

Leczenie szpiczaka plazmocytoowego. Aktualizacja (3.2018) wytycznych National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Wytyczne międzynarodowe a polska rzeczywistość – interpretacja wytycznych NCCN w kontekście dostępności leków w Polsce.

Od wielu lat National Comprehensive Cancer Network tworzy wytyczne dotyczące diagnostyki, terapii, monitorowania i leczenia wspomagającego szpiczaka plazmocytoowego (MM). W styczniu 2018 r. opublikowano najnowszą aktualizację obejmującą postępowanie terapeutyczne¹. Ekspertzy NCCN dokonali klasyfikacji leków stosowanych w terapii MM – zarówno dla pacjentów nowo zdiagnozowanych jak i chorych z opornym / nawrotowym szpiczakiem wyróżniono 3 grupy leków: „preferowane”, „inne rekomendowane”, „przydatne w określonych okolicznościach”.

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym (ND MM) kwalifikujący się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Preferowane schematy to terapia trójlekowa oparta na stosowaniu bortezomibu: bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon (VRd) oraz bortezomib/ cyclofosfamid/ deksametazon (VCd). Schemat VCd uznano za leczenie z wyboru u pacjentów z ostrym uszkodzeniem nerek, z możliwością zmiany terapii na VRd po uzyskaniu poprawy funkcji nerek.

Jako *inne rekomendowane* schematy wyszczególniono: bortezomib/ doksorubicyna/ deksametazon; karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon oraz iksazomib/ lenalidomide/ deksametazon. Natomiast *przydatne w określonych okolicznościach* to: bortezomib/ dexamethasone; bortezomib/ talidomid/ deksametazon; lenalidomid / deksametazon oraz deksametazon/ talidomid/ cisplatyna/ doksorubicyna/ cyclofosfamid/ etopozyd/ bortezomib (VTD-PACE).

Pacjenci z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytoowym (ND MM) niekwalifikujący się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych

Preferowane schematy to terapia VRd stosowana w sposób ciągły i VCd. Schemat VRd jest szczególnie zalecany u pacjentów z zespołem kruchości i osób starszych ze standardowym ryzykiem. Choć terapia trójlekowa pozostaje złotym standardem, zaobserwowano, iż pacjenci starsi i z zespołem kruchości mogą być także skutecznie leczeni schematami dwulekowymi np. lenalidomid/ deksametazon (Rd). Podkreślono także wyższość małych dawek deksametazonu nad dużymi w postaci lepszej tolerancji i skuteczności leczenia, zwłaszcza u pacjentów powyżej 65 roku życia.

Jako *inne rekomendowane* schematy wyróżniono: karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon; karfilzomib/ cyclofosfamid/ deksametazon oraz iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon. Natomiast *przydatny w określonych okolicznościach* może być schemat bortezomib/ deksametazon.

Autorzy wytycznych NCCN zwracają uwagę na kilka ważnych szczegółów.

- Preferencyjnym sposobem podawania bortezomibu jest forma podskórna istotnie ograniczająca występowanie neuropatii obwodowej, przy zachowaniu skuteczności na poziomie obserwowanym podczas terapii dożylnych.

- U osób zakwalifikowanych do autoHSCT otrzymujących w indukcji lenalidomid zaleca się przeprowadzenie mobilizacji i leukaferozy przed planowaną wydłużoną ekspozycją na lek immunomodulujący.
- Podczas leczenia przeciwszpiczakowego wskazane jest stosowanie odpowiedniej profilaktyki przeciwzakrzepowej. Nawiązując do wytycznych European Myeloma Network², w przypadku występowania nie więcej niż 1 czynnika ryzyka zakrzepowego, można stosować kwas acetylosalicylowy (81-325 mg/d), natomiast u chorych z co najmniej 2 czynnikami ryzyka związanymi z pacjentem i chorobą, a także u pacjentów leczonych lekami immunomodulującymi, wysokimi dawkami deksametazonu lub otrzymujących polichemioterapię należy włączyć heparynę drobnocząsteczkową w dawce profilaktycznej (1x/dz 40 mg enoksaparyny lub jej ekwiwalent) albo antagonistę witaminy K w dawce terapeutycznej (z docelowym INR w przedziale 2-3).
- W przypadku stosowania inhibitorów proteasomów (w tym – bortezomibu) lub przeciwciała monoklonalnego anti-CD38 albo elotuzumabu zaleca się profilaktyczne leczenie przeciwwirusowe (acyklowir lub walacyklowir wg. wytycznych European Myeloma Network³).

Leczenie podtrzymujące

W nawiązaniu do najnowszej metaanalizy podkreślono istotne korzyści ze stosowania lenalidomidu vs placebo/obserwacja w terapii podtrzymującej po autoHSCT⁴, w postaci wydłużenia PFS i OS (OS nie dotyczy pacjentów z MM wysokiego ryzyka i stadium III wg. klasyfikacji ISS). Korzyści z podtrzymania lenalidomidem wykazano także u pacjentów niekwalifikujących się do autoHSCT, odwołując się do badania FIRST⁵, w którym zaobserwowano lepsze wyniki leczenia w grupie pacjentów z ciągłą terapią wg. schematu VRd vs VRd na czas określony. NCCN rekomenduje lenalidomid w leczeniu podtrzymującym szpiczaka plazmocytozy, podkreślając jednocześnie konieczność oceny korzyści płynących z długoterminowego stosowania lenalidomidu w kontekście potencjalnych działań niepożądanych, m. in. zwiększonej częstości występowania ciężkiej neutropenii oraz wtórnych nowotworów hematologicznych i guzów litych.

Bortezomib w terapii podtrzymującej został sklasyfikowany jako *inny rekomendowany*. Wykorzystywany w monoterapii po autoHSCT pomaga uzyskać wyższy odsetek odpowiedzi całkowitych, z dobrą tolerancją leczenia. Korzystne działanie (wyższe odsetki remisji całkowitej i bardzo dobrej remisji częściowej, bez jednoczesnego wzrostu częstości występowania neuropatii obwodowej) wykazano także u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem niekwalifikujących się do autoHSCT, po indukcji opartej o bortezomib.

Pacjenci z opornym/ nawrotowym szpiczakiem plazmocytozy (R/R MM)

Wybór sposobu leczenia w kolejnej linii zależy od okoliczności nawrotu choroby i uprzednio zastosowanego schematu. Opcje terapeutyczne obejmują terapię systemową z wykorzystaniem tradycyjnych chemioterapeutyków i nowych leków (inhibitorów proteasomów, leków immunomodulujących, przeciwciał monoklonalnych), autoHSCT w przypadku pacjentów kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych, u których procedura ta nie została przeprowadzona w ramach leczenia 1. linii, oraz u chorych, którzy po pierwszym autoHSCT uzyskali długą remisję, a także

terapię eksperymentalną w badaniach klinicznych. W przypadku późnego nawrotu (> 6 miesięcy po zakończeniu poprzedniej terapii) możliwe jest ponowne zastosowanie tego samego schematu leczenia.

Schematy trójlekowe stanowią złoty standard, aczkolwiek pewne grupy chorych m.in. starsi pacjenci, z zespołem kruchości mogą odnieść korzyść ze schematów dwulekowych, a trzeci lek można dołączyć na każdym etapie leczenia po uzyskaniu stabilizacji stanu klinicznego. Preferowane schematy to: bortezomib/ lenalidomid/ deksametazon; karfilzomib (podawany 2x w tygodniu)/ deksametazon; karfilzomib/ lenalidomid/ deksametazon. Ponadto, u pacjentów z co najmniej 1 linią leczenia dodano 3 kolejne schematy: daratumumab/ bortezomib/ deksametazon; daratumumab/ lenalidomid/ deksametazon; elotuzumab/ lenalidomid/ deksametazon oraz iksazomib/ lenalidomid/ deksametazon. U pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 2 linie leczenia, zawierające inhibitory proteasomów i lekki immunomodulujący i u których nastąpiła progresja choroby w ciągu 60 dni od zakończenia ostatniej terapii, dodano jako *inne rekomendowane* następujące schematy: iksazomib/ pomalidomid/ deksametazon oraz daratumumab/ pomalidomid/ deksametazon. Dołączenie leku immunomodulującego do daratumumabu może przewyżżyć oporność na oba te leki u pacjentów R/R MM. W przypadku agresywnego przebiegu szpiczaka plazmocytozy przydatne mogą być schematy wielolekowe, zawierające klasyczne chemioterapeutyki np. VTD-PACE (bortezomib, deksametazon, talidomid, cisplatyna, doksorubicyna, cyklofosfamid, etopozyd).

Autorzy wytycznych NCCN podkreślają ważne informacje dotyczące daratumumabu. Należy mieć na uwadze, iż daratumumab przyłącza się do antygenu CD38 na powierzchni erytrocytów, co w rezultacie prowadzi do panaglutynacji podczas badania pośredniego odczynu Coombsa⁶, fałszywie sugerując obecność przeciwciał przeciwko małym antygenom zgodności tkankowej, dlatego eksperci NCCN zalecają, by oznaczenia grupy krwi dokonać przed planowanym włączeniem tego leku do terapii i przed każdym kolejnym oznaczeniem przekazywać taką informację do zakładu serologii. Ponadto, daratumumab będący immunoglobuliną IgG kappa może dawać fałszywie dodatnie wyniki immunofiksacji u pacjentów z MM IgG kappa, dlatego nie należy stosować tego badania do monitorowania choroby w tej grupie pacjentów.

Polska rzeczywistość

Na samym wstępie należy podkreślić, iż leczenie z wykorzystaniem lenalidomidu w pierwszej linii, rekomendowane przez NCCN, w Polsce nie jest refundowane. Wg. najnowszych wytycznych Polskiej Grupy Szpiczakowej opublikowanych w 2017 r.⁷ chorzy kwalifikujący się do autoHSCT powinni otrzymać leczenie indukujące wg. protokołów VTD (bortezomib/ talidomid/ deksametazon), VCD (bortezomib/ cyklofosfamid/ deksametazon), PAD (bortezomib/ doksorubicyna/ deksametazon). Schematy wykorzystujące bortezomib są bardziej skuteczne od CTD i powinny być stosowane preferencyjnie. Terapia chorych niekwalifikujących się do procedury autoHSCT bazuje aktualnie na schematach opartych na melfalanie w małych dawkach z dołączeniem nowych leków tj.: bortezomibu i talidomidu wg. protokołów: VMP (bortezomib/ melfalan/ prednizon) i MPT (melfalan/ prednizon/ talidomid). Alternatywnie można zastosować schemat CTD (cyklofosfamid/ talidomid/ deksametazon), w praktyce klinicznej używa się też VCD lub VCd. W leczeniu podtrzymującym PGsZ uwzględnia talidomid, lenalidomid i bortezomib, podkreślając jednocześnie działania niepożądane

każdego z tych leków w terapii długoterminowej. Podczas wyboru sposobu leczenia nawrotu należy uwzględnić kilka istotnych czynników m.in. uprzednie protokoły i ich skuteczność, czas utrzymywania się odpowiedzi na ostatnie leczenie, działania toksyczne dotychczas stosowanych leków, stan biologiczny pacjenta, wiek, choroby współistniejące, stopień wydolności nerek i szpiku oraz preferencje chorego. Leczenie nawrotu MM powinno być oparte o protokoły wykorzystujące nowe leki – bortezomib, lenalidomid, talidomid lub inne dostępne w badaniach klinicznych, z zastosowaniem leku alternatywnego względem uprzednich linii leczenia. U pacjentów, u których remisja po pierwszej autotransplantacji utrzymywała się > 18 miesięcy, należy rozważyć kolejny autoHSCT.

Optymizmem napawa otworzenie 1 listopada 2018 roku nowego programu lekowego NFZ „Pomalidomid w leczeniu nawrotowego i opornego szpiczaka mnogiego (ICD-10 C90.0)”. Do programu kwalifikowani są pacjenci z opornym lub nawrotowym szpiczakiem plazmocytowym w wieku co najmniej 18 lat, u których stosowano uprzednio co najmniej dwa schematy leczenia, obejmujące zarówno lenalidomid i bortezomib, i u których w trakcie ostatniego leczenia nastąpiła progresja choroby.

1. Kumar SK, Callander NS, Alsina M, et al. Multiple Myeloma, version 3.2018: Featured updates to the NCCN guidelines. *JNCCN J Natl Compr Cancer Netw.* 2018;16(1):11-20. doi:10.6004/jnccn.2018.0002
2. Ludwig H, Delforge M, Facon T, et al. Prevention and management of adverse events of novel agents in multiple myeloma: A consensus of the European Myeloma Network. *Leukemia.* 2018;32(7):1542-1560. doi:10.1038/s41375-018-0040-1
3. Terpos E, Kleber M, Engelhardt M, et al. European myeloma network guidelines for the management of multiple myeloma-related complications. *Haematologica.* 2015;100(10):1254-1266. doi:10.3324/haematol.2014.117176
4. McCarthy PL, Holstein SA, Petrucci MT, et al. Lenalidomide maintenance after autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: A meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2017;35(29):3279-3289. doi:10.1200/JCO.2017.72.6679
5. Hulin C, Belch A, Shustik C, et al. Updated outcomes and impact of age with lenalidomide and low-dose dexamethasone or melphalan, prednisone, and thalidomide in the randomized, phase III FIRST trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(30):3609-3617. doi:10.1200/JCO.2016.66.7295
6. Chari A, Arinsburg S, Jagannath S, et al. Blood transfusion management and transfusion-related outcomes in daratumumab-treated patients with relapsed or refractory multiple myeloma. *Clin Lymphoma, Myeloma Leuk.* 2018;18(1):44-51. doi:10.1016/j.clml.2017.09.002
7. Dmoszyńska A, Usnarska-Zubkiewicz L, Walewski J, et al. Zalecenia Polskiej Grupy Szpiczakowej dotyczące rozpoznawania i leczenia szpiczaka plazmocyтового oraz innych dyskrazji plazmocytowych na rok 2017. *Acta Haematol Pol.* 2017;48(2):55-103. doi:https://doi.org/10.1016/j.achaem.2017.05.003