

Nazwa programu
LECZENIE OPORNÝCH POSTACI SZPICZAKA MNOGIEGO
(PLAZMOCYTOWEGO)

ICD – 10 C 90.0 szpiczak mnogi

Dziedzina medycyny: hematologia.

Cel programu:

1. wydłużenie czasu przeżycia chorych na szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego),
2. uzyskanie remisji choroby,
3. poprawa jakości życia.

Opis problemu medycznego

Szpiczak mnogi to choroba wywołana przez nowotworowy rozrost komórek plazmatycznych, będących komórkami końcowego stadium różnicowania limfocytów B, zdolnymi do produkcji nadmiernych ilości nieprawidłowych, monoklonalnych (jednej klasy i typu) immunoglobulin lub ich fragmentów. Rozwój choroby prowadzi do postępującej destrukcji układu kostnego powodującej: złamania patologiczne, hiperkalcemię, niedokrwistość i niewydolność szpiku kostnego, infekcje z powodu immunosupresji i neutropenii oraz niewydolność nerek. Upośledzenie nerek to druga, co do częstości przyczyna zgonów w szpiczaku. Występuje u ok. 50% chorych jako niewydolność ostra lub przewlekła. Pojawienie się nacieków plazmocytoparnych poza szpikiem kostnym świadczy o dużej dynamice choroby i stanowi niekorzystny czynnik rokowniczy. U części pacjentów dochodzi do powikłań zatorowo – zakrzepowych. Podejrzewa się u nich zwiększoną tendencję do zakrzepicy na podłożu nabytego niedoboru białka C lub obecności antykoagulanta toczniowego. Przebieg choroby jest bardzo często podstępny, a choroba z powodu mało charakterystycznych objawów jest rozpoznawana w zaawansowanym stadium klinicznym. Opóźnienie w diagnozie u ok. 20 % pacjentów jest spowodowane brakiem charakterystycznych objawów choroby, a w pozostałych przypadkach najczęściej występowaniem nieswoistych objawów. Celem dotychczas prowadzonego leczenia szpiczaka plazmocytopowego było uzyskanie pełnej remisji choroby za pomocą stosowania jednocześnie kilku leków cytostatycznych: melfalanu, cyklofosfamidu, karmustyny, a także winkrystyny i doksorubicyny. Kolejny rzut szpiczaka mnogiego jest leczony w Polsce również za pomocą klasycznych chemioterapeutyków oraz dużych dawek prednizonu.

Rozpoznanie choroby opiera się na wynikach badań, określanych jako kryteria duże i kryteria małe. Do kryteriów dużych należą:

- obecność plazmocytopów w biopsji tkankowej,
- plazmocyty w szpiku > 30%,
- białko monoklonalne:
3 500 mg% IgG (3,5 g/dl)
2 000 mg% IgA (2,0 g/dl)
1,0 g/24h łańcuchy lekkie w moczu.

Natomiast kryteria małe to:

- plazmocyty w szpiku 10 – 30 %,
- białko monoklonalne w stężeniach mniejszych niż w kategorii kryteriów dużych,
- ogniska osteolityczne w kościach,
- stężenie prawidłowych immunoglobulin IgM<50 mg%, IgA< 100 mg%, IgG< 600 mg%.

Rozpoznanie szpiczaka mnogiego wymaga spełnienia 1 kryterium dużego i 1 kryterium małego, lub też 3 kryteriów małych, w tym konieczność wystąpienia dwóch pierwszych zmian.

Epidemiologia

Szpiczak mnogi występuje w populacji z częstością ok. 3 - 4 przypadków na 100 000 osób rocznie. Jest chorobą pojawiającą się najczęściej u ludzi starszych - szczyt zachorowań notuje się pomiędzy 50 a 70 r.ż (średnia wieku 63 lata). Ryzyko zachorowania wzrasta wraz z wiekiem. Szpiczak mnogi stanowi 1% wszystkich nowotworów oraz ok. 10% nowotworów układu krwiotwórczego. Choroba jest nieuleczalna, a odsetek 5-letnich przeżyć chorych leczonych wysokodawkową, wspomagającą chemioterapią wynosi 20%, nie zmieniając się istotnie od 40 lat.

Opis programu

Program polega na leczeniu bortezomibem chorych z powodu szpiczaka mnogiego, u których wystąpiła progresja choroby po co najmniej 2 cyklach leczenia I rzutu lub brak poprawy częściowej po 4 cyklach leczenia I rzutu bez wykorzystania bortezomibu (II rzut leczenia), a także u których wystąpił nawrót choroby powyżej roku po uzyskaniu remisji częściowej po zastosowaniu chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepu szpiku, bądź po więcej niż 2 latach leczenia I i II rzutu, oraz u chorych z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepie autologicznym szpiku, zakwalifikowanych do przeszczepu allogenicznego (III rzut leczenia).

Badania kliniczne wykazały znamienne przedłużenie przeżywalności i znamienne większy odsetek odpowiedzi na leczenie po zastosowaniu bortezomibu w porównaniu z wynikami dotychczas stosowanej terapii.

Opis działania leku

Bortezomib jest inhibitorem proteasomów. Został specjalnie zaprojektowany tak, by hamować podobną do chymotrypsyny czynność 26S proteasomu w komórkach ssaków. Proteasomy 26S są dużymi kompleksami białkowymi degradującymi białka „wyznaczone” do degradacji przez ubikwitynę. Droga ubikwityna-proteasom odgrywa zasadniczą rolę w sterowaniu obrotem specyficznych białek, tym samym podtrzymując homeostazę wewnątrz komórek. Hamowanie 26S proteasomu zapobiega tej zaplanowanej proteolizie i wpływa na wielorakie kaskady przekazywania wiadomości wewnątrz komórki rakowej, prowadząc w końcu do jej śmierci.

Bortezomib jest ponad 1500 razy bardziej selektywny w stosunku do proteasomu w porównaniu do następnego preferowanego enzymu. Kinetykę hamowania proteasomu badano *in vitro*. Wykazano, że bortezomib rozłącza się z połączenia z proteasomem w czasie okresu półtrwania $t_{1/2}$ wynoszącym 20 minut. Dowodzi to, że hamowanie proteasomu przez bortezomib jest odwracalne.

Hamowanie proteasomu przez bortezomib wpływa wielorako na komórki nowotworowe, w tym (lecz nie tylko) poprzez zmianę białek regulatorowych, kontrolujących progresję cyklu komórkowego i aktywację czynnika jądrowego kappa B (NF-kB). Zahamowanie proteasomu powoduje zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptozę.

NF-kB jest czynnikiem odpowiedzialnym za transkrypcję; jego aktywacja jest niezbędnym warunkiem wielu aspektów rozwoju nowotworu. Wpływa na wzrost i przeżycie komórki, rozwój naczyń, wzajemne oddziaływanie między komórkami i przerzuty nowotworu.

W szpiczaku, bortezomib wpływa na zdolność komórek szpiczaka do wzajemnego oddziaływania z mikrośrodowiskiem szpiku.

Działa cytotoksycznie na wiele różnych typów komórek nowotworowych. Ponadto komórki nowotworowe są bardziej wrażliwe na prowadzące do apoptozy działanie spowodowane hamowaniem proteasomu, niż komórki zdrowe. Bortezomib in vivo powoduje spowolnienie wzrostu nowotworu w licznych nieklinicznych modelach nowotworów, w tym w szpiczaku mnogim.

Schemat leczenia

Leczenie bortezomibem trwa 18 tygodni i obejmuje 6 cykli.

Jeden cykl leczenia obejmuje 21 dni:

Podanie leku w dawce $1,3 \text{ mg/m}^2$ przypada na dzień 1, 4, 8, 11 cyklu, natomiast w dniach od 12 do 21 włącznie następuje przerwa w podawaniu leku.

Lek jest podawany w trwającym od 3 do 5 sekund dożylnym wstrzyknięciu w formie bolusa przez obwodowo lub centralnie umieszczony cewnik. Po podaniu produktu, cewnik należy przepłukać 9 mg/ml (0,9%) roztworem chlorku sodu do wstrzyknięć.

U pacjentów, którzy odpowiadają na leczenie, ale u których nie stwierdzono całkowitej remisji można zastosować maksymalnie do 8 cykli leczenia w czasie 24 tygodni.

Kryteria włączenia do programu

Do leczenia bortezomibem w ramach II rzutu można zakwalifikować chorych z powodu szpiczaka mnogiego, u których wystąpi progresja w trakcie leczenia I rzutu stwierdzana po co najmniej 2 cyklach leczenia I rzutu lub brak poprawy częściowej po 4 cyklach leczenia I rzutu bez wykorzystania bortezomibu, brak jest przeciwwskazań do leczenia chemioterapią wysokodawkową i przeszczepianiem komórek krwiotwórczych, a u których zaplanowane zostało zastosowanie takiej terapii w razie korzystnej reakcji na bortezomib (potwierdzone przez ośrodek transplantacyjny, do którego zgłoszony został chory); a także chorych po autotransplantacji komórek macierzystych, u których nastąpił nawrót choroby.

Do leczenia bortezomibem w ramach III rzutu można zakwalifikować chorych z nawrotem szpiczaka powyżej roku po uzyskaniu co najmniej bardzo dobrej remisji częściowej za pomocą chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepienia komórek krwiotwórczych, chorych z progresją choroby po więcej niż dwóch latach leczenia I i II rzutu oraz chorych z nawrotem szpiczaka po chemioterapii wysokodawkowej i przeszczepieniu własnych komórek krwiotwórczych kwalifikowani do przeszczepienia allogenicznego komórek krwiotwórczych.

U chorych kwalifikowanych do programu koniecznym warunkiem jest spełnienie następujących parametrów:

- stan ogólny wg Karnowskiego $\geq 60\%$;
- liczba płytek krwi $\geq 50 \text{ G/l}$;
- stężenie Hb $\geq 8,0 \text{ g/dl}$ (także uzyskane przez podanie transfuzji krwi);
- liczba neutrofilów (ANC) $\geq 0,5 \text{ G/l}$, całkowita liczba leukocytów $\geq 1,5 \text{ G/l}$;
- stężenie wapnia w surowicy $< 14 \text{ mg/dl}$;
- ASPAT i ALAT $\leq 2,5 \times$ górny zakres normy;
- bilirubina całkowita $\leq 1,5$ górny zakres normy;
- klirens kreatyniny $\geq 30 \text{ ml/min}$.

Chorzy w wieku rozrodczym muszą zobowiązać się do stosowania antykoncepcji.

Ponadto w ramach kwalifikacji często konieczne jest wykonanie biopsji szpiku oraz badań obrazowych takich jak RTG kości i/lub TK /MR.

Kryteria wyłączenia z programu

- nadwrażliwość na bortezomib, boron (bor) lub którąkolwiek substancję pomocniczą;
- nietolerancja bortezomibu; wg WHO stopień III, IV;
- ciężkie zaburzenia czynności funkcji wątroby i/lub nerek
- progresja choroby bądź brak odpowiedzi na leczenie.

Monitorowanie programu

W celu monitorowania stanu pacjenta w trakcie prowadzonej terapii bortezomibem świadczeniodawca jest zobowiązany wykonać co najmniej przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia następujące badania:

- morfologia, krwi z rozmazem,
- płytki krwi,
- klirens kreatyniny,
- poziom wapnia,
- ALAT,
- AspAT,
- poziom bilirubiny,
- badanie neurologiczne.

Co dwa cykle wskazany jest test immunofiksacji krwi i moczu na obecność białka monoklonalnego, a także mielogram lub trepanobiopsja szpiku..

Ocena odpowiedzi na leczenie bortezomibem dokonywana jest po każdym cyklu leczenia, w oparciu o dane zgodnie z kryteriami wg INTERNATIONAL UNIFORM RESPONSE CRITERIA

INTERNATIONAL UNIFORM RESPONSE CRITERIA

Calkowita odpowiedź <i>Complete response (CR)</i>	Negatywna immunofiksacja (<i>IF</i>) – całkowity brak białka monoklonalnego (białka M) w surowicy oraz moczu i zniknięcie wszystkich obecnych guzów (<i>plasmocytomas</i>) w tkankach miękkich oraz $\leq 5\%$ nacieku plazmocytów w szpiku kostnym
Częściowa odpowiedź <i>Partial response (PR)</i>	$\geq 50\%$ ↓ stężenia białka M w surowicy i ↓ białka M w dobowej zbiorce moczu $\geq 90\%$ lub <200 mg/24 h i Jeśli obecne przy rozpoznaniu $\geq 50\%$ ↓ wymiarów guzów obecnych w tkankach miękkich (<i>plasmocytomas</i>) Jeżeli w surowicy i moczu białko M jest niewykrywalne (pacjent tzw. „niewydzielający”) $\geq 50\%$ ↓

Programy Terapeutyczne 2007
Leczenie opornych postaci szpiczaka mnogiego (plazmocytopowego)

<p>Progresja choroby (PD) ----- używamy przy obliczaniu czasu do progresji (TTP) oraz czasu wolnego od progresji schorzenia (PFS) u chorych którzy osiągnęli CR</p>	<p>↑ ≥ 25% stężenia białka M w surowicy w stosunku do stanu wyjściowego (↑ ≥ 0,5 g/dl)</p> <p>↑ ≥ 25% wartości białka M w moczu w stosunku do stanu wyjściowego (↑ ≥ 200 mg/dobę)</p> <p>Pacjent tzw. „niewydzielający” białko M: ↑ w FLC ≥ 10 mg/dl, różnica we współczynniku <i>FLC ratio</i> > 20%</p> <p>↑ ≥ 10% nacieku plazmocytów w szpiku kostnym</p> <p>Pojawienie się nowych zmian kostnych lub guzów (<i>plasmocytomas</i>) w tkankach miękkich lub ↑ obecnych zmian kostnych</p> <p>↑ Hiperkalcemia > 11,5 mg/dl (2,65 mmol/l) związana z <i>multiple myeloma</i></p>
--	---

Świadczeniodawca zobowiązany jest przysyłać do OW NFZ kartę monitorowania (według wzoru stanowiącego załącznik do opisu programu) po 3 i 6 miesiącach od rozpoczęcia leczenia w ramach programu i /lub po zakończeniu leczenia.

Wymagania wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w ramach programu:

Program może być realizowany w oddziale hematologicznym zatrudniającym lekarzy specjalistów w dziedzinie hematologii oraz pielęgniarki przeszkolone w zakresie przygotowania i podawania cytostatyków. Świadczeniodawca musi zapewnić możliwość wykonania badań niezbędnych dla monitorowania leczenia.