

Warszawa, 05.11.2018r.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa terapii celowanych oraz immunoterapii w leczeniu zaawansowanego czerniaka skóry

STRESZCZENIE

Autor: mgr farm. Marta Polkowska

Promotor: prof. dr hab. n med. Małgorzata Kozłowska-Wojciechowska

Promotor pomocniczy: dr farm. Edyta Czepielewska

Ze względu na wyjątkowo złe rokowanie oraz lawinowo narastającą w ostatnich latach liczbę osób chorych na czerniaka, leczenie pacjentów dotkniętych tym nowotworem jest szczególnie interesującym tematem zarówno dla klinicystów jak i samych chorych. Do niedawna za złoty standard terapeutyczny w zaawansowanym stadium choroby uważano dakarbazynę. W ostatnim czasie w leczeniu czerniaka zarejestrowano jednak nowe opcje terapeutyczne takie jak: wemurafenib, dabrafenib czy ipilimumab, które znacząco poprawiły wyniki przeżywalności w tym wskazaniu.

Wszystkie nowe leki zarejestrowane na rynku europejskim są poddawane wnikliwej obserwacji po wprowadzeniu do obrotu. W przypadku każdej nowej substancji leczniczej istnieje mniej danych w porównaniu do leków stosowanych od dawna w praktyce klinicznej, szczególnie w odniesieniu do skuteczności praktycznej wśród dużej, różnorodnej populacji pacjentów oraz w zakresie długotrwałej skuteczności i bezpieczeństwa takiej terapii.

Podstawowym celem pracy doktoranckiej była ocena efektywności leczenia chorych na zaawansowanego czerniaka z zastosowaniem nowych opcji terapeutycznych: wemurafenibu, dabrafenibu (inhibitory *BRAF*) oraz ipilimumabu w porównaniu z klasyczną chemioterapią a także nowych leków między sobą. Dodatkowo celem pracy było dostarczenie informacji na temat najlepszej sekwencji leczenia tych chorych. Dane te, wraz z informacją o czynnikach prognostycznych dotyczących przeżycia, pozwoliłyby na poprawę strategii leczenia chorych na czerniaka za pomocą dostępnych opcji terapeutycznych. Celem pracy była również ocena profilu toksyczności analizowanych nowych leków, stosowanych w praktyce klinicznej wśród szerokiej populacji chorych. Ponadto, analizowano efekty leczenia uzyskiwane w praktyce klinicznej względem wyników badań klinicznych oraz oceniano czy ograniczenia w zakresie stosowania nowych leków w Polsce były uzasadnione z klinicznego punktu widzenia.

W serii prac naukowych, składających się na pracę doktorską zweryfikowano, że na podstawie danych z Narodowego Funduszu Zdrowia możliwe jest przeprowadzenie wiarygodnej, retrospektywnej analizy wyników klinicznych chorych na czerniaka skóry leczonych za pomocą nowych terapii onkologicznych. Zebrane dane pozwoliły na analizę w długim okresie obserwacji wszystkich chorych w Polsce leczonych na zaawansowanego czerniaka. Wyniki pracy potwierdzają skuteczność ocenianych nowych leków w leczeniu zaawansowanego czerniaka, chociaż uzyskiwane efekty były nieco gorsze niż te obserwowane w badaniach klinicznych. W zakresie przeżycia całkowitego oraz odsetka odpowiedzi na leczenie efekty prowadzonej terapii były mniejsze, co w kontekście wyników badań obserwacyjnych ogółem nie jest zaskakujące (pacjenci leczeni w praktyce klinicznej często nie spełniają kryteriów selekcji do badań klinicznych). W analizie bezpieczeństwa wykazano zbliżony profil hepatotoksyczności i toksyczności hematologicznej ocenianych nowych terapii. Nie mniej jednak, w przypadku stosowania ipilimumabu wystąpiło więcej przypadków anemii i zdarzeń niepożądanych dotyczących funkcji wątroby niż raportowano w badaniach klinicznych. Na podstawie analizy wieloczynnikowej wykazano, że młodszy wiek chorych, przebyta radioterapia oraz wyższy wskaźnik sprawności pacjentów (ECOG) są czynnikami prognostycznymi istotnie statystycznie związanymi z krótszym przeżyciem chorych na czerniaka.

Analiza przeżycia całkowitego chorych leczonych za pomocą nowych opcji terapeutycznych- ipilimumabu i wemurafenibu wykazała porównywalne wyniki, znacząco skuteczniejsze niż w przypadku klasycznej chemioterapii. Jednak jedynie w przypadku zastosowania immunoterapii ipilimumabem obserwowano długotrwałe efekty leczenia. Dodatkowo, w analizie podgrup wykazano, że chorzy leczeni sekwencją chemioterapia-ipilimumab uzyskiwali lepsze wyniki niż chorzy stosujący sekwencję *BRAF* inhibitor-ipilimumab. Wyniki te wskazują, że immunoterapia może stanowić lepszą opcję pierwszej linii leczenia niż terapia celowana dla pacjentów z dobrymi czynnikami prognostycznymi i spodziewanym wystarczająco długim przeżyciem.

Ponadto w pracy wykazano, że ograniczenia programów lekowych w Polsce, dotyczące możliwości zastosowania poszczególnych terapii, przyczyniły się do suboptymalnego leczenia chorych na czerniaka. Nie obserwowano różnic w odpowiedzi na leczenie u chorych stosujących wemurafenib zarówno w ramach pierwszej jak i kolejnych liniach leczenia. Wyniki te wskazują, że ograniczenie możliwości stosowania inhibitorów *BRAF* wyłącznie do pierwszej linii terapii nie ma uzasadnienie z klinicznego punktu widzenia. Podobnie, stosowanie ipilimumabu wyłącznie u pacjentów po niepowodzeniu wcześniejszej terapii nie znajduje klinicznego uzasadnienia. Chorzy leczeni tym lekiem uzyskiwali długotrwałe przeżycia sugerujące nawet w około 20% wyleczenie. Ponadto w analizie sekwencji leczenia wykazano, że najlepsze efekty dotyczące przeżycia całkowitego uzyskiwali pacjenci stosujący kolejno chemioterapię i ipilimumab. Wyniki te były nawet lepsze niż w przypadku chorych leczonych za pomocą wyłącznie nowych leków (kolejno *BRAF* inhibitor-ipilimumab).

W celu dalszej poprawy wyników leczenia u chorych na zaawansowanego czerniaka oraz ograniczenia rozwoju oporności na terapie, obecne opcje terapeutyczne zostały poszerzone o stosowanie schematów leczenia. W związku z tym zasadne wydaje się przeprowadzenie kolejnych analiz dotyczących efektywności najnowszych opcji terapeutycznych w zaawansowanym czerniaku, jak tylko dane na to pozwolą. Warto przy tym zaznaczyć, że użycie nowych kombinacji lekowych nie zostało już w Polsce ograniczone do poszczególnych linii leczenia, pozostawiając klinicystom decyzję dotyczącą leczenia w oparciu o optymalne dla chorych strategie terapeutyczne.