

Taotluse „Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga“ edasiseks menetlemiseks palume esitada järgnevad lisaandmed:

1. Karfilzomiib ei ole taotluse esitamise hetkel EL-is registreeritud ravim. Millisele infole tuginedes on taotluses üles loetud ravimi näidustused ja miks need erinevad hetkel Euroopa Ravimiametis hinnatavatest näidustustest (*indicated for the treatment of adult patients with relapsed and refractory multiple myeloma who have received at least two prior therapies that included bortezomib (a proteasome inhibitor) and an immunomodulatory agent, or for whom such treatments are not appropriate*)?

Karfilzomiib on registreeritud Ameerika Ühendriikides ja heaks kiidetud FDA (*Food and Drug Administration*) poolt. EL-s on karfilzomiibi registreerimine hetkel läbivaatusel ja tuginedes ASPIRE III faasi uuringule on oodata ravimi registreerimist käesoleva aasta II poolel. Tulenevalt väga pikast Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu hindamisprotsessist Eestis on taotlus esitatud 2014. aastal, sest esitades taotluse 2015. aastal on müeloomtõve patsientidel kõige varem lootust saada oma elu pikendavat ravi alles 1. jaanuarist 2016. aastal. Siinkohal tuleb märkida, et tabletravimitel ehk retseptiravimitel on võimalus saada kompenseerimise heakskiit 4.-l korral aastas, kuid tervishoiuteenuste loetelu muudetakse vaid üks kord aastas. See seab ravimid, mis võivad olla elupäästvad või elu pikendavad ebavõrdsesse olukorda ja ei ole meditsiiniliselt põhjendatud. EL-i registreerimisprotsessi hetkeolukorda oskab kõige paremini kommenteerida ravimi tootja (Amgen). Ravimitootja on andnud karfilzomiibi registreerimise taotluse sisse Euroopa Ravimiametisse (EMA) 15. jaanuaril 2015. aastal. Alates 15. veebruarist 2015.a viib EMA läbi hindamise kiirendatud korras (*accelerated assessment*). Viimane näitab, et karfilzomiibi järele on suur ja õigustatud vajadus – “*unmet medical need*”.

Taotluse näidustused põhinevad:

1) *Carfilzomiib on näidustatud müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt ravi saanud bortezomiibi ja lenalidomiidiga monoteraapiana – FDA näidustus*

2) *Carfilzomiib on näidustatud müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt ravi saanud bortezomiibiga või ravi bortezomiibiga on vastunäidustatud, kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga – ASPIRE uuring*

2. Ravim on tulevikus ilmselt näidustatud patsientidele, kes on saanud eelnevat ravi vähemalt kahe ravimiga, millest üks on olnud bortezomiib ja teine mõni immunomodulaatoritest. Eesti patsientidel on hetkel rahastatud ravi bortezomiibiga, talidomiidiga, lenalidomiidiga ehk vähemalt kolm erinevat ravirida. Täiendav ravivajadus esineb seega patsientide osas, kellel haigus on vaatamata loetletud ravimite kasutamisele progresseerunud ehk neljandas ravireas. Kui hästi Teie hinnangul esitatud kliiniline tõendusmaterjal kirjeldab karfilzomiibi sobivust (efektiivsus, ohutus) neljanda rea ravivalikuna?

Esitatud kliiniline tõendusmaterjal kirjeldab karfilzomiibi sobivust (efektiivsus, ohutus) neljanda rea ravivalikuna väga hästi ja adekvaatselt. Taotluse peamine mõte ja eesmärk ongi avardada müeloomihaigete ravivõimalusi ja pikendada elu. See näidustus ühtib FDA näidustusega. Mida varasemalt saavad müeloomihaiged efektiivset ravimit, seda suurem on tõenäosus elada kauem. Taotluses on antud näidustuse meditsiiniliseks tõenduseks referents 2:

Siegel DS, Martin T, Wang M et al. A phase 2 study of single agent carfilzomib (PX-171-003-A1) in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. *Blood*.2012;120(14):2817-2825.

Nimetatud uuringus osales 266 patsienti. Nendest suurem enamus 82% olid saanud 4 või enam raviliini ja 95% haigetest olid refraktaarsed viimasele ravile. Üldine ravivastus oli 23,7%. Keskmine raviaeg patsientidele, kes said vähemalt osalise remissiooni oli 7,8 kuud. Keskmine progressiooni-vaba

elulemus (PFS) oli 3,7 kuud ja keskmine elulemus 15,4 kuud. Nendel patsientidel, kes olid refraktaarsed nii bortezomiibile kui ka lenalidomiidile või ei talunud mõlemat ravimit, saavuti keskmiseks elulemuseks 13,2 kuud. Uuringus diskuteeritakse, et nn tavaolukorras on nendel patsientidel elulemuseks 9 kuud, ehk elulemus pikenes 4 kuud. Kõrvaltoimed olid aktsepteeritavad, tähtsaks tuleb pidada seda, et karfilzomiib tekitab oluliselt vähem perifeerset neuropaatiat kui talidomiid või nahaalune bortezomiib.

3. Kas saame õigesti aru, et ravimi ühe viaali hind 1360 eurot on ravimi maksumus haigla apteegis koos käibemaksuga (taotluse p 5.2.)?

1360 eurot on viaali eeldatav hind, mis on esitatud ravimitootja poolt. Arvan, et see ei sisalda käibemaksu ja lõplik hind sõltub hinnaläbirääkimistest ravimitootjaga.

4. Taotluse punktis 3.7 on toodud välja, et *teenus ei too kaasa lisakulusid müeloomtõve standardse käsitlemises*. Väide saab kehtida juhul kui on selge, millist olemasolevat ravi uus taotletav toimeaine asendama hakkab (peab olema sarnaste või suuremate kuludega) ehk millise ravimi võib kuuri 317R hinnaarvestusest välja jätta.

Müeloomtõve standardse käsitlemise all mõeldakse vereproove, biokeemia uuringuid, luuüdi uuringuid, uriini analüüse, radioloogilisi uuringuid. Karfilzomiibi ravi ei nõua haruldasi või kalleid lisauuringuid. Eesti Hematoloogide Seltsil puuduvad andmed, et arvutada välja kogu ravikulu. Selleks on sobivam küsimus suunata Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituuti, prof. Raul Kiiveti rühmale.

5. Taotluse punktis 5.1. on välja toodud, et ravi vajavad haiged, kes progresseeruvad lenalidomiidi foonil ja kes seejärel vajavad lenalidomiidile karfilzomiibi lisamist. Selgitada, millele tuginedes on õigustatud lenalidomiidiga jätkamine pärast progressiooni lenalidomiidi foonil ja millises kliinilises uuringus on nimetatud kombinatsiooni

uuritud lenalidomiidi järgselt progresseerunud patsientidel? Taotluses viidatud ASPIRE uuringust välistati haiged, kes progresseerusid lenalidomiidi foonil.

Punktis on 5.1 on taotluses välja toodud 2 erinevat müeloomihaigete gruppi. Esimese grupi, 30 patsienti moodustavad need haiged, kes progresseeruvad lenalidomiidi foonil ja saaksid järgmise ravireana karfilzomiibi monoterapiana. Teise grupi moodustavad need patsiendid, hinnanguliselt 25, kes alustavad hetkel kehtiva lenalidomiidi kompensatsiooni korra alusel ravi lenalidomiidiga, kuid kuna kombinatsioon lenalidomiid-karfilzomiib-deksametasoon on oluliselt efektiivsem kui lenalidomiid-deksametasoon, saaksid alustada ravi kombinatsioonis lenalidomiid-karfilzomiib-deksametasoon.

ASPIRE uuringu järgi on lenalidomiid-deksametasooni grupis PFS 17,6 kuud. Kui sellele lisada karfilzomiibi monoterapiat PFS 3,7 kuud, siis arvutuslikult on PFS müeloomihaigetele karfilzomiib peale lenalidomiidi korral kokku 5 kuud lühem kui karfilzomiib-lenalidomiid-deksametasooni kombinatsioonraviga, mis on 26,3 kuud. Karfilzomiib-lenalidomiid ja deksametasoon pikendab statistiliselt oluliselt ka üldist elulemust võrreldes lenalidomiid-deksametasoon raviga. ASPIRE uuring on aluseks EL-s esitatud näidustusele, milleks on retsidiveeruv müeloom, juba peale esimest raviliini.

Kahe "uue" ja "kallihinnalise" ravimi kombineerimine võib ületada Haigekassa finantsilist võimekust, kuid nii Eesti Hematoloogide Seltsi kui Eesti Müeloomiliiduga oleks mõistlik arutada võimalust, et kombinatsioonravi korral lenalidomiid asendada talidomiidiga ja nendele müeloomihaigetele, kes vajaksid lenalidomiidi-deksametasooni, oleks alternatiivne raviskeem karfilzomiib-talidomiid-deksametasoon. See kombinatsioon on ohutu vastavalt hiljuti avaldatud uuringule "Phase 2 study of carfilzomib, thalidomide, and dexamethasone as induction/consolidation therapy for newly diagnosed multiple myeloma. Blood, 15 January 2015, 449-456".

6. Taotluse punktis 5.1. on välja toodud, et ravi vajavad haiged, kes progresseeruvad lenalidomiidi foonil ja kes seejärel vajavad lenalidomiidile karfilzomiibi lisamist. Kas Teie hinnangul on tõendusmaterjali sellise ravimikombinatsiooni efektiivsuse/ohutuse kohta? Palume need esitada. Taotluses viidatud ASPIRE uuringust välistati haiged, kes progresseerusid lenalidomiidi foonil.

Taotluses on välja toodud 2 eraldi müeloomihaigete gruppi, esiteks need kes progresseeruvad lenalidomiidi ravi foonil ja teieks need, kes vajaksid progressiooni tõttu lenalidomiidi. Esimeses grupis saaksid patsiendid taotluse järgi ravi karfilzomiibiga monoteraapiana ja teises grupis saaksid ravi kombinatsioonis lenalidomiid-karfilzomiib-deksametasoon.

Siiski ASPIRE uuringus oli 20% haigetest nii kontrollgrupis kui karfilzomiibi grupis ravitud lenalidomiidiga, kuid need patsiendid ei olnud veel progresseerunud (Supplemental table 1, lk 29 esitatud ASPIRE artiklis). Seetõttu oleks meditsiiniliselt mõistlik arutada võimalust, et nendele müeloomihaigetele, kes ei ole progresseerunud lenalidomiidi ravi foonil lisada juurde karfilzomiib.

Müeloomtõve ravis on avaldatud uuring, kus bortezomiibi resistentsuse korral on ravisse lisatud juurde panobionstat ja see kombinatsioon andis kliinilise kasu (Richardson P et al, Blood, October 3, 2013). Seega ei saa lõplikult välistada, et lenalidomiidi resistentsuse korral teise toimetehhanismiga ravimi lisamine ei tooks kliinilist kasu.

Edward Laane, MD, PhD  
Research Scholar, Myeloma program  
Dana-Farber Cancer Institute / HMS  
Boston, MA