

Velcade – müeloomi uus ravistandard Euroopas

Müeloomihaigete ravivõimalused on sel aastal Euroopas oluliselt paranenud. Euroopa Komisjon kinnitas 08.08.2013 Velcade uue ravinäidustuse, mille kinnitas Euroopa Ravimiamet (EMA) 27.06.2013. Ravimi uus näidustus on sõnastatud järgmiselt: Velcade kombinatsioonis deksametasooniga või koos deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud müeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole seni ravi saanud ja kellele on sobilik kõrgdoosis kemoterapia koos hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamisega.

Kõige esimesena kiitis Velcade müeloomihaigete raviks heaks USA Toidu- ja Ravimiamet (FDA) 13.05.2003. Euroopa Liit andis Velcade esmase näidustuse 26.04.2004, kui Velcade kasutamine kiideti heaks müeloomihaigetel, kes on saanud varem esimese ja teise valiku ravimeid ning kellel on haigus viimase ravi ajal progresseerunud. 2006. aastal kiideti Euroopas heaks ravi Velcadega juba pärast esimese valiku ravimite rakendamist. 18.08.2008 kiitis Euroopa Ravimiamet heaks Velcade teise ravinäidustuse kombinatsioonravis koos melfalaani ja prednisolooniga müeloomihaigete esimese valiku ravimina neile, kes ei ole sobilikud kõrgdoosis keemiaraviks koos luuüdi siirdamisega. Seega olid vanemate müeloomihaigete ametlikud ravivõimalused seni oluliselt paremad kui noorematel patsientidel.

Müeloom on kahjuks ka tänapäeval väljaravimatu haigus, kuid uuemate ravimitega (talidomiid, bortesomiib (Velcade) ja lenalidomiid) on patsientide prognoos märkimisväärselt paranenud. Esimeseks uueks ravimiks, mis muutis haigete prognoosi, oli talidomiid.

Talidomiidi kiitis heaks FDA müeloomihaigete raviks 16.07.1998. Järgnes bortesomiib 2003. aastal ja lenalidomiid 2005. aasta lõpus. Kui varem peeti müeloomihaigete keskmiseks elulemuseks 36 kuud alates haiguse diagnoosimisest, siis tänapäeval on seoses uute ravimitega vanemate müeloomihaigete elulemus, kes ei talu autoloogset siirdamist, kasvanud 44–56 kuuni ja nooremate patsientide elulemus, kes taluvad siirdamist, 7–8 aastani. Seejuures on haigete lõplikul prognoosil ülioluline just esmane ravi. Parima prognoosi saavutamiseks tuleb haigust kohe esmaselt ravida õigesti, parimate ravimite või ravikombinatsioonidega, nagu on näidanud VISTA uuring vanematel müeloomipatsientidel. Hilisem ravi parandamine ei asenda esmast õiget ravi (1). Mitmed varasemad uuringud ja metaanalüüs on selgelt näidanud, et need patsiendid, kes saavad esmase raviga parema ravivastuse, elavad ka kauem.

Euroopa Komisjoni selle suve otsus on märkimisväärne ja uut epohhi loov ning sellega on öeldud, et tavapärane keemiaravi, mis kahjustab rakkude DNAd, ei ole müeloomihaigetel enam esmavalikuna aktsepteeritav. Velcade toimeaineks on bortesomiib, proteasoomi inhibiitor, mis spetsiifiliselt inhibeerib 26S proteasoomi. 26S proteasoom on suur valkude kompleks, mis lõhub ubikvineeritud valke. Inhibeerides 26S proteasoomi, häirub valkude tavapärane lõhustumine, mis omakorda viib rakusiseste signaaliradade muutusteni ja lõppkokkuvõttes põhjustab Velcade seeläbi rakkude surma. Talidomiid ja lenalidomiid on nn IMID-d ehk immunomoduleeriva klassi ravimid, kuid nendel ravimitel puudub Euroopas müeloomi puhul enne tüvirakkude siirdamist ravinäidustus.

Velcade uus näidustus põhineb kolmel juhuslikustatud III faasi uuringu koondandmetel ja ühel toetaval juhuslikustatud III faasi uuringu tulemustel, milles Velcadet kombineeriti koos deksametasooni ja doksorubitsiiniga või deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga. Uuringute andmed põhinesid 1572 patsiendi jälgimisel, kellest 787 said Velcadel põhinevat esmast induktsioonravi ja 785 induktsioonravi, millest Velcadet puudus. Toetavas uuringus osales 474 patsienti, kellest 236 said induktsioonravi Velcadega ja 238 ilma selleta. Vastav metaanalüüs on ka hiljuti avaldatud (2). Analüüs hõlmas Hollandi-Belgia (HOVON) ja Saksamaa (GMMG), Prantsusmaa (IFM) ja Hispaania (PETHEMA) akadeemiliste müeloomigruppide uuringuid. Toetavaks uuringuks oli Itaalia (GIMEMA) müeloomigrupi uuring. Siit johtub, et uuringute initsiatiiv ja elluviimine tuli eriala tippspetsialistidelt ning Velcade uue näidustuse andmisel võeti arvesse kõigi Euroopa suurimate müeloomi uurimisrühmade tulemusi. Velcade doosiks oli 1,3 mg/m² i/v süstetena 1., 4., 8. ja 11. ravipäeval 21-päevases ravitsükliks. Ravitsükli arv varieerus uuringuti, kuid keskmiselt tehti 3 ravitsükli kogukestusega 11 nädalat. Uuringutes võrreldi erinevate ravimikombinatsioonide mõju: HOVONi-GMMG uuringus kõrvutati bortesomiibi-doksorubitsiini-deksametasooni vs. vinkristiini-doksorubitsiini-deksametasooni (VAD); IFMi uuringus bortesomiibi-deksametasooni vs. VAD-d; PETHEMA uuringus bortesomiibi-talidomiidi-deksametasooni (VTD) vs. talidomiidi-deksametasooni (TD) ning GIMEMA uuringus VTD-d vs. TD-d. Põhilisteks ravi efektiivsuse näitajateks olid uuringutes siirdamisjärgne täielike või täielikulähedaste remissioonide sagedus ja progressioonivaba elulemus.

Uuringute koondtulemused näitasid, et kui induktsioonravis kasutati Velcaded, siis saavutati siirdamise järel täisremissioone 38%-l, ja kui induktsioonravi ei sisaldanud Velcaded, siis vaid 24%-l patsientidest (suhteline risk HR 2,05; $p < 0,001$). GIMEMA uuringus saavutati induktsioonravi lõpus täisremissioon 31%-l patsientidest bortesomiibi ja 11%-l bortesomiibi mittesaanute grupis ($p < 0,0001$). Bortesomiibirühmas oli parem ka patsientide progressioonivaba elulemus (35,9 kuud) kui bortesomiibi mittesaanutel (28,6 kuud; HR 0,75; $p < 0,001$). Kolme aasta jooksul progresseerus haigus 41,1%-l bortesomiibirühmas ja 50,0%-l bortesomiibi mittesaanute rühmas. Bortesomiibi saanud patsientide kestvam progressioonivaba elulemus jäi oluliselt pikemaks ka siis, kui erinevate uuringuharude andmed kohandati oluliste prognostiliste näitajate suhtes nagu haiguse staadium rahvusvahelises skaalas ja tsütogeneetilised muutused (HR 0,74; $p < 0,001$). 3 aasta möödumisel oli bortesomiibirühma patsientidest elus 79,7% ja bortesomiibi mittesaanute 74,7% (HR 0,81; $p = 0,0402$).

Kuigi induktsioonravi oli kõigil 3 uuringus mõnevõrra erinev, ei leitud uuringutulemustes ja bortesomiibi efektiivsuse näitajates olulist erinevust. Bortesomiibi peamiseks kõrvaltoimeks oli perifeerne neuropaatia, seda eelkõige kombinatsioonravis talidomiidi ja deksametasooniga. Bortesomiibirühmas esines perifeerset neuropaatiat induktsioonravi ajal 34%-l (≥ 3 . raskusastmes 3,6%-l) ja bortesomiibi mittesaanute rühmas 17%-l (≥ 3 . raskusastmes 1%-l) haigetest.

Teisteks sagedamasteks kõrvaltoimeteks olid trombotsütopeenia ja vöötohatis. Bortesomiibiga induktsioonravi rühmas suri selle käigus 3% ja bortesomiibi mittesaanute rühmas 4% patsientidest. Bortesomiib ei mõjutanud tüvirakkude mobiliseerimist perifeersesse verre. Autoloogseid tüvirakke õnnestus koguda 89%-l patsientidest bortesomiibirühmas ja 84%-l bortesomiibi mittesaanute grupis.

Uuringutulemustest järeldati, et Velcade lisamine müeloomi esmasse induktsioonravis enne siirdamist parandab oluliselt ravivastust ja nii progressioonivaba kui ka üldelulemust. Kuigi bortesomiib põhjustab enam perifeerset neuropaatiat, on siiski ravi hästi talutav ega suurenda induktsioonravi ajal suremust. Velcade parandab ravitulemust ka siis, kui patsientidel esinevad suure riskiastmega tsütogeneetilised muutused, kõrgem vanus, haiguse kaugelearenenud staadium või neerupuudulikkus.

Hinnates Velcade riske ja kasu müeloomihaigete ravis enne autoloogset tüvirakkude siirdamist, leidis EMA, et ravimi kasu on tõestatud. Riskidest pöörati tähelepanu perifeerse neuropaatia ja vöötohatise sagedasemale esinemisele Velcade kombineerimisel doksorubiitsiini ja deksametasooniga. EMA pidas Velcade kombinatsiooni koos deksametasooni või koos deksametasooni ja talidomiidiga ohutuse seisukohalt siiski aktsepteeritavaks. Kuigi Velcade kasutamisel suureneb perifeerse neuropaatia oht, on see ennetatav ravimi doosi või manustamisskeemi muutmisega. Viimased uuringud on näidanud, et perifeerest

neuropaatiat esineb vähem, kui Velcaded süstitakse veeni üks kord nädalas või kui intravenoosse süstimise asemel kasutatakse nahaalusi manustamist. Samas ei vähenda Velcade nahaalusi manustamine efektiivsust ja seda kasutatakse kliinilises praktikas üha enam (3).

Kokkuvõttes on nüüd kõigil müeloomihaigetel legaalne õigus saada Velcaded esimese valiku ravimina, mis parandab neil esmast ravivastust ja annab parema kaugtulemuse ning annab pikema progressioonivaba ja üldelulemuse, ilma et halveneks elukvaliteet. Pikka progressioonivaba elulemust peetakse hematoloogias väga tähtsaks, sest sellel perioodil saavad patsiendid naasta oma igapäevase elurütmi juurde ja nooremad patsiendid jõuavad tagasi ka tööle.

ALLIKAD

1. San Miguel JF, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2013;31:448–55.
2. Sonneveld P, et al. Bortezomib-based versus non-bortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase iii randomized, controlled trials. *J Clin Oncol* 2013;Jul 29 [Epub ahead of print].
3. Moreau P, et al. Subcutaneous versus intravenous administration of bortezomib in patients with relapsed multiple myeloma: a randomized, phase 3, non-inferiority study. *Lancet Oncol* 2011;12:431–40.



Edward Laane –
PERHi
hematoloogia-
keskus, TÜ
hematoloogia-
onkoloogia kliinik
[edward.laane@
regionaalhaigla.ee](mailto:edward.laane@regionaalhaigla.ee)