

# הטיפול במיאלומה נפוצה 2018

ד"ר הילה מגן, מנהלת יחידת מיאלומה נפוצה, בית החולים שיבא



מיאלומה נפוצה היא ממאירות של תאי הפלסמה הממוקמים במח העצם. המחלה מאופיינת בשגשוג חד שבטי (מונוקלונלי) של תאי פלסמה המפרישים במרבית החולים חלבון מסוג מסוים (החלבון המונוקלונלי/החד שבטי) לדם ו/או לשתן. המחלה מהווה כ-1% מסך הממאירויות וכ-10% מהממאירויות ההמטולוגיות<sup>(1)</sup>. בישראל מאובחנים 400-500 חולי מיאלומה חדשים מדי שנה.

ביטויי המחלה כוללים: פגיעה בעצמות השלד על ידי נגעים הורסי עצם; פגיעה כלייתית; ירידה בספירת הדם על רקע הסגנת מח העצם; פגיעה בתפקוד המערכת החיסונית היכולה להתבטא בשכיחות מוגברת של זיהומים. קיימת שונות רבה בין החולים, הן בביטויי המחלה המביאים לאבחנתה והן בתגובה לטיפול, הנובעת ככל הנראה ממורכבות המחלה ומהמטען הגנטי השונה של תאי הפלסמה.

## הטיפול במיאלומה נפוצה

בשני העשורים האחרונים חלה התקדמות משמעותית בטיפול במיאלומה הודות לשימוש במתן טיפול כימותרפי במינון גבוה עם השתלת מח עצם עצמית בחולים המתאימים, יחד עם שיפור בהבנת ביולוגית המחלה, בקריטריוני האבחנה ופיתוח ואישור מוצאים של תרופות חדשות, בעלות מנגנוני פעולה שונים, המכוונות לפגיעה ישירה בתאי הפלסמה ובסביבתם התומכת.

מגוון התרופות הרחיב את אפשרויות הטיפול במחלה שהיו מצומצמות בעבר בעיקר לטיפול בשילוב סטרואידים עם תרופות כימותרפיות מקבוצת ה-alkylator agents, שאינן סלקטיביות לפגיעה בתאי הפלסמה. תרופות אלו משמשות כיום לטיפול בחולי מיאלומה כבר מקו הטיפול הראשון ולאורך קווי הטיפול המתקדמים הדרושים עם התקדמות המחלה, כאשר שילוב תרופות בעלות מנגנוני פעולה שונים משפר התגובות לטיפול במרבית החולים.

עדיין במרבית החולים המחלה אינה בררת ריפוי, אולם חלק גדול מהחולים חווה שיפור מתמשך בתוחלת החיים ובאיכותם עם תקופות של מחלה שקטה (רמיסיות). התקדמות הטיפולים הובילה לשיפור משמעותי בהישרדות הממוצעת של חולי המיאלומה (median overall survival) אשר נעה בין שש לעשר שנים ותלויה בגיל החולה, במחלות רקע נלוות ובמאפייני המחלה השונים. קבוצות התרופות הניתנות כיום כטיפול במיאלומה נפוצה כוללות:

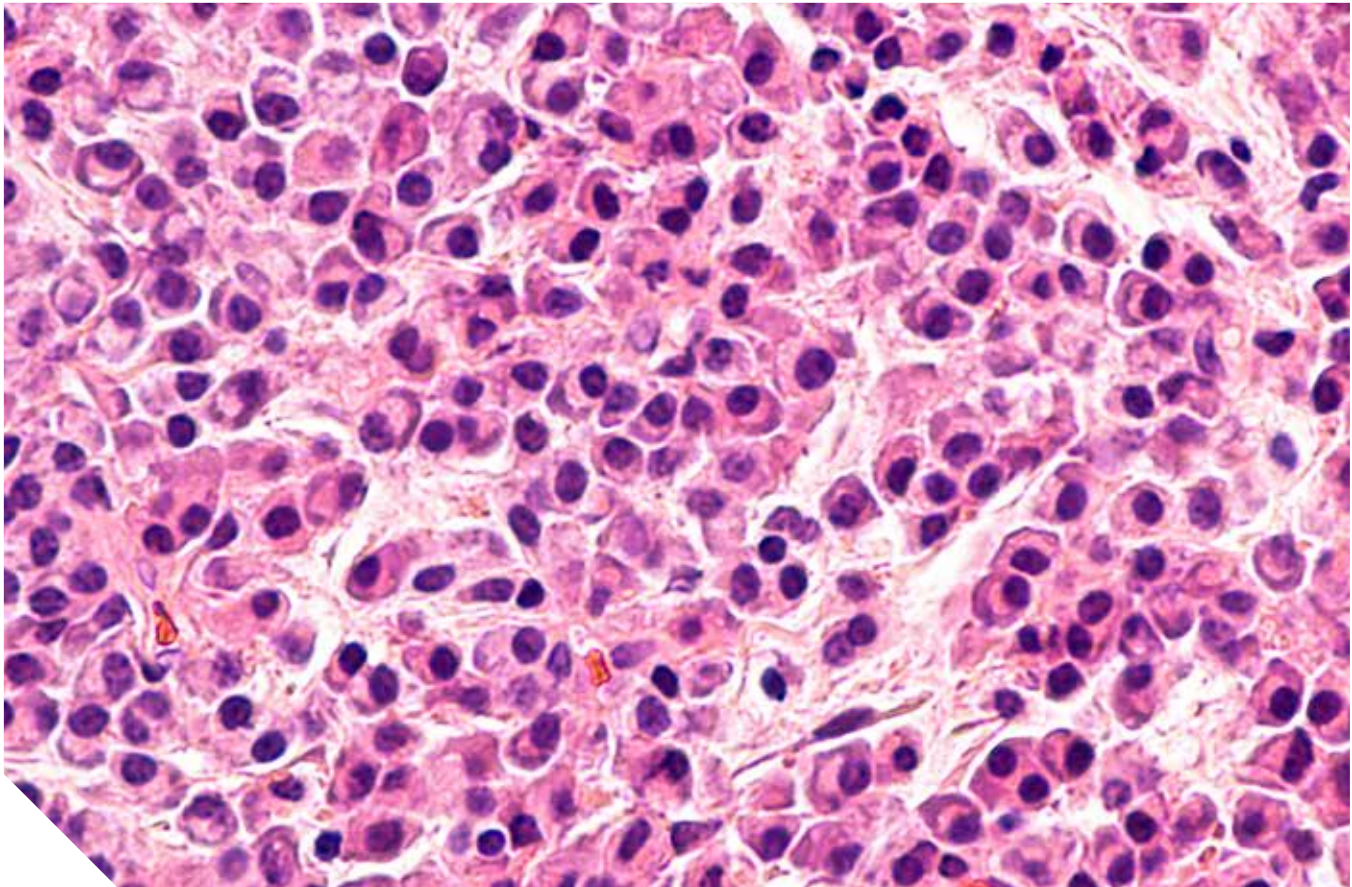
- **סטרואידים (dexamethasone, prednisone)** – נכללים במרבית הטיפולים במיאלומה ובשילובי התרופות השונים. dexamethasone הינו התכשיר היעיל ביותר כאשר ניתן כטיפול בודד [מונותרפי], אולם רק לעיתים רחוקות ניתן כתרופה בודדת.
- **אלקלטוריים (melphalan and cytoxan)** – תרופות כימותרפיות שעדיין נכללות בפרוטוקולי טיפול במיאלומה. ה-melphalan בעל רעילות גבוהה יותר ומשמש בעיקר לטיפול במינון גבוה במסגרת השתלת מח עצם עצמית. ה-cytoxan מקובל בשילוב עם התרופות המתקדמות בקווי הטיפול השונים.
- **Novel agents**
  - **IMiDs – immunomodulatory agents** – האימידים פועלים במספר מנגנונים, הכוללים:
    - < הרג ישיר של תאי המיאלומה במספר מנגנונים הכוללים עצירה בחלוקת התאים והפרעה באינטראקציות בין תאי הגידול לסביבתם, החיוניות להמשך גשוגם.
    - < פעילות אימונומודולטורית שבה משופעים תאים ציטוטוקסיים (natural killers) ומעוכבים תאים אחרים – תהליך המסתיים בפגיעה והרג תאי מיאלומה.
    - < פעילות אנטיאנגיוגנטית הפוגעת ביצירת כלי דם חיוניים להמשך התפתחות ושגשוג תאי הגידול.
  - כל התכשירים מקבוצה זו ניתנים פומית.
- **Thalidomide** – תרופת הדרור הראשון,

פותחה בשנות ה-50 כטיפול להקלה על בחילות בהריון והטיפול בה הופסק כעבור זמן קצר. ב-1999 ניתן טיפול בתלידומיד לחולי מיאלומה שלא הגיבו לטיפולים קודמים ובשליש נראתה תגובה לטיפול. מאז אושרה יעילות התרופה במחקרים נוספים ומבוקרים והיא נוספה כמרכיב חשוב בטיפול במיאלומה ואושרה על ידי ה-FDA במאי 2006 לטיפול במיאלומה.

**Lenalidomide (Revlimid)** – דור שני של iMiDs, פוטנטי יותר ופחות טוקסי מתלידומיד. בדומה לתלידומיד, מתקשר לעלייה בשיעור אירועים טרומבואמבוליים, בעיקר במתן בשילוב סטרואידים. לכן מתן התרופה מצריך טיפול אנטי טרומבובטי מניעתי. תיתכן ירידה בספירות הדם, ויש צורך בניטור ספירות הדם והורדת מינון כאשר נצפית ירידה משמעותית בספירות בהתאם להנחיות מקובלות. הטיפול ברבלימיד אושר בסל התרופות בארץ לטיפול במיאלומה בשנת 2010. ב-2017 אושר על ידי ה-FDA כטיפול אחזקתי לחולי מיאלומה נפוצה לאחר השתלת מח עצם עצמית.

**Pomalidomide (Pomalyst)** – דור שלישי של iMiDs, הודגם במספר מחקרים כפוטנטי מאוד הן כטיפול יחיד והן במשלב עם תרופות נוספות, כולל בחלק מהחולים שמחלתם הייתה עמידה לטיפול באימידים מדורות קודמים. התרופה אושרה על ידי ה-FDA ב-2013 כטיפול במחלה מתקדמת ואושרה על ידי סל התרופות בישראל משנת 2014 כטיפול קו שלישי לחולים שמחלתם נשנתה לאחר קווי טיפול שכללו מעכב פרוטאזום ו-iMiDs מדורות קודמים.

• **מעכבי הפרוטאזום (Proteasome Inhibitors – PI's)** – פרוטאזומים מהווים קומפלקס אנזימטי בתאים הפועל בפירוק חלבונים פגומים לחומצות אמינו ומאפשר לתא ביצוע מחזור ליצירת חלבונים חדשים. תאי הפלסמה תלויים בפרוטאזום בשל כמות החלבון הרב המיוצרת בהם. מעכבי הפרוטאזום פוגעים בתאי הפלסמה על ידי



Pathology microscopic of bone biopsy of multiple myeloma (Shutterstock)

מעכבי היסטון דאציטילז, Histone deacetylase inhibitors (DACIs) – אנזימי הדאציטילוזות מתמחים בסילוק קבוצות אצטיל מהלבונים שונים בתא. דאציטילוזות מבוטאים ביתר בתאי סרטן, כולל בתאי מיאלומה. עיכובם גורם לשינויים במבנה הכרומוטין בתא אשר מביא לעצירה בהבשלה ולמוות תאי (אפופטוזיס תאי). מתן מספר תרופות מקבוצה זו לא הדגים תוצאות מרשימות כאשר ניתנו כטיפול יחיד, אולם בשילוב עם מעכבי הפרוטאזום ועם תרופות נוספות הביאו לשיפור בשיעורי התגובה.

**Vorinostat** – שילוב טיפול זה עם lenalidomide + dexamethasone ו-bortezomib + dexamethasone לחולים עם מחלה מתלקחת או עמידה הביא לשיפור התגובה עם פרופיל תופעות לוואי נסבל<sup>(4,3)</sup>.

**Panobinostat** – התכשיר הראשון מקבוצת HDAC שאושר על ידי ה-FDA בפברואר 2015 לטיפול בחולי מיאלומה שמחלתם נשנתה לאחר לפחות שני קווי טיפול. האישור ניתן לאחר קבלת תוצאות מחקר ה-Panorama 1 שבו טופלו חולי מיאלומה שמחלתם נשנתה ב: bortezomib

תחילת הטיפול לצמצום קרדיוטוקסיות המתוארת בחלק קטן מהחולים, כאשר מנגנוני הפגיעה עדיין נברקים. לאחרונה הודגם מתן חד שבועי (במינון  $70 \text{ mg/m}^2$ ) לעומת דו שבועי כמקובל ( $27 \text{ mg/m}^2$ ) כמאריך ההישרדות ללא מחלה ונראה בטוח ויעיל<sup>(2)</sup>.

**[Ninlarol] Ixazomib** – התכשיר הראשון מקבוצת מעכבי הפרוטאזום הניתן פומית. מעכב באופן הפיך שני אתרים קטליטיים בפרוטאזום. תופעות הלוואי בעיקר גסטרואינטסטינליות. ב-2015 אושרה התרופה ע"י ה-FDA לחולים עם מחלה שנשנתה, בשילוב סטרואידים ו-lenalidomide. בארץ אושר הטיפול בתרופה זו במסגרת קו שני בשילוב lenalidomide וסטרואידים עבור חולים בעלי מחלה בסיכון גבוה ב-2017.

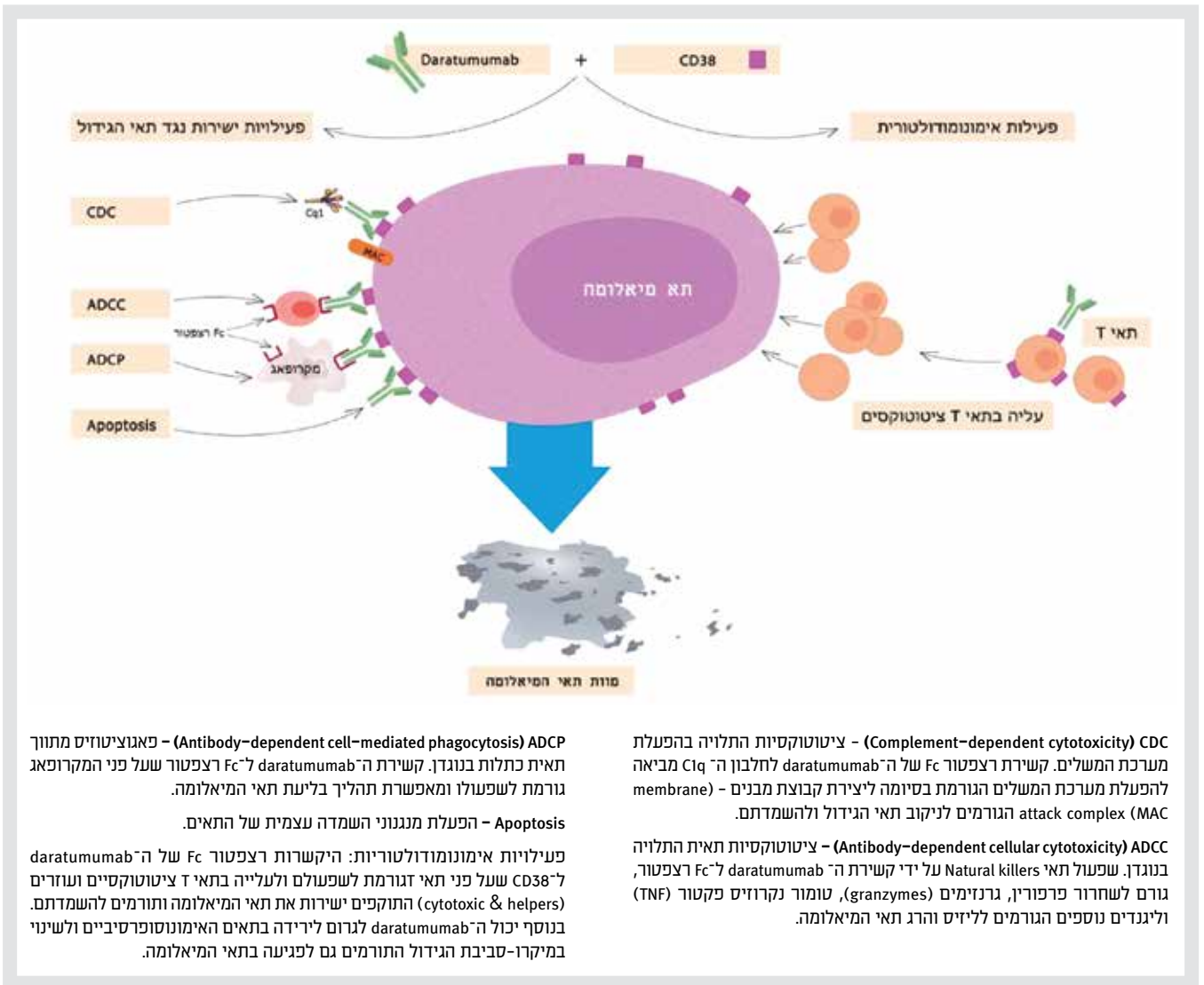
**[NP1 0052] Marizomib** – דור שני של מעכבי הפרוטאזום מעכב את שלושת האתרים הקטליטיים בפרוטאזום באופן בלתי הפיך, נבדק עדיין במחקרים קליניים.

**[ONX-0912] Oprozomib** – דומה במבנהו לקרפילזומיב, מעכב באופן בלתי הפיך את הפרוטאזום וניתן פומית. נבדק עדיין במחקרים קליניים.

עצירת פירוק החלבונים בתא. חלבונים אלה מצטברים באופן רעיל בתא, תהליך הגורם בסופו למות תאי אפופטוטי

**(Velcade) Bortezomib** – דור ראשון במעכבי הפרוטאזום. פועל על ידי עיכוב הפיך של הפרוטאזום בתא. יעיל במרבית החולים בשילוב כטיפול קו ראשון. בזכות פעילותו המהירה מסוגל להביא לשיפור משמעותי עד להתנרמלות התפקוד הכלייתי בחולי מיאלומה הסובלים מאי ספיקת כליות חריפה על רקע מסת מחלה גבוהה, כאשר ניתן בשלב מוקדם. הטיפול ב-bortezomib מאושר בישראל כטיפול קו ראשון למיאלומה נפוצה החל משנת 2011. מעבר לטיפול בהזרקה תת עורית הוריד משמעותית את שכיחות הנזירותפטיה שנלוותה לטיפול התוך ורידי.

**(Kyprolis) Carfilzomib** – דור שני של מעכבי הפרוטאזום. ניתן תוך ורידית והוכח כיעיל אף בחולים שמחלתם נשנתה תחת טיפול ב-bortezomib. פועל על ידי עיכוב הפרוטאזום באופן בלתי הפיך. מאושר בישראל משנת 2014 כטיפול קו שלישי ומשנת 2017 מאושר במסגרת טיפול קו שני בשילוב עם lenalidomide עבור חולים המוגדרים כבעלי מחלה בסיכון גבוה. יש צורך בניטור לחץ הדם ובהערכה לבבית לפני



גם ב-elotuzumab ועיכוב ב-14 חודשים בממוצע עד לטיפול הבא לעומת החולים שטופלו ברבלימיד ודקסמטזון בלבד. אותה תגובה נראתה אף בקבוצת החולים שהיו בעלי שינויים ציטוגנטיים בסיכון גבוה אשר טופלו ב-elotuzumab. תופעות הלוואי בקבוצת ב-elotuzumab היו מוגברות מינימלית ביחס לקבוצת הביקורת וכללו תגובות לעירוי, בחילה, חולשה, כאב ראש ועליית חום, ברובן כעת העירוי הראשון וניתנות למניעה על ידי סטרואידים ואנטי היסטמינים הניתנים לפני העירוי (6). בעקבות תוצאות אלו אושר התכשיר על ידי ה-FDA בנובמבר

**בחולי מיאלומה שנשנתה:**

- **Emliciti) Elotuzumab (Emlicit) - נוגדן מונוקלונלי הומני כנגד 7-SLAMF - חלבון הנמצא על פני תאי המיאלומה ועל פני ה-NK - Natural killer cells.** היקשרות הנוגדן לשני סוגי התאים גורמת לשפעול תאי ה-Natural Killers כנגד תאי המיאלומה. במחקר רנדומלי פאזה שלישית, ה-2 ELOQUENT טופלו חולי מיאלומה שמחלתם נשנתה כעבור 1-3 קווי טיפול בשילוב lenalidomid + dexamethasone -/+. לאחר 3 שנים נראתה ירידה של 27% בסיכון להתקדמות/ למוות בחולים שטופלו

+ panobinostat -/+. dexamethasone. בחולים שטופלו ב-panobinostat נראתה עלייה בהישרדות ללא מחלה (PFS) בכ-4 חודשים לעומת אלה שלא טופלו בו (6).

**Monoclonal Antibodies - mAbs**

נוגדנים מונוקלונליים בשימוש נרחב בהמטולוגיה, כאשר ה-rituximab לטיפול בלימפומה אושר ע"י ה-PDA כבר ב-1997 ומקובל כיום כחלק מהטיפול הסטנדרטי. בשנים האחרונות מפותחים mAbs המכוונים כנגד אתרים שונים על פני תאי הפלסמה (חלבונים או ציטוקינים הקשורים לביולוגיית המחלה). 2 נוגדנים מונוקלונליים אושרו לטיפול



2015 לטיפול בשילוב עם lenalidomid dexamethasone בחולי מיאלומה שמחלתם נשנתה כעבור 1-3 קווי טיפול קודמים. בארץ אושר הטיפול בתרופה זו במסגרת קו שני בשילוב lenalidomide וסטרואידים עבור חולים בעלי מחלה בסיכון גבוה ב־2017.

• **Darzumumab (Darzalex)** – נוגדן מונוקלונלי הומני מסוג IgG1k הנקשר לאפיטופ מסויים שעל פני מולקולת CD38, המבוטאת על פני תאי המיאלומה באפיניות גבוהה<sup>(7)</sup> וכן מבוטא על פי תת אוכלוסיות של תאי B ו־T רגולטוריים, תאים סופרסוריים הנגזרים מהשורה המיאלואידית וכן על פני תאים/רקמות לא המטופואיטיות<sup>(8,9)</sup>. היקשרות הנוגדן לתאי המיאלומה גורמת להשמדתם במספר מנגנוני פעולה המתוכים אימונית כמפורט בצירוף 1.

הטיפול ב־daratumumab נבדק בתחילה כמתן כתכשיר בודד (monotherapy) בחולים עם מחלה שהתלקחה ו/או הייתה עמידה לטיפולים קודמים שכללו מעכב פרוטאזום ואימיד. ההישרדות הממוצעת ללא התקדמות מחלה (Median progression-free survival) הייתה 5.6 חודשים (CI 95%: 4.2, 8.1) ו־65% מהחולים שהגיבו (95% CI: 28, 86) נשארו בהפוגה 12 חודשים. בהמשך נבדק הטיפול ב־daratumumab (SIRIUS study) בסדרה רב מרכזית בחולי מיאלומה שטופלו בלפחות 3 קווי טיפול קודמים, כולל מעכב פרוטאזום ואימיד, או שהיו עמידים לשניהם. מ־106 חולים ב־31 נראתה תגובה (כ־3% sCR, ב־10% VGPR, וב־18% PR). הזמן הממוצע לתגובה הראשונה היה חודש (נע בין 0.9–5.6 חודשים). משך התגובה הממוצע היה 7.4 חודשים (נע בין 0.9–5.6 חודשים) והישרדות ללא התקדמות (PFS) 3.7 חודשים (4–8–2 6 95% CI). סך ההישרדות ל־12 חודשים היה 64.8% (5–2–51 95% CI) ובהמשך ההישרדות הממוצעת הייתה 17.5 חודשים (7–13 95% CI not estimable). הטיפול נסבל היטב והראה תוצאות מעוררות לגבי יעילותו כטיפול בודד אף בחולים לאחר קווי טיפול רבים עם מחלה עמידה. בהתבסס על תוצאות סדרות אלו אושר הטיפול ב־daratumumab בנובמבר 2015 על ידי ה־FDA עבור חולי מיאלומה שמחלתם נשנתה לאחר לפחות 3 קווי טיפול קודמים והיה לנוגדן המונוקלונלי הראשון שאושר לטיפול בחולי מיאלומה. בשמו המסחרי Darzalex, מיוצר ומשווק בישראל על ידי חברת יאנסן.

עם הרגמת יעילות התרופה במתן כתרופה בודדת הוחל בבדיקת שילובה עם תרופות נוספות ולאחר סדרות פאזה 1/2 שהראו תוצאות מעוררות נבדק שילובה בסדרות הבאות:

**POLLUX** – סדרה רנדומלית, פאזה 3 שבה השווה מתן daratumumab בשילוב DRd – lenalidomide / dexamethasone לעומת Rd – lenalidomide/ dexamethasone שמחלתם התלקחה או הייתה עמידה (RRMM). כל החולים לאחר קו טיפול 1 לפחות וללא עמידות לרבלימיד. בקבוצת ה־DRd טופלו 286 חולים וב־283 RD. ההישרדות ללא מחלה כעבור 12 חודשים הייתה 83% בקבוצת ה־DRd לעומת 60% בקבוצת ה־Rd ו־78% לעומת 52% כעבור 18 חודשים. יעילות ה־DRd ע"פ ה־DR נצפתה בכל תת קבוצות החולים. שיעורי ההפוגה המלאה [CR/sCR] הוכפלו בקבוצת ה־DRd לעומת ה־DR ושיעור ה־MRD הוכפל פי ארבעה בקבוצה זו. סך ההישרדות כעבור 18 חודשים הייתה 86% בקבוצת ה־DRd לעומת 76% בקבוצת ה־Rd. סדרה זו הראתה פרופיל חיובי עבור היתרון לעומת הסיכון בשילוב daratumumab עם lenalidomide/dexamethasone והעלתה את האפשרות לשילוב קומבינציה זו כאחת מאפשרויות הטיפול המקובלות עבור חולים אלו.

**CASTOR study** – סדרה רנדומלית, פאזה 3 שבה השווה מתן daratumumab בשילוב Velcade-dexamethasone (DVD) לעומת DV) Velcade-dexamethasone בחולים שמחלתם התלקחה או הייתה עמידה (RRMM) ושלא היו עמידים ל־Velcade. לירוע ה־daratumumab גוייסו 251 חולים לעומת 247 חולים בזרוע השנייה. ה־primary endpoint היה הישרדות ללא התקדמות מחלה [PFS]. כעבור 12 חודשי טיפול ההישרדות ללא התקדמות נראתה ב־60.7% בזרוע ה־DVD לעומת 26.9% בזרוע ה־vd והמחקר הופסק מוקדם מהמתוכנן לאור היתרון משמעותי שנראה בשילוב הטיפול עם daratumumab.

לאור תוצאות מחקרים אלה אושר ע"י ה־FDA בנובמבר 2016 טיפול ב־Darzalex בשילוב עם lenalidomide and dexamethasone או בשילוב bortezomib and dexamethasone, בחולי מיאלומה נפוצה אשר טופלו בקו טיפול קודם 1 לפחות.

תוצאות ביניים ממחקר פאזה 3, ה־ALCYONE study אשר גייס 706 חולי מיאלומה שטופלו במסגרת קו ראשון ב־Velcade-melphalan במסגרת קו ראשון ב־darzalex +/- (VMP) prednisone, הראה

ששילוב Darzalex צמצם הסיכון להתקדמות/למוות ב־50% בהשוואה לטיפול ב־VMP, וההישרדות הממוצעת ללא מחלה (PFs) עדיין לא ניתנת להערכה, בהשוואה ל־18.1 חודשים בחולים שטופלו ב־VMP בלבד.

בארץ אושר הטיפול ב־darzalex במסגרת טיפול קו שני בשילוב lenalidomide וסטרואידים ב־2018, וזו הרחבה של האישור שניתן לפני כן למתן הטיפול בתרופה בודדת במסגרת קו טיפול רביעי.

### Darzalex – תופעות לוואי

תופעות הלוואי השכיחות של Darzalex כוללות:

- תגובות הקשורות לעירוי (infusion related reactions – iRRs) כגון חולשה, עליית חום, קוצר נשימה, שיעול, נזלת/ הרגשת גודש באף, בחילה, כאב ראש. מדווחות בעד 48% מהחולים, רובן קלות, בחומרה שנעה בין 1–2 grade ברוב המכריע של החולים. מרבית התגובות התרחשו במהלך העירוי הראשון עם ירידה ניכרת בהמשך. מתן טיפול מונע לפני הטיפול ואחריו צמצם משמעותית התגובות לעירוי. הטיפול המומלץ כשעה לפני העירוי כולל כדור אקמול, אנטי-היסטמין וסטרואידים. ביומיים לאחר העירויים הראשונים יש לתת סטרואידים נוספים.
- תיתכן ירידה בספירת הדם העלולה להעלות הסיכון לזיהומים ולדימומים.
- שינוי

< מאחר שה־daratumumab הינו נוגדן מונוקלונלי הומני – ניתן לאתרו כפס השקעה מונוקלונלי בבדיקת האימונופיקסציה באזור הגאמה (γ-region). מצב זה עלול למסך מצב של הפוגה מלאה (בה לא נראה מקטע באימונופיקסציה).

בבדיקת (DARA) (DARA IFE) Daratumumab (Reflex Assay) מבוצעת אינקובציה של סרום החולה לאחר טיפול ב־daratumumab עם נוגדן מונוקלונלי anti-idiotype ה־daratumumab הנקשר לנגודן נודד מאזור ה־gamma ובכך ניתן להסיר המיסוך העלול להיגרם על ידו ולהבהיר האם מקורו של פס ההשקעה ב־daratumumab או בשארית קלון תאי הפלסמה של החולה<sup>(10)</sup>. יש לרווח למעברה לפני תחילת טיפול ב־daratumumab כדי שידעו להפעיל בדיקה זו בעת הצורך.

< הצלבת דם – CD38 מבוטא באופן חלש על פני כדוריות דם אדומות. daratumumab הנקשר לכדוריות האדומות עלול לגרום לתוצאה חיובית שגויה (false positive results) בבדיקת Indirect Antiglobulin Test (indirect Coombs test), אך לא בבדיקת האנטיגנים המג'וריים (ABO/RhD). קיימות מספר אפשרויות למניעת אפקט מעבדתי זה המפריע בהצלבת הדם:

- \* Dithiothreitol (DTT) – דנטורציה של האפיטופים של CD38 על פני הכדוריות המונעת קשירת daratumumab.
- \* נוגדנים מונוקלונליים Anti-idiotype ו־soluble CD38 המונעים קשירת daratumumab לכדוריות האדומות.
- \* בדיקת גנוטיפ לביסוס ההתאמה (במידה והחולה קיבל עירוי דם ב־3 החודשים הקודמים).

לא נצפתה המוליוזה משמעותית בחולים שטופלו ב־daratumumab ולא נצפו תגובות לעירוים בחולים אלה. יש לרווח לבנך הדם על חולה המתחיל טיפול ב־daratumumab<sup>(12,10)</sup>.

## סיכום

עם הטרנספורמציה בטיפול במיאלומה עם הכנסת ה־Novel agents הכוללים את התרופות האימונומודולטריות, את מעכבי הפרוטאזום ואת הנוגדים המונוקלונליים ומתן טיפולים הכוללים שילובים שונים של תרופות אלו, נראית עלייה נמשכת בהישרדות ללא מחלה (progression free survival) ובהישרדות הכללית (overall survival) במרבית חולי המיאלומה. מחקרים הבודקים את שילוב התרופות החדשות יחד עם השתלה עצמית צפויים להביא לשיפור נוסף עם צפי אף לריפוי בחלק מהחולים<sup>(1)</sup>. תרופות נוספות, חלקן פיתוחים

מתקדמים של תרופות קיימות ואחרות בעלות מנגנוני פעולה שונים, נמצאות בשלבי פיתוח מתקדמים.

בשנים האחרונות מובנת יותר הטרונגניות המחלה, המתבטאת בקיום תאים בעלי שונות גנטית באותו חולה כבר באבחנה, אשר מכתיבים את ביטויי המחלה, את תגובה לטיפול ואת הפרוגנוזה<sup>(13)</sup>. עם הבנה זו יחד עם הרחבה משמעותית של האופציות הטיפוליות הפך הטיפול במיאלומה למורכב ומאתגר יותר.

שיתוף גובר של חולים במסגרת מחקרים קליניים יכול לעזור במציאת משלבי טיפול שיהיו יעילים ופחות רעילים הן לחולים בקו טיפול ראשון והן לחולים שמחלתם נשנתה/עמידה לטיפול.

טיפול משולב בתרופות בעלות מנגנוני פעולה שונים:

- אשר יתבסס על סמנים המנבאים תגובה לטיפול
- עם שיפור ברגישות שיטות המעקב אחר

## ספרות

1. Philippe Moreau: How I treat myeloma with new agents. Blood 2017 130:1507-1513.
2. Philippe Moreau at all: Once weekly versus twice weekly carfilzomib dosing in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (A.R.R.O.W.): interim analysis results of a randomized, phase 3 study. Lancet Oncol. 2018 Jul 01; 19:953-964.
3. D S Siegel at all: Vorinostat in combination with lenalidomide and dexamethasone in patients with relapsed or refractory multiple myeloma. Blood Cancer Journal (2014) 4, e182.
4. Dimopoulos M at all: Vorinostat or placebo in combination with bortezomib in patients with multiple myeloma (VANTAGE 088): a multicentre, randomised, double-blind study. Lancet Oncol. 2013 Oct; 14(11):1129-40.
5. San Miguel JF at all: Phase Ib study of panobinostat and bortezomib in relapsed or relapsed and refractory multiple myeloma. J Clin Oncol 2013; 31.
6. Sagar Lonial, at all: Elotuzumab Therapy for Relapsed or Refractory Multiple Myeloma. N Engl J Med 2015;373:621-31
7. Lonial S, Weiss B, Usmani S, et al. Daratumumab monotherapy in patients with treatment-refractory multiple myeloma (SIRIUS): an open-label, randomised, phase 2 trial. Lancet. 2016; 387(10027):1551-1560.
8. Usmani S, et al. Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. Blood 2016 Jul 7; 128(1):37-44.
9. Palumbo A, et al. Daratumumab, Bortezomib and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375:754-766.
10. tten HG, et al. Interference of daratumumab in monitoring multiple myeloma patients using serum immunofixation electrophoresis can be abrogated using the daratumumab IFE reflex assay (DIRA). Clin Chem Lab Med. 2016 Jun 1; 54(6):1105-9.
11. Chapuy et al. Transfusion. 2015; 55(6 Pt 2):1545-54.
12. Oostendorp et al. Transfusion. 2015; 55(6 Pt 2):1555-62.
13. Rajkumar SV. Myeloma today: Disease definitions and treatment advances. Am J Hematol.2016;91(1):90-100.

עומק התגובה לטיפול

- עם איזון אופטימלי בין יעילות, רעילות הטיפול ומחיר
- עם צירוף תרופות נוספות הנמצאות בשלבי פיתוח מואצים, כולל נגזרות פוטנטיות יותר של תרופות קיימות ותרופות בעלות מנגנוני פעולה שונים
- יחד עם טיפולים אימונותרפיים תאיים, הכוללים את טכנולוגיית ה־CAR cells – המכוונים כנגד תאי הגידול

צפוי להביא לשיפור נוסף בשיעורי התגובה לטיפול, בשיעורי ההישרדות ללא מחלה ואף לעליה בשיעורי הריפוי במחלה זו. ●

הכתבה מכילה מידע אף על אינדיקציות שאינן מאושרות עדיין. השימוש בתרופות בהתאם להתוויות ולרשיון המאושרים על ידי משרד הבריאות. למידע מלא על התרופות המצוינות לעיל, כולל תופעות לוואי, יש לעיין בעלון כפי שאושר על ידי משרד הבריאות הישראלי.