

Taotlus 934. Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine.

Eesti Hematoloogise Selts (EHS) ei ole teadlik ühestki randomiseeritud III faasi uuringust, kus identse induktsiooni järel oleks patsiente randomiseeritud võrdlevalt bortezomiibi või talidomiidi säilitusravi gruppidesse. Samas viimastel aastatel avaldatud uuringud kasutavad säilitusravis peamiselt lenalidomiidi (1,2,3). EHS-le teeb muret talidomiidi säilitusraviga kaasnev toksilisus ja patsientide lühem elulelumus retsidiivi tekkel. Talidomiidi säilitusraviga ei ole veenvalt suudetud näidata üldise elulemuse pikenemist ja ühes kliinilises uuringus on demonstreeritud patsientide halvem elukvaliteet talidomiidi säilitusravi ajal (4). Seoses talidomiidi säilitusraviga peale siirdamist toob EHS välja kolm uuringut, mida palub Eesti Haigekassal detailselt analüüsida

1) Lokhorst et al (HOVON-50) uuringus raviti patsiente enne ja peale autoloogset siirdamist talidomiidiga (5). Talidomiidi manustati peale siirdamist säilitusravina madalas doosis 50 mg päevas kuni MM progressiooni või talumatuseni. Talidomiidi peamised kõrvaltoimed on neurotoksilisus ja perifeerne neuropaatia. Nimetatud uuringus tekkis talidomiidi säilitusravi ajal 2-4 raskusastme polüneuropaatia ligi 43%-l haigetest. Talidomiid tuli lõpetada toksilisuse tõttu 10%-l induktsiooni ravi faasis ja liskas veel 33%-l haigetest säilitusravi ajal (5). Veel olulisem on uuringus välja tulnud asjaolu, et talidomiidi säilitusravi võib kokkuvõttes lühendada üldist elulemust. Keskmise üldine elulemus peale progressiooni oli oluliselt lühem patsientidel, keda eelnevalt raviti talidomiidiga – 20 kuud võrreldse 31 kuuga, HR 1.50, 95% CI 1.11-2.02, p = 0,009 (5).

2) Barlogie et al uuring (Total Therapy 2) näitas, et patsientidel, kellel tekib retsidiiv ja kes on saanud talidomiidi, on keskmiseks elulemuseks 1,1 aastat ja patsientidel, kes ei ole saanud talidomiidi, on keskmiseks elulemuseks 2,7 aastat (6). Uuring näitas kokkuvõttes sarnaselt Lokhorst et al (5) uuringuga, et talidomiid koos kõrgdoosis keemiaravi ja autoloogse siirdamisega parandab lühiaegset ravitulemust, kuid see saavutatakse suurema toksilisuse arvelt ja lõppkokkuvõttes talidomiid ei paranda üldelulemust. Talidomiidi grupis esines kliiniliselt olulist 3-4 raskusastme tromboose või embolisme 30%-l haigetest ja polüneuropaatiat 27%.

3) Morgan et al (MRC Myeloma IX) uuring näitas samuti, et talidomiidi säilitusravi on toksiline, raskesti talutav ja ei paranda üldelulemust (7). Talidomiidi säilitusravi keskmiseks kestvuseks oli vaid 7 kuud. Toksilisuse tõttu lõpetas talidomiidi ravi 52,2% uuritavatest. Peamised kõrvaltoimed olid parsetseesiad ehk polüneuropaatia, mis tekkisid 26,6%-l haigetest ja uimasus, mis esines 6,8%-l patsientidest. Sarnaselt kahele ülalkirjeldatud uuringule, oli

retsidiivi tekkel talidomiidiga ravitud patsientide elulemus lühem kui nendel, kes talidomiidi ei saanud. Intensiivselt ravitud haigetele oli retsidiivi järgne keskmine elulemus vaid 20 kuud võrreldes 36 kuuga, kes talidomiidi ei saanud,  $p = 0.003$ . Morgan et al uuringu (7) ja Lokhorst et al uuringu (5) tulemused on siinkohal praktiliselt identsed. Vähem intensiivselt ravitud patsientide elulemus oli peale talidomiidi ravi samuti 5 kuud lühem. Uudsena leidis uuring, et talidomiid lühendab oluliselt üldist elulemust nendel patsientidel, kellel esinevad kõrge-riski kromosoomide muutused (5).

Ülaltoodud üksteisest sõltumatutele uuringutele toetudes on EHS seisukohal, et talidomiid ei pikenda üldist elulemust, omab olulist toksilisust ja võib tekitada ravimresistentsust.

2015.a oktoobris on avaldatud säilitusravi meta-analüüs, mis näitab, et pidev kaasaegne lenalidomiidil või bortezomiibil põhinev säilitusravi pikendab multiipelse müeloomi patsientide üldelumust (8). Nelja aasta üldine elulemus oli säilitusravi saavatel patsientidel 69% ja kindlaksmääratud ravikestvusega patsientidel 60%,  $p = 0.003$  (HR, 0.69; 95% CI, 0.54 to 0.88).

Ülaltoodud uuringutele ja meta-analüüsile tuginedes leiab EHS, et taotlus nr 934 on endiselt asjakohane. Taotlus põhineb kõrge tõenduspõhisusega III faasi kliinilisel uuringul, mis näitas, et bortezomiibi induktsioonravi enne autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist koos bortezomiibi säilitusraviga peale siirdamist parandab patsientide üldist elulemust (9). EHS on seisukohal, et raviprotokolli ühte olulist komponenti, säilitusravi, ei ole võimalik uuringu lõpptulemuse saavutamisel, üldelulmuse pikendamisel eirata.

EHS on nõus kitsendama bortezomiibi säilitusravi näidustust patsientide populatsioonile, kes ei ole saavutanud autoloogse hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamise järgselt vähemalt väga head osalist ravivastust (VGPR). Kitsendus põhineb peamiselt Eestis läbiviidud III faasi kliinilisele uuringule NMSG 15/05, bortezomiibi konsolideeriv ravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist (10). EHS palub Eesti Haigekassat vastavat kitsendust analüüsida.

Kirjanduse loetelu:

1. Attal M, Lauwers-Cances V, Marit G, Caillot D, Moreau P, Facon T, et al; IFM Investigators. Lenalidomide maintenance after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1782-91. 10.1056/NEJMoa1114138.
2. McCarthy PL, Owzar K, Hofmeister CC, Hurd DD, Hassoun H, Richardson PG, et al. Lenalidomide after stem-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1770-81.

3. Attal M, Lauwers-Cances V, Hulin C, Facon T, Caillot D, Escoffre M, et al. Autologous Transplantation for Multiple Myeloma in the Era of New Drugs: A Phase III Study of the Intergroupe Francophone Du Myelome (IFM/DFCI 2009 Trial). Abs 391. Annual Congress of the American Society of Hematology, 2015, Oralndo, 5 – 8 December 2015.
4. Stewart AK, Trudel S, Bahlis NJ, White D, Sabry W, Belch A, et al. A randomized phase 3 trial of thalidomide and prednisone as maintenance therapy after ASCT in patients with MM with a quality-of-life assessment: the National Cancer Institute of Canada Clinicals Trials Group Myeloma 10 Trial. *Blood*. 2013 Feb 28;121(9):1517-23.
5. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Feb 11;115(6):1113-20.
6. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, et al. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1021-30.
7. Morgan GJ, Gregory WM, Davies FE, Bell SE, Szubert AJ, Brown JM, et al; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. The role of maintenance thalidomide therapy in multiple myeloma: MRC Myeloma IX results and meta-analysis. *Blood*. 2012 Jan 5;119(1):7-15.
8. Palumbo A, Gay F, Cavallo F, Di Raimondo F, Larocca A, Hardan I, et al. Continuous Therapy Versus Fixed Duration of Therapy in Patients With Newly Diagnosed Multiple Myeloma. *J Clin Oncol*. 2015 Oct 20;33(30):3459-66.
9. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2012 Oct 10;30(29):3654.
10. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, Lenhoff S, Laane E, Remes K, et al; Nordic Myeloma Study Group. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a Nordic Myeloma Study Group randomized phase 3 trial. *Blood*. 2013 Jun 6;121(23):4647-54.