**13 mln złotych dla wrocławskiej Kliniki. Ważne badanie kliniczne z dofinansowaniem ABM**

**Agencja Badań Medycznych przyznała Klinice Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersytetu Medycznego we Wrocławiu grant wartości 13,6 mln zł na badanie nad leczeniem chorych na szpiczaka plazmocytowego. Szpiczak plazmocytowy to nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego, którego w Polsce rozpoznaje się u ponad 2000 osób rocznie. Około 40% chorych może zostać poddanych autologicznemu przeszczepieniu komórek krwiotwórczych, po którym otrzymują bezterminowe leczenie podtrzymujące lenalidomidem. Wrocławska Klinika prowadzona przez prof. Tomasza Wróbla sprawdzi zasadność bezterminowego podawania lenalidomidu. W ciągu 5 lat lekarze zbadają 160 zrekrutowanych pacjentów.**

„Chcemy udowodnić, że stosowanie leczenia podtrzymującego lenalidomidem po bardzo skutecznym schemacie pierwszej linii może nie być potrzebne. Dzięki temu w przypadku nawrotu pacjenci nie byliby oporni na lenalidomid. Leczenie w kolejnej linii powinno być skuteczniejsze, tak więc długofalowo taka strategia może przynieść korzyść w postaci wydłużenia całkowitego przeżycia” – mówi prof. dr hab. Tomasz Wróbel, kierownik Kliniki Hematologii, Nowotworów Krwi i Transplantacji Szpiku Uniwersyteckiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu.

**Niedawno został rozstrzygnięty konkurs Agencji Badań Medycznych na badania head-to-head w zakresie niekomercyjnych badań klinicznych. Bardzo wysoko zostało w nim ocenione zaprojektowane przez Pana zespół badanie dotyczące leczenia podtrzymującego u chorych na szpiczaka. Dlaczego może ono mieć bardzo duże znaczenie dla tych pacjentów?**

Badanie wydaje się bardzo ciekawe z praktycznego punktu widzenia, ponieważ jego wyniki mogą wpłynąć na sposób leczenia chorych na szpiczaka plazmocytowego. Inspiracją stała się refundacja w Polsce czterolekowego schematu leczenia w pierwszej linii, który obejmuje przeciwciało monoklonalne anty-CD38 (daratumumab) z trzema lekami, czyli bortezomibem, talidomidem i deksametazonem. Rejestracja została dokonana na podstawie badania Cassiopeia, w którym pacjenci otrzymywali 4 cykle schematu DaraVTd, później mieli wykonaną autotransplantację, a następnie otrzymywali dwa cykle konsolidujące terapii czterolekowej. Wyniki tego badania pokazały bardzo wysoki odsetek całkowitych remisji, nawet na głębszym poziomie, czyli negatywizacji minimalnej choroby resztkowej.

W dotychczasowej praktyce klinicznej stosowano słabsze leczenie pierwszej linii (składające się z trzech leków), konsolidację za pomocą autotransplantacji, a następnie leczenie podtrzymujące za pomocą lenalidomidu. Pacjenci przyjmowali ten lek często przez długie lata, do czasu progresji lub nietolerancji. Problem jednak polega na tym, że przewlekłe stosowanie lenalidomidu może powodować toksyczność hematologiczną, jak również – przez to, że jest on lekiem immunomodulującym – może indukować drugie nowotwory. Nawet do 12% pacjentów w dłuższej obserwacji może mieć drugi nowotwór. Leczenie podtrzymujące lenalidomidem było właściwym postępowaniem, kiedy leczenie pierwszej linii było słabsze; podawanie przewlekłe lenalidomidu pozwalało trzymać w ryzach szpiczaka. Natomiast teraz mamy w pierwszej linii cztery leki, uzyskujemy bardzo dobre odpowiedzi, dlatego zasadne jest pytanie, czy pacjenci w ogóle potrzebują leczenia podtrzymującego. Może się okazać, że nie jest to konieczne.

Po to, żeby odpowiedzieć na to pytanie, stworzyliśmy projekt randomizowanego badania klinicznego, niekomercyjnego, do którego będziemy włączać pacjentów, którzy uzyskują głęboką odpowiedź po schemacie: daratumumab, bortezomib, talidomid, deksametazon (DVTd), po autoprzeszczepie i dwóch cyklach konsolidujących. Badanie Cassiopeia pokazało, że ponad 60% pacjentów uzyskiwało negatywizację minimalnej choroby resztkowej.

**Badanie jest skierowane tylko do pacjentów, którzy po leczeniu w pierwszej linii schematem czterolekowym będą mieli negatywną chorobę resztkową?**

Tak, badanie jest skierowane do grupy pacjentów z najlepszą odpowiedzią po nowym leczeniu, które obecnie jest refundowane przez NFZ. Pacjenci z negatywną chorobą resztkową będą randomizowani do dwóch grup. Pierwsza będzie przyjmowała lenalidomid w leczeniu podtrzymującym, a druga grupa – nie. Będziemy u tych pacjentów monitorować okresowo minimalną chorobę resztkową i zwracać uwagę, czy pacjenci przyjmujący lenalidomid odnoszą z tego korzyść, czy czas utrzymywania się minimalnej choroby resztkowej jest dłuższy, czy nie.

Jest to badanie typu noninferiority (nie mniejszej skuteczności): chcemy wykazać, że pacjenci, którzy nie otrzymają leczenia podtrzymującego, będą mieli taki sam czas do progresji. Mamy nadzieję, że pozwoli to nam udowodnić, że skuteczne leczenie pierwszej linii powoduje, że pacjenci nie będą wymagać kontynuacji terapii przewlekłej lenalidomidem. Jeśli badanie powiedzie się, to „uwolnimy” pacjentów od leczenia podtrzymującego.

**Można powiedzieć, że udowodnienie braku konieczności leczenia podtrzymującego byłoby korzystne zarówno dla pacjentów, jak (dalekosiężnie) dla płatnika?**

Tak, a ponadto zmniejszamy w ten sposób ryzyko powikłań, takich jak cytopenia, niedokrwistość, niski poziom leukocytów czy pojawienie się drugiego nowotworu. Lenalidomid to dobry lek, znany od lat, stosowany w leczeniu podtrzymującym, jednak zawsze terapia ograniczona w czasie jest lepsza niż terapia ciągła.

Byłaby jeszcze jedna korzyść z niestosowania lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym: nawet jeśli pacjent będzie miał po dłuższym czasie wznowę choroby, to zapewne będzie możliwe zastosowanie lenalidomidu w kolejnej linii. Lenalidomid jest skutecznym lekiem w terapii szpiczaka plazmocytowego, niestety gdy wystąpi na niego odporność, to pacjenci mają złe rokowanie, nawet przy nowych terapiach. Zaletą naszego badania jest to, że gdy udowodnimy, że pacjenci nie muszą przyjmować lenalidomidu w leczeniu podtrzymującym, to w przypadku progresji będzie można go zastosować w skojarzeniu z innymi lekami w kolejnej linii. Leczenie będzie więc prawdopodobnie skuteczniejsze niż gdyby pacjent był lekooporny, gdyż brał wcześniej lenalidomid w leczeniu podtrzymującym.

**Jak wielu pacjentów ma wziąć udział w badaniu i jak długo ma ono trwać?**

Planujemy włączyć ok. 160 pacjentów, ponieważ będzie randomizacja 1:1, czyli jedna grupa będzie otrzymywać leczenie podtrzymujące, a druga nie. Czas rekrutacji będzie wynosił 2 lata, a czas obserwacji – 3 lata, wraz z monitorowaniem minimalnej choroby resztkowej.

**Po trzech latach będzie już widać różnicę?**

Opierając się na dotychczasowych publikacjach i analizie statystycznej zakładamy, że odsetek konwersji do dodatniej choroby resztkowej na poziomie 7% w ramieniu eksperymentalnym i 5% w ramieniu kontrolnym w czasie 3 lat od randomizacji. W badaniu Cassiopiea w 2-3 letniej obserwacji nawroty występowały rzadko. Terapia czterolekowa jest naprawdę skuteczna.

**Gdy jednak nawrót wystąpi po trzech latach, to będzie można zastosować lenalidomid?**

Dokładnie. Chodzi o to, że pacjent nie będzie oporny na poprzednio stosowaną terapię. Nigdy nie wiemy, czy lepiej zastosować leczenie podtrzymujące, czy przerwać terapię po głębokiej remisji i zastosować leczenie, gdy choroba nawróci. Gdy kontynuujemy leczenie aż do momentu progresji, to mamy do czynienia z klonem opornym i dany lek, stosowany w podtrzymywaniu, już na chorego nie działa. Zwykle mamy wtedy chorobę trudniejszą do leczenia.

**Badanie nie dotyczy więc tylko bezpieczeństwa stosowanego leczenia, może przełożyć się też na czas życia chorych?**

Teoretycznie tak. Na razie to tylko hipoteza, są jednak pewne przesłanki mówiące o tym, że w przypadku pacjenta opornego na lenalidomid, rokowanie jest gorsze. Nasi pacjenci, jeśli nie będą przyjmować lenalidomidu w podtrzymywaniu, to w przypadku nawrotu nie byliby oporni. Leczenie w kolejnej linii powinno być skuteczniejsze, tak więc długofalowo taka strategia powinna przynieść pacjentowi korzyść w postaci wydłużenia całkowitego przeżycia.

**Czy badanie będzie prowadzone tylko na Uniwersytecie Medycznym im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, czy także w innych ośrodkach?**

Nie; planujemy przeprowadzenie badania z innymi ośrodkami, m.in. z kliniką prof. Jana Zauchy (Gdański Uniwersytet Medyczny), z Instytutem Hematologii i Transfuzjologii (prof. Ewa Lech-Marańda) oraz z Kliniką Hematologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego (prof. Grzegorz Helbig).

**Kiedy badanie może się rozpocząć?**

Dopiero niedawno dowiedzieliśmy się o wynikach konkursu. Teraz trzeba podpisać umowę, przygotować protokół, zarejestrować badanie. Przypuszczam, że potrwa to kilka miesięcy.

**To duża satysfakcja z wygrania konkursu? Laureatów było 11, ale kandydatów do dofinansowania znacznie więcej, zainteresowanie było duże…**

Bardzo się cieszymy, że projekt zyskał uznanie recenzentów. Już wcześniej dyskutowaliśmy w środowisku hematologów, jak wykorzystać zalety nowoczesnego schematu leczenia pierwszej linii, który obecnie jest dostępny w Polsce. Myślę, że to badanie będzie służyło jak najlepszemu wykorzystaniu nowych schematów leczenia dla naszych pacjentów.

**Leczenie szpiczaka w ostatnim czasie bardzo mocno się zmienia. Cieszy fakt, że polscy naukowcy również się do tego przyczyniają.**

Nas też to bardzo cieszy. W tej chwili terapia czterolekowa jest standardem, a wyniki napawają optymizmem. Najprawdopodobniej dzięki temu, że mamy bardzo skuteczne leczenie w pierwszej linii, to wielu naszych pacjentów nie będzie wymagało przewlekłej terapii i nie będzie mieć szybkiej wznowy. Będą żyli dłużej.

*Rozmawiała: Katarzyna Pinkosz/Hematoonkologia.pl*