

ONKOLOGIA

Terapia, która prawie czterokrotnie wydłuża medianę całkowitego przeżycia

O leczeniu szybko postępującej i agresywnej ostrej białaczki szpikowej rozmawiamy z prof. dr hab. n. med. Agnieszką Wierzbowską, kierownikiem Katedry Hematologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi.

Jakie są najgroźniejsze cechy ostrej białaczki szpikowej?

Ostra białaczka szpikowa (*acute myeloid leukemia* – AML) jest nowotworową chorobą układu krwiotwórczego, w trakcie której dochodzi do niekontrolowanej proliferacji w szpiku zmienionych komórek układu krwiotwórczego. Komórki naciekają dynamicznie szpik kostny, co prowadzi do wyparcia z niego prawidłowych układów krwiotwórczych. Jest to jeden z najczęstszych nowotworów, a zawężając definicję – jedna z najczęstszych białaczek u dorosłych, szczególnie jako ostra białaczka u dorosłych. Zapadalność wynosi 4 przypadki na 100 tys. mieszkańców na rok. Trzeba podkreślić, że zagrożenie zwiększa się wraz z wiekiem. Mediana wieku osób z diagnozą AML wynosi 68–70 lat, co oznacza, że po przekroczeniu 60. roku życia zapadalność na tę chorobę znacznie się zwiększa.

Oznacza to, że dominującą, ale i najtrudniejszą grupą chorych są seniorzy. Co onkologia mogła im zaproponować, szczególnie w kontekście świadomości, że choroba ma piorunujący przebieg?

Przez wiele lat wyniki leczenia nie były satysfakcjonujące. Wyleczenie osiągano u osób młodych, u których było możliwe zastosowanie wysokodawkowej chemioterapii wspomaganą transplantacją komórek krwiotwórczych. W tej grupie chorych

”

Iwosydenib w skojarzeniu z azacytydyną to aktualny standard leczenia chorych na AML z mutacją IDH1, niewątpliwie bardzo skuteczny, bo mediana całkowitego przeżycia wynosi 24 miesiące

rzeczywiście to się udawało. Tyle że tych młodych pacjentów, bez innych obciążeń chorobowych, jest mniej. Problemem była natomiast duża populacja osób starszych, które przez lata określano jako „chorych z niezaspokojoną potrzebą medyczną”. Tak, sytuacja była bardzo trudna. U osób starszych problemem jest nie tylko wiek, lecz także liczne choroby współistniejące. Z tej przyczyny nie można było u nich zastosować intensywnej chemioterapii, transplantacja też często okazywała się niemożliwa. U tych osób terapię prowadzono za pomocą niskodawkowej chemioterapii, czyli azacytydyny lub niskich dawek cytarabiny. Wyniki były jednak dalece niesatysfakcjonujące, gdyż mediana całkowitego przeżycia wynosiła ok. 7 miesięcy, a przy innych formach terapii niż azacytydyna jeszcze mniej.

W tak dramatycznej sytuacji każda nowa propozycja terapii budzi nadzieje.

Ogromnym postępem ok. 2 lata temu było wprowadzenie do leczenia i dołączenie do niskodawkowej chemioterapii wenetoklaksu, selektywnego inhibitora białka BCL2, który w połączeniu z azacytydyną pozwalał na znaczną poprawę skuteczności leczenia. Zaobserwowano zwiększenie odsetka remisji i wydłużenie mediany całkowitego przeżycia do ok. 15 miesięcy, czyli półtora roku. Wiemy, że pod względem genetycznym AML to nie jest jedna choroba. Jest ona bardzo zróżnicowana, istnieje co najmniej kilkadziesiąt mutacji genetycznych, o których wiemy, że odgrywają rolę w patogenezie ostrej białaczki. Wiele z nich może stać się potencjalnym celem terapeutycznym. Przykładem jest właśnie mutacja IDH1 u osób w starszym wieku, które nie kwalifikują się do intensywnego leczenia.

I ten „genetyczny trop” okazał się niezwykle ważny, czyli skuteczna terapia ukierunkowana genetycznie.

W tym roku opublikowano wyniki randomizowanego badania III fazy AGILE, w którym porównano skuteczność iwosydenibu dołączonego do



Fot. hematologia.pl

”

W hematologii mamy wiele nowych leków, wiele nowych cząsteczek zostało zrefundowanych i włączonych do leczenia, również AML. Refundacja iwosydenibu powinna być kolejnym naturalnym krokiem, którego wszyscy oczekujemy

niskodawkowej chemioterapii za pomocą azacytydyny vs azacytydyna plus placebo. Wykazano, że u pacjentów starszych, z licznymi chorobami dodatkowymi, którzy nie kwalifikują się do intensywnego leczenia, taka terapia dwulekowa jest z jednej strony bardzo dobrze tolerowana, a z drugiej strony skuteczna. Zwróćmy uwagę, że wspomniane badanie zostało przerwane – zdecydowała o tym komisja monitorująca bezpieczeństwo leczenia. Różnica była tak duża na korzyść chorych otrzymujących iwosydenib z azacytydyną, że kontynuowanie badania byłoby nieetyczne. Badanie AGILE stało się podstawą rejestracji iwosydenibu w AML z mutacją IDH1 w skojarzeniu z azacytydyną. Jest to aktualny standard leczenia tej grupy chorych, niewątpliwie bardzo skuteczny, bo mediana całkowitego przeżycia podgrupy z mutacją IDH1 w skojarzonym leczeniu wynosi 24 miesiące. Według zaktualizowanych

”

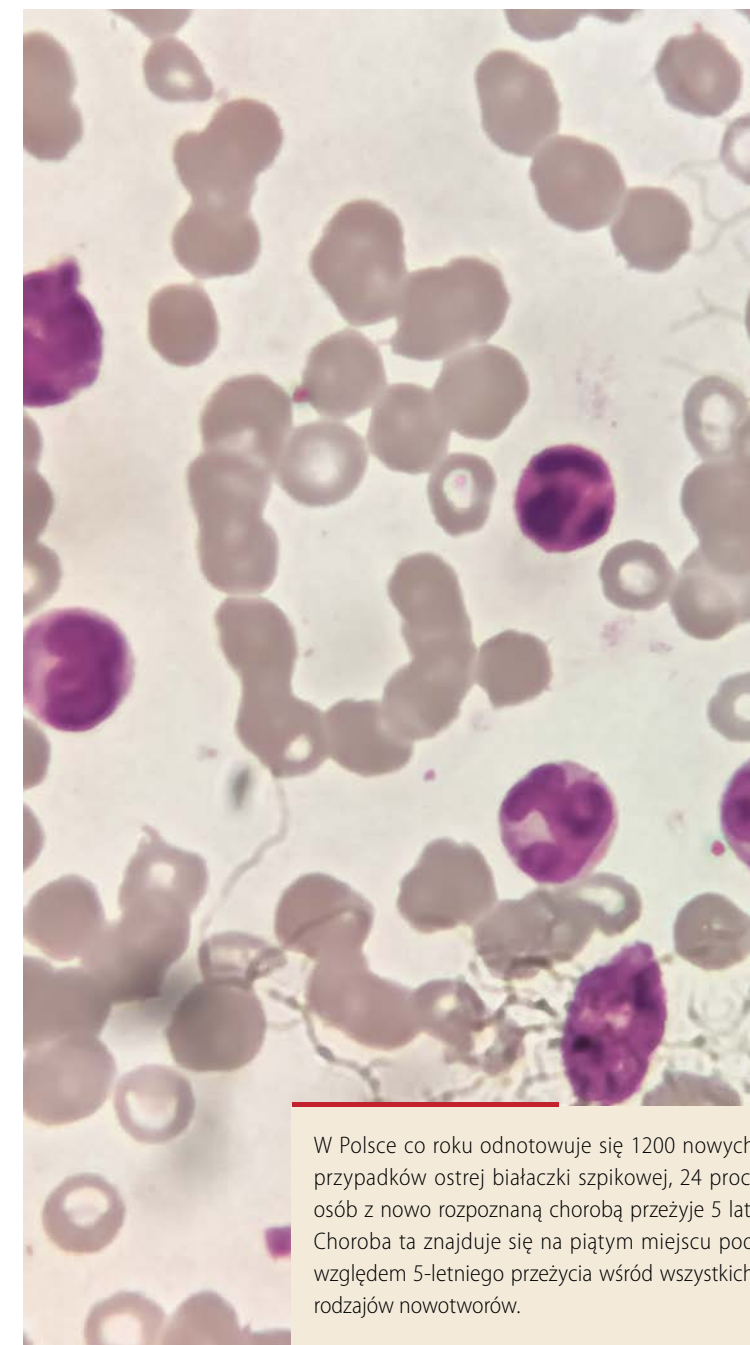
Aktualne leczenie AML wpisuje się w definicję medycyny precyzyjnej. Oznacza to, że identyfikujemy profil genetyczny pacjenta i dobieramy leczenie skojarzone z terapiami celowanymi, różnymi dla różnych mutacji u poszczególnych chorych

danych w dłuższym czasie obserwacji mediana całkowitego przeżycia wynosi prawie 30 miesięcy, a w ramieniu kontrolnym 7,9 miesiąca. Mamy więc prawie czterokrotne wydłużenie mediany całkowitego przeżycia!

To już nie jest obiecująca terapia, ale przełom.

Jesteśmy świadkami pojawienia się kolejnego standardu dla kolejnej podgrupy zdefiniowanej genetycznie. Aktualne leczenie AML wpisuje się w definicję medycyny precyzyjnej. Oznacza to, że identyfikujemy profil genetyczny pacjenta i dobieramy leczenie skojarzone z terapiami celowanymi, różnymi dla różnych mutacji u poszczególnych chorych. Trzeba podkreślić, że to leczenie, czyli iwosydenib z azacytydyną, w porównaniu z wenetoklaksem z azacytydyną powoduje mniej powikłań infekcyjnych i ma dobry profil tolerancji. W większości może ono być prowadzone w preferowanych, bardziej przyjaznych dla pacjenta warunkach ambulatoryjnych. Podkreślmy, że obciążenia związane z terapią są mniej nasilone niż w przypadku innych opcji. Oczywiście w początkowym okresie mogą się zdarzyć powikłania, na przykład zespół różnicowania związany z szybką regeneracją układu białokrwinkowego, jednak poddaje się on dość dobrze leczeniu, jeżeli jest wcześniej rozpoznany (występuje w czasie pierwszego kursu leczenia). Później terapię można bezpiecznie kontynuować w domu lub ambulatoryjnie, co istotnie poprawia jakość życia pacjentów. Potwierdziły to badania.

Podsumowując – wenetoklaks w połączeniu z azacytydyną jest skuteczny, ale nie w takim stopniu jak iwosydenib. To pierwsze połączenie wiąże się z dużą ilością powikłań infekcyjnych i indukuje większą neutropenię, czyli niedobór granulocy-



W Polsce co roku odnotowuje się 1200 nowych przypadków ostrej białaczki szpikowej, 24 proc. osób z nowo rozpoznaną chorobą przeżyje 5 lat. Choroba ta znajduje się na piątym miejscu pod względem 5-letniego przeżycia wśród wszystkich rodzajów nowotworów.

Fot. iStockphoto

dań, które były publikowane w renomowanym czasopiśmie „New England Journal of Hematology”. W Europie w wytycznych *European LeukemiaNet* (2022), jeszcze przed rekomendacją *European Medicines Agency* (EMA), terapia była zalecana jako standard postępowania. Wyniki badań były tak przekonujące, że skojarzenie iwosydenibu z azacytydyną zostało zarejestrowane w leczeniu AML. Trwają badania dotyczące skojarzenia tego leku na przykład z intensywną chemioterapią.

Mówimy o europejskich rekomendacjach. Jaka jest sytuacja polskich pacjentów i jaka jest perspektywa?

Obecnie w Polsce iwosydenib nie jest refundowany i nie można go sprowadzić w ramach ratunkowego dostępu do technologii lekowych (RDTL). Dlaczego? Jest to leczenie pierwszej linii, a podstawowym kryterium wystawienia wniosku o RDTL jest wyczerpanie innych opcji terapeutycznych. Oczywiście, żeby lek zastosować, musi on być refundowany. Ważnym warunkiem jest prowadzenie szerokich badań molekularnych, takiego „przesiewu genetycznego”, żeby rozpoznać pacjentów z mutacją genu *IDH1*. Laboratoria ośrodków hematologicznych, współpracując, starają się wystandardyzować metodę oznaczenia tej mutacji, aby można było szybko tych chorych zidentyfikować. Bardzo czekamy na refundację. W hematologii mamy wiele nowych leków, wiele nowych cząsteczek zostało zrefundowanych i włączonych do leczenia, również AML. Refundacja iwosydenibu powinna być kolejnym naturalnym krokiem, którego wszyscy oczekujemy.

Stawiając kropkę nad i, można powiedzieć, że polscy hematolodzy są w stanie szybko zdefiniować grupę, która odniesie korzyść z terapii iwosydenibem.

W ramach Polskiej Grupy ds. Leczenia Białaczek u Dorosłych (PALG) trwa współpraca nie tylko naukowa, lecz także organizacyjna. Dotyczy ona tworzenia i aktualizacji standardów diagnostyki i leczenia nowotworów układu krwiotwórczego, w tym ostrej białaczki. W ramach tej współpracy organizujemy sieć laboratoriów, w których szkolą się diagnosty, ustalane są standardy, weryfikowana jest jakość pracy, także diagnostycznej. Kiedy leczenie będzie możliwe, będziemy już gotowi. Pozostaje nam czekać na refundację leku.

Rozmawiała Iwona Konarska

tów. Leczenie iwosydenibem z azacytydyną pozwala zmniejszyć częstość infekcji i hospitalizacji. Trzeba także zwrócić uwagę na efekt farmakoekonomiczny – jeśli pacjenci mają rzadziej i krócej neutropenię, to ich leczenie kosztuje mniej.

Jaki jest status naukowy omawianej terapii?

Na kongresie *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) przedstawiono aktualizację ba-