

### Targeting CD38 with daratumumab monotherapy in multiple myeloma

Lokhorst HM, Plesner T, Laubach JP i wsp.

*N Engl J Med* 2015; 373: 1207–1219

Komórki szpiczaka mnogiego wykazują ekspresję antygenu CD38. W badaniu I/II fazy oceniono daratumumab, ludzkie monoklonalne przeciwciało klasy IgG1k przeciw CD38, u chorych na nawrotowego lub opornego na  $\geq 2$  linie leczenia szpiczaka mnogiego.

**Metody.** W 1. etapie badania (fazie eskalacji dawki) podawano daratumumab w dawkach 0,005–24 mg/kg. W 2. etapie badania (fazie rozszerzania dawki) 30 chorych otrzymało daratumumab w dawce 8 mg/kg, a 42 — w dawce 16 mg/kg, podawany raz w tygodniu (8 podań), 2 razy w miesiącu (8 podań), następnie raz w miesiącu do 24 miesięcy. Punktami końcowej oceny były bezpieczeństwo, skuteczność i farmakokinetyka.

**Wyniki.** W 1. etapie badania nie określono maksymalnej tolerowanej dawki. W 2. etapie mediana czasu od rozpoznania wyniosła 5,7 roku. Mediana uprzednio stosowanych linii leczenia wynosiła 4. 79% chorych wykazywało oporność na ostatnią linię leczenia (64% wykazywało oporność na inhibitory proteasomu i leki immunomodulujące, zaś 64% wykazywało oporność na bortezomib i lenalidomid), 76% chorych poddano autologicznemu przeszczepieniu komórek macierzystych. W 2. etapie badania występowały mało nasilone objawy związane z leczeniem (dotyczyły 71% chorych, w tym u 1% chorych w 3. stopniu nasilenia). Nie obserwowano niepożądanych zdarzeń zależnych od dawki. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi w 3. lub 4. stopniu nasilenia (u  $\geq 5\%$  chorych) były zapalenie płuc i małopłytkowość. W grupie otrzymującej lek w dawce 16 mg/kg udział odpowiedzi wyniósł 36% (u 15 chorych uzyskano przynajmniej częściową odpowiedź, w tym u 2 — całkowitą i u 2 — bardzo dobrą częściową). W grupie otrzymującej lek w dawce 8 mg/kg udział odpowiedzi wyniósł 10% (u 3 chorych uzyskano częściową odpowiedź). W grupie, która otrzymała lek w dawce 16 mg/kg, mediana czasu wolnego od progresji wyniosła 5,6 miesiąca [95% przedział ufności (CI) 4,2 do 8,1], a u 65% chorych (95% CI 28 do 86) z odpowiedzią na leczenie nie zaobserwowano progresji w ciągu 12 miesięcy.

**Wnioski.** Daratumumab wykazuje korzystny profil bezpieczeństwa i obiecującą skuteczność u chorych na nawrotowego szpiczaka mnogiego po niepowodzeniu wcześniejszego leczenia.

### Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)

*Lancet* 2015; 15: 61074–61081

Dotychczas nie określono optymalnych zasad stosowania inhibitorów aromatazy i tamoksyfenu u chorych na wczesnego raka piersi.

**Metody.** Przeprowadzono metaanalizę indywidualnych danych 31 920 chorych na wczesnego raka piersi po menopauzie, z ekspresją receptorów estrogenowych. Chore te przydzielano losowo w badaniach klinicznych do leczenia przez 5 lat inhibitorami aromatazy lub tamoksyfenem; przez 5 lat inhibitorami aromatazy, przez 2–3 lata tamoksyfenem, a następnie inhibitorami aromatazy do 5 lat, przez 2–3 lata tamoksyfenem, a następnie inhibitorem aromatazy — do 5 lat lub przez 5 lat tamoksyfenem. Pierwotnymi punktami końcowymi były: nawrót raka piersi, umieralność z powodu raka piersi, zgon bez nawrotu i ogólna umieralność. W analizie log-rank zgodnej z intencją leczenia, stratyfikowanej względem wieku, stanu węzłów chłonnych i badania klinicznego, określono udział pierwszych zdarzeń (RR) dla inhibitorów aromatazy w porównaniu z tamoksyfenem.

**Wyniki.** W porównaniu inhibitorów aromatazy z tamoksyfenem, stosowanych przez 5 lat, udział nawrotów był znacząco niższy w grupie otrzymującej inhibitory aromatazy w ciągu pierwszego roku (RR 0,64; 95% CI 0,52–0,78) oraz od 2. do 4. roku (RR 0,80, 0,68–0,93), a nieznamienne — w następnych latach. Wskaźnik 10-letniej umieralności z powodu raka piersi był niższy w grupie leczonej inhibitorami aromatazy w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem (12,1% vs 14,2%; RR 0,85, 0,75–0,96; 2p = 0,009). W porównaniu leczenia inhibitorami aromatazy przez 5 lat z leczeniem sekwencyjnym (tamoksyfen stosowany przez 2–3 lata, a następnie inhibitory aromatazy do 5 lat) udział nawrotów był znacząco niższy w grupie otrzymującej wyłącznie inhibitory aromatazy w ciągu pierwszego roku (RR 0,74, 0,62–0,89), ale nie w latach 2–4 i kolejnych, kiedy chore w obu ramionach badania otrzymywały inhibitory aromatazy. We wszystkich badaniach wykazano mniej nawrotów w okresie 5 lat w grupie chorych otrzymujących wyłącznie inhibitory aromatazy w porównaniu z chorymi otrzymującymi sekwencyjnie tamoksyfen i inhibitory aromatazy (RR 0,90, 0,81–0,99; 2p = 0,045), natomiast obniżenie umieralności nie było znamienne (RR 0,89, 0,78–1,03; 2p = 0,11). W porównaniu leczenia sekwencyjnego i stosowania ta-

moksyfenu przez 5 lat udział nawrotów był znacznie niższy w latach 2–4 w grupie otrzymującej inhibitory aromatazy (RR 0,56, 0,46–0,67), ale nie w dalszej obserwacji, natomiast 10-letnia umieralność z powodu raka piersi była niższa w grupie, w której tamoksyfen zmieniono na inhibitory aromatazy (8,7% vs 10,1%; 2p = 0,015). Udział nawrotów był niższy w grupie otrzymującej inhibitory aromatazy w okresach, kiedy chore otrzymywały hormonoterapię (RR 0,70, 0,64–0,77), ale nieznacznie w dalszej obserwacji (RR 0,93, 0,86–1,01; 2p = 0,08). Umieralność z powodu raka piersi była niższa w okresie, kiedy chore otrzymywały hormonoterapię (RR 0,79, 0,67–0,92), w okresie dalszej obserwacji (RR 0,89, 0,81–0,99) i podczas całego okresu obserwacji (RR 0,86, 0,80–0,94; 2p = 0,0005). Także ogólna umieralność była niższa (RR 0,88, 0,82–0,94; 2p = 0,0003). Udziały nawrotów niewiele się różniły w zależności od wieku, wskaźnika masy ciała, stopnia klinicznego zaawansowania, stopnia histologicznej złośliwości, stanu receptorów progesteronowych lub receptora HER2. Stwierdzono mniej raków trzonu macicy w grupie chorych leczonych inhibitorami aromatazy w porównaniu z leczonymi tamoksyfenem (10-letni wskaźnik zachorowalności 0,4% vs 1,2%; RR 0,33, 0,21–0,51), ale więcej złamań kości (5-letnie ryzyko 8,2% vs 5,5%; RR 1,42, 1,28–1,57); umieralność niezwiązana z rakiem piersi była w obu grupach podobna.

**Wnioski.** Zastosowanie inhibitorów aromatazy obniżyło udział nawrotów o ok. 30% (proporcjonalnie) w porównaniu z tamoksyfenem w trakcie hormonoterapii, ale nie w dalszym okresie obserwacji. 5-letnie leczenie inhibitorem aromatazy obniżyło wskaźnik 10-letniej umieralności z powodu raka piersi o około 15% w porównaniu z tamoksyfenem stosowanym przez 5 lat oraz o około 40% (proporcjonalnie) w porównaniu z niestosowaniem hormonoterapii.

### Adjuvant bisphosphonate treatment in early breast cancer: meta-analyses of individual patient data from randomised trials

Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)  
*Lancet* 2015; 15: 60908–60914

Bisfosfoniany wpływają na metabolizm tkanki kostnej oraz zdolność do tworzenia przerzutów. Przeprowadzono zbiorczą metaanalizę oceniającą korzyści i potencjalne ryzyko uzupełniającego leczenia bisfosfonianami u chorych na wczesnego raka piersi.

**Metody.** Analizowano indywidualne dane chorych na wczesnego raka piersi włączonych do badań klinicznych, które przydzielono losowo do leczenia bisfosfonianami lub do grupy kontrolnej. Pierwotnymi punktami końcowymi były: nawrót, nawrót odległy i umieralność z powodu raka piersi. W analizie podgrup uwzględniono lokalizację pierwszego przerzutu (kości lub inne), stan menopauzalny i klasę

bisfosfonianów [aminobisfosfoniany (np. kwas zoledronowy, ibandronowy, pamidronowy) lub inne (np. klodronian)]. W analizie log-rank zgodnej z intencją leczenia oceniono udział pierwszych zdarzeń (RR) w grupie otrzymującej bisfosfoniany w porównaniu z grupą kontrolną.

**Wyniki.** Zebrano dane 18 766 chorych [18 206 (97%) w badaniach z bisfosfonianami stosowanymi przez 2–5 lat]. Mediana czasu obserwacji wyniosła 5,6 roku, stwierdzono 3453 nawrotów i 2106 zgonów. Zmniejszenie ryzyka nawrotu (RR 0,94, 95% CI 0,87–1,01; 2p = 0,08), przerzutów odległych (0,92, 0,85–0,99; 2p = 0,03) i umieralności z powodu raka piersi (0,91, 0,83–0,99; 2p = 0,04) wykazały graniczną znamienność, natomiast zmniejszenie częstości nawrotów kostnych było znamienne (0,83, 0,73–0,94; 2p = 0,004). W grupie chorych przed menopauzą leczenie nie wpłynęło znacząco na punkty końcowe, ale w grupie 11 767 chorych po menopauzie zastosowanie bisfosfonianów wiązało się ze zmniejszeniem liczby nawrotów (RR 0,86, 95% CI 0,78–0,94; 2p = 0,002), przerzutów odległych (0,82, 0,74–0,92; 2p = 0,0003), w tym przerzutów do kości (0,72, 0,60–0,86; 2p = 0,0002) i obniżeniem umieralności z powodu raka piersi (0,82, 0,73–0,93; 2p = 0,002). Nawet dla przerzutów do kości różnice odnoszonych korzyści były na granicy znamienności dla stanu menopauzalnego (2p = 0,06 z trendem dla stanu menopauzalnego) lub wieku (2p = 0,03) oraz nieznacznie w zależności od rodzaju bisfosfonianu, schematu leczenia, stanu receptorów estrogenowych, obecności przerzutów do węzłów chłonnych, stopnia złośliwości histologicznej lub równoczesnej chemioterapii. Nie odnotowano różnic w umieralności niezwiązanej z rakiem piersi. Obniżyła się liczba złamań kości (RR 0,85, 95% CI 0,75–0,97; 2p = 0,02).

**Wnioski.** Stosowanie bisfosfonianów w leczeniu uzupełniającym zmniejsza częstość przerzutów raka piersi do kości i wydłuża czas całkowitego przeżycia chorych, ale wyraźny efekt obserwowany jest wyłącznie u chorych, które rozpoczęły leczenie po menopauzie.

### Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial

Pless M, Stupp R, Ris HB i wsp.

*Lancet* 2015; 12; 386: 1049–1056

Jedną ze standardowych metod leczenia niedrobnokomórkowego raka płuca w stopniu klinicznego zaawansowania IIIA z cechą N2 jest przedoperacyjna chemioterapia. Oceniono, czy dodanie indukcyjnej radioterapii wydłuża czas przeżycia.

**Metody.** Chorych do badania rekrutowano w 23 ośrodkach w Szwajcarii, Niemczech i Serbii. Chorych spełniających kryteria włączenia, z potwierdzonym patologicznie niedrobnokomórkowym rakiem płuca w stopniu IIIA (cecha N2),

przydzielano losowo do indukcyjnej radiochemioterapii lub chemioterapii (grupa kontrolna) w stosunku 1:1. W pierwszej grupie chorzy otrzymywali 3 cykle indukcyjnej chemioterapii (100 mg/m<sup>2</sup> cisplatyny i 85 mg/m<sup>2</sup> docetakselu), a następnie radioterapię (44 Gy w 22 frakcjach przez 3 tygodnie), natomiast w drugiej otrzymywali wyłącznie indukcyjną chemioterapię. U wszystkich chorych planowano przeprowadzenie zabiegu operacyjnego. Przydział losowy był poddany stratyfikacji w zależności od ośrodka leczącego, średnicy masy patologicznej w śródpierści (< 5 cm vs 5 cm lub >) oraz ubytku masy ciała (5% lub > vs < 5% w ciągu ostatnich 6 miesięcy). Pierwotnym punktem końcowym był czas przeżycia wolny od zdarzeń. Analizę przeprowadzono w populacji zgodnej z intencją leczenia.

**Wyniki.** W latach 2001–12 do badania włączono 232 chorych. 117 chorych przydzielono do chemioradioterapii, natomiast 115 — do wyłącznej chemioterapii. Mediana czasu wolnego od zdarzeń była podobna w obu grupach — 12,8 miesiąca (95% CI 9,7–22,9) w grupie poddanej chemioradioterapii oraz 11,6 miesiąca (8,4–15,2) w grupie poddanej wyłącznej chemioterapii ( $p = 0,67$ ). Różnica w medianie czasu całkowitego przeżycia pomiędzy obiema grupami była także nieznamienista. U większości chorych obserwowano działania niepożądane chemioterapii, mimo to 91% chorych otrzymało 3 cykle. U 7 chorych (7%) obserwowano popromienną dysfagię w 3. stopniu nasilenia. W grupie kontrolnej trzech chorych zmarło w okresie 30 dni od zabiegu.

**Wnioski.** Skojarzenie przedoperacyjnej chemioterapii z radioterapią nie przyniosło spodziewanej dodatkowej korzyści. W leczeniu operacyjnego niedrobnokomórkowego raka w stopniu zaawansowania klinicznego IIIA z cechą N2 wystarczające jest stosowanie indukcyjnej chemioterapii.

### DNA-repair defects and olaparib in metastatic prostate cancer

Mateo J, Carreira S, Sandhu S i wsp.  
*N Engl J Med* 2015; 373: 1697–1708

Chociaż rak gruczołu krokowego jest heterogenną chorobą, obecne metody leczenia nie zależą od molekularnych cech nowotworu. Postawiono hipotezę, że zahamowanie polimerazy poli-ADP-rybozy (PARP) przy użyciu olaparybu będzie skuteczne w leczeniu rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z uszkodzeniem mechanizmów naprawy DNA.

**Metody.** Przeprowadzono badanie II fazy, w którym chorych na rozsianego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego leczono olaparybem w dawce 400 mg dwa razy dziennie. Głównym punktem końcowej oceny był udział remisji, określonych jako obiektywne odpowiedzi wg *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, wersja 1.1, jako

obniżenie stężenia PSA o przynajmniej 50% lub potwierdzone obniżenie liczby krążących komórek nowotworowych z  $\geq 5$  komórek/7,5 ml do  $< 5/7,5$  ml. Przeprowadzono celowane sekwencjonowanie nowej generacji, analizę egzomu i transkryptomu oraz cyfrowy PCR w próbkach z biopsji guza.

**Wyniki.** Do badania włączono 50 chorych; wszyscy wcześniej byli leczeni docetakselem. 49 (98%) otrzymywało abirateron lub enzalutamid, a 29 (58%) — kabazytaksel. Odpowiedź stwierdzono u 16 spośród 49 chorych, których można było ocenić (33%; 95% przedział ufności 20 do 48), w tym 12 chorych otrzymywało leczenie przez ponad 6 miesięcy. Sekwencjonowanie nowej generacji wykazało homozygotyczne delecje, uszkodzające mutacje lub oba zaburzenia w genach naprawy DNA, w tym *BRCA1/2*, *ATM*, w genach niedokrwistości Fanconiego i *CHEK2*, u 16 spośród 49 chorych, którzy mogli być ocenieni (33%). U 14 spośród tych 16 chorych (88%) uzyskano odpowiedź na leczenie olaparybem, w tym u 7 z utratą *BRCA2* (4 z bialleliczną somatyczną utratą i 3 z mutacją germlinalną) i u 4 spośród 5 z zaburzeniami *ATM*. Swoistość biomarkerów wyniosła 94%. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi 3. i 4. stopnia były: niedokrwistość [u 10 spośród 50 chorych (20%)] i zmęczenie [u 6 chorych (12%)], co jest zgodne z wynikami wcześniejszych badań z olaparybem.

**Wnioski.** Leczenie inhibitorem PARP, olaparybem, chorych na raka gruczołu krokowego z progresją po standardowym leczeniu, z uszkodzeniem genów naprawy DNA, wiązało się z uzyskaniem wysokiego udziału odpowiedzi.

### Targeting mutant BRAF in relapsed or refractory hairy-cell leukemia

Tiacci E, Park JH, De Carolis L i wsp.  
*N Engl J Med* 2015; 373: 1733–1747

Mutacja *BRAF V600E* stanowi genetyczne podłoże białaczki włochatokomórkowej. Oceniono bezpieczeństwo i aktywność doustnego inhibitora *BRAF*, wemurafenibu, u chorych na białaczkę włochatokomórkową z progresją po leczeniu analogami puryn lub z oporną na to leczenie.

**Metody.** Przeprowadzono wieloośrodkowe badanie II fazy z użyciem wemurafenibu (w dawce 960 mg 2 razy dziennie) we Włoszech i w Stanach Zjednoczonych. Leczenie stosowano przez 16 tygodni we Włoszech i przez 18 tygodni w Stanach Zjednoczonych. Głównymi punktami końcowej oceny w obu badaniach był udział całkowitych odpowiedzi. Rekrutację zakończono (28 chorych) we Włoszech w kwietniu 2013 roku, a w Stanach Zjednoczonych jest ona nadal otwarta (26 spośród 36 planowanych chorych).

**Wyniki.** Udział odpowiedzi wyniósł 96% (25 spośród 26 chorych, którzy mogli być poddani ocenie) po medianie 8 tygodni w badaniu włoskim i 100% (24 spośród 24) po medianie 12 tygodni w badaniu amerykańskim. Udziały całkowitych

odpowiedzi wyniosły w obu badaniach odpowiednio 35% (9 spośród 26 chorych) i 42% (10 spośród 24). W badaniu włoskim, po medianie czasu obserwacji 23 miesięcy, mediana czasu wolnego od nawrotu wyniosła 19 miesięcy wśród chorych z całkowitą odpowiedzią i 6 miesięcy wśród chorych z częściową odpowiedzią. Mediana czasu wolnego od leczenia wyniosła odpowiednio 25 i 18 miesięcy. W badaniu amerykańskim udział rocznych przeżyć wolnych od progresji wyniósł 73%, a udział rocznych całkowitych przeżyć — 91%. Niepożądane działania związane z leczeniem były zazwyczaj 1. lub 2. stopnia, konieczność obniżenia dawki wiązała się zazwyczaj z wysypką, bólami stawów lub zapaleniem stawów. Wtórne nowotwory skóry (leczone chirurgicznie) rozwinęły się u 7 spośród 50 chorych. Częste przetrwanie ERK-dodatnich komórek białaczkowych w szpiku kostnym po zakończeniu leczenia, sugeruje reaktywację omijających dróg przez MEK i ERK jako mechanizm oporności.

**Wnioski.** Krótkie leczenie doustnym wemurafenibem było bardzo skuteczne u chorych na oporną lub nawrotową białaczkę włochatokomórkową.

### **A phase 3 randomized trial of nicotinamide for skin-cancer chemoprevention**

Chen AC, Martin AJ, Choy B i wsp.  
*N Engl J Med* 2015; 373: 1618–1626

Nowotwory skóry inne niż czerniaki, takie jak rak podstawonokomórkowy i rak płaskonabłonkowy, występują często i są wywołane głównie przez promieniowanie ultrafioletowe (UV). Nikotynamid (witamina B3) chroni przed uszkodzeniami wywołanymi przez promieniowanie UV i obniża udział nowych przednowotworowych zmian o charakterze rogowacenia słonecznego.

**Metody.** W podwójnie zaślepionym badaniu III fazy 386 chorych, u których w ciągu poprzednich 5 lat rozpoznano przynajmniej 2 raki skóry, przydzielano losowo (w stosunku 1:1) do otrzymywania 500 mg nikotynamidu 2 razy dziennie lub do placebo przez 12 miesięcy. Uczestnicy byli oceniani przez dermatologów co 3 miesiące przez 18 miesięcy. Głównym punktem końcowej oceny była liczba nowych raków skóry (np. raka podstawonokomórkowego i płaskonabłonkowego) w ciągu 12 miesięcy. Wtórnymi punktami końcowej oceny była liczba nowych raków płaskonabłonkowych, podstawonokomórkowych oraz ognisk rogowacenia słonecznego w ciągu 12 miesięcy, a także liczba raków skóry w ciągu kolejnych 6 miesięcy oraz bezpieczeństwo stosowania nikotynamidu.

**Wyniki.** W ciągu 12 miesięcy udział nowych raków skóry był niższy o 23% [95% przedział ufności (CI) 4 do 38] w grupie otrzymującej nikotynamid w porównaniu z placebo ( $p = 0,02$ ). Podobne różnice pomiędzy grupami otrzymującymi nikotynamid i placebo stwierdzono w odniesieniu do

nowych raków podstawonokomórkowych [o 20% (95% CI -6 do 39) niższy udział wśród otrzymujących nikotynamid,  $p = 0,12$ ] oraz nowych raków płaskonabłonkowych [o 30% (95% CI 0 do 51) niższy udział,  $p = 0,05$ ]. Udział ognisk rogowacenia słonecznego był o 11% niższy w grupie otrzymującej nikotynamid w porównaniu z placebo po 3 miesiącach ( $p = 0,01$ ), o 14% po 6 miesiącach ( $p < 0,001$ ), o 20% po 9 miesiącach ( $p < 0,001$ ) i o 13% po 12 miesiącach ( $p = 0,001$ ). Nie stwierdzono znamienych różnic pomiędzy grupami w odniesieniu do liczby i rodzaju niepożądanych zdarzeń w czasie 12 miesięcy leczenia ani poprawy po zakończeniu przyjmowania nikotynamidu.

**Wnioski.** Doustny nikotynamid był bezpieczny i skuteczny w zmniejszaniu liczby nowych raków skóry oraz rogowacenia słonecznego u chorych wysokiego ryzyka.

### **Nivolumab versus docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer**

Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L i wsp.  
*N Engl J Med* 2015; 373: 1627–1639

Niwolumab, całkowicie ludzkie przeciwciało IgG4 przeciw immunologicznemu punktowi kontrolnemu receptora programowanej śmierci (PD-1), uszkadza przekazywanie sygnału poprzez PD-1 i może podtrzymywać przeciwnowotworową aktywność układu immunologicznego.

**Metody.** W międzynarodowym badaniu III fazy chorych na niepłaskonabłonkowego niedrobnokomórkowego raka płuca (NSCLC) z progresją choroby w trakcie lub po chemioterapii z udziałem pochodnych platyny przydzielano do leczenia niwolumabem w dawce 3 mg/kg co 2 tygodnie lub docetakselem w dawce 75 mg/m<sup>2</sup>, podawanym co 3 tygodnie. Głównym punktem końcowej oceny był czas całkowitego przeżycia.

**Wyniki.** Czas całkowitego przeżycia był dłuższy wśród leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi docetakselem. Mediana całkowitego czasu przeżycia wyniosła 12,2 miesiąca [95% przedział ufności (CI) 9,7 do 15,0] wśród 292 chorych leczonych niwolumabem oraz 9,4 miesiąca (95% CI 8,1 do 10,7) wśród 290 chorych leczonych docetakselem (współczynnik ryzyka zgonu 0,73; 96% CI 0,59 do 0,89;  $p = 0,002$ ). Udział rocznych przeżyć całkowitych wyniósł 51% (95% CI 45 do 56) wśród leczonych niwolumabem w porównaniu z 39% (95% CI 33 do 45) wśród leczonych docetakselem, a udział 1,5-rocznych przeżyć całkowitych wyniósł odpowiednio 39% (95% CI 34 do 45) i 23% (95% CI 19 do 28). Udział odpowiedzi wyniósł 19% wśród leczonych niwolumabem w porównaniu z 12% wśród leczonych docetakselem ( $p = 0,02$ ). Aczkolwiek czas wolny od progresji nie był dłuższy w grupie leczonej niwolumabem w porównaniu z leczonymi docetakselem (mediana odpowiednio 2,3 i 4,2 miesiące), udział rocznych

przeżyć wolnych od progresji był wyższy wśród leczonych niwolumabem w porównaniu z leczonymi docetakselem (odpowiednio 19% i 8%). Niwolumab był bardziej skuteczny od docetakselu we wszystkich punktach końcowej oceny w podgrupach określonych ekspresją liganda PD-1 w błonie komórek guza ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  oraz  $\geq 10\%$ ). Udział niepożądanych działań związanych z leczeniem 3. i 4. stopnia wyniósł 10% wśród leczonych niwolumabem i 54% wśród leczonych docetakselem.

**Wnioski.** Czas całkowitego przeżycia chorych na zaawansowanego niepłaskonabłonkowego NSCLC z progresją po chemioterapii zawierającej pochodne platyny otrzymujących niwolumab był dłuższy niż leczonych docetakselem.

*Opracowali:*

**Dr n. med. Anna Kowalczyk**

**Dr n. med. Ewa Szutowicz-Zielińska**

**Lek. med. Anna Wrona**

**Dr n. med. Krzysztof Konopa**