

Tervishoiu toimetised



Terviseinfo
analüüsigrupp

Hulgimüeloomi raviskeemide efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH27

Tartu Ülikool
2016

Tervishoiu toimetised

Hulgimüeloomi raviskeemide efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH27

**Tartu Ülikool
2016**

Raporti on koostanud:

Rainer Reile, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi projektijuht

Triin Võrno, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Ain Kaare, Tartu Ülikooli Kliinikumi hematoloogia ja luuüdi transplantatsiooni osakonna juhataja ja vanemarst-õppejõud hematoloogia erialal

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi analüütik

Mihkel Arrak, Tartu Ülikooli arstiteaduse eriala üliõpilane

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Piia Taremaa

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Reile R, Võrno T, Kaare A, Lutsar K, Arrak M, Kiivet R-A. Hulgimüeloomi ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.

Hulgimüeloomi ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus:

ISBN 978-9985-4-0988-6 (trükis)

ISBN 978-9985-4-0989-3 (pdf)

Tervisetehnoloogiate raportite koostamist toetas 2016. aastal Sotsiaalministeerium

Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	4
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	7
2. Metoodika	8
3. Hulgimüeloom.....	11
3.1. Hulgimüeloomi epidemioloogia ja haiguskoormus.....	12
3.2. Hulgimüeloomi ravi	14
3.3. Hulgimüeloomi ravimid ja ravimite näidustused.....	15
3.4. Hulgimüeloomi ravijuhendid	19
3.5. Hulgimüeloomi ravivõimalused ja ravikäsitlus Eestis	22
4. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus.....	26
4.1. Talidomiidi sisaldavate raviskeemide efektiivsus	26
4.2. Bortesomiibi sisaldavate raviskeemide efektiivsus.....	27
4.3. Karfilsomiib ja lenalidomiid korduva/refraktaarse hulgimüeloomi ravis....	31
4.4. Kokkuvõtte tõendusest raviskeemide efektiivsuse kohta.....	33
5. Elukvaliteet hulgimüeloomi korral	35
6. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud	39
6.1. Raviskeemide kulutõhusus ASCT näidustusega patsientidel.....	39
6.2. Raviskeemide kulutõhusus ASCT näidustuseta patsientidel	40
6.3. Raviskeemide kulutõhusus korduva/refraktaarse hulgimüeloomi raviskeemides.....	42
6.4. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest	45
7. Kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs.....	48
7.1. Bortesomiibi säilitusravi pärast ASCTd	48
7.2. VMPT+VT-raviskeem ASCT näidustuseta patsientidel	53
7.3. Karfilsomiib korduvravis	61
7.4. Kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi tulemused.....	67
8. Järeldused.....	69
Kasutatud kirjandus	72
Lisa 1. Lähteülesanne.....	79
Lisa 2. Teaduskirjanduse otsing.....	82
Lisa 3. Hulgimüeloomi raviskeemid	84
Lisa 4. Karfilsomiibi kulutõhusus – täiendav analüüs	86
Summary.....	90

Lühendid ja mõisted

AE	– ingl <i>adverse effects</i> ; (soovimatud) kõrvaltoimed
ASCT	– ingl <i>autologous stem cell transplantation</i> ; autoloogne vere- loome tüvirakkude siirdamine
BCNU	– bis-kloroetüülnitrosourea ehk karmustiin
CRR	– ingl <i>complete response rate</i> ; täieliku ravivastuse määr
CTD	– tsüklofosfamiidi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
EFS	– ingl <i>event free survival</i> ; sündmusevaba elulemus; on sarnane PFSiga, kuid võib olenevalt uuringust sisaldada sündmusena lisaks surmale tõsiseid kõrvaltoimeid; definitsioon sõltub uurimusest
EHS	– Eesti Hematoloogide Selts
HRQoL	– ingl <i>health-related quality of life</i> ; tervisega seotud elukvaliteet
ICER	– ingl <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> ; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alterna- tiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega
Kd	– karfilsomiibi ja deksametasooni kombinatsioon
KRd	– karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
LYG	– ingl <i>life years gained</i> , LYG; <i>life years saved</i> , LYS; sekkumise tulemusena ärahoitud suremuse arvelt võidetud eluaasta
MP	– melfalaani ja prednisolooni kombinatsioon
MPR	– melfalaani, prednisolooni ja lenalidomiidi kombinatsioon
MPR+R	– melfalaani, prednisolooni ja lenalidomiidi kombinatsioon koos talidomiidi säilitusraviga
MPT	– melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon
MPT+T	– melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon koos talidomiidi säilitusraviga
ORR	– ingl <i>overall response rate</i> ; üldise ravivastuse määr
OS	– ingl <i>overall survival</i> ; üldine elulemus
PAD	– bortesomiibi, adriamütsiini ja deksametasooni kombinatsioon
PFS	– ingl <i>progression-free survival</i> ; progressioonivaba elulemus; aeg ravi algusest kuni haiguse progressiooni või surmani

PRR	– ingl <i>partial response rate</i> ; osalise ravivastuse määr
QALY	– ingl <i>quality adjusted life year</i> ; kvaliteetne eluaasta; tervisetulemi mõõtühik, mis võtab arvesse nii inimese elatud eluaastad kui ka nende aastate jooksul kogetud elukvaliteedi. Aastast elukvaliteeti hinnatakse skaalal 0–1, kus 1 vastab optimaalsele tervisele ning 0 surmale
RCT	– ingl <i>randomised controlled trial</i> ; juhuslikustatud kontrollitud katse (ka randomiseeritud kontrollitud katse/uuring)
Rd	– lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
TAD	– talidomiidi, doksorubitsiini ja deksametasooni kombinatsioon
TD	– talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
TFI	– ingl <i>treatment free interval</i> ; ravivaba intervall
TTP	– ingl <i>time to disease progression</i> ; aeg haiguse progressioonini; aeg ravi algusest haiguse progressioonini, kus progressioonist tingitud surmad on tsenseeritud; kasutatakse ravi efektiivsuse kestuse hindamiseks
V	– bortesomiib (ravijuhendites vahel ka B)
VAD	– vinkristiini, doksorubitsiini ja deksametasooni kombinatsioon
VBMCP/ VBAD/B	– vinkristiin, BCNU, melfalaan, tsüklofosfamiid, prednisoloon / vinkristiin, BCNU, doksorubitsiin, deksametasoon / bortesomiib
VCD	– bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni kombinatsioon
VD	– bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioon
VMP	– bortesomiibi, melfalaani ja prednisolooni kombinatsioon
VMPT	– bortesomiibi, melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon
VMPT+VT	– bortesomiibi, melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi induktsioonravi koos bortesomiibi ja talidomiidi säilitusraviga
VTD	– bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon

Kokkuvõte

Hulgimüeloom on pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab plasmarakkude kontrollimatu paljunemine nii luuüdis kui ka mujal organismi kudedes [1]. Hulgimüeloomi peamine ravimeetod on keemiaravi, mis võimaldab saavutada remissiooni (st haigusnähtude ajutise kadumise või nõrgenemise) või haigusprotsessi aeglustumise. Remissioonid võivad kesta mõnest kuust kuni aastateni, samas on pikaajalist remissiooni võimalik saavutada vaid üksikutel haigetel. Noorematel patsientidel on kasutatav kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega, mis pikendab elulemust. Hulgimüeloomi ravis püütakse esmase raviga saavutada võimalikult hea ravivastus, mistõttu efektiivsemaid – talidomiidil, bortesomiibil ja lenalidomiidil põhinevaid – raviskeeme on soovitatav rakendada esmavalikuna.

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) on esitanud taotlused: a) bortesomiibi lisamiseks säilitusravisse patsientidele, kellel on tehtud autoloogne tüvirakkude siirdamine, b) bortesomiibi lisamiseks induktsioon- ja säilitusravisse tüvirakkude siirdamise näidustusega patsientidele, ning c) uue toimeaine karfilsomiibi kasutamiseks monoravis ja kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi bortesomiibiga või kellel ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud. Siinse raporti eesmärk on hinnata nimetatud näidustustel kasutatavate raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust ning mõju ravikindlustuse eelarvele.

Meta-analüüside [2, 3] põhjal on talidomiidi või bortesomiibi sisaldavad induktsioonravi skeemid pikendanud võrreldes neid toimeaineid mittesisaldavate raviskeemidega üldist ja progressioonivaba elulemust ning näidanud paremat ravivastust. Samas kaasneb nii bortesomiibi kui ka talidomiidi kasutamisega oluliselt enam kõrvaltoimeid. Randomiseeritud uuringute põhjal pole tervisega seotud elukvaliteedi koondhinnangutes talidomiidi, bortesomiibi ja lenalidomiidi sisaldavate skeemide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi. Alates 2013. aastast avaldatud kulutõhususe uuringutes on näidatud, et autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise (ASCT) näidustusega patsientidel võib bortesomiibi raviskeem olla kulutõhusam kui MP- ja talidomiidipõhised raviskeemid.

Nii bortesomiib kui ka talidomiid pikendavad ASCT-järgses säilitusravis progressioonivaba elulemust, kuid üldise elulemuse paranemist tõendatud ei ole. Teadaolevalt ei ole avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis võrdleksid bortesomiibi säilitusravi talidomiidi säilitusraviga identse induktsioonravi foonil ASCT-järgses säilitusravis. Seega on praegune tõendus säilitusravis kasutatava bortesomiibi võimalikust paremusest talidomiidi ees ebapiisav.

Bortesomiibi sisaldava VMPT+VT-raviskeemi efektiivsust on uuritud vaid ühes III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus [4], kus seda võrreldi ilma säilitusravita VPT-raviskeemiga. Kuigi uuringurühmas pikenes PFS ning 5-aastase jälgimisaja jooksul oli uuringurühmas ka suurem elulemus, on tõendus raviskeemi paremusest ebapiisav. Kuna uuringus kontrollrühm säilitusravi ei saanud, ei ole selge, kas leitud PFSi ning OSi paranemist saab seostada üksnes säilitusraviga või olid tulemused mõjutatud erinevast induktsioonravist. Need metodoloogilised probleemid ning uuringurühma patsientide vanuse ja haigusstaadiumite jaotuse erinevus võrreldes Eesti ASCT näidustusega müeloomipatsientidega ei võimalda uuringu tulemusi üle kanda. ESMO, NCCNi ja NICE'i ravijuhendid ei maini 2016. aasta seisuga VMPT+VT-raviskeemi ASCT näidustusega patsientide ravivalikute hulgas.

Uut toimeainet karfilsomiibi on korduva või refraktaarse hulgimüeloomi raviks käsitlenud mitmes hiljuti avaldatud uuringus. Kui FOCUSe uuringu [5] tulemuste järgi ei ole karfilsomiibi monoravi 4. ja hilisemas ravireas võrreldes toetava raviga parandanud patsientide üldist ega ka progressioonivaba elulemust, siis karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga on ASPIRE [6] uuringu põhjal pikendanud progressioonivaba elulemust. ASPIRE uuringus esines kõrvaltoimeid enamikul uuritavatest mõlemas ravirühmas, ent karfilsomiibi lisamine Rd-raviskeemile parandas ravivastuse määra. Veenvat tõendust üldise elulemuse pikendamise ning tervisega seotud elukvaliteedi paranemise kohta veel ei ole. Karfilsomiib on näidustatud hulgimüeloomi raviks kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (KRd) või ainult deksametasooniga (Kd) täiskasvanud patsientidele, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud.

Siinse raporti lihtsustatud kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs arvestas nende raviskeemide puhul progressioonivaba elulemuse, tervisega seotud elukvaliteedi, raviskeemide maksumuse ning eeldatava patsientide arvuga. Analüüsil on tuginetud teaduskirjandusele ning TÜ Kliinikumis 2009.–2015. aastal ravitud patsiendikohordi andmetele. KRd-raviskeemi Rd-raviskeemiga võrdlevale stsenaariumile teostati ka tõenäosuslik tundlikkuse analüüs; ülejäänud kulutõhususe analüüsi stsenaariumitele tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi teostamine ei olnud võimalik, kuna algallikates ei olnud esitatud hajuvusstatistikuid.

ASCT näidustusega patsientidel lisanduks bortesomiibi säilitusraviga 0,175–0,408 QALYt võrreldes talidomiidiga. Sõltuvalt efektiivsuse ning kuludega seotud eeldustest on täiendkulu tõhususe määr (ICER) 60 141 – 186 263 eurot QALY kohta. Aastane täiendav kulu talidomiidi asendamisel bortesomiibiga oleks Eesti Haigekassale 0,56 mln eurot.

Bortesomiibi lisamine ASCT näidustuseta patsientide induktsioonravile ja säilitusravile annab võidu 0,417–0,834 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) jääb sõltuvalt efektiivsuse ning kuluisendite kohta tehtud eeldustest vahemikku 39 810 – 119 637 eurot QALY kohta. Esimesel aastal oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 0,48 mln eurot, teisel aastal 1,05 mln eurot ja alates kolmandast aastast 1,72 mln eurot aastas.

Karfilsomiibi lisamine raviskeemile lenalidomiidi ja deksametasooniga (KRd) annab võidu ühe patsiendi kohta 0,435–0,517 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) QALY kohta on vahemikus 277 747 – 355 197 eurot. Täiendavas tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis (vt lisa 4) jääb KRd-raviskeemi tegelik kulu 95% tõenäosusega vahemikku 280 235 – 326 582 eurot QALY kohta. Aastane täiendav kulu karfilsomiibi lisamisega oleks Eesti Haigekassale 4,22 mln eurot.

Hiljuti on müügiloa saanud mitu uut müeloomtõve ravimit ning rahvusvahelised ravijuhendid on lisanud täiendavaid ravivõimalusi hulgemüeloomi esmas- ja korduvjuhtude ravimiseks. Seega võib osutuda vajalikuks vastavat tõendust siinse raporti tulemuste kontekstis perioodiliselt ümber hinnata.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Tervisetehnoloogia hindamise raport „TTH07. Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus“ [7] valmis 2013. aastal ja esitas tõendus põhiseid andmeid bortesomiibi sisaldavate raviskeemide efektiivsuse ja kulutõhususe kohta induktsioon- ja säilitusravis. Pärast raporti avaldamist on Eesti Hematoloogide Selts (EHS) esitanud Eesti Haigekassale 3 tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamise taotlust [8–10] bortesomiibi kasutuse laiendamiseks ning uue toimeaine karfilsomiibi kasutuselevõtuks korduva ja/või refraktaarse müeloomi ravis.

Raportis vastatakse teaduskirjanduse ning kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsiga järgmistele uurimisküsimustele:

1. Kas pärast 2013. aasta raporti valmimist on avaldatud uusi kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust hindavaid uuringuid, mis annavad põhjust raporti tulemuste ümberhindamiseks?
2. Milline on bortesomiibi säilitusravi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ehk ASCTd võrreldes talidomiidi säilitusraviga?
3. Milline on VMPT+VT-raviskeemi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes MPT+T-raviskeemiga ASCT näidustuseta patsientidel?
4. Milline on karfilsomiibi ja lenalidomiidi kombinatsiooni kasutamise kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes lenalidomiidi monoraviga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibiga või kellele on bortesomiib vastunäidustatud?

Raporti täiendamise tulemusena antakse teaduskirjanduse põhjal ülevaade talidomiidi, bortesomiibi, lenalidomiidi ja karfilsomiibi sisaldavate raviskeemide kliinilisest efektiivsusest ning kulutõhususest. Raporti esimestes peatükkides antakse lühiülevaade hulгимüeloomi ravimite näidustustest ning ravijuhenditest. Seejärel kirjeldatakse raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust käsitlevaid artikleid ning hinnatakse raviskeemide kulutõhusust ja eelarvemõju Eestis. Raporti lõpus esitatakse uurimisküsimustest lähtuvalt järeldused.

2. Metoodika

Taust

Tervisetehnoloogiate hindamise (TTH; ingl *health technology assessment*, HTA) eesmärk on toetada põhjendatud otsuste tegemist, et viia ellu ohutut ja efektiivset tervisepoliitikat, mis oleks patsiendikeskne ja taotleks parimat väärtust ühiskonnale.

TTH väljundiks on raport, milles süstemaatilisel, läbipaistval ja erapooletul viisil sünteesitakse tõendus põhine informatsioon tervisetehnoloogia rakendamise meditsiiniliste, majanduslike, sotsiaalsete ja organisatsiooniliste aspektide kohta.

Analüüsi ülesehituse ja probleemipüstituse aluseks on raporti lähteülesanne (vt lisa 1) ja selles sisalduv sihtrühma, sekkumiste, võrdlusrühma ja tulemusnäitajate määratlus. Lähteülesanne kinnitati TTH nõukogus 2016. aasta mais.

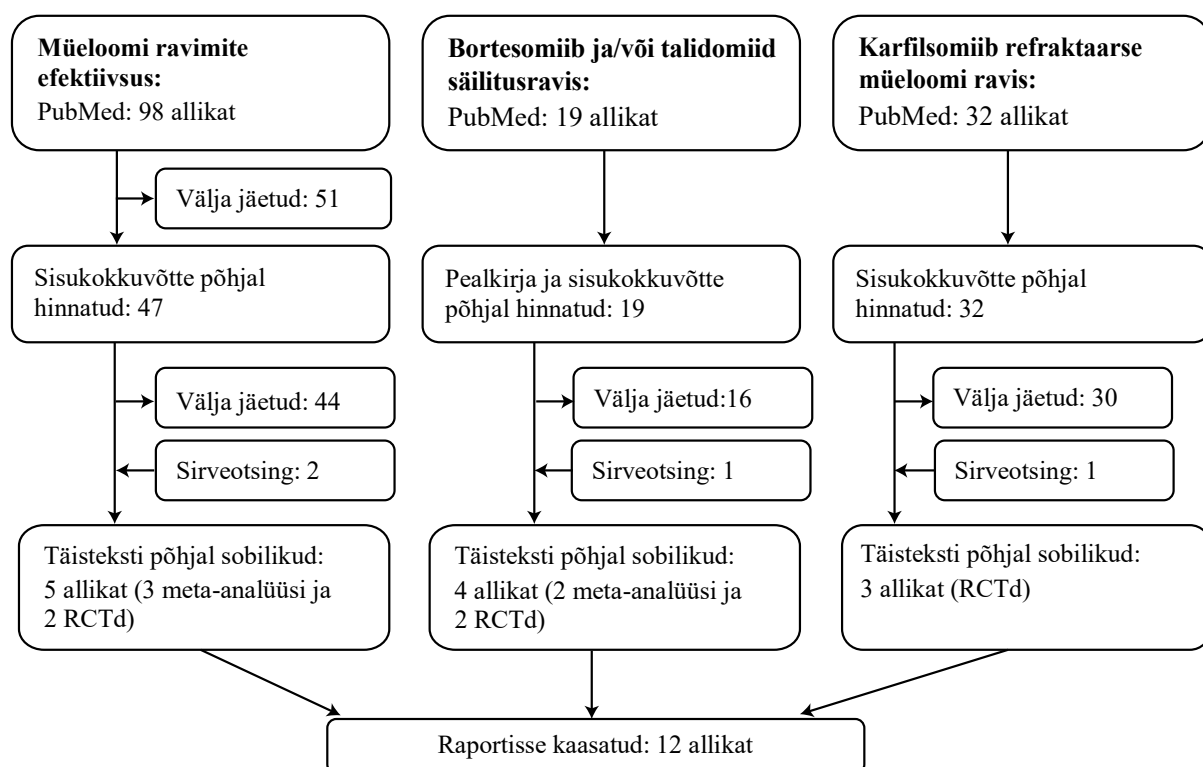
Efektiivsuse uuringute kaasamise metoodika

Järgnevalt kirjeldatakse raviskeemide efektiivsuse alase tõenduse süstemaatilist otsingut (vt joonis 1). Päringute detailne kirjeldus on esitatud lisas 2.

Leidmaks võimalikku uut tõendust talidomiidi, bortesomiibi ja lenalidomiidi kliinilise efektiivsuse kohta võrreldes 2013. aastal valminud raportiga [7], tehti otsing PubMedi andmebaasis 6. mail 2016. Otsiti viimasel 5 aastal inglise keeles ilmunud randomiseeritud kliinilisi uuringuid, süstemaatilisi ülevaateid ja meta-analüüse. Saadud 98 kirjest jäeti esmasel pealkirjadepõhisel läbivaatusel kõrvale 51 artiklit, mis ei käsitleanud müeloomtõbe ja/või selle raviskeeme või ei olnud muul põhjusel sobivad. Järelejäänud 47 kirjest jäeti sisukokkuvõtete läbivaatuse järel kõrvale 44 artiklit, mis ei sobinud uuringukavandi tõttu (uuringud ei olnud randomiseeritud kontrollitud uuringud (RCT), süstemaatilised ülevaated ega meta-analüüsid). Sirveotsinguga lisandus täiendavalt 2 lenalidomiidi käsitlevat RCTd varasemast perioodist. Täistekstidest osutus sobilikuks 5 talidomiidi, bortesomiibi või lenalidomiidi efektiivsust käsitlevat uuringut (3 meta-analüüsi ja 2 RCTd). Raporti uurimisküsimused 2 ja 3 käsitlevad talidomiidi ja bortesomiibi efektiivsust säilitusravis. Andmebaasis PubMed tehti 13. mail 2016 täiendav päring (vt lisa 2). Randomiseeritud kontrollitud uuringute, süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüsides piiratud päringuga saadi 19 artiklit. Nende sisukokkuvõtete järgi jäeti kõrvale 16 mitterelevantset kirjet. Saadud 3 artikli täistekstides viidatud allikate põhjal lisandus sirveotsinguga 1

artikkel. Kokku kaasati 4 artiklit, mis käsitlesid bortesomiibi ja/või talidomiidi säilitusravi kontekstis.

Päring karfilsomiibi efektiivsuse kohta refraktaarse müeloomi ravis tehti andmebaasis PubMed 15. mail 2016. Randomiseeritud kliiniliste uuringute ja meta-analüüsidega piiratud päring andis 32 vastet. Sisukokkuvõtete põhjal jäeti neist kõrvale 30 artiklit, mis olid ebasobiva uuringudisainiga. Sirveotsinguga lisandus täiendavalt 1 karfilsomiibi käsitlev RCT. Kokku kaasati raporti kirjanduse ülevaatesse 12 allikat, sh 5 meta-analüüsi ja 7 RCTd (vt joonis 1).



Joonis 1. Hulgimüeloomi raviskeemide efektiivsust käsitlevate allikate otsing PubMedi andmebaasist

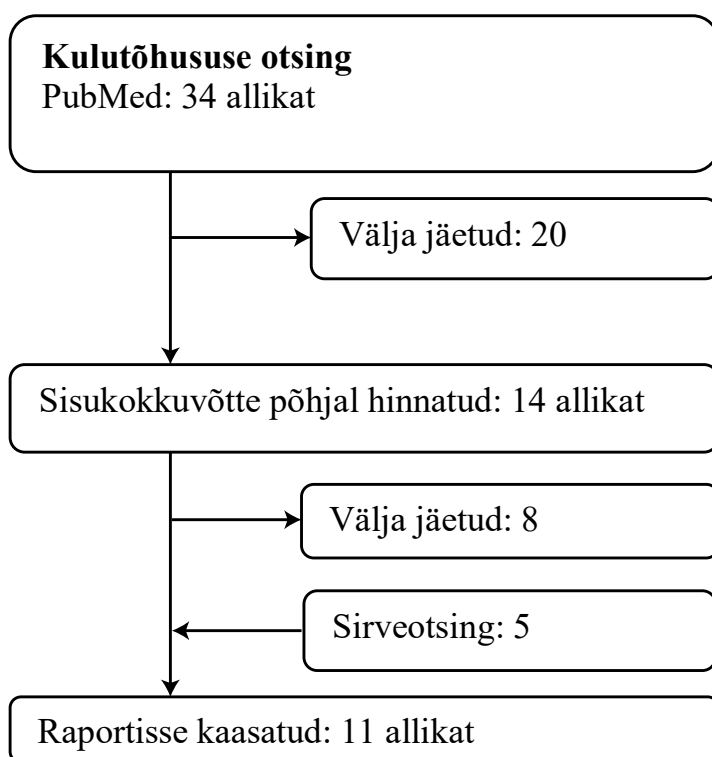
Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika

Müeloomtõve raviskeemide kulutõhususe uuringute otsing PubMedi andmebaasis viidi läbi 14. augustil 2016; detailne päring on esitatud lisa 2. Tulemused olid piiratud ingliskeelsete, alates 2013. aastast avaldatud artiklitega. Saadud 34 vastest jäeti pealkirjade ja sisukokkuvõtete põhjal välja 20 uuringut, mis ei käsitlenud müeloomtõve raviskeemide kulutõhusust. Täistekstide põhjal arvati järelejäänud 14 uuringust kõrvale täiendavalt 8 artiklit, kus ei olnud teostatud kulutõhususe

analüüsi. Uuringutes viidatud kirjanduse loetelude põhjal leiti sirveotsinguga 4 täiendavat allikat.

CRD (Centre for Reviews and Dissemination) HTA (ingl *health technology assessment*) andmebaasis tehti päring 15. mail 2016. Otsisõnaga „multiple myeloma“ otsiti viimase 5 aasta jooksul avaldatud TTH raporteid. Leiti 2 karfilsomiibi, 2 bortesomiibi ning 1 lenalidomiidi ravi käsitlevat raportit, kuid ükski neist ei sisaldanud kulutõhususe analüüsi ning jäeti sisukokkuvõtete põhjal kõrvale.

Kokku kaasati kulutõhususe uuringute ülevaatesse 11 allikat PubMedi andmebaasist, CRD andmebaasist relevantseid TTH raporteid ei leitud.



Joonis 2. Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringute otsing PubMedi andmebaasist

3. Hulgimüeloom

Hulgimüeloom ehk müeloomtõbi ehk multiipelne müeloom (RHK-10 C90.0) on plasmarakkudest arenenud hematoloogiline kasvaja. Erinevalt onkoloogilistest vähkkasvajatest ei esine hulgimüeloom ühtse moodustisena, vaid müeloomirakud paljunevad ja levivad luuüdis üle kogu organismi. [11]

Müeloomtõve täpsed tekkepõhjused ei ole teada. Paljudel juhtudel eelneb hulgimüeloomi väljakujunemisele asümptomaatiline ebaselge tähendusega monoklonaalse gammopaatia (MGUS) faas [12]. Hulgimüeloomi korral produtseeritakse verre monoklonaalset terviklikku immuunglobuliini, monoklonaalseid kergeid ahelaid või ka mõlemaid. Müeloomirakud toodavad lisaks monoklonaalsele immuunglobuliinile ka ainet, mis aktiveerib osteoklaste ehk rakke, mille funktsiooniks on luukoe lagundamine. Tulemuseks on koldeline luuhõrenemine ning patoloogiliste luumurdude teke. Müeloomirakud produtseerivad verre vabased immuunglobuliini kergeid ahelaid (tuntud ka kui Bence-Jonesi valk), mille neerud eritavad uriini. Kui immuunglobuliini vabased kergeid ahelaid on väga palju, võivad nad ummistada neerutuubulid ning põhjustada sellega neerupuudulikkuse tekke kuni dialüüsravi vajaduseni. [11]

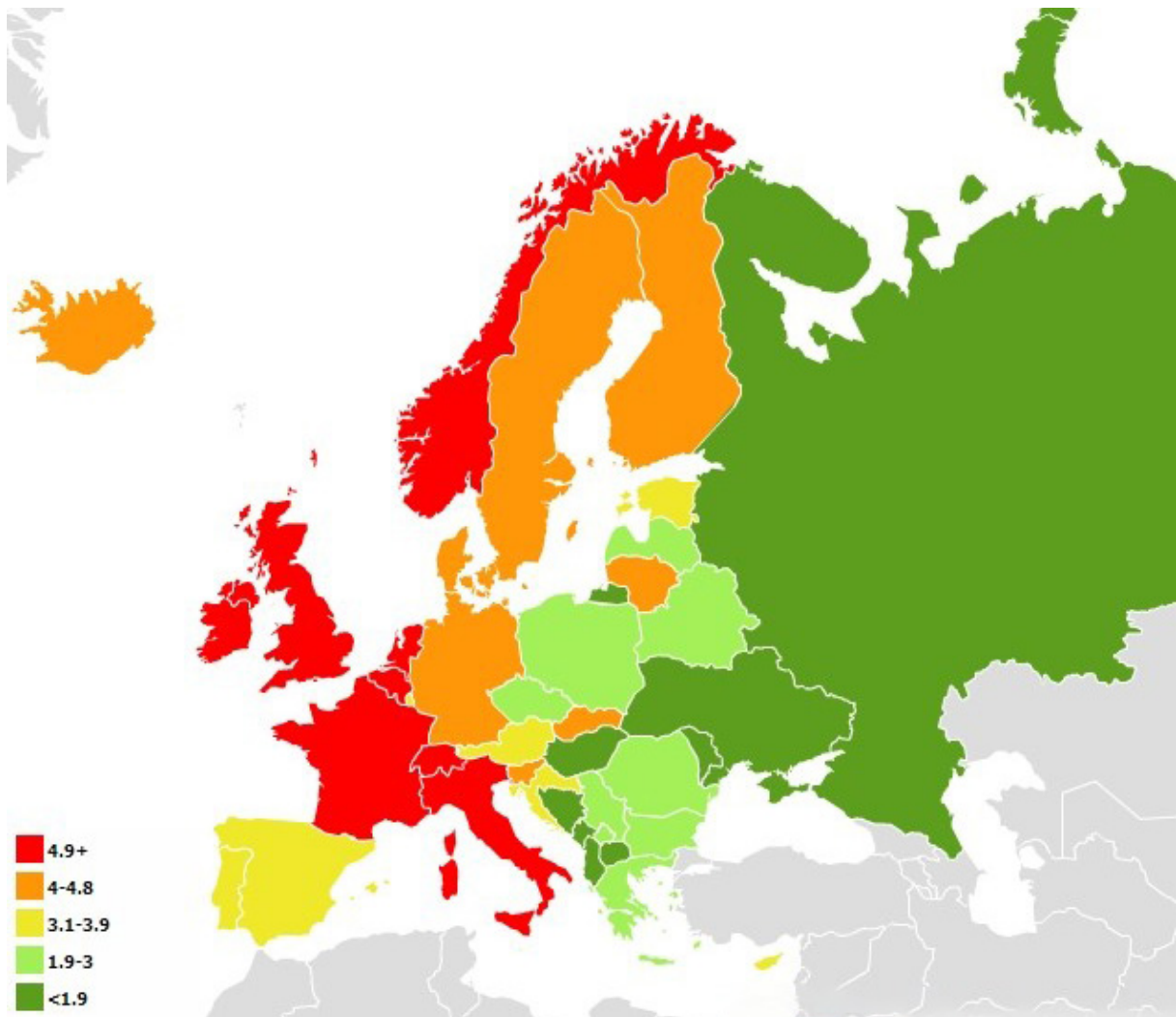
Hulgimüeloomi diagnoosimiseks peab leiduma a) $\geq 10\%$ monoklonaalseid plasmarakke luuüdis ja/või plasmatsütoom koe biopsial, ning b) hulgimüeloomist tingitud organi või koe düsfunktsioon (nt hüperkaltseemia, neerupuudulikkus, aneemia, lüütilised luulesioonid või osteoporoos) [13].

Umbes 20% patsientidest on diagnoosimise hetkel asümptomaatilised ning haigus avastatakse juhusliku arstliku läbivaatuse käigus. Mediaanvanus diagnoosimisel on 70 aastat, sh kaks kolmandikku patsientidest on üle 65-aastased [14]. Peamised kliinilised haigustunnused on tingitud monoklonaalsest immuunglobuliinist ja selle kuhjumisest seerumis ja/või uriinis, aga ka osteolüütilisest aktiivsusest. Haiguse progresseerumisel väheneb süveneva immuunpuudulikkuse foonil organismi vastupanuvõime infektsioonidele. Hulgimüeloomi iseloomulikud haigustunnused on aneemia, luuvalud ja infektsioonide sagenemine. Diferentsiaaldiagnostiliselt tuleb hulgimüeloomi eristada teistest monoklonaalset gammopaatiat põhjustavatest seisunditest, nagu ebaselge tähendusega monoklonaalne gammopaatia, luu üksikplasmatsütoom, luuväline üksikplasmatsütoom, hulgi esinevad üksikplasmatsütoomid ja amüloidoos. [11]

3.1. Hulgimüeloomi epidemioloogia ja haiguskoormus

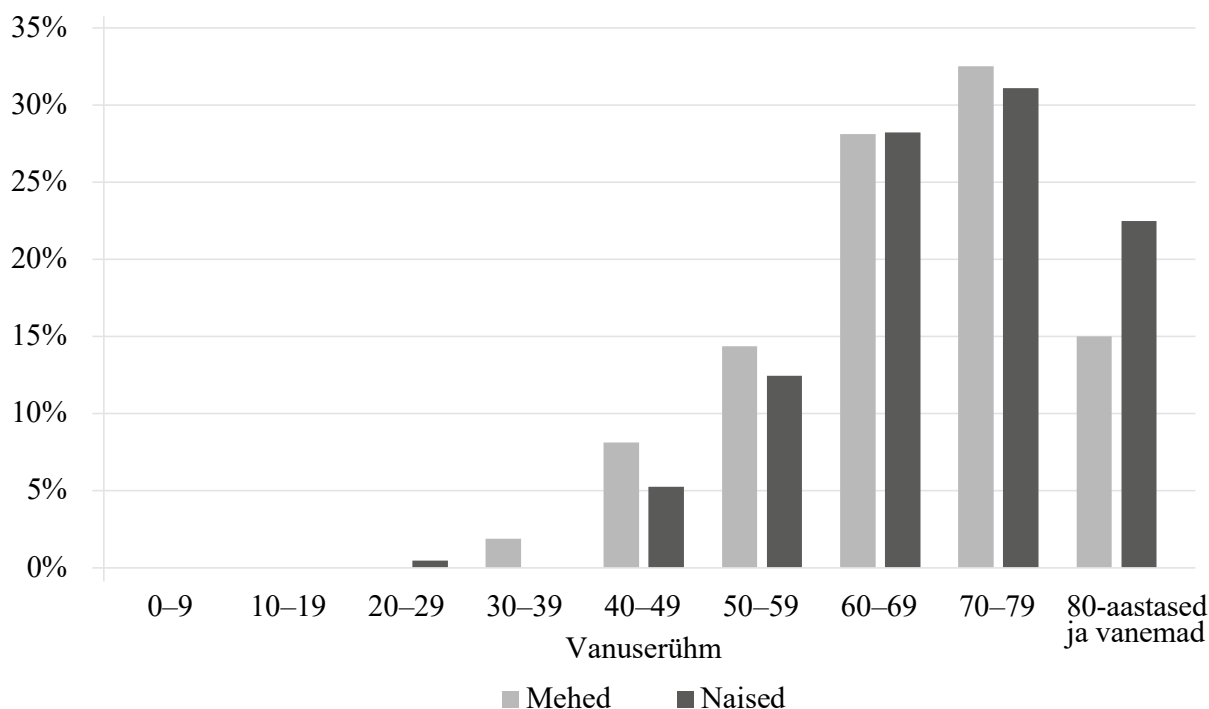
Hulgimüeloom ei ole väga sagedane haigus. See moodustab *ca* 1% kõigist pahaloomulistest kasvajatest ning 10% kõigist hematoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest. Aastas diagnoositakse maailmas *ca* 86 000 uut hulgimüeloomi juhtu ning sureb ligikaudu 63 000 inimest. [15]

EUCANi (European Cancer Observatory) [16] värskemad avaldatud andmed on aastast 2012, mil Euroopas registreeriti kokku 39 000 hulgimüeloomi esmasjuhtu ja 24 000 surma. Esmashaigestumus on suurim Lääne-Euroopas (Norras ja Prantsusmaal vastavalt 7 ja 6,6 juhtu 100 000 elaniku kohta). Euroopas registreeriti keskmiselt 3,8 juhtu 100 000 elaniku kohta; esmashaigestumus oli väiksem Ida-Euroopas (vt joonis 3).



Joonis 3. Hulgimüeloomi vanusstandarditud esmashaigestumus 100 000 inimese kohta Euroopas 2012. aastal [16]

Eesti Vähiregistri andmetel on hulгимüeloomi esmashaigestumus alates 2000. aastatest kasvanud. Kui 2000. aastal registreeriti 49 esmasjuhtu, siis alates 2009. aastast on registreeritud üle 70 esmasjuhu aastas (5,9 juhtu 100 000 elaniku kohta 2013. aastal). [17]



Joonis 4. Hulгимüeloomi esmasjuhtude vanusjaotus perioodil 2009–2013 [17]

Hulгимüeloomi haigestuvad peamiselt vanemaealised inimesed, kõige sagedamini 60–79-aastaste vanuserühmas (vt joonis 4). Soolisi erinevusi esmashaigestumises ei ole, 2013. aastal oli esmashaigestumuskordaja meestel 6,0 ja naistel 5,6 juhtu 100 000 inimese kohta. [17]

Müeloomtõve staadiumite infot Eesti Vähiregister ei kajasta. Samas saab Eesti hulгимüeloomi patsientide haigusstaadiume ja ravi tulemeid hinnata TÜ Kliinikumis 2009.–2015. aastal ravitud patsiendikohordi (n = 142) andmete põhjal [18]. Patsientide mediaanvanus haiguse diagnoosimisel oli 72 aastat (neist 48% III staadiumis). Ravi alustanud 142 patsiendist jõudis 2. raviritta 44% ja 3. raviritta 19%. Elulemuse mediaan oli 48 kuud (42 kuud ASCT näidustuseta patsientidel) ning varieerus vanusest sõltuvalt; 17% patsientidest suri diagnoosile järgneva 12 kuu jooksul.

3.2. Hulgimüeloomi ravi

Hulgimüeloomi ravi eesmärk on kontrollida haigust, parandada elukvaliteeti ja pikendada patsientide eluiga. Hulgimüeloomi peamine ravimeetod on keemiaravi. See võimaldab saavutada remissiooni või haigusprotsessi aeglustumist. Asümptomaatiline, varases staadiumis müeloomtõbi ei vaja keemiaravi ning patsiendid kuuluvad jälgimisele ja/või toetavale ravile. Nooremate patsientide raviks kasutatakse ka kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega. Kõrgdoosis ravi koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega on efektiivne ravimeetod, ent paljud patsiendid ei talu oma vanuse, kaasuvate haiguste või halva üldseisundi tõttu kõrgdoosi ravi. Vanemaealistel patsientidel ning kaasuvate haiguste korral on kasutusel vähemintensiivsed keemiaravi skeemid. Vereloome tüvirakkude siirdamist sellisel juhul ei teostata. Hulgimüeloomi ravi ei ole tervistav. [11]

Alates 2000. aastatest kasutusele tulnud uued ravimid bortesomiib, lenalidomiid ja talidomiid on pikendanud hulgimüeloomi diagnoosiga uute patsientide üldist elulemust märgatavalt (44,8 vs. 29,9 kuud, $p < 0,001$). Samuti on pikenenud elulemus korduvjuhtude korral (23,9 kuud vs. 11,8 kuud, $p < 0,001$) [19]. Elulemuse seisukohast on oluline saavutada võimalikult hea ravivastus esmase induktsioonraviga ja võimalikult paljudel täielik ravivastus [11]. Samas sõltub ravi tulem haiguse prognoosist. Kui tavariskiga patsientidel on üldise elulemuse mediaan 6–7 aastat, siis suure riskiga hulgimüeloomi patsientidel on üldise elulemuse mediaan 2–3 aastat. Ilma ravita on elulemus alates diagnoosist 6–12 kuud. [20]

Kuna hulgimüeloomi ravi eesmärk on saavutada võimalikult hea ravivastus, siis on tarvis esimese valiku ravis kasutada võimalikult efektiivset raviskeemi. Haiguse retsidiveerumise korral tuleb leida patsiendile optimaalseim raviskeem, arvestades raviskeemi efektiivsust ja toksilisust. Sobivaima raviskeemi valikul korduva hulgimüeloomi korral tuleb arvestada nii haiguse iseloomu kui ka patsiendiga seotud tegureid, millest olulisemad on eelneva raviga saavutatud ravivastuse kvaliteet ja kestus, haiguse agressiivsus ja ravi varasemad kõrvaltoimed, patsiendi vanus, füüsiline tervis, luuüdirakkude varu ja neerufunktsioon. [11]

Ravijärjestuse kohta on vaid mõned uuringud, kuigi optimaalseim raviskeemide järjestus on üks olulisemaid küsimusi hulgimüeloomi ravis. Samuti tuleks hulgimüeloomi ravi käsitleda kui ühte tervikut, mitte vastandada üksikuid raviskeeme üksteisele. Järgnevalt kirjeldatakse ravis kasutatavaid ravimeid ja nende näidustusi. Ülevaade raviskeemide võimalikest annustest ja manustamise skeemidest on esitatud lisas 3.

3.3. Hulgimüeloomi ravimid ja ravimite näidustused

3.3.1. Bortesomiib

Bortesomiib on proteasoomi inhibiitor, mis väldib rakus spetsiifiliste valkude proteolüüsi ja mõjutab mitmeid rakusiseseid signaalkaskaade, mille tulemusena vähirakk hävib. Bortesomiib sai Euroopa ravimiametilt tsentraalse müügiloa 26.04.2004. Alates 2015. aasta teisest poolest on seni kasutatud Velcade'le (Janssen-Cilag International N.V.) lisandunud kokku 8 bortesomiibi geneerilist ravimit. [21]

Bortesomiib on näidustatud monoteerapiana või kombinatsioonis adriamütsiini ja deksametasooniga (PAD) progresseeruva hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt ühte eelnevat raviskeemi, ning kellele on juba tehtud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine (ASCT) või kellele on ASCT vastunäidustatud.

Bortesomiib kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga (VMP) on näidustatud eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoteerapia koos ASCTga.

Bortesomiib koos deksametasooniga (VD) või kombinatsioonis deksametasooni ja talidomiidiga (VTD) on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoteerapia koos ASCTga.

Bortesomiibi süstelahuse pulber manustatakse subkutaanse süstena, soovitatavas annuses 1,3 mg/m² kehapinna kohta 2 korda nädalas 2 nädala vältel, 21-päevase ravikuuri 1., 4., 8. ja 11. päeval. Patsientidele on soovitatav teostada 2 ravikuuri bortesomiibiga pärast täieliku ravivastuse kinnitamist. Bortesomiibi tõsisteks kõrvaltoimeteks on südamepuudulikkus, tuumorilüüsi sündroom, pulmonaalne hüpertensioon, pöörduv posterioorne entsefalopaatia sündroom, äge difuusne infiltratiivne kopsuhaigus ja harvadel juhtudel autonoomne neuropaatia. [21] Bortesomiibi ohtutust kliiniliste uuringute tulemuste põhjal on kirjeldatud peatükis 4.2.

3.3.2. Talidomiid

Talidomiid (Thalidomide Celgene, müügiloa hoidja on Celgene Europe Ltd) on immuunmoduleeriv põletikuvastane ja antineoplastiline ravim, mille täpne far-

makoloogiline toimetemehhanism on välja selgitamata. Talidomiid sai Euroopas müügiloa 16.04.2008. [22]

Patsientidele, kellel ei ole hulгимüeloomi varem ravitud, on talidomiid näidustatud kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga (MPT). Ravim on kasutamiseks üle 65 aasta vanustel patsientidel, samuti noorematel patsientidel, kellel ei saa kasutada suurtes annustes keemiaravi. [22]

Talidomiidi soovituslik annus on 200 mg ööpäevas suu kaudu. Ravimit võib kasutada maksimaalselt 12 tsüklit kestusega 6 nädalat (42 päeva). Suurel osal talidomiidi tarvitavatest patsientidest võib esineda kõrvaltoimeid. Kõige sagedamini on kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga esinenud järgmisi kõrvaltoimeid: neutropeenia, leukopeenia, kõhukinnisus, somnolentsus, paresteesia, perifeerne neuropaatia, aneemia, lümfopeenia, trombotsütopeenia, pearinglus, düsesteesia, treemor ja perifeersed tursed. Ravimi ohutusprofili detailne ülevaade on avaldatud ravimi omaduste kokkuvõttes. [22]

Ravimil on 100% soodusmäär hematoloogilise hulгимüeloomi suukaudseks mono- või kombinatsioonraviks (sh ka säilitusravis, sõltumata siirdamisest).

3.3.3. Lenalidomiid

Lenalidomiid (Revlimid, müügiloa hoidja Celgene Europe Ltd) on antineoplastiliste, antiangiogeensete, erütropoeesi stimuleerivate ja immuunmoduleerivate omadustega toimeaine. Lenalidomiid sai tsentraalse müügiloa Euroopas 14.06.2007. [23]

Lenalidomiid on monoteraapiana näidustatud eelnevalt ravimata hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kellele siirdamine ei ole näidustatud. Kombinatsioonis deksametasooniga (Rd) on lenalidomiid näidustatud hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kes on eelnevalt läbinud vähemalt ühe hulгимüeloomivastase ravikuuri. [23]

Lenalidomiidi soovitatav algannus on 25 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–21. päeval. Deksametasooni soovitatav annus on 40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas korduvate 28-päevaste tsüklite 1., 8., 15. ja 22. päeval. Patsiendid võivad jätkata ravi lenalidomiidi ja deksametasooniga annust vajadusel kohandades kuni haiguse progresseerumiseni või ravimite talumatuse tekkimiseni. [23]

Soodusravimite loetelus¹ olev lenalidomiid (kombinatsioonis steroidiga, nt deksametasooniga) on kasutatav ASCT näidustusega patsientide raviks juhul, kui ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks, ning ASCT näidustusega patsientide raviks kombinatsioonis steroidiga juhul, kui bortesomiib ja talidomiid on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0–2 ECOG järgi). Lenalidomiidil puudub hetkel näidustus säilitusravis kasutamiseks, kuigi mõned ravijuhendid (NCCN 2016) selle kasutamist soovitavad.

3.3.4. Karfilsomiib

Karfilsomiibile (Kyprolis, müügiloo hoidja Amgen Europe B.V) väljastati Euroopas tsentraalne, tähtajaline müügiluba 23.11.2015. Ravim on näidustatud hulгимüeloomi raviks kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (KRd) või ainult deksametasooniga (Kd) täiskasvanud patsientidele, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud. NCCNi 2016. aasta ravijuhend [24] märgib karfilsomiibile 2A soovituse refraktaarse müeloomtõve ravis.

Lenalidomiidi ja deksametasooniga kombinatsioonravi (KRd) korral manustatakse karfilsomiibi intravenoosselt 10-minutilise infusioonina kahel järjestikusel päeval iga nädal 3 nädala vältel (1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval), millele järgneb 12-päevane puhkeperiood (17. kuni 28. päev). Igat 28-päevast perioodi loetakse üheks ravitsükliks. Kyprolis't manustatakse 1. ravitsükli 1. ja 2. päeval, algannusena 20 mg/m² (maksimaalne annus 44 mg/m²). Talutavuse korral peab 1. ravitsükli 8. päeval suurendama annust tasemele 27 mg/m² (maksimaalne annus 60 mg/m²). Alates 13. ravitsüklist jäetakse Kyprolis'e 8. ja 9. päeva annused manustamata. Annustamist peab kohandama vastavalt Kyprolis'e toksilisusele. [25]

Ravimiga kaasneda võivad peamised 3.–4. raskusastme kõrvaltoimed on trombotsütopeenia 29%, aneemia 24%, neutropeenia 11%, väsimus 7,5% ja düspnea 3,4%. Raviga seotud surmajuhtumeid on 2%. Ravimi ohutusprofili detailne ülevaade on avaldatud ravimi omaduste kokkuvõttes [25]. Ravimile kohandatakse täiendavat järelevalvet.

¹ Samuti on hulгимüeloomi patsientidele 100% soodustusega soodusravimite loetelus melfalaan (Alkeran), prednisoloon (Prednisolon-Richter) ja deksametasoon (Dexamethason KRKA).

3.3.5. Pomalidomiid

Pomalidomiid (Imnovid, Celgene Europe Ltd) on immuunmoduleeriv toimeaine, mis pärsib stroomarakkude toetust hulгимüeloomi kasvajarakkude kasvule. Pomalidomiid on kombinatsioonis deksametasooniga näidustatud ägenenud ja refraktoorse hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellel on eelnevalt kasutatud vähemalt kaht raviskeemi, k.a lenalidomiidi ja bortesomiibi, ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud. [26]

Pomalidomiid on saadaval 1-milligrammiste kõvakapslitena. Algannus on 4 mg üks kord ööpäevas suu kaudu, korduvate 28-päevaste tsüklite 1.–21. päeval. Deksametasooni soovitatav annus on 40 mg üks kord ööpäevas suu kaudu iga 28-päevase tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Ravimil on Euroopa Ravimiameti müügiluba alates 08.08.2013. Ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet. Pomalidomiid ei kuulu 2016. aasta seisuga Eestis soodusravimite loetellu.

3.3.6. Teised alates 2015. aastast registreeritud uued ravimid

Euroopa Ravimiamet on lisaks karfilsomiibile registreerinud alates 2015. aastast mitu uut hulгимüeloomi ravimit. Panobinostaat (Farydak, Novartis Europharm Ltd) on näidustatud kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga korduva ja/või refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientidele, keda on varem ravitud vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immuunmoduleeriva ravimiga. Panobinostaadi soovitatav algannus on suukaudu 20 mg üks kord ööpäevas 21-päevase tsükli 1., 3., 5., 8., 10. ja 12. päeval. Patsiendid peavad algselt läbi tegema kaheksa ravitsükli. Patsientidel, kes on saanud ravist kliinilist kasu, on soovitatav jätkata ravi täiendava 8 ravitsükliga. Ravi kogukestus on kuni 16 ravitsükli (48 nädalat). [27]

2016. aasta II kvartalis sai Euroopa Ravimiametilt müügiloa kaks hulгимüeloomi ravimit. Daratumumab (Darzalex, Janssen-Cilag International NV) on näidustatud monoteerapiana korduva ja refraktaarse hulгимüeloomi raviks täiskasvanutele, kelle eelnev ravi on sisaldanud proteasoomi inhibiitorit ja immuunmodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud. [28] Elotuzumab (Empliciti, Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG) on näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanutele, kes on saanud eelnevalt ravi vähemalt ühe ravimiga. [29] Mõlemal ravimil on tähtajaline (1-aastane) müügiluba ning ravimitele rakendatakse täiendavat järelevalvet.

Uus proteasoomi inhibiitor iksasomiib (Ninlaro, Takeda Pharmaceutical Company) sai USAs müügiloa 2015. aastal. Euroopas iksasomiibil müügiluba ei ole, kuna Euroopa Ravimiamet otsustas 2016. aasta juunis, et olemasolev tõendus ravimi tervisekasust ei kaalu üles sellega seotud riske [30].

3.4. Hulgimüeloomi ravijuhendid

Võrreldes 2013. aastal avaldatud raportiga [7] on täienenud mitmed rahvusvahelised ravijuhendid. NCCNi (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhendi 2016. aasta versiooni [24] on lisandunud hulgimüeloomi esmas- ja korduvjuhtude ravivõimalusi (vt tabel 1). Bortesomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon on esmavaliku raviskeemiks (kategooria 1² soovitus) nii siirdamise näidustusega kui ka siirdamise näidustuseta patsientidele. Soovituse aluseks on hiljutises III faasi uuringus [31] näidatud progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldise elulemuse (OS) statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine

Nelja II faasi uuringu [32-35] tulemustele tuginedes on lisatud bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni kombinatsioon (VCD) esmavaliku raviskeemide hulka nii siirdamise näidustusega kui ka siirdamise näidustuseta patsientidele (kategooria 2A soovitus).

Bortesomiibi ja karfilsomiibiga sarnane proteasoomi inhibiitor iksasomiib on lisatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga teise valiku raviskeemide hulka uute hulgimüeloomi juhtude raviks (kategooria 2A soovitus).

Hulgimüeloomi korduvravi juhtude raviskeemidele on lisatud daratumumabi monoravi (kategooria 2A soovitus); elotuzumabi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi (kategooria 2A soovitus); ja iksasomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonravi (kategooria 1 soovitus; tõenduse aluseks Moreau *et al.* III faasi uuring [36]). Samuti on korduvravi juhtude raviskeemidele lisatud iksasomiib koos deksametasooniga või monoravina; pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon; panobinostaadi, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioon; ning panobinostaadi ja karfilsomiibi kombinatsioon.

² Tõenduse ja konsensususe kategooria NCCNi järgi. Tähenused: 1 – kõrgetasemeline tõendus ja ühtne konsensus; 2A – madalamal tasemel tõendus ja vähesem konsensus; 2B – madalal tasemel tõendus ja vähene konsensus; 3 – ükskõik milline tõendus ja ühtse arvamuse puudumine.

Tabel 1. Soovitatud raviskeemid NCCNi juhendi [24] alusel sümptomaatilise müeloomiga patsientidele. Kaldkirjas on toodud 2016. aasta ravijuhendis olevad täiendused võrreldes 2013. aasta ravijuhendiga

	Eelistatud kombinatsioon	Teised kombinatsioonid
Esmane ravi siirdamise kandidaatidele	Bortesomiib + deksametasoon (kategooria 1)	Karfilsomiib + lenalidomiid + deksametasoon
	<i>Bortesomiib + tsüklofosfaamid + deksametasoon</i>	Deksametasoon (kategooria 2B)
	Bortesomiib + doksorubitsiin + deksametasoon (kategooria 1)	<i>Iksasomiib + lenalidomiid + deksametasoon</i>
	<i>Bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon (kategooria 1)</i>	Liposomaalne doksorubitsiin + vinkristiin + deksametasoon (kategooria 2B)
	Bortesomiib + talidomiid + deksametasoon (kategooria 1)	Talidomiid + deksametasoon (kategooria 2B)
	Lenalidomiid + deksametasoon (kategooria 1)	
Esmane ravi siirdamisele mitteminevatele patsientidele	Bortesomiib + deksametasoon	Deksametasoon (kategooria 2B)
	<i>Bortesomiib + tsüklofosfaamid + deksametasoon</i>	<i>Iksasomiib + lenalidomiid + deksametasoon</i>
	<i>Bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon (kategooria 1)</i>	Liposomaalne doksorubitsiin + vinkristiin + deksametasoon (kategooria 2B)
	Lenalidomiid + madaldoosis deksametasoon (kategooria 1)	Melfalaan + prednisoloon (MP)
	Bortesomiib + melfalaan + prednisoloon (kategooria 1)	Talidomiid + deksametasoon (kategooria 2B)
	Melfalaan + prednisoloon + lenalidomiid (kategooria 1)	Vinkristiin + doksorubitsiin + deksametasoon (kategooria 2B)
	Melfalaan + prednisoloon + talidomiid (kategooria 1)	
Säilitusravi	Bortesomiib	Bortesomiib + prednisoloon (kategooria 2B)
	Lenalidomiid (kategooria 1)	Bortesomiib + talidomiid (kategooria 2B)
	Talidomiid (kategooria 1)	Interferoon (kategooria 2B)
		Steroidid (kategooria 2B)
		Talidomiid + prednisoloon (kategooria 2B)

NICE'i ravijuhend [37] soovitab ASCT näidustusega hulgmüeloomi esmasdiagnoosiga patsientide induktsioonraviks bortesomiibi koos deksametasooniga (VD) või bortesomiibi koos talidomiidi ja deksametasooniga (VTD). ASCT näidustusega patsientide esmane ravivalik on talidomiid koos alküleerivate ühendite ja kortikosteroidiga. Kui kõrgdoosis keemiaravi koos ASCTga ei ole näidustatud ja talidomiid ei

ole kasutatav vastunäidustuse või talumatuse tõttu, on soovitatav esmaravis kasutada bortesomiibi koos alküleerivate ühendite ja kortikosteroidiga.

Hulgimüeloomi korduvravis soovitab NICE'i ravijuhend [37] bortesomiibi monoterapiat patsientidele, kes on juba läbinud ASCT või kellele siirdamine ei ole näidustatud. Suurbritannia tervishoiusüsteemi kontekstis tuleb neil patsientidel bortesomiibi ravivastust hinnata maksimaalselt 4 ravitsükli järel ning tootja peab korvama ravimikulud patsientidele, kel ei ole vähemalt osalist ravivastust ilmnenud. Ravivastuse olemasolul võib bortesomiibi monoterapiat rakendada kuni ravi lõpuni. Lisaks bortesomiibile on NICE'i ravijuhendis hulgimüeloomi kordusraviks (alates 3. ravireast) näidustatud lenalidomiid kombinatsioonis deksametasooniga (Rd). Pomalidomiid ei ole korduvraviks soovitatav. [37]

Kehtiv ESMO hulgimüeloomi ravijuhend [38] on avaldatud 2013. aastal. ASCTks sobivatel patsientidel kasutatakse induktsioonraviks bortesomiibi ja deksametasooni skeemi (VD), mida võiks eelistada tavapärasele vinkristiini, doksorubitsiini ja deksametasooni skeemile (VAD); bortesomiibile ja deksametasoonile kolmanda toimeaine (nt talidomiidi (VTD), doksorubitsiini (PAD), lenalidomiidi (RVD) või tsüklofosfamiidi (VCD)) lisamine on näidanud kõrgemat ravivastuse määra. Samas pole tõendust ühe skeemi paremuse kohta teistega võrreldes. Seega on induktsioonravi esmavalikuks vähemalt bortesomiibi ja deksametasooni sisaldav kolmene raviskeem ning enne ASCTd melfalaani (200 mg/m² i.v) ravi. ASCT näidustuseta patsientide esmavalik on melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon (MPT) või bortesomiibi, melfalaani ja prednisolooni kombinatsioon (VMP). Teise valiku raviks on bendamutiini ja prednisolooni; tsüklofosfamiidi, talidomiidi ja deksametasooni (CTD); või melfalaani ja prednisolooni (MP) kombinatsioon. Tõendus süstemaatilise säilitusravi tõhususest üldise elulemuse suurendamisel nii ASCT järel kui ka ASCT näidustuseta patsientidel on ebapiisav ja ESMO ravijuhend säilitusravi ei soovita. Korduvravi juhtudel soovitatakse kasutada valdavalt bortesomiibi kombinatsioonis deksametasooniga (VD), võimalusel ASCTd korrates. [38]

BCSH ja UKMF ravijuhendi viimane uuendus [39] ilmus 2014. aastal ning lisas diagnostilistele kriteeriumitele täiendavalt soovitus ASCT kordamiseks patsientidel, kel esmase ASCT järgne ravivastus oli > 12 kuud. Korduvravi korral on teise ASCT kliinilist kasu näidatud võrreldes tsüklofosfamiidiga, mõju üldisele elulemusele pole tõestatud [40]. Hulgimüeloomi rahvusvahelise tööühma (International Myeloma Working Group) [13] juhised keskenduvad hulgimüeloomi diagnostilistele kriteeriumitele ega kajasta raviskeeme. Eesti hulgimüeloomi diagnostika- ja ravijuhendi [11] ning teiste varasemas raportis käsitletud juhiste (nt Engelhardt *et al.* [41]) osas uuendusi 2016. aasta augusti seisuga avaldatud ei ole.

3.5. Hulgimüeloomi ravivõimalused ja ravikäsitlus Eestis

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus (RT I, 22.12.2015, 54) olev teenus „Hulgimüeloomi ja plasmotsütoomi tsütostaatiline ravikuur“ (kood 317R, piirhind 2699,53 eurot) sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) bortesomiibi sisaldavad raviskeemid (VTD, VCD, PAD) vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendi induktsioonraviks;
- 2) bortesomiibi ja deksametasooni sisaldavad raviskeemid vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendi 2. või 3. rea valikuna;
- 3) melfalaan või tsüklofosfamiid koos deksametasooniga hulgimüeloomi korduvravis sõltumata vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusest.

Soodusravimite loetelus on 100% soodusmäär uutest ravimitest talidomiidil ja lenalidomiidil. Lenalidomiid on näidustatud patsientidele juhul, kui ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks või kui haigus on pärast bortesomiibravi taastekkinud ning patsient on heas üldseisundis. Talidomiidil on 100% soodusmäär suukaudseks mono- või kombinatsioonraviks (sh ka säilitusravis, sõltumata siirdamisest).

Seega katab Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste ja soodusravimite loetelu kaudu hulgimüeloomi ravistrateegiaid neljas erinevas ravireas, mis põhinevad ravimitel bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid ja viimase reana tsüklofosfamiid või melfalaan koos või ilma steroidita. Nende ravimite kasutus ei vasta täielikult rahvusvahelistes ravijuhendites esitatud soovitustele (vt ptk 3.4). Säilitusravis on rahastatud (sõltumata siirdamise näidustusest) talidomiid (vt tabel 2).

Tabel 2. Hulgimüeloomiga patsientide praegune ravikäsitlus Eestis

	ASCT näidustusega patsiendid	ASCT näidustusega patsiendid
1. ravirida	Bortesomiibil põhinev induktsioonravi (VTD-, VCD-, PAD-skeemid) koos ASCTga	MPT+T, melfalaan + deksametasoon või tsüklofosfamiid + deksametasoon
2. ravirida	Bortesomiib või lenalidomiid koos 2. ASCTga; talidomiid (MPT)	Bortesomiib + deksametasoon (VD)
3.–4. ravirida	Lenalidomiid	Lenalidomiid

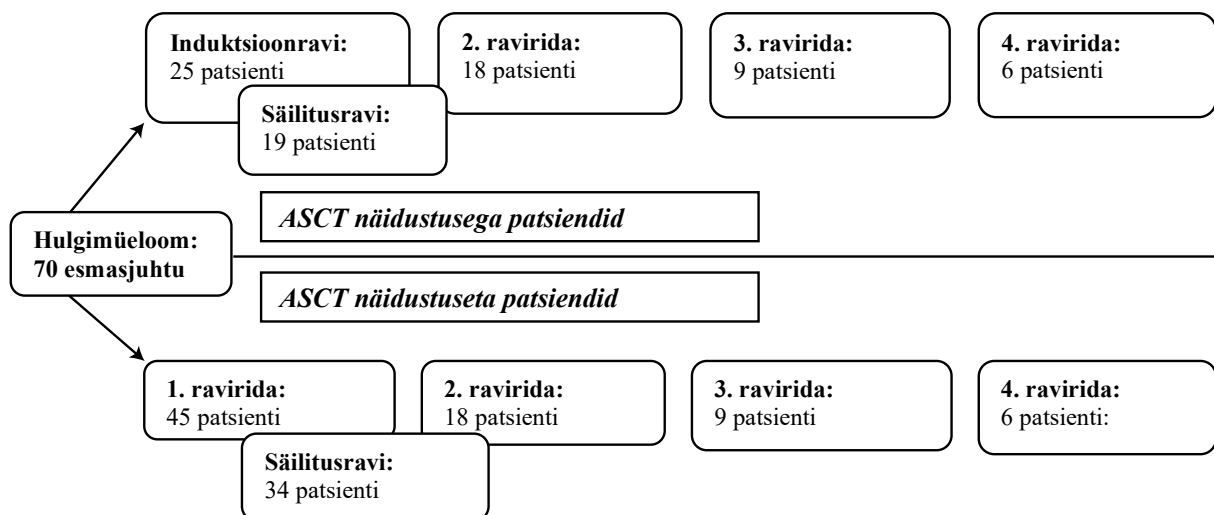
Refraktaarse hulgimüeloomi raviks kasutatakse talidomiidi monoravina või kombinatsioonis teiste toimeainetega ning melfalaani või tsüklofosfamiidi koos deksametasooniga sõltumata vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusest.

3.5.1. Hulgimüeloomi ravikäsitlus

Hulgimüeloomi patsientide raviskeemide ning nende raviridade jaotuse kohta Eestis on reaalandmeid vähe. TÜ Kliinikumis 2009.–2015. aastal ravitud patsiendikohordile [18] ning eksperthinnangutele tuginedes on järgnevalt kirjeldatud võimalikku patsientide jaotust raviridade lõikes (vt joonis 5).

Hulgimüeloomi esmasjuhtude arv on Eestis perioodil 2009–2013 Eesti Vähiregistri andmetel [17] olnud vahemikus 70–76, seega eeldatakse siinses lihtsustatud ravikäsitluses, et aastas on keskmiselt 70 hulgimüeloomi uut haigusjuhtu.

Valdav osa haigusjuhtudest leitakse üle 65-aastastel inimestel, st patsientidel, kel ASCT näidustatud ei ole. TÜ Kliinikumi raviandmetes oli 65% patsientidest diagnoosimisel 65-aastased ja vanemad [18], mis on kooskõlas Eesti Vähiregistri esmasjuhtude vanusjaotusega [17]. Seega moodustaksid ASCT näidustusega patsiendid esmasjuhtudest 35% ehk 25 juhtu. Eeldades, et 25%-l bortesomiibi induktsioonravi alustanutest kas haigus progresseerub või katkestavad nad ravi kõrvaltoimete tõttu, saaks säilitusravi 19 patsienti. Kui 2. raviritta jõudis TÜ Kliinikumi raviandmetes 60% induktsioonravi alustanutest [18], siis eeldades et ka 50%-l 1. ravireas säilitusravini mittejõudnud patsiendil haigus progresseerub, vajaks 2. ravireas ravi 18 patsienti. TÜ Kliinikumi jälgimisandmed ei ole lõplikud, seega eeldatakse siinses jaotuses, et 2. ravirea patsientidest 50%-l ($n = 9$) progresseerub haigus 3. raviritta. TÜ Kliinikumi andmete järgi progresseerus haigus 64%-l 3. ravirea patsientidest. Eeldades sarnast 65% progresseerumise määra, jõuaks ASCT ravirühmast 4. raviritta keskmiselt 6 patsienti.



Joonis 5. Hulgimüeloomi esmasjuhtude võimalik jaotus raviridade lõikes ASCT näidustusega ($n = 25$) ja ASCT näidustuseta ($n = 45$) patsientidel

ASCT näidustuseeta patsiente on 65% esmasjuhtudest ehk hinnanguliselt 45. Säilitusravini jõuab eeldatavalt 75% (n = 34) esmasjuhtudest. Teise raviritta jõuab 40% (n = 18) ASCT näidustuseeta patsientidest [18]. Sarnaselt ASCT näidustusega patsientidega eeldatakse ka siin, et 2. ja 3. ravireast progresseerub haigus 50%-l, ehk vastavalt 9 ja 6 patsiendil. ASCT näidustuseeta 45 esmasjuhust jõuaks 4. raviritta hinnanguliselt 6 patsienti.

TÜ Kliinikumi raviandmetes kasutatakse ASCT näidustusega patsientide induktioonravis valdavalt VCD-raviskeemi. Teises ravireas on bortesomiibipõhise induktioonravi järel kasutatud valdavalt (65%) lenalidomiidi sisaldavaid raviskeeme, kuid ka erinevaid talidomiidil, ja bortesomiibil põhinevaid kombinatsioone. Kolmandas ravireas on kasutusel valdavalt lenalidomiid ja edasistes raviridades parim toetav ravi. ASCT näidustuseeta patsientidel on praegu esmavalikuks MPT-raviskeem. Teises ravireas kasutatakse bortesomiibi ning kolmandas ravireas lenalidomiidi.

Siinse raporti prognoosi järgi lisanduks iga-aastaselt ASCT järel bortesomiibi vajavaid patsiente 19 ning ASCT näidustuseeta ja VMPT+VT-raviskeemi vajavaid patsiente 27. Seda eeldusel, et 40% (n = 18) patsiente jätkaks muudatuse korral MPT-skeemi kasutamist, kuna tabletravi on sel patsiendirühmal lihtsamini kohaldatav; hinnangud ühtivad ka EHSi taotlustes esitatuga. Hinnanguliselt jõuab ASCT näidustusega patsientidest 2. raviritta aastas 18 patsienti ja 3. raviritta 9 patsienti ning ASCT näidustuseeta patsientidest 3. raviritta 9 patsienti ja 4. raviritta 6 patsienti. Seega karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (KRd) võiks olla rakendatav 27 uuele patsiendile ning karfilsomiib monoterapiiana 15 patsiendile. Lisaks alustavatele (uutele) patsientidele jätkavad osad patsiendid eelneval aastal alustatud raviga ja tegelik aasta keskmine ravi saanute arv sõltub ka ravi kestusest ning patsientide PFSist. Seega ei ole siinkohal võimalik täpselt hinnata EHSi hinnangut aasta keskmise patsientide arvu kohta.

3.5.2. Hulgimüeloomi ravimite kasutus 2011–2015

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistika järgi on teenuse 317R (vt tabel 3) kasutus perioodil 2011–2015 kasvanud. Teenust 317R on osutatud Põhja-Eesti Regionaalhaiglas ja TÜ Kliinikumis. Kui 2011. aastal sai TÜ Kliinikumis ravi 49 patsienti, siis 2015. aastal 94 patsienti. Põhja-Eesti Regionaalhaiglas on patsientide arvu kasv väiksem; 2011. aastal raviti 80 ning 2015. aastal 109 patsienti. Teenust 317R kasutati ühe inimese kohta 2015. aastal TÜ Kliinikumis 3,8 korda (2011. aastal 2,5 korda) ning Põhja-Eesti Regionaalhaiglas 3,7 korda (2011. aastal 2,8 korda).

Tabel 3. Tervishoiuteenuse 317R kasutus 2011.–2015. aastal

	2011	2012	2013	2014	2015
Arvete arv	340	516	616	707	697
Teenuse hulk	346	538	647	731	762
Isikute arv	112	133	158	164	161

2015. aastal teostati teenuse 317R 762 kasutuskorrast 74% ambulatoorses, 25% statsionaarses ning 1% päevastatsionaarses ravis. Kuna teenuse 317R piirhind 2015.a oli 1703,31 eurot, kulus 2015. aastal teenusele 317R kokku 1 297 922 eurot.

Osa ravimitest on kompenseeritud soodusravimite loetelu kaudu ning nende kasutuse andmed on leitavad Eesti Haigekassa statistikast. Aastatel 2013–2015 on hulgimüeloomi diagnoosiga soodusravimite kasutus (vt tabel 4) püsinud stabiilne. Keskmiselt on aastas välja kirjutatud 1669 retsepti 228 patsiendile. Retseptide kogumaksumus on 2,3–2,4 mln eurot aastas, millest valdava osa (nt 2015. aastal 98%) moodustab lenalidomiidi kulu.

Tabel 4. Ambulatoorselt kasutatavate 100% soodusmääraga hulgimüeloomi ravimite kasutus perioodil 2013–2015 [42]

Aasta	Isikuid	Retsepte	Originaalpakendite arv	Retsepti kogumaksumus €	Tasunud haigekassa €
2013	232	1646	12 550	2 443 260	2 440 970
2014	223	1680	10 362	2 262 203	2 259 838
2015	229	1682	9850	2 385 592	2 382 835

Seega on aastas ligikaudu 200 hulgimüeloomi ravijuhtu, sh *ca* 70 esmasjuhtu. Patsiendi kohta tehakse aastas ligi 4 tervishoiuteenuse 317R ravikuuri ning kirjutatakse välja keskmiselt 7 retsepti 100% soodusmääraga hulgimüeloomi ravimitele. Hulgimüeloomi ravimikulu on suurusjärgus 4,4 mln eurot aastas.

4. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus

Järgnevalt kirjeldatakse süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüside ning randomiseeritud kontrollitud uuringute põhjal talidomiidi, bortesomiibi ning karfilsomiibi ja lenalidomiidi sisaldavate raviskeemide efektiivsust ja ohutust.

4.1. Talidomiidi sisaldavate raviskeemide efektiivsus

Hiljutine meta-analüüs talidomiidi sisaldavate skeemide efektiivsusest [43] kaasas 22 uuringut, milles oli kokku 9098 patsienti. Meta-analüüsis jagati uuringud 3 rühmaks: siirdamise näidustusega patsiendid, siirdamise näidustuseeta patsiendid ning säilitusravi patsiendid. Meta-analüüsi tulemusel oli induktsioonravis talidomiidi sisaldavate skeemide korral üldine elulemus marginaalselt parem kui talidomiidi mittesisaldavate skeemide korral. Tulemust mõjutanud Ludwigi *et al.* 2009 [44] uuringu väljaarvamisel vähenes uuringute heterogeensus ning üldise elulemuse paranemine talidomiidi ravirühmas muutus statistiliselt oluliseks (HR 0,78; 95% CI 0,67–0,91). Talidomiidi sisaldavad skeemid näitasid statistiliselt oluliselt pikemat PFSi (HR 0,65; 95% CI 0,56–0,76) ning paremaid üldise ja täieliku ravivastuse määrasid.

ASCT näidustusega patsientidel talidomiidi sisaldavates ja mittesisaldavates skeemides üldise elulemuse osas statistiliselt olulist erinevust ei leitud (HR 0,91; 95% CI 0,79–1,05). Progressioonivaba elulemus oli talidomiidi skeemides statistiliselt oluliselt pikem (HR 0,73; 95% CI 0,59–0,91). Enne ASCTd induktsioonis kasutatav talidomiid tõi kaasa nii üldise ravivastuse (RR 1,20; 95% CI 1,11–1,30) kui ka täieliku ravivastuse (RR 1,47; 95% CI 1,12–1,93) märkimisväärse paranemise. Siirdamisjärgselt statistiliselt olulist erinevust üldise ning täieliku ravivastuse osas talidomiidi sisaldavate ja mittesisaldavate skeemide vahel ei olnud. Säilitusravi juures hinnati vaid progressioonivaba elulemust, mis osutus märkimisväärselt paremaks talidomiidi sisaldavates skeemides kui talidomiidi mittesisaldavates skeemides (HR 0,6; 95% CI 0,53–0,70).

Palumbo *et al.* meta-analüüsis [45] hinnati talidomiidi ohutust vanematel (mediaanvanus 69–74 aastat) müeloomtõvega patsientidel. Koondanalüüsi kaasati 6 randomiseeritud kontrollitud uuringut, mis võrdlesid raviskeemide MPT (n = 807) ja MP (n = 873) kõrvaltoimete esinemist vanemaealistel müeloomtõvega patsientidel. Kuigi MPT-skeemil oli suurem progressioonivaba elulemus (HR 0,68; 95% CI 0,60–0,78) ja üldine elulemus (HR 0,82; 95% CI 0,70–0,86), kaasnes talidomiidiga ka rohkem kõrvaltoimeid. Kumulatiivne hematoloogiliste 3.–4. astme kõrvaltoimete esine-

missagedus oli suurem (28% vs. 22%) MPT-skeemis kui MP-skeemis (HR 1,32; 95% CI 1,05–1,66). Samuti oli MPT-skeemis suurem (39% vs. 17%) mittehematoloogiliste 3.–4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus (HR 2,78; 95% CI 2,21–3,50).

4.2. Bortesomiibi sisaldavate raviskeemide efektiivsus

Bortesomiibi sisaldavate raviskeemide efektiivsust ja ohutust müeloomtõve ravis on hinnatud süstemaatilises ülevaates [2]. Sellesse kaasati 16 andmebaasides MEDLINE, CENTRAL ning EMBASE avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringut. Meta-analüüsis võrreldi bortesomiibi sisaldavat ja mittesisaldavat ravi a) sama taustraviga, b) erineva taustravi või teiste raviskeemidega, ning c) bortesomiibi erinevate manustamisskeemide ja annustega. Eraldi patsiendirühmasid (nt ASCT näidustuse alusel) uuringus ei eristatud. Meta-analüüs teostati 12 uuringule (n = 4910); ülejäänud 4 uuringut (n = 716) käsitlesid bortesomiibi doseerimist ning manustamisviise või olid liiga erineva ülesehitusega. Esmaste tulemusnäitajatena hinnati üldist elulemust (OS) ja progressioonivaba elulemust (PFS). Teiseste näitajatena hinnati üldist ravivastust (ORR), osalist ravivastust (PRR) ning täielikku ravivastust (CRR). Lisaks hinnati aega progressioonini (TTP), kõrvaltoimete teket (AE), tervisega seotud elukvaliteeti (ingl *health-related quality of life*, HRQoL) ning ravivaba intervalli (TFI).

Üldist ja progressioonivaba elulemust on käsitletud 9 uuringus (APEX; GIMEMAMM-03-05; GIMEMA-MMY-3006; HOVON-65/GMMG-HD4; IFM2005-01; MDAnderson; MMVAR/IFM 2005-04; NMSG 15/05; VISTA). Meta-analüüsi tulemuste järgi oli bortesomiibi sisaldavate raviskeemide rühmadel pikem üldine elulemus (Peto OR 0,77; 95% CI 0,65–0,92) ja progressioonivaba elulemus (Peto OR 0,67; 95% CI 0,61–0,72) kui bortesomiibi mittesisaldavate raviskeemidega kontrollrühmadel. Samasuguse taustravi korral saab bortesomiidi talidomiidiga võrrelda vaid GIMEMA-MMY-3006 uuringu põhjal, kus võrreldi omavahel VTD- ja TD-raviskeeme ASCT näidustusega patsientide induktsioon- ja konsolidatsioonravis. Kuna talidomiid sisaldus mõlemas raviskeemis, siis erinevalt meta-analüüsi tulemustest GIMEMA-MMY-3006 uuringus statistiliselt olulist erinevust bortesomiibi ja talidomiidi OSi vahel ei leitud; samas oli PFS bortesomiibi sisaldava VTD-raviskeemi korral statistiliselt oluliselt pikem.

Täielikku ravivastust hinnati kõigis meta-analüüsi kaasatud uuringutes. Bortesomiibi sisaldavates raviskeemides oli ravivastus oluliselt suurem kui bortesomiibi mitte-sisaldavates skeemides (OR 2,35; 95% CI 2,02–2,73). Ravivaba intervalli (TFI) raporteerisid 2 uuringut (NMSG 17/07; VISTA). NMSG 17/07 uuringus oli

TFI mediaan VD ravirühmas 8,5 kuud (95% CI 4,5–11,8 kuud) ning TD rühmas 9,7 kuud (95% CI 5,3–11,4 kuud). VISTA uuringus võrreldud VMP- ja MP-skeemides oli TFI mediaan statistiliselt oluliselt pikem bortesomiibi rühmas (19,4 kuud vs. 9,1 kuud MP rühmas; HR = 0,57, p = 0,001). Kuna uuringud käsitlesid erinevaid raviskeeme, siis meta-analüüsi ei teostatud.

Raviga seotud suremust (ingl *treatment related death*, TRD) hindas 5 uuringut. Kokku raporteeriti 2389 patsiendi kohta 46 raviga seotud surma; meta-analüüsis bortesomiibi sisaldavatel ning mittesisaldavatel raviskeemidel statistilist erinevust ei leitud. Kõrvaltoimetest oli bortesomiibi sisaldavate skeemide korral märkimisväärselt suurem šanss trombotsütopeeniaks (OR 2,05; 95% CI 1,70–2,48), neutropeeniaks (OR 1,33; 95% CI 1,10–1,60), iivelduseks/oksendamiseks (OR 2,37; 95% CI 1,64–3,42), kõhulahtisuseks (OR 2,44; 95% CI 1,74–3,43), kõhukinnisuseks (OR 1,59; 95% CI 1,14–2,22), infektsioonideks (OR 1,51; 95% CI 1,27–1,79), väsimuseks (OR 1,96; 95% CI 1,35–2,84) ning perifeerseks neuropaatiaks (OR 3,71; 95% CI 2,92–4,70). Vöötohatise, aneemia ning kardiovaskulaarsete kõrvaltoimete tekke erinevust bortesomiibi sisaldavate ja mittesisaldavate raviskeemide vahel ei leitud.

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) raporteerisid 4 uuringut (APEX; NMSG 15/05; NMSG 17/07; VISTA), mis kõik kasutasid QLQ-C30 mõõdikut; võrreldavate andmete puudumise tõttu meta-analüüsi ei teostatud. APEXi uuringu kohaselt olid bortesomiibi sisaldavate skeemide patsientidel keskmiselt paremad elukvaliteedi näitajad; NMSG 15/05 ning NMSG 17/07 uuringutes elukvaliteet bortesomiibi sisaldavate ja mittesisaldavate skeemide patsientidel ei erinenud; VISTA uuringus leiti kliiniliselt oluline elukvaliteedi halvenemine VMP ravirühmas võrreldes MP rühmaga; HRQoL paranes ravitsükli lõpuks. Leiti, et bortesomiibist tingitud elukvaliteedi halvenemine võib olla seotud ravimi doosi suurusega. Bortesomiibi ja talidomiidi kõrvaltati vaid NMSG 17/07 uuringus [3], kus refraktaarse haigusega patsientidel võrreldi VD-skeemi TD-skeemiga. Elukvaliteedi osas bortesomiibi- ja talidomiidipõhises ravis erinevusi ei leitud. Samas pole uuringu patsiendipopulatsioon (refraktaarne hulgemüeloom) siinse raporti bortesomiibi näidustuste kontekstis relevantne.

4.2.1. Bortesomiibi säilitusravi pärast ASCTd

Teadadaolevalt ei ole avaldatud randomiseeritud-kontrollitud uuringuid, mis siinse raporti uurimisküsimuse nr 2 kontekstis võrdleksid bortesomiibi säilitusravi talidomiidi säilitusraviga sarnase induktsioonravi baasil. Seega puudub otsene tõendus ravimite efektiivsuse võimalikust erinevusest säilitusravi patsientidel.

Bortesomiibi säilitusravi efektiivsust saab hinnata Liu *et al.* [46] 2015. aastal avaldatud meta-analüüsi alusel. See uuring võrdles bortesomiibi sisaldavaid skeeme ASCT-järgselt bortesomiibi mittesisaldavate skeemidega. Sellesse meta-analüüsi kaasati 3 randomiseeritud-kontrollitud uuringut, millest 2 uurisid konsolidatsioonravi (konkreetne arv intensiivseid ravitsükleid pärast siirdamist [47, 48] ning 1 säilitusravi (pidev väikses doosis ravi haiguse taastekkeni) [49]. Meta-analüüsi kaasati kokku 1512 patsienti, kellest 945 ei olnud varem bortesomiibiga ravi saanud ning ülejäänud 575 patsienti olid. Progressioonivaba elulemus oli bortesomiibi sisaldavates skeemides statistiliselt oluliselt parem (OR 0,73; 95% CI 0,67–0,81), kuid 3-aastase üldise elulemuse osas statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Kõrvaltoimete (sh III ja IV astme perifeerse neuropaatia) esinemises erinevusi ei leitud. Talidomiidil põhinevat säilitusravi käsitlenud Gao *et al.* [3] meta-analüüsist järeldus, et talidomiidi sisaldavad raviskeemid toovad säilitusravis kaasa oluliselt parema progressioonivaba elulemuse.

Tabel 5. Bortesomiibi ja talidomiidi efektiivsus säilitusravis [3, 46]

Uuring	Skeem	Jälgitud patsientide arv	Jälgimisaeg (mediaan kuudes)	PFS (mediaan kuudes)	OS
Bortesomiib säilitusravis pärast ASCTd					
Mellqvist <i>et al.</i> 2013	V	187	38	27	80%*
Cavo <i>et al.</i> 2012	VTD	160	30,4	> 30,4	62%**
Sonneveld <i>et al.</i> 2012	PAD+V	414	41	35	61%**
Talidomiid säilitusravis pärast ASCTd					
Cavo <i>et al.</i> 2012	TD	161	30,4	32	49%**
Sonneveld <i>et al.</i> 2012	VAD+T	413	41	28	55%**
Ilma säilitusravita ASCT					
Mellquist <i>et al.</i> 2013		183	38	20	80%*

* 3-aastane üldine elulemusmäär

** 5-aastane üldine elulemusmäär

Kaudsel võrdlusel saab kolme randomiseeritud kontrollitud uuringu põhjal järeldada, et bortesomiibi sisaldavad raviskeemid toovad säilitusravis kaasa PFSi paranemise 7–15 kuu võrra ning talidomiidi sisaldavad raviskeemid PFSi paranemise 8–12 kuu võrra. Üldise elulemuse variatsioon on koondhinnangu andmiseks liiga suur.

Tõendus bortesomiibi ja talidomiidi efektiivsuse kohta säilitusravis on ebapiisav ning veenvat üldise elulemuse paranemist ei saa täheldada ei bortesomiibi säilitusravi ega talidomiidi säilitusravi puhul hoolimata PFSi paranemisest.

4.2.2. VMPT+VT-raviskeemi efektiivsus ASCT näidustuseta patsientidel

VMPT+VT-raviskeemi (bortesomiibi, melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi induktsioonravi koos bortesomiibi ja talidomiidi säilitusraviga) on teadaolevalt käsitletud vaid ühes III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus [4]; uuring on ka peamine EHSi taotluse nr 1103 tõenduse allikas.

Palumbo *et al.* [4] võrdlesid raviskeemi VMPT+VT efektiivsust ilma säilitusravita VMP raviga. VMPT+VT uuringurühmas oli statistiliselt oluliselt pikem PFSi mediaan (35,3 kuud vs. 24,8 kuud) ja 5-aastane elulemus (61% vs. 51%; HR 0,70) võrreldes VMP-skeemiga (vt tabel 6).

Tabel 6. VMPT+VT-skeemi efektiivsus Palumbo *et al.* (2014) uuringus [4]

Raviskeem	Säilitusravi	Jälgitud patsientide arv	Jälgimisaeg (mediaan kuudes)	PFS (mediaan kuudes)	OS
VMPT+VT	Bortesomiib + talidomiid	254	54	35,3	61% (5 a)
VMP	puudub	257	54	24,8	51% (5 a)

PFS – ingl *progression-free survival* (progressioonivaba elulemus); OS – ingl *overall survival* (üldine elulemus);

Kuigi senine tõendus näitab bortesomiibi sisaldavate raviskeemide positiivset mõju üldisele ja progressioonivabale elulemusele ning ravivastusele [2], ei ole Palumbo *et al.* [4] tulemused raporti konteksti üle kantavad, kuna induktsioonravis ei võrreldud VMPT-skeemi otseselt MPT-skeemiga. Teadaolevalt ei ole avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis võrdleks VMPT-skeemi efektiivsust MPT-skeemiga. Varasema raporti [7] põhjal jäi uuringutes MPT-skeemi progressioonivaba elulemus vahemikku 13–27,5 kuud ning 3-aastane elulemusmäär vahemikku 43–66%. Samuti ei saanud Palumbo *et al.* [4] uuringus kontrollrühm säilitusravi, mistõttu ei ole selge, kas leitud PFSi ning OSi paranemist saab seostada üksnes VMPT-skeemiga või olid tulemused mõjutatud erinevast säilitusravist.

Säilitusravis kasutatavat VT-skeemi on käsitlenud ka Mateos *et al.* [50] Hispaanias läbiviidud mitmekeskulises randomiseeritud kontrollitud uuringus. Uuringusse

kaasatud 260 üle 65-aastast hulgimüeloomi patsienti randomiseeriti induktsioonravivis VTP (bortesomiibi, talidomiidi ja prednisolooni kombinatsioon) ja VMP rühma. Säilitusravis randomiseeriti 178 patsienti VT (bortesomiibi ja talidomiidi kombinatsioon) või VP (bortesomiibi ja prednisolooni kombinatsioon) rühma; bortesomiibi manustati standardannuses (1,3 mg/m²) mõlema rühma patsientidele 4 korral 3-kuulise tsükli jooksul. Säilitusravi algusest 22 kuu möödumisel (mediaan) oli PFSi mediaan VT rühmas 32 kuud (95% CI 29–35 kuud) ning VP rühmas 24 kuud (95% CI 21–27 kuud), üldine elulemus ei erinenud. Täiendaval alarühmade analüüsil ei olnud PFSi paremus VT säilitusravis mõjutatud erinevast induktsioonravist (VMP vs. VTP; HR 1,6: 95% CI 0,8–2,2), statistiliselt olulise erinevuse puudumine võis olla seotud väikesest juhtude arvust (29 VMP+VT vs. 26 VTP+VT rühmas).

4.3. Karfilsomiib ja lenalidomiid korduva/refraktaarse hulgimüeloomi ravis

Korduva või refraktaarse hulgimüeloomi ravis on karfilsomiibi käsitletud randomiseeritud kontrollitud uuringutes FOCUS [5] ja ENDEAVOUR [51] ning kombinatsioonis lenalidomiidiga uuringus ASPIRE [6] (vt tabel 7).

Tabel 7. Karfilsomiibi efektiivsust korduva/refraktaarse hulgimüeloomi ravis

Uuring	Raviskeem	Jälgitud patsientide arv	Üldine ravivastus	Ravivastuse kestvus (mediaan kuudes)	PFS (mediaan kuudes)	OS (mediaan kuudes)	Jälgimisaeg (mediaan kuudes)
FOCUS [5]	Karfilsomiibi monoravi	157	19%	7,2	3,7	10,2	27,8
	Deksametasoon + tsüklofosfamiid	158	11%	9,5	3,3	10,0	29,8
ENDEAVOUR [51]	Karfilsomiib + deksametasoon	464	76,9%	pole hinnatav	18,7	pole hinnatav	39,9
	Bortesomiib + deksametasoon	465	62,6%	pole hinnatav	9,4	pole hinnatav	26,8
ASPIRE [6]	Karfilsomiib + lenalidomiid + deksametasoon	396	87,1%	28,6	26,3	mediaanini ei jõutud	32,3
	Lenalidomiid + deksametasoon	396	66,7%	21,2	17,6	mediaanini ei jõutud	31,5

PFS – ingl *progression-free survival* (progressioonivaba elulemus); OS – ingl *overall survival* (üldine elulemus);

FOCUS [5] randomiseeritud kontrollitud uuringus võrreldi karfilsomiibi monoravi väikses doosis kortikosteroidide ja/või tsüklofosfamiidiga refraktaarse haigusega patsientidel (n = 286), kes olid eelnevalt saanud ravi vähemalt 3 ravireas (sh bortesomiibi, talidomiidi või lenalidomiidiga). Karfilsomiibi manustati 28-päevaliste tsükklitena (algne annus 20 mg/m², suurendatud alates 3. manustamiskorrast annuseni 27 mg/m²). Tsükklites 1–9 oli 6 manustamiskorda tsükklis ning alates 10. tsüklist 4 manustamiskorda tsükklis. Kontrollrühmale oli määratud toetav ravi prednisolooni ja deksametasooniga. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus. Jälgimisaja mediaan oli 27,8 kuud uuringu- ning 29,8 kuud kontrollrühmas. Ravi kestuse mediaan oli karfilsomiibi rühmas 16,3 nädalat ehk 3,7 kuud ja 10,7 nädalat (2,5 kuud) kontrollrühmas. Üldise elulemuse mediaan oli karfilsomiibi rühmas 10,2 kuud (95% CI 8,4–14,4 kuud) ning kontrollrühmas 10,0 kuud (95% CI 7,7–12,0 kuud); PFSi mediaaniks kujunes vastavalt 3,7 kuud (95% CI 2,8–4,2 kuud) karfilsomiibi ja 3,3 kuud (95% CI 2,2–5,2 kuud) kontrollrühmas. Ravi kõrvaltoimete (sõltumata raskusastmest) esinemismäärad olid sarnased. Uuringu tulemustel ei paranda karfilsomiibi monoravi praeguse toetava raviga võrreldes korduva/refraktaarse hulgimüeloomiga patsientide üldist (HR = 0,98; 95% CI 0,76–1,25) ega progresioonivaba elulemust (HR 1,09; 95% CI 0,84–1,41).

Käimasolevas uuringus ENDEAVOR [51] võrreldakse karfilsomiibi ja deksametasooni (Kd) ning bortesomiibi ja deksametasooni (VD) kombinatsoone 929 refraktaarse hulgimüeloomiga patsiendil. Uuringu tulemuste vahekokkuvõtte on esitatud 10.11.2014 seisuga, mil 43% Kd ja 23% VD rühmast sai veel ravi. Kd ravirühmas oli PFS statistiliselt oluliselt pikem kui VD rühmas (18,7 kuud vs. VD 9,4 kuud; HR = 0,53; p < 0,0001) ning kõrgem üldine ravivastuse määr (vastavalt 76,9% ja 62,6%; p < 0,0001). Vahekokkuvõtte ajaks oli Kd rühmas surnud 75 ja VD rühmas 88 patsienti, kuid üldise elulemuse hindamiseks ei olnud uuringu protokollis määratletud 33% surmadest esinenud. Kõrvaltoimetelt olid profiilid sarnased, ent III ja IV astme perifeerset neuropaatiat esines Kd rühmas märkimisväärselt vähem (6,3% Kd vs. 32,0% VD; p < 0,0001).

ASPIRE uuringus [6] osales 792 refraktaarse hulgimüeloomiga patsienti (mõlemas rühmas 396), kes olid varem saanud ravi bortesomiibi ja/või lenalidomiidiga. Võrreldi karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni (KRd) ning lenalidomiidi ja deksametasooni (Rd) kombinatsioone. Karfilsomiibi lisamisel raviskeemi PFS paranes, olles KRd rühmas 26,3 kuud (95% CI 23,3–30,5 kuud) ning Rd rühmas 17,6 kuud (95% CI 15,0–20,6 kuud). Üldine 24 kuu elulemus oli KRd rühmas 73,3% (95% CI 68,6–77,5%) ja Rd rühmas 65% (95% CI 59,9–69,5%). Elulemuse mediaanini ei jõutud kummagis rühmas, kuid karfilsomiibi rühmas oli suremus väiksem (HR 0,79; 95% CI 0,63–0,99; p = 0,04). Üldise ravivastuse määr oli karfilsomiibi

rühmas 87,1% (95% CI 83,4–90,3%) ja kontrollrühmas 66,7% (95% CI 61,8–71,3%). Ravivastuse tekkimiseni kulunud aeg oli karfilsomiibi rühmas lühem (mediaan 1,6 kuud vs. 2,3 kuud) ja ravivastuse kestvus karfilsomiibi rühmas oli pikem kui kontrollrühmas (mediaan 28,6 kuud vs. 21,2 kuud). Kõrvaltoimete esinemise ning kõrvaltoimetest tingitud surmade osas ei erinenud kaks võrreldavat rühma teineteisest statistiliselt olulisel määral. Elukvaliteedi osas saavutati QLQ-C30 küsimustiku alusel statistiliselt oluliselt parem tulemus karfilsomiibi rühmas kui kontrollrühmas.

Praegu on korduva hulгимüeloomi ravis karfilsomiibi alternatiiviks lenalidomiid. Lenalidomiid on sellel patsiendirühmal näidanud paremaid tulemusi võrdluses deksametasooni ja platseeboga Weberi *et al.* [53] ning Dimopoulose *et al.* [54] uuringutes. Lenalidomiid tõi võrreldes kontrollrühmaga kaasa paranenud ravivastuse (üldise ravivastuse määr ORR vastavalt 61,0% vs. 19,9%; $p < 0,001$), pikenenud progressioonivaba elulemuse (11,1 kuud vs. 4,7 kuud; $p < 0,001$) ning üldise elulemuse pikeneduse (29,6 kuud vs. 20,2 kuud; $p < 0,001$). [53] Dimopoulose *et al.* 2007 [54] uuringus pikendas lenalidomiid võrreldes platseeboga progressioonivaba aega (TTP) 6,6 kuu võrra, üldist elulemust (lenalidomiidi rühmas ei jõutud jälgimisaja jooksul elulemuse mediaanini, platseebo rühmas oli elulemuse mediaan 20,6 kuud) ning üldist ravivastust (60,2% vs. 24,0%). III ja IV astme kõrvaltoimetest esines lenalidomiidi rühmas enam tromboemboolilisi tüsistusi (11,4% vs. 4,6%), neutropeeniat (29,5% vs. 2,3%) ning trombotsütopeeniat (11,4% vs. 5,7%).

Kokkuvõttes ühtivad Dimopoulose *et al.* [54] tulemused tähelepanuväärselt hästi Weberi *et al.* [53] tulemustega. Ainsa otsese, n-ö *head-to-head* uuringu [6] põhjal võib väita, et karfilsomiibi lisamine Rd-raviskeemile toob kaasa keskeltläbi 8,7 kuu võrra pikema progressioonivaba elulemuse. Võttes ühtlasi arvesse ka kaht lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni platseeboga võrdlevat uuringut, võib karfilsomiib võrreldes lenalidomiidiga parandada märgatavalt ka üldist ravivastust.

4.4. Kokkuvõtte tõendusest raviskeemide efektiivsuse kohta

Meta-analüüside [2, 3] põhjal on nii talidomiidi kui ka bortesomiibi sisaldavad induktsioonravi skeemid pikendanud võrreldes neid toimeaineid mittesisaldavate raviskeemidega üldist ja progressioonivaba elulemust ning näidanud paranenud üldist ja täielikku ravivastust. Samas kaasneb nii bortesomiibi kui ka talidomiidi kasutamisega oluliselt enam kõrvaltoimeid. Võrreldes varasema raportiga [7] ei ole lisandunud tõendust, mis muudaks oluliselt arusaama bortesomiibi ja talidomiidi kasulikkusest müeloomtõve ravis.

Siirdamise järel kasutatav bortesomiibi konsolidatsioon või säilitusravi pikendab progressioonivaba elulemust, kuid 3-aastase üldise elulemuse osas statistiliselt olulist erinevust ei ole tõendatud [46]; pikemat progressioonivaba elulemust on näidatud ka talidomiidi säilitusravi puhul [3]. Samas pole pärast ASCTd kasutatava säilitusravi kohta avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis võrdleksid bortesomiibi säilitusravi talidomiidi säilitusraviga identse induktsioonravi foonil.

VMPT+VT-raviskeem on väheuuritud kombinatsioon, mille efektiivsust on analüüsituid vaid ühes III faasi randomiseeritud-kontrollitud uuringus [4]. Kuigi uuringus leiti, et VMPT+VT-skeem tõi võrreldes VMP-skeemiga kaasa oluliselt pikenenud PFSi mediaani (35,3 vs. 24,8 kuud) ning kõrgema 5-aastase elulemusmäära (61% vs. 51%; HR 0,70), ei ole VMPT+VT tulemused Eesti konteksti kohandatavad. Tegelikus praktikas võrdlusrühmaks oleva MPT+T-skeemi progressioonivaba elulemus on uuringutes vahemikus 13–27,5 kuud ning 3-aastane elulemusmäär 43–66%. Raviskeemil ei ole tunnustatud rahvusvaheliste juhiste (nt NCCN ja NICE) alusel näidustust ASCTks sobilikele patsientidele. Eesti ravimiregistri järgi [21] on bortesomiib näidustatud ASCTks mitesobivatele patsientidele vaid VMP kombinatsioonis. Kokkuvõttes ei ole Palumbo *et al.* [4] tulemused Eesti oludesse üle kantavad ning tõendus VMPT+VT-raviskeemi paremusest MPT+T-raviskeemiga võrreldes on ebakindel.

Uut toimeainet karfilsomiibi on korduva või refraktaarse hulгимüeloomi ravis käsitletud mitmes hiljuti avaldatud uuringus. FOCUSe uuringu [5] järgi ei ole karfilsomiibi monoravi 4. ja hilisemas ravireas võrreldes praeguse toetava raviga parandanud patsientide üldist ega progressioonivaba elulemust. Samas on ENDEAVORi uuringu [51] vahetulemused näidanud Kd kombinatsiooni korral pikemat PFSi (18,7 kuud vs. VD 9,4 kuud) ning paremat ravivastuse määra VD kombinatsiooniga võrreldes. Kui praegu on korduva hulгимüeloomi ravis karfilsomiibi alternatiiviks peamiselt lenalidomiid, mis on näidanud paremaid tulemusi võrdluses deksametasooni ja platseeboga [53, 54], siis ASPIRE [6] uuringus pikendas karfilsomiibi lisamine lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonile nii ravivastuse määra kui ka progressioonivaba elulemust. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines enamikul uuritavatest (83,7%-l KRd ja 80,7%-l Rd rühmas). Kuigi nii viidatud ENDEAVOR kui ka ASPIRE käsitlevad karfilsomiibi korduva/refraktaarse haiguse ravis, on FOCUSe uuringu patsiendipopulatsioon neist oluliselt halvema prognoosiga (kaasatud patsiendid alates 4. ravireast, mediaan mõlemas rühmas 5 ravirida). Kokkuvõttes võib karfilsomiib lisaravimina olla efektiivne ning pikendada korduva/refraktaarse hulгимüeloomiga patsientide ravivastuse määra ja progressioonivaba elulemust.

5. Elukvaliteet hulgemüeloomi korral

Müeloomtõbi mõjutab oluliselt patsiendi elukvaliteeti, kuna haiguse progresseerumise, tüsistuste tekke (nt aneemia, neerupuudulikkus, luuhaigus, infektsioonid jms) ning ka ravi kõrvaltoimetega kaasneb elukvaliteedi langus. Seega on üheks ravieesmärgiks ka elukvaliteedi parandamine.

Tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) on sageli hinnatud randomiseeritud kliinilistes uuringutes sekundaarse tulemina, kasutades selleks nii haigusspetsiifilist EORTC QLQ-C30 (skaala 0–100) kui ka geneerilist EuroQol'i EQ-5D elukvaliteedi mõõdikut (koondindeks 0–1, teatud seisunditel ka alla 0). EQ-5D indeksväärtusi saab kasutada vahetult kulutõhususe analüüsidest terviseseisundi kasulikkusena; QLQ-C30 mõõdikuga hinnatud tulemeid otseselt selleks kasutada ei saa ning need tuleb ümber arvutada EQ-5D väärtusteks [55]. Uuringutes esineb ka erinevaid tõlgendusi minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse (MID, ingl *minimal important difference*) piiride kohta. Näiteks QLQ-C30 koondindeksi puhul on Cocks *et al.* [56] märkinud selleks 5 punkti. Kvam *et al.* [57] on terviseseisundi paranemise puhul MIDiks pidanud aga 6–15 punkti ning halvenemise puhul 9–17 punkti. EQ-5D puhul on hulgemüeloomi patsientidel paranenud terviseseisundi korral märgitud MIDiks 0,08 punkti ja halvenenud seisundi korral 0,1 punkti [57].

Elukvaliteet talidomiidi sisaldavate raviskeemide korral

2013. aastal avaldatud süstemaatiline ülevaade [58] on kirjeldanud uute ravimite efektiivsusuuringutest saadud elukvaliteedi näitajaid ning uuringute metoodikat. Talidomiidi-põhise ravi elukvaliteeti oli kirjeldatud HOVON49 [59] ning NMSG [60, 61] uuringutes. HOVON49 uuringus paranes nii MP kui ka MPT rühmas elukvaliteedi koondindeks võrreldes ravieelse mõõtmisega. MPT rühmas esines enam kõrvaltoimeid, kuid need ei mõjutanud HRQoLi [59]. NMSG uuringus võrreldi hulgemüeloomi esmasdiagnoosiga vanemaealiste patsientide elukvaliteeti MPT- ja MP-raviskeemides; QLQ-C30 indeksväärtus paranes võrdselt mõlemas rühmas [60]. Ainsas talidomiidi bortesomiibiga (TD vs. VD) võrrelnud uuringus [61] QLQ-C30 mõõdiku järgi füüsilises funktsioonis, valus ja koondindeksis erinevusi ei ilmnunud; VD rühmas oli sagedamini väsimust ja unehäireid.

MPT-raviskeemi elukvaliteeti on käsitletud ka hiljutises FIRSi III faasi uuringus [62], kus MPTd võrreldi Rd-raviskeemiga. Hulgemüeloomi diagnoosi saamisel olid EQ-5D väärtused nii MPT kui ka Rd rühmades võrdselt 0,5; mõlema raviskeemi osas paranes elukvaliteet ravi käigus algmõõtmisega võrreldes, kuid halvenes haiguse progresseerudes. Statistiliselt olulisi erinevusi MPT- ja Rd-raviskeemide vahel nii QLQ-C30 kui ka EQ-5D koondindeksis ei olnud.

Elukvaliteet bortesomiibi sisaldavate raviskeemide korral

Sonneveldi *et al.* süstemaatilisse ülevaatesse [58] on bortesomiibi käsitlevatest randomiseeritud kontrollitud uuringutest kaasatud APEX; SUMMIT; NMSG 15/05; NMSG 17/07 ja VISTA. Uuringutes APEX, NMSG 15/05, NMSG 17/07 ja VISTA kasutati elukvaliteedi hindamiseks QLQ-C30 mõõdikut. Korduva hulгимüeloomiga patsientidel võrreldi APEXi uuringus [63] bortesomiibi kõrgdoosis deksametasooniga. Bortesomiibi saanud patsiendid saavutasid parema elukvaliteedi QLQ-C30 mõõdiku järgi füüsilises tervises, emotsionaalse ja kognitiivse funktsiooni alaskaaladel ning halvema elukvaliteedi düspnoe ja unesümptomite skoorides. Refraktaarse ja korduva hulгимüeloomiga patsientidel läbiviidud SUMMITi [64] II faasi uuringus paranes elukvaliteet täieliku ja osalise ravivastuse saavutanud rühmades, piiratud ravivastuse korral jäi elukvaliteet stabiilseks ning halvenes haiguse progresseerudes.

Hulгимüeloomi esmasdiagnoosiga patsientidel on bortesomiibi sisaldavate raviskeemide efektiivsust hinnatud VISTA [65] ja UPFRONTi III faasi uuringutes. VMP-skeemi MP-skeemiga võrreldes VISTA [65] uuringus ilmnes VMP ravirühmas kliiniliselt oluline elukvaliteedi halvenemine ravi alguses võrreldes MP-skeemiga, mis tulenes bortesomiibi kõrvaltoimetest. Ravivastuse saavutanud patsientidel paranes mõlemas uuringurühmas elukvaliteet, ning pikaajalisi erinevusi VMP- ja MP-skeemide vahel elukvaliteedi mõõdiku QLQ-C30 indeksskoorides ei esinenud. UPFRONTi uuringus bortesomiibi monoterapia ja MP ning VMP ravirühmade vahel elukvaliteedi erinevusi induktsioonravi faasis ei leitud. [58]

APEXi uuringu kohaselt olid bortesomiibi sisaldavate skeemide puhul patsientidel keskmiselt paremad elukvaliteedi näitajad, NMSG 15/05 ning NMSG 17/07 uuringutes ei leitud märkimisväärseid erinevusi elukvaliteedis. VISTA uuringus, kus võrreldi VMP- ja MP-raviskeeme, leiti kliiniliselt oluline elukvaliteedi halvenemine VMP rühmas võrreldes MP-rühmaga, ent täheldati elukvaliteedi paranemist ravitsükli lõpu poole. Kuna andmeid elukvaliteedi kohta oli ebapiisavalt, ei teostatud elukvaliteedi uuringute meta-analüüsi. [58]

Elukvaliteet lenalidomiidi sisaldavate raviskeemide korral

Sonneveldi *et al.* [58] ülevaade kaasas kaks elukvaliteeti käsitlevat uuringut lenalidomiidi kohta. MM-015 [54] oli randomiseeritud topeltpime III faasi platseebokontrolliga uuring üle 65-aastastel esmasdiagnoositud hulгимüeloomiga patsientidel, kus MP-raviskeemiga võrreldi MPR- ja MPR+R-skeeme. Elukvaliteet mõõdetuna QLQ-C30 indeksskoorina paranes kõigis rühmades ravi kestel, statistiliselt oluline elukvaliteedi muutus toimus induktsioonravi tsüklite 1–10 jooksul, kuid tsüklite

11–16 osas üheski ravirühmas statistiliselt olulist muutust elukvaliteedis ei leitud. MPR+R-raviskeemi korral paranes elukvaliteet võrreldes MPga, ning elukvaliteedi erinevus võrreldes algse mõõtmisega oli MPR+R-skeemi korral statistiliselt oluline ka jälgimisaja lõpus (16. tsükkel). Võrdlusrühmata III faasi uuringus MM-018 [66] hinnati korduva ja refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel elukvaliteeti lenalidomiidi ja kõrgdoosis deksametasooni korral. Elukvaliteedi mediaan mõõdetuna QLQ-C30 instrumendiga ei erinenud oluliselt ($MID > 5$) esmamõõtmise ja 24 nädala võrdluses. FIRSTi uuringus [62] võrreldi MPT ning Rd kombinatsiooni. Statistiliselt olulisi erinevusi MPT- ja Rd-raviskeemide vahel nii QLQ-C30 kui ka EQ-5D koordineksis ei olnud.

Teised hulгимüeloomiga seotud elukvaliteeti käsitlevad uuringud

Müeloomtõve patsientide tervisega seotud elukvaliteedi hinnangud on varieerunud ka jälgimisuuringutes. Uyl-de Groot *et al.* [67] on hinnanud elukvaliteeti esmasdiagnoosiga hulгимüeloomi patsientidel, kes olid saanud kõrgdoosis keemiaravi ning läbinud ASCT. EQ-5D indeksväärtused olid patsientidel vahemikus 0,38–0,69, olles väiksemad intensiivse ravi perioodil või vahetult pärast seda; elukvaliteedi hinnangud 12. kuul jäid vahemikku 0,64–0,69. Slovacek *et al.* 2008 [68] on analüüsinud kõrgdoosis melfalaani ravi saanud ning seejärel ASCT läbinud patsientide elukvaliteeti; EQ-5D indeksväärtus oli 0,69.

Elukvaliteet on kulutõhususe analüüsidis oluline sisend. Tabelis 8 on esitatud hulгимüeloomi erinevate ravistaadiumite ja terviseseisundite hindamiseks kasutatud kasulikkuse skooore seni avaldatud kulutõhususe uuringutest.

Tabel 8. Hulгимüeloomi terviseseisundite puhul kasutatud elukvaliteedi väärtused

Terviseseisund	Elukvaliteet (kasulikkus)	Allikas
Enne induktsioonravi	0,4	[69]
	0,485	[70]
Ravi ajal	0,58	[71]
Pärast ASCTd	0,7	[69]
Stabiilne seisund/ravivastus olemas	0,7	[72]
	0,81	[73]
Säilitusravi	0,63	[71]
Progresseeruv haigus	0,645	[74]
	0,64	[72]

Kokkuvõte tõendusest elukvaliteedi kohta

Uuringute põhjal muutub hulgimüeloomiga patsientide elukvaliteet oluliselt ravi ajal. Patsientide elukvaliteet on uuringute põhjal halvim ravieelsel perioodil, jäädes EQ-5D indeksiga mõõdetuna vahemikku 0,4–0,5.

Elukvaliteet paraneb kliiniliselt oluliselt ravi jooksul, kuid võib intensiivse ravi perioodil olla halvem. Eri ravimite omavaheline võrdlus on alusuuringute erineva meetodika tõttu problemaatiline ja seni avaldatud süstemaatilised ülevaated [2, 58] pole meta-analüüsi teostanud. Randomiseeritud uuringutes pole talidomiidi, bortesomiibi ja lenalidomiidi sisaldavate skeemide vahel kliiniliselt olulisi elukvaliteedi erinevusi leitud. Kõik käsitletud ravimid toovad kaasa elukvaliteedi paranemise, mis kestab kuni haiguse progresseerumiseni. Kulutõhususe uuringute põhjal jääb elukvaliteet ASCT järel või stabiilse seisundi korral vahemikku 0,7–0,8, haiguse progresseerudes aga kahaneb hinnanguliselt 0,65-ni.

6. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud

Ülevaatesse on kaasatud 11 teaduskirjanduse otsinguga (vt ptk 2) leitud kulutõhususe uuringut, mis on avaldatud 2013. aastal või hiljem. Kolm analüüsi [75–77] käsitlesid ASCT näidustusega patsientide ravi, neli [78–81] ASCT näidustusega patsientide ja neli analüüsi [72, 82–84] korduva/refraktaarse hulгимüeloomiga patsientide ravi.

Nendes uuringutes on käsitletud hulгимüeloomi raviskeemide kulutõhusust Suurbritannia, USA, Kanada, Saksamaa, Hollandi, Poola, Lõuna-Korea ja Kreeka oludes ning lähtunud on kas tervishoiu rahastaja või maksja perspektiivist. Uuringutes on kasutatud kas otsustuspuud, Markovi mudelit või muud simulatsioonimudelit ning lähtunud minimaalselt 20-aastasest ajaperspektiivist. Kõik uuringud on kaasanud vaid otsesed kulud (ravimite, ravi ja kõrvaltoimetega kaasnevad kulud). Efektiivsuse sisendandmed on kliinilistest uuringutest, erandiks on Blommestein *et al.* [79], kus modelleeriti bortesomiibi-, talidomiidi- või lenalidomiidipõhiste raviskeemide kulutõhusust Hollandis kahe patsiendikohordi andmete põhjal. Diskonteerimismäär jäi uuringutes vahemikku 3–5%. Tulemustes on esitatud lisandunud eluaastad või lisandunud kvaliteetsed eluaastad (QALYd) ja (täiendavad) ravikulud. Täiendkulu tõhususe määrad on arvutatud lisandunud eluaasta või QALY kohta. Konverentsiteesidena esitatud analüüside puhul on meetodikat ja tulemusi käsitletud lakooniliselt. Näiteks puudub Osteri *et al.* [81] uuringus sisendite mõju hindav tundlikkuse analüüs. Ülevaatesse kaasatud uuringute meetodika on kirjeldatud tabelis 9.

6.1. Raviskeemide kulutõhusus ASCT näidustusega patsientidel

Van Beurden-Tan *et al.* [75] konverentsiteesides hinnati ASCT näidustusega patsientide esmarvis VTD kulutõhusust võrreldes TD-skeemiga. Saksamaa maksja perspektiivist lähtuv analüüs kasutas Markovi mudelit. Mudelis oli 4 raviridadele vastavat seisundit ja surm. Üleminekutõenäosused koos elukvaliteedi väärtustega saadi kirjandusest; ravimi ja siirdamise ning kõrvaltoimete kulude puhul kasutati kohalikke andmeid. Tulemeid ja kulusid diskonteeriti 3% aastas. VTD-skeemi korral oli oodatav eluaastate arv 6,38 ning TD rühmas 5,06 eluaastat; esimese ravirea kestuseks oli vastavalt 50,5 ja 32,9 kuud. VTD-skeemiga lisandus 0,72 QALYt täiendkuluga 22 197 eurot. VTD täiendkulu tõhususe määr oli 30 655 eurot QALY kohta; tulemused olid enim mõjutatud induktsioonravi kulu ja siirdamiste osakaalu muutustest. Eeldades, et maksevalmiduse nivooks on 35 000 eurot, oli VTD 57% tõenäosusega kulutõhus sekkumine.

Mucha *et al.* [76] konverentsitesides hinnati bortesomiibipõhiste raviskeemide VD ja VTD kulutõhusust hulгимüeloomi esmaravis Poolas võrreldes standardraviks oleva CTD-skeemiga ning täiendavalt VAD- ja TD-skeemidega. Tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuv Markovi mudel kaasas 5 terviseseisundit: 1. rea induktioonravi (koos ASCTga), 2. rea ravi, 3. rea ravi, järgnevad raviread ning surm. Raviskeemide efektiivsuse näitajad saadi randomiseeritud kontrollitud uuringutest ning seisundite elukvaliteedi väärtused van Agthoveni *et al.* [85] uuringust. Poola tervishoiukuludena kaasati ravimikulud (sh säilitusraviks), ASCT kulud, kõrvaltoimete ravi ja jälgimise kulud ning palliativse hoolduse kulu. Raviskeemide efektiivsust võrreldi QALYdes. Tervisetulemite puhul kasutati 3,55% ja kuludel 5% diskonteerimismäär. Võrreldes CTD-skeemiga oli täiendkulu tõhususe määr QALY kohta VD-skeemil 31 576 ning VTD-skeemil 14 023 USA dollarit. Täiendkulu tõhususe määrad VD- vs. VAD-skeemil ning VTD- vs. TD-skeemil olid vastavalt 25 302 ja 24 751 USA dollarit. Arvestades Poola maksevalmiduse nivood (35 278 USA dollarit), lugesid autorid bortesomiibipõhise induktioonravi kulutõhusaks sekkumiseks.

Kouroukise *et al.* [77] konverentsitesides võrreldi bortesomiibi sisaldavate raviskeemide kulutõhusust bortesomiibi mittesisaldavate raviskeemide kulutõhususega ASCT näidustusega patsientide induktioonraviks. Kanada maksja perspektiivist lähtuv analüüs kasutas Markovi mudelit. Üleminekutõenäosused ja efektiivsuse näitajad saadi uuringust IFM2005-01 [86], kus võrreldi VD- ja VAD-skeeme (ekstrapoleeritud OS ja PFS), elukvaliteedi väärtused 0,81 progressioonivabale ning 0,645 progresseerunud haigusele saadi Hornbergeri *et al.* [74] uuringust. Kulusi-senditena kasutati IFM2005-01 andmeid ning eksperthinnanguid; kulud arvestati Kanada dollarites 2012. aasta vääringus. Kulud ja tulemid diskonteeriti 3% aastas. Bortesomiibipõhisel ravil oli keskmine hulгимüeloomi ravikulu eluea jooksul 68 800 Kanada dollarit ning bortesomiibi mittesisaldava ravi korral 47 000 Kanada dollarit. Bortesomiib lisas 0,25 eluaastat (0,22 QALYt). Täiendkulu tõhususe määr bortesomiibipõhise ravi korral oli 99 200 Kanada dollarit QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi tulemus sõltus eelkõige üleminekutõenäosustest, diskonteerimismäärast, elukvaliteedi väärtustest ning bortesomiibi hinnast.

6.2. Raviskeemide kulutõhusus ASCT näidustuseta patsientidel

Osteri *et al.* [81] konverentsitesides hinnati MPR+Ri ja VMP esmaravi kulutõhusust võrreldes MP-raviskeemiga varem ravimata hulгимüeloomi patsientidel. Arvestades efektiivsuse andmete aluseks olevaid MM-015 ja VISTA uuringuid,

oli sihtrühmaks ASCT näidustuseta vanemaealised patsiendid. Elulemusanalüüsil põhinev mudel sisaldas kolme terviseseisundit (progressioonivaba haigus, progresseerunud haigus ning surm) ja hindas tulemitena kulu nii lisandunud eluaasta, QALY kui ka progressioonivaba eluaasta kohta. Progressioonijärgse elulemuse ja elukvaliteedi väärtused ning ravimi, kõrvaltoimete ja muud ravikulud leiti teaduskirjandusest. Kulude ja tulemite puhul kasutati 3% diskonteerimismäära. Uuringu tulemustes oli progressioonivaba elulemus MPR+Ri rühmas 3,4 aastat, VMP rühmas 2,6 aastat ning MP rühmas 1,7 aastat ja üldine elulemus vastavalt 6,0 aastat, 5,2 aastat ja 4,3 aastat. ICER lisandunud eluaasta kohta võrreldes MP-skeemiga oli 75 392 USA dollarit MPR+Ri rühmas ning 86 213 USA dollarit VMP rühmas. Võrreldes MP-raviskeemiga oli täiendkulu tõhususe määr MPR+Ri rühmas 91 794 USA dollarit ning VMP rühmas 106 211 USA dollarit QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi ei teostatud.

Garrisoni et al. [78] kulutõhususe analüüs hindas bortesomiibi, lenalidomiidi ja talidomiidi sisaldavate raviskeemide kulutõhusust varem ravi mittesaanud ASCT näidustuseta patsientidel. Markovi mudeli abil võrreldi skeemide VMP vs. MPT ja VMP vs. MPR+R kulutõhusust tervishoiu rahastaja perspektiivist. Efektiivsuse kirjeldamiseks kasutati VISTA, IFM 99-06 ja MM-015 uuringuid. Tulemusi hinnati baasstsenaariumis 20 aasta perspektiivis. Baasstsenaariumi tingimustel oli mudelist hinnatud üldine elulemus VMP korral 4,2 aastat, MP korral 2,9 aastat, MPT korral 4,1 aastat ja MPR-Ri korral 3,4 aastat. VMP kombinatsioon maksis 16% vähem kui MPT kombinatsioon ning andis 0,043 täiendavat QALYt võrreldes MPTga. Võrreldes MPR+Riga oli VMP kombinatsioon 50% odavam ning andis 0,566 QALYt. Bortesomiibi lisamisega MP-skeemile võideti 0,95 QALYt (1,32 võidetud eluaastat) patsiendi ülejäänud eluaastate jooksul. VMP skeemi täiendkulu tõhususe määr QALY kohta oli MP-skeemiga võrreldes 59 076 dollarit. Kokkuvõttes leiti, et VMP kombinatsioon oli võrreldes MPT- ja MPR+R-skeemiga kulusäästev.

Blommenstein et al. [79] hindasid hulgimüeloomi raviskeemide kulutõhusust eluea perspektiivis kasutades kahe Hollandi patsientikohordi (2004–2007 ja 2008–2013) ravi efektiivsuse ja kulude andmeid. Patsiendi tasandi andmete põhjal modelleeriti ravi tulemuslikkust (ravi kestus, elulemus) ja kulusid melfalaani ja prednisolooni (MP) kombinatsiooniga ning talidomiidi, lenalidomiidi ja bortesomiibi kombinatsiooniga skeemide võrdluses; kuluandmed leiti alusandmetest ning kirjandusest. Tulemeid diskonteeriti 1,5% ning kulusid 4% aastas. Tulemustest selgus, et varasema kohordi keskmine OS oli 38 kuud (mediaan 25) keskmise kogukuluga 44 200 eurot patsiendi kohta; hilisema kohordi puhul oli keskmine OS 42 kuud (mediaan 28) keskmise kogukuluga 69 017 eurot. Hilisema kohordi andmetes osutus tegelike raviskeemide osas kõige tõhusamaks ravikombinatsiooniks talidomiidi, lenalido-

miidi ja bortesomiibi oma, mis lisas keskmiselt 0,17 OSi aastat (0,12 QALYt) ja 4185 eurot täiendavat kulu. Täiendkulu tõhususe määr oli talidomiidi, lenalidomiidi ja bortesomiibi ravijärjestusel 24 618 eurot OSi aasta ning 34 875 eurot QALY kohta.

Usmani *et al.* [80] hindasid Rd-skeemi kulutõhusust võrreldes VMP-skeemiga ASCT näidustuseta patsientidel USAs. Maksja perspektiivist lähtuv analüüs hindas tervisetulemeid (lisandunud eluaastad, QALYd), otseseid kulusid ja täiendkulu tõhususe määra eluea perspektiivis. Efektiivsuse ning elukvaliteedi sisendid olid teaduskirjandusest. Progressiooni-eelse ravi kulud koosnesid Rd- ja VMP-skeemi ravimikuludest, kõrvaltoimete ravikuludest ja haige jälgimis- ning hoolduskuludest. Tervisetulemite ja kulusisendite puhul kasutati 3% diskonteerimismäära. Võrreldes VMPga lisandus Rd-skeemiga 2,22 eluaastat ja 1,47 QALYt ning Rd-skeemi täiendav kulu eluea jooksul oli 78 977 USA dollarit (diskonteerimata). Täiendkulu tõhususe määr oli 53 826 USA dollarit QALY ning 35 552 USA dollarit lisandunud eluaasta kohta. Tundlikkuse analüüsil mõjutas tulemust enim raviskeemide elulemuse erinevus, lenalidomiidi maksumus ja diskonteerimismäär. Rd-raviskeem võib autorite hinnangul olla kulutõhus alternatiiv ASCT näidustuseta patsientide esmaravis.

6.3. Raviskeemide kulutõhusus korduva/refraktaarse hulгимüeloomi raviskeemides

Brown *et al.* [72] võrdlesid lenalidomiidi ja deksametasooni (Rd) kombinatsiooni deksametasooniga Inglismaa ja Walesi tervishoiu rahastaja perspektiivist. Simulatsioonimudeli tulemusena selgus, et Rd kasutamise 2. ravireas pikenes progressioonivaba aeg 9,5 kuu võrra ning lisandus 3,2 eluaastat (2,2 QALYt) võrreldes deksametasooniga. Arvestades ravimikulude, kõrvaltoimete ja ravikuludega, oli Rd-raviskeemi maksumus 69 679 Inglise naela ja deksametasooni monoterapia maksumus 3196 Inglise naela. Täiendkulu tõhususe määrad võrreldes deksametasooni monoraviga olid Rd korral 20 639 Inglise naela lisandunud eluaasta ja 30 153 Inglise naela QALY kohta. Analüüsi tulemusi mõjutas enim deksametasooni OSi mediaani väärtus. Tõenäosuslikul tundlikkuse analüüsil oli Rd-raviskeemi ICER 50% tõenäosusega väiksem kui 30 000 Inglise naela QALY kohta.

Fragoulakise *et al.* [82] uuringus hinnati korduva/refraktaarse hulгимüeloomi ravis kasutatavat Rd-skeemi võrdluses bortesomiibi monoraviga. Kreeka tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuv analüüs kasutas lenalidomiidi tootjafirma loodud diskreetset simulatsioonimudelit. Lenalidomiidi ja bortesomiibi efektiivsuse sisendandmed olid kliinilistest uuringutest MM-009, MM-010 ja APEX. Kuluisenditena

kaasati ravimikulu, kõrvaltoimete ravikulu ning ravimite manustamise ja jälgimise kulud. Tervisetulemeid ja kulusid diskonteeriti 3,5% aastas. Rd-skeemi korral oli mediaanaeg haiguse progresseerumiseni 14,08 kuud ning keskmine ravikulu 77 670 eurot patsiendi kohta; bortesomiibil vastavalt 6,73 kuud ja 48 928 eurot patsiendi kohta. Rd-skeemiga lisandus 0,79 QALYt võrreldes bortesomiibi monoraviga; täiendkulu tõhususe määr oli 29 415 eurot lisandunud eluaasta ning 38 268 eurot QALY kohta. Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsil oli Rd-skeem 95% tõenäosusega kulutõhus sekkumine võrreldes bortesomiibi monoraviga, kui maksevalmiduse nivooks oli 60 000 eurot QALY kohta ($ca 3 \times$ Kreeka SKP).

Vandewalle *et al.* [83] konverentsiteesidena esitatud uuringus võrreldi Rd-skeemi deksametasooniga refraktaarse/korduva hulгимüeloomiga patsientide 2. ja järgnevas ravireas. Lõuna-Korea tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuv analüüs kasutas Markovi mudelit. Efektiivsuse osas kasutati MM-009 ja MM-010 uuringute alusandmeid. Analüüsi kaasati üksnes otsesed ravimi- ja ravikulud (sh kõrvaltoimete korral). Efekte ja kulusid diskonteeriti aastas 5%. Deksametasooniga võrreldes lisandus analüüsi tulemusena Rd-skeemiga 2,5 eluaastat ja 1,83 QALYt lisakuluga 55 387 USA dollarit. Täiendkulu tõhususe määr oli 22 148 USA dollarit lisandunud eluaasta ja 30 195 USA dollarit QALY kohta. Tõenäosuslikul tundlikkuse analüüsil oli Rd-skeem rohkem kui 95% tõenäosusega kulutõhus sekkumine võrreldes deksametasooni monoraviga, kui maksevalmiduse nivooks oli 40 000 USA dollarit QALY kohta.

Jakubowiak *et al.* [84] hindasid korduva hulгимüeloomiga patsientidel 4. ravireas kasutatava karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni (KRd) kulutõhusust lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (Rd) võrreldes. Maksja perspektiivist lähtuval analüüsil kasutati karfilsomiibi tootjafirma mudelit koos efektiivsuse sisendandmetega ASPIRE uuringust. Kuludena kaasati hulгимüeloomiga patsientide ravimi- ja ka ravikulud. Eluea perspektiivis lisandus KRd-skeemiga 1,99 eluaastat ning 1,67 QALYt võrreldes Rd-skeemiga; täiendav kulu oli 179 393 USA dollarit patsiendi kohta. Täiendkulu tõhususe määr oli 107 520 USA dollarit QALY kohta. Kaasatud 11 kulutõhususe uuringu meetoodika kokkuvõte on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe üksikuuringute metoodika

Autor (aasta, riik)	Võrdlus	Perspektiiv	Mudeli tüüp	Aja-perspektiiv	Kulusisendid	Diskon-teerimismäär
ASCT näidustusega patsientide sihrühm						
Van Beurden-Tan <i>et al.</i> [75] (2013, Saksamaa)	VTD vs. TD	Maksja	Markovi mudel	Eluiga	Ravikulud, ASCT kulud, kõrvaltoimete ravi kulud	3%
Mucha <i>et al.</i> [76] (2014, Poola)	VD vs. CTD VTD vs. CTD	Tervis-hoiu rahastaja	Markovi mudel	Eluiga	Ravimikulud (sh säilitusravi), ASCT kulud, kõrvaltoimete ravi ja jälgimise kulud, palliativse hoolduse kulud	5% kulud ja 3,5% tulemid
Kouroukis <i>et al.</i> [77] (2013, Kanada)	Borteso-miibi sisaldav vs. mittesi-saldav ravi	Maksja	Markovi mudel	50 aastat	Ravikulud, ASCT kulud, kõrvaltoimete kulud	5%
ASCT näidustuseta patsientide sihrühm						
Oster <i>et al.</i> [81] (2014, USA)	MPR+R vs. MP VMP vs. MP	–	Elule-musköve-ral põhinev mudel	–	Ravimikulud, kõrvaltoimete ravi kulud, muud ravikulud (täpsustamata)	3%
Garrison <i>et al.</i> [78] (2013, USA)	VMP vs. MPT; VMP vs. MPR+R, VMP vs. MP	Maksja	Markovi kohort-mudel	20 aastat	Ravimikulud, arstivisiitide, kõrvaltoimete ravi ja ravi jälgimise kulud	3,0%
Blommestein <i>et al.</i> [79] (2016, Holland)	MP+T+B; MP+T+R; T+B+R; T+R+B	Tervis-hoiu rahastaja	Simulat-siooni-mudel	Eluiga	Ravi- ja ravimi-kulud	4,0% kulud ja 1,5% tulemid
Usmani <i>et al.</i> [80] (2016, USA)	Rd vs. VMP	Maksja	Elule-musköve-ral põhinev mudel	Eluiga	Ravimikulud, ravi jälgimise ja kõrvaltoimete ravi kulud	3%

Autor (aasta, riik)	Võrdlus	Perspektiiv	Mudeli tüüp	Ajaperspektiiv	Kulusisendid	Diskon-teerimismäär
Korduva/refraktaarse haigusega patsiendid						
Brown <i>et al.</i> [72] (2013, UK)	Rd vs. deksame-tasoon	Tervis-hoiu rahastaja	Simulat-siooni-mudel	30 aastat	Ravimikulud, kõrvaltoimete ravi ja ravi jälgimise kulud	3,5%
Fragoulakis <i>et al.</i> [82] (2013, Kreeka)	Rd vs. borteso-miib	Tervis-hoiu rahastaja	Simulat-siooni-mudel	Eluiga	Ravikulud, ravimikulud ja kõrvaltoimete ravi kulud	3,5%
Vandewalle <i>et al.</i> [83] (2014, Lõuna-Korea)	Rd vs. deksame-tasoon	Tervis-hoiu rahastaja	Markovi-mudel	Tead-mata	Ravimikulud, ravi jälgimise ja kõrvaltoimete ravi kulud	5%
Jakubowiak <i>et al.</i> [84] (2016, USA)	KRd vs. Rd	Maksja	Elule-muskõve-ral põhinev mudel	Eluiga	Ravimikulud, ravi jälgimise ja kõrvaltoimete ravi kulud	3%

6.4. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest

Ülevaade kulutõhususe analüüsi kaasatud uuringute tulemustest on esitatud tabelis 10. Kõigis ASCT näidustusega patsiente käsitlevates uuringutes võrreldi borteso-miibi sisaldavaid skeeme (VTD, VD) bortesomiibi mittesisaldavate skeemidega. Saksamaa [75] ja Kanada [77] uuringutes lisas bortesomiib 0,22–0,72 QALYt; konverentsiteesidena esitatud Mucha *et al.* [76] uuringus lisandunud eluaastaid ja QALYsid eraldi esitatud ei olnud. Kuigi bortesomiibi raviskeemide täiendkulu tõhususe määrad varieerusid uuringutes oluliselt, peeti bortesomiibi sisaldavaid skeeme kulutõhusateks. Ükski kulutõhususe uuring ei käsitlenud siinse raporti uurimisküsimuste mõttes olulist bortesomiibi või talidomiidi säilitusravi.

Tabel 10. Ülevaatesse kaasatud kulutõhususe uuringute tulemused

Autor (aasta, riik)	Võrdlus	Lisandunud LY/QALY	Täiendkulu	ICER/LYG	ICER/QALY
ASCT näidustusega patsientide sihgrühm					
Van Beurden-Tan <i>et al.</i> [75] (2013, Saksamaa)	VTD vs. TD	1,32/0,72	22 179 €	16 802 €	30 655 €
Mucha <i>et al.</i> [76] (2014, Poola)	VD vs. CTD	–	–	–	31 576 \$
	VTD vs. CTD	–	–	–	14 023 \$
Kouroukis <i>et al.</i> [77] (2013, Kanada)	Bortesomiib induktsioon-ravis	0,25/0,22	21 800 \$	87 200 \$	99 200 \$
ASCT näidustuseta patsientide sihgrühm					
Oster <i>et al.</i> [81] (2014, USA)	MPR+R vs. MP	1,7/–	–	75 392 \$	91 794 \$
	VMP vs. MP	0,8/–	–	86 213 \$	106 211 \$
Garrison <i>et al.</i> [78] (2013, USA)	VMP vs. MP	1,32/0,95	55 808 \$	42 169 \$	64 464 \$
	VMP vs. MPT	0,05/0,04	–23 350 \$	kulusäästev	kulusäästev
	VMP vs. MPR+R	0,78/0,57	–129 256 \$	kulusäästev	kulusäästev
Blommestein <i>et al.</i> [79] (2016, Holland)	T+R+B vs. 2008–2013 kohort	0,5/0,36	4185 €	24 618 €	34 875 €
Usmani <i>et al.</i> [80] (2016, USA)	Rd vs. VMP	2,22/1,47	78 977 \$	35 552 \$	53 552 \$
Korduva/refraktaarse haigusega patsiendid					
Brown <i>et al.</i> [72] (2013, UK)	Rd vs. deksametasoon	3,2/2,2	66 483 £	20 639 £	30 153 £
Fragoulakis <i>et al.</i> [82] (2013, Kreeka)	Rd vs. bortesomiib	1,0/0,79	28 741 €	29 415 €	38 268 €
Vandewalle <i>et al.</i> [83] (2014, Lõuna-Korea)	Rd vs. deksametasoon	2,5/1,83	55 387 US \$	22 148 \$	30 195 \$
Jakubowiak [84] (2016, USA)	KRd vs. Rd	1,99/1,67	179 393 \$	89 957 \$	107 520 \$

ASCT näidustuseta patsientidel oli VMP kulutõhus võrreldes MP-skeemi, MPR+R-skeemi ning CTD-skeemiga Hollandis ja USAs. Lisaks oli VMP-skeem Garrisoni *et al.* [78] uuringus kulusäästev nii MPT kui ka MPR+Riga võrdluses. Samas lisan-

dus Rd-skeemiga Usmani *et al.* uuringus [80] 2,2 eluaastat (1,5 QALYt) võrreldes VMPga. Täiendkulu tõhususe määrade varieeruvus oli suur. ASCT näidustuseta patsientidel taotletava VMPT+VT-skeemi osas kulutõhususe analüüse avaldatud ei ole.

Korduva ja refraktaarse hulgimüeloomiga patsiente käsitlevates kulutõhususe uuringutes kõrvutati lenalidomiidi ja deksametasooni (Rd) skeemi deksametasooniga [72, 83] ja bortesomiibiga [82]. Nende uuringute tulemusel lisandus lenalidomiidiga 0,8–2,2 QALYt. Jakubowiak *et al.* [84] võrdlesid karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni (KRd) kulutõhusust lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (Rd); sama võrdlus on relevantne ka siinse raporti uurimisküsimuse nr 4 kontekstis. ASPIRE uuringul tugineva tootjafirma mudeliga lisas KRd-skeem 1,99 eluaastat ning 1,67 QALYt võrreldes Rd-skeemiga. Täiendkulu tõhususe määr oli 107 520 USA dollarit QALY kohta.

7. Kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs

EHS on Eesti Haigekassale esitanud 3 tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamise taotlust [8–10], mis on siinse raporti uurimisküsimuste 2–4 lähtekohtadeks. Raportis hinnatakse taotlustes esitatud muudatuste kulutõhusust ja mõju Eesti Haigekassa eelarvele. Kulutõhususe ja eelarve mõju hindamiseks koostatakse lihtsustatud mudelid, kus lähtutakse võrreldavate skeemide kestusest, patsientide elulemusest, skeemis sisalduvate ravimite kulust ja tervisega seotud elukvaliteedi hinnangutest.

7.1. Bortesomiibi säilitusravi pärast ASCTd

7.1.1. Analüüsi eeldused ja sisendid

EHS soovib teenuste loetellu lisada bortesomiibi säilitusravi kuuri hulгимüeloomiga patsientidele, kellel on teostatud tüvirakkude siirdamine ehk ASCT [8]. Praegu on Eesti Haigekassa poolt kompenseeritav säilitusravi talidomiidiga.

Avaldatud teadusartiklite põhjal on säilitusravi enda efektiivsust raske hinnata. Avaldatud on üks uuring [49], kus on võrreldud bortesomiibi ja talidomiidi säilitusravis. Kuna induktsioonravi on olnud rühmade vahel oluliselt erinev, ei saa selle uuringu põhjal hinnata ainult säilitusravi efektiivsust. PFSi mediaan oli selle uuringu põhjal bortesomiibi rühmas 35 kuud ja talidomiidi rühmas 28 kuud. Mellqvisti *et al.* [48] uuringus, kus kontrollrühmas säilitusravi ei rakendatud, oli PFSi mediaan siirdamise järel 20 kuud ja bortesomiibi rühmas 27 kuud. Teaduskirjanduse põhjal (vt ptk 4.3) pikendavad võrreldes säilitusravi puudumisega bortesomiibi sisaldavad raviskeemid säilitusravis PFSi mediaani 7–15 kuu võrra ning talidomiidi sisaldavad skeemid 8–12 kuu võrra.

Võrreldavad raviskeemid

Analüüsis hinnatakse, milline on bortesomiibi säilitusravi kulutõhusus müeloomiga patsientidel tüvirakkude siirdamise järel võrreldes talidomiidi säilitusraviga. Eeldatakse, et säilitusravi kestab maksimaalselt 2 aastat (seejärel jääb patsient jälgimisele) või kuni haiguse progresseerumiseni, kui see juhtub enne 2 aasta täitumist. Bortesomiibi manustatakse 1,34 mg/m² ehk keskmise patsiendi (keha pindala 1,8 m²) kohta 2,34 mg korruga iga kahe nädala järel. Talidomiidi manustatakse igapäevaselt 50 mg.

Raviskeemide efektiivsus

Baasstsenaariumis lähtutakse nn konservatiivsest eeldusest, mille järgi on PFSi mediaan ilma säilitusravita 20 kuud, bortesomiib pikendab seda 7 kuu võrra ning talidomiid ligikaudu 4 kuu võrra ehk 2 korda vähem kui Sonneveldi *et al.* [49] uuringus, kuna osa tervisetulemite erinevusest võib olla tingitud erinevast induktsoonravist. Tundlikkuse analüüsis vaadatakse olukorda, kus bortesomiib pikendab PFSi mediaani 15 kuud ja talidomiid 8 kuud võrreldes säilitusravi puudumisega. Erinevust üldise elulemuse parenemises ei ole täheldatud [49] ja seega seda kulu- tõhususe analüüsis ei arvestata.

Elukvaliteedi hinnang

Hinnangud tervisega seotud elukvaliteedile on uuringute lõikes erinevad. Lisaks on enamike väljatoodud terviseseisundite kohta 1–2 hinnangut, mis on ebapiisav järelduste tegemiseks, samuti võib elukvaliteet sõltuda ka mitmesugustest teguritest, nagu näiteks haiguse staadiumist, kasutatavast raviskeemist ja patsiendi vanusest. Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal jääb müeloomiga patsientide elukvaliteedi hinnang enne induktsoonravi vahemikku 0,4–0,5. Ravi ajal, siirdamise järel või stabiilse seisundi korral jääb elukvaliteedi hinnang vahemikku 0,58–0,81 ja pärast progressiooni jälle halveneb (kusjuures pärast progressiooni on hinnatud elukvaliteediks 0,64–0,65 ja seega ei ole põhjendatud kasutada ravიაegse elukvaliteedi hinnanguna sellest väiksemat väärtust) (vt tabel 8). Kulutõhususe analüüsi jaoks eeldatakse, et kuni progresseerumiseni on patsiendi elukvaliteedi hinnang keskmiselt 0,7 sõltumata kasutatavast ravimist (bortesomiib või talidomiid).

Kulud

Raviskeemide hinna arvutamise aluseks on Eesti Haigekassa perspektiiv. Analüüsis lähtutakse ainult bortesomiibi ja talidomiidi hinnast; teiste võimalike ravikuludega lihtsustatud kulutõhususe analüüsis ei arvestata. Bortesomiibi 1 mg hind on 2016. aasta seisuga arvestatud 218 eurot [87]. Keskmise patsiendi kohta on üks annus 2,34 mg. Kuna bortesomiibi ettevalmistatud süstelahus ei säili üle 8 tunni, arvestatakse analüüsis patsiendi kohta terve viaal ehk 3,5 mg. Seega on ühe annuse hinnanguline hind 763 eurot. Säilitusravis manustatakse bortesomiibi iga 2 nädala tagant ehk 26 annust aastas. Seega on bortesomiibi säilitusravi ühe aasta maksumus patsiendi kohta 19 838 eurot ($26 \times 763 = 19\,838$). Talidomiidi 1 mg hind on 2017. aasta seisuga arvestatud 0,2771 eurot. Talidomiidi manustatakse säilitusravis pat-

siendile igapäevaselt 50 mg. Seega on ühe aasta talidomiidi säilitusravi maksumus patsiendi kohta 5057 eurot ($50 \times 0,2771 \times 365 = 5057$).

7.1.2. Kulutõhususe analüüs

Lähtudes peatükis 7.1.1 toodud eeldustest ja sisenditest, annab bortesomiibi kasutamine võrreldes talidomiidiga siirdamise järel võidu progressioonivabas elulemuses 3 kuud (27 kuud vs. 24 kuud) ehk 0,25 aastat patsiendi kohta. Arvestades, et tervisega seotud elukvaliteet mõlemas ravirühmas on võrdselt 0,7, lisandub baasstsenaariumi tingimustel bortesomiibiga võrreldes talidomiidiga ühe patsiendi kohta

$$(2,25 \text{ aastat} \times 0,7) - (2 \text{ aastat} \times 0,7) = 1,575 - 1,400 = 0,175 \text{ QALYt.}$$

Aastane säilitusravi maksumus ühele patsiendile on 19 838 eurot bortesomiibi ja 5057 eurot talidomiidi korral. Seega on 2-aastases säilitusravis bortesomiibi kasutamisel võrreldes talidomiidiga täiendav kulu ühe patsiendi kohta baasstsenaariumi tingimustel

$$(2 \text{ aastat} \times 19\,838) - (2 \text{ aastat} \times 5057) = 39\,676 - 10\,114 = 29\,562 \text{ eurot.}$$

Järelikult on baasstsenaariumi tingimustel täiendkulu tõhususe määr QALY kohta 168 925 eurot ($29\,562 \div 0,175 = 168\,925$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 118 247 eurot ($29\,562 \div 0,25 = 118\,247$).

Tundlikkuse analüüs

Variant 1 – bortesomiib pikendab PFSi mediaani 15 kuud ja talidomiid 8 kuud võrreldes säilitusravi puudumisega ehk patsientide PFSi mediaanid on vastavalt 35 kuud ja 28 kuud.

Baasstsenaariumis eeldati, et bortesomiibi kasutamine võrreldes talidomiidiga annab siirdamise järel võidu progressioonivabas elulemuses ühe patsiendi kohta 3 kuud (27 kuud vs. 24 kuud) ehk 0,25 aastat. Tundlikkuse analüüsis vaadatakse olukorda, kus võit on 7 kuud (35 kuud vs. 28 kuud) ehk 0,58 aastat. Bortesomiib lisab võrreldes talidomiidiga sel juhul patsiendi kohta

$$(2,92 \text{ aastat} \times 0,7) - (2,33 \text{ aastat} \times 0,7) = 2,042 - 1,633 = 0,408 \text{ QALYt.}$$

Kuna säilitusravi kestuseks oleks mõlema ravimiga samuti 2 aastat, on täiendav kulu patsiendi kohta sama suur kui baasstsenaariumi korral ehk 29 562 eurot. Järelikult

on täiendkulu tõhususe määr QALY kohta 72 396 eurot ($29\,562 \div 0,408 = 72\,396$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 50 677 eurot ($29\,562 \div 0,58 = 50\,677$).

Variant 2 – bortesomiibi 1 mg hind on 113,40 eurot ehk viaali hind on 396,9 eurot.

Baasstsenaariumis lähtuti Eesti Haigekassa hinnast, mida kasutakse teenuse 317R kaalutud hinna arvutamisel. Tartu Ülikooli Kliinikumi bortesomiibi 1 mg ostuhind on 113,40 eurot. Seega oleks aastase bortesomiibi säilitusravi maksumus ühe patsiendi kohta 10 319,4 eurot ($26 \times 3,5 \times 113,4 = 10\,319,4$). Järelikult on säilitusravis bortesomiibi kasutamisel võrreldes talidomiidiga täiendav kulu ühe patsiendi kohta

$$(2 \text{ aastat} \times 10\,319,4) - (2 \text{ aastat} \times 5057) = 20\,639 - 10\,114 = 10\,525 \text{ eurot.}$$

Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta on 60 141 eurot ($10\,525 \div 0,175 = 60\,141$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 42 099 eurot ($10\,525 \div 0,25 = 42\,099$).

Variant 3 – talidomiidi 1 mg hind on 30% odavam ehk 0,1940 eurot.

Baasstsenaariumis lähtuti Eesti Haigekassa 2017. aasta hinnast. Kui talidomiid oleks 30% odavam ehk 1 mg hind oleks 0,1940 eurot, oleks aastane talidomiidi säilitusravi maksumus patsiendi kohta 3540 eurot ($50 \times 0,1940 \times 365 = 3540$). Järelikult oleks säilitusravis bortesomiibi kasutamisel võrreldes talidomiidiga täiendav kulu ühe patsiendi kohta

$$(2 \text{ aastat} \times 19\,838) - (2 \text{ aastat} \times 3540) = 39\,676 - 7080 = 32\,596 \text{ eurot.}$$

Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta on 186 263 eurot ($32\,596 \div 0,175 = 186\,263$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 130 384 eurot ($32\,596 \div 0,25 = 130\,384$).

Kokkuvõte kulutõhususe analüüsist

Sõltuvalt stsenaariumist annab talidomiidi asendamine säilitusravis bortesomiibiga võidu 0,175–0,408 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta varieerub vahemikus 60 141 – 186 263 eurot ja lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta vahemikus 42 099 – 130 384 eurot. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest on esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Kulutõhususe analüüsi tulemused: ASCT näidustusega patsientide säilitusravis talidomiidi asendamine bortesomiibiga

	PFSi mediaan	QALYd	Kulud €	ICER PFSi kohta €	ICER QALY kohta €
Baasstsenaarium					
Bortesomiib	27 kuud (2,25 aastat)	1,575	39 676	118 248	168 926
Talidomiid	24 kuud (2 aastat)	1,400	10 114		
Variant 1					
Bortesomiib	35 kuud (2,92 kuud)	2,402	39 676	50 677	72 396
Talidomiid	27 kuud (2,33 aastat)	1,633	10 114		
Variant 2					
Bortesomiib	27 kuud (2,25 aastat)	1,575	20 639	42 099	60 141
Talidomiid	24 kuud (2 aastat)	1,400	10 114		
Variant 3					
Bortesomiib	27 kuud (2,25 aastat)	1,575	39 676	130 384	186 263
Talidomiid	24 kuud (2 aastat)	1,400	7080		

7.1.3. Eelarve mõju analüüs

Eelarve mõju analüüsis on TÜ Kliinikumi ravipraktika ja eksperthinnangute põhjal arvestatud, et esmasjuhtudest on ASCT näidustusega patsiente ligikaudu 25 (vt joonis 5), kellest 75% ehk 19 patsienti saaks säilitusravi ja 25%-l bortesomiibi induktsioonravi alustanutest kas haigus progresseerub või katkestavad nad ravi kõrvaltoimete tõttu; EHSi taotluse järgi võiks selliseid patsiente olla 17. Kui arvestada, et baasstsenaariumi tingimustel on nende progressioonivaba periood bortesomiibiga 27 kuud ja talidomiidiga 24 kuud ehk patsiendid saaksid säilitusravi ettenähtud 2 aastat, siis oleks aasta keskmine patsientide arv mõlema raviskeemiga 38.

Prognoositav aastane säilitusravi maksumus ühe patsiendi kohta on bortesomiibiga 19 838 eurot ja talidomiidiga 5057 eurot. Seega oleks aastane täiendav kulu bortesomiibi säilitusravi korral võrreldes talidomiidi säilitusraviga Eesti Haigekassale

$$38 \times 19\,838 - 38 \times 5057 = 753\,844 - 192\,166 = 561\,678 \text{ eurot.}$$

Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga vaadati lisaks olukordi, kus bortesomiib või talidomiid oleks odavam kui baasstsenaariumis eeldatud. Kui bortesomiib on odavam kui baasstsenaariumis (1 mg 113,40 vs. 218 eurot), oleks aastane täiendav kulu Eesti

Haigekassale 199 971 eurot, ning kui talidomiid on odavam kui baastsenaariumis (1 mg 0,1940 vs. 0,2771 eurot), oleks täiendav aastane kulu Eesti Haigekassale 619 324 eurot.

Eelarve mõju analüüsis arvestatakse ainult bortesomiibi ja talidomiidi maksumusega. Kuna eelduste kohaselt pikendab bortesomiib PFSi mediaani, võivad sellega seoses suurened teised ravimite või raviga seotud kulud, mida siinne analüüs ei arvesta. Samuti kaasnevad raviga kõrvaltoimed ja kõrvaltoimetega omakorda ravikulud, mida samuti siinkohal ei arvestata.

7.2. VMPT+VT-raviskeem ASCT näidustuseta patsientidel

7.2.1. Analüüsi eeldused ja sisendid

EHS soovib teenuste loetellu lisada ASCT näidustuseta müeloomipatsientide esmaraviks VMPT-raviskeemi (bortesomiibi, melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon) koos VT (bortesomiibi ja talidomiidi kombinatsioon) säilitusraviga (VMPT+VT) [9]. Alternatiiviks on MPT-raviskeem (melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon), millele järgneb talidomiidi säilitusravi (MPT+T).

VMPT+VT-raviskeem on väheuuritud kombinatsioon, mida ei ole tähtsamates rahvusvahelistes juhendites (sh NCCN ja NICE) mainitud ASCT näidustuseta patsientide raviks (vt ptk 3.4). Hetkel puuduvad ka uuringud, mis otseselt võrdleks kahte huvipakkuvat raviskeemi. Ainsas raviskeemi käsitlevas uuringus [4] leiti, et VMPT+VT-raviskeemiga patsientide PFSi mediaan on 35,3 kuud ja 5 aastat pärast raviga alustamist on elus 61% patsientidest; VMP-raviskeemiga on patsientide PFSi mediaan 28,8 kuud. Teaduskirjanduse põhjal on MPT+T-raviskeemi korral patsientide PFSi mediaan vahemikus 13–21,8 kuud. Kaudse võrdluse aluseks olevate uuringute kokkuvõtte on esitatud tabelis 12.

Tabel 12. Raviskeemide VMPT+VT ja MPT+T efektiivsuse kaudse võrdluse aluseks olevad uuringud

Uuring	Sekkumine	Mediaanvanus	Stadiumite jaotus	PFSi mediaan
Palumbo <i>et al.</i> 2014 [4]	VMPT+VT vs. VMP	71 aastat	I staadium 23% II staadium 39% III staadium 19% puudu 19%	35,3 kuud vs. 28,8 kuud

Uuring	Sekkumine	Mediaanvanus	Staadiumite jaotus	PFSi mediaan
Palumbo <i>et al.</i> 2008 [88]	MPT+T vs. MP	72 aastat	I staadium 0% II staadium 37% III staadium 63%	21,8 kuud vs. 14,5 kuud
Wijermans <i>et al.</i> 2010 [89]	MPT+T vs. MP	72 aastat	I staadium 1% II staadium 24% III staadium 75%	15 kuud vs. 14 kuud
Waage <i>et al.</i> 2010 [60]	MPT+T vs. MP	74,6 aastat	I staadium 12% II staadium 41% III staadium 43% puudu 4%	15 kuud vs. 11 kuud
Stewart <i>et al.</i> 2015 [90]	MPT+T vs. MPR+R	75,8 aastat	I staadium 30% II staadium 38% III staadium 32%	21,0 kuud vs. 16,6 kuud

Kaudse võrdluse põhjal võib arvata, et võrreldes MPT+T-raviskeemiga pikendab VMPT+VT-raviskeem PFSi mediaani. Suur erinevus võib samas olla tingitud uuringutesse kaasatud patsientide erinevusest. Näiteks Palumbo *et al.* uuringus [4] on 23% patsientidest I staadiumis, kuid MPT+T-raviskeemi efektiivsust hindavates uuringutes on I staadiumi patsientide osakaal väiksem. Need uuringud ei anna ka ülevaadet, millise osa oodatavast võidust annab induktsioonravi ja millise säilitusravi.

Võrreldavad raviskeemid

EHSi taotluses toodud andmetest järeldub, et raviskeem on kavandatud ligikaudu 3-aastasena (1. aastal induktsioonravi ja seejärel 2 aastat säilitusravi). Tartu Ülikooli Kliinikumi ravipraktikas on MPT-raviskeemi ühe induktsioonravi tsükli kestus 4 nädalat, kokku tehakse 12 tsüklit. Ainsas VMPT+VT-raviskeemi efektiivsust hindavas uuringus [4] oli algselt induktsioonravis 9 6-nädalast tsüklit; uuringu käigus kohandati 6-nädalasena planeeritud tsükkel kõrvaltoimete tõttu 5-nädalaseks, jättes sealjuures tsüklite koguarvu samaks. Kuna uuringu põhjal ei osutunud 6-nädalane tsükkel sobilikuks, eeldatakse siinses analüüsis, et VMPT+VT ühe induktsioonravi tsükli pikkus on 5 nädalat, mis oleks optimaalne pikkus selle skeemi rakendamisel tulevikus. Seega oleks MPT+T-raviskeemi korral induktsioonravi kestus kokku 48 nädalat (12 × 4 nädalat) ja VMPT+VT-raviskeemi korral 45 nädalat (9 × 5 nädalat).

Ravimi omaduste kokkuvõtte [22] põhjal sõltub MPT+T-raviskeemis induktsioon-ravis manustatava talidomiidi kogus patsiendi vanusest. Kuna 317R kuuri kaalutud hinna arvutamisel on aluseks 100- ja 200-milligrammise skeemi võrdne kasutus, lähtutakse sellest ka siinses analüüsis. Seega on MPT+T induktsioonravi tsüklis päevane talidomiidi annus 150 mg. Lisaks arvestatakse analüüsis TÜ Kliinikumis kasutatavast raviskeemist lähtudes sellega, et melfalaani manustatakse 4 mg/m² ja prednisolooni 40 mg/m² iga tsükli 1.–7. päeval. Ka säilitusravis ei ole manustatava talidomiidi kogus fikseeritud, aga mitmetes uuringutes on eeldatud, et säilitusravis manustatakse talidomiidi igapäevaselt 50 mg patsiendi kohta; sellest lähtutakse ka siinses analüüsis.

VMPT+VT-raviskeemis kasutatavate ravimite soovituslike annuste ja manustamisskeemi kohta kasutatakse siinses analüüsis informatsiooni Palumbo *et al.* [4] uuringust. Niisiis eeldatakse analüüsis, et 5-nädalase VMPT+VT-raviskeemi korral manustatakse induktsioonravis bortesomiibi 1,3 mg/m² iga tsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval; lisaks melfalaani 9 mg/m² ja prednisolooni 60 mg/m² iga tsükli 1.–4. päeval ning talidomiidi 50 mg iga päev. Säilitusravis manustati bortesomiibi iga 2 nädala tagant ehk aastane annuste arv oli 26, lisaks manustati talidomiidi igapäevaselt 50 mg.

Raviskeemide efektiivsus

Kulutõhususe analüüsis lähtutakse raviskeemide efektiivsuse hindamisel kaudsest tõendusest, mille järgi VMPT+VT võiks võrreldes MPT+T-raviskeemiga pikendada progressioonivaba elulemuse mediaani. Kuna üheski uuringus otseselt kahte raviskeemi ei ole võrreldud, lähtutakse baasstsenaariumis kõige uuematest avaldatud uuringutest, mille järgi on VMPT+VT-raviskeemiga patsientide PFSi mediaan 35,3 kuud [4] ja MPT+T-raviskeemiga 21,0 kuud [90].

Kui Tartu Ülikooli Kliinikumi andmetel on diagnoosimise hetkel 48% patsientidest III staadiumis, siis Palumbo *et al.* [4] uuringus ainult 19%. Seetõttu on tõenäoline, et Eesti patsientidel oleks VMPT+VT-raviskeemi korral nii PFS kui ka OS lühem kui Palumbo *et al.* uuringu patsientidel. Seega võib Palumbo *et al.* [4] uuring Eesti kontekstis patsientide erinevusest tingituna ülehinnata VMPT+VT-skeemiga saavutatavat PFSi mediaani ja tundlikkuse analüüsis leitakse täiendkulu tõhususe määr QALY kohta ka olukorras, kus MPT+T-raviskeemi rakendamisel on PFSi mediaan sarnaselt baasstsenaariumiga 21,0 kuud, kuid VMPT+VT-raviskeemi rakendamisel 28,15 kuud ehk VMPT+VT-raviskeem pikendab võrreldes säilitusravi puudumisega progressioonivaba perioodi 2 korda vähem kui baasstsenaariumis.

Elukvaliteedi hinnang

Hinnangud tervisega seotud elukvaliteedile on uuringute lõikes erinevad. Lisaks on enamike väljatoodud terviseseisundite kohta 1–2 hinnangut, mis on ebapiisav järelduste tegemiseks, samuti võib elukvaliteet sõltuda ka mitmesugustest teguritest, nagu näiteks haiguse staadiumist, kasutatavast raviskeemist ja patsiendi vanusest. Avaldatud kulutõhususe uuringute põhjal jääb müeloomiga patsientide elukvaliteedi hinnang enne induktsioonravi vahemikku 0,4–0,5. Ravi ajal, siirdamise järel või stabiilse seisundi korral jääb elukvaliteedi hinnang vahemikku 0,58–0,81 ja pärast progressiooni jälle halveneb (kusjuures pärast progressiooni on hinnatud elukvaliteediks 0,64–0,65 ja seega ei ole põhjendatud kasutada raviaegse elukvaliteedi hinnanguna sellest väiksemat väärtust) (vt tabel 8). Kulutõhususe analüüsi jaoks eeldatakse, et kuni progresseerumiseni on patsiendi seisund stabiilne ehk keskmine elukvaliteet nii induktsioonravi kui ka säilitusravi ajal on 0,7 ja seda sõltumata kasutatavast raviskeemist.

Kulud

Raviskeemide hinna arvutamisel on aluseks Eesti Haigekassa perspektiiv. Analüüsis lähtutakse ainult bortesomiibi ja talidomiidi hinnast. Mõlema võrreldava raviskeemi komponentideks on ka melfalaan ja prednisoloon, aga nende annused on raviskeemides võrdsed. Lisaks on nende hind võrreldes bortesomiibi ja talidomiidi hinnaga marginaalne ja seega ei mõjuta oluliselt tulemusi.

Analüüsis lähtutakse järgmistest **VMPT+VT-raviskeemi** komponentidest ja kuludest:

- Bortesomiibi 1 mg hind on 2016. aasta seisuga arvestatud 218 eurot [87]. Keskmise patsiendi kohta on üks annus 2,34 mg. Kuna bortesomiibi ettevalmistatud süstelahus ei säili üle 8 tunni, arvestatakse analüüsis patsiendi kohta terve viaal ehk 3,5 mg. Seega on ühe annuse hinnanguline hind 763 eurot. Induktsioonravis manustatakse bortesomiibi igas tsükli 4 korda.
- Talidomiidi 1 mg hind on 2016. aasta seisuga arvestatud 0,2771 eurot. Talidomiidi manustatakse **VMPT+VT-raviskeemi** induktsioonravis patsiendile igapäevaselt 50 mg.

Seega on **VMPT+VT-raviskeemi** induktsioonravi kogumaksumus ühe patsiendi kohta 31 832 eurot ($763 \times 4 \times 9 + 50 \times 0,2771 \times 5 \times 9 \times 7 = 31\,832$). Aastane säilitusravi koosneb 26 bortesomiibi süstist ja 50 mg talidomiidist igapäevaselt ehk säilitusravi maksumus on 24 895 eurot ($763 \times 26 + 50 \times 0,2771 \times 365 = 24\,895$).

Sihtrühmal praegu kasutatava **raviskeemi MPT+T** puhul lähtutakse analüüsis järgmistest komponentidest ja kuludest:

- Talidomiidi 1 mg hind on 2016. aasta seisuga arvestatud 0,2771 eurot. Talidomiidi manustatakse induktsioonravis patsiendile igapäevaselt 150 mg.

MPT+T-raviskeemi korral on induktsioonravi kulu patsiendi kohta 13 966 eurot ($150 \times 0,2771 \times 4 \times 12 \times 7 = 13\,966$). Talidomiidi säilitusravi (annus 50 mg päevas) kestaks kokku 730 ravipäeva ehk 2 aastat, mille aastane maksumus on 5057 eurot ($50 \times 0,2771 \times 365 = 5057$).

7.2.2. Kulutõhususe analüüs

Lähtudes peatükis 7.2.1 toodud eeldustest ja sisenditest, on **MPT+T-raviskeemiga** patsientide PFSi mediaan 21,0 kuud ja **VMPT+VT-raviskeemi** korral 35,3 kuud. Arvestades, et tervisega seotud elukvaliteet on mõlema ravimiskeemi korral nii induktsioonravis kui ka säilitusravis 0,7, lisab **VMPT+VT-raviskeem** võrreldes **MPT+T-raviskeemiga** baasstsenaariumi tingimustel patsiendi kohta

$$(2,94 \text{ aastat} \times 0,7) - (1,75 \text{ aastat} \times 0,7) = 2,059 - 1,225 = 0,834 \text{ QALYt.}$$

Kulutõhususe analüüsis arvestatakse, et **VMPT+VT-raviskeemi** induktsioonravi maksumus ühe patsiendi kohta on 31 832 eurot ja säilitusravi aastane maksumus 24 895 eurot ning **MPT+T-raviskeemi** induktsioonravi maksumus 13 966 eurot ja säilitusravi aastane maksumus 5057 eurot, sealjuures **VMPT+VT-raviskeemi** korral on patsientide PFSi mediaan 35,3 kuud ja **MPT+T-raviskeemi** korral 21,0 kuud. Seega on **VMPT+VT korral** ravikulu ühe patsiendi kohta

$$31\,832 + (2 \text{ aastat} \times 24\,895) = 81\,622 \text{ eurot}$$

ja **MPT+T-raviskeemi korral**

$$13\,966 + 0,83 \text{ aastat} \times 5057 = 18\,160 \text{ eurot.}$$

Täiendkulu tõhususe määr (ICER) on QALY kohta

$$(81\,622 - 18\,160) \div 0,834 = 76\,078 \text{ eurot}$$

ja progressioonivaba eluaasta kohta 53 255 eurot ($63\,462 \div 1,192 = 53\,255$).

Tundlikkuse analüüs

Variant 1 – VMPT+VT-raviskeemi korral on patsientide PFSi mediaan 28,15 kuud ja MPT+T-raviskeemi korral 21,0 kuud.

Baasstsenaariumis eeldati, et VMPT+VT-raviskeemiga on patsientide PFSi mediaan 35,3 kuud ja MPT+T-raviskeemiga 21,0 kuud. Kui VMPT+VT-raviskeemiga oleks PFSi mediaan lühem ja seega erinevus kahe võrreldava raviskeemi vahel lühem, annaks bortesomiibi kasutamine võidu ühe patsiendi kohta

$$(2,35 \text{ aastat} \times 0,7) - (1,75 \text{ aastat} \times 0,7) = 1,642 - 1,225 = 0,417 \text{ QALYt.}$$

Sealjuures täiendav kulu ühe patsiendi kohta on 50 587 eurot ehk täiendkulu tõhususe määr QALY kohta oleks 121 287 eurot ($50\,587 \div 0,417 = 121\,287$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 84 901 eurot ($50\,587 \div 0,596 = 84\,901$).

Variant 2 – bortesomiibi 1 mg hind on 113,40 eurot ehk viaali hind on 396,9 eurot.

Baasstsenaariumis lähtuti Eesti Haigekassa hinnast, mida kasutakse teenuse 317R kaalutud hinna arvutamisel. Tartu Ülikooli Kliinikumi bortesomiibi 1 mg ostuhind on 113,40 eurot. Seega oleks **VMPT+VT-raviskeemi** induktsioonravi maksumus ühe patsiendi kohta on 18 652 eurot ja säilitusravi aastane maksumus 15 376 eurot. Järelikult on täiendav kulu ühe patsiendi kohta

$$(18\,653 + (2 \text{ aastat} \times 15\,376) - 18\,160) = 49\,406 - 18\,160 = 31\,245 \text{ eurot.}$$

Täiendkulu tõhususe määr on QALY kohta 37 457 eurot ($31\,245 \div 0,834 = 37\,457$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 26 220 eurot ($31\,245 \div 1,192 = 26\,220$).

Variant 3 – talidomiidi 1 mg hind on 30% odavam ehk 0,1940 eurot.

Baasstsenaariumis lähtuti Eesti Haigekassa 2017. aasta hinnast. Kui talidomiid oleks 30% odavam ehk 1 mg hind oleks 0,1940 eurot, oleks **VMPT+VT-raviskeemi** induktsioonravi maksumus ühe patsiendi kohta 30 523 eurot ja säilitusravi aastane maksumus 23 378 eurot ning **MPT+T-raviskeemi** induktsioonravi maksumus 9776 eurot ja säilitusravi aastane maksumus 3540 eurot. Järelikult oleks säilitusravis bortesomiibi kasutamisel võrreldes talidomiidiga täiendav kulu ühe patsiendi kohta 64 567 eurot. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta on 77 403 eurot ($64\,567 \div 0,834 = 77\,403$) ja progressioonivaba eluaasta kohta 54 182 eurot ($64\,567 \div 1,192 = 54\,182$).

Kokkuvõte kulutõhususe analüüsisist

ASCT näidustuseta patsientidel lisandub MPT+T-raviskeemi asendamisel VMPT+VT-raviskeemiga sõltuvalt stsenaariumist 0,417–0,834 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta varieerub vahemikus 39 810 – 119 637 eurot ja lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta vahemikus 26 220 – 84 901 eurot. Kokkuvõte kulutõhususe analüüsi tulemustest on esitatud tabelis 13.

Tabel 13. Kulutõhususe analüüsi tulemused: ASCT näidustuseta patsientide MPT+T-raviskeemi asendamine raviskeemiga VMPT+VT

	PFSi mediaan	QALYd	Kulud €	ICER PFSi kohta €	ICER QALY kohta €
Baasstsenaarium					
VMPT+VT	35,3 kuud (2,94 aastat)	2,059	81 622	53 255	76 078
MPT+T	21,0 kuud (1,75 aastat)	1,225	18 160		
Variant 1					
VMPT+VT	28,15 kuud (2,35 aastat)	1,642	64 747	84 901	121 287
MPT+T	21,0 kuud (1,75 aastat)	1,225	18 160		
Variant 2					
VMPT+VT	35,3 kuud (2,94 aastat)	2,059	49 406	26 220	37 457
MPT+T	21,0 kuud (1,75 aastat)	1,225	18 160		
Variant 3					
VMPT+VT	35,3 kuud (2,94 aastat)	2,059	77 279	54 182	77 403
MPT+T	21,0 kuud (1,75 aastat)	1,225	12 712		

7.2.3. Eelarve mõju analüüs

Eelarve mõju analüüsis eeldatakse, et induktsioonravi kestab 1 aasta ja säilitusravi 2 aastat. Tegelikult on MPT+T-raviskeemi korral induktsioonravi kestus kokku 48 nädalat ja VMPT+VT-raviskeemi korral 45 nädalat ehk natukene vähem kui aasta. TÜ Kliinikumi ravipraktika ja eksperthinnangute põhjal on ASCT näidustuseta patsiente hinnanguliselt 65% esmasjuhtudest ehk ligikaudu 45 juhtu (vt joonis 5). EHSi taotluse nr 1103 [9] järgi soovitakse sel patsiendirühmal bortesomiibi lisamist MPT+T-skeemile, nii et bortesomiibi kasutataks nii induktsioonravis kui ka kombinatsioonis talidomiidiga säilitusravis (VMPT+VT). Eksperthinnangule tuginedes eeldatakse, et 40% (n = 18) patsiente jätkaks muudatuse korral MPT-skeemi kasutamist, kuna tabletravi on sel patsiendirühmal lihtsamini kohaldatav.

Seega oleks potentsiaalne uute VMPT+VT-skeemi kasutajate arv aastas 27, mis on kooskõlas ka EHSi taotluses esitatud patsientide arvuga. Seega eeldatakse analüüsis, et iga aasta alustab ravi 27 patsienti. Arvestades, et baasstsenaariumi tingimustel on nende progressioonivaba periood VMPT+VT-raviskeemiga 35,3 kuud ehk ligikaudu 3 aastat ja MPT+T-raviskeemiga 21,0 kuud ehk 1,75 kuud, saaksid kõik patsiendid ettenähtud aastase induktsioonravi ja VMPT+VT-raviskeemi korral ka ettenähtud 2-aastase säilitusravi, samas kui MPT+T-raviskeemi korral saaksid patsiendid säilitusravi ligikaudu 0,75 aastat. Tabelis 14 on toodud mõju Eesti Haigekassa eelarvele, kui lisada bortesomiib ASCT näidustuseta patsientide MPT ja talidomiidi säilitusravi raviskeemile.

Tabel 14. Eelarve mõju analüüs, kui bortesomiib lisada ASCT näidustuseta patsientide MPT+T-raviskeemile nii induktsioonravis kui ka säilitusravis

	1. aasta		2. aasta		3. aasta	
	Patsiente	Kogukulu €	Patsiente	Kogukulu €	Patsiente	Kogukulu €
VMPT+VT						
Induktsioonravi (31 832 €)	27	859 473	27	859 473	27	859 473
Säilitusravi (24 895 €)	0	0	27	672 167	54	1 344 334
Kokku	27	859 473	54	1 531 640	81	2 203 807
MPT+T						
Induktsioonravi (13 966 €)	27	377 078	27	377 078	27	377 078
Säilitusravi (5057 €)	0	0	20	102 406	20	102 406
Kokku	27	377 078	47	479 483	47	479 483
Erinevus		482 395		1 052 156		1 724 323

Esimesel aastal oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 0,48 mln eurot, teisel aastal 1,05 mln eurot ja alates kolmandast aastast 1,72 mln eurot.

Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga vaadati lisaks olukordi, kus bortesomiib või talidomiid on odavam kui baasstsenaariumis eeldatud. Kui bortesomiib on odavam kui baasstsenaariumis (1 mg 113,40 vs. 218 eurot), oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 0,13 mln eurot, teisel aastal 0,44 mln eurot ja alates kolmandast aastast 0,85 mln eurot; kui talidomiid on odavam kui baasstsenaariumis (1 mg 0,1940 vs. 0,2771 eurot), oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale

ligikaudu 0,56 mln eurot, teisel aastal 1,12 mln eurot ja alates kolmandast aastast 1,75 mln eurot.

Eelarve mõju analüüsis arvestatakse ainult bortesomiibi ja talidomiidi maksumusega. Kuna eelduste kohaselt pikendab bortesomiib PFSi mediaani, võivad sellega seoses suurened teised ravimite või raviga seotud kulud, mida siinne analüüs ei arvesta. Samuti kaasnevad raviga kõrvaltoimed ja kõrvaltoimetega omakorda ravikulud, mida samuti siinkohal ei arvestata.

7.3. Karfilsomiib korduvravis

7.3.1. Analüüsi eeldused ja sisendid

EHS soovib teenuste loetellu lisada karfilsomiibi a) monoterapiiana eelnevalt bortesomiibi ja lenalidomiidiga ravitud patsientidele (ehk ASCT näidustusega patsientidele 3. ravireas ja ASCT näidustusega patsientidele 4. ravireas) ning b) kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidele, kel ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud (ehk ASCT näidustusega patsientidele 2. ravireas ja ASCT näidustusega patsientidele 3. ravireas) [10]. Kui karfilsomiib (koos lenalidomiidiga) oleks kasutusel 2. või 3. ravireas, ei kasutataks seda samadel patsientidel progressioonijärgselt enam vastavalt 3. või 4. ravireas.

a) Karfilsomiib monoravina

Karfilsomiibi monoravi efektiivsust hindava ainsa uuringu FOCUS [5] põhjal ei paranda karfilsomiibi monoravi 4. ja hilisemas ravireas praeguse toetava raviga võrreldes korduva/refraktaarse müeloomiga patsientide üldist ega ka progressioonivaba elulemust. Praegu on Eestis 3. ja 4. ravireas näidustatud ravi lenalidomiidiga ehk taotluse järgi võiks nendes raviridades karfilsomiibi monoraviga asendada lenalidomiidi. Arvestades, et karfilsomiibi monoravi ei ole efektiivsem kui toetav ravi, ei ole olemasoleva informatsiooni valguses põhjust ka eeldada karfilsomiibi monoravi paremust võrreldes lenalidomiidiga. Lenalidomiidi 28-päevase ravitsükli maksumus on 2016. aasta hindade juures 5259 eurot ja karfilsomiibi monoravi maksumus 8160 eurot ($6 \times 1360 = 8160$). Kuna karfilsomiibi monoravi on sama pika tsükli korral kallim, oleks lenalidomiidi asendamine karfilsomiibi monoraviga põhjendatud ainult suurema efektiivsuse juures. Seega ei ole praeguste teadmiste alusel põhjendatud lenalidomiidi asendamine karfilsomiibiga. Seetõttu pole põhjendatud ka selle muudatuse mõju hindamine eelarvele.

b) Karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga

Võrreldavad raviskeemid

EHSi taotluse põhjal soovitakse asendada Rd-raviskeem KRd-raviskeemiga. Praegu on Rd-raviskeem kasutusel ASCT näidustusega patsientidel 2. ravireas ja ASCT näidustuseeta patsientidel 3. ravireas. Mõlema raviskeemi korral on tsükli kestuseks 28 päeva.

Analüüsis lähtutakse KRd- ja Rd-raviskeemi korral karfilsomiibi ja lenalidomiidi ravimiomaduste kokkuvõtetes [23, 25] toodud manustamisskeemist. Sama skeemi kasutati ka ASPIRE uuringus [6]. Niisiis eeldatakse analüüsis, et karfilsomiibi algannus on 20 mg/m² ehk keskmise patsiendi (kehapindala 1,8 m²) korral 36 mg. Kui algannus on talutav, siis võib annust suurendada koguseni 27 mg/m² ehk keskmise patsiendi korral 48,6 mg-ni manustamiskorra kohta. Talutavuse korral suurendatakse 1. ravitsükli 8. päevast (s.o 3. manustamiskorrast) annust koguseni 27 mg/m². Karfilsomiibi tuleks kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga manustada 1.–12. tsükli 6 korda ja alates 13. tsüklist 4 korda. Lenalidomiidi manustakse 25 mg päevas tsükli 1.–21. päeval. Deksametasooni manustakse 40 mg 1., 8., 15. ja 22. päeval. Karfilsomiibi ravimi omaduste kokkuvõtte [23] põhjal peab pikema kui 18-tsüklilise KRd-raviskeemi kasutamine põhinema individuaalsel kasu ja riski hindamisel. Siinses analüüsis eeldatakse sarnaselt ASPIRE uuringuga, et alates 19. tsüklist jätkatakse mõlemas rühmas ravi lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga.

Raviskeemide efektiivsus

Käsitletavaid raviskeeme on võrreldud ühes uuringus [6], kus patsientide PFSi mediaan KRd-raviskeemi korral oli 26,3 kuud (95% CI 23,3–30,5 kuud) ja Rd-raviskeemi korral 17,6 kuud (95% CI 15,0–20,6 kuud). Üldise elulemuse mediaanini uuringu 2014. aasta vahetulemustes ei jõutud.

Elukvaliteedi hinnangud

KRd- ja Rd-raviskeemide efektiivsust ja tervisega seotud elukvaliteeti on hinnatud ühes uuringus [6]. Uuringusse kaasatud patsiendid olid 1.–3. ravireas, elukvaliteeti raviridade lõikes eraldi ei hinnatud. Uuringus kasutati tervisega seotud elukvaliteedi (HRQoL) hindamiseks QLQ-C30 mõõdikut ning leiti, et KRd-raviskeemiga oli HRQoL statistiliselt oluliselt parem kui kontrollrühmas. Kliiniliselt oluline erinevus

Cocksi *et al.* [56] järgi QLQ-C30 koondindeksi puhul on vähemalt 5 punkti. Selleni jõuti uuringu [6] 12. tsükli (vahe 5,6 punkti), samas alates 18. tsüklist kahanes vahe allapoole kliinilise olulisuse piiri. Seega ei näita uuring selget kliiniliselt olulist erinevust uuringurühmade vahel.

Kulutõhususe analüüsis eeldatakse seetõttu, et inimese elukvaliteet ei sõltu kasutatavast raviskeemist (KRd või Rd). Samuti ei ole võimalik eristada elukvaliteeti raviridade lõikes. QLQ-C30 abil mõõdetud HRQoL väärtusi ei ole võimalik kulutõhususe analüüsis vahetult terviseseisundi kasulikkusena kasutada. ASPIRE uuringus [6], kus kasutati QLQ-C30 mõõdikut HRQoLi väärtuste leidmiseks, jäid HRQoLi väärtused vahemikku 56,75–63,35. Kasutades QLQ-C30- ja EQ-5D-vahelist valideeritud statistilist seost [91], on keskmine elukvaliteedi hinnang ligikaudu 0,7. See ühtib ka eeldusega, et kuni haiguse progresseerumiseni on inimene stabiilses seisundis ja tema elukvaliteedi hinnang on keskmiselt 0,7. Täiendavalt vaadatakse olukorda, kus KRd-raviskeemiga oleks elukvaliteet 0,72 ja Rd-raviskeemiga 0,68.

Kulud

Raviskeemide hinna arvutamise aluseks on Eesti Haigekassa perspektiiv. Analüüsis lähtutakse ainult karfilsomiibi ja lenalidomiidi hinnast. Mõlema võrreldava raviskeemi komponentideks on ka deksametasoon, aga selle annused on raviskeemides võrdsed. Lisaks on deksametasooni hind võrreldes karfilsomiibi ja lenalidomiidi hinnaga marginaalne ega mõjuta oluliselt tulemusi.

Lenalidomiidi 1 ravitsükli maksumus on 2016. aasta hindade juures 5259 eurot. Karfilsomiibi viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks ja seega kulub manustamiskorral alati terve viaal ehk 60 mg ravimit, mis EHSi taotluse [10] järgi teeb manustamiskorra maksumuseks 1360 eurot. Arvestades, et kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga tuleks karfilsomiibi manustada 1.–12. tsükli 6 korda ja alates 13. tsüklist 4 korda, on vastavalt kulu karfilsomiibile 1.–12. tsükli $1360 \times 6 = 8160$ eurot ja alates 13. tsüklist $1360 \times 4 = 5440$ eurot. Seega on **KRd-raviskeemi** ühe tsükli maksumus kas 13 419 või 10 699 eurot ning **Rd-raviskeemi** ühe tsükli maksumus 5259 eurot. ASPIRE uuringu [6] põhjal kasutatakse alates 19. tsüklist mõlemas rühmas Rd-raviskeemi.

7.3.2. Kulutõhususe analüüs

Lähtudes peatükis 7.3.1 toodud eeldustest ja sisenditest, on KRd-raviskeemi kasutamisel patsientide PFSi mediaan 26,3 kuud (2,19 aastat) ja Rd-raviskeemi kor-

ral 17,6 kuud (1,47 aastat). Ühe ravikuuri kestus on 28 päeva ehk 0,077 aastat ($28 \div 365 = 0,077$ aastat). Arvestades, et tervisega seotud elukvaliteet mõlemas ravirühmas on 0,7, lisandub baasstsenaariumi tingimustel KRd-raviskeemiga võrreldes Rd-raviskeemiga ühe patsiendi kohta

$$(2,19 \text{ aastat} \times 0,7) - (1,47 \text{ aastat} \times 0,7) = 1,534 - 1,027 = 0,508 \text{ QALYt.}$$

Kulutõhususe analüüsis arvestatakse, et **KRd-raviskeemi** maksumus ühe patsiendi ühe ravitsükli kohta on 13 419 ja 10 699 eurot ja **Rd-raviskeemi** ühe tsükli maksumus 5259 eurot, lisaks on **KRd-raviskeemiga** patsientide PFSi mediaan 26,3 kuud ja **Rd-raviskeemiga** patsientide PFSi mediaan 17,6 kuud. Seega on **KRd-raviskeemi korral** ravikulu ühe patsiendi kohta

$$13\,419 \times 12 + 10\,699 \times 6 + 5259 \times ((2,19 \div 0,077) - 18) = 280\,809 \text{ eurot}$$

ja **Rd-raviskeemi korral**

$$5259 \times (1,47 \div 0,077) = 100\,547 \text{ eurot.}$$

Täiendkulu tõhususe määr (ICER) on QALY kohta

$$(280\,809 - 100\,547) \div 0,508 = 355\,197 \text{ eurot}$$

ja progressioonivaba eluaasta kohta

$$(280\,809 - 100\,547) \div (2,19 - 1,47) = 248\,638 \text{ eurot.}$$

Tundlikkuse analüüs

Variant 1 – tervisega seotud elukvaliteet on KRd-raviskeemiga 0,72 ja Rd-raviskeemiga 0,68.

Kui eeldada, et KRd-raviskeemiga oleks elukvaliteet 0,72 ja Rd-raviskeemiga 0,68, annaks karfilsomiibi kasutamine võidu ühe patsiendi kohta

$$(2,19 \text{ aastat} \times 0,72) - (1,47 \text{ aastat} \times 0,68) = 1,578 - 0,997 = 0,581 \text{ QALYt.}$$

Arvestades, et **KRd-raviskeemiga** on ravikulu ühe inimese kohta 280 809 eurot ja **Rd-raviskeemiga** 100 547 eurot, on täiendkulu tõhususe määr QALY kohta 310 440 eurot ($(280\,809 - 100\,547) \div 0,581 = 310\,440$) ja täiendkulu tõhususe määr progressioonivaba eluaasta kohta ikka 248 638 eurot.

Variant 2 – karfilsomiib on 30% odavam kui baasstsenaariumis ehk 60 mg hind on 952 eurot.

Kui karfilsomiibi 60 mg hind oleks 952 eurot, oleks **KRd-raviskeemi** maksumus ühe patsiendi ühe tsükli kohta 10 971 või 9067 eurot ning **Rd-raviskeemi** ühe tsükli maksumus ikka 5259 eurot. Sel juhul oleks **KRd-raviskeemi korral** ravikulu ühe patsiendi kohta 241 641 eurot ja **Rd-raviskeemi korral** 100 685 eurot. Seega on täiendkulu tõhususe määr QALY kohta

$$(241\ 641 - 100\ 685) \div 0,508 = 277\ 747 \text{ eurot}$$

ja progressioonivaba eluaasta kohta

$$(241\ 641 - 100\ 685) \div (2,19 - 1,47) = 194\ 423 \text{ eurot.}$$

KRd-raviskeemi kulutõhusust võrreldes Rd-raviskeemiga hinnati ka tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis, mis on esitatud lisas 4.

Kokkuvõte kulutõhususe analüüsist

Sõltuvalt stsenaariumist andis karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga võidu 0,508–0,581 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta varieerub vahemikus 277 747 – 355 197 ja lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta 194 423 – 248 638 eurot. Kokkuvõtte kulutõhususe analüüsi tulemustest on esitatud tabelis 15.

Tabel 15. Kulutõhususe analüüsi tulemused: Rd-raviskeemi asendamine KRd-raviskeemiga

	PFSi mediaan	QALYd	Kulud €	ICER PFSi kohta €	ICER QALY kohta €
Baasstsenaarium					
KRd	26,3 kuud (2,19 aastat)	1,534	253 161	248 638	355 197
Rd	17,6 kuud (1,47 aastat)	1,027	100 685		
Variant 1					
KRd	26,3 kuud (2,19 aastat)	1,578	280 709	248 638	310 440
Rd	17,6 kuud (1,47 aastat)	0,997	100 685		
Variant 2					
KRd	35,3 kuud (2,94 aastat)	1,534	227 443	194 423	277 747
Rd	21,0 kuud (1,75 aastat)	1,027	100 685		

7.3.3. Eelarve mõju analüüs

EHS soovib teenuste loetellu lisada karfilsomiibi kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidele, kel ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud (ehk ASCT näidustusega patsientidele 2. ravireas ja ASCT näidustuseeta patsientidele 3. ravireas) [10].

Taotluses on eeldatud, et igal aastal vajab ligikaudu 30 müeloomiga patsienti ravi lenalidomiidiga. Ravimi müügiloahoidja esindaja on ravimi müügiloas sätestatud näidustuste järgi hinnanud potentsiaalseks patsientide arvuks 40 patsienti. Esmasjuhude jaotuse ja võimaliku ravikestuse põhjal võiks tegelik aasta keskmine patsientide arv olla mõnevõrra suurem, aga EHSi taotluse ja müügiloahoidja hinnanguid võib pidada piisavalt usaldusväärseks. Seega eeldatakse siinses analüüsis, et praegu saab lenalidomiidiga ravi aastas 30 patsienti ja karfilsomiibi lisamisel kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga võiks aasta keskmine patsientide arv kasvada 40-ni.

Arvestades ühe kuuri kestuseks 28 päeva, saab aastas teha maksimaalselt 13,0 ravikuuri. Karfilsomiibi sisaldava kuuri keskmiseks maksumuseks arvestatakse eelarve mõju analüüsis 12 059 eurot ($(13\,419 + 10\,699) \div 2$). **KRd-raviskeemiga** on ravikulu ühe inimese kohta aastas seega 156 767 eurot ($13,0 \times 12\,059 = 156\,767$) ja **Rd-raviskeemi** ravikulu ühe inimese kohta 68 367 eurot ($13,0 \times 5\,259 = 68\,367$). Arvestades aasta keskmist hinnangulist patsientide arvu, oleks aastane täiendav kulu Eesti Haigekassale

$$40 \times 156\,767 - 30 \times 68\,367 = 6\,219\,670 - 2\,051\,010 = 4\,219\,670 \text{ eurot.}$$

Sarnaselt kulutõhususe analüüsiga vaadati lisaks olukordi, kus karfilsomiib on odavam kui baasstsenaariumis eeldatud. Kui karfilsomiib on odavam kui baasstsenaariumis (60 mg 952 vs. 1360 eurot), oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 3,16 mln eurot.

Eelarve mõju analüüsis arvestatakse ainult karfilsomiibi ja lenalidomiidi maksumusega. Kuna eeldatavasti pikendab karfilsomiib PFSi mediaani, võivad sellega seoses suurened teised ravimite või raviga seotud kulud, mida sinne analüüs ei arvesta. Samuti ei arvestata võimalike kõrvaltoimete ja nende ravikuludega.

7.4. Kulutõhususe ja eelarve mõju analüüsi tulemused

Teostati lihtsustatud kulutõhususe ja eelarve mõju analüüs, mis arvestab eelnevalt kirjeldatud raviskeemide kasutamise lisakuludega ning teaduskirjanduses esitatud progressioonivaba elulemuse mediaaniga.

Talidomiidi asendamine säilitusravis bortesomiibiga annab võidu 0,175–0,408 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) QALY kohta on baasstsenaariumi tingimustel 168 926 eurot. Kui bortesomiib pikendab PFSi mediaani 15 kuud ja talidomiid 8 kuud võrreldes säilitusravi puudumisega (baasstsenaariumis vastavalt 7 ja 4 kuud), on ICER QALY kohta 72 396 eurot. Kui bortesomiibi 1 mg hind on 113,30 eurot (baasstsenaariumis 218 eurot), on ICER QALY kohta 60 141 eurot. Kui talidomiidi 1 mg hind on 30% võrra odavam ehk 0,1940 eurot (baasstsenaariumis 0,2771 eurot), on ICER QALY kohta 186 263 eurot. Lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta jääb ICER vahemikku 42 099 – 130 384 eurot.

Aastane täiendav kulu talidomiidi asendamisel bortesomiibiga oleks Eesti Haigekassale 0,56 mln eurot. Kui bortesomiib on odavam kui baasstsenaariumis, oleks aastane täiendav kulu 0,20 mln eurot ning kui talidomiid on odavam kui baasstsenaariumis, oleks aastane täiendav kulu 0,62 mln eurot.

Bortesomiibi lisamine ASCT näidustuseta patsientide induktsioonravile ja säilitusravile annab võidu 0,417–0,834 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) QALY kohta on baasstsenaariumi tingimustel 77 182 eurot. Kui VMPT+VT-raviskeemiga on patsientide PFSi mediaan 28,15 kuud ja MPT-raviskeemiga 21,0 kuud (baasstsenaariumis vastavalt 35,3 kuud ja 21,0 kuud), on ICER QALY kohta 113 492 eurot. Kui bortesomiibi 1 mg hind on 113,30 eurot (baasstsenaariumis 218 eurot), on ICER QALY kohta 35 724 eurot. Kui talidomiidi 1 mg hind on 30% võrra odavam ehk 0,1940 eurot (baasstsenaariumis 0,2771 eurot), on ICER QALY kohta 77 403 eurot. Lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta jääb ICER vahemikku 26 220 – 84 901 eurot.

Esimesel aastal oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 0,48 mln eurot, teisel aastal 1,05 mln eurot ja alates kolmandast aastast 1,72 mln eurot. Kui bortesomiib on odavam kui baasstsenaariumis, oleks esimesel aastal muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 0,13 mln eurot, teisel aastal 0,44 mln eurot ja alates kolmandast aastast 0,85 mln eurot; kui talidomiid on odavam kui baasstsenaariumis, oleks muudatusega kaasnev kulu vastavalt 0,56, 1,12 ja 1,75 mln eurot.

Kuna ainsa karfilsomiibi monoravi efektiivsust hindava uuringu FOCUS [5] tulemustel karfilsomiibi monoravi paremus oluliselt odavam tsüklofosfamiidiga võrreldes tõendatud ei ole, ei ole olemasoleva informatsiooni põhjal põhjust ka eeldada karfilsomiibi monoravi paremust võrreldes lenalidomiidiga. Kuna karfilsomiibi monoravi on kallim, oleks lenalidomiidi asendamine karfilsomiibi monoraviga põhjendatud ainult parema efektiivsuse juures. Seega ei ole praeguste teadmiste juures põhjendatud lenalidomiidi asendamine karfilsomiibiga. Samuti ei ole põhjendatud selle muudatuse mõju hindamine eelarvele. Karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga annab võidu 0,508–0,581 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) QALY kohta on baasstsenaariumi tingimustel 355 197 eurot. Kui tervisega seotud elukvaliteet on KRd-raviskeemiga 0,72 ja Rd-raviskeemiga 0,68 (baasstsenaariumis mõlemal juhul 0,7), on ICER QALY kohta 310 440 eurot. Kui karfilsomiib on 30% odavam kui baasstsenaariumis, on ICER QALY kohta 277 747 eurot. Lisandunud progressioonivaba eluaasta kohta jääb ICER vahemikku 194 423 – 248 638 eurot.

Aastane täiendav kulu karfilsomiibi lisamisega oleks Eesti Haigekassale 4,22 mln eurot. Kui karfilsomiib on odavam kui baasstsenaariumis, oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 3,16 mln eurot.

Märkus: Kahe uurimusküsimuse lahendamiseks kasutati kaudse võrdlemise metoodikat. Seetõttu tuleks tulemuste tõlgendamisel ja järelduste tegemisel olla ettevaatlik. Esiteks on paari uuringu põhjal kaudne tõendus ühe või teise raviskeemi eelistamiseks ebapiisav. Teiseks, kui ka kaudne võrdlus annab põhjust eelistada ühte raviskeemi, ei ole siiski selge saavutatava efekti suurus. Kolmanda uurimusküsimuse lahendamiseks kasutati andmeid ühest uuringust, mis on ebapiisav üldistuste tegemiseks. Lisaks tuleks arvestada, et analüüsis tehti mitmeid lihtsustusi. Kulude hindamisel arvestati ainult keemiaravi peamiste komponentide hindadega ja ei arvestatud kõrvaltoimete või teiste raviga seotud kuludega. Patsientide elulemust ja ravi kestust kirjeldati nende PFSi mediaani kaudu. See mõjutab nii kulutõhususe analüüsis leitud hinnangulisi kulusid ja kvaliteetseid eluaastaid kui ka eelarve mõju analüüsi tulemusi.

8. Järeldused

Raporti eesmärk oli anda ülevaade pärast 2013. aastal valminud TTH raportit avaldatud uuest tõendusest müeloomtõve raviskeemide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta, ning hinnata uue toimeaine karfilsomiibi kasutuselevõtu ning bortesomiibi kasutamise laiendamise kulutõhusust ja eelarvemõju. Lähteülesandes püstitatud uurimisküsimused ning teaduskirjanduse ülevaate ning kulutõhususe ja eelarve mõju analüüside põhjal neile leitud vastused on järgmised:

1. Kas pärast 2013. aasta raporti valmimist on avaldatud uusi kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust hindavaid uuringuid, mis annavad põhjust raporti tulemuste ümberhindamiseks?

Võrreldes varasema raportiga [7] ei ole lisandunud tõendust, mis muudaks oluliselt arusaama bortesomiibi ja talidomiidi kasulikkusest hulgimüeloomi ravis. Mõlemal juhul saavutatakse induktsioonravis võrreldes neid toimeaineid mittesisaldavate raviskeemidega pikem üldine ja progressioonivaba elulemus ning kõrgem ravi-vastuse määr. Samas kaasneb nii bortesomiibi kui ka talidomiidi kasutamisega tõsiseid kõrvaltoimeid. Tervisega seotud elukvaliteedi koondhinnangutes ei ole talidomiidi, bortesomiibi ja lenalidomiidi sisaldavate skeemide vahel kliiniliselt olulisi erinevusi leitud. Alates 2013. aastast avaldatud kulutõhususe uuringutes on näidatud bortesomiibi kulutõhusust võrreldes talidomiidiga ASCT näidustusega patsientidel ning võrreldes MPT- ja MPR+R-skeemidega ASCT näidustusega patsientidel. Mitmed rahvusvahelised ravijuhendid on lisanud täiendavaid ravi-võimalusi uute hulgimüeloomi juhtude ja korduvjuhtude ravimiseks, mis Eestis ei ole praegu veel kättesaadavad. Samuti on 2015.–2016. aastal müügiloa saanud mitu uut perspektiivikat ravimit. Seega võib osutuda vajalikuks vastavat tõendust perioodiliselt ümber hinnata.

2. Milline on bortesomiibi säilitusravi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ehk ASCTd võrreldes talidomiidi säilitusraviga?

Nii bortesomiib kui ka talidomiid pikendavad ASCT-järgses säilitusravis progres-sioonivaba elulemust, kuid üldist elulemuse paranemist tõendatud ei ole. Teadaolevalt ei ole avaldatud randomiseeritud kontrollitud uuringuid, mis võrdleksid bortesomiibi säilitusravi talidomiidi säilitusraviga identse induktsioonravi foonil ASCT-järgses säilitusravis. Samuti pole avaldatud ühtegi kulutõhususe uuringut, mis käsitleks bortesomiibi või talidomiidi säilitusravi ASCT näidustusega patsientidel. Seega

on praegune tõendus säilitusravis kasutatava bortesomiibi võimalikust paremusest talidomiidi ees ebapiisav.

Bortesomiibi säilitusravi ühe aasta maksumus patsiendi kohta on 19 838 eurot ning talidomiidi säilitusravi maksumus 5057 eurot. Lihtsustatud kulutõhususe analüüsi tulemustel lisaks talidomiidi asendamine bortesomiibiga 0,175–0,408 QALYt. Sõltuvalt efektiivsuse ning kuludega seotud eeldustest jääb täiendkulu tõhususe määr (ICER) vahemikku 60 141 – 186 263 eurot QALY kohta. Aastane täiendav kulu talidomiidi asendamisel bortesomiibiga oleks Eesti Haigekassale 0,56 mln eurot.

Arvestades säilitusravi efektiivsuse alase tõenduse ebapiisavust ning kulutõhususe hinnangute variatiivsust, ei ole talidomiidi säilitusravi asendamine bortesomiibiga tõenäoliselt põhjendatud. Samas võib eelarveliste vahendite olemasolul kaaluda piiratud mahus bortesomiibi säilitusravi võimaldamist kliiniliselt põhjendatud juhtudel; kasutustingimused tuleks sõnastada koos erialaseltsiga.

3. Milline on bortesomiibi ja MPTga induktsioonravi ning bortesomiibi ja talidomiidiga säilitusravi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes MPT+T-raviskeemiga patsientidel, kellele pole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine?

VMPT+VT-raviskeem on väheuuritud kombinatsioon, mis ei ole ESMO, NCCNi ja NICE'i ravijuhendite alusel näidustatud ASCT näidustuseta patsientidele. Raviskeemi efektiivsust on uuritud vaid ühes III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringus [4], kus VMPT+VT-raviskeemiga oli PFSi mediaan 35,3 kuud ja VMP-raviskeemi korral 28,8 kuud; esimesel juhul oli 5 aastat pärast raviga alustamist elus 61% patsientidest ning teisel 51%. Kuna uuringus kontrollrühm säilitusravi ei saanud, ei ole selge, kas leitud PFSi ning OSi paranemist saab seostada üksnes VMPT-skeemiga või olid tulemused mõjutatud erinevast säilitusravist. Need metodoloogilised probleemid ning uuringurühma patsientide vanuse ja haigusstaadiumite jaotuse erinevused Eesti kontekstiga võrreldes ei võimalda uuringu tulemusi üle kanda.

VMPT+VT-raviskeemi kogumaksumus on 81 622 eurot patsiendi kohta 3 aasta jooksul. Sõltuvalt stsenaariumist annab bortesomiibi lisamine ASCT näidustuseta patsientide induktsioonravile ja säilitusravile võidu 0,417–0,834 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) jääb sõltuvalt efektiivsuse ning kululisendite kohta tehtud eeldustest vahemikku 39 810 – 119 637 eurot QALY kohta. Esimesel aastal oleks muudatusega kaasnev kulu Eesti Haigekassale ligikaudu 0,48 mln eurot, teisel aastal 1,05 mln eurot ja alates kolmandast aastast 1,72 mln.

Tõendus VMPT+VT-raviskeemi võimalikust paremusest MPT+T-raviskeemiga võrreldes on ebakindel. Kuigi bortesomiibi edasise hinnalanguse korral võib VMPT+VT teatud tingimustel osutada kulutõhusaks, kaasneks muudatusega siiski suur lisakulu ravikindlustuse eelarvele.

4. Milline on karfilsomiibi ja lenalidomiidi kombinatsiooni (KRd) kasutamise kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes lenalidomiidi monoraviga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibiga või kellele on bortesomiib vastunäidustatud?

Uut toimeainet karfilsomiibi on korduva või refraktaarse hulгимüeloomi ravis käsitletud mitmes hiljuti avaldatud uuringus. Kui FOCUSe uuringu [5] tulemustel ei ole karfilsomiibi monoravi võrreldes toetava raviga parandanud üldist ega progressioonivaba elulemust, siis karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (KRd) on ASPIRE [6] uuringu põhjal pikendanud progressioonivaba elulemust ja ravivastuse määra. Veenvat tõendust üldise elulemuse pikenemise ning tervisega seotud elukvaliteedi paranemise kohta veel ei ole. Hiljutise, USA maksja perspektiivist lähtuva kulutõhususe analüüsi tulemusel lisandus KRd-skeemiga 1,67 QALYt võrreldes Rd-skeemiga ning täiendav kulu oli 107 520 USA dollarit QALY kohta.

KRd-raviskeemi korral on keskmine ravikulu ühe inimese kohta 280 809 eurot. Lihtsustatud kulutõhususe analüüsil lisandub KRd-skeemiga 0,508–0,581 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) QALY kohta on baasstsenaariumi tingimustel 355 197 eurot. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) jääb sõltuvalt elukvaliteedi ning kulusisendite kohta tehtud eeldustest vahemikku 277 747 – 355 197 eurot QALY kohta. Täiendaval tõenäosuslikul kulutõhususe analüüsil (vt lisa 4) jääb KRd-raviskeemi tegelik kulu 95% tõenäosusega vahemiku 280 235 kuni 326 582 eurot QALY kohta. Aastane täiendav kulu karfilsomiibi lisamisega oleks Eesti Haigekassale 4,22 mln eurot. Kulutõhususe ning eelarve mõju analüüsi tulemuste järgi ei ole karfilsomiibi lisamine lenalidomiidile majanduslikult põhjendatav.

Kasutatud kirjandus

1. Anderson KC, Alsina M, Atanackovic D, et al. NCCN guidelines insights: multiple myeloma, version 3.2016. *J Natl Compr Canc Netw* 2016;14(4):389–400.
2. Scott K, Hayden PJ, Will A, et al. Bortezomib for the treatment of multiple myeloma. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD010816.
3. Gao M, Kong Y, Wang H, et al. Thalidomide treatment for patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Tumour Biol* 2016;37(8):11081–98.
4. Palumbo A, Bringhen S, Larocca A, et al. Bortezomib-melphalan-prednisone-thalidomide followed by maintenance with bortezomib-thalidomide compared with bortezomib-melphalan-prednisone for initial treatment of multiple myeloma: updated follow-up and improved survival. *J Clin Oncol* 2014;32(7):634–40.
5. Hajek R, Masszi T, Petrucci MT, et al. A randomized phase III study of carfilzomib vs low-dose corticosteroids with optional cyclophosphamide in relapsed and refractory multiple myeloma (FOCUS). *Leukemia* 2017;31(1):107–14.
6. Stewart AK, Rajkumar SV, Dimopoulos MA, et al. Carfilzomib, lenalidomide, and dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med* 2015;372(2):142–52.
7. Männik A, Lutsar K, Kaare A, et al. Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.
8. Eesti Hematoloogide Selts. EHS tervishoiteenuste loetelu muutmise taotlus nr 934: müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude transplantatsioon. 2013.
9. Eesti Hematoloogide Selts. EHS tervishoiteenuste loetelu muutmise taotlus nr 1103: müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. 2014.
10. Eesti Hematoloogide Selts. EHS tervishoiteenuste loetelu muutmise taotlus nr 1099: müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomibiiga. 2014.
11. Eesti Hematoloogide Selts. Müeloomtõbi: diagnoosimis- ja ravijuhis. 2010. (http://www.myeloomiliit.ee/wp-content/uploads/2014/10/Myeloom_ravijuhis.pdf).
12. Weiss BM, Abadie J, Verma P, et al. A monoclonal gammopathy precedes multiple myeloma in most patients. *Blood* 2009;113(22):5418–22.
13. Rajkumar SV, Dimopoulos MA, Palumbo A, et al. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *The Lancet Oncol* 2014;15(12):e538–48.
14. Kyle RA, Rajkumar SV. Multiple myeloma. *N Engl J Med* 2004;351(18):1860–73.
15. Becker N. Epidemiology of multiple myeloma. *Recent Results Cancer Res* 2011;183:25–35.
16. Cancer IAfRo. Multiple myeloma and immunoproliferative diseases, eucan. 2016: (<http://eco.iarc.fr/EUCAN/Cancer.aspx?Cancer=39#block-map-m>).

17. Vähiregister. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas, tabel PK10: pahaloomuliste kasvajate esmasjuhud paikme, soo ja vanuserühma järgi 06.10.2016 seisuga. Tallinn: Tervise Arengu Instituut; 2016.
18. Kaare A. Treatment of multiple myeloma 2009–2015 in Tartu University Hospital. Presented at the Baltic Conference in Hematology, Latvia, Riga, 16 September 2016.
19. Kumar SK, Rajkumar SV, Dispenzieri A, et al. Improved survival in multiple myeloma and the impact of novel therapies. *Blood* 2008;111(5):2516–20.
20. Rajkumar SV. Treatment of multiple myeloma. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8(8):479–91.
21. Eesti Ravimiregister. Velcade. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000539/WC500048471.pdf).
22. Eesti Ravimiregister. Thalidomide celgene. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000823/WC500037050.pdf).
23. Eesti Ravimiregister. Revlimid. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000717/WC500056018.pdf).
24. National Comprehensive Cancer Network. Multiple myeloma, version 3.2017. Fort Washington: NCCN; 2016. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx?ReturnURL=https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/PDF/myeloma.pdf
25. Eesti Ravimiregister. Kyprolis. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003790/WC500197692.pdf).
26. Eesti Ravimiregister. Imnovid. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002682/WC500147717.pdf).
27. Eesti Ravimiregister. Farydak. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003725/WC500193298.pdf).
28. Eesti Ravimiregister. Darzalex. Ravimi omaduste kokkuvõte (spc). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004077/WC500207296.pdf).
29. Eesti Ravimiregister. Empliciti. Ravimi omaduste kokkuvõte (SPC). 2016. (http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003967/WC500206673.pdf).
30. Refusal of the marketing authorisation for ninlaro (ixazomib), EMA/358656/2016 rev. 1 (2016). (http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/003844/WC500207384.pdf)
31. Durie B, Hoering A, Rajkumar SV, et al. Bortezomib, lenalidomide and dexamethasone vs. Lenalidomide and dexamethasone in patients (pts) with previously untreated multiple

- myeloma without an intent for immediate autologous stem cell transplant (ASCT): results of the randomized phase III trial SWOG S0777. *Blood* 2015;126(23):25.
32. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, et al. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood* 2012;119(19):4375–82.
 33. Reeder CB, Reece DE, Kukreti V, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone induction for newly diagnosed multiple myeloma: high response rates in a phase II clinical trial. *Leukemia* 2009;23(7):1337–41.
 34. Einsele H, Liebisch P, Langer C, et al. Velcade, intravenous cyclophosphamide and dexamethasone (VCD) induction for previously untreated multiple myeloma (German DSMM XIa trial). *Blood* 2009;114(22):131.
 35. Jimenez Zepeda VH, Duggan P, Neri PE, et al. Cyclophosphamide, bortezomib and dexamethasone (CYBORD) is a feasible and active regimen for non-transplant eligible multiple myeloma patients. *Blood* 2014;124(21):5751.
 36. Moreau P, Masszi T, Grzasko N, et al. Ixazomib, an investigational oral proteasome inhibitor (PI), in combination with lenalidomide and dexamethasone (IRd), significantly extends progression-free survival (PFS) for patients (pts) with relapsed and/or refractory multiple myeloma (RRMM): the phase 3 Tourmaline-MM1 Study (NCT01564537). *Blood* 2015;126(23):727.
 37. National Institute for Health and Care Excellence. Myeloma: diagnosis and management. National Institute for Health and Care Excellence, 2016. (<https://www.nice.org.uk/guidance/ng35>)
 38. Moreau P, San Miguel J, Ludwig H, et al. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24(suppl 6):vi133–7.
 39. Pratt G, Jenner M, Owen R, et al. Updates to the guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2014;167(1):131–3.
 40. Cook G, Williams CD, Cairns DA, et al. A second autologous stem cell transplant (ASCT2) induces superior durability of response (DuR) following bortezomib-containing re-induction therapy for relapsed multiple myeloma (MM): final results from the BSBMT/Ukmf Myeloma X (Intensive) Trial. *Blood* 2013;122(21):765.
 41. Engelhardt M, Kleber M, Udi J, et al. Consensus statement from European experts on the diagnosis, management, and treatment of multiple myeloma: from standard therapy to novel approaches. *Leuk Lymphoma* 2010;51(8):1424–43.
 42. Eesti Haigekassa. Soodusravimite kompenseerimise üldstatistika. 2016: (<https://www.haigekassa.ee/et/haigekassa/statistika/soodusravimite-statistika>).
 43. Gao M, Yang G, Han Y, et al. Single-agent bortezomib or bortezomib-based regimens as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(8):12202–10.
 44. Ludwig H, Adam Z, Tóthová E, et al. Thalidomide maintenance treatment increases progression-free but not overall survival in elderly patients with myeloma. *Haematologica* 2010;95(9):1548–54.

45. Palumbo A, Waage A, Hulin C, et al. Safety of thalidomide in newly diagnosed elderly myeloma patients: a meta-analysis of data from individual patients in six randomized trials. *Haematologica* 2013;98(1):87–94.
46. Liu X, He CK, Meng X, et al. Bortezomib-based vs non-bortezomib-based post-transplantation treatment in multiple myeloma patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized controlled trials. *Onco Targets Ther* 2015;8:1459–69.
47. Cavo M, Pantani L, Petrucci MT, et al. Bortezomib-thalidomide-dexamethasone is superior to thalidomide-dexamethasone as consolidation therapy after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2012;120(1):9–19.
48. Mellqvist UH, Gimsing P, Hjertner O, et al. Bortezomib consolidation after autologous stem cell transplantation in multiple myeloma: a nordic myeloma study group randomized phase 3 trial. *Blood* 2013;121(23):4647–54.
49. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, 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;30(24):2946–55.
50. Mateos M-V, Oriol A, Martínez-López J, et al. Bortezomib, melphalan, and prednisone versus bortezomib, thalidomide, and prednisone as induction therapy followed by maintenance treatment with bortezomib and thalidomide versus bortezomib and prednisone in elderly patients with untreated multiple myeloma: a randomised trial. *Lancet Oncol* 2010;11(10):934–41.
51. Dimopoulos MA, Moreau P, Palumbo A, et al. Carfilzomib and dexamethasone versus bortezomib and dexamethasone for patients with relapsed or refractory multiple myeloma (ENDEAVOR): a randomised, phase 3, open-label, multicentre study. *Lancet Oncol* 2015;17(1):27–38.
52. Stuart EA, Bradshaw CP, Leaf PJ. Assessing the generalizability of randomized trial results to target populations. *Prev Sci* 2015;16(3):475–85.
53. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2133–42.
54. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med* 2007;357(21):2123–32.
55. Arnold DT, Rowen D, Versteegh MM, et al. Testing mapping algorithms of the cancer-specific EORTC QLQ-C30 onto EQ-5D in malignant mesothelioma. *Health Qual Life Outcomes* 2015;13(1):1–10.
56. Cocks K, King MT, Velikova G, et al. Evidence-based guidelines for determination of sample size and interpretation of the European Organisation for the Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. *J Clin Oncol* 2011;29(1):89–96.
57. Kvam AK, Fayers PM, Wisloff F. Responsiveness and minimal important score differences in quality-of-life questionnaires: a comparison of the EORTC QLQ-C30 cancer-specific questionnaire to the generic utility questionnaires EQ-5D and 15D in patients with multiple myeloma. *Eur J Haematol* 2011;87(4):330–7.
58. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia* 2013;27(10):1959–69.

59. Verelst SGR, Termorshuizen F, Uyl-de Groot CA, et al. Effect of thalidomide with melphalan and prednisone on health-related quality of life (HRQoL) in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: a prospective analysis in a randomized trial. *Ann Hematol* 2011;90(12):1427–39.
60. Waage A, Gimsing P, Fayers P, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010;116(9):1405–12.
61. Hjorth M, Hjertner O, Knudsen LM, et al. Thalidomide and dexamethasone vs. bortezomib and dexamethasone for melphalan refractory myeloma: a randomized study. *Eur J Haematol* 2012;88(6):485–96.
62. Delforge M, Minuk L, Eisenmann J-C, et al. Health-related quality-of-life in patients with newly diagnosed multiple myeloma in the FIRST trial: lenalidomide plus low-dose dexamethasone versus melphalan, prednisone, thalidomide. *Haematologica* 2015;100(6):826–33.
63. Lee SJ, Richardson PG, Sonneveld P, et al. Bortezomib is associated with better health-related quality of life than high-dose dexamethasone in patients with relapsed multiple myeloma: results from the APEX study. *Br J Haematol* 2008;143(4):511–9.
64. Dubois D, Dhawan R, van de Velde H, et al. Descriptive and prognostic value of patient-reported outcomes: The bortezomib experience in relapsed and refractory multiple myeloma. *J Clin Oncol* 2006;24(6):976–82.
65. Delforge M, Dhawan R, Robinson D, Jr., et al. Health-related quality of life in elderly, newly diagnosed multiple myeloma patients treated with VMP vs. MP: results from the VISTA trial. *Eur J Haematol* 2012;89(1):16–27.
66. Alegre A, Oriol-Rocafiguera A, Garcia-Larana J, et al. Efficacy, safety and quality-of-life associated with lenalidomide plus dexamethasone for the treatment of relapsed or refractory multiple myeloma: the Spanish experience. *Leuk Lymphoma* 2012;53(9):1714–21.
67. Uyl-de Groot CA, Buijt I, Gludemans IJ, et al. Health related quality of life in patients with multiple myeloma undergoing a double transplantation. *Eur J Haematol* 2005;74(2):136–43.
68. Slovacek L, Slovackova B, Pavlik V, et al. Health-related quality of life in multiple myeloma survivors treated with high dose chemotherapy followed by autologous peripheral blood progenitor cell transplantation: a retrospective analysis. *Neoplasma* 2008;55(4):350–5.
69. Pandya C, Hashmi S, Khera N, et al. Cost-effectiveness analysis of early vs. late autologous stem cell transplantation in multiple myeloma. *Clin Transplant* 2014;28(10):1084–91.
70. Delea TE, Rotter J, Taylor M, et al. Cost-effectiveness of zoledronic acid vs clodronic acid for newly-diagnosed multiple myeloma from the United Kingdom healthcare system perspective. *J Med Econ* 2012;15(3):454–64.
71. Corso A, Mangiacavalli S, Cocito F, et al. Long term evaluation of the impact of autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: a cost-effectiveness analysis. *PLoS One* 2013;8(9):e75047.
72. Brown RE, Stern S, Dhanasiri S, et al. Lenalidomide for multiple myeloma: cost-effectiveness in patients with one prior therapy in England and Wales. *Eur J Health Econ* 2013;14(3):507–14.

73. Moller J, Nicklasson L, Murthy A. Cost-effectiveness of novel relapsed-refractory multiple myeloma therapies in Norway: lenalidomide plus dexamethasone vs bortezomib. *J Med Econ* 2011;14(6):690–7.
74. Hornberger J, Rickert J, Dhawan R, et al. The cost-effectiveness of bortezomib in relapsed/refractory multiple myeloma: Swedish perspective. *Eur J Haematol* 2010;85(6):484–91.
75. van Beurden-Tan C, Rosiñol L, Diels J, et al. Cost-effectiveness of induction treatment with bortezomib added to thalidomide and dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma patients eligible for autologous stem cell transplantation in Germany. *Value Health* 2013;16(7):A409–10.
76. Mucha J, Walczak J, Tronczynski K, et al. Bortezomib-based regimens used as induction in newly diagnosed multiple myeloma (Ndmm) patients eligible for stem cell transplantation (Sct)the cost-utility analysis. *Value Health* 2014;17(3):A229.
77. Kouroukis T, White D, Kruse M, et al. Cost-utility of bortezomib in induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation (ASCT) in previously untreated multiple myeloma patients in Canada. *Blood* 2013;122(21):1735.
78. Garrison LP, Wang ST, Huang H, et al. The cost-effectiveness of initial treatment of multiple myeloma in the u.S. With bortezomib plus melphalan and prednisone versus thalidomide plus melphalan and prednisone or lenalidomide plus melphalan and prednisone with continuous lenalidomide maintenance treatment. *Oncologist* 2013;18(1):27–36.
79. Blommestein HM, Verelst SG, de Groot S, et al. A cost-effectiveness analysis of real-world treatment for elderly patients with multiple myeloma using a full disease model. *Eur J Haematol* 2016;96(2):198–208.
80. Usmani SZ, Cavenagh JD, Belch AR, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide plus dexamethasone vs. bortezomib plus melphalan and prednisone in transplant-ineligible U.S. patients with newly-diagnosed multiple myeloma. *J Med Econ* 2016;19(3):243–58.
81. Oster G, Berger A, Bornheimer R, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide and bortezomib in patients with previously untreated multiple myeloma (MM). *Blood* 2013;122(21):5604.
82. Fragoulakis V, Kastritis E, Psaltopoulou T, et al. Economic evaluation of therapies for patients suffering from relapsed-refractory multiple myeloma in Greece. *Cancer Manag Res* 2013;5:37–48.
83. Vandewalle B, Felix J, Almeida J, et al. Cost-effectiveness of lenalidomide-plus-dexamethasone in multiple myeloma patients who have received at least one prior therapy: a South Korean perspective. *Value Health* 2014;17(7):A736.
84. Jakubowiak AJ, Campioni M, Benedict A, et al. Cost-effectiveness of adding carfilzomib to lenalidomide and dexamethasone in relapsed multiple myeloma from a US perspective. *J Med Econ* 2016;19(11):1061–74.
85. van Agthoven M, Segeren CM, Buijt I, et al. A cost-utility analysis comparing intensive chemotherapy alone to intensive chemotherapy followed by myeloablative chemotherapy with autologous stem-cell rescue in newly diagnosed patients with stage II/III multiple myeloma; a prospective randomised phase III study. *Eur J Cancer* 2004;40(8):1159–69.

86. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, et al. Bortezomib plus dexamethasone is superior to vincristine plus doxorubicin plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: results of the IFM 2005-01 phase III trial. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4621–9.
87. Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse eesti haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetoodika, lisa 15. Sotsiaalministri määrus, 19.01.2007 nr 9. RT I, 22.12.2015, 55.
88. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, et al. Oral melphalan and prednisone chemotherapy plus thalidomide compared with melphalan and prednisone alone in elderly patients with multiple myeloma: randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367(9513):825–31.
89. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, et al. Phase III study of the value of thalidomide added to melphalan plus prednisone in elderly patients with newly diagnosed multiple myeloma: the HOVON 49 Study. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3160–6.
90. Stewart AK, Jacobus S, Fonseca R, et al. Melphalan, prednisone, and thalidomide vs melphalan, prednisone, and lenalidomide (ECOG E1A06) in untreated multiple myeloma. *Blood* 2015;126(11):1294–301.
91. Crott R, Briggs A. Mapping the QLQ-C30 quality of life cancer questionnaire to EQ-5D patient preferences. *Eur J Health Econ* 2010;11(4):427–34.
92. Klein JP, Moeschberger ML. Survival analysis: techniques for censored and truncated data. 2nd ed. New York: Springer; 2003.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH27 raporti lähteülesanne

Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus

Eesmärk

Vaadata üle raporti TTH07 tulemused, tuginedes pärast raporti valmimist avaldatud kasutatavate raviskeemide kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust käsitlevate uuringute tulemustele. Anda hinnang bortesomiibi kasutamise laiendamisele ning uue toimeaine karfilsomiibi kasutuselevõtule müeloomtõve ravis.

Taust

TTH raport „Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus“ valmis 2013. aastal. Raport esitas tõenduspõhiseid andmeid bortesomiibi sisaldavate raviskeemide kasutamise kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta induktsioon- ja säilitusravis teistes riikides ning hindas vastava raviviisi kulusid ja kulutõhusust Eestis toona kasutusel olnud raviskeemidega, andis hinnangu tehtavate kulutuste proportsionaalsusele võrreldes saavutatud tervisetulemiga. Raporti avaldamise järel on Eesti Hematoloogide Selts (EHS) esitanud taotlused bortesomiibi lisamiseks säilitusravisse patsientidele, kellele pole näidustatud tüvirakkude autoloogne siirdamine või kellel on tehtud autoloogne tüvirakkude siirdamine, ning uue toimeaine karfilsomiibi kasutamiseks kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi bortesomiibiga või kellele ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud.

Teema olulisus

Haigestumus müeloomtõppe on aasta-aastalt suurenenud. Müeloomi ravikulud on kasvanud ka seoses uute toimeainete (bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid) laialdasema kasutuselevõtuga. 2015. aastal rakendati Eestis teenust 317R „Müeloomi ja plasmotsütoomi kemoteraapiakuur“ 161 patsiendil 762 korda, millega kaasnes otsene kulu üle 1,2 miljoni eurot. Lisaks kompenseeriti müeloomi diagnoosidega soodusretsepte pisut enam kui 2,3 miljoni euro eest. Kuna olemasolev müeloomtõve ravi käsitlev raport ei hõlma esitatud taotluste osas hüvitamisotsuste tegemiseks olulisi aspekte, on põhjendatud selle täiendamine.

EHSi taotlused:

- 1) Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravi bortesomiibiga pärast autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist. Hetkel on Eesti Haigekassa poolt tagatud rahastus säilitusraviks talidomiidiga (retseptiga).
- 2) Bortesomiibi lisamine olemasolevale MPT (melfalaan, prednisoloon, talidomiid) säilitusravi skeemile ning talidomiidi sisaldavale säilitusravile patsiendile, kellele pole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine.
- 3) Uue toimeaine karfilsomiibi kasutusele võtmine kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibiga või kellele on bortesomiib vastunäidustatud.

Metoodika

Teaduskirjandusest ning Eesti Haigekassa hinnakirjast ja statistikast pärinevaid andmeid ning müügiloahoidjatelt saadud hinnainfot kasutades koostatakse (täiendatakse olemasolevat) kulutõhususe analüüsi, hindamaks bortesomiibi kasutuse laiendamise ning karfilsomiibi kasutuselevõtu mõju võrreldes vastavate alternatiividega pikaajalises perspektiivis. Tulemina hinnatakse erinevate raviskeemide puhul võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) arvu, täiendkulu tõhususe määra (ICER) ning ravikindlustuse kulusid.

Uurimisküsimused ja lahendused

1. Kas pärast 2013. aasta raporti valmimist on avaldatud uusi kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust hindavaid uuringuid, mis annavad põhjust raporti tulemuste ümberhindamiseks?

Lahendus: koostatakse pärast raporti valmimist avaldatud teaduskirjanduse põhjal ülevaade käsitletud raviskeemide efektiivsusest, mõjust patsientide elukvaliteedile ning kulutõhususele.

2. Milline on bortesomiibi säilitusravi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus pärast autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist võrreldes talidomiidi säilitusraviga?

Lahendus: koostatakse analüüs bortesomiibi säilitusravi kulutõhususe kohta võrreldes talidomiidiga, võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti Haigekassa hinnakirjast ja statistikast pärinevaid andmeid ning ravimite hinnainfot. Leitakse

võimalusel täiendava raviefekti (QALY) saavutamise seotud täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY).

3. Milline on bortesomiibi ja MPTga induktsioonravi ning bortesomiibi ja talidomiidiga säilitusravi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes MPT+T-raviskeemiga patsientidel, kellele pole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine?

Lahendus: koostatakse analüüs bortesomiibi ja MPT induktsioonravi ning bortesomiibi ja talidomiidi säilitusravi kulutõhususe kohta võrreldes MPTga, võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti Haigekassa hinnakirjast ja statistikast pärinevaid andmeid ning ravimite hinnainfot. Leitakse täiendava raviefekti (QALY) saavutamise seotud täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY).

4. Milline on karfilsomiibi ja lenalidomiidi kombinatsiooni (KRd) kasutamise kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes lenalidomiidi monoraviga patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibiga või kellele on bortesomiib vastunäidustatud?

Lahendus: koostatakse analüüs karfilsomiibi ja lenalidomiidi kombinatsiooni kasutamise kulutõhususe kohta võrreldes lenalidomiidi monoraviga, võttes arvesse teaduskirjanduse andmeid, Eesti Haigekassa hinnakirjast ja statistikast pärinevaid andmeid ning ravimite hinnainfot. Leitakse täiendava raviefekti (QALY) saavutamise seotud täiendkulu tõhususe määr (ICER/QALY).

Oodatavad tulemused

Raporti täiendamise tulemusena antakse pärast esialgse raporti valmimist avaldatud teaduskirjanduse põhjal ülevaade bortesomiibi ja karfilsomiibi sisaldavate raviskeemide kliinilisest efektiivsusest ning kulutõhususest. Antakse hinnang erinevate raviskeemide rakendamise võimalikust mõjust ravikindlustuse eelarvele.

Lisa 2. Teaduskirjanduse otsing

1) Müeloomtõve ravimite efektiivsuse üldotsing

Päring PubMedi andmebaasis (06.05.2016):

(((((Multiple myeloma[Title/Abstract] AND efficacy[Title/Abstract] OR multiple myeloma[Title/Abstract] AND effec*[Title/Abstract]))) AND ((lenalidomide[Title/Abstract] OR thalidomide[Title/Abstract] OR bortezomib[Title/Abstract] OR dexamethasone[Title/Abstract] OR cyclophosphamide[Title/Abstract] OR doxorubicin[Title/Abstract] OR melphalan[Title/Abstract] OR vincristine[Title/Abstract] OR prednisolone[Title/Abstract]))) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]) AND (("2013/01/01"[PDat] : "2016/05/06"[PDat]))

a) Bortesomiib ja talidomiid säilitusravis

Päring PubMedi andmebaasis (13.05.2016):

((((((((((("multiple myeloma"[All Fields] AND "maintenance"[All Fields]) AND "thalidomide"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields]) AND "maintenance"[All Fields]) AND "bortezomib"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields]) AND "consolidation"[All Fields]) AND "thalidomide"[All Fields]) OR ("multiple myeloma"[MeSH Terms] OR ("multiple"[All Fields] AND "myeloma"[All Fields]) OR "multiple myeloma"[All Fields])) AND "consolidation"[All Fields]) AND "bortezomib"[All Fields] AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb]))

b) Karfilsomiibi efektiivsus

Päring PubMedi andmebaasis (15.05.2016):

(((((Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Meta-Analysis[ptyp]))) AND ((efficacy OR effec*))) AND (("carfilzomib"[Title/Abstract] OR "kyprolis" [Title/Abstract]))

2) Kulutõhususe uuringud

Päring PubMedi andmebaasis (14.08.2016)

((((((((((("bortezomib"[nm] OR "carfilzomib"[nm]))) OR (("pomalidomide"[nm]) OR "lenalidomide"[nm]))) OR (((("Prednisone"[nm]) OR "Melphalan"[nm]) OR "Thalidomide"[nm] OR (bortezomib[Title/Abstract] OR carfilzomib[Title/Abstract] OR pomalidomide[Title/Abstract] OR lenalidomide[Title/Abstract] OR Prednisone[Title/Abstract] OR Melphalan[Title/Abstract] OR Thalidomide[Title/Abstract]))) AND (((("Multiple Myeloma"[Mesh]) OR multiple myeloma[tiab]))) AND (((cost AND effectiveness) OR cost-effectiveness OR ((cost AND effectiveness) AND analys*) OR (cost AND utility) OR (cost AND utility AND analys*) OR cost-utility OR (economic AND evaluation) OR ((economic AND evaluation) AND assessment) OR (economic AND burden) OR (cost AND benefit) OR (cost-benefit AND analys*) OR cost-benefit OR (cost AND efficiency)))))) AND (("2013/01/01"[PDat] : "2016/08/14"[PDat]) AND English[lang])

Lisa 3. Hulgimüeloomi raviskeemid

Raviskeem	Manustamisskeem
Melfalaan + prednisoloon (7 päeva)	Melfalaan 8–10 mg suukaudselt 1.–7. päeval. Prednisoloon 60 mg päevas suukaudselt 1.–7. päeval. Korratakse iga 6 nädala järel.
Talidomiid + deksametasoon	Talidomiid 200 mg suukaudselt 1.–28. päeval. Deksametasoon 40 mg suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval. Korratakse iga 4 nädala järel.
Lenalidomiid + deksametasoon	Lenalidomiid 25 mg suukaudselt 1.–21. päeval, iga 28 päeva järel. Deksametasoon 40 mg suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval, iga 28 päeva järel. Korratakse iga 4 nädala järel.
Bortesomiib + deksametasoon	Bortesomiib 1,3 mg/m ² intravenoosselt 1., 8., 15., 22. päeval. Deksametasoon 20 mg päevas bortesomiibi päeval ja päev pärast bortesomiibi (või 40 mg 1., 8., 15., 22. päeval). Korratakse iga 4 nädala järel.
Melfalaan + prednisoloon + talidomiid	Melfalaan 0,25 mg/kg suukaudselt 1.–4. päeval (0,20 mg/kg suukaudselt 1.–4. päeval üle 75-aastastel patsientidel). Prednisoloon 2 mg/kg suukaudselt 1.–4. päeval. Talidomiid 100–200 mg suukaudselt 1.–28. päeval (100 mg üle 75-aastastel patsientidel). Korratakse iga 6 nädala järel.
Bortesomiib + melfalaan + prednisoloon	Bortesomiib 1,3 mg/m ² intravenoosselt 1., 8., 15., 22. päeval. Melfalaan 9 mg/m ² suukaudselt 1.–4. päeval. Prednisoloon 60 mg/m ² suukaudselt 1.–4. päeval. Korratakse iga 35 päeva järel.
Bortesomiib + talidomiid + deksametasoon	Bortesomiib 1,3 mg/m ² intravenoosselt 1., 8., 15., 22. päeval. Talidomiid 100–200 mg suukaudselt 1.–21. päeval. Deksametasoon 20 mg päevas bortesomiibi päeval ja päev pärast bortesomiibi (või 40 mg 1., 8., 15., 22. päeval). Korratakse iga 4 nädala järel, 4 tsüklit siirdamiseelse induktsioonravina.
Bortesomiib + tsüklofosfamiid + deksametasoon	Tsüklofosfamiid 300 mg/m ² suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval. Bortesomiib 1,3 mg/m ² intravenoosselt 1., 8., 15., 22. päeval. Deksametasoon 40 mg suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval. Korratakse iga 4 nädala järel.

Raviskeem	Manustamisskeem
Bortesomiib + lenalidomiid + deksametasoon	Bortesomiib 1,3 mg/m ² intravenoosselt 1., 8., 15. päeval. Lenalidomiid 25 mg suukaudselt 1.–14. päeval. Deksametasoon 20 mg päevas bortesomiibi päeval ja päev pärast bortesomiibi (või 40 mg 1., 8., 15., 22. päeval). Korratakse iga 3 nädala järel.

Allikas: Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol. 2013 Mar;88(3):226–35

Lisa 4. Karfilsomiibi kulutõhusus – täiendav analüüs

Kirjeldamaks mudeli sisendandmete määramatusest tingitud kulutõhususe hinnangu varieeruvust, teostati tõenäosuslik tundlikkuse analüüs (ingl *probabilistic sensitivity analysis*, PSA) kulutõhususe analüüsi stsenaariumile, mis võrdleb KRd-raviskeemi Rd-raviskeemiga.

Analüüsi eeldused ja sisendid

Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi aluseks on raporti alapeatükis 7.3 kirjeldatud deterministlik ehk fikseeritud sisendparameetritega analüüs.

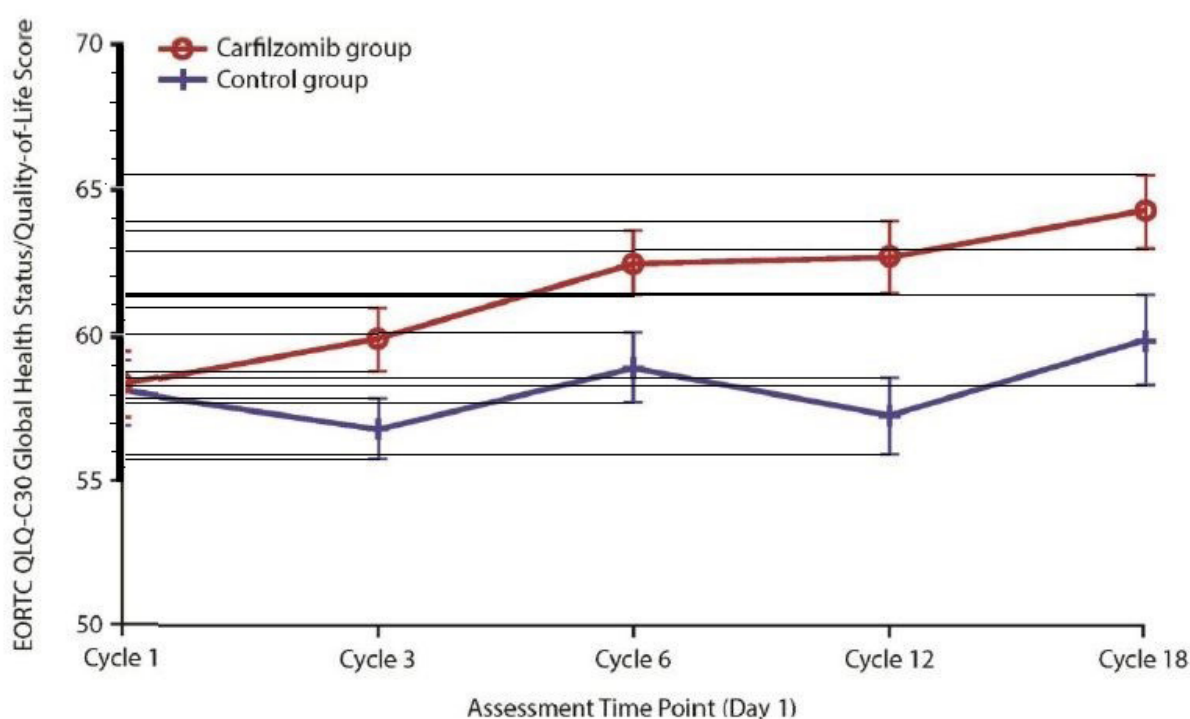
Ravikulude ja ravitsüklite kestvuse osas kasutati ka tundlikkuse analüüsis fikseeritud sisendparameetreid, kuna nimetatud sisendite variatiivsuse hindamiseks puuduvad andmed.

Raviskeemide efektiivsuse puhul lähtuti tundlikkuse analüüsis deterministlikus mudelis kasutatud sisenditest. Progressioonivaba elulemuse varieeruvust hinnati vastavalt log-normaalsele jaotusele, mis on sobilik parameetiline jaotus elulemuse hindamiseks. [92]

Deterministlikus analüüsis kasutatud elukvaliteedi hinnangutele hajuvusstatistikuid esitatud ei ole, mistõttu kasutati tundlikkuse analüüsis ravimiskeeme võrdlevas efektiivsusuuringus esitatud elukvaliteedi hinnanguid [6]. Nimetatud uuringus hinnati tervisega seotud elukvaliteeti haigusspetsiifilise EORTC QLQ-C30 mõõdikuga, mille indeksväärtusi ei ole võimalik kulutõhususe analüüsis vahetult terviseseisundi kasulikkusena kasutada. Seetõttu arvutati uuringus leitud HRQoLi hinnangud ümber EQ-5D väärtusteks, kasutades kahe elukvaliteedi mõõdiku väärtuste vahelist valideeritud statistilist seost (vt tabel L1). [91] Lisaks ei olnud uuringus esitatud elukvaliteedi hinnangute numbrilisi väärtusi, mistõttu hinnati tundlikkuse analüüsi tarbeks elukvaliteedi hinnangute standardvigu artiklis esitatud jooniselt (vt joonis L1).

Tabel L1. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis kasutatud ravitsükli elukvaliteedi hinnangud

Tsükli järjekorranumber	QLQ-C30		EQ-5D	
	KRd	Rd	KRd	Rd
1–5	60,44	57,23	0,70	0,67
6–11	62,64	59,30	0,73	0,69
12–17	62,32	56,75	0,73	0,66
18+	63,35	58,54	0,74	0,68

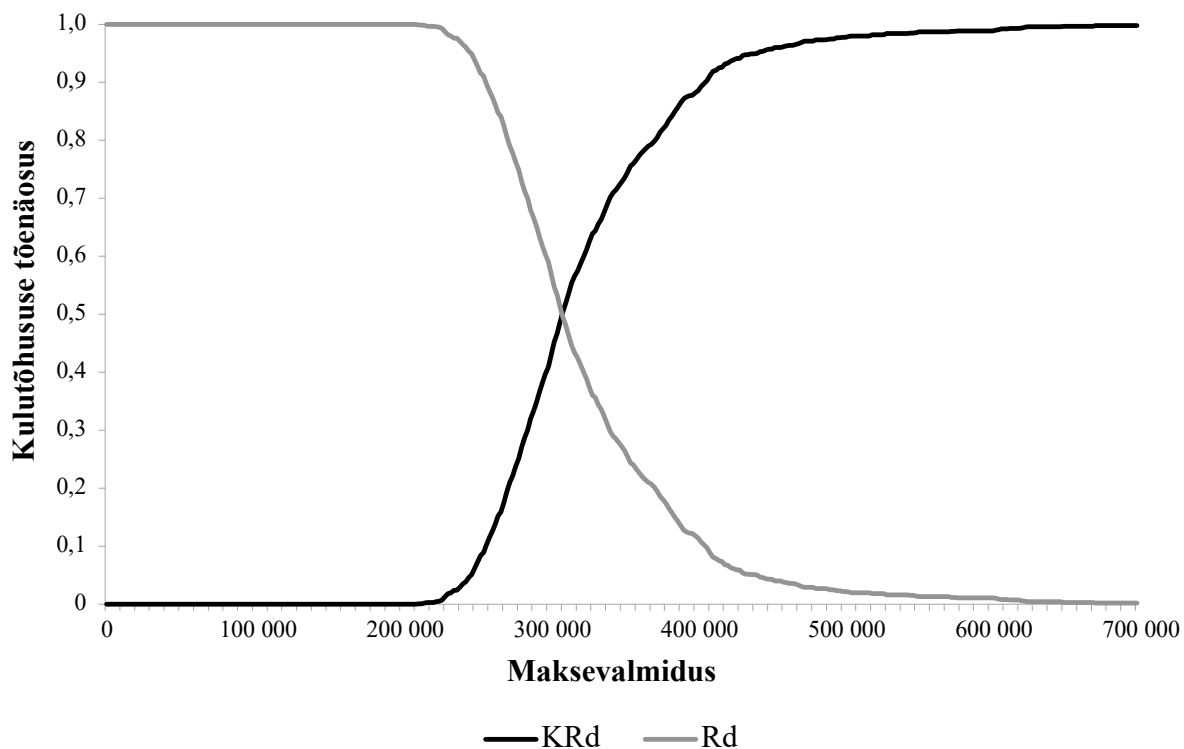


Joonis L1. Elukvaliteedi hinnangud EORTC QLQ-C30 skaalal koos standardvigadega [6]

Tundlikkuse analüüsi tulemused

Tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi tulemusena leiti deterministlikule kulutõhususe hinnangule 95% usaldusvahemikud. 95% tõenäosusega jääb tegelik kulu vahemikku 280 235 kuni 326 582 eurot QALY kohta.

Joonisel L2 on esitatud kulutõhususe aktsepteeritavuse kõver (ingl *cost-effectiveness acceptability curve, CEAC*), mis väljendab tõenäosust, et hinnatav tervisetehnoloogia on sõltuvalt maksevalmidusest kulutõhus.



Joonis L2. Kulutõhususe aktsepteeritavuse kõver

Jooniselt L2 ilmneb, et kui ühe võidetud QALY eest ollakse valmis maksma vähem kui 310 000 eurot, siis on kulutõhusamaks alternatiiviks Rd-raviskeem. Juhul kui maksevalmidus on üle 310 000 euro, on KRd-raviskeem kulutõhusam raviviis. Näiteks juhul kui ühe võidetud kvaliteetse eluaasta eest ollakse valmis maksma 350 000 eurot, on KRd-raviskeem kulutõhus 73%-l juhtudest ning Rd-raviskeem 27%-l juhtudest.

Kokkuvõtte tundlikkuse analüüsisist

Eespool esitatud tundlikkuse analüüs võimaldab hinnata parameetrite määramatusest tingitud varieeruvust kulutõhususe hinnangus. Samas on siinsel tundlikkuse analüüsil mitmeid puudusi, mistõttu ei paranda lisaanalüüsi tulemus oluliselt hinnangu usaldusväärsust, kuna:

- sisendandmed põhinevad ühel algallikal;
- hinnatud on vaid valitud sisendite varieeruvust;
- varieeritavate parameetrite arv on väike ning need on üksteisest sõltuvad;

- elukvaliteedi hindamisel on kasutatud jooniselt standardvigade lugemist;
- elukvaliteeti hinnati haigusspetsiifilisel skaalal ning geneerilise elukvaliteedi indeksväärtuste leidmiseks on kasutatud statistilisi seoseid.

Ülejäänud kulutõhususe analüüsi stsenaariumitele tõenäosusliku tundlikkuse analüüsi teostamine ei olnud võimalik, kuna algallikates ei olnud esitatud hajuvusstatistikuid.

The cost-effectiveness of treatment strategies for patients with multiple myeloma

Summary

Objectives: To assess the cost-effectiveness of following bortezomib and carfilzomib based treatment strategies in patients with multiple myeloma from the perspective of Estonian Health Insurance Fund: a) bortezomib for maintenance therapy after autologous stem cell transplantation (ASCT), b) bortezomib for induction and maintenance therapy (VMPT+VT) in patients not eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT), and c) carfilzomib combined with lenalidomide and dexamethasone (KRd) in patients with refractory multiple myeloma.

Methods: A literature review covering the effectiveness, safety and the cost-effectiveness of multiple myeloma treatment schemes was performed based on systematic literature search of relevant databases. Simplified cost-effectiveness and budget impact analysis were carried out. The data on progression free survival (PFS) and health state utilities were derived from published literature, the estimates for costs and number of eligible patients were based on Estonian data. In order to perform probabilistic sensitivity analysis, an additional Markov model was constructed for KRd treatment strategy. Results are presented in terms of costs, QALYs and cost per QALY (ICER).

Results: The literature review indicates that both bortezomib- and thalidomide-based maintenance therapies prolong patients' PFS but no evidence on overall survival was found. Compared to currently reimbursed thalidomide treatment option, bortezomib maintenance therapy following ASCT would add 0.175–0.408 QALY with additional annual cost of €14,781 per patient. In sensitivity analysis the ICER ranged from €60,141 to €186,263 per QALY. Additional annual cost would be 0.56 million euros. VMPT+VT would add 0.417–0.834 QALYs compared to current MPT+T treatment scheme with ICER per QALY in the range of €39,810 – 119,637 in sensitivity analysis. The additional annual cost for Estonian Health Insurance Fund is expected to reach 1.72 million euros. The annual treatment cost for KRd is estimated at €280,809 per patient compared to €100,547 for alternative lenalidomide and dexamethasone treatment. With 0.508–0.581 QALYs gained, both the simplified and Markov model analysis estimated the ICER for KRd at more than €270,000 per QALY.

Conclusions: The novel treatment schemes can be considered more effective but their reimbursement would significantly increase the costs of multiple myeloma treatment in Estonia. As several new therapy options are expected to become available, regular reassessment of the cost-effectiveness evidence of myeloma treatment options is recommended.

Citation: Reile R, Võrno T, Kaare A, Lutsar K, Arrak M, Kiiwet R-A. Hulgimüeloomi ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituut; 2016.

