Eesti Müeloomiliidu kommentaarid müeloomtõvega seotud taotluste eksperthinnangute kohta. Edastatud dr. E. Laane poolt Eesti haigekassale 10. augustil 2015.

Taotlus 929 MPV vs MPT

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Taotleja tugineb VISTA uuringule, milles võrreldi bortesomiibi lisamise mõju melfalaanile ja prednisoloonile. Üldelulemus paranes bortesomiibi grupis 13,3 kuu võrra. Samas märgib taotleja ja ka meditsiinilise eksperthinnangu andja, et käesoleval hetkel on Eestis taotluses kirjeldatud patsientidel esmavaliku raviks melfalaan ja prednisoloon koos talidomiidiga, mitte melfalaan ja prednisoloon nagu VISTA uuringu võrdlusharus. Haigekassa järelepärimisele otseste võrdlusuuringute kohta vastati, et taotleja ei ole teadlik topeltpimedast randomiseeritud uuringust, kus võrreldakse MP raviskeemi kombinatsioonis omavahel talidomiidi (MPT) ja bortesomiibi (MPV). Meditsiinilise hinnangu andja tõdeb samuti, et bortesomiibi ja talidomiidi sisaldavaid skeeme omavahel uuringutes võrreldud ei ole. Seega pole ka VISTA uuring antud taotluse kontekstis otseste järelduste tegemisel bortesomiibi ja talidomiidi omavahelise võrdluse kohta iseseisvana arvestatav.

Kommentaar: VISTA uuring ei ole MPT ja MPV otsene võrdlus, kuid näitab kindlasti suunda üldelulemuse suunas, kui pikk on üldelulemus bortezomiibi lisamisel MP raviskeemi. VISTA uuringus oli selleks 56 kuud. Kui teised sõltumatud uuringud kinnitavad VISTA uuringus saadud üldelulemust, siis tuleb neid andmeid võtta väga tõsiselt ja ravitulemuste hindamisel võtta arvesse üldelulemust, mitte lühiaegset progressiooni-vaba elulemust.

Taotleja on VISTA uuringus nähtud bortesomiibi tulemusi elulemuse osas võrrelnud talidomiidi uuringute meta-analüüsi tulemustega. Selliselt tehtud kaudne võrdlus ei ole sobiv ravimite omavahelise erinevuse väljatoomiseks, kuna see eirab tõsiasja, et erinevatesse uuringutesse kaasatud patsiendid (ja seega ka baasrisk) võivad olla väga erinevad, samuti on erinev jälgimisaeg jne. Korrektsem oleks võrrelda ja statistiliselt analüüsida näiteks uuringutes nähtud šansside või riskide suhteid (vt ka PBAC hinnang punktis 2.4).

Kommentaar: ainult šansside suhtega ei saa nõustuda, sest VISTA uuringus on MP üldelulemus parem (43 kuud) kui MPT meta-analüüsil MPT üldelulemus (39 kuud). Siit võib järeldada, et talidomiidi lisamine MP ravikuuri ei pikenda üldist elulemust. Lisaks tuleb märkida, et PBAC teostas oma analüüsi, kui VISTA uuringu lõplikud tulemused ei olnud veel teada. Teise olulise lisana tuleb märkida, et NCCN panel on korrektselt välja toonud olulise fakti, et talidomiidi lisamine MP raviskeemile on andnud parema üldelulemuse ainult Prantsusmaa 2 sõsaruuringus (NCCN Multiple Myeloma 4.2015, slaid MS-15, teine lõik). Põhjamaade uuringus talidomiidi lisamine MP-le lühendas patsientide üldelulemust (negatiivne toime) 3 kuu võrra, Itaalia ja Türgi uuringutes 2 kuu võrra ja HOVON grupi

uuringus said patsiendid talidomiidiga säilitusravi, kuid statistiliselt üldelulemus ei paranenud (Tabel 1). Neid tulemusi on vaja detailsemalt analüüsida ja elulemuste erinevuste põhjused välja tuua. Võib esile tuua provokatiivse väite, et MPT parem üldelulemus MP ees on saavutatud ainult Prantsusmaa ühe uuringu põhjal, millesse kaasati heas üldseisundis ilma neerukahjustuseta patsiendid vanuses 65-75 aastat (üldelulemus 51,6 kuud), kuid järldused tehakse kõigile patsientidele, kes on vanemad kui 65 aastat, k.a. neerupuudulikkusega haigetele.

Taotleja viitab ka talidomiidi toksilisusele, kuid ei too välja, kuidas see erineb võrdluses bortesomiibiga. Taotlusele lisatud uuringutes on 3. või 4. astme kõrvaltoimete arv suurem melfalaan-prednisoonist nii talidomiidi kui bortesomiibi kasutamisel.
Kommentaar: Eesti Hematoloogide Selts on talidomiidi toksilisust mitmel korral rõhutanud. Siin võib mainida e-kirja Eesti Haigekassale septembris 2012 ja Eesti Hematoloogide Seltsi ja Eesti Haigekassa kohtumisel 16.10.2012 esitatud ettekandnet. Haigekassa on kõiki toksilisuse argumente ignoreerinud ja arvutanud teenuse 317R hinnakalkulatsiooni, et ükski patsient talidomiidi toksilisuse all ei kannata ja saavad ravi täismahus kõik planeeritud kuurid. Seda seisukohta ei toeta ei teaduskirjandus ega ka reaalne kliiniline praktika. Siinkohal tuleb uuesti esitada 2012.a kirjavahetus, kus on käsitletud talidomiidi toksilisust ja Eesti Haigekassa seisukohta, et eelistatakse üldelulemuse andmeid, mis on aastaks 2015 avaldatud. Lisamärkusena saab kirjutada, et kirjavahetuses välja toodud meta-analüüs oli Euroopa Ravimiametile üheks peamiseks argumendiks, mille põhjal sai bortezomiib näidustuse induktsioonraviks enne autoloogset siirdamist (pikendab üldist elulemust). Siit võib tõusetuda küsimus, et kas Euroopa Ravimiamet ja Eesti Haigekassa käsitlevad ühte- ja sama teaduspõhist argumenti diametraalselt erinevalt.

From: Edward Laane - PERH **Sent:** Sunday, October 21, 2012 8:37 PM **To:** Kersti Esnar; Ain Kaare (Ain.Kaare@kliinikum.ee) **Cc:** Erki Laidmäe; Hele.Everaus@kliinikum.ee **Subject:** RE: 16. oktoobri kohtumise kokkuvõte

Tere!

Tänan 16. oktoobri kokkuvõtte saatmise eest!

Eesti Hematoloogide Selts soovib teha kokkuvõttele järgmised parandused:

1) Taotlus nr 767 on fokuseeritud. See on alati olnud fokuseeritud, taotluses keskendutakse bortezomiibi kompenseerimisele noorte müeloomtõve patsientidele enne autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist.

2) Eesti Hematoloogide Selts ei nõustu meta-analüüsi väljajätmisega taotluse analüüsis. Selliselt väljendasid end koosolekul Eesti Hematoloogide Seltsi esidnajad, nii dr. Ain Kaare kui dr. Edward Laane.

3) Meta-analüüs on pädev ja võimaldab bortezomiib võrdlust talidomiidiga. Meta-analüüsi on võetud 4 III faasi randomiseeitud uuringut, mille ühes harus on esmasliini raviks bortezomiib. Kolmes uuringus on võrdlusgrupi ravis kasutatud

talidomiidi. Seega aitab meta-analüüs Eesti Haigekassat bortezomiibi ja talidomiidi võrdlusel.

4) Eesti Hematoloogide Selts juhtis kohtumisel tähelepanud Austraalia PBAC analüüsi puudustele. Kasutatud analüüsi ühes uuringus (Macro et al, 2006) kadus talidomiidi parem toime kohe peale autoloogset siirdamist VAD skeemi ees. HOVON 50 uuringus saavutati samuti ainult esialgsed paremad tulemused VAD ees lühiaegselt. Pikaaegset paremust ei suudetud näidata ja patsientide elulemus retsidiivi järgselt peale talidomiidi ravi oli oluliselt lühem kontrollgrupi elulemusest. Eesti Hematoloogide Selts peab seda väga oluliseks.

5) Eesti Hematoloogide Selts nõustub, ka koosolekul väljendati seda seisukohta, et kaugtulemuste olemasolul on need eelistatud, kuid nende puudumisel on olulised ka surrogaat-markerid. Talidomiidi ja bortezomiibi võrdlusel on olemas kaugtulemused, mis näitavad, et bortezomiib esmasliini ravina pikendab noorte müeloomihaigete üldist elulemust (HONON 65 ja meta-analüüs) ja talidomiidiga läbiviidud uuringud ei ole seda näidanud. Samuti on APEX uurignu raames läbiviidud elukvaliteedi uuring, mis näitab, et parema elulemuse korral on ka elukvaliteet parem.

6) Eelnevalt tulenevalt saab väita ainult seda, et Austraalia PBAC viis läbi "mitte-halvema" analüüsi bortezomiibi ja talidomiidi vahel, mis põhines lüihaegsetele tulemustele ja surrogaatnäitajatele. Analüüs näitaski nende esialgsete tulemuste põhjal, et bortezomiib on vähemalt sama efektiivne kui talidomiid noortel müeloomtõve haigetel esmasliini ravis. Eesti Hematoloogide Selts rõhutab veelkord, et selle otsusega tegid austraalia ametnikud tänapäevase ja efektiivsema ravi oma patsientidele kättesaadavaks.

Kokkuvõtvalt on Eesti Hematoloogide Selts seisukohal, et avaldatud kirjandus ja tõenduspõhisus on veenvalt ja robustselt näidanud, et bortezomiib on oluliselt parem kui talidomiid noorte müeloomtõve patsientide esmasliini ravis. See ei tähenda, et talidomiidil ei oleks oma rolli teise või kolmanda liini ravis. Dr. Ain Kaare tõi välja, et nn uute ravimite kasutamise järjekord on müeloomi ravis selgelt defineerimata, kuid kogu viimase kahe aasta kirjandus, avaldatud uuringud ja kliiniline ravipraktika väljaspool Eestit toetab bortezomiibi kasulikkust just müeloomi esmasliini ravis. Olemasolev teaduspõhisus näitab, et bortezomiib annab eelise kõigile riskigruppidele.

Eesti Hematoloogide Selts on esitanud oma väited taotluse nr 767 kaitseks ja olemasolevad uuringud ning kirjanduse Eesti Haigekassale ja ei pea lisaandmete esitamist enam vajalikuks.

Eesti Hematoloogise Selts eeldab, et Eesti Haigekassa hindab taotlust kõikide olemasolevate uuringute alusel erapooletult ja tõenduspõhiselt. Eesti Hematoloogide Selts loodab, et Eesti Haigekassa suudab tagada tänapäevase noorte müeloomtõve patsientide ravi.

Lugupidamisega,

Edward Laane, MD, PhD
Eesti Hematoloogide Seltsi president

Hematoloogiakeskuse juhataja
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla
J Sütiste tee 19, 134 19 Tallinn
tel 6 171 087, 539 76 332
Fax 6 172 303
e-post: edward.laane@regionaalhaigla.ee

From: Kersti Esnar [Kersti.Esnar@haigekassa.ee] **Sent:** Friday, October 19, 2012 4:42 PM **To:** Edward Laane - PERH; Ain Kaare (Ain.Kaare@kliinikum.ee) **Cc:** Erki Laidmäe **Subject:** 16. oktoobri kohtumise kokkuvõte
Tere!
Edastan teile kokkuvõtte meie 16. oktoobri kohtumisest.

Kohtumine toimus haigekassas kell 12.30-13.50.

Osalesid:
Eesti Hematoloogide Seltsist (EHS) dr. E. Laane ja dr. A. Kaare
Eesti Haigekassast (EHK) M. Mathiesen, K. Esnar, E. Laidmäe

Kohtumine keskendus EHS taotlusele nr. 767, mis esitati menetlemiseks 2010. a. Taotluse eesmärk on müeloomtõve ravikuuri piirhinna tõstmine. EHS selgitusel ei võimalda praegune piirhind müeloomtõve kaasaegset ravi. Kuigi EHS näeb puudujääke ka 2. ja 3. rea ravimite kompenseerimise osas, on hetkel peamine eesmärk võtta VAD skeemi asemel kasutusele bortesomiibi sisaldav skeem nendel patsientidel, kes taluvad kõrgdoosis keemiaravi ja kellel on planeeritud siirdamine.

E.Laane esitas ettekande, milles selgitas bortesomiibi tõendusmaterjali ja eeliseid VAD skeemi ees. EHK hinnangul tuleks bortesomiibi võrrelda ka teiste alternatiivsete ravimitega – näiteks talidomiid, mida selles kontekstis on alternatiivsena mainitud nii ESMO kui Rootsi hetkel kehtivates ravijuhistes. Pärast lühikest arutelu leiti, et kuigi tegemist on registreerimata ravimiga, on talidomiid Eesti patsientidele siiski hästi kättesaadav. EHK hinnangul on talidomiidiga võrdlemine hädavajalik, kuna nii on analoogset taotlust vaadatud ka hiljuti Austraalias ning kavandamisel on bortesomiibi võrdlemine talidomiidiga ka Inglismaal. Samuti erinevad kahe ravimi kulud märkimisväärselt. EHK hinnangul on oluline selles võrdluses säilitada fookus ainult bortesomiibi ja talidomiidi võrdlemisel siirdatavatel haigetel ja jätta arvestamata muud bortesomiibi võrdlused. Kuna käesolevalt ei ole neid alternatiive omavahel otseses uuringus võrreldud, siis tuleb kõne alla ainult kaudne võrdlus. Hetkel on kättesaadav ainult Austraalia PBAC võrdlus. Selle järeldused ei võimalda bortesomiibi talidomiidist paremaks hinnata. EHS pakkus tõendusmaterjaline peagi avaldamisele tuleva meta-analüüsi. EHK hinnangul ei ole see kohane, kuna selgus, et lisaks talidomiidile on sinna võrdlusravimitena haaratud ka muid raviskeeme. EHK hinnangul on hetkel kõige asjakohasem võrrelda uuringuid HOVON 50 ja HOVON 65. EHS soovis juhiseid taotlusega edasi minekuks. EHK hinnangul tuleb selgemalt paika panna fookus: kas soovitakse bortesomiibi kõnealustel haigetel ainult induktsiooniks või ka säilitusraviks; tõendusmaterjalina tuua välja ainult uuringud, milles bortesomiibi või talidomiidi on võrreldud ühesuguse alternatiivskeemiga (näiteks VAD); võimalusel hoiduda võrdlemast surrogaatnäitajaid (näiteks ravivastus) ja **eelistatult keskenduda üldelulemusele, elukvaliteedile ja kõrvaltoimete tõttu ravi katkestajate hulgale;** tuua taotluses välja bortesomiibi toime riskigruppide kaupa

eesmärgiga näidata, kellel võib ravimist eriti oluline kasu olla.

Lugupidamisega

Kersti Esnar
Hinnakujunduse talituse juht
6 208 334
Kersti.esnar@haigekassa.ee

Talidomiid ravi katkestajad – lõik kirjast Eesti Haigekassale 2013. aastast.
Eesti Hematoloogide Selts (EHS) on oma taotlustest lähtunud tõenduspõhisusest ja igale taotlusele on lisatud artiklid. Bortesomiibi kuuride arv 9 lähtus printsiibist, et ka talidomiid on kirjeldatud maksimaalselt ehk iga patsient saab üheksa kuuri ja lisaks veel säilitusravi.
EHS on teadlik, et bortesomiib tekitab kõrvaltoimeid ja APEX uuringus saavutatud keskmine kuuride arv 6 peegeldab reaalselt kliinilist situatsiooni ja patsientide ravi.
Talidomiidi kohta on kirjutatud järgmiselt:
MPT vs MP NMSG ehk Põhjamaade Müeloomigrupi uuringus, A. Waage at al, Blood 2010. MPT-l on märkimisväärne müeeloomivastane efekt, kuid see ei resulteeru parema elulemusega. Teisiti väljendades MPTei paranda vanadel müeloomihaigetel elulemust ja on toksiline. Uuringus oli plaanis ravida 184 patsienti MPT grupis ja 179 MP grupis. Talidomiidi lõpetas enneaegselt 79 patsienti 182st ehk ehk 43%. 175st MP patsiendist lõpetas ravi enneaegselt vaid 35 patsienti ehk 20%.
MPT vs MP GIMEMA ehk Itaalia Müeloomigrupi uuringus, A. Palumbo et al, Blood 2008. Andmed näitavad MPT aktiivusust progressiooni-vaba elulemuse suhtes, kuid ei paranda üldelulemust võrreldes MP-ga. Uuringus kaasati 167 patsienti MPT gruppi ja 164 MP gruppi. MPT grupis katkestas ravi keskmiselt 2,2 kuu jooksul 57 patsienti ehk 34,1%. 39 MPT patsienti ei lõpetanud ravi, mis oli 6 kuuri. Seega 23,3% patsientidest said ravi vähem kui 6 kuuri.
MPT vs MP HOVON ehk Hollandi-Belgia Müeloomigrupi uurignus, P. Wijermans et al, J Clin Oncol 2010. Üldelelulemus MPT 40 kuud vs 31 kuud MP, p = 0,05. 164 MPT alustanud patsiendist langes peale 3 kuuri välja 48 patsienti ehk 29%, kusjuures 18 patsiendil oli väljalangemise põhjuseks toskilisus. 116 patsiendist, kes alustasid järgnevat 5 MPT tsüklit, langes välja 42 patsienti ehk 26%, kusjuures 19 patsienti toksilisuse tõttu. Säilitusravini jõudis ainult 74 patsienti 164'st alustanust ehk 45%.
Kõik ülalkirjeldatud uuringud on sisse arvestatud MPT meta-analüüsi, kus MPT üldelulemuse paranemine tuleb eelkõige Prantsusmaa Müeloomi uurimisgrupi arvelt ja seda veel kitsamalt, noorte 65-75 aastaste patsientide arvelt, T. Fancon et al, Lancet 2007.
Kokkuvõttes ka talidomiid on toksiline ja eeltoodud kirjandusest lähtub, et säilitusravini jõuavad parima hinnangu kohaselt vaid ligi pooled talidomiidiga ravi alustanutest.

Kokkuvõttes ei ole käesoleval hetkel veenvaid materjale, mille alusel saaks hinnata bortesomiibi efektiivsemaks või ohutumaks võrrelduna talidomiidiga patsientidel, kes vajavad esmavaliku ravi, kuid kellel ei ole siirdamine planeeritud (vt ka p 2.4 teiste riikide hinnangutest).

Komementaar: Kõik hinnangud, ka teiste riikide hinnangud põhinevad lühiaegsel tulemusel, progressiooni-vabal elulemusel ja ei arvesta MPV lõplikke üldelulemuse tulemusi. Samuti põhinesid kõik need hinnangud ühel (VISTA) uuringul, kuid käesolevaks hetkeks on lisandunud 2 uut uuringut, mis kinnitavad VISTA uuringu tulemusi – MPV esmasrea raviga on võimalik saavutada üldelulemus 56 kuud – 5 aastat (Tabel 2).

PBAC (Austraalia)3 on hinnanud bortesomiibi kõnealusel näidustusel viimati 2010. a. ja taotluse tagasi lükanud. Austraalias esitatud taotluses võrreldi VISTA uuringust saadud tulemusi kaudsel meetodil 5 erineva talidomiidi uuringuga, mis olid läbi viidud sarnastel patsientidel (Hulin 2009, Palumbo 2008, Wijermans 2008, Facon 2007, Gulbrandsen 2008). Kokkuvõttes järeldas PBAC, et erinevad võrdlused, mida nende uuringute baasil saab teha ei võimalda kokkuvõttes kinnitada taotleja väidet, et bortesomiib on talidomiidist efektiivsem. Kõrvaltoimete osas märgiti, et need on kahel ravimil kvalitatiivselt erinevad, kuid ei leitud, et bortesomiibi ohutus ületaks talidomiidi oma.
Kommentaar: PBAC teostas oma analüüsi 2010 aastal, kuid VISTA uuringu lõplikud üldelulemuse andmed publitseeriti 2013 aastal. Seega 2015 aastal ei ole PBAC analüüs, mis põhineb lühiaegselt euluemusel (progressiooni-vaba elulemus) enam pädev, sest on teada pikaaegse elulemuse (üldeleulemuse andmed). Täpselt samamoodi on Šotimaa (SMC) 2009.a ja UK (NICE) 2011.a nalüüsid vananenud, kuna analüüsi teostamise ajal oli teada ainult MPT üldelulemuse andmed ja ei olnud teada MPV üldelulemuse andmed.

Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut4 on hinnanud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust 2014. a. Valminud raportis soovitatakse siirdamiseks mittesobivate patsientide induktsioonil esmavalikuna kasutada MPT- skeemi, mille järel kasutataks retsidiivi korral bortesomiibi sisaldavat skeemi. Praegune müeloomtõve ravi rahastus on soovitusega kooskõlas.
Kommentaar: Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudi raport põhineb samuti lühiaegsel (progressiooni-vaba elulemusel) ja ei võta arvesse kaugtulemusi (üldist elulemust).

2015. aastal uusi arvesse võetavaid kliinilisi tõendusmaterjale antud taotluse toetamiseks esitatud ei ole. Eesti müeloomiliit viitab oma e-kirjas haigekassale (07. aprill 2015) erinevatele kaudsetele võrdlustele, mis müeloomiliidu hinnangul näitavad bortesomiibi sisaldava induktsioonravi eeliseid praegu rahastatava MPT induktsioonraviga võrreldes. Kõik esitatavad võrdlused kannatavad tüüpiliste kaudsete võrdluste puuduste all. Jätkuvalt ei ole võimalik teha kaugeleulatuvaid järeldusi elulemuse erinevuste kohta (MPT vs MPB), mis pärinevad erinevatest uuringutest, milles tavaliselt võrdlusraviks kummagi puhul on olnud MP raviskeem. Korrektsem oleks kaudses võrdluses nn time to event tüüpi tulemusnäitajate korral (näiteks PFS, OS) omavahel võrrelda tulemusnäitajate saavutamise riskisuhteid (Hazard ratio). Selline analüüs täpselt taotlust puudutavas küsimuses on läbi viidud PBAC poolt Austraalias. Järeldatud on, et esitatud kliiniliste uuringute andmestik ei toeta seisukohta, et bortesomiib

oleks efektiivsem talidomiidist induktsioonravis ning bortesomiibi kõrgem hind talidomiidi ees ei ole põhjendatud5.
NCCN ja ESMO ravijuhiste seisukohtades muutusi ei ole toimunud. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.
Kommentaar: 2015 on Eesti Haigekassa saanud teadlikuks 2 sõltumatust III faasi uuringust, mis kinnitavad VISTA uuringu üldelulemuse andmeid (Tabel 2). Neid on vaja täpsemalt lahti kirjutada. Viide PBAC analüüsile ei ole korrektne, sest PBAC analüüs põhines lühiaegsel tulemusel, progressiooni-vaba elulemusel. Kindalsti tuleb siinjuures ära märkida ja hinnangus välja tuua, et Austraalia (PBAC) patsientidele on MPV aastal 2015 esmasravis kompenseeritav. Eesti Hematoloogide Selts ei lähtu müeloomi ravimisel ESMO ravijuhistest. NCCN ravijuhis on NCCN multiipelse müeloomi paneeli juhi prof. K. Andersoni sõnul juhis ravi kättesaadavuse tagamiseks, mitte müeloomi ravi juhendamiseks. NCCN ravijuhise järgi ei ole võimalik vastata küsimusele, kas MPV on efektiivsem kui MPT, ei ole võimalik hinnata kulu-efektiivsust. NCCN ravijuhise järgi on võimalik vaid öelda, et nii MPT kui MPV on efektiivsemad kui MP ja rohkem sellest teaduspõhiseid argumente ei ole võimalik tuletada. Lisaks on Eesti Haigekassale edastatud Rootsi ja Hollandi viimased müeloomi ravijuhised, milles MPV on eelistatud MPT ees. Tatoluse 767 (bortezomiib esmasrea ravis enne autoloogset siirdamist) Eesti Haigekassa hinnangus on kirjas, et Rootsi ja Hollandi ravijuhist ei võeta arvesse. Siikohal palun lisaselgitust, millest tuleneb, et ravijuhiseid võetakse arvesse valikuliselt.

Esitame alljärgnevalt uue kulukalkulatsiooni arvestades haigekassale teadolevat talidomiidi hinda alates 2016. aastast: Taotleja hinnangul vajaks ravi keskmiselt 27 patsienti aastas. Taotletava VMP skeemi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega 27 x 43 555 € e. 1 175 985 €. Alternatiivse MPT150 skeemi korral oleks vastav kulu 27 x 15 712 € e. 424 224 €. Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele seega 1 175 985 € - 424 224 € e. 751 761 €.
Kommentaar: talidomiidi hinnatõus on korrektselt sisse arvestatud. Bortezomiibi geneerikut on plaanis hakata Eestis turustama käesoleva aasta IV kvartalist, mis peaks bortezomiibi hinda langetama vähemalt 30% ja kui lisada mg põhine bortezomiibi hind, siis kuuri hind langeb veelgi. Lisana peaks arvestama, et vanematel, eriti üle 75.a vanustel patsientidel on soovitatud manustada bortezomiibi kord nädalas. Kõiki neid asjaolusid arvesse võttes ei saa nõustuda, et MPV on 2,8 korda kallim kui MPT. Lisaks elavad MPV esmasravi korral patsiendid vähemalt 1 aasta kauem, Kui arvestada bortezomiibi hind geneeriliseks, siis ravi maksumus ei ole mitte 1 175 985 eurot, vaid 1 175 985 x 0,7 = 823 190 eurot ja kui lisada veel mg põhine kokkuhoid, siis 823 190 x 0,8 (?, võimalik, et veelgi odavam) = 658 552 eurot.

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta. Taotletava teenuse (MPB) korral ei ole veenvalt tõestatud paremust ei üldelulemuse ega talutavuse osas võrreldes hetkel rahastatava alternatiivse teenusega (MPT). Taotletav teenus on ca 2,8 korda alternatiivist kulukam. Kuivõrd samaväärne ravi on hetkel kättesaadav, jääb ka vajadus uue teenuse järele ebaselgeks.

Kommentaar: Lähtudes tõenduspõhisest meditsiinist ei ole võmalik väita, et nii MPT kui MPV esmasravi korral on patsientide üldelulemus võrdne (Tabel 1 ja Tabel 2). Bortezomiibi lisamine esmasliini ravisse pikendab patsientide üldelulemust vähemalt 1 -1,5 aasta võrra võrreldes talidomiidiga. NCCN ravijuhises on välja toodud kahtlus, kas üldse MPT pikendab üldelulemust, sest üldelulemuse pikenemist on näidanud ainult üks uurimisgrupp (Prantusmaa uurimisgrupp ja nendes uuringutes on eemaldatud kõik neerupuudulikkusega patsiendid) ja neli uurimisgruppi ei ole suutnud talidomiidiga üldelulemuse pikenemist näidata. Konkreetseid üldelulemuse tulemusi hinnates, on talidomiidiga saadud negatiivne tulemus, üldelulemus on lühem 2-3 kuud MP grupist. Samuti ei saa nõustuda esitatud analüüsi põhjal, et MPV ravi osutub 2,8 korda kallimaks kui MPT. Täpsemad uuringute tulemused on esitatud Tabelis 1 (MP + talidomiid) ja Tabelis 2 (MP + bortezomiib).

Tabel 1.

Uuring	MP PFS/EFS (kuud)	MPT PFS/EFS (kuud)	Statistiline olulisus	MP OS (kuud)	MPT OS (kuud	Statistiline olulisus
GIMEMA (Itaalia)	14.5	21.8	Jah, p = 0.004	47.6	45.0	Ei, p = 0.79
HOVON	9	13	Jah, p < 0.001	31	40	Ei/Piiripealne, p = 0.05
IFM-1	17.8	27.5	Jah, p < 0.0001	33.2	51.6	Jah, p = 0.0006
IFM-2 (Prantsusmaa)	18.5	24.1	Jah, p = 0.001	29	44	Jah, p = 0.028
NMSG (Põhjamaad)	14	15	Ei	32	29	Ei, p = 0.16
TMSG (Türgi)	14	21.0	Ei, p = 0.342	28.0	26.0	Ei, p = 0.655

Kommentaarid Tabel 1 kohta:
HOVON uuringus said MPT grupi patsiendid talidomiidiga säilitusravi ja MP grupi patsiendid ei saanud säilitusravi– sellele vaatamata ei saavutatud üldelulemuse statistilist parenemist.
IFM-1 uuring on teistest erinev, sest selles uuringus oli vanusepiiriks 75 aastat ja nad olid ka autoloogse transplantatsiooni kandidaadid. Oluliselt parem üldelulemus võrreldes teiste uurimisgruppide tulemustega on osaliselt seletatav eaga, mida nooremad on patsiendid, seda tõenäosem on pikem elulemus.
Kokkuvõttes oli nii Itaalia (GIMEMA), Põhjamaade (NMSG) ja Türgi (TMSG) uuringutes üldelulemus 2-3 pikem MP grupis kui MPT grupis.
Nende uuringute põhjal kokku arvutatud (meta-analüüs) progressiooni-vaba elulemus oli parem MPT grupis 20,3 kuud kui MP grupis 14,9 kuud, p = 0,026, HR ehk šansside suhe 0.68 (0,56-0,81). Üldelumuse paremust šansside suhtega ei saadud, saadi vaid trend parema üldelulemuse poole HR 0.82 (0.66-1.03). Kuudes oli üldeleumus MPT grupis pikem

(Prantsusmaa IFM uuringute arvelt) 39,3 kuud võrreldes 32,7 kuuga MP grupis (p = 0,004). Objektiivsuse huvides on õigem eemaldada analüüsist IFM-1 uuringu patsiendid, sest see uuring ei peegelda reaalses kliinilises praktikas vanemaid patsiente, kes ei ole transplantasiooni kandidaadid ja kellele lõpp-kokkuvõttes järeldused tehakse.
NCCN ravijuhis kahtleb, et MPT annab parema üldelulemuse võrreldes MP-ga, sest paremat üldelulemust on näidanud ainult ühe uurimisgrupi (Prantsusmaa) uuringud ja üldelulemuse analüüsis on saavutatud ainult trend parema üldelulemuse poole.
Arvestades, et Eesti Haigekassa on korduvalt viidanud NCCN juhisele, siis on korrektne, kui MPT ja MP võrdluses lisatakse NCCN arvamus üldelulemuse kohta (NCCN, Multiple Myeloma 4.2015, slaid MS-15).
Üldise trendina on näha, et talidomiidi lisamisel paraneb lühiaegne ravitulemus (progressiooni-vaba elulemus), kuid ei pikene või lüheneb lõplik ravitulemus (üldine elulemus). See on selgitatav toksilisusega või talidomiid tekitab resistentseid kloone või mõlema asjaoluga.

Tabel 2.

Uuring	MP/VTP PFS/EFS (kuud)	MPV PFS/EFS (kuud)	Statistiline olulisus	MP/VTP OS (kuud)	MPV OS (kuud	Statistiline olulisus
VISTA	16.6 (MP)	24.0	Jah, p < 0.001	43.1 (MP)	56.4	Jah, p < 0.001
GEM2005	23 (VTP)	32	Ei, p = 0.09	43 (VTP)	63	Jah, p = 0.01
Palumbo 2014		24.8			51% 5.a möödudes	

GEM2005 uuringus said patsiendid säilitusravi kas bortezomiibi-talidomiidi või bortezomiibi-prendisolooniga.

Kokkuvõttes tuleb tõenduspõhisest meditsiinist lähtuvalt võtta kulu-tõhususe arvutamisel alusek üldelulemuse andmed, mis on talidmoodi grupis 26 kuud, 29 kuud, 40, kuud, 44 kuud, 45 kuud ja bortezomiibi grupis 56,4 – 63 kuud. Bortezomiibi hind tuleks kalkuleerida geneerilise bortezomiibi hinna alusel.

Juhul, kui võtta aluseks Eesti Haigekassa arvutused, siis juba nende põhjal osutub MPV kulutõhusamaks, kui bortezomiib hinna aluseks võtta geneeriku hind või originaali ravimtootja pakkumine. Kokkuvõttes muutub bortezomiib vähemalt 30% odavamaks.
2015 aastal enam ei soovitata vanematel patsientidel manustada bortezomiibi 2 korda nädalas, soovituseks on 1 kord nädalas. Siiski, kui võtta kulutõhususe arvutusse bortezomiibi manustamine 2 korda nädalas saab järgmise tulemuse:

1) **MPV 27 patsiendi ravi maskumus 1 175 985 x 0,7 = 823 189, 5 eurot**
2) **Vahem MPT-ga: 823 189,5 – 424 224 = 398 965,5 eurot**
3) **Lisakulu 1 patsiendi kohta: 398 965,5/27 = 14 776,5 eurot.**

4) **Võttes väga rangelt elulemue vaheks 7 kuud, siis 12 kuu peale arvutatuna on lisakulu 25 331 eurot, mis jääb 1-3 SKT sisse ja on seega kulutõhus**
5) **Uuringute andmed näitavad siiski vähemalt 1 aasta vahet üldelulemuses, patsiendid elavad MPV esmasraviga vähemalt 1 aasta kauem, kui MPT esmasraviga.**

Esmasravi tähtust rõhutab VISTA uuring, kus patsientidel, kes said esmasrea ravis MP-d ja teise liini ravina MPV-d, üldelulemus lühemaks nendest patsientidest, kes said esmasliini ravis MPV-d.

Taotlus 934 bortezomiibi säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist

Eesti hematoloogide selts (EHS) taotleb bortesomiibi kasutamist säilitusravis müeloomi või plasmotsütoomi patsientidel, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. Taotleja väitel on bortesomiibil ka vastav näidustus, kuid hindamise hetkel bortesomiibil säilitusravi näidustus puudus. Taotleja sõnutsi käesoleval hetkel siirdatud patsientidel säilitusravi ei tehta. Haigekassa (EHK) poolt on tagatud rahastus säilitusraviks (sõltumata siirdamisest) talidomiidiga.
Kommentaar: Säilitusravi kompenseerime sõltumata siirdamisest on arusaamatu, kui seda reaalses kliinilises praktikas ei teostata. Siinkohal on vajalik teada vastust küsimusele, et kas siirdatavatel patsientidel hüpoteetiline talidomiidi säilitusravi on kompenseeritud seetõttu, et see tõstab lõppkokkuvõttes talidomiidi kuuride arvu teenuses 317R ja kunstlikult suurendab talidomiidi kuuride suhtearvu talidomiidi kasuks ja see omakorda langetab teenuse hinda ebaõiglaselt, sest reaalne teenus ilma odavama talidomiidi säilitusravita osutub kallimaks.

Taotlus põhineb ühel uuringul (HOVON 65), milles võrreldi omavahel müeloomiga patsiente (n=827), kellel oli plaanitud teostada autoloogne siirdamine. Ühes grupis said haiged induktsioonravis vinkristiini, doksorubitsiini ja deksametasooni (VAD skeem) ja teises grupis induktsioonravis bortesomiibi koos doksorubitsiini ja deksametasooniga (PAD skeem). Järgnes kõrgdoosis keemiravi melfalaaniga ning siirdamine. Pärast seda hakkas esimene grupp haigeid saama säilitusravis talidomiidi ning teine grupp bortesomiibi. Säilitusravi kestis mõlemas grupis 2 aastat.
Progressioonivaba elulemus bortesomiibi grupis oli 35 kuud ja talidomiidi grupis 28 kuud (p=0,002). Üldelulemuse mediaan ei olnud 66 kuu järel määratav. 5 aasta elulemus oli 55% VAD grupis ja 61% PAD grupis – primaaranalüüsi kohaselt HR=0.81 (95% CI, 0,63 kuni 1,05; p=0,11. Pärast multivariantset analüüsi saavutati piiripealne statistiline erinevus (HR, 0.77; 95% CI, 0,60 kuni 1,00; p=0,049). Viidatud uuringu andmetel on säilitusravi tulemuslikkust iseseisvalt raske hinnata, kuna induktsioonravi oli grupiti oluliselt erinev. Talidomiid säilitusravi saajatel kasutati induktsioonravis VAD skeemi, mida peetakse tagasihoidlikumate efektiivsusnäitajatega skeemiks. Ka uuringus saavutati ravivastus vähematel haigetel VAD grupis.
Kui vaadelda ravivastuse paranemist ainult säilitusravi ajal, siis VAD grupis paranes see 24%-l haigetest ja PAD grupis 23%-l haigetest e. võrdses ulatuses.
Säilitusravi ajal katkestas ravi toksilisuse tõttu enam patsiente talidomiidi grupis võrrelduna bortesomiibiga (30% vs 11%, p<0,001). Samas kokkuvõttes langes

toksilisuse tõttu uuringust välja sarnane hulk patsiente (26,3% VAD grupist ja 24,4% PAD grupist).
Meditsiinilise hinnangu andja tõdeb, et vajadus säilitusravi järele on olemas, sest on mõistlik eeldada, et üldine elulemus seeläbi paraneb. Kasutada võib kõiki kolme alternatiivi vastavalt kohalikele võimalustele (vrd nt NCCN 2013. juhend).
Kommentaar: Elulemuse hindamisel hinnatakse kõige olulisemaks näitajaks ehk primaarseks näitajaks multivariantset analüüsi, kuhu on sisse arvestatud nn segavad faktorid, mis võivad erinevates ravigruppides mõnevõrra erineda; teisti väljendades on multivariantse analüüsi korral need erinevused viidud võimalikult miinimumini. Üldelulemuse paranemisel ei saa eitada säilitusravi osa.

Ülevaade olulisematest ravijuhistest:
ESMO (European Society for Medical Oncology) juhised1 aastast 2013 ei soovita säilitusravi vanematele patsientidele. Siirdatud patsientide säilitusraviks soovitatakse kasutada talidomiidi või lenalidomiidi, mille puhul on siiski tõestamata üldelulemust parandav toime.
NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v. 2.2014) juhised2 soovitavad säilitusravis võrdse eelistusena kasutada kõiki kolme uut ravimit (bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid).
Kommentaar: ESMO ravijuhised ei ole Eesti Hematoloogide Seltsile eeskujuks. Müeloomi ravi põhimõtted on aastaks 2015 teinud läbi olulised põhimõttelised muudatused. Vanematel patsientidel soovitatakse säilitusravi kõigil patsientidel, kes seda taluvad. Noorematel patsientidel, kes taluvad siirdamist on soovitatav peale siirdmist säilitusravi või konsolideeriv ravi. NCCN ravijuhis toob välja, et talidomiidiga kaasnevad toksilisuse probleemid ja enne ravi alustamist talidomiidiga, tuleb ravi kõiki aspekte põhjalikult patsiendiga arutada ning otsustada individuaalselt. USA-s kasutatakse säilitusravis valdavalt lenalidomiidi.

pCODR (Kanada)4 – bortesomiibi hinnati 2013. aastal ja otsustati mitte toetada selle kasutamist säilitusravis. Põhjendusena toodi esile, et hetkel olemasoleva tõendusmaterjali alusel on bortesomiibi täiendav kliiniline kasu ja kulutõhusus standardraviga (jälgimine või talidomiid või lenalidomiid) võrreldes ebaselge. Kanada hindajad baseerusid mh ka samadele tõendusmaterjalidele, mis on käesoleva taotlusega esitatud.
Kommentaar: Siin on vajalik lisateave, kas Kanadas kasutatakse säilitusravi ja kui kasutatakse, siis kas selleks on talidomiid või lenalidomiid.

Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut5 on hinnanud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust 2014. a. Valminud raportis järeldatakse, et säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga suurendanud üldise elulemuse määra 8–27% võrra. Raporti koostajad ei tee soovitusi säilitusravi praeguse rahastuse muutmiseks.
Kommentaar: Siin on vajalik täpsustus, kas elulemuse määrr 8-27% suurenes talidomiidiga või lenalidomiidiga. Millistes uuringutes elulemuse määr suurenes ja mitmes uuringus elulemuse määr ei suurenenud.

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku 715 000 € võrreldes talidomiidiga.
Kommentaar: bortezomiibi hind vajab ümberarvutamist vastavalt taotluse 929 kommentaarides toodud argumentidele.

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt 29 korda talidomiidist kulukam.
Kommentaar: Talidomiidi säilitusravi peale autoloogset siirdamist Eestis rutiinselt ei kasutata, jääb arusaamatuks, miks võrreldakse bortezomiibi säilitusravi ainult talidomiidiga ja ei võeta arvesse lenalidomiidi säilitusravi kui alternatiivi bortezomiibi säilitusravile. Vastavad uuringud lenalidomiidi säilitusraviga on lisatud taotlusesse. Talidomiidi säilitusravi on näidanud elulemuse pikenemist sisuliselt ainult 1 uuringus, kusjuures peab arvestama, et selles 10 aasta vanuses uuringus oli talidomiid ainus uus ravim ja patsiendid said seda emsakordselt säilitusravina, kontrollgrupis puudus ravi, ehk uut ravimit ei saadud. Hinnangus ei ole kirjeldatud uuringut, kus talidomiidi säilitusravi üldelulemust ei parandanud, vaid hoopis halvendas patsientide elukvaliteeti. Palun see uuring hinnangusse lisada ja argumenteerida. Siin tõusetub tahtmatult küsimus, et kas eesti hematoloogid peavad olema sunnitud kasutama toksilist, elukvaliteeti halvendavat ravi, mis ei paranda üldelulemust.

2015. aasta täiendused:
2015. aastal uusi kliinilisi tõendusmaterjale antud taotluse toetamiseks esitatud ei ole. Samuti puudub ka 2015. aasta hinnangu andmise hetkel bortesomiibiil säilitusravi näidustus. NCCN ja ESMO ravijuhiste seisukohtades muutusi ei ole toimunud. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.
Kommentaar: Talidomiidil puudub samuti säilitusravi näidustus. See tuleb taotluse hinnangus selgelt välja tuua. USA-s kasutatakse säilitusravis rutiinselt lenalidomiidi. NCCN juhis ei anna hinnangut, kumb säilitusravi on kulu-efektiivsem, kas bortezomiib või talidomiid või lenalidomiid. NCCN multiipelse müeloomi paneeli juhi prof. K. Andersoni sõnade kohaselt ei ole NCCN juhis kasutatav kulu-tõhususe hindamiseks ega anna ka soovitusi, kuidas konkreetselt müeloomi ravida. Varasemaid tõenduspõhiseid materjale ei ole Eesti Haigekassa korrektselt hinnanud ega analüüsinud.

2,34mg kasutamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.
Vastavalt tuleb ümber arvestada ka lisakulu:
Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti x 26 süstet aastas x 2,34mg* x 357,95€/mg e. 740 441 €.
Alternatiivse talidomiidi korral oleks vastav kulu 34 x 365 päeva x 50mg x 0,2771 €/mg e. 171 941 €.
Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu 740 441/171 941 e. 4,3 korda suurem.
Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega 740 441 € - 171 941 € e. 568 500 €.

Kommentaar: Kalkulatsioonil jääb arusaamatuks patsientide arv. 2012 aastal toimunud koosolekul tegi Eesti Hematoloogide Selts ettepaneku, et bortezomiibi säilitusravi võiksid saada ainult need patsiendid, kes ei ole saavutanud autoloogse siirdamise järgselt väga head osalist remissiooni. Eesti Haigekassale on esitatud Põhjamaade Müeloomi Uurimisgrupi (NMSG) uuring, kus osalesid ka Eesti patsiendid bortezomiibi konsolideerivast ravist peale autoloogset siirdamist. Uuring näitas, et bortezomiib andis kliinilise kasu, pikema progressiooni-vaba elulemuse nendel haigetel, kes ei saavutanud siirdamisega vähemalt väga head osalist remissiooni.
Hinnakalkulatsiooni tuleks teha geneerilise bortezomiibi hinnaga. Arvesse tuleb veel võtta asjaolu, et talidomiid ei pikenda autoloogse siirdamise järgselt patsientidel üldist elulemust ja halvendab elukvaliteeti. Millise tõenduspõhise meditsiini tunnuse alusel maksab Eesti Haigekassa 171 941 eurot? Alternatiivina peaks arvestama ka lenalidomiidi säilitusravi hinna.

Teenuse alternatiivid
Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita
Kommentaar: 2015. aastal on kindlasti pädevaks alternatiiviks lenalidomiid. Viidates NCCN juhisele – Lenalidomiid on USA-s valdav ravim, millega viiakse läbi säilitusravi.

Üldised kommentaarid uuringutele, mida ei ole detailselt kirjeldatud Eesti Haigekassa hinnangus, kuid on kajastatud TÜ raportis kasutatud meta-analüüsides. Nendes meta-analüüsides on kajastatud 6 peamist uuringut. Meta-analüüside peamiseks puuduseks on, et need võtavad kokku nii autoloogse siirdamise järgse säilitusravi kui ka säilitusravi ilma autoloogse siirdamiseta, ehk on kokku pandud kaks täiesti erinevat patsientide gruppi (Kagoya , 2012) ja kokku on pandud ka talidomiid ning lenalidomiid (Ye, 2013), mis ei võimalda teha objektiivseid järeldusi talidomiidi säilituravi efektiivsuse kohta peale autoloogset siirdamist.

1) Attal, 2006 – Üldelulemuse paranemine - Jah, kuid statistiliste võtetega. VAD induktsioon, talidomiid säilitus võrreldes jälgimise ja võrreldes jälgimise ja pamidronaadiga. Uuringus oli kolm haru, kõige nõrgem 4.a üldelulemus pamidronaadi grupis 74%, jälgimise grupis 77% ja talidomiidi ning pamidronaadi grupis 87%. Uuringu analüüsis ei näidatud jälgimise ja talidomiidi koos pamidronaadiga grupi omavahelise elulemuse erinevust (väga võimalik, et see ei olnud statistiliselt erinev). Näidati pamidronaadi ja talidomiidi ning pamidronaadi grupi vahelist erinevust. Järgnevas analüüsis jälgimise grupp liideti pamidronaadi grupiga ning võrreldi selle liitgrupi elulemust talidomiidi koos pamidronaadi grupiga. Sellega saadi analüüsis liitgrupi 4.a elulemuseks vähem, kui jälgimise grupi 77%. Statistilise mänguna võib veel läbi arvutada elulemuse jälgimise grupis võrreldes talidomiidi koos pamidronaadiga, millele on liidetud pamidronaadi grupp, ehk kas elulemus on erinev jälgimise grupis võrreldes pamidronaadi ± talidomiidi grupiga.

2) Barlogie, 2006 – Üldeleulemuse paranemine - Ei
Uuringu kokkuvõte: When incorporated into high-dose therapy for myeloma, thalidomide increased the frequency of complete responses and extended event-free survival at the expense of added adverse effects without improving

overall survival – talidomiid ei pikenda üldist elulemust ja suurendab kõrvaltoimeid

3) Spencer, 2009 – Üldelumuse paranemine – Jah (puudub kinnitav uuring)
Induktsioonraviks VAD või VAD saranane keemia. Uuringusse võeti patsiendid aastatel 2002-2005. Talidomiid manustati koos prednisoloonigа ja oli esimene nn uus ravim patsientide ravis. Seega võrreldi uut ravimit jälgimisega, mis ei ole kooskõlas Eesti 2015. aasta müeloomi raviga, kus patsiendid saavad uut ravimit juba induktsioonravis. Võimalik, et selles uuringus parandas üldelulemust vaid prednisoloon. Kindlasti ei saa teha järeldusi ainult taliomiidi kohta. Teine uuring talidomiidi ja prednisolooni säilitusraviga ei pikendanud üldist elulemust (Stewart, 2013).

4) Ludwig, 2010 – Üldelulemuse paranemine - Ei
Ei ole taotluse menetlemisel asjakohane, sest uuring hõlmas vanemaid patsiente, kellel ei teostatud autoloogset siirdamist. Siiski talidomiidi säilitusravi ei pikendanud üldist elulemust ja suurendas kõrvaltoimeid (Uuringu kokkuvõte: Thalidomide plus interferon maintenance therapy increased progression-free survival but not overall survival and was associated with slightly more toxicity than maintenance with interferon alone).

5) Morgan 2012 – Üldelulemuse paranemine – Ei
Uuringu kokkuvõte: Thalidomide maintenance has the potential to modulate residual multiple myeloma (MM) after an initial response. This trial compared the effect of thalidomide maintenance and no maintenance on progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) in MM patients. After intensive or nonintensive induction therapy, 820 newly diagnosed MM patients were randomized to open-label thalidomide maintenance until progression, or no maintenance. Interphase FISH (iFISH) analysis was performed at study entry. Median PFS was significantly longer with thalidomide maintenance (log-rank P < .001). Median OS was similar between regimens (log-rank P = .40) – talidomiidi säilitusravi parandas progressiooni-vaba elulemust, kuid ei parandanud üldist elulemust.

6) Stewart, 2013 – Üldelulemus paranemine –Ei, halvem elukvaliteet talidomiidi säilitusraviga.
Uuringu kokkuvõte: Those allocated to thalidomide-prednisone reported worse HRQoL with respect to cognitive function, dyspnea, constipation, thirst, leg swelling, numbness, dry mouth, and balance problems. We conclude that maintenance therapy with thalidomide-prednisone after autologous stem cell transplantation improves the duration of disease control, but is associated with worsening of patient-reported HRQoL and no detectable OS benefit – talidomiid ei paranda üldist elulemust ja halvendab elukvaliteeti. Talidomiidiga halveneb kognitiivne funktsioon, hingamisraskus, kõhukinnisus, janutunne, jalgade paistetus, tundetus, suukuivus ja tasakaal.

Ettepanek: taotluse rahuldamata jätmisel arvutada teenuse 317R hinnast maha autoloogse siirdamise järgsed arvutuslikud talidomiidi kuurid.

Taotlus 1099 Carfilzomib

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;
Ravimi ühe viaali maksumus on taotluse andmetel 1360 eurot. Kui lisada hulgimüügi juurdehindlus ja käibemaks, siis kujuneb viaali hinnaks haiglaapteegis 1 489 €. Taotleja ei ole välja toonud viaali suurust. Arvestame hindamisel, et viaali suurus on sama, mis USA-s e 60 mg.
Patsiendid, kes on varem saanud ravi vähemalt kahe ravimiga (sh bortesomiib ja lenalidomiid/talidomiid).
USA müügiloa andmetel on ühe ravitsükli pikkuseks 28 päeva. Ravimit manustatakse tsükli jooksul kokku 6-l päeval. Algannus on 20 mg/m2 e. keskmise patsiendi korral (kehapindala 1,8 m2) 36 mg. Kui algannus on talutav, siis võib annust tõsta 27 mg/m2 e. keskmise patsiendi korral 48,6 mg-ni manustamiskorra kohta.
FDA andmetel on viaal ühekordseks kasutamiseks. Seega kulub ühel manustamiskorral alati terve viaal e. 60 mg ravimit.
Ühe tsükli maksumus on seega 6 x 1 489 € e 8 934 €. Taotlusele lisatud uuringu andmetel (Siegel et al., 2012) oli keskmine ravi kestus karfilsomiibiga 3,0 kuud. Seega on keskmise patsiendi ravi maksumuseks 3 x 8 934 € e. 26 802 €.
Premedikatsiooniks manustatakse esimese tsükli jooksul igal manustamiskorral intravenoosselt või suukaudu 4mg deksametasooni. Hiljem premedikatsioon vajadusel.
Kommentaar: Vastav näidustus on antud FDA poolt 20. juulil 2012, see on 3 aastat tagasi. See asjaolu peaks olema põhjenudses ära toodud.

Patsiendid, kes on varem saanud ravi vähemalt kahe ravimiga (sh bortesomiib ja lenalidomiid/talidomiid).
USA müügiluba sellist näidustust ei kajasta. Taotleja hinnangul toetab sellist näidustust ASPIRE uuring (Stewart et al., 2014), millesse kaasati patsiendid, kes olid varasemalt saanud ravi 1-3 ravimiga ja kelle haigus oli sellele vaatamata progresseerunud. Uuringu täistekstist selgub, et keskmiselt olid uuringusse kaasatud patsiendid varasemalt saanud ravi 2,0 ravireas.
ASPIRE uuringus kasutati karfilsomiibi esimese 12 tsükli jooksul sarnaselt ülalkirjeldatud näidustusele. Tsüklite 13-18 jooksul kasutati ravimit 4-l päeval tsüklis kuue asemel. Paralleelselt kasutasid patsiendid lisaks lenalidomiidi annuses 25 mg päevas 21-l päeval tsüklis.
Iga tsükli jooksul kasutasid patsiendid 4-l päeval ka 40 mg deksametasooni.
Esitatud ASPIRE uuringu publikatsioonist ei selgu üheselt ravi kestvus karfilsomiibiga. Uuringus oli karfilsomiibi grupis aeg järgmise ravini 17,3 kuud vs 12,1 kuud kontrollgrupis. Seega võib arvata, et enamus patsiente kasutasid karfilsomiibi kuni 18 tsükli jooksul. Seega kujuneb karfilsomiib ravi maksumuseks (12 tsüklit x 6 manustamist x 1 489 €) + (6 tsüklit x 4 manustamist x 1 489 €) e. 107 208 € + 35 736 € e kokku 142 944 €.
Kommentaar: FDA on andnud oma heakskiidu ja näidustuse carfilzomib, lenalidomiid, deksametasoon kombinatsioonile 24. juulil 2015. Siin tuleb veel eraldi välja tuua fakt, et NCCN ravijuhis on vastava skeemi välja toonud varem, kui FDA andis oma ametliku heakskiidu.

Kokkuvõte
Karfilzomiib ei oma hindamise hetkel Euroopas müügiluba. USA-s on ravimi müügiloal ravimi näidustuse osas mainitud, et karfilsomiibi võib kasutada patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe erineva ravimiga, millest üks on olnud bortesomiib ja teine mõni IMID klassi ravim (talidomiid, lenalidomiid).

Müügiluba väljastati ravivastuse andmete alusel, kliinilist kasu pole käesolevaks hetkeks veel näidatud. 2010 aastal algas 3. faasi kliiniline uuring (FOCUS1), mis kavakohaselt lõpeb 2015. a. lõpus. Uuringus võrreldakse esmakordselt karfilsomiibi elulemuskasu võrreldes parima toetusraviga. Seejärel tekib selgus ravimi lisakasu osas patsientidel, kes vajaksid ravimit 4. reas.
Karfilsomiibi lisamisel lenalidomiidile tõuseb ravi efektiivsus arvestades progressioonivaba elulemust. Mõju üldelulemusele ei ole hetkel selge. Juhul kui progressioonivaba elulemusega samas suurusjärgus pikeneks ka üldelulemus ei oleks ravimi maksumus ja selle kasutamisest tulenev lisakulu aktsepteeritavas tasakaalus.
Kommentaar:

1) **FDA on heaks kiitnud mõlemad carfilzomibi näidustused. Palun kokkuvõte selles osas korrigeerida.**
2) **Palun eemaldada lause, et carfilzomib ei ole näidanud kliinilist kasu. FDA kiitis heaks carfilzomini ilma FOCUS uuringuta ja see skeem on kajastatud ka NCCN juhises. Seega nii FDA, kui NCCN paneel on mõlemad seisukohal, et cafilzomib annab kliinilise kasu.**
3) **Ravi maksumus Carfilzomib koos lenalidomiidiga tõenäoliselt ületab Eesti võimekust ja alternatiivina peaks arutlema, ka saab selles kombinatsioonis lenalidomiidi asendada talidomiidiga.**

Taotlus 1103 – MPT bortezomiib koos bortezomiib/talidomiid säilitusraviga

Taotletav ravimikombinatsioon ei ole hetkel Euroopa ravimiameti poolt heakskiitu saanud ega kajastu bortesomiibi müügiloal.
Kommentaar: Bortezomiib omab Euroopa Ravimiameti heakskiitu esmasrea ravis. Hetkel kasutatakse Eestis enne autoloogset siirdamist VCD (bortezomiib-tsüklofosfamiid-deksametasoon) ja PAD (bortezomiib-doksorubitsiin-deksametasoon) raviskeeme, mis on ravimkombinatsioonid, millel ei ole samuti Euroopa Ravimiameti heakskiitu, kuid on kompenseeritavad ehk heaks kiidetud Eesti Haigekassa poolt.

Alternatiiviks on MPT raviskeem, millele järgneb säilitusravi talidomiidiga. Mõistlik oleks kulude kalkuleerimisel arvestada mitte hetkel kehtivat talidomiidi hinda vaid eeldatavalt aastal 2016 kehtima hakkavat talidomiidi hinda, mille kohta haigekassal on esialgne informatsioon juba olemas.
Kommentaar: Eesti Hematoloogide Selts ei ole esitanud taotlust talidomiidi säilitusraviks. Palun täpsemalt lahti kirjutada, millised uuringud kinnitavad, et talidomiidi säilitusravi pikendab üldist elulemust. Kulude kalkuleerimisel tuleb arvestada geneerilise bortezomiibi hinda.
Palun hinnangusse lisada detalisemalt talidomiidi säilitusravi uuringud, mida on siinkohal kommenteeritud taotluste 929 ja 934 juures (HOVON poolne MPT uuring ja Ludwig'i poolt läbiviidud uuring) ja välja tuua, kas talidomiidi säilitusravi pikendas üldist elulemust või mitte.

Meditsiiniline ekspert on avaldanud oma hinnangus arvamust, et „kaudse võrdluse alusel näidati VMP (e MPB) selget eelist kõikide tulemusnäitajate osas võrreldes MPT-ga, mis annab siiski kindluse, et MPV on oluliselt efektiivsem kui praegune standardravi MPT järgi". Selline hinnang on vastuolus NCCN juhistes toodud

hinnanguga, mille kohaselt „MPB skeemi eelisteks MPT ees on kiirem ja püsivam täieliku ravivastuse saavutamine, kuid üldise ja progressioonivaba elulemuse osas erinevust ei ole“.
Kommentaar: Palun NCCN juhise viide põhjendusest kustutada. Kuigi tõesti NCCN Multiple Myeloma 4.2015 on slaidil MS-17 ülaltoodud lause olemas, põhineb see kaudsel analüüsil ja on avaldatud ainult abstrakti vormis 2008. aastal. ASH 2008 abstrakt, Yeh Y, "Indirect Comparison of the Efficacy of Melphalan-Prednisone-Bortezomib Relative to Melphalan-Prednisone-Thalidomide and Melphalan-Prednisone for the First Line Treatment of Multiple Myeloma". Kuna see kaudne võrdlus avaldati 2008 aastal, kui ei olnud veel teada VISTA uuringu üldise elulemuse tulemusi, ei ole abstrakt enam asjakohane ehk tõene. Paratamatult tõusetub siin küsimus, et miks Eesti Haigekassa väidab taotlustes 929 ja 934, et kaudsed võrdlused ei võimalda hinnata raviskeemide omavahelist efektiivsust, kuid siinse taotluse juures on vananenud kaudne võrdlus oluline asjakohane argument erinevate raviskeemide omavaheliseks võrdluseks.

Isegi juhul kui eeldada, et MPB raviskeem on sama tulemuslik kliinilises praktikas kui hetkel rahastatav MPT raviskeem ei anna taotluse aluseks olev uuring (Palumbo et al., 2014) alust järeldada, et MPT skeemile bortesomiibi lisamine annaks iseenesest täiendavat elulemuskasu. See asjaolu tuleneb uuringudisainist, kus MPBT induktsioonravile järgnes pikk säilitusravi faas bortesomiibi ja talidomiidi kombinatsioonraviga, kuid võrdlusgrupp ei saanud mingisugust säilitusravi. Seega oleks informatiivsem võrdlusuuring, kus mõlemas grupis saaksid patsiendid säilitusravi.
Kommentaar: Palun ülaltoodud lõik hinnangus kustutada. Palumbo et al., uuringus ei saanud patsiendid MPT ravi. Kontrollgrupi ravi oli MPV, ehk MPV oli standardravi ja uus ravi oli MPVT – VT.

Taotletud ravimikombinatsiooni ei mainita ei bortesomiibi ega talidomiidi müügiloal.
Kommentaar: Palun ülaltooud lõik kustutada või lisada, et talidomiidi müügiloal puudub säilituravi näidustus ja bortezomiibi müügiloal puudub VCD ja PAD ravimkombinatsioon, kuigi Eesti Haigekassa neid ravimikombinatsioone rahastab.

NCCN juhises1 (v 4.2015 märts 2015) taotletud ravimikombinatsiooni mittesiirdatavate patsientide induktsioonravis ei mainita ei esmaselt soovitatavate ega teiseste valikute seas. Säilitusravi osas annab juhis võrdse eelistuse nii talidomiidile, lenalidomiidile kui bortesomiibile.
ESMO juhises2 (2013) taotletud ravimikombinatsiooni mittesiirdatavate patsientide induktsioonravis ei mainita. Säilitusravi ei soovitata süstemaatiliselt rakendada.
Kommentaar: Prof. Andersoni sõnade kohaselt kajastab järgmine NCCN müeloomi juhis MPVT-VT raviskeemi, see olevat parima ravitulemusega. Lisaks tõstetakse esile bortezomiibi säilitusravi, kuna uuring on randomiseeritud III faasi uuring. NCCN ravijuhist uuendatakse ühes aastas korduvalt, kuid Eestis on võimalik uusi raviskeeme tervishoiu teenuste loetelusse lisada vaid kord aastas. NCCN ravijuhis ei anna vastust küsimusele, missugune säilitusravi (talidomiid, lenalidomiid, bortezomiib) on kõige kulu-efektiivsem ja parim patsientidele.

ESMO ravijuhis ei ole Eesti Hematoloogide Seltsile eeskujuks. Lisaks on siin põhimõtteline vastuolu NCCN ravijuhisega, mis säilitusravi soovitab. Siin tõusetub küsimus, miks on Eesti Haigekassa kaks omavahel vastuolus olevat juhist oma hinnangus kasutanud. ESMO ravijuhis on vananenud. 2015. aastal soovitatakse Euroopas säilitusravi kõigile patsientidele, kellel ei teostata autoloogset siirdamist.

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;
Lisakulu tekib tervishoiuteenuste osas. Igal aastal alustab ravi eelduslikult 27 patsienti. Esimesel aastal on kulud induktsioonravile ja järgneval kahel aastal säilitusravile. Esimesel aastal on lisakulu 888 tuhat €, mis stabiliseerub kolmandal aastal tasemel 2,06 milj € aastas.
Kommentaar: Kulu tuleks arvestada geneerilise bortezomiibi hinnaga. Bortezomiibi süstete arv on sisse arvestatud suure liiaga (kahekordse liiaga). Uuringus muudeti bortezomiibi doosi toksilisuse tõttu, lõplik bortezombiibi manustamine toimus uuringus kord nädalas, mitte kaks korda nädalas. Palun viia bortezomiibi kulude arvutus kooskõlla vastavalt taotluses esitatud uuringule.

7. Kokkuvõte
Taotletava raviskeemi suurem efektiivsus võrreldes hetkel haigekassa poolt rahastatava raviga ei ole tõendatud. Taotletavat skeemi ei mainita NCCN ega ESMO ravijuhendites ega ole seda hinnatud ka Euroopa Ravimiameti poolt. Raviskeem on vähemalt 3,95 korda kallim hetkel rahastatavast.
Kommentaar: Euroopa Ravimiamet hindas VCD ja PAD ravimikombinatsioone ja ei kiitnud neid heaks, ometi on mõlemad raviskeemid Eesti Haigekassa poolt rahastatavad ja kliinilises praktikas kasutusel. Seega ülaltoodud argument ei saa olla negatiivse hinnangu põhjuseks. Kui NCCN juhise skeemide mainimine on peamine, siis tuleks Eesti Haigekassal kompenseerida selles juhises toodud ravimikombinatsioonid: bortezomiib-lenalidomiid-deksametasoon, carfilzomib-lenalidomiid-deksametasoon, panobinostat-bortezomiib-deksametasoon ja lenalidomiid esmasrea ravis. Eesti Haigekassa hinnang on vastuoluline, sest NCCN ravijuhis nimetab VCD ja PAD ravimikombinatsioone, mis ei ole heaks kiidetud Euroopa Ravimiameti poolt.

Eesti Haigekassal on olemas üldelulemuse andmed, mida Eesti Haigekassa peab enda saadetud kirjas Eesti Hematoloogide Seltsile 19. oktoobril 2012 kõige olulisemaks. Seetõttu tuleks hinnangus keskenduda üldelulemuse andmetele, bortezomiibi hind korrigeerida geneerilise bortezomiibi tasemele ja nende muutuste põhjal tuleks teha vastavad asjakohased ümberarvutused. Tabelis 3 on välja toodud, MPT, MPT-T, MPV, MPV-VT/VP ja MPVT-VT raviga saavutatud üldelulemuse andmed.
Talidomiid 39,3 – 40 – 49 kuud
Bortezomiib 56, 63 kuud ja enam.

Tabel 3.

Uuring	Üldelelumus (kuudes)
MPT (meta-analüüs)	39.3

MPT-T (HOVON 49)	**40**
MPT-T (HOVON 87)	**49**
Talidomiid säilitus (MP, CTD)	**38**
MPV (VISTA)	**56**
MPV-VT/VP (GEM2005)	**63**
MPVT-VT	**61% 5. aasta elulemus ehk 61% patsientidest elavad MPVT-VT raviga kauem kui 60 kuud**

Uuringute tulemused näitavad, et MPVT-VT raviga elavad patsiendid vähemalt 1, võimalik, et 2 aastat aasta kauem, kui MPT-T ravi saanud patsiendid. Keskmine elulemus ületab 5 aastat.

Palun kõiki siintoodud kommentaare totluste hindamisel arvestada ja asjakojased muutused sisse viia.

Lugupidamisega,

Edward Laane, MD, PhD
Dana-Farber Cancer Institue
Medical Oncology
The Jerome Lipper Mulitple Myeloma Center
Boston, MA