

## Wyniki wielośrodkowego badania klinicznego CLARION<sup>1</sup> u chorych ze szpiczakiem plazmocytowym z udziałem Katedry Hematologii UJ CM opublikowane w „BLOOD”

Pod koniec lutego na łamach najlepszego czasopisma hematologicznego na świecie - „BLOOD” (IF 15.132), będącego tygodnikiem Amerykańskiego Towarzystwa Hematologicznego, ukazała się ciekawa publikacja prezentująca wyniki badania klinicznego 3 fazy CLARION<sup>1</sup>, w którym swój udział miała Katedra Hematologii Uniwersytetu Jagiellońskiego Collegium Medicum. Do badania z Krakowa włączono 22 chorych, zaś całkowita liczba pacjentów wynosiła 955 osób ze 183 ośrodków na świecie. Badanie to porównywało skuteczność dwóch schematów leczenia przeciwnowotworowego z wykorzystaniem inhibitorów proteasomów (pierwszej i drugiej generacji) u pacjentów z nowo zdiagnozowanym szpiczakiem plazmocytowym (NDMM), nie kwalifikujących się do autologicznego przeszczepienia macierzystych komórek macierzystych szpiku kostnego (auto-HSCT).

Szpiczak plazmocytowy to trzeci co do częstości nowotwór hematologiczny, dotyczący głównie osób starszych - mediana wieku w momencie diagnozy wynosi 70 lat. Co do zasady, procedurę auto-HSCT przeprowadza się u chorych  $\leq 65-70$  roku życia, już od ponad 30 lat w zależności od stanu klinicznego oraz wydolności narządowej. Około 60% pacjentów w chwili rozpoznania choroby nie kwalifikuje się do przeszczepu, a wyniki leczenia w tej grupie są gorsze w porównaniu z rezultatami terapii młodszych pacjentów kwalifikujących się do autoprzeszczepu. Z tego względu dla starszych pacjentów poszukuje się bardziej efektywnych opcji terapeutycznych. Jedną z nowych grup leków wykorzystywanych w leczeniu szpiczaka są inhibitory proteasomów (*proteasome inhibitors*- PI). Pierwszy lek z tej grupy to bortezomib, przedstawicielem drugiej generacji PI jest karfilzomib. Schemat VMP (bortezomib-melfalan-prednizon) jest akceptowaną, stosowaną już od wielu lat opcją u NDMM, jednakże jednym z działań niepożądanych bortezomibu jest neuropatia obwodowa, której nasilenie w niektórych przypadkach skutkuje redukcją dawki leku. Karfilzomib natomiast wiąże się z mniejszym odsetkiem występowania neuropatii oraz wyższą skutecznością w niektórych badaniach<sup>2</sup>.

W dużym wielośrodkowym randomizowanym badaniu CLARION<sup>1</sup> schemat VMP porównywano ze schematem KMP (karfilzomib-melfalan-prednizon), głównym punktem końcowym był czas przeżycia wolnego od progresji (*progression-free survival*- PFS). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie PFS (22.3 miesiące dla ramienia KMP, 22.1 miesiące dla VMP), średniego całkowitego czasu przeżycia (*overall survival*- OS), całkowitego odsetka odpowiedzi i choroby resztkowej. W ramieniu z KMP neuropatia obwodowa o nasileniu  $\geq 2$  występowała istotniej rzadziej (2.5% vs 35.1%), natomiast częściej obserwowano ostre uszkodzenie nerek (13.9% vs 6.2%) i niewydolność serca (10.8% vs 4.3%). Co ciekawe, zaobserwowano tendencję do dłuższego czasu do progresji (*time to progression*- TTP) w ramieniu z karfilzomibem. Korzyść w zakresie TTP bez jednoczesnej korzyści w zakresie PFS można tłumaczyć gorszą tolerancją leczenia wg. schematu KMP w porównaniu z VMP i większą liczbą zgonów ogółem w ramieniu z karfilzomibem, bowiem TTP uwzględnia jedynie zgony z powodu choroby (nie uwzględniając zgonów z innych przyczyn np. powikłań leczenia). Tolerancja leczenia to kluczowy problem terapii osób starszych, zwykle znacznie obciążonych internistycznie. W badaniu CLARION<sup>1</sup> częstsze występowanie zdarzeń niepożądanych skutkujących przerwaniem leczenia lub zgonem obserwowano w ramieniu KMP.

Podsumowując wyniki można stwierdzić, iż progresja choroby to najczęstsze zdarzenie wpływające na PFS w grupie VMP, natomiast w ramieniu z karfilzomibem najczęstszym zdarzeniem uwzględnianym w PFS był zgon. Zwiększona toksyczność schematu KMP limituje

potencjalne korzyści w zakresie PFS, OS i odpowiedzi na leczenie u pacjentów z NDMM nie kwalifikujących się do autoHSCT. Na podstawie wyników tego badania śmiało można powiedzieć, iż melfalan nie jest najlepszym lekiem do łączenia z karfilzomibem.

<sup>1</sup>[Randomized phase 3 study of carfilzomib or bortezomib with melphalan-prednisone for transplant-ineligible, NDMM patients.](#) Facon T, Lee JH, Moreau P, Niesvizky R, Dimopoulos M, Hajek R, Pour L, **Jurczyszyn A**, Qiu L, Klippel Z, Zahlten-Kumeli A, Osman M, Paiva B, San-Miguel J. Blood. 2019 Feb 28. pii: blood-2018-09-874396. doi: 10.1182/blood-2018-09-874396. [Epub ahead of print]

<sup>2</sup>[Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma \(ENDEAVOR\): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study.](#) Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, Joshua D, Pour L, Hájek R, Facon T, Ludwig H, Oriol A, Goldschmidt H, Rosiñol L, Straub J, Suvorov A, Araujo C, Rimashevskaya E, Pika T, Gaidano G, Weisel K, Goranova-Marinova V, Schwarzer A, Minuk L, Masszi T, Karamanesht I, Offidani M, Hungria V, Spencer A, Orlowski RZ, Gillenwater HH, Mohamed N, Feng S, Chng WJ; **ENDEAVOR** Investigators. Lancet Oncol. 2016 Jan;17(1):27-38. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00464-7. Epub 2015 Dec 5.

Opracowali: dr hab. ARTUR JURCZYSZYN, lek. ANNA SUSKA