

ONKOLOGIA

Zmiany w programie leczenia drobnokomórkowego raka płuca na marcowej liście refundacyjnej

Rozmawiała Agata Misiurewicz-Gabi

Drobnokomórkowy rak płuca (DRP) stanowi 17 proc. wszystkich nowotworów w Polsce, co daje ponad 3 tys. przypadków. Nowotwór ten jest agresywny, szybko rośnie, szybko też pojawiają się przerzuty. Przełom w jego leczeniu nastąpił w 2019 r., kiedy pojawiła się możliwość stosowania jednoczesnej immunoterapii i chemioterapii. W Polsce od 1 marca zostaną wprowadzone zmiany w programie lekowym dotyczącym leczenia tego nowotworu. O tym, czego będą dotyczyły, mówi prof. dr hab. n. med. Maciej Krzakowski, kierownik Kliniki Nowotworów Płuca i Klatki Piersiowej Narodowego Instytutu Onkologii w Warszawie, konsultant krajowy w dziedzinie onkologii klinicznej.

Na marcowej liście refundacyjnej pojawiły się zmiany w programie leczenia DRP. Co zostało zmienione? Na ile te zmiany są zgodne z aktualnymi zaleceniami europejskimi?

Program lekowy B.6 od 1 marca zostanie powiększony o dodatkową opcję terapeutyczną w DRP w postaci schematu chemioimmunoterapii z udziałem durwalumabu. Opcja ta będzie przeznaczona do stosowania u chorych w IV stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM (postać choroby rozległej zgodnie z wcześniejszym systemem – chorzy z nowotworem przekraczającym połowę klatki piersiowej lub z przerzutami w odległych narządach). Kryteria kwalifikowania chorych i zasady obserwacji podczas leczenia i po nim będą identyczne w porównaniu z chemioimmunoterapią z udziałem atezolizumabu, co jest uzasadnione bardzo podobną konstrukcją badań rejestracyjnych (IMpower133 dla atezolizumabu i CASPIAN dla durwalumabu). Jedyną różnicą będzie skład chemioterapii stosowanej łącznie z inhibitorem immunologicznego punktu kontrolnego – w przypadku chemioimmunoterapii z atezolizumabem mogą być stosowane karboplatyna i etopozyd, a w przypadku chemioimmunoterapii z durwalumabem można wykorzystać w skojarzeniu cisplatinę lub karboplatynę. Różnica jest związana z założeniami obu wspomnianych badań rejestracyjnych i zapisami w charakterystykach produktów leczniczych. Stosowanie obu wymienionych schematów chemioimmunoterapii jest zgodne z wytycznymi europejskimi (ESMO).

Czy możemy zatem powiedzieć, że durwalumab i atezolizumab to leki równoważne pod względem skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa? Jakie znaczenie dla pacjentów będą miały zmiany w programie lekowym? Czy pozostałe immunoterapeutyki, dotychczas stosowane szeroko w leczeniu chorych na raka płuca, również były oceniane pod kątem skuteczności w leczeniu chorych na DRP?



Fot. Temmedia / Patryk Rydzik

Oba inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych – atezolizumab i durwalumab – dodane do chemioterapii u chorych na DRP w IV stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM (postać choroby rozległej) w badaniach klinicznych prowadziły do bardzo podobnych wyników – zwiększenie mediany czasu przeżycia całkowitego wynosiło dla obu schematów ok.

”

Atezolizumab i durwalumab dodane do chemioterapii u chorych na DRP w IV stadium zaawansowania według klasyfikacji TNM w badaniach klinicznych prowadziły do bardzo podobnych wyników. Nie ma powodów, by różnicować wskazania. Nie ma też naukowego uzasadnienia wskazywanie podgrup chorych z większymi lub mniejszymi szansami na uzyskanie korzyści

2 miesiące w porównaniu z wyłączną chemioterapią. Charakterystyka działań niepożądanych była dla obu schematów chemioimmunoterapii podobna. W związku z powyższym nie ma powodów, by różnicować wskazania. Nie ma też naukowego uzasadnienia wskazywanie podgrup chorych z większymi lub mniejszymi szansami na uzyskanie korzyści. Przykładowo – dyskutowano różnice między atezolizumabem i durwalumabem dodanymi do chemioterapii w zależności od obecności lub nieobecności przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym (OUN), ale pośrednia analiza wyników badań IMpower133 i CASPIAN nie wykazała znamienych różnic w wynikach u chorych z przerzutami w OUN. Należy pamiętać, że chorzy z przerzutami w OUN stanowili niespełna 10% osób uczestniczących w wymienionych badaniach. Istotne jest również, że obecność przerzutów w OUN jest związana z gorszym rokowaniem w przypadku obu schematów chemioimmunoterapii u chorych na DRP. Można przyjąć, że oba leki są równie wartościowe.

Z perspektywy chorych leczonych w programie B.6. istotna może być różnica w schemacie stosowania atezolizumabu i durwalumabu. Atezolizumab może być stosowany w różnym rytmie, natomiast durwalumab jedynie co 4 tygodnie w fazie podtrzymującej.

Inne inhibitory immunologicznych punktów kontrolnych (np. pembrolizumab) również były oceniane w badaniach z randomizacją u chorych na DRP, ale wyniki nie były pozytywne, prawdopodobnie wskutek niedoskonałego planu badań, ponieważ omawiane leki są bardzo podobne pod względem mechanizmów działania.

Atezolizumab był pierwszą immunoterapią zarejestrowaną w leczeniu pierwszej linii chorych na DRP. Jakie są wyniki badania rejestracyjnego IMpower133 oceniającego jego stosowanie w połączeniu z chemioterapią w fazie indukcyjnej w tej grupie?

Mediany czasu przeżycia całkowitego chorych poddawanych chemioimmunoterapii lub chemioterapii w badaniach rejestracyjnych IMpower133 i CASPIAN wynosiły, odpowiednio dla atezolizumabu i durwalumabu, 12,3 i 10,3 miesiąca oraz 12,9 i 10,5 miesiąca. Wyniki nie zależały od ekspresji PD-L1, który jest czynnikiem predykcyjnym mającym znaczenie w wielu nowotworach, np. w niedrobnokomórkowym raku płuca. Wskaźniki obiektywnych odpowie-

dzi wynosiły odpowiednio 60% dla chemioimmunoterapii z atezolizumabem i 68% dla chemioimmunoterapii z durwalumabem. Przeżycia 18-miesięczne wynosiły 33% dla atezolizumabu i 32% dla durwalumabu. Toksyczność w stopniach 3.–5. dotyczyła ok. 59% chorych podczas leczenia atezolizumabem i ok. 65% chorych otrzymujących durwalumab.

Zaletą terapii opartej na atezolizumabie jest możliwość wyboru schematu dawkowania po zakończeniu fazy indukcyjnej (co 2, co 3 lub co 4 tygodnie). Dlaczego chorzy potrzebują różnych schematów dawkowania?

Wspomniane wcześniej różnice pod względem rytmu stosowania atezolizumabu i durwalumabu mogą mieć znaczenie u części chorych po zakończeniu fazy indukcyjnej, aczkolwiek różnica nie ma zasadniczego znaczenia.

Zmieniony program lekowy dopuszcza stosowanie atezolizumabu lub durwalumabu także u chorych, u których w momencie kwalifikacji są obecne przerzuty w OUN. W badaniach IMpower133 i CASPIAN tacy chorzy byli włączani do leczenia, ale ze względu na ich małą liczbę w żadnym z badań nie wykazano statystycznie znamiennej różnicy w porównaniu ze standardową chemioterapią. Dlaczego wobec tych wyników zastosowanie

atezolizumabu lub durwalumabu w tej grupie chorych może być lepszym rozwiązaniem?

Skuteczność atezolizumabu i durwalumabu u chorych na DRP z przerzutami w OUN nie była w badaniach rejestracyjnych znamienne większa wobec wyłącznej chemioterapii. Pośrednie porównanie nie wykazało przewagi jednej z metod chemioimmunoterapii. Kwalifikowanie chorych na DRP z przerzutami w OUN powinno być bardzo ostrożne.

W przypadku leczenia atezolizumabem istotne jest wydłużenie czasu do pojawienia się pierwszych przerzutów w OUN. Jak te dane wyglądają w grupach, które dodatkowo otrzymały profilaktyczne napromienianie mózgowia, w grupie chemioterapii czy u pacjentów, którzy nie otrzymali profilaktycznego napromieniania mózgowia?

Wspomniane w pytaniu analizy nie mają dużej wartości z powodu niewielkiego odsetka chorych z przerzutami w mózgu i różnic pod względem wykorzystania elektrywnego napromieniania mózgowia. Istotne jest ocenianie wpływu na czas przeżycia całkowitego – w obu badaniach zmniejszenie ryzyka zgonu pod wpływem chemioimmunoterapii u chorych z przerzutami w OUN nie osiągnęło znamiennej różnicy w porównaniu z wyłączną chemioterapią, a nawet wyniki samej chemioterapii były nieco lepsze.



Fot. Stockphoto