W badaniu Cremolini 2017 przeprowadzono analizę korelacji PFS i ORR z OS w badaniach klinicznych oceniających skuteczność terapii celowanej stosowanej w 2. linii leczenia przerzutowego RJK. Dodatkowo, oceniono korelację PFS i ORR z OS w terapiach antyangiogennych. W celu wykazania różnej wagi zastępczych punktów końcowych w zależności od mechanizmu działania leku, dodatkowo oceniono korelację PFS i ORR z OS dla terapii

Tabela 95 przedstawia porównanie median OS, PFS, PPS i PPS/OS. Różnica median między ramionami eksperymentalnymi i kontrolnymi dla OS wynosiła 0,7 miesiąca (-5,8; 3,9). Mediana HR dla OS wynosiła 0,90 (0,69; 1,57) w 21 porównaniach. Różnica mediany PFS między ramionami eksperymentalnymi i kontrolnymi wynosiła 0,65 miesiąca (-2,4; 3,4), a w 23 porównaniach z dostępnymi informacjami mediana HR dla PFS wynosiła 0,85 (0,61; 1,45). Mediana ORR w 25 eksperymentalnych ramionach wynosiła 19% (5%; 48%), a mediana ORR w ramionach kontrolnych 12% (0%; 35%). Mediana różnicy ORR między eksperymentalnymi i kontrolnymi ramionami wynosiła 2,6% (-12,3%; 31%), a mediana względnego ryzyka odpowiedzi wynosiła 1,24 (0,59; 7,00).

Biorąc pod uwagę wszystkie porównania można zauważyć, że **między HR dla PFS i OS występowała umiarkowana korelacja (Tabela 96). Zarówno dla porównań dotyczących leków antyangiogennych, jak i innych leków korelacja była istotna. Nachylenie linii regresji sugeruje, że poprawa HR dla PFS o 0,1 odpowiada poprawie o 0,074 HR dla OS.** Nie odnotowano

znaczącego wzajemnego oddziaływania między kategoriami leków i korelacją między HR dla PFS i OS.

Na podstawie różnicy w wartościach mediany między ramionami badań, porównano korelację między PFS i OS dla obu punktów końcowych i zaobserwowano podobne wyniki. **Między PFS i OS występuje umiarkowana korelacja, a nachylenie linii regresji sugeruje, że wzrost różnicy w medianie PFS o jeden miesiąc odpowiada wzrostowi o 1,06 miesiąca różnicy w medianie OS.** Na podstawie różnicy wartości mediany można stwierdzić, że korelacja PFS i OS między ramionami badania była istotna zarówno dla porównań leków antyangiogennych, jak i pozostałych leków. Różnice między kategoriami leków, a korelacją między PFS i OS nie były istotne.

Analizując dostępne 20 porównań stwierdzono **słabą korelację między ORR i HR dla OS, która nie była istotna statystycznie. Korelacja między ryzykiem względnym i HR dla OS nie była istotna zarówno dla badań oceniających leki antyangiogenne, jak i pozostałe.** Nie zaobserwowano istotnych różnic we wzajemnym oddziaływaniu między kategoriami leków i związkiem między względnym ryzykiem odpowiedzi a HR dla OS.

Na podstawie różnicy ORR i mediany OS między ramionami badania stwierdzono słabą korelację. Zależność między odpowiedzią a OS oceniono jako słabą do umiarkowanej, uwzględniając różnicę ORR i medianę OS między ramionami badania dla porównań leków antyangiogennych i innych.

Wyniki 20 badań dla 2. linii, które zostały włączone do analizy Cremolini 2017 wskazują, że w ramionach eksperymentalnych i kontrolnych mediana PFS stanowi odpowiednio 44% i 39% mediany OS. Mediana bezwzględnego czasu trwania PPS była krótka i wynosiła

TABELA 95. MEDIANA OS, PFS, PPS I PPS / OS WE WSZYSTKICH PORÓWNANIACH I PODZIELONA ZE WZGLĘDU NA RODZAJE LEKÓW EKSPERYMENTALNYCH, CREMOLINI 2017.

	OS	PFS	PPS	PPS/OS	OS	PFS	PPS	PPS/OS
Wszystkie porównania	13,1 (9,6; 21,4)	6,4 (2,1; 8,5)	7,6 (4,4; 14,6)	55,7 (43,4; 82,3)	13,9 (8,8; 19,8)	5,4 (2,4; 9,0)	7,6 (3,6; 14,3)	60,7 (40,9; 75,0)
Liczba porównań	25	24	24	ND	25	24	24	ND
Leki anty-angiogenne	13,4 (9,6; 17,1)	6,5 (3,5; 8,5)	7,4 (4,4; 10,6)	54,3 (43,4; 70,6)	13,4 (8,8; 19,6)	5,4 (4,1; 9,0)	7,5 (3,6; 11,8)	56,1 (40,9; 64,7)
Liczba porównań	16	16	16	ND	16	16	16	ND
Inne leki	12,3 (10,4; 21,4)	5,9 (2,1; 8,3)	8,9 (5,1; 14,6)	59,3 (47,1; 82,3)	13,9 (9,6; 19,8)	5,1 (2,4; 7,3)	9,5 (7,2; 14,3)	64,4 (56,8; 75,0)
Liczba porównań	9	8	8	ND	9	8	8	ND

OS-przeżycie całkowite; PFS-przeżycie wolne od progresji; PPS-przeżycie po progresji; ND-nie dotyczy; PPS / OS-względny PPS (wyrażony jako udział OS).

TABELA 96. KORELACJA POMIĘDZY PFS, ORR A OS WE WSZYSTKICH PORÓWNIANIACH I PODZIELONA ZE WZGLĘDU NA RODZAJE LEKÓW EKSPERYMENTALNYCH, CREMOLINI 2017

		Korelacja między HR						Korelacja między różnicami w wartościach mediany					
		Liczba porównań	R	R2	Nachylenie	p	p dla interakcji	Liczba porównań	R	R2	Nachylenie	p	p dla interakcji
PFS vs OS	Wszystkie	21	0,734	0,539	0,739	<0,001	-	24	0,632	0,399	1,065	0,001	-
	Leki anti-angiogenne	13	0,655	0,429	0,686	0,015	0,775	16	0,651	0,423	0,893	0,006	0,110
	Inne leki	8	0,857	0,734	0,785	0,007	0,775	8	0,724	0,525	2,383	0,042	0,110
ORR vs OS	Wszystkie	20	0,169	0,029	-0,029	0,476	-	25	0,345	0,119	0,071	0,092	-
	Leki anti-angiogenne	12	0,361	0,131	-0,113	0,249	0,654	16	0,522	0,272	0,133	0,038	0,904
	Inne leki	8	0,441	0,195	-0,064	0,274	0,654	9	0,632	0,399	0,143	0,068	0,904

7,6 miesiąca. Autorzy badania wskazują, że wpływ leczenia 3. i kolejnych linii na rokowania pacjentów z przerzutowym RJG był niewielki.

Cremolini zaobserwował **umiarkowaną korelację między PFS i OS oraz słabą korelację między ORR i OS, niezależnie od mechanizmu działania leków.** Nachylenie linii regresji w analizie sugeruje, że małe korzyści w PFS będą się przeciętnie przekładać na niewielkie różnice OS. Cremolini zauważa, że ze względu na krótki czas trwania PPS, zastosowanie PFS, jako pierwszorzędnego punktu końcowego zamiast OS, nie prowadziłyby do zdecydowanego skrócenia czasu trwania badania, kosztów finansowych i wielkości próby w badaniach ani do znacznego przyspieszenia procesu rozwoju leku.

Według autorów analizy, dla badań rejestracyjnych III fazy oceniających skuteczność leków stosowanych w 2. linii leczenia przerzutowego RJG, pierwszorzędnym punktem końcowym powinien stanowić OS. **Jednakże wskazując na umiarkowaną możliwość zastąpienia OS, uważa się, że na wcześniejszych etapach opracowywania leków można zastosować również PFS.**

W znacznej części badań przerzutowego RJG jako pierwszorzędnym punktem końcowym wykorzystuje się PFS, jednak nie był on badany ani walidowany jako zastępczy punkt końcowy dla całkowitego przeżycia w leczeniu z zastosowaniem anti-VEGF i skierowanym przeciw receptorowi EGF przeciwciałom monoklonalnym. Giessen 2012 przeprowadził badanie, którego celem była obszerna ocena ilościowa w celu ustalenia, czy PFS jest skorelowane z OS w badaniach 1. linii chemioterapii w przerzutowym RJG. W badaniu, zwrócono szczególną uwagę na terapie celowane na receptor VEGF i EGF (EGFR).

Do analizy PFS włączono 50 badań. **W analizie wszystkich schematów leczenia (chemioterapia, przeciwciała monoklonalne), efekty leczenia wyrażone PFS i OS były silnie skorelowane, a PFS dobrze korelował z OS.** (Tabela 97).

Stwierdzono słabą korelację między efektami leczenia, PFS i OS dla terapii celowanych na VEGF i EGFR. Analizy przeprowadzone dla bewacyzumabu połączonego z chemioterapią sugerują, że **PFS może służyć jako odpowiedni surogat dla schematów z silną korelacją**

TABELA 97. KORELACJA MIĘDZY EFEKTEM LECZENIA PFS A EFEKTAMI LECZENIA OS (RTE) ORAZ POMIĘDZY PFS A OS (REP), GIESSEN 2012

	Liczba badań	R TE	95% CI	R EP	95% CI
Wszystkie badania	50/102	0,87	0,67; 0,93	0,86	0,79; 0,91
Chemioterapia	40/74	0,93	0,49; 0,97	0,81	0,71; 0,88
Podstawa – Oksaliplatyna	31/44	0,68	0,41; 0,85	0,69	0,36; 0,87
Podstawa – Irynotekan	24/36	0,82	0,52; 0,95	0,74	0,59; 0,86
Chemioterapia i przeciwciała	19/28	0,47	0,05; 0,72	0,52	0,09; 0,88
Chemioterapia i bewacyzumab	11/17	0,84	0,05; 0,94	0,45	0,00; 0,84
Chemioterapia i cetuksimab lub panitumumab	7/9	0,28	-0,87; 0,92	0,96	-0,76; 1,00

RTE –korelacja między efektami leczenia (ang. trial level surrogacy), REP – korelacja między punktami końcowymi (ang. treatment surrogacy)

między efektami leczenia wyrażonymi PFS i OS. Na podstawie danych heterogenicznych wskazano słabą korelację między samymi punktami końcowymi (REP) i szerokimi 95% CI. Podczas analizy 7 badań dotyczących leków anty-EGFR, stwierdzono słabą korelację między efektami leczenia wyrażonymi PFS i OS (RTE), oraz silną korelację między punktami końcowymi PFS i OS (REP) należy jednak zaznaczyć, przedziały ufności zawierały wartość jeden (wynik nieistotny statystycznie), a sama analiza - porównania anty-EGFR vs CHT - uwzględniała niewielką liczbę badań.

Giessen 2012 potwierdza, że **PFS jest odpowiednim surogatem dla OS w leczeniu 1. rzutu przerzutowego RJG w chemioterapii.** Wyniki badań opartych na bewacyzumabie zdawały się wskazywać na satysfakcjonującą zastępczość OS przez PFS. Autorzy zaznaczają, że ze względu na szerokie przedziały ufności, ocena skuteczności w oparciu o surogatowe punkty końcowe w badaniach dla terapii anty-EGFR powinna być poddana dalszej ocenie. Zaleca się stosowanie dodatkowych punktów końcowych w przerzutowym RJG, takich jak biomarkery związane z nowotworem lub ze zdrowymi komórami pacjenta, które zostały z powodzeniem wdrożone w innych chorobach i zachęcają do badań nad innymi potencjalnymi zastępczymi punktami końcowymi.

Dostępne są metaanalizy badające zasadność stosowania PFS jako surogatowego punktu końcowego dla OS w badaniach klinicznych w terapii przerzutowego RJG, głównie w leczeniu 1. linii. Przegląd literatury przeprowadzonej przez Saad 2009 wskazuje, że PFS jest odpowiednim zastępczym punktem końcowym dla OS w leczeniu 1. linii przerzutowego RJG i stanowi obecnie najbardziej czuły parametr do oceny skuteczności nowego leku lub kombinacji w przypadku tego nowotworu. Jednak w późniejszych liniach leczenia związek pomiędzy PFS i OS nie został dobrze przebadany. Dlatego zespół badawczy Chirilla 2011 przeanalizował związek między PFS i OS w przerzutowym RJG w 1. i 2. linii leczenia.

W celu uproszczenia analizy i uniknięcia korelacji wewnątrz badania, z badań wieloramiennych włączano tylko dwa ramiona. Wybór opierał się na ocenie klinicznej i był przeprowadzony bez uwzględniania korelacji między PFS a OS w ramach poszczególnych schematów leczenia. Ustalono, które ramie każdego badania będzie „kontrolne”

(grupa 1.) i „eksperymentalne” (grupa 2.), ponieważ badania nie miały wspólnego schematu terapii referencyjnej. Jeśli nowy lek nie został uwzględniony w żadnym z ramion, brano pod uwagę schematy powszechnie stosowane w tym czasie. Współczynniki korelacji dla zależności między OS i PFS, OS i TTP, oraz OS i PFS+TTP (połączone PFS i TTP) przedstawia Tabela 98. Odnotowano silną korelację pomiędzy medianą PFS+TTP i OS (0,87, 95% CI: 0,82; 0,91). Nie uległa zmianie ważona wartość korelacji dla PFS, natomiast dla TTP była nieco niższa (choć z ograniczeniami ufności pokrywającymi się z PFS+TTP).

TABELA 98 WSPÓŁCZYNNIK KORELACJI DLA OS I ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH, CHIRILLA 2012

Punkt końcowy	Liczba badań	Współczynnik Pearson (95% CI)	Współczynnik Spearmana (95% CI)
PFS+TTP	124	0,87 (0,82; 0,91)	0,76 (0,67; 0,82)
PFS	70	0,89 (0,83; 0,93)	0,78 (0,66; 0,85)
TTP	54	0,75 (0,59; 0,84)	0,59 (0,37; 0,74)

CI – przedział ufności; PFS – przeżycie wolne od progresji; TTP – czas do progresji;

Szacowane parametry i 95% CI dla poszczególnych dopasowanych modeli regresji zostały przedstawione w Tabeli 99. Mogą zostać użyte do przewidywania przyszłych wyników OS na podstawie równań regresji. Autorzy publikacji jako przykład wskazują hipotetyczne badanie, z udziałem 350 pacjentów. Jeżeli wynik zastosowania interwencji, wyrażony za pomocą PFS+TTP osiągnie wartość 0,5, to przewidywany efekt leczenia wyrażony za pomocą OS powinien osiągnąć 0,81 (95% CI, 0,59–1,02). Dla analogicznego, hipotetycznego badania, w którym wyniki skuteczności wyrażone w PFS wyniosłyby 0,5, przewidywany efekt leczenia powinien wynieść 0,77 (95% CI: 0,56; 0,98).

Około połowa ($R^2=0,48$) efektu zastosowanego leczenia wyrażonego w OS może zostać wytłumaczona uwzględnionym w analizie modelem oceny (PFS+TTP). Zaznaczyć przy tym należy, że większy wpływ na wyniki będzie mieć PFS ($R^2=0,59$) niż TTP ($R^2=0,32$).

Analiza modelu podstawowego, uwzględniającego PFS+TTP w 48% tłumaczy wielkość wyniku OS. Zmienność wartości efektu OS w większej części wyjaśniono wielkością efektu PFS (59%) niż wielkością efektu TTP (32%). Dodatkowe modele statystyczne (ang. non-intercept, log-transformation) sugerowały, że model liniowy z punktem przecięcia jest odpowiedni do opisu zależności między rozmiarami efektów PFS+TTP i OS.

TABELA 99 OCENA PARAMETRÓW MODELU ZA POMOCĄ MODELU REGRESJI, CHIRILA 2012

Model regresji	Liczba badań	Intercept (95% CI)	Nachylenie (95% CI)	R2
Model podstawowy (PFS+TTP)	62	0,60 (0,49; 0,71)	0,41 (0,30; 0,52)	0,48
Badania z punktem końcowym PFS*	35	0,52 (0,39; 0,66)	0,49 (0,35; 0,64)	0,59
Badania z punktem końcowym TTP*	27	0,71 (0,53; 0,90)	0,31 (0,12; 0,49)	0,32
Badania pierwszej linii (PFS+TTP)	48	0,52 (0,39; 0,66)	0,49 (0,36; 0,62)	0,54
Badania drugiej linii (PFS+TTP)	13	0,71 (0,54; 0,88)	0,25 (0,04; 0,46)	0,37
Log HR (PFS+TTP)	20	0,05 (0,01; 0,10)	0,48 (0,32; 0,64)	0,69

CI – przedział ufności; PFS – przeżycie wolne od progresji; TTP – czas do progresji;

Przeprowadzono analizy w podgrupach i kowariancji dla następujących czynników: linia terapii, stan sprawności, faza badań klinicznych, crossover po progresji, leczenie farmakologiczne, rok publikacji i mediana OS dla grupy 1., odnosząca się do ramienia zdefiniowanego przez autorów publikacji, jako ramię kontrolne. Leczenie farmakologiczne nie miało istotnego wpływu na wyniki. Statystycznie istotny wpływ na interakcję z PFS+TTP ($P = 0,03$) miała tylko linia terapii. R^2 dla modelu terapii 1. linii (0,54) był wyższy niż dla 2. linii (0,37). Analiza uwzględniająca HR dla OS i PFS+TTP wykazała, że zmianę w HR OS można w 69% tłumaczyć zmianą w HR PFS+TTP.

Stwierdzono silny związek między punktami końcowymi a wyraźną, spójną i liniową zależnością między efektem leczenia wyrażonym PFS i OS. Wykazano mniejsze nachylenie linii regresji w porównaniu do poprzednio przeprowadzanych metaanaliz (Tang 2007), co sugeruje większą oczekiwaną rozbieżność między wynikami PFS i OS. Jak zauważają autorzy, ograniczenie to może być tłumaczone poprzez włączenie do analizy Chirilla 2011 badań oceniających skuteczność terapii w 2. linii leczenia, podczas gdy w badaniu Tang uwzględniano wyłącznie pacjentów, leczonych CHT w ramach pierwszej linii leczenia.

Korelacja między wynikiem PFS+TTP a OS była widoczna w 13 badaniach dotyczących 2. linii leczenia. Nachylenie linii regresji było mniejsze niż w modelu 1. linii, co sugeruje, że większe rozmiary efektu PFS_TTP mogą być potrzebne do przewidywania korzyści przeżycia w badaniach terapii 2. linii.

- Więckowska B. (2015) Proces leczenia w Polsce – analizy i modele. Warszawa: Ministerstwo Zdrowia.
- Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/nowotwory-zlosliwe-jelita-grubego-c18-21/>; dostęp: 8.11.2018r.
- World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. 2011
- Baza GLOBOCAN, <https://www.uicc.org/new-global-cancer-data-globocan-2018>; dostęp: 7.11.2018r.
- Gajewski P., A. Szczekliak. Interna Szczeklika 2017, Medycyna Praktyczna, Kraków, 2017r.
- Herman R., Reguła J., Pałucki J. (2013) Rak okrężnicy, W: Krzakowski M., Warzocha K. (red.) Zalecenia postępowania diagnostyczno-terapeutycznego w nowotworach złośliwych, PTOK, Gdańsk: Via Medica, aktualizacja 2015
- Krajowy Rejestr Nowotworów, <http://onkologia.org.pl/jelito-grube/>; dostęp: 11.11.2018r.
- E. Van Cutsem, A. Cervantes, R. Adamet al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Annals of Oncology 27: 1386–1422, 2016; 5.07.2016
- FDA Background for Colon Cancer Endpoints Workshop, Listopad 2003
- FDA, Guidance for Industry. Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics, FDA, December 2018
- Petrick N. et al., Imaging as a tumor biomarker in oncology drug trials for lung cancer: the FDA perspective. Clin Pharmacol Ther, 2008, 84: 523–525.
- Johnson J. R., Williams G., and Pazdur R., End Points and United States Food and Drug Administration Approval of Oncology Drugs. J Clin Oncol, 2003, 21: 14041411.
- EMA, Cetuxymab, https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/erbitux-epar-scientific-discussion_en.pdf
- André T et al., Multicenter International Study of Oxaliplatin/5-Fluorouracil/Leucovorin in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer (MOSAIC) Investigators. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. N Engl J med, 2004, 350: 2343–2451.
- André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol, 2009, 27: 3109–3116.
- EMA, Panitumumab, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>
- De Gruttola V.G., et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. Summary of a National Institutes of Health workshop. Control Clin Trials 2001;22:485e502.
- Burzykowski T, Molenberghs G, Buyse M., The evaluation of surrogate endpoints. In: Gail M, Samet JM, Tsiatis A, Wong W, editors. Statistics for biology and health. US: Springer Science and Business Media, Inc; 2005:416.
- Ciani O., Buyse M., Garside M., et al., Meta-analyses of randomized controlled trials show suboptimal validity of surrogate outcomes for overall survival in advanced colorectal cancer. J Clin Epidemiol, 2015, 68, 833842.
- Armitage P., Berry G., Matthews J. Regression and correlation. In: Statistical methods in medical research. 4th ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 2002: 187-204.
- Burzykowski T. et al., Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat, 2006, 5(3): 17386.
- Ohorodnyk P. et al., Clinical benefit in oncology trials: is this a patient-centred or tumour-centred endpoint, Eur J Cancer, 2009; 45: 22492252.
- Cremolini C. et al. Surrogate Endpoints in Second-Line Trials of Targeted Agents in Metastatic Colorectal Cancer: A Literature-Based Systematic Review and Meta-Analysis, Cancer Res Treat, 2017;49: 834845.
- Giessen C. et al., Progression-Free Survival as a Surrogate Endpoint for Median Overall Survival in Metastatic Colorectal Cancer: Literature- Based Analysis from 50 Randomized First-Line Trials. Clin Cancer Res, 2013, 19 (1): 225–235.
- Chirila C., Odum D., Devercelli G. et al. Meta-analysis of the association between progression-free survival and overall survival in metastatic colorectal cancer. Int J Colorectal Dis 2012; 27:623–634
- Saad E. et al., Progression-free survival as surrogate and as true end point: insights from the breast and colorectal cancer literature. Ann Oncol, 2010, 21: 7–12.
- Tang P.A. et al., Surrogate end points for median overall survival in metastatic colorectal cancer: literature-based analysis from 39 randomized controlled trials of first-line chemotherapy. J Clin Oncol, 2007, 25: 4562–4568.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Według Krajowego Rejestru Nowotworów liczba zachorowań na nowotwory jelita grubego w Polsce w 2013 r. wynosiła prawie 17,5 tys. Większość zachorowań występuje po 50 roku życia (94%).
2. Odnaleziono 3 096 badań klinicznych prowadzonych w wskazaniu rak jelita grubego. Obserwuje się systematyczny wzrost liczby prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej badań prowadzono w 2018 (446 badań) oraz w 2017 roku (403 badań). (clinicaltrials.gov)
3. Najczęściej raportowanymi punktami końcowymi są OS oraz PFS (podczas analizowanego okresu czasu średnio 29% i 23,5% badań). Często raportowanymi punktami końcowymi są również: QoL (16,2%) i ORR (13% badań). Podkreślić należy przy tym wzrost częstości raportowania takich parametrów jak EFS i DFS, oraz ORR i DOR.
4. Obserwuje się niewielki udział badań raportujących poszczególne punkty końcowe w badaniach nieuwzględniających OS. Najwyższe odsetki takich badań odnotowano w przypadku QoL (średnio 8,8%) oraz PFS (średnio 5,5%).
5. OS pomimo statusu "złotego standardu" m.in. w raku jelita grubego, jest coraz częściej uważany za trudno osiągalny miernik skuteczności terapii. Odzwierciedla to trend ograniczenia użycia OS oraz coraz częstsze stosowanie zastępczych punktów końcowych. (Saad 2009)
6. ORR jest akceptowany jako zastępczy punkt końcowy, pozwalający przewidzieć korzyści kliniczne w randomizowanych, kontrolowanych badaniach wspierając przyspieszone zatwierdzenie (*accelerated approval*).
7. DFS może być ważnym punktem końcowym w sytuacjach, w których przeżycie może być przedłużone, czyniąc pomiar OS niepraktycznym. DFS może być substytutem dla korzyści klinicznych lub może dostarczyć bezpośrednich dowodów na korzyść kliniczną. W maju 2004 r. ODAC zalecił uznanie DFS za akceptowalny punkt końcowy dla leków stosowanych w terapii adjuwantowej po zabiegu chirurgicznym w przypadku raka jelita grubego. (FDA 2007)
8. PFS uznaje się za odpowiedni zastępczy punkt końcowy dla przeżycia w leczeniu RJG zarówno w terapii adjuwantowej, jak i w odniesieniu do choroby przerzutowej. (FDA 2007)
9. Wykazano umiarkowaną do wysokiej korelację między efektami leczenia OS, a każdym z trzech zastępczych punktów końcowych –PFS, TTP, ORR. Oszacowany minimalny efekt leczenia (STE) był niższy niż 1,0 dla HR i OR oraz większy niż 0 dla różnicy w medianach. (Ciani 2015)
10. Odnotowano wyniki minimalnego efektu leczenia dla zastępczych punktów końcowych na poziomie: HRPFS=0,8; HRTTP=0,64 oraz ORPFS=0,28. Oznacza to, że aby osiągnąć korzyść w zakresie OS należy wykazać poprawę w zakresie poszczególnych surogatowych punktów końcowych, co najmniej na poziomie określonym powyżej. (Ciani 2015)
11. Analiza porównawcza w parach w obrębie badania wykazała większy efekt leczenia w zastępczych punktach końcowych (PFS, TTP) niż w przypadku OS.
12. Stosowanie ORR, jako zastępczego punktu końcowego jest dyskusyjne, podczas gdy parametry takie jak PFS i TTP, w zależności od wymagań statystycznych zatwierdzonych do walidacji surogatów, mogą być zaakceptowane jako zastępcze punkty końcowe dla OS w zaawansowanym RJG. (Ciani 2015)
13. Między PFS i OS występuje umiarkowana korelacja, a nachylenie linii regresji sugeruje, że wzrost różnicy w medianie PFS o jeden miesiąc odpowiada wzrostowi o 1,06 miesiąca różnicy w medianie OS. (Cremolini 2017)
14. Odnotowano umiarkowaną korelację między PFS i OS oraz słabą korelację między ORR i OS, niezależnie od mechanizmu działania leków. (Cermolini 2017)

A person with their back to the camera stands on a rocky shore, looking out at a vast, snow-capped mountain range. The scene is partially obscured by a dark green diagonal overlay on the left side.

RAK PŁUCA

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

2019

5.1.6. Rak płuca

Charakterystyka choroby

Rak płuca należy do najczęściej występujących nowotworów w Polsce. Choruje na niego 36,5/100 000 Polaków, co klasyfikuje Polskę na 11 miejscu wśród państw z najczęstszą zachorowalnością na ten typ nowotworu w Europie. W wyniku raka płuc umiera więcej osób niż na nowotwory piersi, jelita grubego i prostaty łącznie. Rak płuc charakteryzuje się niskim 5-letnim wskaźnikiem przeżycia, który wynosi ok. 10%.

Wyróżnia się dwa podstawowe podtypy histologiczne raka płuca: drobnokomórkowy rak płuca (ang. *small-cell lung cancer*, SCLC), stanowiący ok. 15% wszystkich przypadków nowotworów złośliwych płuc, oraz niedrobnokomórkowy rak płuca (ang. *non small-cell lung cancer*, NSCLC). NSCLC, stanowi ok. 85% wszystkich nowotworów płuca.

Niedrobnokomórkowy rak płuca dzieli się ze względu na charakter histologiczny na: rak gruczołowy (ok. 40%, najczęstszy typ u osób niepalących), rak płaskonabłonkowy (ok. 30%) rak drobnokomórkowy (ok. 15%), oraz rak wielkokomórkowy (ok. 10%).

Do czynników ryzyka występowania raka płuca zaliczyć można: palenie tytoniu, palenie bierne, ekspozycję na radon, azbest, olej napędowy, chrom, nikiel, wiek, obciążony wywiad rodzinny, zachorowanie na AIDS, spożywanie czerwonego mięsa, spożywanie alkoholu.

Do podstawowych objawów raka płuca zalicza się: trwałe kaszel, płucie krwią, ból w klatce piersiowej podczas oddychania, chrypka, częste zmęczenie, częsty brak tchu, nawracające zapalenie płuc i oskrzeli. W przypadku przerzutów występujących w zaawansowanej fazie

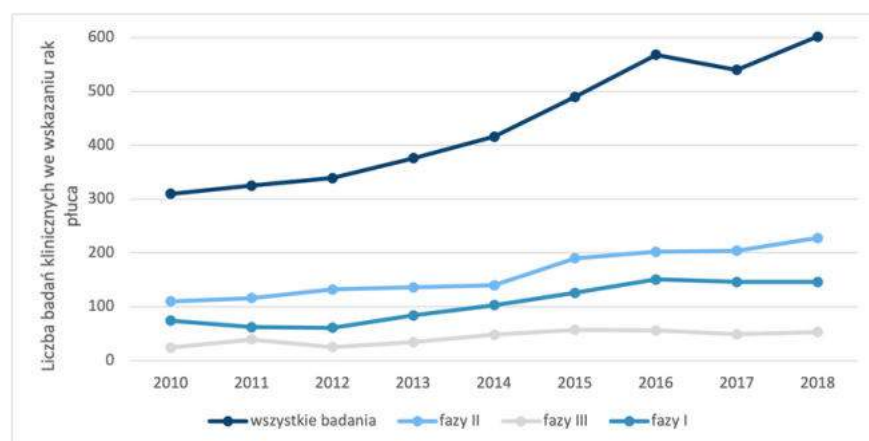
nowotworu odnotowuje się: ból kości, bóle i zawroty głowy, problemy z utrzymaniem równowagi, żółtaczkę.

W przerzutowym stadium raka płuca na uwagę zasługują przede wszystkim guzy przerzutowe ośrodkowego układu nerwowego (OUN). Guzy przerzutowe OUN reprezentują najliczniejszą grupę nowotworów zlokalizowanych wewnątrzczaszkowo (przewyższają liczbę pierwotnych guzów OUN o około 10:1). W Polsce szacuje się, że rocznie rozpoznawanych jest 8 100-1 6000 nowych przypadków przerzutów do OUN, co stanowi około 25-40% wszystkich przypadków chorych z rozsianą chorobą nowotworową. Spośród najczęściej diagnozowanych przerzutów do OUN u dorosłych, wymienić należy takie nowotwory jak: drobnokomórkowy i gruczolakowy rak płuca, czerniak złośliwy, rak nerki, rak jelita grubego oraz rak piersi. Szczególnie istotny jest rak płuca, który stanowi ponad 50% wszystkich nowotworów przerzutowych do mózgu, zaś u 80% pacjentów żyjących dłużej niż 2 lata od chwili rozpoznania tego nowotworu wykrywane są przerzuty.

Charakterystyka punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych we wskazaniu rak płuca

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych [21] prowadzonych we wskazaniu rak płuca, przeanalizowano bazę clinicaltrials.gov, począwszy od 2010 roku.

Odnaleziono 3 966 badań klinicznych prowadzonych w ww. wskazaniu rak płuca (stan na 09.05.2019). Obserwuje się systematyczny wzrost liczby prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej badań prowadzono w 2016 (568 badań) oraz w 2018 roku (602 badań).



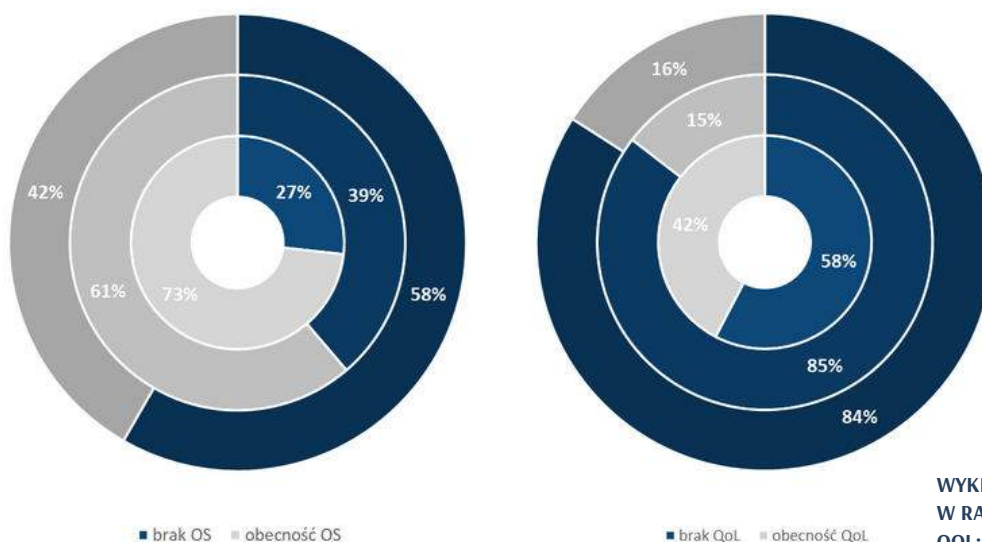
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 43. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH OGÓŁEM ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU RAK PŁUCA

[21] Baza clinicaltrials.gov nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.

Zestawiono odsetkowe dane dla pomiaru punktów końcowych uznawanych za złoty standard w badaniach klinicznych – OS i QoL we wszystkich analizowanych badaniach oraz z podziałem na badania fazy II i III (Wykres 44).

Ocena przeżycia całkowitego została przeprowadzona w ok. 41,7% badań we wskazaniu rak płuca, podczas gdy QoL raportowany jest w 15,9% badań. W przypadku badań III fazy parametr OS analizowany jest w 73,2% przypadków, a QoL – 42,3%.



WYKRES 44. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W RAKU PŁUCA RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY
Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

Przeprowadzono również analizę w zakresie wykorzystania innych punktów końcowych w wyszukanych badaniach klinicznych. Określono odsetki badań, w których raportowano poszczególne punkty końcowe w odniesieniu do wszystkich badań prowadzonych we wskazaniu rak płuca oraz rozkład procentowy badań klinicznych w raku płuca raportujących poszczególne punkty końcowe przy jednoczesnym braku raportowania przeżycia całkowitego.

płuca ocenia się również punkt końcowy: HCRU definiujący wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. *health care resource utilization*).

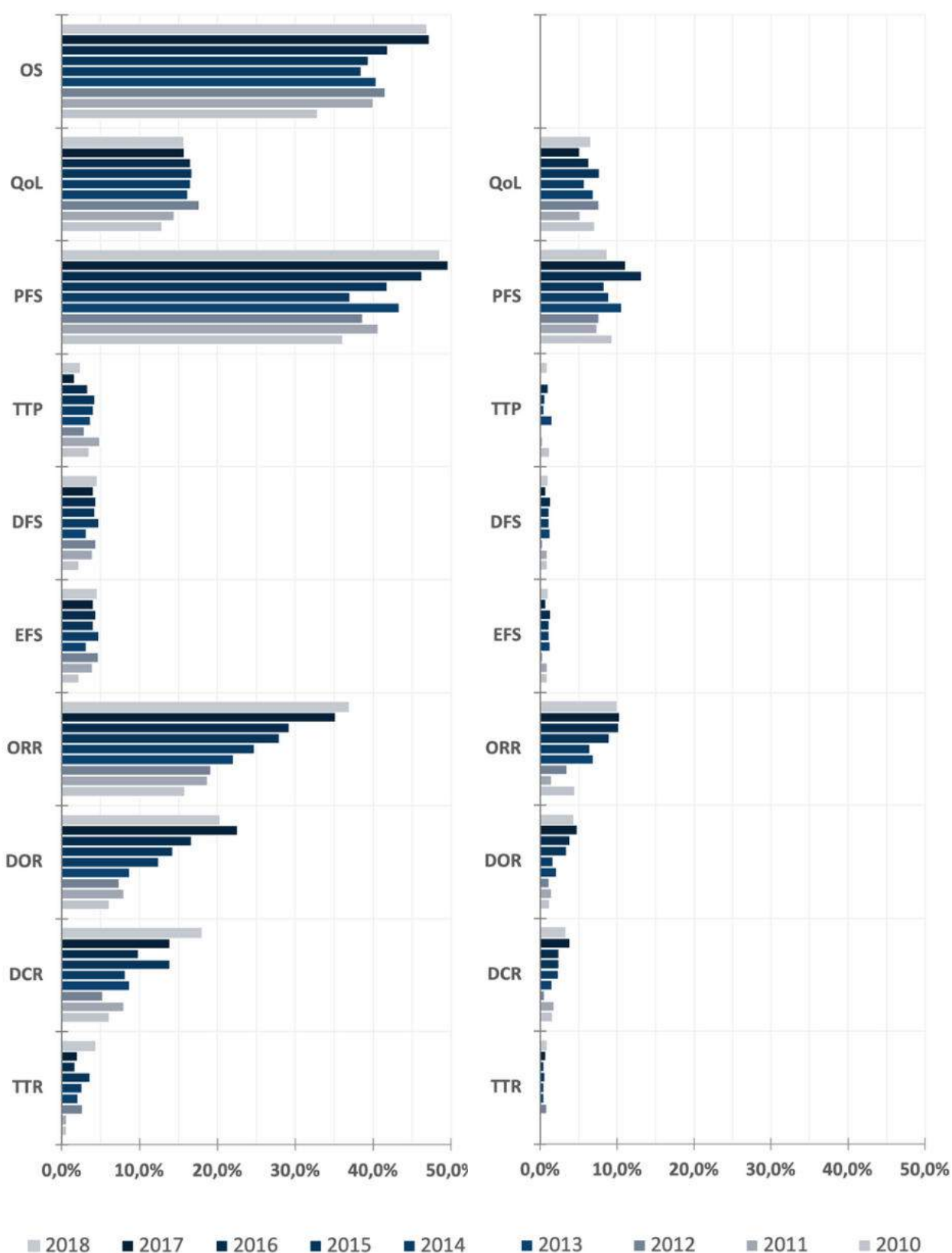
Analizę przeprowadzono w odniesieniu do najczęściej raportowanych punktów końcowych: OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, DOR, DCR oraz TTR.

Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest PFS (podczas analizowanego okresu czasu średnio 42,4% badań). Niemal równie często raportowany jest OS (średnio 41% badań). Średnio w ok. 1/4 badań raportowano wyniki ORR (25,5%). Wysokie wyniki odnotowano również w zakresie QoL – 15,9% i DOR – 13%. W odniesieniu do wszystkich ww. punktów końcowych odnotować można wzrost częstości ich raportowania.

Z uwagi na zmieniające się trendy w ocenie skuteczności nowych terapii, odnotować można specyficzne punkty końcowe, zorientowane na zmiany w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN) stosowane w badaniach klinicznych we wskazaniu rak płuca. W grupie tej należy wskazać przede wszystkim: IDCR – wskaźnik odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ang. *Intracranial disease response rate*), ICBR – wskaźnik wewnątrzczaszkowych korzyści klinicznych (ang. *Intracranial clinical benefit rate*), DOIR – czas trwania reakcji wewnątrzczaszkowej (ang. *duration of intracranial response*), oraz punkty końcowe dotyczące przerzutów do OUN. W badaniach prowadzonych w raku

Obserwuje się niewielki udział badań raportujących poszczególne punkty końcowe w badaniach nie uwzględniających OS. Najwyższe wskaźniki dotyczą parametru PFS (średnio 9,5% badań), ORR (średnio 6,9%) oraz QoL (średnio 6,5%).

Wykres 46 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego. Ocena OS nie została przeprowadzona w 28% badań raportujących wyniki w zakresie ORR i 25% - EFS,



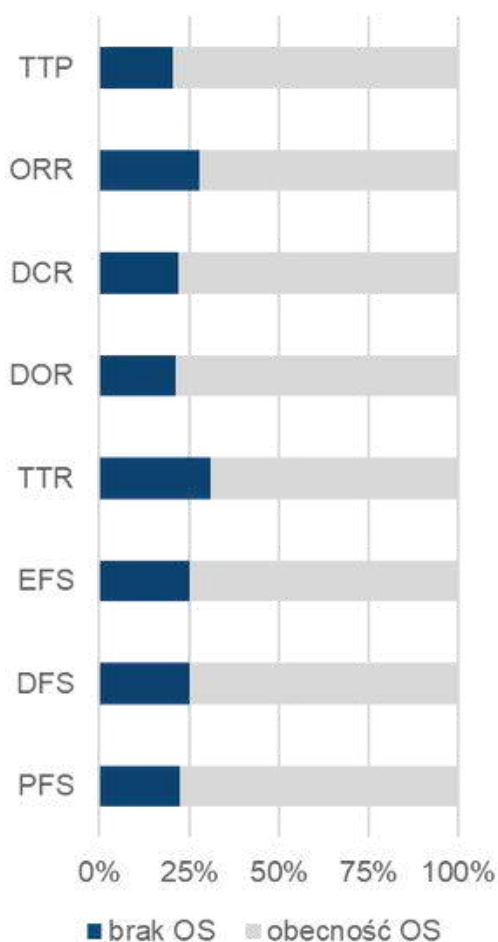
WYKRES 45. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAK PŁUCA: A) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE, B) RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

DFS. Niemal równie wysoki wynik osiągnął parametr TTR oraz PFS i DCR (22%). Punktem końcowym, w którym raportowanie najczęściej wiązało się z analizą OS jest DOR i TTP. W 79% badań w których mierzone były ww. punkty,

analizuje się również przeżycie całkowite.

Przeprowadzono również analizę oceny wykorzystania poszczególnych punktów końcowych we wskazan



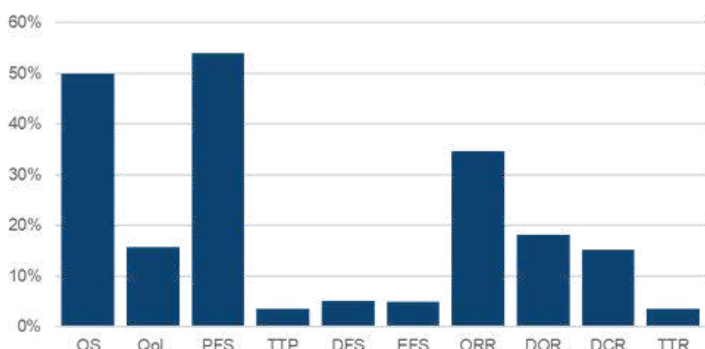
WYKRES 46. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAK PŁUC

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

niedrobnokomórkowy rak płuca. Do analizy włączono następujące punkty końcowe: OS, QoL, PFS, TTP, DFS, EFS, ORR, DOR, DCR oraz TTR.

Począwszy od 2010 roku wzrasta liczba badań prowadzonych we wskazaniami NSCLC. Łączna liczba badań prowadzonych w NSCLC wynosi 2 614 badań.

Najczęściej wykorzystywanymi punktami końcowymi w grupie badań klinicznych prowadzonych z udziałem pacjentów z NSCLC jest PFS – 53,9% oraz OS – 50%.



ORR analizuje się w ponad 1/3 badań (34,6%). DOR raportowane jest w przypadku 18% badań, a QoL i DCR odpowiednio – 15,7% i 15,2% badań.

Leczenie systemowe raka płuca

Proces diagnozowania raka płuca jest złożony i wieloetapowy, rozpoczynający się wywiadem rodzinnym i badaniem fizykalnym. Podstawowe badania w ramach patomorfologicznej diagnostyki raka płuca obejmują histologiczną ocenę wycinka pobranego w czasie fiberoskopii lub cytologiczną ocenę wymazu albo popłuczyn z oskrzeli. W przypadku zmian o obwodowej lokalizacji rozpoznanie ustala się najczęściej na podstawie cytologicznej lub histologicznej oceny materiału uzyskanego drogą biopsji przez ścianę klatki piersiowej lub oskrzela. Uzyskanie tkankowego materiału pozwala określić typ i podtyp nowotworu oraz wykonać badania molekularne – zalecenie ma szczególne znaczenie w przypadku wyboru systemowego leczenia u chorych, którzy nie kwalifikują się do resekcji mięszu płucnego. Próbką materiału cytologicznego pozwala na ocenę występowania mutacji naskórkowego receptora wzrostu EGFR (ang. *epidermal growth factor receptor*). W badaniu immunohistochemicznym, obecność markerów p40 oraz p63 wskazuje na występowanie raka płaskonabłonkowego, natomiast markeru TTF1 na występowanie gruczolakoraka. Zarówno badanie tomografii komputerowej (ang. *Computed Tomography, CT*), jak również pozytonowa tomografia emisyjna (ang. *PET scan*) są oceniane jako skuteczne badania diagnostyczne, które umożliwiają ocenę stopnia zaawansowania nowotworu.

W Tabela 100 przedstawiono zlecenia postępowania terapeutycznego Polskiego Towarzystwa Onkologicznego w leczeniu raka płuc, z uwzględnieniem podtypu histologicznego oraz stopniem zaawansowania choroby.

W celu przedstawienia wytycznych postępowania terapeutycznego przeanalizowano najnowsze wytyczne ESMO 2017 oraz ESMO 2018.

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 47. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE WE WSKAZANIU NSCLC

TABELA 100. ZALECANE POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE W LECZENIU RAKA PŁUC - PTOK, NOWOTWORY PŁUCA I OPŁUCNEJ ORAZ ŚRÓDPIERSIA 2013

	NSCLC			SCLC	
	Stopień I i II	Stopień III	Stopień IV	Leczenie pierwotne	Leczenie nawrotów
Leczenie chirurgiczne	<p>stopień I i II; wybrani chorzy III stopnia</p> <p>Resekcja miąższu płucnego może być rozważana u niektórych chorych w tej grupie, pod warunkiem zastosowania wstępnej CHT i uzyskania odpowiedzi w obrębie węzłów chłonnych.</p> <p>Leczenie przedoperacyjne: IIIA z cechą pN2; Leczenie obejmuje 2–3 cykle 2-lekowej CHT z zastosowaniem cisplatyny i jednego z leków trzeciej generacji (winorelbina, gemcytabina, paklitaksel lub docetaksel)</p>	<p>można rozważać u wybranych chorych w stopniach T4N0 lub T4N1, natomiast chorzy w stopniach T1–3N3 i T4N2–N3 nie kwalifikują się do leczenia chirurgicznego i metodą z wyboru jest wówczas RTH lub RCHT</p>	<p>Leczenie chorych na uogólnionego NDRP ma charakter wyłącznie paliatywny. W zależności od sytuacji klinicznej można rozważać zastosowanie CHT,</p> <p>(cdn.)</p>	<p>można je rozważać jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0, co dotyczy mniej niż 5% ogółu chorych na SCLC</p>	-
Radioterapia (RTH)	<p>stopień I i IIIA</p> <p>nie zaleca się w przypadku doszczętnego wycięcia nowotworu i stwierdzenia w mikroskopowym badaniu pooperacyjnym cechy pNO lub pN1</p> <p>Wskazania do stosowania pooperacyjnej RTH obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> – obecność komórek nowotworowych w linii cięcia w pooperacyjnym badaniu histologicznym; – niewiarygodne określenie cechy pN2. <p>W uzupełniającej RTH stosuje się dawkę 55–65 Gy (dawka frakcyjna 1,8–2,0 Gy dziennie) z frakcjonowaniem konwencjonalnym i przy użyciu wiązki megawoltowej (4–15 MeV). Leczenie powinno się rozpocząć w ciągu 6 tygodni od operacji.</p>	<p>Radykalna RTH stosowana wyłącznie lub w skojarzeniu z CHT obejmuje podanie dawki 66–72 Gy przy użyciu wiązki fotonów o wysokiej energii z konwencjonalnym frakcjonowaniem (1,8–2,0 Gy dziennie) i konformalnym planowaniem.</p>	<p>(cd.)</p> <p>leków z grupy inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR (gefitynib lub erlotynib), paliatywnej RTH lub jedynie leczenia objawowego.</p> <p>Wybór metody leczenia powinien być uzależniony od indywidualnej sytuacji klinicznej.</p> <p>U wybranych chorych z pojedynczym przerzutem w nadnerczu lub w mózgu można rozważyć – na podstawie decyzji wielodyscyplinarnego zespołu – zastosowanie leczenia chirurgicznego obejmującego wycięcie pierwotnego i przerzutowego ogniska (szczegóły w dalszej części rozdziału).</p>	<p>można je rozważać jedynie u chorych w stopniu T1N0M0 i u niektórych chorych w stopniu T2N0M0, co dotyczy mniej niż 5% ogółu chorych na SCLC</p>	<p>U chorych z nawrotem SCLC po upływie przynajmniej 3 miesięcy od zakończenia wcześniejszej CHT, która przyniosła obiektywną odpowiedź, można podjąć próbę ponownego zastosowania pierwotnego schematu. U chorych, u których nie uzyskano odpowiedzi na pierwszorazowe leczenie lub czas jej trwania nie przekraczał 3 miesięcy, szansa uzyskania odpowiedzi pod wpływem leczenia drugiej linii jest niewielka. W przypadku dobrego stanu sprawności można zastosować topotekan w monoterapii (CHT 1,5 mg/m² i.v. – dzień 1.–5., co 21 dni). W przypadku progresji wyłącznie w mózgu wybór metody postępowania (CHT lub RTH) należy uzależniać od stanu chorych, rodzaju wcześniejszego leczenia oraz obecności i stopnia nasilenia objawów neurologicznych. Liczbę cykli CHT drugiej linii powinny wyznaczać tolerancja leczenia i uzyskane obiektywne korzyści. W wybranych przypadkach można podjąć próbę paliatywnej RTH.</p>
Chemioterapia (CHT)	<p>Stopień II i IIIA</p> <p>Pooperacyjna CHT obejmuje 3–4 cykle 2-lekowego schematu zawierającego cisplatynę w dawce 80–100 mg/m² w dniu 1. w skojarzeniu z winorelbina w dawce 25–30 mg/m² w dniach 1. i 8. (rytm – co 3 tygodnie)</p>	-		<p>Schematem z wyboru jest połączenie cisplatyny z etopozydem (schemat PE). Mniej skutecznym i obecnie rzadko stosowanym schematem jest skojarzenie cyklofosfamid, doksorubicyny i winkrystyny lub etopozydu. Schematy zawierające antracykliny są przeciwwskazane u chorych z istotnymi zaburzeniami układu sercowo-naczyniowego i nie mogą być stosowane równocześnie z RTH klatki piersiowej.</p>	

Pacjenci we wczesnych stadiach choroby (I i II stopień zaawansowania), którzy akceptują ryzyko związane z zabiegiem powinni zostać poddani leczeniu chirurgicznemu. U pacjentów poddanych resekcji (stopień II i III) należy zastosować równocześnie terapię adjuwantową CHT. Leczenie to może zostać również uwzględnione u pacjentów z usuniętym guzem w stadium IB oraz z guzem pierwotnym IIB. W ramach CHT stosuje się dwulekową kombinację z cisplatyną. Najczęściej stosowanym schematem jest cisplatyna w połączeniu z winorelbina. (Neo)adjuwantowe wykorzystanie inhibitorów anty-PD(L)-1 jest obecnie przedmiotem oceny. Pacjenci, którzy nie mogą lub odmawiają wykonania zabiegu chirurgicznego powinni otrzymać radioterapię stereotaktyczną (SABR, ang. *stereotactic radiotherapy*). U pacjentów z I stopniem zaawansowania NSCLC, u których występują silne przeciwwskazania do przeprowadzenia zabiegu chirurgicznego oraz SABR stosuje się ablację o częstotliwości radiowej (RFA, ang. *radiofrequency ablation*). Radioterapię pooperacyjną stosuje się u pacjentów, którzy zostali poddani częściowej resekcji, nie jest natomiast rekomendowana u pacjentów po pełnej resekcji.

U pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią choroby (stopień III) stosuje się głównie CHT. Inhibitory anty PD(L)-1 w terapii (neo)adjuwantowej, stosowane jako standard opieki są obecnie przedmiotem oceny. Rozważa się również zastosowanie inhibitorów antyPD(L)-1 jako terapii konsolidacyjnej. W przypadku postaci nieresekcyjnych choroby preferowaną metodą leczenia jest CRT (indukcja z wykorzystaniem CHT, głównie na bazie cisplatyny podawana przed radioterapią).

Wśród pacjentów z zaawansowaną postacią NSCLC zaleca się stosowanie w 1. linii leczenia schematów CHT opartych na bazie platyny lub platyny w połączeniu z cytostatykami 3 generacji. W 2. linii leczenia zaleca się zastosowanie terapii z wykorzystaniem: niwolumabu, pembrolizumabu, lub atezolizumabu.

W przypadku występowania mutacji EGFR, zleca się w ramach 1. linii leczenia wykorzystanie erlotynibu, gefitynibu, afatynibu, ozymertynibu lub dakomitynibu, należy jednak podkreślić, że dakomitynib nie otrzymał jeszcze dopuszczenia do obrotu na terenie Europy. W 2. i kolejnych liniach leczenia, w przypadku wystąpienia progresji systemowej należy przeprowadzić ocenę

występowania mutacji T790M. Jeżeli ww. mutacja występuje, zaleca się podanie ozymertynibu, a w przypadku jej braku – zaleca się podanie chemioterapii opartej na platynie, lub: karboplatynę, paklitaksel, bewacyzumab bądź atezolizumab.

U pacjentów, u których występuje translokacja ALK, w 1. linii leczenia rekomenduje się: kryzotynib, alektynib, certynib lub brigatynib. Podkreślić jednak należy, że dopuszczenie do obrotu brigatynibu obecnie jest przedmiotem oceny EMA. Alektynib i certynib zaleca się po wystąpieniu progresji, a następnie stosuje się schematy CHT oparte na platynie, jak również leki ALK TKI nowej generacji (lorlatynib, brigatynib), zaleca się również leczenie z użyciem karboplatyny, paklitakselu, bewacyzumabu lub atezolizumabu.

U pacjentów z obecną mutacją ROS1 zaleca się stosowanie kryzotynibu i certynibu oraz schematy CHT oparte na platynie.

U pacjentów z mutacją BRAF rekomenduje się leczenie z wykorzystaniem dabrafenibu/trametynibu, wemurafenibu, oraz CHT opartej na platynie.

W Tabeli 101 przedstawiono zalecenia ESMO w NSCLC. W ramach wytycznych ESMO uwzględniono specyficzne zalecenia postępowania terapeutycznego ze względu na występowanie mutacji i rearanżacji.

W Tabeli 91 zestawiono leki stosowane we wskazaniu rak płuca (NSCLC i SCLC) z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zestawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości (SR) i rekomendacji Prezesa AOTMiT (RP) w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 101. ZALECENIA POSTĘPOWANIA TERAPEUTYCZNEGO W NSCLC, ESMO 2017, ESMO 2018

Niedrobnokomórkowy rak płuca	
Wczesne postaci choroby	
<ul style="list-style-type: none"> Zalecane u pacjentów, którzy gotowi są zaakceptować ryzyko związane z zabiegiem chirurgicznym. W terapii (neo)adjuwantowej stosuje się dwulekowe schematy oparte na cisplatinie. Pacjenci, którzy nie mogą lub odmawiają wykonania zabiegu chirurgicznego powinni otrzymać SABR. Pacjenci którzy nie mogą zostać poddani leczeniu chirurgicznemu powinni otrzymać RFA. U pacjentów z miejscowo zaawansowaną postacią choroby (stopień III) stosuje się głównie CHT. W przypadku nieresekcyjnych miejscowozaawansowanych postaci choroby preferowaną metodą leczenia jest CRT 	
Zaawansowane postaci choroby	
1. linia leczenia	W grupie pacjentów z przeciwwskazaniami do stosowania immunoterapii: CHT na bazie platyny
	PEM ze schematami CHT opartymi na platynie w połączeniu z cytostatykami 3 generacji (GEM, WIN, TAK) do schematów leczenia można rozważyć włączenie PEM oraz BEW
2. linia leczenia	Terapie PD-1 lub PD-L1: NIW, PEMB, ATE
Mutacje EGFR	1. linia ERL, GEF, AFA, OZY, DAK
	kolejne linie leczenia Prawie u wszystkich pacjentów, którzy uzyskali korzyści z leczenia lekami TKI EGFR wystąpi oporność na leczenie OZY (u pacjentów, u których wstępuje mutacja T790M) chemioterapia oparta na platynie, lub: KAR, PAK, BEW lub ATE (gdy brak występowania mutacji T790M)
Rearanżacja ALK	1. linia KRY, CER, ALE, BRY
	kolejne linie leczenia KRY; U pacjentów progresujących po KRY, z przerzutami do OUN rekomendowane są ALE, CER oraz TKI ALK kolejnej generacji: BRY, LOR
Rearanżacja ROS1	KRY, CER, CHT oparta na platynie
Mutacja BREF	DAB/TRAM, WEM, CHT oparta na platynie
Inne rearanżacje	RET KAB, WAN, SUN, SOR, ALE, LEN, NIN, PON, REG
	MET KRY
	HER2 AFA, DAK, NER

CHT – chemioterapia, SABR – radioterapia stereotaktyczna (ang. stereotactic radiotherapy), RFA – ablacja o częstotliwości radiowej (ang. radiofrequency ablation), CRT – indukcja z wykorzystaniem CHT, podawana przed radioterapią

PEM – pemetreksed; GEM – gemcytabina; WIN – winorelbina, TAK – taksany; BEW – bewacyzumab; NIW – niwolumab, PEMB – pembrolizumab, ATE – atezolizumab; ERL – erlotynib, GEF – gefitynib, AFA, afatynib, OZY – ozymertynib, DAK – dakomitynib; KAR – karboplatyna, PAK – paklitaksel; KRY – kryzotynib, CER – cerytynib, ALE – alektynib, BRY – brygantynib; LOR – loratynib, DAB – dabrafenib, TRAM – trametynib; KAB – kabozantynib, WAN – wandetanib, SUN – sunitynib, SOR – sorafenib, LEN – lenwatynib, NIN – nintedanib, PON – ponatynib, REG – regorafenib; AFA – afatynib, DAK – dakomitynib i NER – neratynib

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych w raku płuca

Zgodnie z wytycznymi EMA, podobnie jak w przypadku innych wskazań onkologicznych, OS pozostaje złotym standardem oceny skuteczności leczenia w NSCLC. Zaznacza się przy tym, że gdy leczenie eksperymentalne jest dobrze tolerowane, PFS może również stanowić właściwy wskaźnik oceny skuteczności, w szczególności, jeśli dodatkowo wsparty jest danymi w zakresie HRQoL/PRO.

W przypadku badań we wskazaniu NSCLC, gdzie skuteczność leczenia podtrzymującego jest porównywana z placebo, przyczyny wystąpienia progresji w następstwie leczenia podtrzymującego (czyli oporność przynajmniej na schemat leczenia podtrzymującego), mogą mieć różne podłoże, w przeciwieństwie do progresji po zastosowaniu terapii podstawowej (1. linii), często trudne do interpretacji. Wybór terapii podstawowej może determinować skuteczność terapii podtrzymującej. Podobnie, zastosowane leczenie wcześniejszych linii może mieć wpływ na profil oporności guza, a tym samym przekładać się na skuteczność terapii kolejnych linii. W związku z powyższym, w badaniach w których ramię kontrolne stanowi placebo lub BSC, EMA rekomenduje wskaźnik przeżycia całkowitego jako główny oceniany punkt końcowy. W sytuacji gdy nie jest możliwe wykazanie skuteczności klinicznej technologii badanej w zakresie OS, należy określić PFS2. Należy zaprojektować badanie w taki sposób aby uzgodniona kolejna linia/linie leczenia były stosowane po progresji zarówno w ramieniu eksperymentalnym, jak i ramieniu kontrolnym. Metodyka badania ma na celu nie tylko ocenę efektywności klinicznej terapii badanej, ale całej sekwencji leczenia przy uwzględnieniu potencjalnego wpływu terapii na skuteczność/tolerancję/toksyczność kolejnych linii leczenia oraz stosowanych terapii podtrzymujących.

W celu potwierdzenia korzyści klinicznych z zastosowania ocenianej technologii lekowej, należy wykazać istotnie dłuższy czas od randomizacji do PFS2 w ramieniu eksperymentalnym, w porównaniu do ramienia kontrolnego.

TABELA 102. LEKI STOSOWANE W LECZENIU RAKA PŁUCA (NSCLC I SCLC)

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja		
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP			
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (NSCLC)													
ERLOTYNIIB (TARCEVA)	Roche Registration GmbH	Miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NSCLC po niepowodzeniu ≥ 1 linii leczenia z wykorzystaniem CHT		Inhibitor kinazy tyrozynowej	RCT, DB, placebo-controlled ERL vs PLB	I-rz.: OS II-rz.: QoL, PFS, ORR, DOR	09.2005	11.2004	+	+	+		
		terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC, u których nastąpiła stabilizacja choroby po CHT opartej na platynach (4 cykle) pierwszego rzutu			BO18192 study (SATURN) DB, RCT, fazy 3 CHT \rightarrow ERL vs CHT \rightarrow PLB	I-rz.: PFS, PFS (IHC) II-rz.: OS, TTP, ORR, DCR. QoL, biomarkery	03.2010	04.2010	Nie oceniano		-		
		1. linia leczenia, miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NSCLC, EGFR+			ML20650 (EURTAC) Fazy 3, open-label, RCT ERL vs CHT	I-rz.: PFS II-rz.: ORR IRC, OS, miejsce progresji, QoL	07.2011	05.2013	-, +	-, +	+		
		W naprzemiennej terapii podtrzymującej u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC u których nastąpiła stabilizacja choroby po CHT			IUNO Fazy 3, RCT, placebo-controlled, DB ERL (1.linia) + BSC vs PLB + ERL (2.linia)	I-rz.: OS II-rz.: PFS	12.2015	10.2016	Nie oceniano		-		
GEFITYNIIB (IRESSA)	AstraZeneca AB	dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutowym NSCLC z mutacją EGFR-TK	1. linia leczenia, przerzutowy NSCLC, z mutacją EGFR lub delecja w eksonie 19 lub delecja w eksonie 21	Inhibitor kinazy tyrozynowej	IPASS (D791AC00007) (open label, RCT, 3 fazy) GEF vs CAR/PAC	I-rz.: PFS II-rz.: OS, ORR, QoL, poprawa symptomów	06.2009	09.2015 05.2003*	-	-	+		
					INTEREST (D791GC0001) (RCT, open-label, 3 fazy) GEF vs DOC	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, PROs							
					ISEL(D7913C00709) (DB, RCT, 3 fazy) GEF+BSC vs PLB+BSC	I-rz.: OS II-rz.: TTF, ORR, QoL							
KRYZOTYNIIB (XALKORI)**	Pfizer Ltd	1. linia leczenia dorosłych pacjentów z ALK+ zaawansowanym NSCLC	przerzutowy ALK+ NSCLC	inhibitor receptora kinazy tyrozynowej ALK	A8081001 (Faza open label I; farmakodynamika, farmakokinetyka) CRI	I-rz.: ORR II-rz.: TTR, DOR, PFS, OS	10.2012	08.2011	-	-	+		
		dorośli pacjenci, wcześniej leczeni, ALK+ zaawansowany NSCLC			A8081014 (3 fazy, RCT, open-label) CRI vs PEM/CIS vs PEM/CAR	I-rz.: PFS II-rz.: ORR, OS, DCR, TTP, IC-TTP, EC-TTP, DOR, TTR Inne II-rz.: PROs, HCRU	10.2015					-	-
		dorośli pacjenci z ROS1+ zaawansowanym NSCLC			A8081001 (open-label, 1 fazy; farmakodynamika, farmakokinetyka) CRI	I-rz.: ORR II-rz.: DCR, DOR, TTR, PFS, TTP, OS	07.2016					03.2016	-
AFATYNIIB (GIOTRIF)	Boehringer Ingelheim International GmbH	dorośli pacjenci nieleczeni wcześniej lekami z grupy TKI EGFR z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NSCLC z aktywującą mutacją (mutacjami) EGFR	1 linia leczenia, przerzutowy ALK+ NSCLC nieoporny na leki z grupy EGFR	nieodwracalny inhibitor receptorów z rodziny ErbB	1200.32/LUX-Lung 3 (RCT, open-label, 2 fazy) AFA vs CHT	I-rz.: PFS II-rz.: ORR, DCR, OS Inne II-rz.: HRQoL	09.2013	09.2013	+	+	+		
		dorośli pacjenci z miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami NSCLC o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu CHT opartej na związku platyny	w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutami NSCLC o histologii płaskonabłonkowej z progresją podczas lub po zakończeniu CHT opartej na związku platyny		LUX-Lung 8 (1200.125) (RCT, open-label, 3 fazy) AFA vs ERL	I-rz.: PFS II-rz.: OS, ORR, DCR, zmniejszenie guza, HRQoL	02.2016	04.2016	Nie oceniano		-		
NINTEDANIB (VARGATEF/OFEV)	Boehringer Ingelheim International GmbH	w skojarzeniu z DOC w leczeniu dorosłych z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym NSCLC o utkaniu gruczolakoraka lub jego miejscową wznową po CHT pierwszego rzutu	idiopatyczne włóknienie płuc	inhibitor angiokinaz	LUME Lung 1 – 1199.13 (RCT, DB, 3 fazy NIN+DOC vs PLB+DOC)	I-rz.: PFS (oceniany przez niezależny komitet) II-rz.: PFS (oceniany przez badacza), OS, ORR, clinical improvement, QoL	11.2014	10.2014	-	-	+		

TABELA 93. LEKI STOSOWANE W LECZENIU RAKA PŁUCA (NSCLC I SCLC) CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (NSCLC)											
OZYMERTYNIB (TAGRISSO)**	AstraZeneca AB	w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NSCLC, obecną mutacją T790M w genie kodującym EGFR		inhibitor kinazy tyrozynowej	AURA (faza 1/2, open-label, single-arm) OSI	I-rz.: ORR II-rz.: DoR, DCR, PFS, OS	02.2016	11.2015	-	-	+
					AURA2 (2 faza, open-label, single-arm) OSI	I-rz.: ORR II-rz.: DoR, DCR, PFS, OS					
		w leczeniu 1. linii dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub uogólnionym NSCLC, EGFR+					FLAURA (D5160C00007); (ECT, DB, 3 faza) OSI vs BSC	I-rz.: PFS II-rz.: OS, ORR, DOR, DCR, przerzuty do OUN, PROs	04.2018	04.2018	W ocenie
NECYTUMUMAB (PORTRAZZA)	Eli Lilly Nederland B.V	w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną; płaskonabłonkowy NSCLC EGFR+, w stadium miejscowo zaawansowanym lub z przerzutami, u dorosłych pacjentów, którzy wcześniej nie otrzymywali CHT w tym wskazaniu	w skojarzeniu z gemcytabiną i cisplatyną; płaskonabłonkowy NSCLC EGFR+, przerzutowy	ludzkie przeciwciała monoklonalne klasy IgG1	I4X-IE-JFCC (SQUIRE) (RCT, Open-Label, 3 faza) NEC+GC vs GC	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, TTF, DCR	02.2016	10.2015	Nie oceniano		-
ATEZOLIZUMAB (TECENTRIQ)	Roche Registration Limited	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub rozsiałym NSCLC po wcześniejszej CHT. Pacjenci z mutacjami aktywującymi EGFR lub ALK-pozytywnymi mutacjami w guzie przed leczeniem produktem powinni otrzymać również leczenie ukierunkowane molekularnie***		humanizowane przeciwciała monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 (IgG1)	OAK (GO28915) (faza 3, open-label, RCT) ATE vs DOC	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, DOR	09.2017	10.2016	-	w	+3
					POPULAR (GO28753) (faza 2, open-label, RCT) ATE vs DOC	I-rz.: OS II-rz.: PFS, ORR, DOR					
		w skojarzeniu z BEW, PAX, Cb w leczeniu 1 rzutu z rozsiałym niepłaskonabłonko-wym NSCLC. U pacjentów z EGFR+ lub ALK, wyłącznie po niepowodzeniu odpowiednich terapii celowanych	w skojarzeniu z BEW, PAX, CARB w leczeniu 1 rzutu z rozsiałym niepłaskonabłonkowym NSCLC bez aberracji genetycznych EGFR lub ALK				IM-POWER-150 Faza, RCT Open label ATE + Cb + PAC + BEW vs ATE + Cb + PAC + BEW	I-rz.: PFS, OS II-rz.: PFS, ORR, DOR, czas dopogorszenia	w trakcie oceny *****	12.2018	Nie oceniano
DABRAFENIB (TAFINLAR)	Novartis Europharm Limited	DAB + TRAM w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NSCLC z mutacją BRAF V600		inhibitor kinaz RAF	BRF113928 (fazy 2, nRCT, open-label) DAB vs DAB+TRAM	I-rz.: OS II-rz.: DOR, PFS, OS	02.2017	06.2017	Nie oceniono		-
TRAMETINIB (MEKINIST)				inhibitor kinaz białkowych (MEK 1, MEK2)							
ALEKTYNIB (ALECENSA)**	Roche Registration Limited	w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK+NSCLC po wcześniejszym leczeniu kryzotyningem		inhibitor kinaz tyrozynowych ALK oraz RET	NP28761 (Fazy1/2, jednoramienne, open-label) ALE	I-rz.: ORR II-rz.: PFS, ORR, DCR, DOR, PFS, OS, CORR, CDOR, CPRs	02.2017	12.2015	w	w	-
					NP28673 (Fazy1/2, jednoramienne, open-label) ALE	I-rz.: ORR II-rz.: ORR, DCR, DOR, PFS, CORR, CDOR, CPRs, OS					
		w monoterapii w leczeniu 1. linii u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK+ NSCLC	w monoterapii w leczeniu u dorosłych pacjentów z zaawansowanym ALK+ NSCLC				BO28984 (ALEX) (RCT, faza 3, open-label) ALE vs CRI	I-rz.: PFS II-rz.: PFS, TTP, ORR, DOR, OS, CORR, CDOR	12.2017	11.2017	w

TABELA 93. LEKI STOSOWANE W LECZENIU RAKA PŁUCA (NSCLC I SCLC) CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
NIEDROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (NSCLC)											
BRIGATYNIIB (ALUNBRIG)**	Takeda /ARIAD Pharmaceuticals Inc.	ALK+ NSCLC po leczeniu kryzotylinibem	ALK+ NSCLC po progresji / nietolerancji leczenia kryzotylinibem	antagonista kinaz ALK, ROS1, IGF-1R, FLT-3, EGFR, delecja mutacji punktowych	ALTA, (open-label, RCT 2 fazy) BRI 90mg vs BRI 180mg	I.rz.- ORR (w ocenie badacza) II.rz. ORR IRC, , ORR ICR – wśród pacjentów z przerzutami do mózgu, PFS ICR – wśród pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu, TTR, DoR, DCR, PFS, OS QoL	11.2018	04.2017	Nie oceniano	-	
DURWALUMAB (IMFINZI)	AstraZeneca AB	miejscowo zaawansowany, nieoperacyjny NSCLC, u pacjentów dorosłych, u których stwierdza się ekspresję PD-L1 na \geq 1% komórek guza oraz u których nie nastąpiła progresja choroby po chemioradioterapii z zastosowaniem pochodnych platyny	-	przeciwciało monoklonalne	PACIFIC RCT, DB, placebo-controlled, fazy 3 DUR vs PLB	I-rz.: PFS, OS II-rz.: TTD, ORR, DOR, PFS2, QoL	09.2018	-	Nie oceniano	-	
DAKOETYNIIB (VIZIMPRO)	Pfizer Inc.	pierwsza linia leczenia miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego EGFR+ NSCLC	przerzutowy NSCLC EGFR+	inhibitor kinazy EGFR	ARCHER 1050; NCT01774721 RCT, open-label DAK vs GEF	I-rz.: PFS II-rz.: ORR, DOR, OS	w trakcie oceny *****	09.2018	Nie oceniano	-	
LORLATYNIIB (LORVIQUA)	Pfizer Inc.	ALK+, NSCLC, progresja po certynibie lub kryzotylinibie i \geq 1 ALK TKI	ALK+, NSCLC, progresja po certynibie lub aлектynibie lub kryzotylinibie i \geq 1 ALK TKI	inhibitor kinazy tyrozynowej	B7461001; NCT01970865 Faza 1/2, nRCT, open-label LOR vs CRI	I-rz.: ORR, inkrementalny ORR II-rz.: ORR IRC, DOR, inkrementalny DOR	w trakcie oceny *****	11.2018	Nie oceniano	-	
DROBNOKOMÓRKOWY RAK PŁUCA (SCLC)											
TOPOTEKAN (HYCAMTIN)****	Novartis Euopharm Ltd	pacjenci z nawrotowym SCLC, u których ponowne leczenie z użyciem chemioterapii 1. linii uznano za nieodpowiednie	SCLC po niepowodzeniu 1. linii chemioterapii	inhibitor topoizomerazy I	Study 478 (badanie tolerancji); Study 389; Study 090 faza 1 TOP	I II rz.: OS, ORR, TTR, TTP, DOR, QoL	11.1996 01.2006 *****	11.1998 06.2006 *****	Nie dotyczy	+	
NIVOLUMAB (OPDIVO)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	-	SCLC, progresja po CHT opartej na związkach platyny i co najmniej jedna wcześniejsza (inna) linia leczenia CHT	ludzkie przeciwciało monoklonalne (HuMAb)	CHECKMATE-032 Open label, faza 1/2, RCT NIV vs NIV+IPI	I rz. ORR, DOR	-	08.2018	Nie oceniano	-	

*discontinued: poprzednio w wskazaniu monoterapii miejscowo zaawansowany lub przerzutowy NSCLC po niepowodzeniu CHT z użyciem platyny i DOC; ** accelerated approval: wskazanie: ALK+ przerzutowy NSCLC, po progresji lub nietolerancji na kryzotylinib; *** - w EMA miejscowo zaawansowany lub przerzutowy, w FDA miejscowo zaawansowany;**** lek posiada zarejestrowane generyki; *****-produkt posiada pozytywną opinię CHMP EMA; ***** data pierwszego dostępnego CHMP (EMA)/ label (FDA)

1- refundacja: (rearanżacja genów ALK lub ROS1) w pierwszej linii leczenia (chorzywcześnie nie poddawani systemowemu leczeniu z powodu zaawansowanego nowotworu) oraz w drugiej lub trzeciej linii leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu); 2-program lekowy: niedrobnokomórkowy rak płuca o typie płaskonabłonkowym do leczenia drugiej linii (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) – niwolumab (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1 w raku płaskonabłonkowym); 3- program lekowy: NSCLC, 2.linia leczenia (chorzy z niepowodzeniem wcześniejszej chemioterapii wielolekowej z udziałem pochodnych platyny lub monoterapii stosowanej z powodu zaawansowanego nowotworu) z zastosowaniem niwolumabu w raku płaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1) oraz atezolizumabu w raku płaskonabłonkowym lub niepłaskonabłonkowym (niezależnie od stopnia ekspresji PD-L1)

CHT – chemioterapia; PFS (IHC) – PFS na podstawie badania immunohistochemicznego TPS – odsetek komórek nowotworowych z ekspresją PD-L1 w tkance nowotworowej (ang. tumour proportion score), OIRR – ogólny wskaźnik odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ang. overall intracranial response rate), DOIR – czas trwania reakcji wewnątrzczaszkowej (ang. duration of intracranial response), IDCR – wskaźnik odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (ang. Intracranial disease response rate) ICBR –wskaźnik wewnątrzczaszkowych korzyści klinicznych (ang. Intracranial clinical benefit rate), HCRU – wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej (ang. Health care resource utilization), IRC – niezależny komitet oceniający (ang. Independent Review Committee), CORR – ORR dla OUN (CNS ORR), PEMET- pemetreksed, PAC – paklitaksel, Cb- karboplatyna, CPRs – wskaźnik progresji dla OUN, PLB – placebo, ERL – erlotinib, GEF – gefitinib, CRI – kryzotylinib, AFA - afatynib, NIN – nintedanib, CER – certynib, NIV – niwolumab, RAM – ramcyrumab, PEM – pembrolizumab, OSI – ozymertynib, NEC – necitumumab, ATE – atezolizumab, DAB – dabrafenib, TRA – trametinib, ALE – alektynib, BRI - brigatynib, DUR – durwalumab, DAK – dakoetylinib, LOR – lorlatynib, TOP – topotekan

Zgodnie z wytycznymi EMA, w przypadku pierwszych badań oceniających (ang. *exploratory studies*) efektywność kliniczną nowych produktów leczniczych stosowanych w NSCLC, ORR może być akceptowalnym punktem końcowym (wczesna ocena skuteczności terapii). Ponadto ogólne wytyczne EMA dla badań we wskazaniach onkologicznych wskazują, że dla jednoramiennych badań II fazy typu *exploratory*, ORR jest dość dobrą miarą aktywności przeciwnowotworowej, ponieważ w przypadku większości nowotworów spontaniczna regresja spełniająca kryteria co najmniej częściowej odpowiedzi jest zjawiskiem rzadkim. Dlatego też w badaniach jednoramiennych dopuszcza się raportowanie ORR jako pierwszorzędowego punktu końcowego, z zaleceniem zewnętrznej niezależnej oceny wyników. Zaznacza się jednak, że wykorzystanie „prostych” wskaźników odpowiedzi może prowadzić do niedoszacowania korzyści płynących z zastosowania terapii. W związku z tym, na etapie projektowania tego typu badań należy uwzględnić ocenę punktów końcowych zorientowanych na pacjenta (kontrola bólu, utrata masy ciała, stan sprawności). Zaleca się również badanie prognostycznych markerów molekularnych oraz mechanizmów oporności na leczenie.

Analiza praktyki rejestracyjnej FDA wskazuje na wzrost roli surogatowych punktów końcowych w ocenie technologii medycznych stosowanych w NSCLC. W *Century Cures Act* uchwalonym przez Kongres USA w grudniu 2016 roku, zachęca się do większego wykorzystania zastępczych punktach końcowych w ocenie nowych technologii lekowych, szczególnie w przypadku terapii ubiegających się o *accelerated approval*.

W styczniu 2018 FDA opublikowała wykaz zastępczych punktów końcowych, które były podstawą dopuszczenia do obrotu w obrębie poszczególnych wskazań klinicznych. **W przypadku NSCLC wyróżniono PFS oraz trwały ORR (ang. *durable ORR*).** W Tabeli 103 przedstawiono odpowiednie zastępcze punkty końcowe dla wskazania NSCLC.

W celu analizy znaczenia poszczególnych punktów końcowych w ocenie skuteczności terapii stosowanych we wskazaniu NSCLC, przeprowadzono przeszukanie baz informacji medycznej z wykorzystaniem strategii zamieszczonej w aneksie dokumentu. Do analizy zakwalifikowano prace: Fiteni 2017, Roviello 2017, Khan 2018 oraz Hashim 2018.

TABELA 103. SUROGATOWE PUNKTY KOŃCOWE, KTÓRE BYŁY PODSTAWĄ DOPUSZCZENIA DO OBROTU LEKÓW WE WSKAZANIACH ONKOLOGICZNYCH, FDA 08.01.2018

Jednostka chorobowa	Surogaty punkt końcowy	Rodzaj dopuszczenia do obrotu	Mechanizm działania leku
NSCLC	Trwały wskaźnik odpowiedzi ogółem (ORR)	Przyspieszony / tradycyjny *	Wiele mechanizmów działania
	Czas wolny od progresji choroby (PFS)	Przyspieszony / tradycyjny *	Wiele mechanizmów działania

*Punkty końcowe oparte na zmianach w obciążeniu nowotworowym mogą być stosowane zarówno w przypadku zatwierdzenia tradycyjnego, jak i przyspieszonego, w zależności od kontekstu stosowania, w tym takich czynników, jak choroba, rozmiar efektu, czas trwania efektu, niepewność resztkowa i zalety innej dostępnej terapii.

W publikacji Fiteni 2017 podjęto próbę walidacji surogatowych punktów końcowych w badaniach oceniających terapie stosowane w leczeniu raka płuca. Autorzy zauważają, że z uwagi na wzrost efektywności stosowanego leczenia oraz ograniczenia wynikające z przechodzenia pacjentów pomiędzy ramionami badania (*cross-over*) coraz trudniejsze staje się wykazanie poprawy w zakresie OS. W konsekwencji surogatowe punkty końcowe (PFS, DFS, ORR) częściej wykorzystywane są jako pierwszorzędowe punkty końcowe w badaniach prowadzonych z udziałem pacjentów chorych na nowotwór płuca.

Jako przykład wykorzystania surogatowych punktów końcowych w kluczowych badaniach III fazy autorzy wskazują KEYNOTE024 i Lux-Lung 3, gdzie pierwszorzędowym punktem końcowym był PFS. Zarówno EMA, jak i FDA podjęło decyzję o dopuszczeniu do obrotu substancji gefinityb oraz erlotynib jako leczenie pierwszego rzutu u pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym EGFR+ NSCLC, na podstawie wyników uzyskanych w zakresie poprawy PFS. Ponadto ozymertynib stosowany u pacjentów z przerzutowym NSCLC, u których wstępuje mutacja w EGFR+ T790 i u których wystąpiła progresja choroby po zastosowaniu inhibitorów kinazy tyrozynowej EGFR został dopuszczony do obrotu na podstawie dwóch jednoramiennych, otwartych badań, w których ORR stanowił pierwszorzędowy punkt końcowy. Wśród terapii stosowanych w ALK-pozytywnym NSCLC FDA udzieliło przyspieszonego dopuszczenia do obrotu (*accelerated approval*) dla leków kryzotylinb, alektylinb, certynib w oparciu o wyniki dla ORR.

Podkreślić należy, że zgodnie z wytycznymi FDA w przypadku NSCLC, ORR można uznać za zastępczy punkt końcowy, co do którego istnieje uzasadnione prawdopodobieństwo, że będzie w stanie przewidzieć korzyść kliniczną, gdy efekt leczenia jest duży, a odpowiedź na leczenie jest trwała.

Przeprowadzony przez autorów publikacji Fiteni 2017 proces walidacji surogatowych punktów końcowych przebiegał zgodnie z metodologią Buyse. Autorzy ocenili odpowiedniość potencjalnych zastępczych punktów końcowych za pomocą dwóch ram walidacji: kryteriów Fleming oraz w oparciu o wytyczne Niemieckiego Instytutu Jakości i Skuteczności w Opiece Zdrowotnej (IQWiG).

Charakterystyka metodologii Buyse oraz skal Fleming i IQWiG znajduje się w aneksie dokumentu.

Kryterium siły dowodów wg walidacji IQWiG uwzględnia stopień korelacji zastępczych punktów końcowych oraz klinicznie istotnych punktów końcowych zgodnie z określonymi wcześniej wartościami progowymi (tj. wysoką korelacją, gdy dolna granica 95% CI dla $R \geq 0,85$; niską korelacją, gdy górna granica 95% CI dla $R \leq 0,7$; oraz średnią korelacją, gdy wartość R znajdowała się pomiędzy tymi przedziałami). Na podstawie dwóch analizowanych aspektów (siła dowodów, wiarygodność) można wnioskować o wpływie zastępczego punktu końcowego na istotny klinicznie punkt końcowy i nadać mu rangę dowodu, wskazania, przesłanki lub braku dowodu.

Przedstawiona przez Fleming 2005 skala uwzględnia 4 poziomy istotności dowodów: poziom 1: rzeczywisty pomiar skuteczności klinicznej w zakresie zastępczych oraz surogatowych punktów końcowych; poziom 2: zwalidowany surogat (dla specyficznej choroby i typu zastosowanej interwencji); poziom 3: niezwalidowany zastępczy punkt końcowy, czynnik predykcyjny (rozpatrywany w odniesieniu do specyficznej choroby i typu zastosowanej interwencji); poziom 4: korelacja, która jest miarą aktywności biologicznej, ale nie została ustalona na wyższym poziomie.

Autorzy pracy Fiteni 2017 zidentyfikowali badania w całym przekroju jednostki chorobowej (uwzględniając rodzaje, linie leczenia oraz stopień zaawansowania choroby): SCLC, operacyjny i miejscowo zaawansowany NSCLC, zaawansowany NSCLC leczony EGFR inhibitorem kinazy tyrozynowej, 1. linia chemioterapii – NSCLC, chemioterapia

podtrzymująca – zaawansowany NSCLC, 2. i 3. linia chemioterapii – zaawansowany NSCLC, inne badania prowadzone w zaawansowanym NSCLC.

Szczegółowy proces walidacji surogatowych punktów końcowych stosowanych w badaniach prowadzonych w raku płuca został przedstawiony w Tabeli 104. Walidacja została przeprowadzona zgodnie z hierarchią IQWiG oraz Fleming.

W metaanalizie Forester 2011, uwzględniającej 9 badań pierwszej linii terapii SCLC, wykazano związek statusu PFS w 4 miesiącu z OS (HR = 0,42, 95% CI: 0,35; 0,51) – analiza pojedynczych wyników pacjenta (ang. patient-level). Na poziomie badań korelacja między PFS i OS wyniosła 0,79 (najmniejszy kwadrat $R^2=0,79$). Badanie (zgodnie z kryteriami IQWiG) wskazuje na zależność OS od PFS. PFS dla OS stanowi poziom 3 wiarygodności zgodnie z hierarchią Fleming. Wyniki badania Imai 2015, stanowiącego retrospektywną analizę pacjentów leczonych cisplatyną i irynotekaniem nie potwierdziły wpływu surogatowych punktów końcowych na OS.

Badania dotyczące zastosowania terapii u pacjentów z NSCLC podzielone zostały ze względu na stopień zaawansowania i linię leczenia.

Publikacja Mauguen 2013 stanowi analizę wyników (individual patient's data, metaanaliza) badań klinicznych przeprowadzonych z udziałem pacjentów z operacyjnym i miejscowo zaawansowanym NSCLC (operacyjny NSCLC - leczenie adjuwantowe oraz miejscowo zaawansowany NSCLC - radioterapia). Wyniki pracy wskazują na **wysoki związek pomiędzy poprawą w zakresie DFS i PFS a wynikiem OS**. W badaniach z użyciem chemioterapii adjuwantowej korelacja między DFS a OS wyniosła 0,83 na poziomie indywidualnym (95%CI: 0,83; 0,83) i 0,92 na poziomie badania (95%CI: 0,88; 0,95). W badaniach przeprowadzonych z udziałem pacjentów z miejscowo zaawansowaną chorobą, korelacja pomiędzy PFS i OS wyniosła od 0,77 do 0,85 (zakres, w zależności od ocenianego schematu leczenia) na poziomie indywidualnym i od 0,89 do 0,97 (zakres) na poziomie badania. **Wyniki stanowią "dowód" walidacji zastępczych punktów końcowych - PFS i DFS dla OS zgodnie z ramami IQWiG. Zgodnie z hierarchią Fleminga, zależność OS od PFS i DFS klasyfikuje się na poziomie 2, co oznacza, że ww. punkty końcowe należy**

TABELA 104. WALIDACJA SUROGATOWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH NA OS W RAKU PŁUC, FITENI 2017

Autor	Charakterystyka badania	Punkt końcowy	Hierarchia zgodnie z IQWiG			Hierarchia zgodnie z Fleming
			Wiarygodność	Korelacja (siła)	Konkluzja	
SCLC						
Forester 2011	IPD, metaanaliza wyników 870 pacjentów; 6 badań jednoramiennych (274), 3 badania RCT (596 pacjentów)	PFS	Ograniczona	Średnia	Wskazanie	Poziom 3
		Najlepsza odpowiedź (BOR)	Ograniczona	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		Odpowiedź całkowita	Ograniczona	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		Potwierdzona odpowiedź	Ograniczona	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
Imai 2015	Badanie retrospektywne – 49 pacjentów	PFS	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		PPS	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		Zmniejszenie guza	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Operacyjny i miejscowo zaawansowany NSCLC						
Mauguen 2013	IPD, metaanaliza wyników 15 071 pacjentów; 60 badań RCT	DFS	Wysoka	Wysoka	Dowód	Poziom 2
		PFS	Wysoka	Wysoka	Dowód	Poziom 2
Zaawansowany NSCLC leczony EGFR TKI						
Tsujino 2009	Zagregowane dane; metaanaliza 24 badań II fazy; 4 badań III fazy; 6 171 pacjentów	Odsetek odpowiedzi (ORR)	Umiarkowana	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		DCR	Umiarkowana	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Li 2012	Zagregowane dane; metaanaliza 48 badań II fazy; 12 badań III fazy; 9 903 pacjentów	Odsetek odpowiedzi (ORR)	Umiarkowana	Średnia	Brak dowodu	Poziom 4
		DCR	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		PFS	Umiarkowana	Średnia	Brak dowodu	Poziom 4
Yoshino 2014	Badanie retrospektywne: 35 pacjentów	PFS	Niska	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		DFS	Niska	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		Zmniejszenie guza	Niska	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
1. linia chemioterapii – zaawansowany NSCLC						
Hotta 2009	Zagregowane dane; metaanaliza 54 badań III fazy; 23 457 pacjentów	TTP	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
Hotta 2011	Zagregowane dane; metaanaliza 70 badań III fazy; 38 721 pacjentów	SPP	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		PFS	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
Hayashi 2012	Zagregowane dane; metaanaliza 69 badań; 37 987 pacjentów	PPS	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		PFS	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
Laporte 2013	IPD, metaanaliza wyników 2 331 pacjentów; 5 badań randomizowanych	PFS	Wysoka	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
Imai 201	Badanie retrospektywne – 50 pacjentów	PFS	Niska	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		PPS	Niska	Niska	Brak dowodu	Poziom 4

TABELA 104. C.D.

Autor	Charakterystyka badania	Punkt końcowy	Hierarchia zgodnie z IQWiG			Hierarchia zgodnie z Fleming
			Wiarygodność	Korelacja (siła)	Konkluzja	
Chemioterapia podtrzymująca – zaawansowany NSCLC						
Petrelli 2013	Zagregowane dane; metaanaliza 10 badań III fazy; 4 176 pacjentów	PFS	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		PPS	Umiarkowana	Średnia	Brak dowodu	Poziom 4
2. i 3. linia chemioterapii – zaawansowany NSCLC						
Hayashi 2013	Zagregowane dane; metaanaliza 18 badań III fazy; 11 310 pacjentów	PFS	Umiarkowana	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		PPS	Umiarkowana	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Imai 2014	Retrospektywne badanie 39 pacjentów	PFS	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		PPS	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Inne badania prowadzone w zaawansowanym NSCLC						
Sekine 1999	Zagregowane dane; metaanaliza 12 badań II fazy	ORR	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		Progresja choroby (PD)	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Johnson 2006	Zagregowane dane; metaanaliza 191 badań RCT	Odpowiedź na leczenie	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		TTP	Niska	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Mandrekar 2010	IPD, metaanaliza wyników 284 pacjentów; 4 badania II fazy	PFS w 12 tygodniu	Umiarkowana	NA	Brak dowodu	Poziom 4
		FFS w 12 tygodniu	Umiarkowana	NA	Brak dowodu	Poziom 4
Blumenthal 2015	Zagregowane dane; metaanaliza 14 badań III fazy; 12 567 pacjentów	PFS	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4
		ORR	Umiarkowana	Niska	Brak dowodu	Poziom 4

IPD - dane dla poszczególnych pacjentów (ang. , individual-patient data); SCLC – drobnokomórkowy rak płuca; NSCLC – niedrobnokomórkowy rak płuca; PFS – czas wolny od progresji choroby lub zgonu; PPS – czas przeżycia po progresji choroby (ang. post progression survival); DFS – czas wolny od choroby; SPP - survival post progression; FFS - failure-free survival

uznać za zwalidowane surogaty (dla określonego wskazania klinicznego i typu zastosowanej interwencji).

Żaden spośród analizowanych zastępczych punktów końcowych stosowanych w leczeniu inhibitorami kinazy EGFR zaawansowanej postaci raka płuca nie został uznany za zwalidowany zastępczy punkt końcowy.

Spośród 4 metaanaliz zawierających zagregowane dane jednej metaanalizy uwzględniającej dane poszczególnych pacjentów poddanych chemioterapii w pierwszej linii leczenia NSCLC oraz jednego badania retrospektywnego, w żadnej z publikacji nie wykazano dowodów na związek pomiędzy surogatowymi punktami końcowymi a OS. Wyniki korelacji dla badania Laporte 2013 przedstawiały się następująco: PFS, a OS 0,59 (95% CI: 0,58; 0,61) na

poziomie wyników pacjentów i 0,62 (95% CI; 0,52; 0,72) na poziomie badania.

Również metaanaliza Petrelli 2013 dotycząca stosowania chemioterapii podtrzymującej wykazała brak związku pomiędzy rozpatrywanymi surogatowymi punktami końcowymi (PFS, PPS) a OS.

Wśród chemioterapii stosowanej w 2. i 3. linii leczenia, badanie Hayashi 2013 wskazało na umiarkowaną wiarygodność wyników dla PFS i PPS, niemniej jednak nie potwierdzono istnienia korelacji pomiędzy zastępczymi punktami końcowymi, a OS (IQWiG). Zgodnie z hierarchią Fleminga PFS i PPS otrzymały 4 stopień.

W badaniu Roviello 2017, będącym przeglądem systematycznym randomizowanych badań klinicznych, przedstawiono analizę publikacji oceniających rolę wskaźnika ORR jako potencjalnego surogatu dla wskaźników OS oraz PFS wśród pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów punktów kontrolnych układu immunologicznego.

W wyniku przeglądu Roviello 2017 zidentyfikowano 910 cytowań. Do analizy włączono 17 badań. Analiza obejmowała łącznie 8 994 pacjentów. Pięć, spośród włączonych badań dotyczyło NSCLC, cztery czerniaka, trzy SCLC, jeden raka nerek, jeden raka gruczołu krokowego, jeden nowotworu głowy i szyi. Substancjami poddawanyymi ocenie były: ipilimumab, niwolumab i pembrolizumab.

Dla wszystkich analizowanych wskazań, w celu oszacowania związku pomiędzy ORR i OS, a ORR i PFS, użyto równania regresji logarytmicznej. Wykazano niską korelację pomiędzy wskaźnikami OS a ORR ($R^2=0,47$, 95% CI: 0,03; 0,77, $p=0,001$). Co oznacza, że w 47% wynik w zakresie OS można wytłumaczyć poprzez wynik wskaźnika ORR. Wartość R^2 dla korelacji PFS i ORR wynosiła 32% ($R^2=0,32$, 95% CI: 0,02; 0,76, $p=0,01$).

Z uwagi na fakt, że badania prowadzone w populacji NSCLC stanowiły największą grupę spośród badań włączonych do przeglądu, przeprowadzono dla nich pogłębioną analizę. Wskaźnik regresji liniowej we wskazaniu NSCLC wskazał na niski związek pomiędzy ORR a OS ($R^2=0,0007$, 95% CI: 0,09; 0,91, $p=0,94$), a także pomiędzy ORR a PFS ($R^2=0,42$, 95% CI: 0,003; 0,85, $p=0,06$).

Do analizy włączono również subpopulacje charakteryzujące się różnymi mechanizmami działania leku – CTLA-4 (ipilimumab) oraz grupa leków antyPD-1/PD-L1 (niwolumab, pembrolizumab). Wskaźniki R^2 w grupie CTLA-4 dla korelacji ORR i OS został oceniony jako niski. Korelacja ORR i PFS została sklasyfikowana jako umiarkowana ($R^2=0,67$, 95% CI: 0,02; 1,00, $p=0,05$). **W 67% przypadków wynik PFS można wytłumaczyć wynikiem ORR.** W przypadku stosowania inhibitorów ANTY PD-1 (nivolumab, pembrolizumab) związek pomiędzy ORR, a OS określono jako niski ($R^2=0,18$, 95% CI: 0,00; 0,97, $p=0,17$) podobną zależność odnotować można pomiędzy ORR, a PFS ($R^2=0,25$, 95% CI: 0,02; 0,17, $p=0,08$).

Szczegółowe wartości analizowanych punktów końcowych przedstawione zostały w Tabeli 104

Analizując powyższe wyniki należy mieć na uwadze, że włączone do analizy badania nie stanowiły jednorodnej grupy, zarówno ze względu na rodzaj guza, zastosowaną terapię, jak i okres obserwacji. Wyniki przeprowadzonej meta-regresji mogą wspierać podejście, uznające ORR za zwalidowany zastępczy punkt końcowy tylko dla wyselekcjonowanej grupy pacjentów.

Jak zauważają autorzy, wciąż brakuje odpowiedniego biomarkera predykcyjnego dla odpowiedzi. Jak dotychczas najbardziej interesującym markerem identyfikującym potencjalną odpowiedź w odniesieniu do nowych terapii wydaje się być poziom ekspresji PD-L1.

Celem przeglądu systematycznego Hashim 2018 była ocena PFS i ORR, jako zastępczych punktów końcowych dla OS w badaniach z udziałem pacjentów z zaawansowanym NSCLC, przyjmujących terapię drugiej lub kolejnej linii. Oceniono również wpływ przejścia pacjentów z ramienia kontrolnego do ramienia badanego (*crossover*) oraz niezbalansowanego leczenia po progresji (ang. *unbalanced postprogression treatments*) na punkty surogatowe.

Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych – EMBASE oraz PubMed. Zależność między różnicą bezwzględną (ang. *absolute difference*) w ORR, medianą PFS (mPFS) a różnicą bezwzględną mediany OS (mOS) została oceniona za pomocą współczynnika korelacji R oraz za pomocą modelu regresji liniowej. Analiza była powtarzana z wykorzystaniem różnicy bezwzględnej w ORR (%) lub hazardu względnego (ang. *hazard ratio, HR*) w przypadku PFS i OS. Dla HR dokonano przekształcenia logarytmicznego. Zrezygnowano z planowanej analizy łącznej dla wszystkich badań (z uwagi na możliwe niedoszacowanie korzyści w zakresie OS wśród badań, w których możliwe było przechodzenie pomiędzy ramionami badania). Ostatecznie analizę zastępczych punktów końcowych przeprowadzono zgodnie z Tabelą 105.

W przypadkach, w których znaczenie zastępczego punktu końcowego uznaje się za "niejasne" zgodnie z wytycznymi IQWiG, w celu interpretacji wpływu leczenia na zastępczy punkt końcowy zaleca się oszacowanie

TABELA 4. BADANIA WŁĄCZONE DO ANALIZY WRAZ Z WARTOŚCIAMI MEDIANY DLA BADANYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH I WSKAŹNIKA ODPOWIEDZI OBIEKTYWNEJ. ROVIELLO 2017*

Autor	Ramiona badania		Stosowane terapie	Mediana OS		Mediana PFS		ORR	
	eks	kont		eks	kont	eks	kont	eks	kont
NSCLC									
Borghaei et al. 2015	292	290	NIV vs DOC	12,2 (9,7; 15,0)	9,4 (8,1; 10,7)	2,3 (2,2; 3,3)	4,2 (3,5; 4,9)	19 (15; 24)	12 (9; 17)
	135	137		9,2 (7,3; 13,3)	6,0 (5,1; 7,3)	3,5 (2,1; 4,9)	2,8 (2,1; 3,5)	20 (14; 28)	9 (5; 15)
Herbs et al. 2016	344	343	PEM vs DOC	10,4 (9,4; 11,9)	8,5 (7,5; 9,8)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (3,1; 4,2)	18	9
	346	343		12,7 (10,0; 7,3)	8,5 (7,5; 9,8)	3,9 (3,1; 4,1)	4,0 (3,1; 4,2)	18	9
Langer et al. 2016	60	63	PEM+CHT vs CHT	NR	NR	NR	NR	55 (42; 68)	29 (18; 41)
Lynch et al. 2012	68	66	IPI+CHT vs CHT	12,22 (9,26; 14,39)	8,28 (6,80; 12,39)	5,68 (4,76; 7,79)	4,63 (4,14; 5,52)	21 (13; 33)	14 (6; 24)
Lynch et al. 2012 (2)	70	66	IPI+CHT vs CHT	9,69 (7,59; 12,48)	8,28 (6,80; 12,39)	5,52 (4,17; 6,74)	4,63 (4,14; 5,52)	21 (13; 33)	14 (6; 24)
Reck et al. 2016 NEJM	154	151	PEM vs CHT	NR	NR	10,3 (6,7-me)	6,0 (4,2; 6,2)	44,8 (38,6; 53,0)	27,8 (20,8; 35,7)
Rittmeyer et al. 2017	425	425	ATE	13,8 (11,8; 15)	9,6 (8,6; 11,2)	2,8 (2,6; 3,0)	4,0 (3,3-4,2)	14	13
SCLC									
Reck et al. 2013	70	66	IPI+CHT vs CHT	9,13 (6,67; 12,98)	9,92 (8,64; 11,73)	3,89 (2,89; 5,85)	5,19 (4,40; 5,59)	33 (19; 49)	49 (34; 64)
Reck et al. 2013 (2)	42	45	IPI+CHT vs CHT	12,94 (7,89; 16,46)	9,92 (8,64; 11,73)	5,22 (4,14; 6,57)	5,19 (4,40; 5,59)	57 (41; 72)	49 (34; 64)
Reck et al. 2016	478	476	IPI+CHT vs PLB+CHT	11,0 (10,5; 11,3)	10,9 (10,0; 11,5)	4,6 (4,5; 5,0)	4,4 (4,4; 4,6)	62 (58; 67)	62 (58; 67)

esk-grupa eksperymentalna, kont-grupa kontrolna

*w tabeli uwzględniono wyłącznie badania dotyczące raka płuca

TABELA 105. METODOLOGIA ANALIZY ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH - HASHIM 2018

Zakres analizowanych badań	Charakterystyka włączonych badań
Zakres danych A	wszystkie badania III fazy
Zakres danych B	badania III fazy z wyłączeniem tych zakładających możliwość crossover zgodnie z protokołem
Zakres danych C	badania III fazy z wyłączeniem badań z crossover zarówno zgodnym z protokołem (<i>per protocol</i>), jak i poza protokołem (<i>off-protocol</i>)
Zakres danych D	badania III fazy z wyłączeniem badań z crossover, oraz tych, w których prowadzone było niezbalansowane leczenie po progresji, lub badań niezawierających informacji nt. rodzaju zastosowanego leczenia po progresji

minimalnego efektu leczenia (ang. *surrogate threshold effect*, STE). STE wyznacza statystycznie istotną zdolność do prognozowania wyników OS na podstawie wyników zastępczych punktów końcowych. [22]

Spośród zidentyfikowanych publikacji po weryfikacji pełnych tekstów, 146 badań spełniło kryteria włączenia oraz zostało włączone do pierwotnej analizy. W 140 badaniach, obejmujących 41 725 pacjentów, raportowano zarówno ORR jak i OS. Współczynnik korelacji między Δ ORR (różnica wyników ORR pomiędzy ramionami badania) i Δ OS (różnica wyników OS pomiędzy ramionami badania) wyniósł 0,181 (95% CI: 0,016; 0,337), zatem korelację wyników ORR względem OS ocenić należy jako słabą. **Jedynie w przypadku zakresu danych D (badania III fazy z wyłączeniem badań z crossover, niezbalansowanym leczeniem po progresji lub brakiem informacji nt. leczenia po progresji), korelacja wyników Δ ORR i Δ OS należy uznać za silną (R=0,528; 95% CI: 0,081; 0,798). STE dla tego zakresu danych wynosi 41,01. Oznacza to, że 41% różnica wyników ORR (ramię badane vs ramię kontrolne) prawdopodobnie przedkładać się będzie na istotną statystycznie różnicę**

[22] Aby obliczyć STE, wykreśla się linię regresji na podstawie regresji liniowej oraz 95% przedziału ufności. Wartość na osi x, efekt leczenia (surogatowego punktu końcowego) przy którym dolna granica przedziału predykcji (górną granicą w przypadku względnego efektu leczenia) spotyka się z punktem odpowiadającym 0 na osi y (efekt zerowy na prawdziwy punkt końcowy) to STE

w zakresie OS. Dla pozostałych zakresów danych korelacja wyników była umiarkowana lub niska i nie było możliwe określenie poziomu STE.

W 76 badaniach (30 570 pacjentów) raportowano zarówno wartości ORR, jak i OS-HR w obydwu ramionach leczenia. Korelacja współczynników pomiędzy Δ ORR a logarytmem (OS-HR) wyniosła 0,172 (95% CI: 0,000; 0,383). Korelację pomiędzy parametrami należy uznać za bardzo słabą. **Jedynie w przypadku zakresu danych C (badania III fazy z wyłączeniem badań z crossover zarówno zgodnymi z protokołem, jak i poza protokołem (off-protocol)) korelacja przekroczyła wartość 0,5, w związku z czym należy ocenić ją jako silną (R=0,521 (95% CI: 0,175; 0,752)).** STE dla Δ ORR i log OS-HR wyniosło 54,86, co oznacza że różnica na poziomie 54,9% w zakresie ORR wiązać się może z istotną statystycznie zmianą w zakresie logOS-HR. Dla pozostałych zakresów danych korelacja wyników była umiarkowana lub niska i nie było możliwe określenie poziomu STE.

W 114 badaniach (35 729 pacjentów) zaraportowano wartości mPFS i mOS w obydwu ramionach badaniach. Korelacja współczynników Δ PFS i Δ OS w ujęciu łącznym wyniosła 0,254 (95% CI: 0,074; 0,418) – słaba korelacja. **Dla zakresu C (R =0,741 (95% CI: 0,520; 0,869)) oraz D (R=0,778 (95 % CI: 0,475; 0,916)) korelacja rozpatrywanych współczynników była silna. Dla zakresu C, STE został wyznaczony na poziomie Δ mPFS=3,74, natomiast dla zakresu D 4,15 mies.**

W przypadku 73 badań (29 907 pacjentów) raportowano zarówno PFS-HR, jak i OS-HR. Współczynnik korelacji pomiędzy log(PFS-HR) i log(OS-HR) wyniósł 0,402 (95 %CI: 0,190; 0,579) – umiarkowany poziom korelacji. **Współczynniki korelacji dla zakresu C oraz zakresu D wyniosł odpowiednio: R=0,694 (95% CI: 0,412; 0,855) dla C oraz R=0,698 (95% CI: 0,326; 0,882) w związku z czym korelację należy ocenić jako silną. W zakresach danych C i D, górny limit współczynnika korelacji był wyższy niż 0,7, dlatego też STE został oszacowany na 0,24 i 0,22 dla PFS-HR.**

Szczegółowe wyniki korelacji przedstawione zostały w Tabeli 106.

Wyniki badań, w których doszło do przejścia pacjentów pomiędzy ramionami badania (crossover) jak również te, w których prowadzone było niezbalansowane leczenie po wystąpieniu progresji choroby mogą być obciążone niepewnością w zakresie wykazania związku pomiędzy analizowanymi zastępczymi punktami końcowymi (ORR/PFS), a OS.

Poprawa statusu walidacji ORR i PFS jako punktu surogatowego dla OS może pozwolić na bardziej wiarygodne oszacowanie wyników badań. Uzyskane w badaniu Hashim 2018 wyniki wskazują, że zgodnie z zaproponowanymi przez IQWiG kryteriami, wiarygodność ORR oraz PFS jako zwalidowanego surogatowego punktu końcowego powinna zostać uznana, jako „niejasna”. Analiza uwzględniająca jednak specyficzny zakres badań, przeprowadzona w oparciu o kalkulację STE dostarcza informacji nt. zdolności wnioskowania o znaczeniu OS na podstawie wyników PFS i ORR. W przypadku badań wykluczających crossover oraz uwzględniającej brak zbilansowanej terapii po progresji (zakres danych D), spodziewa się, że poprawa parametru ORR o 44% lub mediany PFS o 4,3 miesiąca przekładać się będzie na istotną statystycznie poprawę w zakresie OS.

Autorzy zauważają, że potrzebne są dalsze badania, prowadzone z udziałem dużej grupy pacjentów, które mogłyby pozwolić na jednoznacznie określenie zdolności prognostycznych tych punktów końcowych w odniesieniu do korzyści w OS. Publikacja ta, jako pierwsza uwzględniająca możliwe ograniczenia wynikające z crossover oraz zastosowanego leczenia po progresji choroby.

W metaanalizie Khan 2018 przeprowadzono analizę porównawczą leczenia NSCLC z wykorzystaniem inhibitorów punktów kontrolnych oraz chemoterapii. Do analizy włączono 7 randomizowanych badań klinicznych, w których wzięło udział 3 867 uczestników z zaawansowanym NSCLC. W badaniach pacjenci otrzymywali leczenie z udziałem inhibitorów anty-PD1/PD-L1 (ramię badane) lub chemoterapię (ramię kontrolne).

Leczenie anty-PD-1/PD-L1 charakteryzowało się wyższym średnim przeżyciem w porównaniu z chemioterapeutykami. Skumulowany wskaźnik HR dla 7 analizowanych badań wyniósł (HR=0,72, 95% CI: 0,63; 0,82, p<0,0001).

[21] Aby obliczyć STE, wykreśla się linię regresji na podstawie regresji liniowej oraz 95% przedziału ufności. Wartość na osi x, efekt leczenia (surogatowego punktu końcowego) przy którym dolna granica przedziału predykcji (górna granica w przypadku względnego efektu leczenia) spotyka się z punktem odpowiadającym 0 na osi y (efekt zerowy na prawdziwy punkt końcowy) to STE

TABELA 106. WARTOŚCI WSKAŹNIKA ODPOWIEDZI OBIEKTYWNEJ (ORR), MEDIANY PFS ORAZ WSPÓŁCZYNNIKA RYZYKA DLA PFS W BADANIU DLA WŁAŚCIWYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH, HASHIM 2018

Zmienna niezależna	Zmienna zależna	Zakres danych	Liczba badań	Liczba pacjentów	Współczynnik zależności	95 % przedział ufności		Surogaty efekt progowy
						dolny limit	górny limit	
ORR(%)	OS, MEDIANA	Wszystkie badania	140	41 725	0,181	0,016	0,337	NA
		Zakres danych A	59	32 348	0,131	0,000	0,337	NA
		Zakres danych B	54	30 654	0,361	0,103	0,375	NA
		Zakres danych C	38	22 574	0,445	0,146	0,573	NA
		Zakres danych D	18	13 349	0,528	0,081	0,669	41,01*
	OS-HR	Wszystkie badania	76	30 570	0,172	0,000	0,383	NA
		Zakres danych A	44	26 549	0,374	0,086	0,604	NA
		Zakres danych B	41	25 534	0,399	0,104	0,629	NA
		Zakres danych C	27	18 854	0,521	0,175	0,752	54,86*
		Zakres danych D	17	13 194	0,164	0,000	0,597	NA
PFS, MEDIANA	OS, MEDIANA	Wszystkie badania	114	35 729	0,254	0,074	0,418	NA
		Zakres danych A	50	27 579	0,260	0,000	0,502	NA
		Zakres danych B	45	25 885	0,438	0,166	0,649	NA
		Zakres danych C	30	18 634	0,741	0,520	0,869	3,74^
		Zakres danych D	17	13 194	0,778	0,475	0,916	4,15^
PFS-HR	OS-HR	Wszystkie badania	73	29 907	0,402	0,190	0,579	NA
		Zakres danych A	42	25 386	0,463	0,185	0,672	NA
		Zakres danych B	39	24 371	0,461	0,170	0,678	NA
		Zakres danych C	25	17 691	0,694	0,412	0,855	0,24+
		Zakres danych D	17	13 194	0,698	0,326	0,882	0,22+

* ΔORR (%); ^ ΔPFS w miesiącach mediany; + PFS-HR,

Wskaźnik heterogeniczności wskazywał na istotną różnicę pomiędzy badaniami (P=0,01; I2=60%). Odpowiednio wynik skumulowanego HR PFS wyniósł (HR=0,83, 95% CI: 0,72; 0,97, p<0,02). Analiza charakteryzowała się wysokim wskaźnikiem heterogeniczności (P=0,0001; I2=77%).

W badaniu Khan 2018 przeprowadzono analizę korelacji poziomu ekspresji genu PD-L1 i efektu leczenia mierzonego za pomocą parametrów OS oraz PFS. Uwzględniono następujących poziomy odcięcia: <1% i ≥1%, <5% i ≥5%, <10% i ≥10% i <50% i ≥50%.

W badaniu wykazano przewagę w zakresie OS dla terapii anty-PD-1/PDL1 wśród pacjentów z ekspresją genu PD-L1 <1% (HR=0,78, 95% CI: 0,65; 0,94), ≥1% (HR=0,71, 95% CI: 0,60; 0,84), ≥5% (HR=0,63, 95% CI: 0,44; 0,89), ≥10% (HR=0,44, 95% CI: 0,32; 0,59), <50% (HR=0,70, 95% CI: 0,59; 0,83) i ≥50% (HR=0,58, 95% CI: 0,44; 0,76). W przypadku ekspresji genu PDL1 na poziomie <5% i <10%, wyniki HR nie były istotne statystycznie.

Wyniki HR PFS dla trzech punktów odcięcia były istotne statystycznie i wyniosły odpowiednio: ≥1% (HR=0,85, 95% CI: 0,58; 1,00), ≥10% (HR=0,55, 95% CI: 0,42; 0,72) i ≥50% (HR: 0,62, 95% CI: 0,44; 0,86). Dla pozostałych punktów odcięcia wyniki nie były istotne statystycznie.

Skumulowany iloraz szans (OR) porównujący częstość występowania odpowiedzi na leczenie (ORR) w grupie pacjentów stosujących leczenie z użyciem inhibitorów immunologicznego punktu kontrolnego i chemoterapii był istotny statystycznie i wyniósł OR=1,52 (95% CI: 1,08; 2,14, p<0,02). Poziom heterogeniczności włączonych do analizy badań określono jako wysoki (p=0,0002, I2=75%). Podkreślić należy, że wyniki w zakresie OR ORR były istotne statystycznie dla leczenia z użyciem pembrolizumabu w porównaniu z chemioterapią (OR=2,18, 95% CI: 1,67; 2,85, p<0,00001), podczas gdy metaanaliza uwzględniająca badania dla niwolumabu i atezolizumabu nie wskazywała na istotne statystycznie różnice w porównaniu do chemioterapii.

W badaniu Khan 2018 przeanalizowano również wyniki OS oraz PFS stratyfikując włączoną do badań populację ze względu na: wiek, płeć, ECOG, histologiczny typ nowotworu, status palenia, EGFR, KRAS, występowanie przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego. [404] Wyniki dla poszczególnych subpopulacji przedstawiono w Tabeli 107.

Jako czynniki związane z poprawą w zakresie OS wymienić należy: status ECOG = 1 (HR=0,76, 95% CI: 0,62; 0,93, p=0,007), płaskonabłonkowy typ nowotworu (HR=0,76, 95%CI: 0,63; 0,92, p=0,005), palenie tytoniu (HR=0,76, 95% CI: 0,63; 0,92, p=0,005), dziki typ EGFR (HR=0,67, 95% CI: 0,60; 0,76, p<0,00001), zmutowany KRAS (HR=0,60, 95% CI: 0,39; 0,93, p=0,02) oraz brak przerzutów do OUN (HR=0,71, 95% CI: 0,63; 0,80, p<0,00001).

Jako czynniki związane z poprawą w zakresie PFS wymienić należy: płeć męską (HR=0,72, 95% CI: 0,55; 0,93, p=0,01), status ECOG = 1 (HR = 0,79, 95% CI: 0,63; 0,99, p=0,04), brak przerzutów do OUN (HR=0,68, 95% CI: 0,47; 0,97, p = 0,03).

Podkreślić należy, że NSCLC stanowi najczęstszą spośród wszystkich nowotworów przyczynę przerzutów do mózgu. W związku z powyższym coraz częściej w badaniach klinicznych prowadzonych we wskazaniu NSCLC jedną z miar korzyści zdrowotnych jest ocena parametrów zorientowanych na ocenę odpowiedzi wewnątrzczaszkowej (IDCR, ICBR, DOIR), oraz punkty końcowe dotyczące przerzutów do OUN, np. ocena PFS w odniesieniu do OUN. (clinicaltrials.gov)

Należy również dodać, że pacjenci NSCLC, u których już wystąpiły przerzuty do OUN stanowią grupę obciążoną dużym ryzykiem, dlatego też często wykluczani są z randomizowanych badań, chyba że zmiany przebiegają bezobjawowo, były wcześniej leczone i dobrze udokumentowane przed rozpoczęciem rekrutacji.

Ze względu na specyfikę pacjentów, u których występują przerzuty do OUN istnieje potrzeba dyskusji nt. zasadności oceny skuteczności nowych terapii na podstawie ww. punktów końcowych podczas wspierania decyzji o dopuszczeniu do obrotu.

TABELA 107. WYNIKI W ZAKRESIE OS I PFS NA PODSTAWIE BADANIA KHAN 2018

Cecha	OS HR (95% CI), p	PFS HR (95% CI), p
Wiek	0,76 (0,65; 0,89), p=0,005	0,84 (0,71; 0,99), p=0,04
<65	0,76 (0,61; 0,95), p=0,01	0,83 (0,67; 1,01), p=0,07
≥ 65	0,71 (0,56; 0,91), p=0,006	0,78 (0,57; 1,09), p=0,14
>75	1,23 (0,61; 2,48), p=0,56	1,25 (0,70; 2,22), p=0,45
Płeć	0,75 (0,66; 0,84), p<0,00001	0,83 (0,69; 1,00), p=0,05
M	0,74 (0,63; 0,87), p=0,0002	0,72 (0,55; 0,93), p=0,01
F	0,76 (0,62; 0,93), p=0,009	1,02 (0,84; 1,23), p=0,88
Status ECOG	0,78 (0,68; 0,91), p=0,001	0,87 (0,70; 1,09), p=0,23
0	0,81 (0,64; 1,04), p=0,10	0,97 (0,64; 1,49), p=0,90
1	0,76 (0,62; 0,93) p=0,007	0,79 (0,63; 0,99), p=0,04
Typ histologiczny nowotworu	0,78 (0,66; 0,90), p=0,001	0,79 (0,59; 1,05), p=0,10
Płaskonabłonkowy	0,76 (0,63; 0,92), p=0,005	0,70 (0,45; 1,07), p=0,10
Niepłaskonabłonkowy	0,78 (0,60; 1,03), p=1,03	0,86 (0,57; 1,31), p=0,48
Historia palenia tytoniu	0,78 (0,67; 0,90), p=0,0009	0,94 (0,68; 1,30), p=0,70
Obecne	0,76 (0,63; 0,92), p=0,005	0,75 (0,54; 1,03), p=0,07
Nigdy	0,83 (0,64; 1,08), p=0,16	1,68 (1,07; 2,31), p=0,02
Status EGFR	0,72 (0,65; 0,81), p<0,00001	0,89 (0,78; 1,01), p=0,07
Zmutowany	1,14 (0,85; 1,53), p=0,38	1,57 (1,07; 2,31), p=0,02
Typ dziki	0,67 (0,60; 0,76), p<0,00001	0,83 (0,73; 0,95), p=0,007
Status KRAS	0,80 (0,64; 1,00), p=0,05	1,24 (0,90; 1,71), p=0,19
Zmutowany	0,60 (0,39; 0,93), p=0,02	0,82(0,47; 1,43), p=0,48
Typ dziki	0,89 (0,68; 1,17), p=0,40	1,52 (1,03; 2,25), p=0,04
Przerzuty do OUN	0,71 (0,62; 0,81), p<0,00001	0,69 (0,52; 0,91),p=0,009
Tak	0,75 (0,40; 1,43), p=0,39	0,74 (0,46; 1,18), p=0,21
Nie	0,71 (0,63; 0,80), p<0,00001	0,68 (0,47; 0,97), p=0,03

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Rak płuca należy do najczęściej występujących nowotworów w Polsce. Choruje na niego 36,5/100 000 Polaków. NSCLC stanowi ok. 85% nowotworów płuca.
2. Odnaleziono 3 966 badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu rak płuca w latach 2010-2018. Obserwuje się systematyczny wzrost liczby prowadzonych badań w rozpatrywanym wskazaniu. (clinicaltrials.gov)
3. Najczęściej raportowanym punktem końcowym jest PFS (podczas analizowanego okresu czasu średnio 42,4% badań). Niemal równie często raportowany jest OS (średnio 41% badań). Średnio niemal 1/4 badań raportuje parametr ORR (25,5%). Wysokie wyniki odnotowano również w zakresie QoL – 15,9% i DOR – 13%. W odniesieniu do wszystkich ww. punktów końcowych odnotować można wzrost częstości ich raportowania. (clinicaltrials.gov)
4. Najczęściej wykorzystywanymi punktami końcowymi w grupie badań klinicznych prowadzonych wśród pacjentów z NSCLC jest PFS – 53,9% oraz OS – 50%. Odsetek odpowiedzi ogółem analizuje się w ok. 1/3 badań. Jakość życia oraz czas trwania odpowiedzi raportowane są w przypadku 15,7% badań, a wskaźnik DCR w ok. 15,2% badań. (clinicaltrials.gov)
5. Zgodnie z wytycznymi EMA, w przypadku pierwszych badań oceniających (ang. exploratory studies) nowe produkty lecznicze stosowane w NSCLC, ORR może być akceptowalnym punktem końcowym dla wczesnej oceny skuteczności terapii. (EMA)
6. OS pozostaje złotym standardem, jeżeli jednak istnieje prawdopodobieństwo, że schemat eksperymentalny będzie dobrze tolerowany, PFS może stanowić właściwy wskaźnik oceny skuteczności leczenia, w szczególności, jeśli dostępne są również dane dla HRQoL/PRO. (EMA)
7. Wśród zastępczych punktów końcowych, które były podstawą dopuszczenia do obrotu we wskazaniu NSCLC wymienia się PFS oraz trwały ORR. (FDA)
8. W 1. linii terapii SCLC istnieje zależność pomiędzy wynikiem PFS, a OS (kryteria IQWiG). PFS dla OS stanowi poziom 3 wiarygodności zgodnie z hierarchią Fleminga. We wskazaniu operacyjny i miejscowo zaawansowany NSCLC wyniki stanowią "dowód" walidacji zastępczych punktów końcowych - PFS i DFS dla OS (IQWiG). Zgodnie z hierarchią Fleminga, zależność OS od PFS i DFS klasyfikuje się na poziomie 2, co oznacza że ww. punkty końcowe należy uznać za zwalidowany surogat (dla specyficznej choroby i typu zastosowanej interwencji). (Fiteni 2017)
9. W przypadkach, w których znaczenie zastępczego punktu końcowego uznaje się za "niejasne" zgodnie z wytycznymi IQWiG, w celu interpretacji wpływu leczenia na zastępczy punkt końcowy zaleca się oszacowanie minimalnego efektu leczenia (ang. *surrogate threshold effect*, STE). STE wyznacza statystycznie istotną zdolność do prognozowania wyników OS na podstawie wyników zastępczych punktów końcowych. (Hashim 2018)
10. Wyniki badań, w których doszło do przejścia pacjentów pomiędzy ramionami badania jak również te, w których prowadzone było niezbalansowane leczenie po wystąpieniu progresji choroby mogą być obciążone niepewnością w zakresie wykazania związku pomiędzy analizowanymi zastępczymi punktami końcowymi (ORR/PFS), a OS. (Hashim 2018)
11. W przypadku badań wykluczających crossover oraz uwzględniającej brak zbilansowanej terapii po progresji, spodziewa się, że poprawa parametru ORR o 44% lub mediany PFS o 4,3 miesiąca przekładać się będzie na istotną statystycznie poprawę w zakresie OS. (Hashim 2018)
12. Poziom ekspresji PD-L1 może wpływać na wyniki OS i PFS
Wykazano przewagę w zakresie OS dla terapii anty-PD-1/PDL1 wśród pacjentów z ekspresją genu PD-L1 na poziomie: <1%, ≥1%, ≥5%, ≥10%, <50% i ≥50%. W przypadku ekspresji genu PDL1 na poziomie <5% i <10%, wyniki HR nie były istotne statystycznie.
Wykazano przewagę w zakresie PFS dla terapii anty-PD-1/PDL1 wśród pacjentów z ekspresją genu PD-L1 na poziomie: ≥1%, ≥10% i ≥50%. Dla pozostałych punktów odcięcia wyniki nie były istotne statystycznie. (Khan 2018)

1. Key Statistics for Lung Cancer. About Non-Small Lung Cancer. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/non-small-cell-lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>.
2. Fruh M. et al., Small-cell lung cancer (SCLS): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology*, Volume 24, Issue suppl_6, 1 October 2013, Pages vi 99–vi105.
3. Jassem J., Biernat W., Drosik K. i in. Uaktualnione zalecenia dotyczące systemowego leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca i złośliwego międzybłoniaka opłucnej. Updated recommendations on systemic treatment of non-small cell lung cancer and malignant pleural mesothelioma. Przedrukowano za zgodą z: *Nowotwory Journal of Oncology* 2010, 60 (3): 258–270.
4. Krzakowski M., Jassem J., Nowotwory płuca i opłucnej oraz śródpiersia. Zalecenia postępowania diagnostyczno- terapeutycznego w nowotworach złośliwych., http://onkologia.zalecenia.med.pl/pdf/PTOK_2013_03_Nowotwory%20pluca%20i%20oplucnej.pdf.
5. Risk factors for Cancer. National Cancer Institute. <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk>.
6. Signs and symptoms of Lung Cancer. Lung Cancer Prevention and Early Detection. American Cancer Society. <https://www.cancer.org/cancer/lung-cancer/prevention-and-early-detection.html>.
7. Nayak L. et al., Epidemiology of brain metastases. *Curr Oncol Rep*, 2012;14: 4854.
8. Johanns T., Immune checkpoint inhibition in patients with brain metastases, Editorial
9. Fruh M. et al., Small-Lung Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi99–vi105.
10. Planchard D. et al., Metastatic Non-Small Cell Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Published in 2018 – *Ann Oncol*, 2018, 29 (suppl 4): iv192–iv237.
11. Ying J. Guo J., Qiu T., Shan L., Ling Y. et al. Diagnostic value of a novel fully automated immunochemistry assay of ALK rearrangement in primary lung adenocarcinoma. *Ann Oncol*, 2013, Vol. 24, Iss. 10, 2589–2593.
12. Postmus P.E. et al., Clinical Practice Guidelines. On behalf of the ESMO Guidelines Committee. Early and local advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC).
13. Ettinger D. S., Ten years of Progress in Non-Small Cell Lung Cancer. *JCCN*, 2012, 10: 292–295.
14. ESMO, Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
15. ESMO, Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2018, 29 (Supplement 4): iv192–iv237.
16. EMA, https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/appendix-4-guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-condition-specific-guidance_en-0.pdf
17. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man 2017, Rev. 5 https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-evaluation-anticancer-medicinal-products-man-revision-5_en.pdf
18. 21st Century Cures Act, Kongres Stanów Zjednoczonych, <https://www.congress.gov/bill/114th-congress/house-bill/34/text>
19. FDA, <https://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/ucm613636.htm>
20. Fiteni F. Westeel V. Bonnetain F., Surrogate endpoints for overall survival in lung cancer trials: a review. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2017, 17(5): 447454.
21. Reck M. et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2016 Oct 8;375(19):1823–1833.
22. Sequist L.V., et al., Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Sep;31(27):3327–3334.
23. Kazandjian D. et al., FDA approval summary: crizotinib for the treatment of metastatic non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase rearrangements. *Oncologist*, 2014, 19(10): e5–11.
24. Larkins E. et al., FDA Approval: alectinib for the treatment of metastatic, ALK-positive non-small cell lung cancer following crizotinib. *Clin Cancer Res*, 2016, 22(21): 5171–5176.
25. Khozin S. et al., FDA approval: ceritinib for the treatment of metastatic anaplastic lymphoma kinase-positive non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*, 2015, 21(11): 2436–2439.
26. Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure FDA, 08.01.2018, <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>
27. Fleming T., Biomarkers and Surrogate Endpoints In Clinical Trials. *Stat Med*, 2012, 31(25): 29732984.
28. IQWiG. Validity of surrogate endpoints in oncology. Executive Summary. Cologne, Germany: IQWiG; 2011. Online: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Executive_Summary_v1-1_Surrogate_endpoints_in_oncology.pdf
29. A10-05 - Executive Summary 1.1 - Surrogate endpoints in oncology A10-05_Executive_Summary_v1-1_Surrogate_endpoints_in_oncology.pdf.
30. Foster N.R. et al., Tumour response and progression-free survival as potential surrogate endpoints for overall survival in extensive stage small-cell lung cancer: findings on the basis of north central cancer treatment group trials. *Cancer*, 2011, 117 (6): 1262–1271.
31. Imai H. et al., Progression-free survival, postprogression survival, and tumour response as surrogate markers for overall survival in patients with extensive small cell lung cancer. *Ann Thorac Med*, 2015,10(1): 61–66.
32. Mauguen A. et al., Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data. *Lancet Oncol*, 2013, 14(7): 619–626.
33. Tsujino K. et al., Response rate is associated with prolonged survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with gefitinib or erlotinib. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*, 2009, 4(8): 994–1001.
34. Yoshino R. et al., Surrogate endpoints for overall survival in advanced non-small-cell lung cancer patients with mutations of the epidermal growth factor receptor gene. *Mol Clin Oncol*, 2014, 2(5): 731–736.
35. Li X. et al., Surrogate end points for survival in the target treatment of advanced non-small-cell lung cancer with gefitinib or erlotinib. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2012, 138(11): 1963–1969
36. Hotta K. et al., Time to progression as a surrogate marker for overall survival in patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*, 2009, 4(3): 311–317.
37. Hotta K. et al., Role of survival post-progression in phase III trials of systemic chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer: a systematic review. *Plos One*, 2011, 6(11): e26646.
38. Hayashi H. et al., Postprogression survival for first-line chemotherapy of patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol /ESMO*, 2012, 23(6): 1537–1541
39. Nakashima K. et al. Progression-free survival, response rate, and disease control rate as predictors of overall survival in phase III randomized controlled trials evaluating the first-line chemotherapy for advanced, locally advanced, and recurrent non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Oncol*, 2016, 11 (9): 1574–1585.
40. Laporte S. et al., Prediction of survival benefits from progression-free survival benefits in advanced non-small-cell lung cancer: evidence from a meta-analysis of 2334 patients from 5 randomised trials. *BMJ Open*, 2013, 3:3.
41. Imai H. et al., Individual-level data on the relationships of progression-free survival, post-progression survival, and tumor response with overall survival in patients with advanced non-squamous non-small cell lung cancer. *Neoplasma*, 2014, 61 (2): 233–240.
42. Roviello G. et al., Response rate as a potential surrogate for survival and efficacy in patients treated with novel immune checkpoint inhibitors: A meta-regression analysis of randomised prospective studies. *EJC*, 2017, 86(2017): 257–265.
43. Hashim M. et al., Do Surrogate Endpoints Better Correlate with Overall Survival in Studies That Did Not Allow for Crossover or Reported Balanced Postprogression Treatments? An Application in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Value in health* 21 (2018) 9 – 17. *Medicine*, 2018, 97: 33.
44. Khan M., Lin J., Liao G., Comparative Analysis of immune checkpoint inhibitors and chemotherapy in the treatment of advanced non-small lung cancer. A meta analysis of randomized clinical trials. *Medicine*, 2018, 97: 33.



*RAK
NERKOWOKOMÓRKOWY*

WSKAZANIA ONKOLOGICZNE

PAŹDZIERNIK 2021

5.1.7. Rak nerkowokomórkowy

Charakterystyka choroby

Pod pojęciem raka nerki (RCC; ang. *renal cell carcinoma*) należy rozumieć grupę nowotworów złośliwych wywodzących się z nabłonka kanalików nerkowych. W rozwoju choroby znaczenie mają zarówno predyspozycje genetyczne jak i środowiskowe czynniki ryzyka takie jak palenie tytoniu, nadciśnienie tętnicze, otyłość czy cukrzyca. Ryzyko zachorowania zależne jest również od płci i wieku. Bardziej obciążeni są mężczyźni, a mediana wieku to 65 lat. Do najczęstszych wariantów należy jasnokomórkowy rak nerki (ccRCC; ang. *clear cell Renal Cell Carcioma*), brodawkowaty rak nerki oraz chromofobowy rak nerki.

Na podstawie danych gromadzonych w bazie GLOBOCAN, oszacowano, że w 2018 roku na świecie na raka nerki zachorowało 405 000 osób, a 175 000 chorych zmarło. W Polsce zachorowania na raka nerki w 2018 roku stanowiły 3,8% (3157 przypadków) wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznanych u mężczyzn i 2,5% u kobiet (2072 przypadki). Rak nerki był przyczyną 2,9% (1602) zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet oraz 2,12% (977) u mężczyzn. Rak nerki stanowi siódmy najczęściej występujący nowotwór złośliwy wśród mężczyzn i dziewiąty u kobiet.

Obraz kliniczny ściśle zależy od stopnia zaawansowania nowotworu. Symptomy choroby pojawiają się stosunkowo późno, często w stadium miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym. Rozpoznanie najczęściej stawiane jest w oparciu o przypadkowe wykrycie nowotworu.

Możliwe jest wystąpienie następujących objawów: krwimocz, pojawienie się guza wyczuwalnego w brzuchu lub boku, ból, utrata wagi, gorączka, żylaki powrózka nasiennego.

Występowanie krwimoczu, bólu w boku i gorączki - uznawanych za klasyczną triadę objawów raka nerki, ma miejsce tylko u 9% pacjentów.

Zgodnie z wytycznymi ESMO 2019, w ocenie stopnia zaawansowania raka nerkowokomórkowego zastosowanie ma skala TNM (ang. *tumor node metastasis*) (Aneks).

Stopnie zaawansowania patologicznego w oparciu o system TNM zostały przedstawione w tabeli umieszczonej w Aneksie.

Jedną ze skal prognostycznych służących do oceny ryzyka u chorych z rozpoznaniem rakiem nerkowokomórkowym jest system UISS (ang. *University of California Los Angeles Integrated Staging System*). Do oszacowania prawdopodobieństwa 5-letniego przeżycia specyficznego dla choroby (DSS; ang. *disease specific survival*), wykorzystuje ona klasyfikację TNM, opartą o badanie patomorfologiczne skalę prognostyczną Fuhrmana oraz skalę sprawności ECOG. Klasyfikację do grup ryzyka oraz wartości DSS dla każdej z nich zawarto w Tabeli 108.

TABELA 108. GRUPY RYZYKA WEDŁUG KLASYFIKACJI UISS I ICH 5-LETNIE PRZEŻYCIA SPECYFICZNE DLA CHOROBY

Grupa pacjentów		Grupa prognostyczna			
		TNM	Skala Fuhrmana	ECOG	5-letni DSS (%)
Choroba zlokalizowana	Niskie ryzyko	1	1-2	0	91,1
	Umiarkowane ryzyko	1	1-2	1 ≤	80,4
		1	3-4	Dowolny	
		2	Dowolny	Dowolny	
		3	1	Dowolny	
	3	2-4	Dowolny	54,7	
	3	2-4	1 ≤		
4	Dowolny	Dowolny			
Choroba zaawansowana	Niskie ryzyko	N1M0	Dowolny	Dowolny	32
		N2M0/M1	1-2	0	
	Umiarkowane ryzyko	N2M0/M1	1-2	1 ≤	19,5
		3	Dowolny	0	
	4	0	0	0	
Wysokie ryzyko	N2M0/M1	4	1 ≤	0	

Z punktu widzenia doboru terapii, zwłaszcza w przypadku zaawansowanego raka nerki, znaczenie ma skala rokownicza IMDC (ang. *International Metastatic RCC Database Consortium*). Obecnie większość terapii systemowych dostępnych w Polsce wymaga kwalifikacji w oparciu o wynik ustalony z wykorzystaniem starszej skali MSKCC (ang. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center*). Obie skale przedstawiono w Aneksie.

Wartości DSS oraz czasu przeżycia bez nawrotu choroby (RFS; ang. *recurrence-free survival*) szacowane z wykorzystaniem pozostałych narzędzi prognostycznych są zbliżone. Zalecenia ESMO 2019 nie wskazują wyższości któregośkolwiek z nich.

Charakterystyka punktów końcowych w badaniach klinicznych we wskazaniu rak nerki

W celu zweryfikowania trendów w zakresie doboru punktów końcowych w badaniach klinicznych[23] we wskazaniu rak nerkowokomórkowy, przeanalizowano bazę clinicaltrials.gov. Do analizy włączono badania kliniczne, które zostały rozpoczęły się w okresie od 1.01.2010 do 31.12.2020 r.

Odnaleziono 1004 badania kliniczne (stan na 19.02.2021 r.). Na przestrzeni lat widoczny jest wzrost liczby badań prowadzonych w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej z nich rozpoczęto w 2020 (121) oraz w 2018 roku (111).

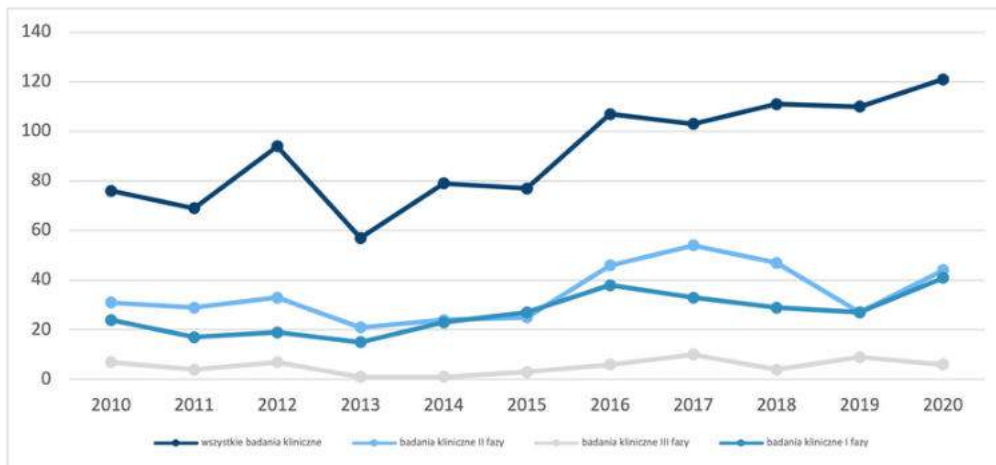
Na Wykres 48 przedstawiono porównanie liczby wszystkich prowadzonych w kolejnych latach badań klinicznych we

wskazaniu rak nerki z liczbami badań II oraz III fazy.

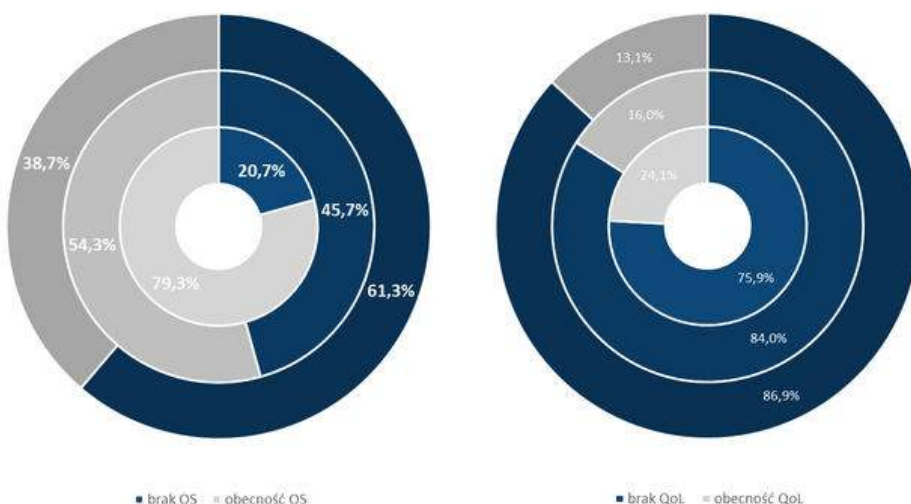
Zestawiono także odsetki badań I, II i III fazy uwzględniających uznane za złoty standard punkty końcowe: OS i QoL. Przedstawiono je na Wykres 49.

Wśród badań klinicznych II i III fazy częstość raportowania tych punktów końcowych wzrasta. W 24,1% badań III fazy oceniano jakość życia pacjentów, a w 79,3% badano przeżycie całkowite.

Zweryfikowano także wykorzystanie innych punktów końcowych w badaniach klinicznych z udziałem pacjentów chorych na raka nerkowokomórkowego. Wzięto pod uwagę punkty końcowe istotne z perspektywy badań prowadzonych w rozpatrywanym wskazaniu: OS, QoL, DCR, SD, PD, TTR, PFS, TTP, ORR, DFS, EFS, DOR, CR, PR. Warunkiem uwzględnienia w analizie było wystąpienie poszczególnych punktów końcowych w co najmniej 10 badaniach rozpoczętych w okresie od 1.01.2010 do 31.12.2020 r.

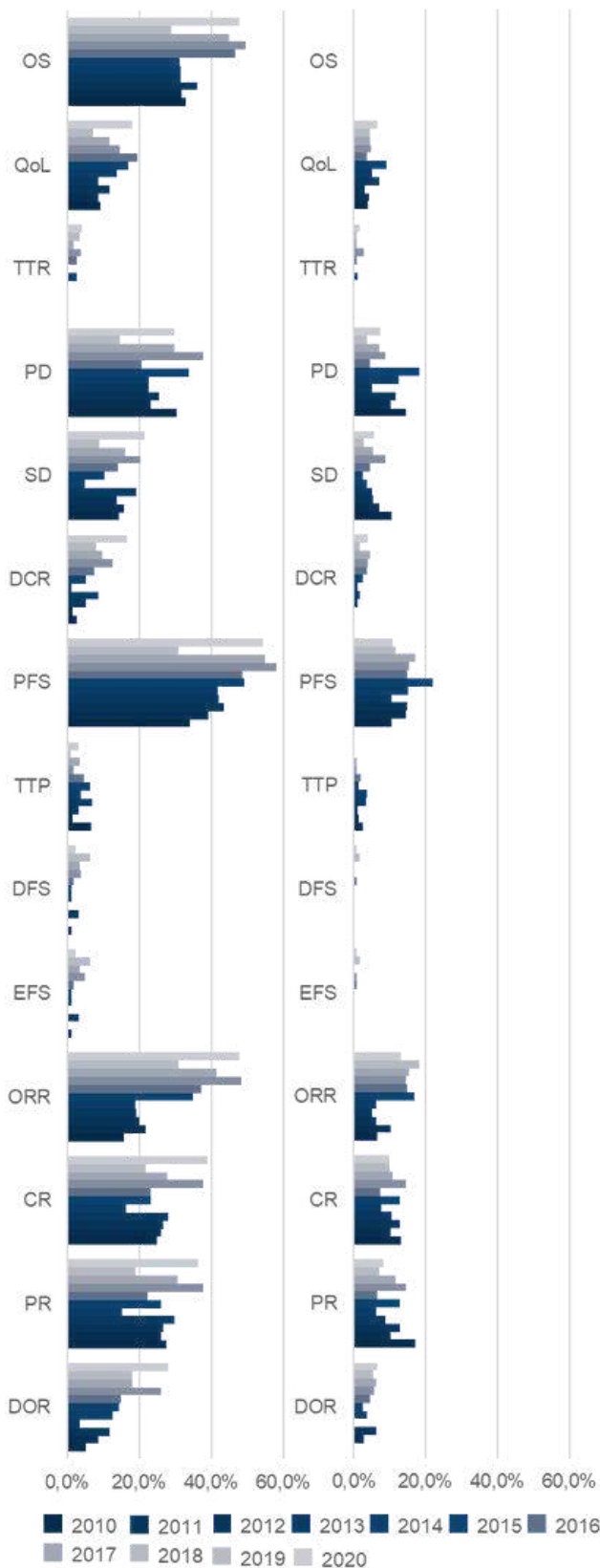


Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov
WYKRES 48. LICZBA BADAŃ KLINICZNYCH OGÓŁEM ORAZ Z WYSZCZEGÓLNIENIEM I, II I III FAZY W POSZCZEGÓLNYCH LATACH WE WSKAZANIU RAK NERKOWOKOMÓRKOWY



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov
WYKRES 49. ODSETKI BADAŃ KLINICZNYCH W RAKU NERKOWOKOMÓRKOWYM RAPORTUJĄCYCH OS ORAZ QoL; OD ZEWNĄTRZ: SPOŚRÓD WSZYSTKICH BADAŃ, BADAŃ II FAZY ORAZ BADAŃ III FAZY

[23] Baza clinicaltrials.gov nie umożliwia analizy punktów końcowych z podziałem na pierwszorzędowe i drugorzędowe. Analiza dokonana dla poszczególnych punktów końcowych ogółem.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 50. ODSETKI BADAŃ WE WSKAZANIU RAK NERKOWOKOMÓRKOWY: A) RAPORTUJĄCE POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE B) RAPORTUJĄCE POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU RAPORTOWANIA OS

Sprawdzono udział badań uwzględniających wyżej wymienione punkty końcowe w całkowitej liczbie badań klinicznych nad RCC prowadzonych w ostatnich 10 latach. Ustalono także udział badań, w których raportowano poszczególne punkty nie raportując jednocześnie OS. Wyniki analizy zawarto na Wykresie 50.

Najczęściej raportowanym punktem końcowym był PFS. Uwzględniono go w 46,02% przypadków w tym w 66,93% badań II fazy i 63,79% III fazy. Drugi w kolejności OS wystąpił w 38,75% badań, a trzeci punkt końcowy – ORR w 32,57%. Wśród badań nieuwzględniających OS, najczęściej pojawiały się PFS, ORR i CR, które uwzględniono w odpowiednio: 23,41%, 20% i 17,72% badań nieraportujących OS.

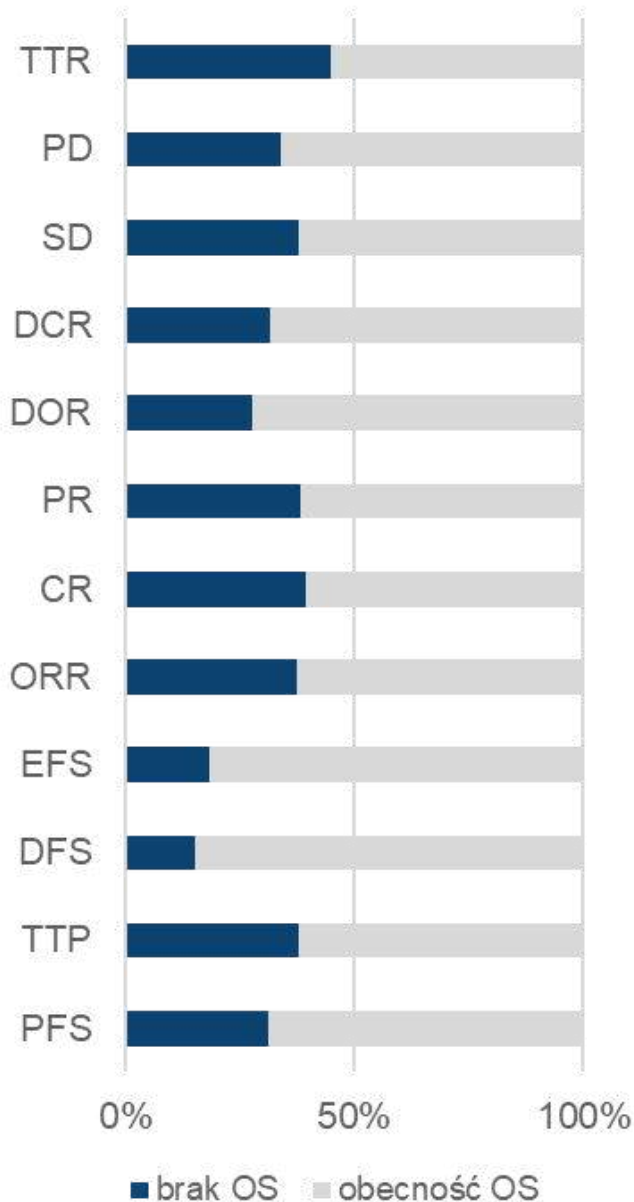
Sprawdzono także jaki odsetek liczby badań, w których pojawia się dany punkt końcowy, stanowią te, w których nie raportowano OS.

Aż 45% badań raportujących TTR nie weryfikowało OS. W toku analizy odnaleziono tylko 20 badaniach uwzględniających ww. punkt końcowy, co stanowi jedynie 2% wszystkich rekordów. Drugi pod tym względem punkt końcowy – CR oceniany był w 275 badaniach, spośród których 39,64% nie uwzględniało OS. Odsetki dla 5 kolejnych punktów końcowych były bardzo zbliżone. OS nie został uwzględniony w:

- 38,64% badań uwzględniających QoL;
- 38,18% badań uwzględniających PR;
- 37,84% badań uwzględniających SD;
- 37,84% badań uwzględniających TTP;
- 37,61% badań uwzględniających ORR.

Największą część spośród wszystkich badań nieuwzględniających OS – 23,41% - stanowią spełniające to kryterium badania raportujące PFS - 31,17% spośród raportujących ten punkt końcowy.

Wykres 51 przedstawia procentowy rozkład badań raportujących wskaźniki skuteczności przy jednoczesnym raportowaniu lub braku raportowania przeżycia całkowitego.



Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

WYKRES 51. ODSETKI BADAŃ RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE PRZY JEDNOCZESNYM BRAKU LUB OBECNOŚCI RAPORTOWANIA PRZEŻYCIA CAŁKOWITEGO (OS) W BADAANIACH KLINICZNYCH WE WSKAZANIU RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

Przeprowadzono również analizę wykorzystania poszczególnych punktów końcowych we wskazaniu zaawansowany rak nerki. [24] Do analizy włączono następujące punkty końcowe: OS, QoL, DCR, SD, PD, TTR, PFS, TTP, ORR, DFS, EFS, DOR, CR, PR.

W okresie od 2010 do 2020 roku łączna liczba badań prowadzonych w zaawansowanym RCC wyniosła 368. Odsetek badań klinicznych, w których raportowano poszczególne punkty końcowe przedstawiono na Wykresie 52.

[24] Bazę clinicaltrials.gov przeszukano pod kątem badań prowadzonych we wskazaniu "Advanced Renal Cell Carcinoma" OR "Metastatic Renal Cell Carcinoma"

Leczenie systemowe raka nerkowokomórkowego

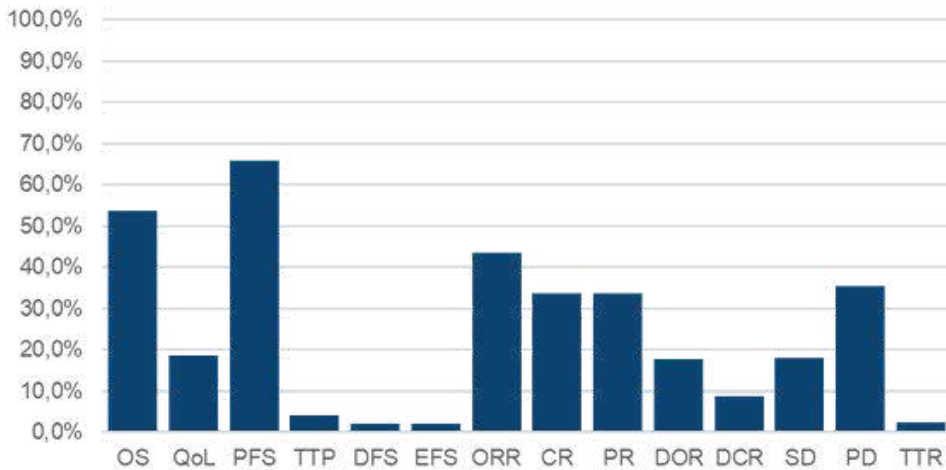
Jasnokomórkowy rak nerki odpowiada za około 80% zachorowań na raka nerkowokomórkowego. W pozostałych 20% mieszczą się różnorodne podtypy nowotworu odmienne pod względami histologicznymi, molekularnymi i cytogenetycznymi, w tym głównie papilarny i chromofobowy rak nerki. Przebieg leczenia ściśle zależy od typu choroby i stopnia jej zaawansowania.

Zgodnie z wytycznymi ESMO w leczeniu choroby zlokalizowanej, zalecaną metodą jest nefrektomia. Częściowa (PN; ang. *partial nephrectomy*) w wypadku guzów T1, radykalna nefrektomia (RN; ang. *radical nephrectomy*) metodą laparoskopową dla guzów T2 oraz otwarta RN w przypadku choroby zaawansowanej miejscowo (T3 i T4). Według opublikowanych w 2020 roku rekomendacji PTOK RN guza w stadium T2 zalecana jest wtedy, gdy wykonanie PN jest niemożliwe. Alternatywę dla PN u pacjentów z małymi, nieprzekraczającymi 3 cm w największym wymiarze guzami korowymi stanowią: ablacja prądem o częstotliwości radiowej, ablacja mikrofalowa oraz krioablacja. W badaniach klinicznych nad terapią adjuwantową nie udowodniono przeważającej korzyści z jej zastosowania. Żaden wariant nie został zarejestrowany w EMA, z uwagi na negatywny stosunek korzyści do ryzyka. Z kolei terapia neoadjuwantowa nie jest obecnie stosowana poza badaniami klinicznymi.

W przypadku pacjentów w podeszłym wieku, z chorobami współistniejącymi, u których wynik w skali ECOG wynosi co najmniej 2, a zmiana nowotworowa jest mniejsza niż 4 cm, zalecane jest rozważenie aktywnego nadzoru obejmującego ocenę rozwoju choroby z wykorzystaniem technik obrazowych.

Ponadto według wytycznych PTOK w przypadku nieprzerzutowego RCC z czopem nowotworowym, który wrasta do światła układu żylnego, wskazana jest nefrektomia oraz usunięcie czopa.

Wytyczne ESMO 2019 (zaktualizowane w 2020 roku pod kątem algorytmu leczenia systemowego) nie zawierają jednoznacznych zaleceń dotyczących kwalifikacji pacjentów do miejscowej terapii przerzutowego raka nerkowokomórkowego. Możliwe jest zastosowanie:



WYKRES 52. ODESEK BADAŃ KLINICZNYCH RAPORTUJĄCYCH POSZCZEGÓLNE PUNKTY KOŃCOWE WE WSKAZANIU ZAAWANSOWANY RAK NERKOWOKOMÓRKOWY W LATACH 2010-2020

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

- metastazektomii,
- radioterapii całego mózgu,
- radioterapii konwencjonalnej,
- radioterapii stereotaktycznej,
- radiochirurgii stereotaktycznej,
- radioterapii hipofrakcjonowanej,
- zabiegu z użyciem noża cybernetycznego.

W procesie podejmowania decyzji o wykonaniu i wyborze procedury powinien być zaangażowany interdyscyplinarny zespół. Autorzy wytycznych ESMO 2019 zwracają uwagę na związek korzystnego rokowania po zastosowaniu jednej z powyższych metod z:

- wysokim wynikiem w skali sprawności Karnofsky'ego;
- niewielką liczbą przerzutów;
- obecnością choroby metachronicznej z okresem wolnym od choroby >2 lata;
- brakiem progresji po terapii systemowej;
- niskim lub średnim wynikiem w skali Fuhrmana;
- całkowitą resekcją.

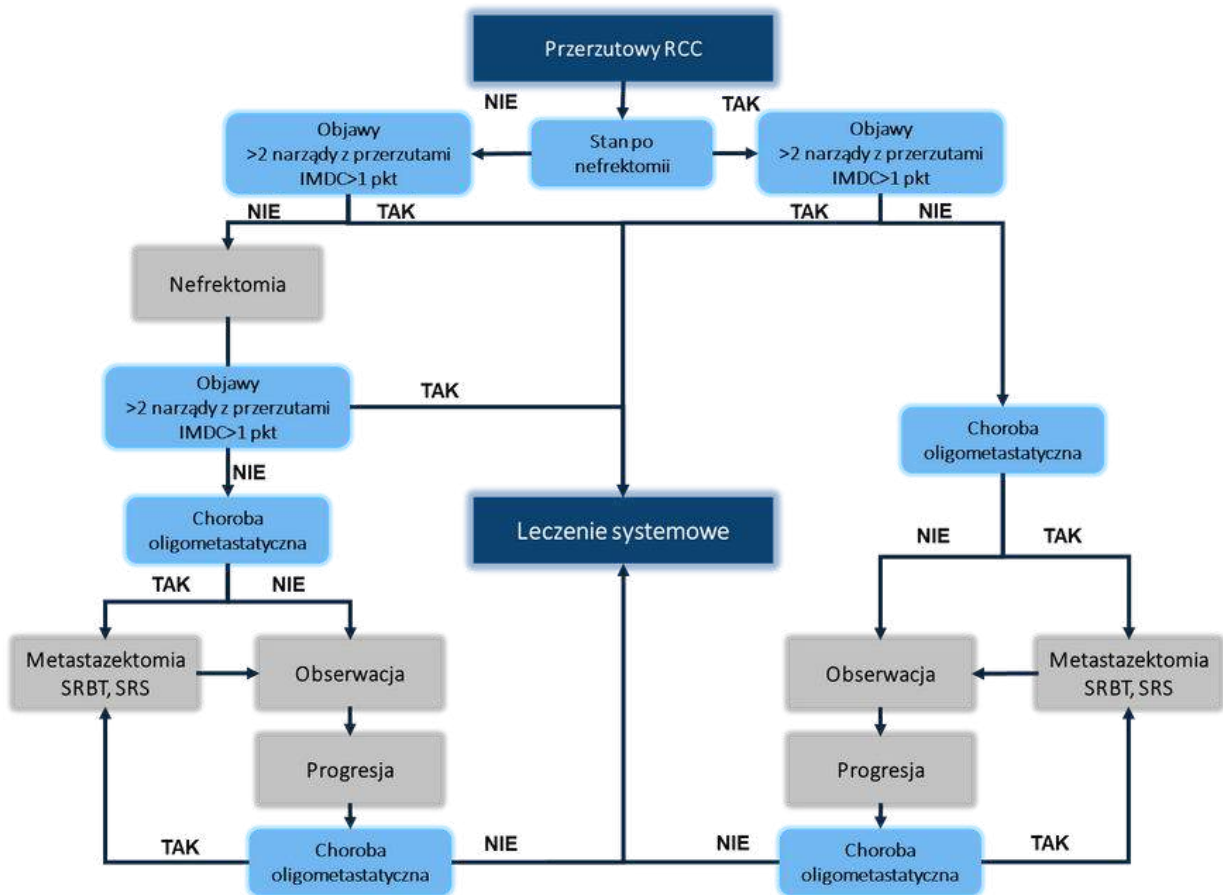
Eksperti ESMO nie zalecają leczenia systemowego po wykonaniu metastazektomii (zabieg operacyjny polegający na usunięciu przerzutów nowotworowych z określonego narządu).

Rekomendacje PTOK w zakresie leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego są odmienne. W pierwszej kolejności wskazują na konieczność rozważenia leczenia miejscowego. Leczenie systemowe należy rozważyć w drugiej kolejności. Leczenie uogólnione powinno zostać rozpoczęte jak najszybciej w wypadku szybko następującej progresji choroby, masywnego zaawansowania czy objawów tzw. kryzy narządowej. U pacjentów z chorobą oligometastatyczną lub licznymi, ale umiejscowionymi w

pojedynczej lokalizacji i bezobjawowymi przerzutami zalecane jest rozważenie aktywnego nadzoru, bądź też zastosowanie nefrektomii lub metastazektomii. Obecność co najwyżej jednego negatywnego czynnika rokowniczego skali IMDC oraz maksymalnie dwóch lokalizacji narządowych z przerzutami stanowią czynniki prognostyczne sugerujące potencjalną korzyść z podjęcia aktywnego nadzoru u pacjentów z przerzutowym RCC. Jeśli z kolei występowanie maksymalnie jednego czynnika ryzyka według IMDC stwierdzono u pacjenta z przerzutami synchronicznymi, rekomendowane jest rozważenie nefrektomii cytoredukcyjnej. Metoda jest przeciwwskazana u osób, u których stwierdzono 2 lub więcej czynników uwzględnionych w skali IMDC. W przypadku choroby oligometastatycznej, pod rozwagę należy wziąć metastazektomię lub jedną z metod radiochirurgicznych: radiochirurgię stereotaktyczną (SRR; ang. *stereotactic radiosurgery*) albo radioterapię stereotaktyczną (SBRT; ang. *stereotactic body radiation therapy*). Przebieg leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego przedstawiono na Rysunek 14.

Ponieważ zdecydowaną większość przypadków stanowi jasnokomórkowy rak nerki, a większość badań klinicznych służyło ocenie postępowania w tym wskazaniu, aktualne zalecenia odnoszą się przede wszystkim do nowotworu o histologii jasnokomórkowej. W drugiej i trzeciej linii wybór leku zależy od protokołu przyjętego w pierwszym rzucie. Zaktualizowane w listopadzie 2020 roku zalecenia ESMO 2019 dla kolejnych linii leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki przedstawia Tabela 109.

Nieco inaczej prezentują się zalecenia w zakresie leczenia systemowego RCC opublikowane przez NCCN (ang. *National Comprehensive Cancer Network*). Nie zawierają



RYСУNEK 14. ALGORYTM POSTĘPOWANIA W ZAAWANSOWANYM RAKU NERKI (PTOK 2020)

Opracowanie własne na podstawie clinicaltrials.gov

TABELA 109. LECZENIE JASNOKOMÓRKOWEGO RAKA NERKI (ESMO 2019, AKTUALIZACJA 2020)

PIERWSZA LINIA LECZENIA			
Rokowanie	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko	Wysokie ryzyko
Leczenie zalecane	pembrolizumab + aksytynib	pembrolizumab + aksytynib	pembrolizumab + aksytynib
	kabozantynib + niwolumab	kabozantynib + niwolumab ipilimumab + niwolumab	kabozantynib + niwolumab ipilimumab + niwolumab
Terapia alternatywna	sunitynib	sunitynib	sunitynib
	pazopanib	pazopanib	pazopanib
	tiwozanib	kabozantynib	kabozantynib
DRUGA LINIA LECZENIA			
Terapia zastosowana w pierwszej linii leczenia	inhibitor kinazy tyrozynowej		ipilimumab + niwolumab
Leczenie standardowe	niwolumab		brak
	kabozatynib		
Leczenie opcjonalne	aksytynib		Dozwolony inhibitor kinazy tyrozynowej
	ewerolimus		
	lenwatynib + ewerolimus		
Poprzednie linie leczenia	inhibitor kinazy tyrozynowej		niwolumab
	niwolumab	kabozantynib	Inhibitor kinazy tyrozynowej
Leczenie standardowe	kabozatynib	niwolumab	brak
		kabozatynib	
Leczenie opcjonalne	aksytynib	ewerolimus	inny inhibitor kinazy tyrozynowej
	ewerolimus	aksytynib	

rozdzielenia na drugą i trzecią linię leczenia, ani nie wskazują konkretnych połączeń schematów leczenia dla kolejnych linii leczenia. Do pozostałych istotnych różnic należą:

- Nieuwzględnienie terapii kabozantynibem w połączeniu z niwolumabem;
- Zaliczenie monoterapii pazopanibem lub sunitynibem do zalecanych schematów leczenia w pierwszej linii terapii pacjentów obciążonych niskim ryzykiem;
- Uznanie zastosowania wysokich dawek cytokin u pacjentów z dobrym stanem sprawności i prawidłową funkcją organów jako korzystnego w niektórych okolicznościach.

Dokładne zalecenia przedstawiono w Tabeli 110.

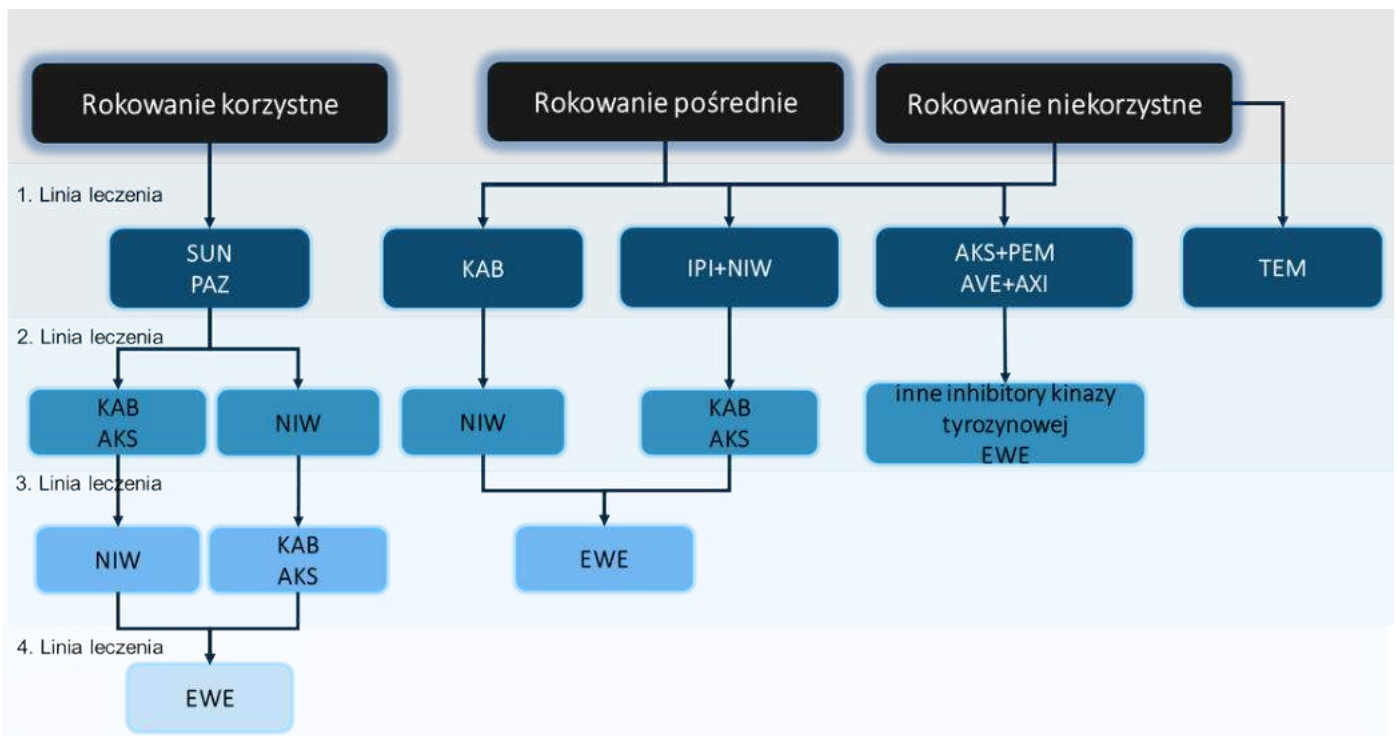
W przypadku raka nerkowokomórkowego o histologii niejasnokomórkowej preferowanym postępowaniem w ramach terapii systemowej według NCCN jest udział pacjenta w badaniu klinicznym albo zastosowanie sunitynibu.

Podobnie jak w przypadku zaleceń ESMO, rekomendowana przez PTOK strategia leczenia systemowego dostosowana jest do rokowania pacjenta i opiera się o zastosowanie inhibitorów kinazy tyrozynowej (IKT) oraz immunoterapię. Szczegóły kolejnych linii leczenia zawarto na Rysunek 15.

TABELA 110. LECZENIE NAWROTOWEGO LUB ZAAWANSOWANEGO JASNOKOMÓRKOWEGO RAKA NERKI (NCCN 2020)

Rokowanie	PIERWSZA LINIA LECZENIA		KOLEJNE LINIE LECZENIA
	Niskie ryzyko	Średnie ryzyko/wysokie ryzyko	-
Preferowane schematy leczenia	pembrolizumab + aksytynib	ipilimumab + niwolumab	kabozantynib
	pazopanib	pembrolizumab + aksytynib	niwolumab
	sunitynib	kabozantynib	ipilimumab + niwolumab
Inne rekomendowane schematy leczenia	ipilimumab + niwolumab awelumab + aksytynib kabozantynib	pazopanib sunitynib awelumab + aksytynib	aksytynib lenwatyinib + ewerolimus pembrolizumab + aksytynib ewerolimus pazopanib sunitynib awelumab + aksytynib
Do rozważenia w pewnych okolicznościach*	aktywny nadzór aksytynib wysokie dawki IL-2 [^]	aktywny nadzór wysokie dawki IL-2 [^] Temsyrolimus ^{^^}	bewacyzumab sorafenib wysokie dawki IL-2 [^] Temsyrolimus ^{^^}

*zastosowanie w wybranych populacjach; [^]pacjenci z doskonałą wydajnością i prawidłową funkcją organów; ^{^^}pacjenci u których występują przynajmniej 3 z 6 czynników prognostycznych: płyknienie mniej niż 1 roku od wstępnej diagnozy raka nerkowokomórkowego do randomizacji, wynik sprawności w skali Karnofsky'ego 60 lub 70, hemoglobina poniżej dolnej granicy normy, skorygowane stężenie wapnia powyżej 10 mg/dl, dehydrogenaza mleczanowa >1,5 raza górnej granicy normy, więcej niż 1 organ objęty przerzutami



SUN – sunitynib; PAZ – pazopanib; KAB – kabozantynib, IPI – ipilimumab, NIW – niwolumab, AKS – aksytynib, PEM – pembrolizumab, TEM – temsyrolimus, EWE – ewerolimus. AVE - awelumab

RYСУNEK 15. OPCJE TERAPEUTYCZNE DLA KOLEJNYCH LINII LECZENIA SYSTEMOWEGO ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKI (PTOK 2020)

Zarówno aktualizacja wytycznych ESMO w zakresie pierwszej linii leczenia przedstawiona w Tabeli 109, jak i najnowsze rekomendacje NCCN zostały udostępnione po opublikowaniu wytycznych PTOK.

Ze względu na rzadkość występowania RCC o histologii niejasnokomórkowej, dane dotyczące skuteczności poszczególnych technologii są znacząco ograniczone. Zalecenia dotyczą wyłącznie pierwszej linii leczenia. Dla nowotworu o histologii brodawkowatej dopuszczalne jest postępowanie według algorytmu leczenia systemowego jasnokomórkowego RCC. Rekomendacje ESMO dotyczące leczenia systemowego w niejasnokomórkowym raku nerki przedstawia Tabela 111.

TABELA 111. PIERWSZA LINIA LECZENIA SYSTEMOWEGO NIEJASNOKOMÓRKOWEGO RAKA NERKI (ESMO 2019, AKTUALIZACJA 10.2020)

Typ histologiczny	Brodawkowaty	Chromofobowy	Z kanalików zbiorczych	Z utkaniem mięsakowatym
Leczenie standardowe	sunitynib	brak	brak-brak	brak
	pazopanib			
Terapia opcjonalna	ewerolimus	sunitynib	chemioterapia z cisplatyną	niwolumab + ipilimumab
	kabozantynib	pazopanib	sunitynib	sunitynib
			pazopanib	pazopanib

W Tabeli 112 zestawiono leki stosowane we wskazaniu zaawansowany rak nerkowokomórkowy z zaznaczeniem metodyki badań (w tym rodzaju analizowanych punktów końcowych) stanowiących podstawę do ubiegania się o dopuszczenie do obrotu na terenie UE oraz Stanów Zjednoczonych. Zestawiono również informacje nt. statusu refundacyjnego analizowanych leków w Polsce z zaznaczeniem stanowiska Rady Przejrzystości (SR) i rekomendacji Prezesa AOTMiT (RP) w zakresie zasadności finansowania leków ze środków publicznych.

TABELA 112. LEKI STOSOWANE W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja	
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP		
SUNITYNIB (SUTENT)	Pfizer Limited	dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC i (lub) rakiem nerkowokomórkowym z przerzutami (MRCC)	dorośli pacjenci z zaawansowanym RCC	antagonista receptorów kinaz tyrozynowych	A6181034 RCT, wieloośrodkowe, otwarte II fazy, SUT vs INF- α (RCC z przerzutami u pacjentów, którzy dotychczas nie byli leczeni)	PFS, OS, ORR, TTP, DOR	19.07.2006	26.01.2006	+	+	+	
			dorośli pacjenci z wysokim ryzykiem nawrotu RCC po nefrektomii (leczenie adjuwantowe)		A6181114, nRCT, jednoramienne, otwarte (RCC z przerzutami po niepowodzeniu leczenia cytokinami)							ORR, TTP, DOR, OS
PAZOPANIB (VOTRIENT)	Novartis Europharm Limited	leczenie pierwszego rzutu dorosłych pacjentów z zaawansowanym RCC oraz leczenie pacjentów, u których wcześniej stosowano cytokiny z powodu zaawansowanego (RCC)	zaawansowany RCC	inhibitor kinaz tyrozynowych	VEG105192 RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie PAZ vs PL	PFS, OS, RR, CR, PR, HRQOL	14.06.2010	19.10.2010	+	+	+	
					VEG108844 (COMPARZ), RCT, otwarte, III fazy PAZ vs SUN							PFS, OS, ORR, CR, PR, HRQOL
KABOZANTYINIB (CABOMETYX)	Ipsern Pharma	zaawansowany RCC: u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka u dorosłych pacjentów, u których uprzednio zastosowano terapię celowaną na czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF)	zaawansowany RCC: I linia leczenia w połączeniu z niwolumabem	inhibitor kinaz tyrozynowych	A031203 (CABOSUN) RCT, wieloośrodkowe, otwarte, II fazy CAB vs SUT (RCC pośrednie lub niekorzystne ryzyko, I linia)	PFS, OS, ORR, PR, CR	09.09.2016	25.04.2016	+	+	+	
					METEOR RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy CAB vs EWE (Po wcześniejszym zastosowaniu terapii (VEGF))							PFS, OS, ORR, PR, CR, SD, PD
IPILIMUMAB (YERVOY)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	zaawansowany RCC: u nieleczonych wcześniej dorosłych pacjentów z grupy pośredniego lub niekorzystnego ryzyka (w skojarzeniu z niwolumabem)		przeciwciało anti-CTLA-4	CHECKMATE-214 (NCT02231749) RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy IPI+NIW vs SUT	ORR, PFS, OS, FKSI-19	12.07.2011	25.03.2011	+	+	-	
NIWOLUMAB (OPDIVO)	Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG	zaawansowany RCC po wcześniejszym leczeniu u dorosłych. (monoterapia)	zaawansowany RCC, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (+ IPI)	przeciwciało anti-PD-1	CHECKMATE 025 RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy NIW vs EWE	OS, PFS, ORR	19.06.2015	04.03.2015	-	-	+*	
			I linia - zaawansowanego RCC, u dorosłych pacjentów z pośrednim lub niekorzystnym rokowaniem (w skojarzeniu z ipilimumabem)									zaawansowany RCC - I linia (+ KAB)
			zaawansowany RCC u pacjentów po wcześniejszym leczeniu terapią antyangiogenną									zaawansowany RCC u pacjentów po wcześniejszym leczeniu terapią antyangiogenną
PEMBROLIZUMAB (KEYTRUDA)	Merck Sharp & Dohme B.V	zaawansowany RCC - I rzut leczenia (w skojarzeniu z aktywnym)		przeciwciało monoklonalne anti PD-1	KEYNOTE-426 RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy PEM+AKS vs SUT	OS, PFS, ORR, CR, SD, DOR	17.07.2015	04.09.2014	+	+	-	

TABELA 112. LEKI STOSOWANE W LECZENIU ZAAWANSOWANEGO RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO CD.

Substancja czynna (nazwa handlowa EU/US)	Podmiot odpow. (EU/US)	Wskazanie rejestracyjne		Mechanizm działania	Metodyka badań stanowiących podstawę dopuszczenia do obrotu		Rejestracja		AOTMiT		Refundacja
		EMA	FDA		Typ badania	Punkty końcowe	EMA	FDA	SR	RP	
AKSYTYNIB (INLYTA)	Pfizer Europe MA EEIG	zaawansowany RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia sunitynibem lub cytokiną	zaawansowany RCC (+AWE lub PEM), I rzut leczenia zaawansowany RCC po niepowodzeniu wcześniejszej terapii systemowej	inhibitor kinazy tyrozynowej	A4061032 (AXIS) RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy AKS vs SOR	PFS, OS, ORR, DOR	03.09.2012	27.01.2012	10.06.2013	10.06.2013	+ (w ramach PL B.10- II linia)
TEMSYROLIMUS (TORISEL)	Pfizer Europe MA EEIG	zaawansowany RCC u dorosłych pacjentów, u których występują co najmniej trzy z sześciu prognostycznych czynników ryzyka (I rzut leczenia)	zaawansowany RCC	selektywny inhibitor kinazy mTOR	NCT00065468. RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy TEM vs IN-α vs TEM+IN-α RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zasłepione, 3 dawki TEM (25 mg vs, 75 mg vs 250 mg)	OS, PFS, ORR, TTF ORR, OS	19.11.2007	30.05.2007	14.12.2009 ⁺ 27.05.2013 ^{**}	14.12.2009 ⁺ 27.05.2013 ^{**}	+ (w ramach PL B.10 ^{**})
EWEROLIMUS (AFINITOR)	Novartis Europharm Limited	zaawansowany RCC u których postęp choroby nastąpił w trakcie lub po przebytej terapii anti-VEGF	zaawansowany RCC po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia SUN lub SOR	selektywny inhibitor kinazy mTOR	CRAD001C2240 (RECORD-1) RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zasłepione, III fazy EWE+BSC vs PL+BSC	PFS, ORR, OS, QoL	02.08.2009	30.03.2009	25.07.2011	25.07.2011	+ (w ramach PL B.10)
TIWOZANIB (FOTIVDA)	EUSA Pharma (Netherlands) BV	zaawansowany RCC (I rzut leczenia) dorosli pacjenci bez wcześniejszej inhibicji szlaku VEGFR i mTOR z dalszą progresją choroby po jednej wcześniejszej terapii zaawansowanego RCC z zastosowaniem cytokiny	-	inhibitor kinazy białkowej	AV-951-09-301 (TIVO-1) RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy TIW vs SOR	PFS, OS, ORR, DOR	24.08.2017	-	23.03.2020	25.03.2020	-
LENWATYNIB (KISPLYX)	Eisai GmbH	zaawansowany RCC u pacjentów, którzy otrzymali już jeden rzut terapii ukierunkowanej; VEGF (+EWE)	zaawansowany RCC u pacjentów po wcześniejszym leczeniu terapią antyangiogenną (+EWE)	inhibitor kinazy tyrozynowej	E7080-G000-205 RCT, wieloośrodkowe, otwarte, II fazy LEN+EWE vs LEN vs EWE	PFS, OS, ORR, CR, PR, DCR	25.08.2016	13.02.2015	brak	brak	-
SORAFENIB (NEXAVAR)	Bayer AG	zaawansowany RCC u pacjentów, u których nie powiodła się wcześniejsza terapia interferonem-alfa albo interleukiną-2 lub zostali uznani za niekwalifikujących się do takiej terapii	zaawansowany RCC	inhibitor kinazy białkowej	11213 study (TARGET) RCT, wieloośrodkowe, podwójnie zasłepione, III fazy SOR+BSC vs BSC+PL 10039 study RCT, wieloośrodkowe, otwarte, II fazy kontynuacja SOR vs PL	OS, PFS, CR, PR, SD PFS, OS	19.07.2006	01.12.2005	14.12.2009 27.06.2011 [‡]	14.12.2009 27.06.2011 [‡]	+ (w ramach PL B.10)
AWELUMAB (BAVENCIO)	Merck Europe B.V.	zawansowany RCC - I linia leczenia (+AKS)		przeciwciało monoklonalne	B9991003 (JAVELIN Renal 101 trial) RCT RCT, wieloośrodkowe, otwarte, III fazy AWE+AKS vs SUT	PFS, OS, TTR, OR, DOR	18.09.2017	23.03.2017	brak	brak	-

TTF – czas do niepowodzenia terapii leczenia, SOR- sorafenib; TIW-tiwozanib, EWE-ewerolimus, TEM – temsyrolimus, AKS-aksytynib, PL – placebo; PEM – pembrolizumab, NIW- niwolumab, IPI-iplimumab, KAB – kabozatynib, PAZ – pazopanib, SUT- sunitynib, DOR – czas trwania odpowiedzi na leczenie; RR- wskaźnik odpowiedzi na leczenie; DCR – disease control rate (wskaźnik kontroli choroby, BSC- najlepsze leczenie podtrzymujące (best supportive care);
 †pozytywna z ograniczeniem – pogłębienie mechanizmu ryzyka; * zaawansowany RCC, z przeważającym komponentem jasnokomórkowym, z udokumentowanym niepowodzeniem wcześniejszego leczenia antyangiogenego, obejmującego sunitynib, pazopanib lub sorafenib, stosowanego jako jedyne leczenie poprzedzające lub po wcześniejszej immunoterapii, †pozytywna z ograniczeniem: dołączanie do istniejącego PL; **zaawansowany RCC grupie chorych o niekorzystnym rokowaniu; †† wskazanie zgodne z rejestracyjnym; Zaawansowany RCC u pacjentów u których zastosowano przynajmniej jedną terapię przeciwnowotworową; ‡ oporny lub nawrotowy RCC u chorych u których zaprzestano terapii; ‡‡II linia leczenia chorych z zaawansowanym RCC, u których nie powiodła się wcześniejsza immunoterapia z zastosowaniem cytokin lub przeciwwskazaniem do dalszego ich stosowania; ‡ usunięcie świadczenia gwarantowanego „leczenie raka nerki przy wykorzystaniu produktu leczniczego Afinitor (ewerolimus)” z programu zdrowotnego chemioterapii niestandardowej pod warunkiem umieszczenia przedmiotowego świadczenia jako leczenia w II linii po nieskutecznym leczeniu inhibitorami kinaz tyrozynowych

Pozycja pembrolizumabu w wytycznych klinicznych leczenia raka nerkowokomórkowego

W tabeli poniżej przedstawiono polskie i zagraniczne wytyczne kliniczne w których uwzględniono miejsce pembrolizumabu w schemacie terapeutycznym.

TABELA 113. UWZGLĘDNIENIE POZYCJI PEMBROLIZUMABU W WYTYCZNYCH KLINICZNYCH LECZENIA RAKA NERKOWOKOMÓRKOWEGO

Wytyczne	Kraj	Rok	PEMBRO +AKSI	Linia leczenia	Populacja	Poziom rekomendacji	
NCCN	USA	2020	tak	I linia	Jasnokomórkowy RCC w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu	Pacjenci z korzystnym rokowaniem	Terapia preferowana [siła zaleceń: 2a]
						Pacjenci z pośrednim / niekorzystnym rokowaniem	Terapia preferowana [siła zaleceń: 1]
				II linia i kolejne linie leczenia	Jasnokomórkowy RCC w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu		Terapia alternatywna [siła zaleceń: 2a]
EAU	Europa	2020	tak	I linia	Jasnokomórkowy metastatyczny rak nerki	Pacjenci z korzystnym rokowaniem	Terapia standardowa [siła zaleceń: 1b]
						Pacjenci z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem	
ESMO	Europa	2020	tak	I linia	Jasnokomórkowy RCC	Pacjenci z korzystnym rokowaniem	Terapia standardowa [siła zaleceń: 1a]
						Pacjenci z pośrednim rokowaniem	Terapia standardowa [siła zaleceń: 1a]
						Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem	Terapia standardowa [siła zaleceń: 1a]
PTOK	Polska	2020	tak	I linia	Jasnokomórkowy RCC	Pacjenci z pośrednim rokowaniem	IA
						Pacjenci z niekorzystnym rokowaniem	IA

Siła zaleceń NCCN: Kategoria 1: na podstawie dowodów wysokiej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna; Kategoria 2A: na podstawie dowodów niższej jakości, jednorodny konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna; Kategoria 2B: na podstawie dowodów niższej jakości, konsensus NCCN, że interwencja jest poprawna; Kategoria 3: na podstawie dowodów jakiegokolwiek jakości, duża niezgodność NCCN, że interwencja jest poprawna. Opierając się na dowodach wysokiego poziomu, istnieje jednolity Konsensus NCCN, że interwencja jest właściwa

Siła zaleceń EAU: Siła zaleceń:1a – dowód z meta-analizy randomizowanych badań, 1b – dowód z co najmniej jednego badania randomizowanego, 2a – dowód z jednego dobrze zaprojektowanego badania z grupą kontrolną bez randomizacji, 2b – dowód z co najmniej jednego innego typu badania pseudo-eksperymentalnego (ang. Quasi-experimental), 3 – dowód z dobrze zaprojektowanych badań nieeksperymentalnych, takich jak badania komparatywne, korelacji czy opisy przypadków, 4 – dowód z paneli eksperckich lub opinii eksperckich lub doświadczenia klinicznego lub szanowanych autorytetów

Siła zaleceń ESMO: I – dowody oparte o 1 duże badanie RCT o wysokiej jakości metodologii (niskie ryzyko błędu systematycznego) lub metaanaliza badań RCT bez heterogeniczności; II – małe badanie RCT lub duża randomizowana próba z podejrzeniem stronniczości (niska jakość metodologiczna) lub metaanaliza badań wykazujących heterogeniczność; III – prospektywne badania kohortowe; IV – retrospektywne badania kohortowe lub badania kliniczno-kontrolne; V – badania bez grupy kontrolnej, opisy przypadków, opinie ekspertów. Stopnie rekomendacji: A – mocne dowody na skuteczność przy znacznych korzyściach klinicznych, zdecydowanie zalecane; B – silne lub umiarkowane dowody na skuteczność, ale z ograniczoną korzyścią kliniczną, ogólnie zalecane; C – niewystarczające dowody na skuteczność lub korzyści nie przeważają nad ryzykiem wad opcjonalne; D – umiarkowane dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, ogólnie nie zalecane; E – silne dowody przeciwko skuteczności lub niekorzystne skutki, nigdy nie zalecane

Siła zaleceń PTOK: I – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych badań klinicznych z losowym doбором chorych lub z metaanaliz badań klinicznych z randomizacją, II – dowody pochodzące z prawidłowo zaplanowanych i przeprowadzonych prospektywnych badań obserwacyjnych, III – dowody pochodzące z retrospektywnych badań obserwacyjnych lub kliniczno-kontrolnych, IV – dowody pochodzące z doświadczeń uzyskanych w praktyce klinicznej i/lub z opinii ekspertów, Kategorie rekomendacji: A – wskazania jednoznacznie potwierdzone i bezwzględnie użyteczne w praktyce klinicznej, B – wskazania prawdopodobne i potencjalnie użyteczne w praktyce klinicznej, C – wskazania określone indywidualnie

Skuteczność kliniczna pembrolizumabu

Intensywne i prowadzone na dużą skalę badania nad nowymi technologiami i możliwościami skuteczniejszego wykorzystania technologii dotychczas stosowanych sprawiły, że w ciągu ostatnich 20 lat postępowanie w przerzutowym RCC zmieniło się radykalnie. Początkowo, standard stanowiła immunoterapia pierwszej generacji oraz cytokiny: interleukiny lub interferon. Efektywność kliniczna takiego leczenia była jednak istotnie ograniczona. Rozwój inhibitorów kinazy tyrozynowej, zwłaszcza receptorów VEGF, zdecydowanie poprawiło rokowanie

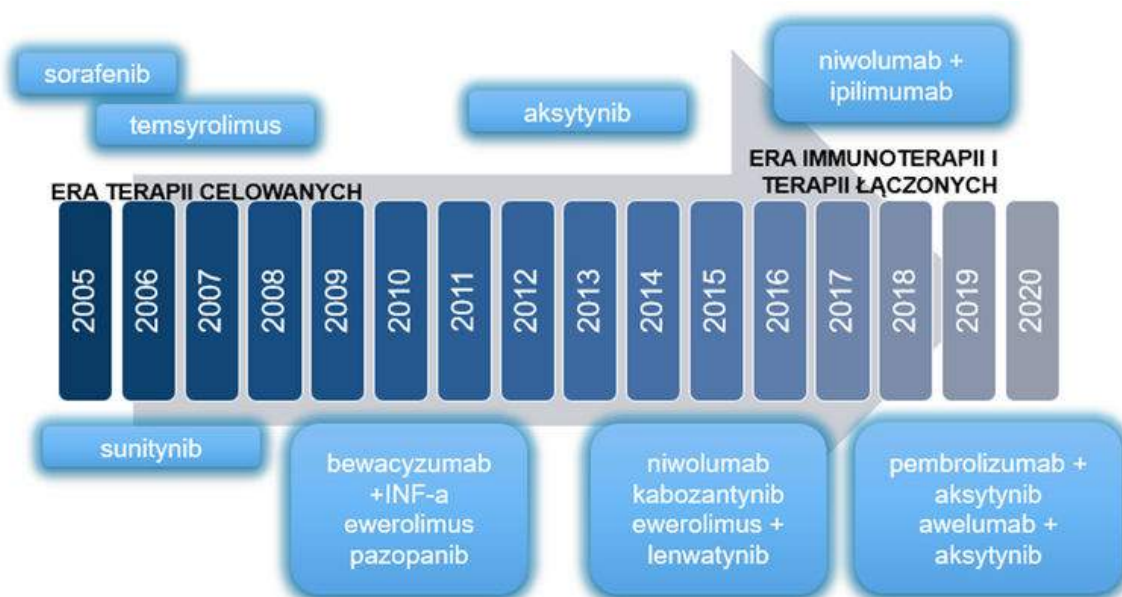
zarówno w zakresie PFS, jak i OS. Pojawienie się inhibitorów punktów kontrolnych -antygeny-4 cytotoksycznych limfocytów T (CTLA4; ang. *cytotoxic T cell antigen 4*) oraz receptorów programowanej śmierci 1 (PD-1; ang. *programmed death receptor 1*) - stosowanych w mono- lub politerapii pozwoliło uzyskać obiecujące wyniki. Ponieważ jasnokomórkowy rak nerki jest uznawany za nowotwór immunogeny z wysokim mianem komórek układu odpornościowego takich jak limfocyty naciekające guz (TIL; ang. *tumour-infiltrating lymphocytes*), immunoterapia celowana jest alternatywą dla leków antyangiogennych.

W aktualnie prowadzonych badaniach zaproponowano nowe schematy wykorzystania leków antyangiogennych razem z immunoterapią celowaną. Podobne opcje połączeń stosuje się, ponieważ wpływając na różne specyficzne elementy mikrośrodowiska guza, zwiększa szanse przezwyciężenia mechanizmów lekooporności nowotworu. Takie postępowanie jest obecnie wykorzystywane w pierwszej linii leczenia RCC. Mechanizmy oporności na inhibitory punktów kontrolnych dzielą się na pierwotne i wtórne oraz na wrodzone i nabyte. Obejmują utratę neoantygeny, upośledzenie prezentacji antygeny, wykorzystanie alternatywnych punktów kontrolnych odpowiedzi odpornościowej oraz upośledzenie sygnalizacji interferonu stanowiące główny mechanizm. Interferon- γ indukuje ekspresję liganda receptora programowanej śmierci 1 (PD-1L; ang. *programmed death receptor 1 ligand*) i innych czynników hamujących odpowiedź immunologiczną. Istotną rolę w mechanizmach lekooporności odgrywają także pozostałe punkty kontrolne odpowiedzi odpornościowej takie jak TIM-3 (Immunoglobulina limfocytów T i domena mucyny 3; ang. *T cell immunoglobulin and mucin domain 3*), LAG-3 (Gen aktywacji limfocytów; ang. *lymphocyte-activation gene 3*) i TIGIT (Immunoreceptor limfocytów T z domeną immunoglobulinową i domeną motywu immunoreceptorowego opartego na tyrozynie; ang. *T cell immunoreceptor with Ig and ITIM domains*). Innowacyjne rozwiązania będące obecnie przedmiotem badań klinicznych są tworzone z myślą o ominięciu wspomnianych mechanizmów.

Prawidłowa identyfikacja biomarkerów jest kluczem do doboru właściwego leczenia, redukcji kosztów postępowania oraz poprawy przeżywalności pacjentów z przerzutowym rakiem nerki. Ze względu na ograniczone możliwości wykorzystania najlepiej przebadanych biomarkerów: ekspresji PD-L1 oraz obciążenia mutacyjnego komórek nowotworowych, konieczne jest poszukiwanie solidniejszych wskaźników. Odzwierciedleniem kierunku w jakim zmierzają innowacyjne terapie raka nerkowokomórkowego jest udział badań oceniających efekty stosowania immunoterapii celowanej w badaniach klinicznych prowadzonych we wskazaniu RCC.

Dane obejmujące skuteczność kliniczną pembrolizumabu (PEM) w połączeniu z aksytynibem (AKS) stosowanych jako pierwsza linia leczenia zaawansowanego jasnokomórkowego raka nerki pochodzą z otwartego, wielośrodkowego badania klinicznego III fazy z randomizacją: KEYNOTE-426 (NCT02853331) oraz jednoramiennego badania klinicznego I fazy (NCT02133742).

Głównym celem drugiego z przywołanych badań klinicznych było ustalenie optymalnego sposobu dawkowania PEM. Ustalony schemat dawkowania, który wykorzystano w badaniu KEYNOTE-426 obejmował dożylnie podanie 200 mg PEM raz na 3 tygodnie przy jednoczesnym stosowaniu AKS w dawce od 2 do 10 mg dwa razy na dobę.



RYSUNEK 16. LEKI STOSOWANE W RCC, CHRONOLOGIA

Maksymalny czas leczenia obejmował 35 cykli dla PEM i mógł zostać przedłużony dla AKS. Komparatorem był sunitynib (SUN), który stosowano w 6 tygodniowych cyklach. Podawany był codziennie przez 4 pierwsze tygodnie każdego cyklu w dawkach 25-50 mg. W obu ramionach terapię przerywano w razie progresji, rozwoju choroby, nieakceptowalnej toksyczności lub decyzji pacjenta albo lekarza.

Do badania KEYNOTE-426 włączono pacjentów, którzy spełniali następujące kryteria:

- Nowozdiagnozowany albo nawrotowy jasnokomórkowy rak nerki w stadium IV według 7 edycji klasyfikacji TNM (stadium tożsame ze stadium IV według 8 edycji klasyfikacji);
- Brak wcześniejszej terapii systemowej;
- Co najmniej 70 punktów w skali sprawności Karnofsky'iego;
- Obecność co najmniej jednej zmiany mierzalnej zgodnie z kryteriami RECIST 1.1
- Dostępność próbki guza przydatnej do badania oceny biomarkerów.

Mediana czasu obserwacji wyniosła 30,6 miesiąca. Połączenie PEMBRO+AKS wykazuje wyższą skuteczność niż monoterapia SUN. Udowodniono istotną statystycznie przewagę w zakresie przeżycia całkowitego w całej badanej populacji oraz wśród pacjentów z umiarkowanym lub wysokim ryzykiem ocenianym według kryteriów IMDC. Hazard względny wystąpienia zgonu wyniósł w tych grupach odpowiednio 0,68 (95% CI: 0,55; 0,85, $p=0,0003$) oraz 0,63 (95% CI: 0,50; 0,81, $p=0,0001$), wskazując tym samym na znamiennej statystycznie korzyść z zastosowania terapii łączonej PEMBRO+AKS. Należy zaznaczyć, że w badanym okresie nie osiągnięto mediany OS.

Nie wykazano istotnej statystycznie różnicy przeżycia całkowitego w grupie osób obciążonych niskim ryzykiem. Warto jednak zauważyć, że spośród 138 pacjentów otrzymujących PEM+AKS i znajdujących się w grupie niskiego ryzyka, odnotowano wyłącznie 26 zgonów. Pozwala to mieć nadzieję na wykazanie istotnej statystycznie przewagi w dłuższym okresie obserwacji. Należy również podkreślić, że badanie Keynote-426 nie zostało zaprojektowane jako badanie porównujące wyniki pomiędzy grupami pacjentów poszczególnych ryzyk, w związku z powyższym nie uwzględniono odpowiedniej

mocy badania pozwalającej na zaobserwowanie różnic pomiędzy grupami. W populacji ogólnej szacowany współczynnik przeżycia całkowitego po upływie 24 miesięcy wyniósł 74,4% dla PEMBRO+AKS i 65,5% dla SUN. [418] Informacji o OS dostarczają także wyniki długoterminowej analizy badania 1 fazy. Po upływie od 46 do 55 miesięcy (mediana czasu obserwacji 42,7 miesiąca) od chwili badania przy życiu pozostawało 38 pacjentów, co stanowiło 73,1% uczestników. 11 osób nadal otrzymywało leczenie.

Ustalona w badaniu KEYNOTE-426 mediana PFS wyniosła 15,4 miesiące (12,7-18,9) dla PEMBRO+AKS oraz 11,1 dla SUN (9,1-12,5). Obliczony hazard względny wyniósł 0,71 (95% CI: 0,6;0,84); $p<0,0001$ i był on znamiennej statystycznie. Istotną statystycznie przewagę wykazano także w subpopulacji umiarkowanego i wysokiego ryzyka: HR=0,69 (95% CI: 0,56; 0,84); $p=0,0002$.

Istotną statystycznie przewagę odnotowano w przypadku punktu końcowego ORR. Wyniósł on 60% (95% CI 55,4–64,8) w grupie badanej oraz 40% (95% CI 35,2–44,7) w grupie kontrolnej. Różnica ta jest istotna statystycznie ($p<0,0001$). Wartości dla poszczególnych punktów końcowych uzyskanych w badaniu KEYNOTE-426 zawarto w Tabeli 114. Odpowiedź na leczenie weryfikowano zgodnie z kryteriami RECIST.

Wszystkie uwzględnione wyniki z wyjątkiem HR dla OS i PFS w grupie pacjentów niskiego ryzyka są istotne statystycznie.

W wyniku analizy post-hoc zauważono pozytywny związek rozmiaru redukcji guza z większą szansą na przeżycie po zastosowaniu PEM+AKS. Ryzyko zgonu było niższe u pacjentów, u których stwierdzono jakąkolwiek redukcję rozmiarów guza po upływie 6 miesięcy od włączenia do badania, a OS wśród osób, u których redukcja wyniosła między 80% a 100% był zbliżony do pacjentów, z CR.

Oprócz sunitynibu, porównywalną technologią finansowaną ze środków publicznych w pierwszej linii leczenia systemowego RCC w Polsce jest pazopanib (PAZ), dlatego analizy HTA przedkładane do AOTMiT zawierają także pośrednie porównanie skuteczności PEM+AKS z PAZ. Do celów analizy porównawczej wykorzystano wyniki badania COMPARZ, które wykazało, że skuteczność PAZ jest zbliżona do SUN. Zastosowanie PEM+AKS wiązało się

TABELA 114. WYNIKI DLA POSZCZEGÓLNYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z ZAKRESU SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ, PEMBROLIZUMAB Z AKSYTYNIBEM W ODNIESIENIU DO SUNITYNIBU W 1. LINII LECZENIA JASNOKOMÓRKOWEGO RAKA NERKI

Punkt końcowy	PEM+AKS vs SUN									
	POPULACJA OGÓLNA		NISKIE RYZYKO		POŚREDNIE RYZYKO		WYSOKIE RYZYKO		POŚREDNIE / WYSOKIE RYZYKO	
OS (HR)	0,68 (0,55; 0,85)		1,06 (0,62; 1,86)		0,63 (0,47; 0,83)		0,59 (0,37; 0,96)		0,63 (0,50; 0,81)	
PFS (HR)	0,71 (0,62; 0,84)		0,79 (0,57; 1,09)		0,72 (0,57; 0,90)		0,54 (0,34; 0,86)		0,69 (0,56; 0,84)	
	PEM + AKS	SUN	PEM + AKS	SUN	PEM + AKS	SUN	PEM + AKS	SUN	PEM + AKS	SUN
ORR (%)	60% (55,4; 64,8)	40% (35,2; 44,7)	70% (61,2; 77,1)	50% (41,5; 59,2)	60% (53,1; 66,0)	40% (34,1; 46,7)	39% (26,5; 53,2)	12% (4,4; 23,4)	56% (49,9; 61,5)	35% (39,8*; 41,0)
CR (% , n)	9% , 38	3% , 13	-	-	-	-	-	-	-	-
PR (% , n)	51% , 221	37% , 158	-	-	-	-	-	-	-	-
SD (% , n)	23% , 100	35% , 150	-	-	-	-	-	-	-	-
PD (% ,n)	11% , 49	17% , 74	-	-	-	-	-	-	-	-

OS- przeżycie całkowite (ang. *overall survival*), PFS – progresja choroby lub zgon(ang. *progression free survival*), ORR – odpowiedź całkowita (ang. *overall response rate*), CR – odpowiedź całkowita (ang. *complete response*), PR – odpowiedź częściowa (ang. *partial response*), SD – choroba stabilna (ang. *stable disease*), PD- progresja choroby (ang. *progressive disease*)

*błąd redakcyjny

z korzystniejszym OS, dla którego HR wyniósł 0,58 (95% CI: 0,40; 0,85)] oraz PFS, dla którego HR przyjął wartość 0,66 (95% CI: 0,51; 0,84).

Pacjenci leczeni połączeniem PEM+AKS mieli większe szanse na uzyskanie obiektywnej odpowiedzi na leczenie [iloraz szans (OR; ang. *odds ratio*) =2,05; (95% CI: 1,41; 2,97)], a także CR [OR= 6,73, (95% CI: 1,03; 44,00)] oraz PR [OR= 1,72; (95% CI: 1,19; 2,49)].

Obecnie dysponujemy już wynikami dla kilku badań klinicznych III fazy oceniających wykorzystanie inhibitorów punktów kontrolnych układu odpornościowego w politerapii, w pierwszej linii leczenia jasnokomórkowego RCC. W Tabeli 115 przedstawiono zestawienie wyników w zakresie kluczowych punktów końcowych.

Warto zwrócić uwagę na fakt, iż rezultaty w zakresie OS są istotne statystycznie wyłącznie w przypadku badań KEYNOTE 426 oraz CheckMate 214, co potencjalnie może wskazywać na przewagę tych terapii. Jednak należy podkreślić, że uwzględnione dane w zakresie OS są wciąż niedojrzałe. Szczegóły przedstawia Tabela 115.

TABELA 115. PORÓWNANIE KLUCZOWYCH BADAŃ KLINICZNYCH III FAZY Z DOSTĘPNYMI WYNIKAMI OCENIAJĄCYCH INHIBITORY PUNKTÓW KONTROLNYCH

Badanie	Oceniana terapia	Komparator	Faza badania	OS (HR, 95% CI; p)	Mediana PFS (HR, 95% CI)	ORR (%)	CR (%)	Zdarzenia niepożądane 3 stopnia (%)
JAVELIN RENAL 101	AWE+AKS	SUN	III	12 mies: 86% vs. 83% (0.78, 0.55;1.08, p = 0.14)	13.8 vs. 7.2 (0.61, 0.47; 0,79)	55.2 vs 25,5	3.4 vs 1.8	71.2 vs 71.5
KEYNOTE 426	PEM+AKS	SUN	III	30,6 mies: 74,4% vs. 65,5% (0.68, 0.55;0.85, p=0.0003)*	15.4 vs. 11.1 (0.71, 0.6;0.84) *	60 vs 40*	9 vs 3*	58 vs 55*
CHECKMATE 214	NIW+API	SUN	III	30-mies: 60% vs, 47% (0.66, 0.54;0.80, p < 0.0001)	11.6 vs. 8.4 (0.82, 0.64;1,05)	42 vs 29	9 vs 1	75.8 vs 70.6
IMMOTION 151	ATE+BEW	SUN	III	24 mies : 63% vs. 60% (0.93, 0.76;1.14, p = 0.4751)	11.2 vs. 7.7 (0.74, 0.57;0.96)	43 vs 25	9 vs 4	40 vs 54

AWE-awelumab; AKS – aksytynib, PEM-pembrolizumab, NIW – niwolumab, API – apilimumab, ATE – atezolizumab, BEW- bewacyzumab, SUN - sunitynib

*zaktualizowano na podstawie publikacji Powles 2020 uwzględniającej 24-miesięczny horyzont czasowy.

Punkty końcowe stosowane w badaniach klinicznych w raku nerkowokomórkowym

W 2020 roku FDA opublikowała draft wytycznych w zakresie projektowania badań klinicznych w terapiach adjuwantowych w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Wytyczne te, wskazują na zasadność wykorzystania zastępczych punktów końcowych – w szczególności DFS w ocenie skuteczności niniejszych terapii.

FDA wśród surogatowych punktów końcowych, które dotychczas były podstawą dopuszczenia do obrotu leków we wskazaniu rak nerkowokomórkowy wymienia (ostatnia aktualizacja w sierpniu 2020):

- *disease-free survival* (DFS),
- *durable objective overall response rate* (ORR),
- *progression-free survival* (PFS).

DFS, zgodnie z regulacjami FDA jest wykorzystywany jako punkt końcowy, będący podstawą tradycyjnej ścieżki dopuszczenia do obrotu (ang. *traditional approval*) – w tym również w ocenie efektywności terapii adjuwantowej w leczeniu raka nerkowokomórkowego.

Brak specyficznych wytycznych dla raka nerkowokomórkowego uwzględnionych w dokumentach EMA, uzasadnia odwołanie się do głównej części wytycznych EMA, *Guideline on evaluation of anticancer medicinal products in man. EMA/CHMP/205/95 Rev.5. 1 April 2018*. Zgodnie z nimi **powinna istnieć wystarczająca ilość dowodów naukowych wskazujących, że wybrany pierwszorzędowy punkt końcowy może stanowić aktualną i wiarygodną miarę korzyści klinicznych w populacji pacjentów, opisywanej kryteriami włączenia.** [25]

Wybór pierwszorzędowego punktu końcowego powinien być dokonywany w oparciu o względną toksyczność terapii eksperymentalnej, przy czym należy również wziąć pod uwagę m.in. spodziewane przeżycie po progresji, dostępne terapie kolejnej linii leczenia oraz rozpowszechnienie choroby. Niezależnie od wybranego głównego punktu końcowego, podkreśla się, że wielkość efektu terapeutycznego uzależniona jest od wszystkich istotnych miar punktów końcowych, które stanowią podstawę oceny korzyści do ryzyka. Metodyka badania oraz dobór punktów końcowych powinny być uzależnione od zidentyfikowanych czynników zakłócających.

Podkreśla się znaczenie oceny OS w większości wskazań onkologicznych, przy czym wybór OS jako pierwszorzędowy punkt końcowy obliuguje również prowadzących badanie do raportowania danych w zakresie PFS/DFS (drugorzędowe punkty końcowe). Co więcej, **PFS/DFS mogą stanowić również pierwszorzędowe punkty końcowe, przy jednoczesnym raportowaniu OS jako drugorzędowego punktu końcowego.**

W przypadku wykazania istotnego wpływu terapii na PFS lub długiego oczekiwanego przeżycia po progresji i/lub wyraźnie korzystnego profilu bezpieczeństwa, dokładna ocena OS może nie być konieczna do uzyskania rejestracji. **Zgodnie ze stanowiskiem Naukowej Grupy Doradczej ds. Onkologii przy Komitecie ds. Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *The Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology*), poprawa w zakresie PFS jest mniej ważnym względem OS, jednak ciągle klinicznie istotnym punktem końcowym.**

Zaleca się, aby poprawa w odniesieniu do PFS była uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet w przypadku gdy nie udokumentowano poprawy w odniesieniu do OS, pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem przeżycia całkowitego.

W przypadku określenia PFS jako pierwszorzędowego punktu końcowego w badaniach potwierdzających skuteczność danej technologii istnieje ryzyko, że terapia może wpływać na profil oporności nowotworu w kolejnych liniach leczenia. W szczególności ryzyko takie występuje w obszarach, w których stosuje się terapię podtrzymująca lub zwiększoną liczbę cykli indukcyjnych. W przypadku uznania PFS za klinicznie istotny punkt końcowy dla ocenianej linii leczenia, konieczne jest wykluczenie ryzyka związanego ze skróceniem oczekiwanego przeżycia całkowitego. **Jeśli nie jest to możliwe jako alternatywny punkt końcowy należy przyjąć PFS dla kolejnej linii leczenia (tzw. PFS2).**

Pomimo braku specyficznych wytycznych agencji regulatorowych w zakresie wykorzystania zastępczych punktów końcowych w badaniach klinicznych we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy rak nerkowokomórkowy, zaobserwować można pozytywny stosunek ww. agencji do wykorzystania surogatów w

[25] Przedmiotem rozważań są badania typu *superiority* (zaprojektowanych na wykazanie korzyści (przewagi) klinicznych w porównaniu do komparatora.

ocenie skuteczności, zarówno w odniesieniu do zarejestrowanych już technologii medycznych (np. skojarzone leczenie pembrolizumabem i aksytynibem zostało dopuszczone do obrotu na podstawie wyników w zakresie PFS), jak również w odniesieniu do technologii, będących obecnie w trakcie badań. (Aneks)

W publikacji Wong 2020 przedstawiono wyniki analizy definicji punktów końcowych raportowanych w badaniach klinicznych nad rakiem nerkowokomórkowym w stadium przerzutowym. Uwzględniono 10 badań rozpoczętych w okresie od września 2015 do końca 2019 roku. Autorzy badania zweryfikowali, czy badania kliniczne prowadzone były zgodnie z rekomendacjami DATECAN. Opublikowane zostały one w ramach działalności ESMO, które powstały aby ujednoczyć wykorzystanie i definicje punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia (TEE; ang. *Time-to-event endpoints*). Celem wytycznych jest ułatwienie analizy porównawczej wyników poszczególnych badań klinicznych prowadzonych we wskazaniu przerzutowy RCC w przyszłości.

Z 10 włączonych do analizy badań w 7 wykorzystało PFS jako pierwszorzędowy punkt końcowy, w 2 jako drugorzędowy, a w 1 badaniu nie raportowano PFS w ogóle. Jedynie w 6 z 9 badań, które uwzględniły PFS opublikowano jego definicję. W ramach konsensusu ekspertów DATECAN ustalono, że PFS należy rozumieć jako *śmierć spowodowana rakiem nerki albo lokalna lub przerzutowa progresja, w zależności od tego, które zdarzenie nastąpi jako pierwsze*. Definicje wszystkich 6 badań spełniały ten wymóg w zakresie interpretacji progresji, jednak w ocenie PFS uwzględniały zgony z każdej przyczyny, a nie tylko spowodowane rakiem nerki. (Tabela 116)

Autorzy zwracają także uwagę na fakt, iż w poszczególnych badaniach wykorzystano różne narzędzia oceny ryzyka. Pod tym względem zweryfikowano 29 badań klinicznych. W 23 z nich wykorzystano kryteria MSKCC, a w 5 skalę IMDC. W 1 badaniu nie podano informacji o sposobie przydziału pacjentów do grup prognostycznych.

W abstrakcie Chang 2020 przedstawiono wyniki oceny korelacji czasu do dyskontynuacji leczenia (TTD, ang. *time to treatment discontinuation*) względem PFS i OS. Autorzy przeanalizowali dane dotyczące wyników badań III fazy z randomizacją, które były przedmiotem analizy FDA w

TABELA 116. WYKORZYSTANIE I DEFINICJA PFS JAKO PUNKTU KOŃCOWEGO W BADANIACH III FAZY WE WSKAZANIU PRZERZUTOWY RAK NERKOWOKOMÓRKOWY

Badanie	Definicja PFS	Odniesienie do zaleceń DATECAN
JAVELIN Renal 101 (NCT02684006)	PD (RECIST 1.1) lub zgon z każdej przyczyny	<u>Niezgodna:</u> definicja PFS uwzględnia każdą przyczynę zgonu zamiast zgonu z powodu RCC
CLEAR (NCT02811861)	Nie opublikowano definicji	<u>Ocena zgodności niemożliwa</u>
KEYNOTE-426 (NCT02853331)	PD (RECIST 1.1) lub zgon z każdej przyczyny	<u>Niezgodna:</u> definicja PFS uwzględnia każdą przyczynę zgonu zamiast zgonu z powodu RCC
TIVO-3 (NCT02627963)	PD (RECIST 1.1) lub zgon z każdej przyczyny	<u>Niezgodna:</u> ocena zgodności niemożliwa PFS jako drugorzędowy zamiast pierwszorzędowego punktu końcowego
Bempegaldesleukin + Nivolumab vs. TKI (NCT03729245)	PFS jako drugorzędowy punkt końcowy; nie opublikowano definicji	<u>Niezgodna:</u> ocena zgodności niemożliwa PFS jako drugorzędowy zamiast pierwszorzędowego punktu końcowego
RENAVIV (NCT03592472)	PD (RECIST 1.1) lub zgon z każdej przyczyny	<u>Niezgodna:</u> definicja PFS uwzględnia każdą przyczynę zgonu zamiast zgonu z powodu RCC
CheckMate 9ER (NCT03141177)	nie opublikowano definicji	<u>Ocena zgodności niemożliwa</u>
COSMIC-313 (NCT03937219)	PD (RECIST 1.1) lub zgon z każdej przyczyny	<u>Niezgodna:</u> definicja PFS uwzględnia każdą przyczynę zgonu zamiast zgonu z powodu RCC
KEYNOTE-679 (NCT03260894)	nie uwzględniono PFS	<u>ocena zgodności niemożliwa</u>
PDIGREE (NCT03793166)	PFS jako drugorzędowy punkt końcowy; PD (RECIST 1.1) lub zgon z każdej przyczyny	<u>Niezgodna:</u> definicja PFS uwzględnia każdą przyczynę zgonu zamiast zgonu z powodu RCC PFS jako drugorzędowy punkt końcowy

latach 2016-2018 w zakresie oceny punktu końcowego TTD. Oceniono terapie stosowane w pierwszej linii mRCC. Pod uwagę wzięto zarówno leczenie skojarzone (Rx) leku immunoonkologicznego, jak również inne leczenie systemowe (IO-X) w porównaniu do leczenia z wykorzystaniem SUN. Protokoły badań określały czas stosowania terapii, jako czas do wystąpienia progresji, nie mniej jednak, leczenie po wystąpieniu progresji również było dopuszczalne. TTD zdefiniowano jako czas od początku terapii do zaprzestania leczenia (obiema substancjami w przypadku leczenia skojarzonego). Oceniono wyniki w zakresie TTD dla podgrup zdefiniowanych w ramach leczenia, jak również oceniono poziom korelacji pomiędzy punktem końcowym, a PFS i OS.

Spośród 3758 pacjentów (IO-X, n=1878; SUN, n= 1880), u 3190 (85%) pacjentów zaobserwowano zaprzestanie terapii (TTD), a u 1899 (51%) PFS. Mediana TTD była dłuższa wśród pacjentów otrzymujących IO-X w porównaniu do SUN (12,3 vs 8 mies).

Analiza korelacji przeprowadzona metodą Pearsona wskazała na większą zależność pomiędzy TTD, a PFS w przypadku pacjentów otrzymujących SUN ($r=0,89$) w porównaniu do pacjentów z grupy IO-X ($r=0,72$). W obu przypadkach korelacja była silna. Dla wszystkich włączonych do analizy obserwacji, zależność pomiędzy TTD, a PFS była silniejsza niż TTD, a OS ($r=0,80$ vs $r=0,61$).

TABELA 117. KORELACJA TTD Z PFS I OS (CHANG 2020)

Parametr	IO-X	SUN	Łącznie
N	1878	1880	3758
mediana PFS, mies (95% CI)	15,0 (13,9; 15,3)	12,5 (11,5; 13,8)	13,8 (12,7; 14,2)
mediana TTD, mies (95% CI)	12,3 (11,5; 12,9)	8,0 (7,8; 9,0)	9,8 (9,3; 10,6)
korelacja PFS: TTD (95% CI)	0,72 (0,69; 0,74)	0,89 (0,88; 0,90)	0,8 (0,79; 0,81)
TTD – PFS > / 3 mies	8,2%	4,6%	6,4%
PFS – TTD > / 3 mies	17,5%	9,4%	13,4%
mediana OS, mies (95% CI)	24,4 (23,5; 25,2)	22,2 (21,4; 23,2)	23,5 (22,6; 24,1)
korelacja OS: TTD (95% CI)	0,56 (0,53; 0,59)	0,65 (0,62; 0,67)	0,61 (0,59; 0,63)

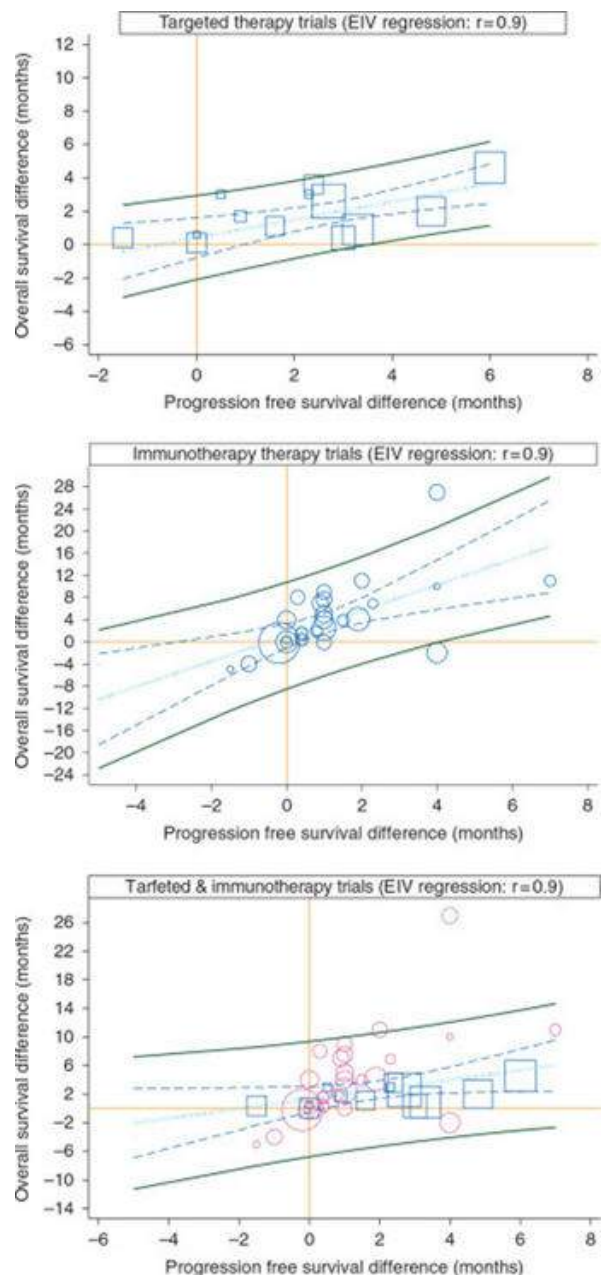
W publikacji Johnson 2015 zauważono, że PFS wykorzystywany jest w coraz większym stopniu w procesie dopuszczenia do obrotu terapii stosowanych w mRCC. Celem pracy było przeprowadzenie ilościowej oceny korelacji PFS z OS, jak również dokonanie przeglądu jakościowego terapii dopuszczonych do obrotu terapii, które uzyskały dopuszczenie na podstawie tego zastępczego punktu końcowego.

Do oceny ilościowej włączono pełnotekstowe publikacje uwzględniające wyniki median OS i PFS w badaniach mRCC. Włączone do analizy technologie medyczne uwzględniały terapie mTOR oraz VEGF. Odnaleziono 89 publikacji opisujących wyniki 30 badań (41 porównań) uwzględniających 11 terapii celowanych oraz 19 immunoterapii (Tabela 117)

W modelu regresji przedstawionego dla terapii celowanej wykazano następujące wyniki. Współczynnik rzetelności 0,9 wskazuje na minimalny błąd pomiaru. Nachylenie regresji wynosi 0,54 ($p=0,01$); $R^2=0,49$. Wynik ten oznacza, że około połowa wyników w zakresie OS może być tłumaczona różnicą w wynikach PFS. Dodatkowo obliczono również minimalny efekt leczenia (ang. *surrogate threshold effect*, STE). STE wyznacza statystycznie istotną zdolność do prognozowania wyników OS na podstawie wyników zastępczych punktów końcowych. [26] **STE dla terapii celowanej wyniósł 3,65. Oznacza to, że przyszłe badanie terapii celowanej wymagałoby różnicy w PFS wynoszącej co najmniej 3,7 miesiąca, aby przewidzieć**

z 95% pewnością korzyści w zakresie OS. Uzyskany wynik potwierdza zasadność wnioskowania o przyszłych wynikach w zakresie OS na podstawie wyników PFS.

Analogiczna ocena została przeprowadzona dla immunoterapii. Badania kliniczne dla immunoterapii były bardziej niejednorodne pod względem metodyki i wyników niż badania dla terapii celowanej. Dla tej grupy nie udało się wyciągnąć wniosków w zakresie STE. Z uwagi na odmienny kąt nachylenia linii regresji dla terapii celowanej oraz immunoterapii, autorzy wskazują, że łączenie ocen jest niewłaściwe.



WYKRES 53. WAŻONE METODĄ NAJMNIEJSZYCH KWADRATÓW BŁĘDY W ZMIENNYCH W TRAKCIE BADANIA – OCENA REGRESJI RÓŻNICY MEDIAN OS I PFS A) TERAPIE CELOWANE B) IMMUNOTERAPIA C) WSZYSTKIE BADANIA

[26] Aby obliczyć STE, wykreśla się linię regresji na podstawie regresji liniowej oraz 95% przedziału ufności. Wartość na osi x, efekt leczenia (surogatowego punktu końcowego) przy którym dolna granica przedziału predykcji (górną granicą w przypadku względnego efektu leczenia) spotyka się z punktem odpowiadającym 0 na osi y (efekt zerowy na prawdziwy punkt końcowy) to STE

TABELA 118. BADANIA REALIZOWANE W RCC, CHARAKTERYSTYKA ORAZ WYNIKI RÓŻNIC PFS I OS (JOHNSON 2015)

Autor	I / T	Czas badania	Interwencja (n)	Komparator (n)	Linia leczenia	Δ Me OS (mies)	Δ Me PFS (mies)
BOCCARDO ET AL.	I	1993–1995	IL2 + IFN-α (22)	IFN-α (22)	1	-5,0	-1,5
	I	1993–1995	IL2 (22)	IFN-α (22)	1	10,0	4
NEGRIER ET AL.	I	1993–1995	IL2 + IFN-α (22)	IFN-α (22)	1	-5,0	-1,5
	I	1992–1995	IL2 + IFN-α (140)	IFN-α (147)	1	4,0	1
MRCRC	I	1992–1997	IFN-α (167)	MPA (168)	1	2,5	1
PYRHONEN ET AL.	I	1988–1994	IFN-α + winblastyna (79)	winblastyna (81)	1	7,0	0,9
MOTZER ET AL.	I	1994–1996	kwas retinowy + IFN-α (61)	IFN-α (59)	1	0,0	0
NEGRIER ET AL.	I	1995–1996	IL2 + IFN-α + FU (61)	IL2 + IFN-α (70)	1	0,0	1
ATZPODIEN ET AL.	I	1993–1994	IL2 + IFN + 5FU (41)	tamoksyfem (37)	1,(2)	11,0	7
DUTCHER ET AL.	I	1990–1992	IFN-α + IFN-γ (49)	IFN-γ (39)	1	3,9	1,5
YANG ET AL.	T	1998–2001	niskie dawki bewacyzumabu (37)	placebo (40)	2	3,0	0,5
	T	1998–2001	wysokie dawki bewacyzumabu (39)	placebo (40)	2	3,0	2,3
ATZPODIEN ET AL.	I	1995–1998	IL2 + IFN-α + 5FU + kwas retinowy (146)	IFN-α + winblastyna (63)	1	11,0	2
	I	1995–1998	IL2 + IFN-α + 5FU (132)	IFN-α + winblastyna (63)	1	9,0	1
AASS ET AL	I	1996–2001	IFN-α + kwas retinowy (159)	IFN-α (161)	1	4,1	1,9
DONSKOV, DENMARK	I	2000–	IL2 + histamina (33)	IL2 (30)	1	6,9	2,3
DONSKOV, ENGLAND	I	1999–	IL2 + histamina(21)	IL2 (20)	1	0,3	0
MCDERMOTT ET AL.	I	1997–2000	wysokie dawki IV-IL2 (96)	sclIL2 + IFN-α (96)	1	4,0	0
ATZPODIEN ET AL.	I	NR	IL2 + IFN + kwas retinowy + inh IL2 (65)	IL2 + IFN + kwas retinowy (78)	1 (2)	-4,0	-1
	I	NR	IL2 + IFN + kwas retinowy + kapecytabina (120)	IL2 + IFN + kwas retinowy + 5FU (116)	1 (2)	-2,0	4
TANNIR ET AL.	I	2002–2003	niskie dawki IFN (59)	IFN (59)	1	8,0	0,3
EBBINGHAUS ET AL.	T	2003–2004	niskie dawki ABT-510 (51)	wysokie dawki ABT-510 (52)	1	1,7	0,9
ESCUДИER ET AL.	T	2000–2002	shark cartilage AE941 (151)	placebo (151)	2	0,1	0
HUDES ET AL.	T	2003–2005	temsirolimus (209)	IFN (207)	1	3,6	2,4
	T	2003–2005	temsirolimus + IFN (210)	IFN (207)	1	1,1	1,6
NEGRIER ET AL.	I	2000–2004	IL2 + IFN (122)	IL2 (125)	1	1,5	0,4
	I	2000–2004	IL2 + IFN (122)	IFN (122)	1	1,6	0,4
	I	2000–2004	IL2 (125)	MPA (!23)	1	0,4	0,4
	I	2000–2004	IFN (122)	MPA (123)	1	0,3	0,4
	I	2000–2004	IL2 + IFN (122)	MPA (123)	1	1,9	0,8
	I	2000–2004	IFN (122)	IL2 (125)	1	-0,1	0
NEGRIER ET AL.	I	2000–2005	IVIL2 + IFN-α (80)	sclIL2 + IFN-α (75)	1	7,6	1
ESCUДИER ET AL.–TARGET	T	2003–2005	sorafenib (451)	placebo (452)	2	2,6	2,7
MOTZER ET AL.	T	2004–2005	sunitinib (375)	IFN-α (375)	1	4,6	6
SCHOFFSKI ET AL.	T	2001–2006	karnityna + plitidepsin (20)	plitidepsin (19)	2	0,6	0
ESCUДИER ET AL.–AVOREN	T	2004–2005	bewacyzumab + IFN-α (327)	IFN-α (322)	1	2,0	4,8
GORE ET AL.–MRC RE04/EORTC	I	2001–2006	IL2 + FU + IFN-α (504)	IFN-α (502)	1	-0,2	-0,2
MOTZER ET AL.–RECORD	T	2006–2010	ewerolimus (277)	placebo (139)	2	0,4	3
RINI ET AL.–CALGB 90206	T	2003–2005	bewacyzumab + IFN-α (369)	IFN-α (363)	1	0,9	3,3
LIU ET AL.	I	2005–2008	autologiczny CIK (74)	IL2 + IFN-α (74)	1 (2)	27,0	4
MOTZER ET AL.	T	2007–2008	continuous sunitinib (146)	intermittent sunitinib (146)	1	0,4	-1,5

I-zawiera immunoterapię; T-zawiera terapię celowaną; IFN-α - interferon-α; IFN-γ - interferon-γ; IL2, interleukina 2; CIK – Komórka zabójcza indukowana cytokinami (ang. cytokine-induced killer); FU, fluorouracyl; MPA, medroxyprogesterone acetate; NR – nie raportowano

Pomimo, iż autorzy analizy zaznaczają, że samodzielne wyniki w zakresie korelacji nie są wystarczające do zakwalifikowania PFS jako zastępczego punktu końcowego zgodnie z definicjami przedstawionymi przez Fleminga oraz Burzykowskiego, to wyniki przedstawione w publikacjach Escudier 2010 oraz Rini 2010 wskazują korelację (metodą proporcjonalnego ryzyka Coxa) pomiędzy OS a wynikami w zakresie 3- i 6-cio miesięcznego PFS dla terapii celowanych oraz przedstawiają silniejszy dowód związku pomiędzy parametrami. **Escudier oraz Rini wykazali statystycznie istotne miary asocjacji współczynnika Tau Kendalla wynoszące 0,53 i 0,50 oraz statystycznie istotne skorygowane miary asocjacji sugerujące, że PFS może być stosowane jako zastępczy punkt końcowy dla OS.**

Ograniczenia publikacji Johnson 2015 wynikają przede wszystkim z rodzaju terapii, które były włączane do analizy. Najnowsze spośród analizowanych badań zakończyło się w 2012, a żadne z nich nie uwzględniało leków nowej generacji (t.j. pembrolizumab, aksytynib, niwolumab itp.). Niepewne wyniki w zakresie korelacji OS i PFS mogą wynikać również z modelu badań. W przypadku części z nich uwzględniono możliwość przechodzenia pacjentów pomiędzy ramionami badania (crossover), osłabiając tym samym rzeczywistą korzyść ze stosowania terapii.

Oceny zależności między wartościami PFS a OS u 1,381 pacjentów przyjmujących pierwszą linię leczenia RCC podjęli się autorzy publikacji Halabi 2014. Wykorzystali dane uczestników dwóch badań III fazy, podczas których weryfikowano skuteczność interferonu w połączeniu z bewacyzumabem. W pierwszej kolejności użyli danych pochodzących z eksperymentu CALGB 90206 – badania z udziałem 732 osób, które losowo przydzielono do ramion: bewacyzumabu + interferon alfa 2b oraz interferon alfa 2b w monoterapii. PFS stanowił drugorzędowy, a OS był pierwszorzędowy punkt końcowy. Aby sprawdzić poprawność uzyskanych wyników przeanalizowano dane pochodzące z badania AVOREN (649 uczestników), w którym wskutek randomizacji uczestnicy zostali przydzieleni do ramienia, w którym otrzymywali interferon alfa 2a + bewacyzumab lub interferon alfa 2a + placebo. W tym przypadku oceniany przez badacza PFS raportowano jako pierwszorzędowy punkt końcowy.

Sprawdzili wyniki w zakresie OS u pacjentów, u których progresja choroby wystąpiła przed upływem

3 oraz 6 miesięcy od chwili randomizacji i porównali je z wynikami osób, u których po upływie tego czasu nie stwierdzono progresji. Na gruncie analizy wyników badania CALGB 90206 ustalono, że brak progresji przed upływem 3 miesięcy wiązał się ze zwiększeniem OS z 6 (95%CI: 5; 7,) na 25 (95% CI: 22; 29, $p < 0,0001$) miesięcy, a brak progresji przed upływem 6 miesięcy z 8 (95% CI: 6; 10) na 30 (95% CI: 25; 35, $p < 0,0001$) miesięcy. Skorygowany HR wyniósł 2,6 dla progresji w przeciągu 3 miesięcy od randomizacji (95% CI: 2,1; 3,1, $p < 0,001$) oraz 2,8 dla progresji przed upływem 6 miesięcy (95% CI: 2,3; 3,4, $p < 0,001$).

W rezultacie analizy danych pochodzących z badania klinicznego AVOREN ustalono, że **brak progresji przed upływem 3 miesięcy skutkowało poprawą OS z 6 (95% CI: 5; 9) na 26 (95% CI: 24; 30, $p < 0,0001$) miesięcy. Brak progresji przed upływem 6 miesięcy wiązał się ze zmianą w zakresie OS z 10 (95% CI: 8; 13) na 32 miesiące (95% CI: 27; 39, $p < 0,0001$). Skorygowany HR wyniósł 3,4 dla progresji w przeciągu 3 miesięcy od randomizacji (95% CI: 2,7; 4,3, $p < 0,001$) oraz 2,8 dla progresji przed upływem 6 miesięcy (95% CI: 2,2; 3,5, $p < 0,001$).**

Współczynnik korelacji Tau Kendalla wyniósł 0,53 (95% CL: 0,49; 0,56, $p < 0,00001$) dla badania CALGB 90206 oraz 0,50 (95% CL: 0,45; 0,53, $p < 0,00001$) w przypadku badania AVOREN **Wykazano istotny statystycznie związek między PFS raportowanym w perspektywie 3 oraz 6 miesięcy a, OS.** Niewątpliwym ograniczeniem badania jest brak odniesienia do najnowszych, innowacyjnych technologii stosowanych oraz testowanych w ramach terapii RCC.

W celu określenia użyteczności surogatowych punktów końcowych w odniesieniu do badań nad skutecznością leków, których mechanizm działania opiera się na wpływie na receptory PD-1 przeprowadzono przegląd systematyczny, którego wyniki przedstawiono w publikacji Abdel-Rahman 2018. Korzystając z wyszukiwarki PUBMED, autorzy poszukiwali prospektywnych badań klinicznych oceniających skuteczność przeciwciał anti-PD-1 oraz anti PD-L1 stosowanych w monoterapii w RCC lub raku urotelialnym raportujących OS łącznie z jednym z trzech punktów końcowych: FPS, ORR oraz rocznym OS. Dodatkowym kryterium było uwzględnienie w badaniach pacjentów z zaawansowanym stadium wspomnianych nowotworów.

We wskazaniu RCC odnaleziono 4 badania: I (34 uczestników), II (168 uczestników) i III (821 uczestników) z wykorzystaniem niwolumabu oraz jedno badanie I fazy (70 uczestników), w którym stosowano atezolizumab. W analizowanej populacji rozkład PFS, ORR oraz rocznego OS był zgodny z rozkładem normalnym, dlatego korelację między nimi, a wartością OS zbadano korzystając ze współczynnika korelacji Pearsona. **W przypadku raka nerkowokomórkowego, wynik istotny statystycznie uzyskano w zakresie rocznego OS. Wynik wskazuje na bardzo silną dodatnią korelację rocznego OS (przeżycie w ciągu pierwszego roku badania) z OS (przeżycie całkowite). Współczynnik korelacji r wyniósł 0,941 ($n=6$, $p=0,005$). W związku z tym roczny OS można uznać za potencjalnie użyteczny surogatowy punkt końcowy dla OS.** Należy odnotować, że brak istotności statystycznej w przypadku ORR i PFS może wynikać z wielu czynników takich jak np. niewielka liczba włączonych do analizy badań, niewielka populacja i wysoka heterogenność porównywanych badań klinicznych.

W publikacji Negrier 2014 przeprowadzono ocenę zależności pomiędzy wynikami w zakresie przeżycia całkowitego oraz PFS, a zastępczym punktem końcowym – czasem przeżycia po wystąpieniu progresji (ang. *post progression survival*). PPS definiowano jako czas pomiędzy wystąpieniem PFS, a zgonem uczestnika badania. W ocenie statystycznej wykorzystano modelowanie parametryczne Weibulla oraz ocenę nieparametryczną – Kaplana-Meiera.

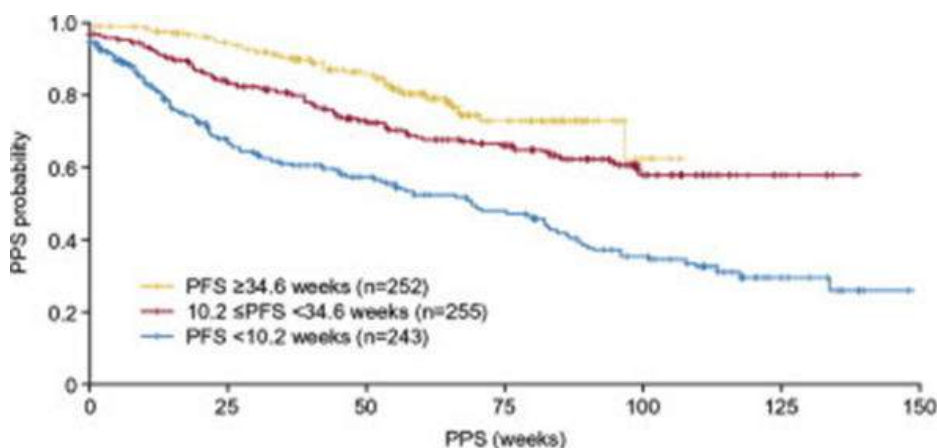
Model Weibulla wykazał, że dłuższy PFS był istotnym czynnikiem prognostycznym dla dłuższego PPS. Model umożliwił również przewidywanie szacunkowej mediany PPS na podstawie wyników w zakresie PFS.

Zgodnie z wynikami przedstawionymi w publikacji Negrier, pacjenci, u których PFS wyniósł 20 tygodni mogli spodziewać się 43,9 tyg. wyników w zakresie PPS (95% CI: 40,1; 48,1), natomiast pacjenci u których PFS wskazywał na wynik 60 tyg., mogli spodziewać się rezultatów w zakresie PPS na poziomie 57,9 tyg. (95% CI: 50,3; 66,7).

Za pomocą analizy nieparametrycznej Kaplana-Meiera oszacowano wyniki PPS dla trzech grup wyników PFS (PFS <10,2 tyg; PFS=10,2 – 34,5 tyg; PFS>34,6 tyg). **Wzrastające wyniki w zakresie PFS przekładały się na istotne statystycznie wydłużenie PPS.** (Wykres 54)

Autorzy publikacji wskazują, że na podstawie dostępnych wyników dowiedziono pozytywnego związku pomiędzy PFS, a PPS dla indywidualnych pacjentów, biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych, pierwszej linii leczenia mRCC. **Wskazuje to na zasadność wykorzystania PFS jako zastępczego punktu końcowego dla OS oraz możliwość oszacowania PPS na podstawie wyników PFS.**

Publikacja Petrelii 2013 uwzględniała jako grupę badaną 3 188 pacjentów. Autorzy zidentyfikowali w sumie 6 badań klinicznych III fazy obejmujących pierwszą linię leczenia zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Schematy leczenia, które stosowano w co najmniej jednym ramieniu uwzględnionym w analizie to: bewacyzumab + interferon, sunitynib, sorafenib, pazopanib, temsyrolimus. W 2 spośród wyłonionych badań jako pierwszorzędowy punkt końcowy raportowano PFS, a w 4 OS. W większości z nich zauważono wysoki odsetek pacjentów leczonych wcześniej z wykorzystaniem nefrektomii cytoredukcyjnej (mediana 76%). Celem pracy była ocena korelacji między PFS, PPS,



WYKRES 54. KRZYWE KAPLANA-MEIERA DLA PPS, W GRUPACH PFS, RAK NERKOWOKOMÓRKOWY, NEGRIER 2014

ORR, DCR a OS. W ramach analizy statystycznej skorzystano ze współczynnika korelacji rang Spearmana (rs) oraz współczynnika korelacji Pearsona (r).

Mediany PPS i PFS wykazały silną dodatnią korelację z medianą OS. Współczynniki korelacji rang Spearmana rs wynosiły odpowiednio 1 (p<0,0001) oraz 0,869 (p<0,001). W wyniku analizy regresji liniowej ustalono, że współczynnik R² dla mediany OS w odniesieniu do mediany PPS i PFS wyniósł odpowiednio 99% i 97%. **Również ORR oraz DCR były istotnie statystycznie skorelowane z OS.** Współczynniki rs wyniosły dla nich 0,96 oraz 1 (p<0,0001). Aby lepiej ocenić użyteczność opisywanych punktów końcowych jako surogatów dla OS sprawdzono także korelację między wartościami zaobserwowanej w analizowanych badaniach zmiany PFS i ORR/DCR (Δ PFS, Δ RR, Δ DCR), a zmianą OS (Δ OS). Wykazano słabą korelację między Δ PFS a Δ OS (rs = 0,36, p<0,001). Wartość współczynnika korelacji Pearsona r wyniosła w tym przypadku 0,26, podczas gdy współczynnik R² przyjął wartość 0,07. Wyższą korelację odnotowano dla Δ ORR i Δ OS (rs = 0,49, p<0,001 oraz r = 0,52, p<0,0001; R² = 0,27). Potwierdziła się bardzo silna korelacja między Δ DCR a Δ OS. Współczynnik korelacji rang Spearmana rs wyniósł w tym przypadku 1 (p<0,00001), a odpowiedni współczynnik korelacji Pearsona r 0,97 (p<0,00001), przy zachowaniu bardzo wysokiej wartości współczynnika R² = 0,95. W związku z tym najbardziej obiecujące wydają się wyniki uzyskane w zakresie korelacji DCR i OS, który można uznać za wiarygodny surogatowy punkt końcowy. Potencjalnym ograniczeniem możliwości wykorzystania PFS wydają się być istnienie terapii kolejnych linii, które istotnie wydłużają przeżycie pacjentów, a tym samym wzmacniają wpływ PPS kosztem wpływu PFS na OS. Pomimo bardzo wysokich wskaźników korelacji między PPS a OS, wykorzystanie go jako zastępczego punktu końcowego dla OS należy uznać za nieprzydatne, ponieważ PPS definiowany jest jako różnica między OS a PFS, a więc czas obserwacji niezbędny do uzyskania PPS jest tożsamy z wynikami dla OS.

Z kolei publikacja Mollica 2020 prezentuje wyniki oceny raportowania wskaźników jakości życia w badaniach klinicznych II i III fazy we wskazaniu RCC opublikowanych od 2010 do 2020 roku. Bazy danych przeszukano pod kątem obecności QoL jako drugorzędowego lub eksploracyjnego punktu końcowego (punkty końcowe,

które mogą dostarczyć dodatkowych informacji), wykorzystania różnorodnych narzędzi i metod analizy. Finalnie w analizie uwzględniono 20 publikacji, z czego 5 obejmowało leczenie adjuwantowe, a 20 leczenie choroby przerzutowej. **W 10 spośród zidentyfikowanych badań, QoL nie wymieniono wśród ocenianych punktów końcowych, z czego 7 dotyczyło pierwszej linii leczenia, 3 terapii adjuwantowej, 1 drugiej linii, a 1 postępowania w okresie okołoperacyjnym** (ang. *perioperative setting*). 5 publikacji uwzględnia QoL jako eksploracyjny punkt końcowy. 2 z nich dotyczyły pierwszej, 1 pierwszej i drugiej, a 2 drugiej i późniejszych linii leczenia. Z kolei jako drugorzędowy punkt końcowy QoL raportowano w 10 spośród analizowanych badań. 2 z nich obejmowały pierwszą linię leczenia, 2 pierwszą i drugą, 1 badanie pierwszą, 1 trzecią, a 2 leczenie adjuwantowe. W celu oceny QoL najczęściej wykorzystywanymi były FKSI-15/-19, FKSI-DRS oraz EQ-5D, które zastosowano w odpowiednio 8, 6 i 7 badaniach. Skale FKSI to kwestionariusze specyficzne dla pacjentów chorujących na raka nerki.

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

1. Na podstawie danych gromadzonych w bazie GLOBOCAN, oszacowano, że w 2018 roku na świecie na raka nerki zachorowało 405 000 osób, a 175 000 chorych zmarło. W Polsce zachorowania na raka nerki w 2018 roku stanowiły 3,8% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznanych u mężczyzn i 2,5% u kobiet. Rak nerki był przyczyną 2,9% zgonów z powodu nowotworów złośliwych u kobiet oraz 2,12% u mężczyzn.
2. Odnaleziono 1004 badania kliniczne (stan na 19.02.2021 r.). Na przestrzeni lat widoczny jest wzrost liczby prowadzonych badań klinicznych w rozpatrywanym wskazaniu. Najwięcej badań rozpoczęto w 2020 (121) oraz w 2018 roku (111). (clinicaltrials.gov)
3. Najczęściej raportowanym punktem końcowym był PFS. Uwzględniono go w 46,02% przypadków w tym w 66,93% badań II fazy i 63,79% III fazy. Drugi w kolejności OS wystąpił w 38,75% badań, a trzeci punkt końcowy – ORR w 32,57%. Wśród badań nieuwzględniających OS, najczęściej pojawiały się PFS, ORR i CR, które uwzględniono w odpowiednio: 23,41%, 20% i 17,72% badań nieraportujących OS. (clinicaltrials.gov)
4. Aktualne zalecenia postępowania klinicznego dla RCC znaleźć można w:
 - Wytycznych PTOK (2020);
 - Wytycznych ESMO (2019, aktualizacja 2020);
 - Wytycznych NCCN (2020);
 - Wytycznych EAU (2020).
5. Najnowsze wytyczne postępowania klinicznego (NCCN 2020, ESMO 2020, EAU 2020) rekomendują zastosowanie PEMBRO + AKSI w leczeniu jasnokomórkowego RCC w I linii leczenia niezależnie od rokowania wg IMDC. Zgodnie z PTOK 2020 skojarzenie PEMBRO+AKSI jest zalecane w grupie pacjentów z pośrednim/niekorzystnym rokowaniem. Ponadto, wytyczne NCCN 2020 wskazują na możliwość stosowania w terapii jasnokomórkowego RCC w IV stadium zaawansowania lub w przypadku nawrotu.
6. Odzwierciedleniem kierunku w jakim zmierzają innowacyjne terapie raka nerkowokomórkowego jest udział badań oceniających efekty stosowania immunoterapii celowanej w badaniach klinicznych prowadzonych we wskazaniu RCC (np. PEM+AXI; NIVO+IPI; AVE+AXI).
7. W ocenie PEM+AXI w porównaniu do SUN wykazano istotne statystycznie wydłużenie PFS i OS (wyniki niedojrzałe) w populacji pacjentów RCC, a także w wydzielonych populacjach o pośrednim/niekorzystnym rokowaniu wg. Skali IMDC. Wykazano, że terapia PEM+AXI jest istotnie bardziej skuteczna od SUN w populacji ogólnej w zakresie: prawdopodobieństwa uzyskania obiektywnej odpowiedzi na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi całkowitej na leczenie, prawdopodobieństwa uzyskania odpowiedzi częściowej na leczenie oraz prawdopodobieństwa postępowania choroby.
8. W 2020 roku FDA opublikowała draft wytycznych w zakresie projektowania badań klinicznych w terapiach adjuwantowych w leczeniu raka nerkowokomórkowego. DFS, zgodnie z regulacjami FDA jest wykorzystywany jako punkt końcowy, będący podstawą tradycyjnej ścieżki dopuszczenia do obrotu (ang. traditional approval) – w tym również w ocenie efektywności terapii adjuwantowej w leczeniu raka nerkowokomórkowego. Brak jest specyficznych wytycznych dla terapii innych niż terapie adjuwantowe w RCC. (FDA)
9. EMA nie opublikowała specyficznych wytycznych dla RCC. (EMA)
10. Aby stwierdzić, że wybrany pierwszorzędowy punkt końcowy może stanowić aktualną i wiarygodną miarę korzyści klinicznych w populacji pacjentów, opisywanej kryteriami włączenia, powinna istnieć wystarczająca ilość dowodów naukowych (specyficzna dla jednostki chorobowej*). PFS/DFS mogą stanowić pierwszorzędowe punkty końcowe, przy jednoczesnym raportowaniu OS jako drugorzędowego punktu końcowego. (EMA)

PODSUMOWANIE I WNIOSKI

11. Zaleca się aby poprawa w odniesieniu do PFS była uznawana za istotny klinicznie punkt końcowy, nawet w przypadku gdy nie udokumentowano poprawy w odniesieniu do OS, pod warunkiem, że zastosowanie ocenianej technologii medycznej nie wiąże się ze skróceniem przeżycia całkowitego. (*Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Scientific Advisory Group for Oncology*)
12. Pomimo braku specyficznych wytycznych agencji regulatorowych w zakresie wykorzystania zastępczych punktów końcowych w badaniach klinicznych we wskazaniu zaawansowany/przerzutowy rak nerkowokomórkowy, zaobserwować można pozytywny stosunek ww. agencji do wykorzystania surogatów w ocenie skuteczności zarówno w odniesieniu do zarejestrowanych już technologii medycznych, jak również w odniesieniu do technologii, będących obecnie w trakcie badań.
13. Analiza korelacji przeprowadzona metodą Pearsona wskazała na większą zależność pomiędzy TTD, a PFS w przypadku pacjentów otrzymujących SUN ($r=0,89$) w porównaniu do pacjentów z grupy IO-X ($r=0,72$). W obu przypadkach korelacja była silna. Dla wszystkich włączonych do analizy obserwacji, zależność pomiędzy TTD, a PFS była silniejsza niż TTD, a OS ($r=0,80$ vs $r=0,61$). (Chang 2020)
14. STE dla terapii celowanej wyniósł 3,65. Oznacza to, że przyszłe badanie terapii celowanej wymagałoby różnicy w PFS wynoszącej co najmniej 3,7 miesiąca, aby przewidzieć z 95% pewnością korzyści w zakresie OS. Uzyskany wynik potwierdza zasadność wnioskowania o przyszłych wynikach w zakresie OS na podstawie wyników PFS. (Johnson 2015)
15. Escudier oraz Rini wykazali statystycznie istotne miary asocjacji współczynnika Tau Kendalla wynoszące 0,53 i 0,50 oraz statystycznie istotne skorygowane miary asocjacji sugerujące, że PFS może być stosowane jako zastępczy punkt końcowy dla OS. (Estudier 2010 Rini 2010)
16. Model Weibulla wykazał, że dłuższy PFS był istotnym czynnikiem prognostycznym dla dłuższego PPS. Wzrastające wyniki w zakresie PFS przekładały się na istotne statystycznie wydłużenie PPS. Autorzy publikacji wskazują, że na podstawie dostępnych wyników dowiedziono pozytywnego związku pomiędzy PFS, a PPS dla indywidualnych pacjentów, biorących udział w randomizowanych badaniach klinicznych, pierwszej linii leczenia mRCC. Wskazuje to na zasadność wykorzystania PFS, jako zastępczego punktu końcowego dla OS oraz możliwość oszacowania PPS na podstawie wyników PFS. (Negrier 2014)
17. Ustalono, że brak progresji przed upływem 3 miesięcy skutkowało poprawą OS z 6 (95% CI: 5; 9) na 26 (95% CI: 24; 30, $p<0,0001$) miesiący. Brak progresji przed upływem 6 miesięcy wiązał się ze zmianą w zakresie OS z 10 (95% CI: 8; 13) na 32 miesiące (95% CI: 27; 39, $p<0,0001$). Skorygowany HR wyniósł 3,4 dla progresji w przeciągu 3 miesięcy od randomizacji (95% CI: 2,7; 4,3, $p<0,001$) oraz 2,8 dla progresji przed upływem 6 miesięcy (95% CI: 2,2; 3,5, $p<0,001$). Wykazano istotny statystycznie związek między PFS raportowanym w perspektywie 3 oraz 6 miesięcy, a OS. (Halabi 2014)
18. Mediany PPS i PFS wykazały silną dodatnią korelację z medianą OS. Współczynniki korelacji rang Spearmana r_s wynosiły odpowiednio 1 ($p<0,0001$). oraz 0,869 ($p<0,001$). (Petrelis 2013)
19. W przypadku raka nerkowokomórkowego, wynik istotny statystycznie uzyskano w zakresie rocznego OS. Wynik wskazuje na bardzo silną dodatnią korelację rocznego OS (przeżycie w ciągu pierwszego roku badania) z OS (przeżycie całkowite). Współczynnik korelacji r wyniósł 0,941 ($n=6$, $p=0,005$). W związku z tym roczny OS można uznać za potencjalnie użyteczny surogatowy punkt końcowy dla OS. (Abdel-Rahman 2018)

1. Answers from the CHMP Scientific Advisory Group (SAG) for Oncology for Revision of the anticancer guideline. EMA/768937/2012
2. EMA, Guideline on the evaluation of anticancer medicinal products in man, 2013, online: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2013/01/WC500137128
3. FDA, Renal Cell Carcinoma: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE, 2020
4. FDA, Renal Cell Carcinoma: Developing Drugs and Biologics for Adjuvant Treatment Guidance for Industry DRAFT GUIDANCE, 2020
5. Nabi S, Kessler ER, Bernard B, Flaig TW, Lam ET. Renal cell carcinoma: a review of biology and pathophysiology. *F1000Res*. 2018;7:307. Published 2018 Mar 12. doi:10.12688/f1000research.13179.1
6. Wojciechowska U. et al.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2018 roku. Krajowy Rejestr Nowotworów; 2019.
7. Yadlapalli S., Shi D., Vaishampayan U.: Renal Cell Carcinoma: Clinical Presentation, Staging, and Prognostic Factors, w: Lara Jr P., Jonasch E. (red.): *Kidney Cancer: Principles and Practice*. Springer International Publishing; 2015.
8. Patard JJ, Kim HL, Lam JS, Dorey FJ, Pantuck AJ, Zisman A, Ficarra V, Han KR, Cindolo L, De La Taille A, Tostain J, Artibani W, Dinney CP, Wood CG, Swanson DA, Abbou CC, Lobel B, Mulders PF, Chopin DK, Figlin RA, Belldegrun AS. Use of the University of California Los Angeles integrated staging system to predict survival in renal cell carcinoma: an international multicenter study. *J Clin Oncol*. 2004 Aug 15;22(16):3316-22.
9. Fuhrman SA, Lasky LC, Limas C. Prognostic significance of morphologic parameters in renal cell carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1982 Oct;6(7):655-63.
10. Wysocki PJ, Chłosta P, Chrzan R, et al. Polish Society of Clinical Oncology Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Renal Cell Cancer. *Oncol Clin Pract* 2020; 16.
11. Escudier B. et al.: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *ESMO*; 2019.
12. Hsieh JJ, Purdum MP, Signoretti S et al. Renal cell carcinoma. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17009.
13. Powles T. et al.: eUpdate to the ESMO Clinical Practice Guidelines on renal cell carcinoma on cabozantinib and nivolumab for first-line clear cell renal cancer: Renal cell carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2020 Nov 30;S0923-7534(20)43171-0.
14. Motzer R et al.: NCCN Guidelines Insights: Kidney Cancer, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw*. JNCCN. Volume 18 Issue 9. September 2020
15. Ljungberg B. et al.: EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology. 2020; ISBN 978-94-92671-07-3.
16. Deleuze A. et al.: Immunotherapy in Renal Cell Carcinoma: The Future Is Now. *Int J Mol Sci*. 2020 Apr 5;21(7):2532.
17. Rini B. et al.: Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2019 Mar 21;380(12):1116-1127.
18. Powles T. et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1563-1573.
19. Atkins M. et al.: Axitinib in combination with pembrolizumab in patients with advanced renal cell cancer: a non-randomised, open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial. *Lancet Oncol*. 2018 Mar;19(3):405-415.
20. Atkins M. et al.: Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced renal-cell carcinoma: Long-term efficacy and safety from a phase 1b trial. *Eur J Cancer*. 2021 Jan 4;145:1-10.
21. Williamson SR, Taneja K, Cheng L. Renal cell carcinoma staging: pitfalls, challenges, and updates. *Histopathology*. 2019 Jan;74(1):18-30.
22. Supplement to: Powles T. et al.: Pembrolizumab plus axitinib versus sunitinib monotherapy as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (KEYNOTE-426): extended follow-up from a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Dec;21(12):1563-1573
23. Motzer R. et al.: Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 2013 Aug 22;369(8):722-31.
24. HealthQuest: Pembrolizumab (Keytruda®) w leczeniu zaawansowanego raka nerki. 2020.
25. FDA, Table of Surrogate Endpoints That Were the Basis of Drug Approval or Licensure, <https://www.fda.gov/drugs/development-resources/table-surrogate-endpoints-were-basis-drug-approval-or-licensure>
26. FDA, Clinical Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry, 2018, <https://www.fda.gov/media/71195/download>
27. Wong S et al.: Eligibility Criteria and Endpoints in Metastatic Renal Cell Carcinoma Trials. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(8):559-566. doi:10.1097/COC.0000000000000705
28. Kramar A. et al.: DATECAN Renal Cancer group. Guidelines for the definition of time-to-event end points in renal cell cancer clinical trials: results of the DATECAN project. *Ann Oncol*. 2015 Dec;26(12):2392-8
29. Chang E., et al. FDA pooled analysis of time to treatment discontinuation (TTD) in frontline advanced renal cell carcinoma trials. *Journal of Clinical Oncology, ASCO Annual Meeting 1*; pp. 5081
30. Johnson K., Liauw W., Lassere M., Evaluating surrogacy metrics and investigating approval decisions of progression-free survival (PFS) in metastatic renal cell cancer: a systematic review, *Annals of oncology*, VOL.26, ISSUE 3, P485-496, 2015
31. Escudier B., et al Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa-2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): final analysis of overall survival. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2144-2150
32. Rini B., et al., Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal cell carcinoma: final results of CALGB 90206. *J Clin Oncol*. 2010; 28: 2137-2143
33. Halabi S. et al.: Progression-free survival as a surrogate endpoint of overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Cancer*. 2014 Jan 1;120(1):52-60.
34. Abdel-Rahman O. et al.: Surrogate end points for overall survival in trials of PD-(L)1 inhibitors for urinary cancers: a systematic review. *Immunotherapy*. 2018 Feb;10(2):139-148.
35. Negrier S., et al. Assessment of progression-free survival as a surrogate end-point for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Eur J Cancer*. 2014 Jul;50(10):1766-1771.
36. Petrelli F, Barni S. Surrogate end points and postprogression survival in renal cell carcinoma: an analysis of first-line trials with targeted therapies. *Clin Genitourin Cancer*. 2013 Dec;11(4):385-9.
37. Mollica V. et al.: Quality of life assessment in renal cell carcinoma phase II and III clinical trials published between 2010 and 2020



*KOMENTARZE
EKSPERTÓW
KLINICZNYCH*

Leczenie systemowe chorych na raka piersi w ciągu ostatnich dekad uległo ogromnej ewolucji. Przede wszystkim ostatnie dwudziestolecie charakteryzuje się gwałtownym wzrostem liczby nowych terapii, które zostały opracowane na podstawie odkryć dotyczących biologii tego nowotworu, zidentyfikowania jego różnorodności i swoistości molekularnej. Pojawienie się licznych, nowych leków zarówno w obszarze terapii celowanych, immunoterapii czy ukierunkowanej chemioterapii przekłada się na istotną poprawę rokowania chorych na raka piersi i na etapie leczenia radykalnego i postępowania o charakterze paliatywnym.

Nie wszystkie nowe terapie charakteryzują się jednak podobną skutecznością, czy korzystnym profilem bezpieczeństwa, co w kontekście, często ekstremalnie, wysokich cen nowych leków stawia ogromne wyzwania przed systemami opieki zdrowotnej. Rejestracja nowych leków możliwa jest w momencie potwierdzenia ich aktywności i akceptowalnej toksyczności w oparciu o badania kliniczne, które jednak często nie weryfikują rzeczywistej przydatności klinicznej nowych terapii. Co więcej, wyniki wielu badań, które umożliwiły rejestrację nowych terapii, pomimo ich statystycznej istotności w odniesieniu do analizowanych punktów końcowych, nie zawsze pozwalają na rzeczywistą poprawę rokowania chorych w rutynowej praktyce.

W tym kontekście niezwykle istotne jest stosowanie w badaniach klinicznych uznanych punktów końcowych, które odpowiadają kluczowym z klinicznego punktu widzenia celom terapii onkologicznych, a pośród których najważniejsze są: całkowite wyleczenie (w leczeniu o założeniu radykalnym) i czas całkowitego przeżycia (w leczeniu o założeniu paliatywnym). Powyższe punkty końcowe stanowią tzw. złoty standard, pozwalający z ogromną pewnością założyć, że nowa terapia, która wykazuje znamienne poprawę w zakresie tych parametrów powinna stać się dostępną i refundowaną opcją leczenia systemowego.

Niestety, nie zawsze jednak jest możliwe osiągnięcie krytycznych punktów końcowych pomimo wysokiej aktywności innowacyjnej terapii. Dzieje się tak m.in. w przypadku leczenia, które ma na celu poprawę już i tak bardzo dobrych wyników standardowych terapii, gdzie wyraźną przewagę innowacyjnej terapii w odniesieniu do prawdopodobieństwa wyleczenia można będzie udowodnić po np. kilkunastu latach obserwacji. W takiej sytuacji, oczekiwanie przez ponad dekadę na udowodnienie wyższości nowoczesnej terapii nad standardową, może pozbawić wiele chorych szansy na poprawę rokowania. W takim momencie, wykorzystanie zwalidowanych surogatowych punktów końcowych (pCR, DFS), odnośnie których wiadomo, że stanowią wczesny sygnał wysokiej aktywności terapii, która ostatecznie przełoży się na poprawę rokowania, może pozwolić na szybsze wprowadzenie przełomowych terapii do praktyki klinicznej. Podobnie, w przypadku leczenia paliatywnego, w przypadku którego nowoczesna terapia wpisuje się, najczęściej, w wieloetapowy proces leczenia systemowego, często trudno jest wykazać ostateczną przewagę innowacyjnej terapii nad standardową w odniesieniu do czasu przeżycia całkowitego. W takich sytuacjach kluczowe jest optymalne zaprojektowanie badania i uwzględnienie punktów końcowych takich jak PFS czy jakość życia. Potwierdzenie wydłużenia czasu kontroli choroby przy korzystnym wpływie na jakość życia chorych upewnia lekarzy, że dana terapia może stanowić kolejny, bezpieczny element wieloetapowego procesu leczniczego.

Nie ulega wątpliwości, że prawidłowa konstrukcja badań klinicznych, w tym optymalny dobór uzasadnionych klinicznie, pierwszorzędowych punktów końcowych jest niezbędna nie tylko dla potwierdzenia korzyści z innowacyjnej terapii z perspektywy pacjenta czy lekarza, ale również dla potwierdzenia wartości terapii z punktu widzenia płatnika, podejmującego ostateczne decyzje refundacyjne.

Ostatnie lata charakteryzuje istotny postęp w zakresie możliwości systemowego leczenia przeciwnowotworowego, co ma niewątpliwie związek z ewolucją wiedzy na temat uwarunkowań genetycznych i molekularnych nowotworów. Liczba leków o potwierdzonej wartości zwiększa się, czego przykładem jest znacznie większe spektrum możliwości leczenia chorych na zaawansowanego raka nerkowokomórkowego – w ciągu dekady liczba leków stosowanych w monoterapii lub w skojarzeniu, które są wskazane w wymienionym nowotworze, zwiększyła się kilkukrotnie. Nowe leki są wprowadzane do praktyki klinicznej na podstawie wyników prospektywnych badań. Podstawowym zagadnieniem jest dokładne i wiarygodne określenie wielkości dodanych korzyści związanych z zastosowaniem nowych leków przeciwnowotworowych, co dotyczy leczenia o założeniu radykalnym i paliatywnym. Kluczowym wskaźnikiem korzyści jest – tradycyjnie – czas przeżycia całkowitego, ale znaczącą wartość – szczególnie w przypadku istnienia wartościowych możliwości sekwencyjnego leczenia systemowego chorych na zaawansowane nowotwory – może mieć czas przeżycia wolnego od progresji choroby i zmiana jakości życia chorych. W niektórych sytuacjach ocena wartości nowych metod leczenia może uwzględniać wartość i czas trwania wskaźników odpowiedzi obiektywnych.

Autorzy raportu – przygotowanego przez HTA Registry i przedstawionego do oceny – przeprowadzili szczegółową analizę punktów końcowych badań dotyczących metod leczenia chorych z rozpoznaniem zaawansowanego raka nerkowokomórkowego. Najczęściej wykorzystywanym wskaźnikiem wartości ocenianej metody leczenia był czas przeżycia wolnego od progresji choroby (około 2/3 badań wszystkich badań II i III fazy), a następnie czas przeżycia całkowitego (niemal 40% badań).

Analiza została przeprowadzona w zestawieniu z wytycznymi postępowania w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym National Comprehensive Cancer Network, European Society of Medical Oncology i European Association of Urology oraz najnowszymi zaleceniami Polskiego Towarzystwa Onkologii Klinicznej z 2020 roku i aktualizowanego w 2021 roku.

Analiza potwierdziła wiarygodność wskaźników czasu przeżycia innych niż całkowitego (np. czas przeżycia wolnego od progresji choroby) – czas przeżycia wolnego od progresji choroby może stanowić zastępczy punkt końcowy wobec czasu przeżycia całkowitego i mieć pozytywne znaczenie rokownicze dla pojedynczych chorych uczestniczących w prospektywnych badaniach klinicznych nowych leków ocenianych w zaawansowanym raku nerkowokomórkowym (w tym – schematy kojarzące leki antyngiogenne i inhibitory punktów kontrolnych odpowiedzi immunologicznej). Znaczenie ma potwierdzenie korelacji między nieobecnością progresji po wyznaczonym okresie (3 i 6 miesięcy) oraz wskaźnikiem przeżycia rocznego i czasem przeżycia całkowitego (tym samym – roczne przeżycie może być punktem zastępczym dla przeżycia całkowitego).

Raport HTA Registry jest wartościowym opracowaniem, które rozszerza wiedzę na temat wyznaczania prognozy klinicznej istotności dodanych korzyści uzyskiwanych w następstwie wprowadzania nowych leków przeciwnowotworowych, co stanowi znaczne wyzwanie dla klinicystów i instytucji podejmujących decyzje rejestracyjne oraz refundacyjne. Uwzględnienie niezwykle szerokiego zakresu danych źródłowych i prawidłowość analizy stanowi o znacznej wartości ocenianego opracowania.

Prof. Maciej Krzakowski

**Narodowy Instytut Onkologii – Państwowy Instytut
Badawczy w Warszawie**

Prof. Piotr Wysocki

Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński

Przełomowe w leczeniu uogólnionych czerniaków są ostatnie 5 lat, co jest związane z rozwojem zarówno leczenia ukierunkowanego molekularnie, jak i immunoterapii. Nowe terapie wprowadzone do codziennej praktyki klinicznej sprawiły, że obecnie sposób postępowania w przypadku stwierdzenia nieresekcyjnego, przerzutowego czerniaka skóry ma niewiele wspólnego z praktyką kliniczną sprzed 6 lat. W ostatnich 5 latach w Europie zarejestrowano wemurafenib, dabrafenib, trametynib, kobimetynib, ipilimumab, niwolumab, pembrolizumab oraz Talimogene Laherparepvec (T-VEC). W Polsce w ramach programów lekowych dostępne są obecnie siedem z nowych terapii - wemurafenib, dabrafenib, kobimetynib, trametynib, ipilimumab, pembrolizumab i niwolumab. Obecnie podstawą leczenia systemowego stanowi immunoterapia i leczenie skojarzone lekami ukierunkowanymi molekularnie (inhibitor BRAF i MEK). Immunoterapia nieswoista (głównie za pomocą przeciwciał monoklonalnych anti-CTLA-4 – ipilimumabu oraz anti-PD-1 – pembrolizumabu i niwolumabu) doprowadziła do istotnej poprawy wyników leczenia chorych na uogólnione czerniaki. Nie ma ostatecznych danych dotyczących sekwencji stosowania immunoterapii i leczenia ukierunkowanego molekularnie u chorych na czerniaki z obecnością mutacji BRAF, choć aktywność inhibitorów BRAF jest zachowana również po immunoterapii, a immunoterapii (anti-PD-1) po leczeniu inhibitorami. W chwili obecnej ciężar leczenia zaawansowanych czerniaków z zastosowaniem immunoterapii przesunął się w kierunku leczenia przeciwciałami anti-PD-1 (pembrolizumabem lub niwolumabem) działającymi na punkty kontrolne układu immunologicznego (jak: receptor PD-1 i jego ligand PD-L1) i stymulującymi czynność limfocytów T głównie poprzez blokowanie negatywnych cząsteczek sygnałowych dla ich aktywacji, lub wdrożenia leczenia skojarzonego za pomocą przeciwciał anti-CTLA-4 i anti-PD-1 (przy uwzględnieniu większej toksyczności i kosztów tej kombinacji lekowej).

Preparaty te wykazały w warunkach klinicznych w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym długotrwałą korzyść kliniczną u części chorych na zaawansowane czerniaki i znaczne odsetki odpowiedzi (sięgające 50%), przy przeżyciach rocznych na poziomie 70-80%, medianie przeżyć przekraczającej 2 lata przy stosowaniu w pierwszej linii terapii oraz mniejszej toksyczności niż przy zastosowaniu ipilimumabu. Badania kliniczne w zaawansowanych czerniakach biorąc pod uwagę możliwość stosowania co najmniej dwóch skutecznych linii terapii coraz trudniej mogą opierać się na głównych punktach końcowych w postaci przeżyć całkowitych, gdyż efektywność leczenia systemowego przekracza obecnie 40%. Badania kliniczne będą koncentrować się na leczeniu skojarzonym, sekwencji terapii oraz leczeniu specyficznych podgrup (np. chorych z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego).

Zastosowanie leczenia ukierunkowanego molekularnie z inhibitorami BRAF i MEK oraz immunoterapii anti-CTLA-4/anti-PD-1 w leczeniu uzupełniającym po resekcji przerzutów do węzłów chłonnych (lub przerzutów odległych dla immunoterapii) przyczynia się do poprawy przeżyć wolnych od nawrotu choroby i przeżyć całkowitych, ale ostateczne ich miejsce w terapii adjuwantowej wymaga oceny pełnych wyników badań klinicznych, jednak to one z pewnością będą stanowić najważniejszy element badań w najbliższej przyszłości dla zmniejszenia ryzyka nawrotu czerniaka o wysokim ryzyku. Dla dalszej oceny skuteczności nowych terapii u chorych na czerniaki prezentowany obecnie raport stanowi więc podstawowy dokument na potrzeby lekarzy klinicystów i specjalistów oceny nowych technologii medycznych.