

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut



Terviseinfo
analüüsigrupp

Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH07

Tartu 2013

Tartu Ülikool, tervishoiu instituut

Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus

Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH07

Tartu 2013

Käesoleva raporti on koostanud:

Agnes Männik, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Katrin Lutsar, Tartu Ülikooli tervishoiu instituudi analüütik

Ain Kaare, TÜ Kliinikumi hematoloogia ja lüüdi transplantatsiooni osakonna juhataja ja vanemarst-õppejõud hematoloogia erialal

Kadri Kasak, Tartu Ülikooli arstiteaduse eriala üliõpilane

Raul-Allan Kiivet, Tartu Ülikooli tervishoiukorralduse professor

Keeletoimetaja – Anni Jürine

Kujundus ja küljendus – Margus Evert

Viide raportile:

Männik A, Lutsar K, Kaare A, Kasak K, Kiivet R-A. Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.

Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus:
ISBN 978-9985-4-0844-5 (pdf)

Käesolev raport on koostatud tervishoiuteaduste võimekuse edendamise programmi TerVE tegevuse 4 „Tervisetehnoloogiate hindamine“ raames Euroopa Liidu toel.



TerVE



Sisukord

Lühendid ja mõisted	2
Kokkuvõte.....	3
1. Raporti eesmärk ja ülesehitus	5
2. Müeloomtõbi.....	6
2.1. Müeloomtõve epidemioloogia.....	7
3. Müeloomtõve ravi.....	9
3.1. Patsientide ravi, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine.....	10
3.2. Patsientide ravi, kellele ei ole näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine.	11
3.3. Müeloomtõve ravijuhendid	11
3.4. Müeloomtõve ravi Eestis	14
4. Müeloomtõve ravimid.....	16
4.1. Bortesomiib.....	16
4.2. Talidomiid.....	17
4.3. Lenalidomiid.....	17
4.4. Müeloomtõve ravimite kättesaadavus ja kasutamine Eestis	18
4.5. Müeloomtõve ravimite kasutamise kriteeriumid Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus.....	20
5. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus.....	22
5.1. Infoallikad raviskeemide efektiivsuse ja ohutuse kohta	22
5.2. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomiga patsientidel, kes sobivad ASCTks.....	23
5.3. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomiga patsientidel, kellele ei planeerita ASCTd.....	25
5.4. Säilitusraviskeemide efektiivsus.....	27
6. Raviskeemide järjestus.....	28
7. Elukvaliteet müeloomtõve korral.....	30
8. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud	31
8.1. Kulutõhususe uuringute kaasamise meetodika	31
8.2. Kulutõhususe uuringud	32
8.3. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest.....	34
9. Eelarve mõju ja kulutõhususe analüüs.....	36
9.1. Eelarve mõju analüüs	36
10. Järeldused	44
11. Soovitused	45
Kasutatud kirjandus.....	46
Lisa 1. Lähteülesanne	50
Lisa 2. Müeloomi raviskeemid.....	53
Lisa 3. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientidel, kes sobivad ASCTks. Meta-analüüside kokkuvõtted	55
Lisa 4. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientidel, kellele ei planeerita ASCTd. Kokkuvõtted meta-analüüsides	60
Lisa 5. Säilitusraviskeemide efektiivsus. Kokkuvõtted meta-analüüsides.....	63
Lisa 6. Teenuses 317R sisalduvad kemoterapiakuurid	67
Lisa 7. Raviskeemide efektiivsuse artiklite otsingutulemused Pubmed andmebaasist.....	68
Lisa 8. Kokkuvõtte elukvaliteeti käsitletud uuringutest.....	78
Lisa 9. Stsenariumide kulude arvutamine.....	80
Summary.....	83

Lühendid ja mõisted

- ASCT** – ingl *autologous stem cell transplantation*; autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine
- ECOG** – Eastern Cooperative Oncology Group, skaala vähipatsientide üldseisundi hindamiseks
- CTD** – tsüklofosfamiidi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
- VAD** – vinkristiini, doksorubitsiini ja deksametasooni kombinatsioon
- VD** – bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsioon
- VCD** – bortesomiibi, tsüklofosfamiidi ja deksametasooni kombinatsioon
- VMP** – bortesomiibi, melfalaani ja prednisolooni kombinatsioon
- VTD** – bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
- PAD** – bortesomiibi, adriamütsiini ja deksametasooni kombinatsioon
- TAD** – talidomiidi, doksorubitsiini ja deksametasooni kombinatsioon
- MPT** – melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon
- MP** – melfalaani ja prednisolooni kombinatsioon
- MPR** – melfalaani, prednisolooni ja lenalidomiidi kombinatsioon
- RD** – lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
- TD** – talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon
- OS** – ingl *overall survival*; üldine elulemus
- PFS** – ingl *progression-free survival*; progressioonivaba elulemus; aeg ravi algusest kuni haiguse progressiooni või surmani [1]
- EFS** – ingl *event free survival*; sündmusevaba elulemus; on sarnane PFSile, kuid võib olenevalt uuringust sisaldada sündmusena lisaks surmale tõsiseid kõrvaltoimeid; definitsioon sõltub uurimusest [1]
- TTP** – ingl *time to disease progression*; aeg haiguse progressioonini; aeg ravi algusest haiguse progressioonini, kus progressioonist tingitud surmad on tsenseeritud; kasutatakse ravi efektiivsuse kestuse hindamiseks [1]
- QALY** – ingl *quality adjusted life year*; 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
- ICER** – ingl *incremental cost-effectiveness ratio*; täiendkulu tõhususe määr; suhtarv, mis näitab tervisetehnoloogia rakendamise täiendavat kulu ühe tulemi ühiku kohta võrreldes alternatiivse tervisetehnoloogiaga (nt kulu QALY või ära hoitud infektsiooni kohta). Uue tervisetehnoloogia ja alternatiivse tervisetehnoloogia kulu vahe jagatud tulemite vahega

Kokkuvõte

Hulgimüeloom on hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab plasmarakkude kontrollimatu paljunemine nii luuüdis kui ka mujal organismi kudedes. Müeloomi peamine ravimeetod on keemiaravi, mis võimaldab saavutada ajutise remissiooni või haigusprotsessi aeglustumise. Remissioonid võivad kesta mõnest kuust kuni aastateni. Pikaajalist remissiooni on võimalik saavutada vaid üksikutel haigetel. Nooremate patsientide puhul kasutatakse kõrgdoosis keemiaravi koos luuüdi siirdamisega, mis pikendab elulemust.

Elulemuse mediaan konventsionaalse ravi korral on 3–4 aastat. Kõrgdoosis keemiaravi ning autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise korral on elulemuse mediaan 5–7 aastat. Uurimustes on näidatud, et uuemad ravimid, mis põhinevad sellistel toimeainetel nagu talidomiid, lenalidomiid ja bortesomiib, pikendavad eluiga, kuid on oluliselt kallimad.

Müeloomi ravis püütakse esmase raviga saavutada võimalikult hea ravivastus ja haiguse järgnevate ägenemiste korral kasutatakse teisi raviskeeme. Seetõttu peaks esmavalikuna rakendama kõige efektiivsemaid raviskeeme. Eesti Haigekassa teravishoiuteenuste loetelus on müeloomi raviks ette nähtud sellised raviskeemid, mida ravijuhendite järgi esmavalikuna kasutada ei soovitata.

Käesoleva raporti eesmärk on teaduskirjanduse põhjal hinnata hulgimüeloomi eri raviskeemide kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust ning uute raviskeemide kasutuselevõtu mõju ravikindlustuse eelarvele.

Ravitaktika aspektist jaotuvad hulgimüeloomihaiged kaheks – haiged, kelle puhul on võimalik ja põhjendatud kasutada tüvirakkude siirdamist, ja haiged, kellele tüvirakkude siirdamist ei planeerita. Tüvirakkude siirdamiseks sobivate patsientide jaoks on Eestis standardraviks VAD-raviskeem (vinkristiin, doksorubitsiin ja deksametasoon), mille korral on kliinilistes uuringutes progressioonivaba elulemuse mediaan 25–30 kuud ja 3-aastane elulemusmäär 72–77%. VAD-skeemi on käesolevas analüüsis võrreldud bortesomiibi ja talidomiidi sisaldavate raviskeemidega VD, VCD, VTD, PAD ja TAD. Nende raviskeemidega on progressioonivaba elulemus pikenenud 26 kuni 38 kuuni ja 3-aastane elulemusmäär on uute skeemidega 81–88%.

Tüvirakkude siirdamiseks mittesobivate patsientide jaoks on Eestis standardraviks MPT-raviskeem (melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi kombinatsioon) ja MP-raviskeem (melfalaani ja prednisolooni kombinatsioon), mida võrreldakse borteso-

miibi sisaldava raviskeemiga VMP. Tüvirakkude siirdamiseks mittesobivatel patsientidel on MP-skeemi kasutades progressioonivaba elulemuse mediaan 9—18,5 kuud, VMP-skeemi korral 24 kuud ning MPT-skeemi korral 13—27,5 kuud. 3-aastase üldise elulemuse määrad on vastavalt 40—65%, 69% ja 43—66%.

Müeloomi säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga suurendanud üldise elulemuse määra 8–27% võrra.

Kulutõhusust oli hinnatud kahes avaldatud uurimuses, mis mõlemad käsitlesid tüvirakkude siirdamiseks mittesobivaid patsiente. Leiti, et kulutõhusaimad skeemid olid VMP (võrreldes MP, MPT ja MPR-Riga) ja MPT (võrreldes MP, VMP, CTD-ga). VMP-skeemiga lisandus 2,994 ja MPT-skeemiga 3,64 QALYt. Täiendav kulu QALY kohta oli MP-skeemiga võrreldes 44 262 eurot VMP-skeemil ja 10 583 eurot MPT-skeemil.

Eelarve mõju analüüsi kolme erinevat stsenaariumi kasutades ning kulud arvutati induktsioonravi, retsidiivi ja säilitusravi jaoks. Esimeses stsenaariumis hinnati tehtud kulutusi vastavalt kehtivale piirhinnale ja eelarvepiirangutele, kus kulu on 1 030 560 eurot. Teises stsenaariumis raviti kõiki patsiente esmase valikuna bortesomiibiga ning kogukuluks kujunes 2 348 080 eurot. Kolmandas stsenaariumis rakendati bortesomiibi skeemi kõigile siirdamisele minevatele patsientidele ja nendele patsientidele, kellele siirdamist ei tehta, teise ravivalikuna (peale MPT-skeemi). Selle skeemi kogukuluks on 1 919 760 eurot. Võrreldes kehtivaid piiranguid järgiva raviga on teisest ja kolmandast stsenaariumist tulenev täiendav kulu vastavalt 1 317 520 ja 889 200 eurot.

Kulutõhusust hinnati lihtsustatud meetodil, kus leiti täiendav kulu ühe progressioonivaba eluaasta kohta. Rakendades kõigil patsientidel esmavalikuna bortesomiibi skeeme, saadi täiendavaks kuluks 107 993 eurot ühe lisanduva progressioonivaba eluaasta kohta. Kasutades bortesomiibi vaid siirdamiseks sobivatele patsientidele esmavalikuna, on täiendav kulu 72 885 eurot ühe lisanduva progressioonivaba eluaasta kohta.

1. Raporti eesmärk ja ülesehitus

Raporti eesmärk on teaduskirjanduse põhjal hinnata hulgimüeloomi eri ravistrateegiatega kliinilist efektiivsust ning ohutust. Samuti võrreldakse müeloomi raviskeemide kulutõhusust, et selgitada välja erinevate raviskeemidega saavutatav tervisetulem elulemuse pikenemise näol ning selle saavutamiseks tehtud kulutused. Raport käsitleb ravistrateegiaid kahel äsja diagnoositud hulgimüeloomiga patsientide populatsioonil. Esimese rühma moodustavad patsiendid, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine, ning teises rühmas on patsiendid, kellele autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine ei ole näidustatud.

Uurimisküsimused, millele raport otsib vastuseid, on sihtrühmade kaupa järgmised:

Äsja diagnoositud müeloomtõvega patsiendid, kellele planeeritakse ASCTd:

1. Milline on järgmiste raviskeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – VAD (vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon) ja Cyclo-Dexa vs. talidomiidi (TAD) ja bortesomiibi sisaldavad raviskeemid (VCD, VD, VTD, PAD)?
2. Milline on järgmiste säilitusravi skeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – bortesomiib vs. talidomiid vs. lenalidomiid vs. jälgimine?

Äsja diagnoositud müeloomtõvega patsiendid, kellele ei planeerita ASCTd:

1. Milline on järgmiste raviskeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – MP vs. MPT või VMP?
2. Milline on järgmiste säilitusraviskeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – bortesomiib vs. talidomiid vs. lenalidomiid vs. jälgimine?

Raporti esimestes peatükkides kirjeldatakse müeloomtõbe, selle epidemioloogiat, ravi ja ravijuhendeid. Seejärel kirjeldatakse raviskeemide efektiivsust ning kulutõhusust käsitlevaid artikleid. Viimastes peatükkides kirjeldatakse uute raviskeemide mõju eelarvele ja kulutõhusust. Kokkuvõtted on esitatud iga peatüki lõpus.

2. Müeloomtõbi

Hulgimüeloom on hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab plasmarakkude kontrollimatu paljunemine nii luuüdis kui ka mujal organismi kudedes. Hulgimüeloomi tekke aluseks on ühe B-lümfotsütaarse rea raku omandatud DNA defekt, mille tulemusel tekibki kontrollimatult vohav plasmarakkude kloon, mis produtseerib verre ühte tüüpi valku – monoklonaalset immunoglobuliini, monoklonaalseid kergeid ahelaid või ka mõlemaid. Müeloomirakud produtseerivad lisaks monoklonaalsele immunoglobuliinile ka ainet, mis aktiveerib osteoklaste, rakke, mille funktsiooniks on luukoe lagundamine. Tulemuseks on koldeline luuhõrenemine ning ebasoodsa asukohta puhul ka patoloogilised (iseeneslikud, ilma traumata tekkivad) luumurrud. Müeloomirakud produtseerivad verre vabasid immunoglobuliini kergeid ahelaid (tuntud ka kui Bence-Jonesi valk), mis eritatakse neerude poolt uriini. Kui neid vabasid kergeid ahelaid on väga palju, siis nad võivad ummistada neerutuubulid ning põhjustada sellega neerupuudulikkuse tekke kuni dialüüsravi vajaduseni.

Umbes 20% patsientidest on diagnoosimise hetkel sümptomitevabad ning haigus avastatakse juhusliku arstliku läbivaatuse käigus. Müeloomi iseloomulikud haigustunnused on aneemia, luuvalud ja infektsioonide sagenemine. Müeloomi tekkepõhjused ei ole teada.

Müeloomi peamine ravimeetod on keemiaravi, mis võimaldab saavutada ajutise remissiooni või haigusprotsessi aeglustumise. Remissioonid võivad kesta mõnest kuust kuni aastateni. Pikaajalist remissiooni on võimalik saavutada vaid üksikutel haigetel. Noorematel patsientidel kasutatakse raviks ka kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega. Vanemaealistel patsientidel ning kaasuvate haiguste korral on kasutusel vähemintensiivsed keemiaravi skeemid. Vereloome tüvirakke sellisel juhul ei siirata.

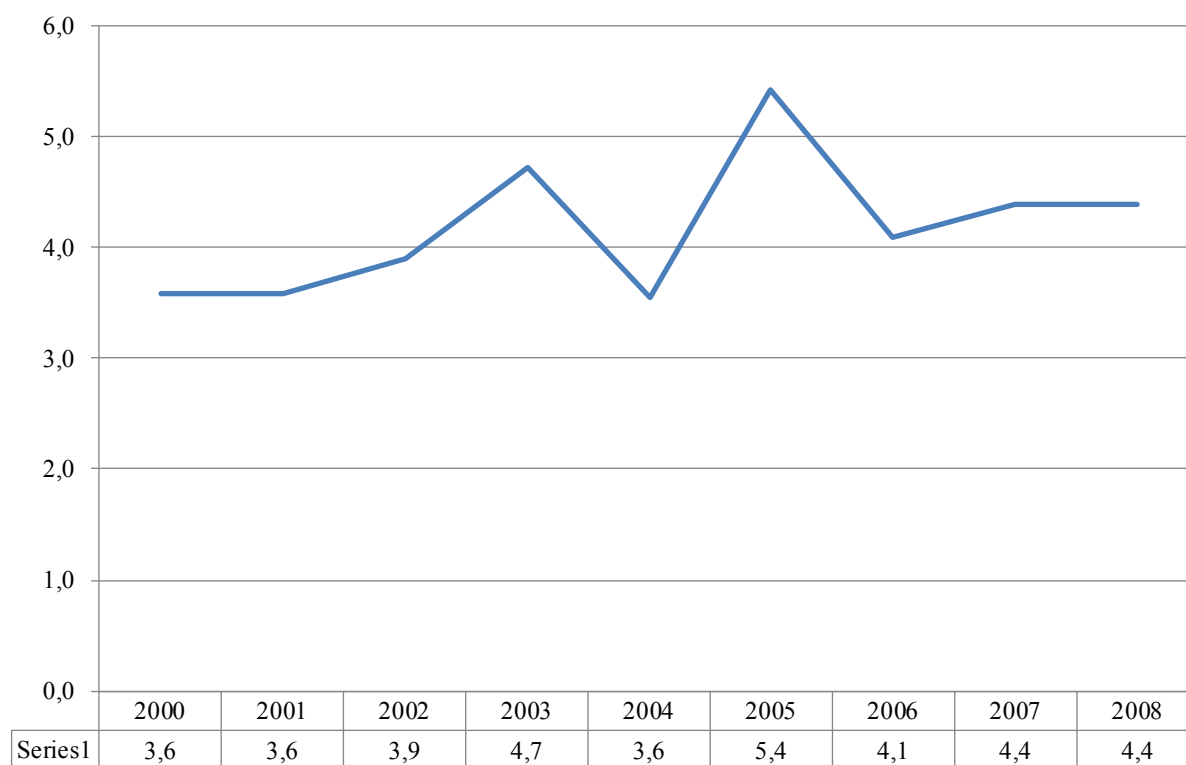
Ilma ravita on hulgimüeloomi korral elulemus alates diagnoosist 6 kuni 12 kuud. Elulemuse mediaan konventsionaalse ravi korral on 3–4 aastat, kõrgdoosis keemiaravi ning autoloogse tüvirakkude siirdamise korral 5–7 aastat. Uuringutes on näidatud, et uued toimeained (talidomiid, lenalidomiid ja bortesomiib) on võimelised pikendama hulgimüeloomi haigete eluiga. [2]

2.1. Müeloomtõve epidemioloogia

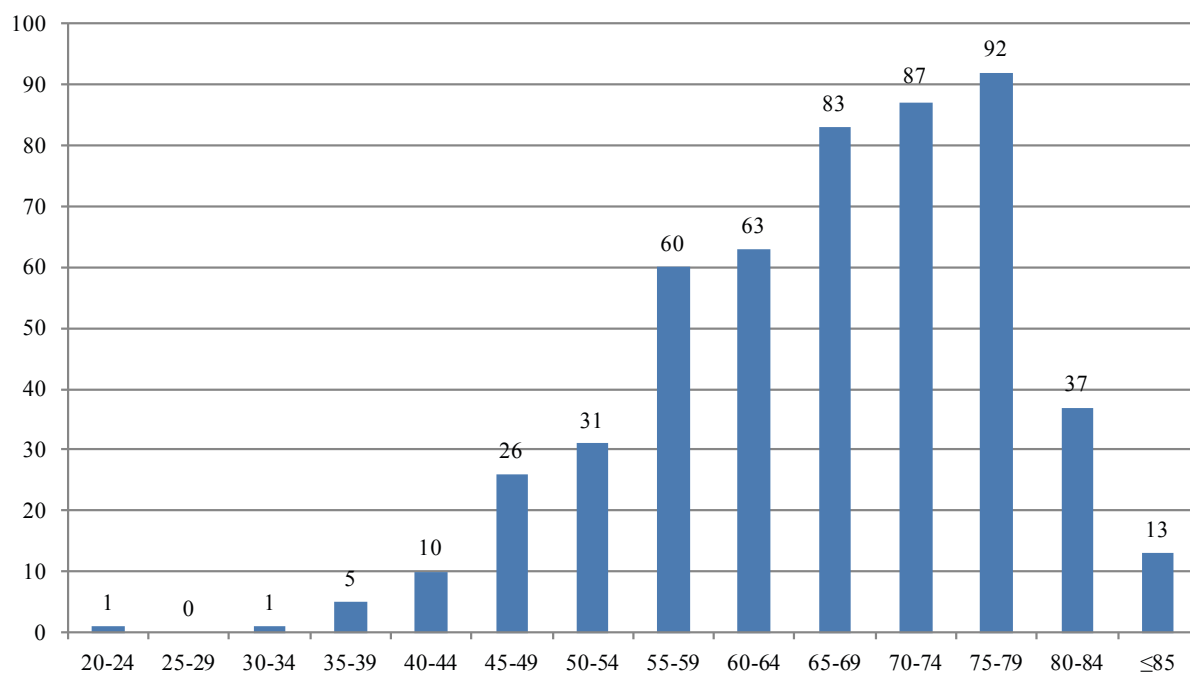
Müeloomtõbi moodustab 1% kõigist pahaloomulistest kasvajatest ning 10% kõigist hematoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest [3].

2012. aastal oli Euroopas müeloomi uute juhtude arv 38,9 miljoni elaniku kohta. Eestis oli samal aastal naiste seas 3,0 ja meeste hulgas 5,2 uut juhtu saja tuhande elaniku kohta. [4]

Eesti Vähiregistri andmetel on aastatel 2000–2008 on olnud esmakordselt haigestunud inimeste arv 48–73 juhtu aastas (keskmiselt 4,2 juhtu saja tuhande elaniku kohta), vt joonis 1. Kõige enam esines esmasjuhte vanuses 65–79 eluaastat (vt joonis 2). Seega on müeloomtõbi vanemaealistel esinev haigus. Müeloomtõbe esineb veidi sagedamini meessoos hulgas. Müeloomtõve jaotus staadiumitesse ei ole Eesti Vähiregistris registreeritud.



Joonis 1. Müeloomtõve haigestumuse vanuskordajad 100 000 elaniku kohta 2000–2008 [5]



Joonis 2. Müeloomtõve esmashaigestumusjuhtude arv vanuserühmade kaupa 2000–2008 [5]

3. Müeloomtõve ravi

Hulgimüeloomi võib jagada loiu kuluga ehk indolentseks ja sümptomaatiliseks sõltuvalt organi- või koekahjustuse esinemisest või mitte-esinemisest. Sümptomaatiline (aktiivne) haigus vajab kohest ravi, kuid loiu kuluga müeloomi puhul rakendatakse nn jälgimist, kuna uuringud on näidanud, et ravi varasem alustamine ei pikenda nende haigete elulemust. Ravistrateegia valik oleneb patsiendi vanusest, kaasuvatest haigusest, hulgimüeloomi tüsistusena tekkinud seisunditest (neerupuudulikkus, patoloogilised luumurrud, hüperkaltseemia, plasmotsütoomimasside esinemine jm).

Hulgimüeloomi loetakse ravimatuks haiguseks, kuid see on tänu tänapäevasele ravile muutunud kroonilise kuluga haiguseks. Keemiaravi ja toetava raviga on võimalik oluliselt pikendada haigete eluiga ning parandada nende elukvaliteeti. Hulgimüeloomi kulgu iseloomustab raviga saavutatud remissiooniperioodide vaheldumine järgnevate retsidiividega, mis nõuavad ravi taasalustamist. Iga järgneva raviskeemiga saavutatava ravivastuse kestus on tavaliselt lühem kui eelmine ning lõpuks jõuab haigus terminaalsesse faasi ja lõppeb surmaga. Haiguse iga järgneva retsidiveerumisega ahenevad ravivõimalused ja väheneb ravi efektiivsus. Hulgimüeloomi ravi igas etapis on esmane eesmärk võimalikult hea ravivastuse saavutamine. Eriti oluline on võimalikult hea ravivastuse ja võimalikult pika remissiooni ning ravivaba perioodi saavutamine esimese rea raviga, mis lõppkokkuvõttes tagab haigetele kõige pikema elulemuse.

Müeloomtõve kulg võib patsientidel olla väga varieeruv. Kuigi üldise elulemuse mediaan on 3–4 aastat, siis võib elulemusvahemik ulatuda 6 kuust kuni enam kui 10 aastani. Prognoos sõltub mitmetest faktoritest. Tänapäevase raviga võib transplantatsiooniks sobivate patsientide 5 aasta elulemus olla üle 70%. Vanemate transplantatsiooniks mittesobivate patsientide korral võib see olla ligikaudu 50%. [6]

Ilma ravita on müeloomtõvega patsientide elulemus 6–12 kuud. Konventsionaalse keemiaraviga (rakendatakse üle 65-aastastele, halvas üldseisundis ja kaasuvate haigustega patsientidele) on elulemuse mediaan ligikaudu 3 aastat. Intensiivse keemiaravi ja perifeerse tüvirakkude siirdamisega (rakendatakse alla 65-aastastele, heas üldseisundis patsientidel) on elulemuse mediaan ligikaudu 5 aastat.

Enamasti kasutatakse müeloomtõve raviks keemiaravi, kuid mõnedel juhtudel võib olla vajalik kiiritusravi (luumurrud) ning kirurgiline ravi (luukoe üksikute kasvajakollete eemaldamine).

Hulgimüeloomi ravimise aspektist saab äsja diagnoosi saanud patsiendid jagada kahte rühma – need, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine, ja need, kellele siirdamine ei ole näidustatud. Esimese rühma moodustavad reeglina alla 65 aasta vanused kaasuvate haigusteta patsiendid ning teise rühma ülejäänud. Tinglikult võib eristada ka kolmandat patsiendirühma – need, kellel haiguse tüsistusena on tekkinud neerupuudulikkus ning kes vajavad neeruasendusravi.

Ravistrateegiad peaksid sisaldama esmavaliku skeeme, mis annavad võimalikult paljudel patsientidel täieliku ravivastuse. Täieliku ravivastuse saavutamine on seotud pikaajalise ravitulemuste paranemisega. [7] Samuti on võimalikult hea ravivastuse saavutamine seotud üldise elulemuse pikenedamisega [8].

Viimase aja uuringutest saab järeldada, et esimese valiku ravi mõlemal patsiendipopulatsioonil peaks sisaldama ühte kolmest uuest toimeainest – talidomiidi, lenalidomiidi või bortesomiibi. Lisaks kasutatakse vereloome tüvirakkude siirdamist alla 65-aastastele patsientidele, kellel ei ole südame, kopsu, neeru ega maksa düsfunktsiooni. [7]

3.1. Patsientide ravi, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine

Äsja diagnoositud sümptomaatilise hulgimüeloomiga patsientide ravi algab induktsioonraviga. Induktsioonravi eesmärk on saavutada kiiresti võimalikult hea ravivastus minimaalse toksilisusega vereloome tüvirakkudele, et kindlustada edukas perifeerse vere tüvirakkude mobiliseerimine ja kogumine. [9] Tavaliselt järgneb vereloome tüvirakkude kogumisele nii kiiresti, kui seda patsiendi seisund võimaldab, autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine koos eelneva kõrgdoosis keemiaraviga. Kõrgdoosis keemiaravil koos vereloome tüvirakkude siirdamisega on äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientide ravis oluline osa. Antud raviviisi rakendamise eelduseks on aga piisav maksa-, neeru-, kopsu- ja südamefunktsioon. [10]

Tänapäevased induktsioonraviskeemid sisaldavad alati ühte nn uut toimeainet (talidomiidi, lenalidomiidi või bortesomiibi) Nende lisamine induktsioonravi skeemidesse suurendab täieliku ravivastuse saavutamise määra. Soovitatakse kolme kuni kuut induktsioonravi tsüklit. [7]

Noorematel patsientidel, kellel esineb täielik ravivastus peale autoloogset siirdamist, pikeneb progressioonivaba ja üldine elulemus.

2–4 kombinatsioonravi tsükli konsolidatsioonravina (siirdamise järgselt) ning säilitusravi ühe ravimiga kuni haiguse progressioonini parandab ravitulemust veelgi. [7]

3.2. Patsientide ravi, kellele ei ole näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine

Patsientidele, kellele on siirdamine vastunäidustatud, on standardravi kombinatsioonravi melfalaani ja prednisolooniga, millele lisatakse talidomiid või bortesomiib. 65–75-aastastel patsientidel on progressioonivaba elulemust parandanud ka lenalidomiidi lisamine. [7]

Konventsionaalne ravi kombineerituna talidomiidi, lenalidomiidi või bortesomiibiga tuleks määrata üle 65-aastastele patsientidele. Üle 75-aastastele või noorematele kaasuvate haigustega patsientide puhul tuleks kasutada vähemintensiivseid raviskeeme, mis limiteeriks toksilist toimet, mis võib põhjustada ravi katkestamise. [7]

3.3. Müeloomtõve ravijuhendid

NCCNi (**National Comprehensive Cancer Network**) ravijuhendi [10] soovitused on toodud tabelis 1. Efektiivsuse ja toksilisuse alusel on soovitused ravijuhendis jagatud kaheks (eelistatud ja teised kombinatsioonid). NCCNi paneel soovitab ravivastust hinnata peale kahte ravitsükli.

Patsientidele, kellele on näidustatud tüvirakkude siirdamine, on tugevaima tõendus taseme alusel (kategooria 1) soovitatud järgmised raviskeemid: VD, PAD, VTD ja lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioonid.

Patsientidele, kellele siirdamine ei ole näidustatud, on tugevaima soovitusetasega lenalidomiidi ja madaladoosis deksametasooni kombinatsioon, VMP, MPRi, MPT kombinatsioonid.

Tabel 1. Soovitatud raviskeemid NCCNi juhendi alusel sümptomaatilise müeloomiga patsientidel [10]

	Eelistatud kombinatsioon	Teised kombinatsioonid
Esmane ravi patsientidele, kellele siirdamine on näidustatud	<ul style="list-style-type: none"> – Bortesomiib ja deksametasoon (kategooria¹ 1) – Bortesomiib ja tsüklofosfamiid ja deksametasoon (kategooria 2A) – Bortesomiib ja doksorubitsiin ja deksametasoon (kategooria 1) – Bortesomiib ja lenalidomiid ja deksametasoon (kategooria 2A) – Bortesomiib ja talidomiid ja deksametasoon (kategooria 1) – Lenalidomiid ja deksametasoon (kategooria 1) 	<ul style="list-style-type: none"> – Karfilsomiib ja lenalidomiid ja deksametasoon (kategooria 2A) – Deksametasoon (kategooria 2B) – Liposomaalne doksorubitsiin ja vinkristiin ja deksametasoon (DVD) (kategooria 2B) – Talidomiid ja deksametasoon (kategooria 2B)
Esmane ravi patsientidele, kellele siirdamine on vastunäidustatud	<ul style="list-style-type: none"> – Bortesomiib ja deksametasoon (kategooria 2A) – Lenalidomiid ja madaladoosi deksametasoon (kategooria 1) – Melfalaan ja prednisoloon ja bortesomiib (VMP) (kategooria 1) – Melfalaan ja prednisoloon ja lenalidomiid (MPR) (kategooria 1) – Melfalaan ja prednisoloon ja talidomiid (MPT) (kategooria 1) 	<ul style="list-style-type: none"> – Deksametasoon (kategooria 2B) – Liposomaalne doksorubitsiin ja vinkristiin ja deksametasoon (DVD) (kategooria 2B) – Melfalaan ja prednisoloon (MP) – Talidomiid ja deksametasoon (kategooria 2B) – Vinkristiin ja doksorubitsiin ja deksametasoon (VAD) (kategooria 2B)
Säilitusravi	<ul style="list-style-type: none"> – Bortesomiib (kategooria 2A) – Lenalidomiid (kategooria 1) – Talidomiid (kategooria 1) 	<ul style="list-style-type: none"> – Interferoon (kategooria 2B) – Steroidid (kategooria 2B) – Talidomiid ja prednisoloon (kategooria 2B)

* Tõenduse ja konsensususe kategooria NCCNi järgi [10]. Tähtsused: 1 – kõrgetasemeline tõendus ja ühtne konsensus; 2A – madalamal tasemel tõendus ja ühtne konsensus; 2B – madalamal tasemel tõendus ja konsensus;

Euroopa müeloomieksperptide ühtse seisukoha [3] järgi ei ole noortele patsientidele induktsioonravis enne tüvirakkude siirdamist VAD-raviskeem soovitatud. Uued raviskeemid, mida soovitatakse, põhinevad bortesomiibil (VCD, VTD, PAD), sisaldavad talidomiidi (TD) või lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni.

Kõrgdoosis keemiaravi ja autoloogne tüvirakkude siirdamine on sobiv eelkõige noorematele patsientidele, kuid vanus ei pruugi olla määrav, kui patsient on heas üldseisundis ja ilma kaasuvate haigusteta. Kõrgdoosis melfalaani annust kohandatakse vastavalt patsiendi vanusele – 200 mg/m² soovitatakse alla 65-aastastele ning 140 mg/m² või 100 mg/m² on sobiv heas seisundis vanematele patsientidele. Üle 75-aastastele ning kaasuvate haigustega patsientide puhul tuleb kõikide ravimite annust vähendada.

Säilitusravis on kaks patsientide alarühma, kellele talidomiid ei sobi – 13q14 deletsiooniga ja väga hea osalise ravivastusega patsiendid. Lisaks talidomiidile on säilitusraviks sobivad lenalidomiid ja bortesomiib.

Eakate patsientide kõige sagedamini soovitatud kombinatsioonid on MPT (soovitus A, Ia taseme tõendus), VMP (soovitus A, Ia taseme tõendus) ja MPR (soovitus B, IIa taseme tõendus).

BCSH ja UKMFi ravijuhend [11] ei soovita induktsioonravis VAD-skeemi või deksametasooni enne kõrgdoosi ravi kasutada (A1 soovitus¹). Induktsioonravi skeem peaks sisaldama vähemalt ühte uut ravimit (A1 soovitus). VAD-skeemist efektiivsematena (ravivastuse määra järgi) soovitatakse skeeme CTD, TAD, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni ja PAD-skeeme (A1 soovitus). Suurbritannias on enim kasutatud skeem CTD. Vanemaealistele ja/või halvemas seisundis patsientidele soovitatakse induktsioonraviks talidomiidi kombinatsioonis alküleeriva aine ja steroidiga – MPT, CTD (C2 soovitus) või bortesomiibi kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga (C1 soovitus). Induktsioonravi enne tüvirakkude siirdamist peaks kestma 4–6 tsükli. Ravivastust peaks hindama iga ravitsükli järel.

Monoravi talidomiidiga võib säilitusraviks sobida nendel patsientidel, kellel ei saavutatud väga head osalist ravivastust (VGPR) peale kõrgdoosis ravi (C2 soovitus). Talidomiid parandab sündmusevaba (ingl *event free*) ja üldist elulemust. Talidomiidi annus ei tohiks ületada 150 mg (B2a soovitus) ning soovitusi ei saa anda talidomiidravi kestuse kohta (C2 soovitus). Hetkel puudub tõendus talidomiidi säilitusravi kasulikkusest vanematel patsientidel, kellele ei ole tehtud tüvirakkude siirdamist (C2 soovitus). Steroidi ja talidomiidi kombinatsioon ei ole säilitusravis soovitatud, kuna see on toksilisem ja pole teada, kas see toob suuremat kasu kui talidomiidi monoravi (B1 soovitus). Kuigi bortesomiibi ja lenalidomiidi säilitus-

¹ Soovituse tugevuse ja tõenduse kvaliteet BCSH 2013 juhendis [7] : soovitus tugevus 1 – tugev, 2 – nõrk. Tõenduse kvaliteet: A – kõrge, B – mõõdukas, C – madal.

ravi kohta tehakse praegu uuringuid, puuduvad veel andmed nende toimeainete efektiivsuse kohta säilitusravis (C2 soovitus).

Eesti Hematoloogide Selts [9] töötas välja hulgimüeloomi ravijuhendi 2010. aastal. Selle kohaselt on esmadiagnoositud noortele patsientidele, kellele on siirdamine näidustatud, soovitatud induktsioonraviks vähemalt ühte kolmest toimeainest – talidomiid, bortesomiib või lenalidomiid. Ravijuhend ei soovita induktsioonravis kasutada VAD- ja Cy-Dex-skeemi, kuna need ei ole piisavalt efektiivsed uute ravimitega võrreldes. Nendele patsientidele, kellele ei planeerita autoloogset siirdamist, soovitatakse induktsioonraviks vanemate kombinatsioonide MP (melfalaan ja prednisoloon) ja CP (tsüklofosfamiid ja prednisoloon) asemel uute toimeainete kombinatsioone koos eeltoodud toimeainetega. Säilitusravi osa on uute ravimite tulekuga muutunud järjest olulisemaks.

3.4. Müeloomtõve ravi Eestis

Praegu kasutatakse kliinilises praktikas nii Tartu Ülikooli Kliinikum (TÜK) kui ka Põhja-Eesti Regionaalhaiglas autoloogsele siirdamisele minevatel patsientidel 3–4 induktsioonravikuuri bortesomiibi sisaldava ravikuuriga (TÜKis VCD), millele järgneb vereloome tüvirakkude mobiliseerimine, kogumine ja kõrgdoosis keemiaravi melfalaaniga koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega.

Patsientidel, kellele ei planeerita autoloogset siirdamist, on tavaliselt esmavaliku raviks talidomiidil baseeruvad raviskeemid, eelkõige MPT, aga ka talidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon. Talidomiidi talumatuse või kõrvaltoimete korral kasutatakse ka MP-skeemi. Teiste raviskeemide osatähtsus on väiksem.

Eesti Haigekassale on esitatud kolm tervishoiuteenuste loetelu muutmise taotlust Eesti Hematoloogide Seltsilt. Esimeses neist taotletakse VMP-skeemi kasutamist müeloomi ja plasmotsütoomi ravis esimese rea ravina nendel patsientidel, kellele ei ole näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Hinnapiirangute tõttu on VMP-skeemi kasutamine teenusena piiratud. Praegu on nende patsientide, kellele ei ole näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine, standardraviks MPT-skeem. Säilitusraviks kasutatakse nendel patsientidel talidomiidi.

Teises taotluses soovitakse bortesomiibi sisaldavate skeemide kasutamist induktsioonravis vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsientidele ning siirdamise näidustuseeta patsientidele, kelle haigus ei allu esmavaliku ravile või on retsidiveerunud.

Kolmandas taotluses soovitakse bortesomiibi lisamist müeloomi ja plasmotsütoomi säilitusravikuurina patsientidele, kellele on tehtud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Praegu ei tehta Eestis säilitusravi vereloome tüvirakkude autoloogse siirdamise läbinud patsientidele. Kuna bortesomiibi efektiivsust säilitusravis alles uuritakse ning säilitusravi näidustus bortesomiibil puudub, siis ei ole bortesomiibi säilitusravi efektiivsust siinses raportis käsitletud.

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu sisaldab kompleksteenust 317R „Müeloomi ja plasmotsütoomi kemoterapiakuur“, mis sisaldab erinevaid keemiaravikuure (vt lisa 6). Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistikast [12] on võimalik leida, kui palju on kasutatud teenust 317R (vt tabel 2). Ajavahemikus 2008–2012 on teenust 317R hakatud järjest enam kasutama.

Tabel 2. Tervishoiuteenuse 317R kasutus arvete ja teenuste arvu alusel [12]

	2008	2009	2010	2011	2012
317R arved	249	211	288	340	516
317R teenused	259	213	295	346	538

Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja TÜ Kliinikumi statistikast ilmneb, et teenust 317R on osutanud 2011. ja 2012. aastal kokku vastavalt 129 ja 172 patsiendile (vt tabel 3). Keskmiselt on teenust 317R Põhja-Eesti Regionaalhaiglas osutatud ühe inimese kohta 2,8 (2011) ja 2,9 (2012) korda, TÜ Kliinikumis 2,5 (2011) ja 3,3 (2012) korda.

Tabel 3. Teenuse 317R kasutus raviasutuse alusel 2011. ja 2012. aastal [12]

Raviasutus	Tervishoiuteenused		Arved		Patsiendid	
	2011	2012	2011	2012	2011	2012
SA TÜ Kliinikum	121	261	118	245	49	78
SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla	225	277	222	271	80	94
Kokku	346	538	340	516	129	172

4. Müeloomtõve ravimid

Järgnevalt kirjeldatakse uute ravimite näidustusi ning näidustuse aluseks olevaid uuringuid. Uute toimeainete efektiivsust ja ohutust kirjeldavaid peamisi uuringuid on käsitletud meta-analüüsidest, mille kokkuvõtted on esitatud lisades 3, 4 ja 5.

4.1. Bortesomiib

Bortesomiibile väljastati Euroopas tsentraalne müügiluba 26.04.2004. Bortesomiibi näidustus on kolmeosaline:

- monoterapijana progresseeruva hulgmüeloomiga patsientidele, kelle raviks on rakendatud vähemalt ühte muud raviskeemi ning kellele on juba tehtud luuüdi siirdamine või see on vastunäidustatud;
- kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga näidustatud eelnevalt ravimata hulgmüeloomiga patsientidele, kellele ei sobi suurte annustega kemoterapia koos luuüdi siirdamisega;
- kombinatsioonis deksametasooniga või deksametasooni ja talidomiidiga on näidustatud induktsioonraviks eelnevalt ravimata hulgmüeloomiga täiskasvanud patsientidele, kellele sobib suurte annustega kemoterapia koos hematopoeetiliste tüvirakkude transplantatsiooniga.

Esimese näidustuse aluseks on kaks uuringut (M34100-025 ja M34101-039), mis kirjeldavad kliinilist efektiivsust korduva ja refraktaarse müeloomiga patsientidel. Esimeses uuringus võrdlusrühma ei olnud, teises kasutati võrdlusravimina deksametasooni. Uuringus M34100-025 [13] oli 202-l kaasatud patsiendil progressioonini kulunud aja mediaan 7 kuud. Üldise elulemuse mediaan oli 17 kuud. Patsientide keskmine vanus oli 60 aastat.

Uuringus M34101-039 [14] võrreldi bortesomiibi efektiivsust deksametasooni efektiivsusega nendel patsientidel, kes olid varasemalt saanud 1–3 erinevat raviskeemi. Patsientide vanuse mediaan bortesomiibi rühmas oli 62 ning deksametasooni rühmas 61 aastat. Ühe aasta elulemus bortesomiibi rühmas oli 80% ja deksametasooni rühmas 66% ($p = 0,003$).

Teine näidustus tuleneb uuringust VISTA [15,16], kus varem ravi mittesaanud patsientidele rakendati VMP- ja MP-raviskeemi. Uuringus osalenud patsiendid olid üle 65-aastased ja neile oli siirdamine vastunäidustatud. VMP-skeem pikendas üldise elulemuse mediaani 13,3 kuu võrra. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute hulk oli mõlemas rühmas sarnane (VMP 15% vs. MP 14%).

Kolmanda näidustuse aluseks on uuringud IFM-2005-01 [17] ja MMY-3010 [29], milles uuriti bortesomiibi kombinatsiooni efektiivsust patsientidel, kellele sobib tüvirakkude siirdamine. Uuringus IFM-2005-01 [17] võrreldi bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni VAD-skeemiga. PFSi mediaan oli vastavalt 36 kuud ja 29,7 kuud ($p = 0,064$) ning 3-aastased elulemusmäärad 81,4% ja 77,4%.

Uuringus MMY-3010 [18] võrreldi VTD kombinatsiooni TD kombinatsiooniga. VTD kombinatsiooniga saavutati progressioonivaba elulemuse mediaan 56,2 kuud, kuid TD kombinatsiooniga oli see 28,2 kuud. 4-aastane elulemusmäär oli 74% VTD-ga ning 65% TD-ga.

4.2. Talidomiid

Talidomiid sai Euroopas müügiloa 16.04.2008 ning selle ametlik näidustus on kombinatsioonis melfalaani ja prednisooniga esimese rea ravina eelnevalt ravimata hulgimüeloomiga patsientidele vanuses ≥ 65 a või kellele ei ole näidustatud suureannuseline keemiaravi.

Talidomiidi näidustus tuleneb peamisest müügiloa aluseks olnud uuringust IFM 99-06 [19], milles käsitleti talidomiidi efektiivsust 65–75-aastastel varem ravi mittesaanud hulgimüeloomiga patsientidel. Selles uuringus hinnati talidomiidi efektiivsust kombinatsioonis melfalaani ja prednisolooniga (MPT), võrdlusrühmana kasutati melfalaani ja prednisolooni kombinatsiooni ja ASCTd koos melfalaaniga. Üldise elulemuse mediaanid olid nendes rühmades vastavalt 51,6 kuud, 33,2 kuud ja 38,3 kuud. Talidomiidi sisaldav skeem seostus parema üldise elulemusega kui MP-skeem (RR= 0,59; 95% CI 0,46–0,81, $p = 0,0006$) või ASCT ja melfalaani skeem (RR=0,69; 95% CI 0,49–0,96, $p = 0,027$).

4.3. Lenalidomiid

Lenalidomiid registreeriti Euroopas 14.06.2007 ning selle näidustus on järgmine: kombinatsioonis deksametasooniga on näidustatud hulgimüeloomiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri. Lenalidomiidi müügiloa aluseks oli üks I/II faasi [20] uuring ning kaks III faasi uuringut (MM-009 ja MM-010) [21,22]. Nendes uuringutes võrreldi omavahel lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooni ja platseebo ja deksametasooni kombinatsiooni. Kahe uuringu pikaajalise järelanalüüsi koondandmete [23] järgi oli üldine elulemus lenalidomiidiga

di ja deksametasooni grupis 164,3 nädalat (95% CI 145,1–192,6) ja platseebo ja deksametasooni grupis 136,4 nädalat (95% CI 113,1–161,7) ($p = 0,045$).

4.4. Müeloomtõve ravimite kättesaadavus ja kasutamine Eestis

Talidomiid on Euroopas tsentraalselt registreeritud ravimi Thalidomide Celgene nime all, mille müügiloa hoidja on Celgene Europe Ltd. Eestis või Euroopas registreeritud talidomiidi (Thalidomide Celgene) ei ole sisse veetud ning see ei ole hulгимүүгист kättesaadav, seetõttu on Eestisse imporditud Euroopas mitteregistreeritud talidomiidi erinevatelt tootjatelt (ICP-Nordic, Lipomed AG, Alan Pharmaceutical, Laboratorios Serral).

Bortesomiib on tsentraalselt registreeritud ravimi Velcade nime all (müügiloa hoidja Janssen-Cilag International N.V.). Lenalidomiid on tsentraalselt registreeritud ravimi Revlimid nime all, mille müügiloa hoidja on samuti Celgene Europe Ltd.

Soodusravimite loetelus olev lenalidomiid (Revlimid) on näidustatud patsientidele, kellel on ravi bortesomiibiga vastunäidustatud või see on osutunud ebaefektiivseks või on haigus pärast bortesomiibravi taas tekkinud ning patsiendi üldseisund on hea. Lenalidomiidil puudub praegu näidustus säilitusravis kasutamiseks, kuigi mõned ravijuhendid [10] soovivad seda. Samuti on müeloomi patsientidele 100% soodustusega ravimite loetelus melfalaan (Alkeran), prednisoloon (Prednisolon-Richter) ja deksametasoon (Dexamethason KRKA).

Ravimiametist pärineva statistika põhjal on uute müeloomiravimite käive (hulгимүүги väljamüügihinna alusel) ja hulгимүүгист müüdüd pakendite arv aastatel 2008–2012 järjest kasvanud (vt tabel 4). Bortesomiibi ja lenalidomiidi peale eraldi on kulunud üle 2 miljoni euro. Talidomiidi käive oli nendel aastatel ligi 160 000 eurot.

Tabel 4. Aastatel 2008–2012 müüdnud bortesomiibi, talidomiidi ja lenalidomiidi pakendite arv

Toimeaine	Ravimi nimetus	Müüdnud pakendite arv					Kokku 2008– 2012
		2008	2009	2010	2011	2012	
Bortesomiib	Velcade 3,5 mg 1TK	223	227	401	495	678	2024
Talidomiid	Thalix 100 mg 30TK	7	0	0	0	0	7
Talidomiid	Myrin 100 mg 30TK	194	224	198	235	72	923
Talidomiid	Talidex 100 mg 30TK	5	0	0	0	150	155
Talidomiid	Talizer 100 mg 30TK	0	0	0	0	200	200
Lenalidomiid	Revlimid 5 mg 21TK	0	0	0	2	8	10
Lenalidomiid	Revlimid 10 mg 21TK	1	1	5	21	20	48
Lenalidomiid	Revlimid 15 mg 21TK	0	0	1	11	62	74
Lenalidomiid	Revlimid 25 mg 21TK	6	12	12	134	188	352

Mõned müeloomtõve ravimid on kompenseeritud soodusravimite loetelu kaudu ning nende kasutuse andmed on leitavad Eesti Haigekassa statistikast. 2010. aastal arvati soodusravimite loetellu lenalidomiid, mille kasutuse kulu on Eesti Haigekassale (EHK) järjest tõusnud (vt tabel 5).

Tabel 5. Ambulatoorselt kasutatavate müeloomtõve ravimite (C90 – hulгимüeloom ja plasmarakulised pahaloomulised kasvajad) 100% soodusmääraga kasutamine 2010–2012 [24]

Toimeaine	2010			2011			2012		
	Retseptide arv	Patsientide arv	EHK poolt tasutud €	Retseptide arv	Patsientide arv	EHK poolt tasutud €	Retseptide arv	Patsientide arv	EHK poolt tasutud €
Deksametasoon	155	54	6136	227	59	9885	364	81	13 754
Prednisoloon	185	82	1259	134	68	928	165	67	1197
Tsüklofosfamiid	36	24	1151	46	22	1286	38	18	1296
Melfalaan	99	50	3444	75	38	2420	82	37	2260
Lenalidomiid	16	8	88 814	136	28	881 314	242	47	1 527 848

4.5. Müeloomtõve ravimite kasutamise kriteeriumid Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus

Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus [25] on müeloomi ravi sätestatud järgmiselt:

Müeloomi ja plasmotsütoomi tsütostaatilise ravikuuri (kood 317R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) vinkristiini ja doksorubitsiini sisaldavad raviskeemid: 1. rea valikuna patsientidel, kellel on plaanis vereloome tüvirakkude siirdamine, või neerupuudulikkusega patsientidel; 2. rea valikuna alküleerivatele ainetele refraktaarse haiguse korral;*
- 2) bortesomiibravi: retsiveerunud ja refraktaarse müeloomiga patsientidel III valiku raviskeemina;*
- 3) tsüklofosfamiidi ja deksametasooni sisaldavad raviskeemid: mittesiirdatavate patsientide esmavaliku raviks või retsidiivi raviks;*
- 4) melfalaani ja deksametasooni sisaldavad raviskeemid: mittesiirdatavate patsientide esmavaliku raviks või retsidiivi raviks;*
- 5) talidomiidi sisaldavad raviskeemid: mittesiirdatavate patsientide esmavaliku raviks.*

Seega katab Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste ja soodusravimite loetelu kaudu järgmisi hulgemüeloomi ravistrateegiaid:

Patsiendid, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine:

Esimese valiku ravi: induktsioonravi VAD-skeemi järgi koos järgneva vereloome tüvirakkude kogumise ning sellele järgneva autoloogse siirdamisega.

Teise valiku ravi: teenuse kirjelduses või soodusravimite loetelus puudub siirdamisele kuuluvate patsientide teise valiku ravi. Hea ravivastuse korral tehakse teine autoloogne siirdamine.

Kolmanda valiku ravi: bortesomiibil baseeruvad raviskeemid.

Neljanda valiku ravi: lenalidomiid.

Patsiendid, kellele ei ole näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine:

Esimese valiku ravi: MPT, melfalaani ja deksametasooni kombinatsioon või Cyclo-Dexa raviskeem.

Teise valiku ravi: melfalaani ja deksametasooni või Cyclo-Dexa raviskeem, VAD.

Kolmanda valiku ravi: bortesomiibil baseeruvad raviskeemid.

Neljanda valiku ravi: lenalidomiid.

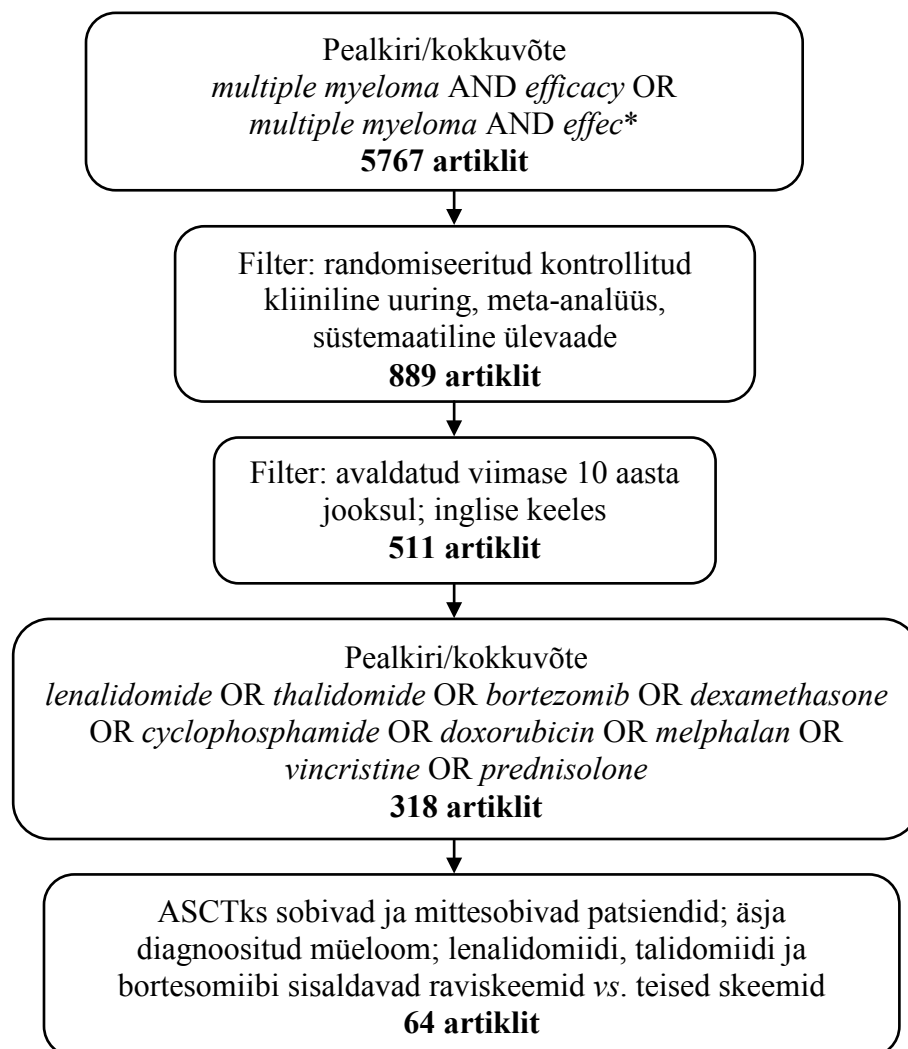
Nagu eeltoodust näha, on siirdamise näidustusega patsientide puhul üks kolmest uuest toimeainest rahastatav kolmanda valiku ravina peale kahte autoloogset siirdamist, mil selle efektiivsus on küsitav. Siirdamise näidustusega patsientide puhul on esmavalikus kasutatav vaid talidomiid, alles kolmanda või neljanda valikuna lisanduvad bortesomiib ja lenalidomiid. Võrreldes neid ravistrateegiaid punktis 3.1 kirjeldatud ravijuhendites soovitatuga, näeme Eestis rahastamisele kuuluvate ravistrateegiatega mittevastavust ravijuhistes soovitatule eelkõige siirdamise näidustusega patsientide puhul. MPT-skeemi kasutamine esmavalikuna nende patsientide puhul, kellele siirdamine on vastunäidustatud, on ravijuhenditega vastavuses.

5. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus

5.1. Infoallikad raviskeemide efektiivsuse ja ohutuse kohta

Raviskeemide efektiivsuse kirjeldamisel lähtuti avaldatud meta-analüüsides ja randomiseeritud kliinilistest uuringutest, mis olid aluseks ravimile müügiloa andmisel. Artikleid otsiti PubMedi andmebaasist.

Augustis 2013 viidi läbi randomiseeritud kliiniliste uuringute, süstemaatiliste ülevaadete ja meta-analüüsides otsing PubMedi andmebaasis. Otsingu käiku kirjeldab joonis 3.



Joonis 3. Ülevaatesse kaasatud artiklite otsing PubMedi andmebaasist

Kõigile valikukriteeriumitele vastas 64 artiklit, mille loetelu on esitatud lisa 7. Raportis käsitletakse otsinguga leitud kaheksat meta-analüüsi [26–33], mis võtavad kokku peamiste efektiivsusuuringute tulemused.

Järgnevalt kirjeldatakse meta-analüüse ASCTks sobivatele patsientidele. Seejärel on kokkuvõttes esitatud raviskeemide peamised tulemused üksikuuringutest. ASCTks mittesobivate patsientide ja säilitusraviskeemide efektiivsuse kokkuvõtted meta-analüüsides ja üksikuuringute põhjal on toodud punktides 5.5 ja 5.7.

5.2. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomiga patsientidel, kes sobivad ASCTks

Müeloomi säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega hinnatud säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga.

Järgnevalt on esitatud kokkuvõtte meta-analüüsides, mis võrdlesid uusi toimeaineid sisaldavaid raviskeeme uusi toimeaineid mittesisaldavate skeemidega. Kaks esimest meta-analüüsi [26,27] käsitlesid bortesomiibi sisaldavaid skeeme (MPV, VTD, VD, PAD), üks [28] bortesomiibi ja talidomiidi sisaldavaid skeeme (PAD, TAD, VTD, TD, VD) ning üks [29] vaid talidomiidi sisaldavaid skeeme (TAD, TD). Kokkuvõtted meta-analüüsides on esitatud lisa 3.

Meta-analüüsides põhjal ilmneb, et uued toimeained on efektiivsemad kui alküleeriva aine ja steroidi kombinatsioonid või vanemad siiani kasutusel olnud ravimite kombinatsioonid (VAD). Meta-analüüsides on uute toimeainete eelis ilmnenu eelkõige progressioonivaba elulemuse osas, kuid mitte üldises elulemuses. Siiski on siin erandiks üks meta-analüüs [27], milles näidati üldise elulemuse paranemist bortesomiibi skeemidega. 3-aastane elulemusmäär bortesomiibi skeemidega oli 79,7% ja bortesomiibi mittesisaldavatega 74,7% [27].

Alljärgnevalt on viidatud uuringutest (vt tabel 6) välja toodud transplantatsiooniks sobivatele patsientidele rakendatud peamiste induktsioonraviskeemide (VAD, VD, VCD, VTD, TAD, talidomiidravi ja PAD) efektiivsus elulemusnäitajate põhjal. Kuna elulemus on otseses seoses ravivastusega, siis ei ole saavutatud ravivastuse määrasid eraldi välja toodud. Cyclo-dexa skeemiga tehtud uuringuid otsinguga ei leitud. Progressioonivaba elulemus on aeg randomiseerimisest kuni surma või progressiooni esimese registreerimiseni.

Tabel 6. Induktsioonraviskeemide efektiivsus tulemusnäitajate (PFSi mediaani ja elulemusmäära) põhjal

Uurimus	Jälgitud patsientide arv	PFSi mediaan kuudes	Elulemusmäär (%)	Märkus
VAD-raviskeem (vinkristiin ja doksorubitsiin ja deksametasoon)				
Harousseau 2010 [17]	242	29,7	77,4	3-aastane elulemusmäär
Lokhorst 2010 [34]	268	25	72	3-aastane elulemusmäär*
Sonneveld 2012 [35]	416	28	73	3-aastane elulemusmäär*
VD-raviskeem (bortesomiib ja deksametasoon)				
Harousseau 2010 [17]	240	36	81,4	3-aastane elulemusmäär
Moreau 2011 [36]	99	30	-	
VCD-raviskeem (bortesomiib ja tsüklofosfamiid ja deksametasoon)				
Kumar 2012 [37]	33	-	93	1-aastane PFSi määr
Khan 2012 [38]	63	32,4	88	3-aastane PFSi määr
VTD-raviskeem (bortesomiib ja talidomiid ja deksametasoon)				
Moreau 2011 [36]	100	26	-	
Cavo 2010 [22]	236	-	86	3-aastane elulemusmäär
Chen 2011 [39]	24	38	86,4	3-aastane elulemusmäär
Kaufman 2010 [40]	44	27,4	82	2-aastane elulemusmäär
Rosinol 2012 [18]	130	56,2	74	4-aastane elulemusmäär
PAD-raviskeem (bortesomiib ja doksorubitsiin ja deksametasoon)				
Sonneveld 2012 [35]	413	35	61	5-aastane elulemusmäär
TAD-raviskeem (talidomiid ja doksorubitsiin ja deksametasoon)				
Lokhorst 2010 [34]	268	34	-	-
Talidomiidil põhinev ravi (Total therapy 2)				
Barlogie 2008 [41]	323	6 aastat**	57	8-aastane elulemusmäär

* võetud elulemuskõveralt

** EFSi mediaan aastates

VAD-skeemi korral oli progressioonivaba elulemuse mediaan 25–29,7 kuud ning 3-aastane elulemusmäär 72–77,4%. VD skeemiga saavutati progressioonivaba elulemuse mediaan 30–36 kuud ning 3-aastane elulemusmäär 81,4%. VCD-skeemiga on progressioonivaba elulemuse mediaan 32,4 kuud ning 3-aastane elulemusmäär 88%. VCD-skeemi efektiivsust on käsitletud ka uurimustes Reeder 2009 ja Einsele 2009, kuid neis ei ole lühikese jälgimisaja tõttu elulemuse näitajateni jõutud. VTD-skeemi korral oli progressioonivaba elulemuse mediaan 26–56,2 kuud ning 3-aastane elulemuse mediaan 86%.

Kokkuvõttes on uusi toimeaineid sisaldavate raviskeemide kasutamisel kliinilistes uuringutes progressioonivaba elulemuse mediaan pikenenud võrreldes VAD-skeemiga poole kuni ühe aasta võrra. Kuna uute raviskeemidega ei ole tehtud ühtegi *head-to-head* uuringut, ei ole alust üht raviskeemi teistest efektiivsemaks pidada.

5.3. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomiga patsientidel, kellele ei planeerita ASCTd

ASCTks mittesobivate patsientide raviskeeme võrdlevatest meta-analüüsides käsitleti raportis kolme meta-analüüsi. Üks meta-analüüs käsitles lenalidomiidi sisaldavate skeemide efektiivsust võrdluses lenalidomiidi mittesisaldavate skeemide efektiivsusega [30]. Kahes meta-analüüsis võrreldi talidomiidi skeemide efektiivsust. Neist esimeses võrreldi talidomiidi skeeme talidomiidi mitte-sisaldavate skeemide efektiivsusega [29] ning teises [31] MPT-skeemi MP-skeemiga. Kokkuvõtted meta-analüüsides on toodud lisas 4.

ASCTks mittesobivate patsientide raviskeemide võrdlusesse kaasati uuringutes sagedamini kirjeldatud skeemid – VMP-, MPT- ja MP-skeem (vt tabel 7). Kuna melfalaan kahjustab tüvirakkude varu, siis on melfalaani sisaldavad skeemid näidustatud vaid transplantatsiooniks mittesobivatele kandidaatidele.

Tabel 7. ASCTks mittesobivate patsientide raviskeemide efektiivsusnäitajad

Uurimus	Jälgitud patsientide arv	PFSi mediaan kuudes	3-aastane üldise elulemuse määr (%)	Raviskeemi kestus
MP-raviskeem (melfalaan ja prednisoloon)				
Facon 2007 [19]	196	17,8	48	12 kuuenädalast tsüklit
Hulin 2009 [42]	116	18,5	40	12 kuuenädalast tsüklit
Wijermans 2010 [43]	168	9	43	8 neljanädalast tsüklit
Palumbo 2008 [44]	164	14,5	65	6 neljanädalast tsüklit
Waage 2010 [45]	175	14	43	Kuuenädalane tsükkel
San Miguel 2013 [15]	331	16,6	54	9 kuuenädalast tsüklit
Morgan 2011 [46]	423	12,4	42*	6–9 neljanädalast tsüklit
VMP-raviskeem (bortesomiib ja melfalaan ja prednisoloon)				
San Miguel 2013 [15]	337	24	69	9 kuuenädalast tsüklit
MPT-raviskeem (melfalaan ja prednisoloon ja talidomiid)				
Facon 2007 [19]	125	27,5	66	12 kuuenädalast tsüklit
Hulin 2009 [42]	113	24,1	55	12 kuuenädalast tsüklit
Wijermans 2010 [43]	165	13	55	8 neljanädalast tsüklit
Palumbo 2008 [44]	167	21,8	65	6 neljanädalast tsüklit
Waage 2010 [45]	182	15	43	Kuuenädalane tsükkel

* võetud elulemuskõveralt

MP-skeemiga oli progressioonivaba elulemuse mediaan vahemikus 9 (8 neljanädalast tsüklit) kuni 18,5 kuud (12 kuuenädalast tsüklit). 3-aastane üldise elulemuse määr jäi vahemikku 40% (12 kuuenädalast tsüklit) kuni 65% (6 neljanädalast tsüklit).

VMP-skeemiga saavutati ühes uuringus progressioonivaba elulemuse mediaan 24 kuud ning 3-aastane elulemusmäär 69%.

MPT-skeemiga on nende uuringute põhjal progressioonivaba elulemus vahemikus 13 (8 neljanädalast tsüklit) kuni 27,5 kuud (12 kuuenädalast tsüklit). 3-aastane üldise elulemuse määr oli 43–66%.

Kokkuvõttes on MPT- ja VMP-skeem elulemusnäitajate põhjal efektiivsemad kui MP-skeem. MPT- ja VMP-skeemi ei ole uuringute puudumise tõttu võimalik parimusjärjestusse panna.

5.4. Säilitusraviskeemide efektiivsus

Müeloomi säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega hinnatud säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga.

Talidomiidil põhineva säilitusravi efektiivsust käsitleti kahes meta-analüüsis [29,32], millest antud raportis kirjeldatakse uuemat [32]. Kirjeldatud analüüsis käsitleti talidomiidi säilitusravi efektiivsust nii nendel patsientidel, kellele oli tehtud kõrgdoosis kemoteraapiat ja ASCTd, kui ka nendel patsientidel, kes sellist ravi ei olnud saanud. Teine meta-analüüs [33], mida kirjeldatakse, käsitles lenalidomiidi ja talidomiidi säilitusravi võrdlust peale ASCTd. Meta-analüüside kokkuvõttes on esitatud lisas 5.

Meta-analüüside põhjal ilmneb, et talidomiidi säilitusravi on võrreldes jälgimise ja teiste ravimitega efektiivne nii ASCTks sobivatele kui mittesobivatele patsientidele. Lenalidomiidi säilitusravi on käsitletud kahes uuringus (Attal 2012 ja McCarthy 2012), kus seda rakendati patsientidele, kellele oli tehtud ASCT. Neis uuringutes oli 4-aastane progressioonivaba elulemus 43% ja üldine elulemus 79%. Talidomiidi säilitusraviga on saavutatud ASCT patsientidel 4-aastane üldine elulemus vahemikus 68% (Stewart 2010) kuni 87% (Attal 2006). Samas on jälgimisega saavutatud ASCT patsientidel 4-aastaseks üldiseks elulemuseks 60% (Stewart 2010).

Talidomiidi ja lenalidomiidi säilitusravisid on omavahel võrreldud ühes meta-analüüsis [33], millest nähtub, et talidomiid võib olla veidi efektiivsem üldise elulemuse pikenedemisel. Teisalt tuleks selle väite kinnituseks läbi viia täiendavaid võrdlusuuringuid, kuna lenalidomiidi uuringuid oli kaasatud vähe ning nende jälgimisaeg oli lühike.

6. Raviskeemide järjestus

Kuna müeloomtõve ravi eesmärgiks 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. Elulemuse parandamiseks on nii induktsioonravi kui ka retsidiveerumise korral ravi eesmärk saavutada parim võimalik ravivastus, mis on seotud pikenenud elulemusega. [8]

Sobivaima raviskeemi valikul korduva müeloomi korral tuleb arvestada nii haiguse iseloomu kui ka patsiendiga seotud faktoreid.

Haigusega seotud olulisimad faktorid on:

- eelneva raviga saavutatud ravivastuse kvaliteet ja kestus;
- haiguse agressiivsus (luuhaiguse olemasolu, plasmarakk-leukeemia, ekstramedullaarne müeloom jm).

Patsiendiga seotud faktorid on varasemaid tekkinud kõrvaltoimeid (perifeerne neuropaatia), patsiendi vanus, füüsiline tervis, luuüdirakkude varu ja neerutalitlus.

Ravi järjestuse kohta on tehtud vaid mõned uuringud, kuigi optimaalseim raviskeemide järjestus on üks olulisemaid küsimusi müeloomi ravis. Samuti tuleks müeloomi ravi käsitleda kui ühte tervikut, mitte vastandada üksikuid raviskeeme teistele. Järgnevalt on toodud kokkuvõtte ülevaatest [47], mis kirjeldab raviskeemide järjestusi korduva ja refraktaarse müeloomi korral.

Ravi lenalidomiidiga pärast ravi talidomiidiga. III faasi uuringutes MM-009 [21] ja MM-010 [48] tõestati lenalidomiidi ja deksametasooni efektiivsust võrreldes deksametasooniga. Varasema ravina olid osa patsiente saanud talidomiidi ning osa neist mitte. Ilmnes, et lenalidomiidi ja deksametasooniga saavutatud üldine ravivastuse määr (ORR) ja täielik ravivastus (CR) olid kõrgemad talidomiidi mittesaanud patsientidel. Üldises elulemuses ei esinenud gruppide vahel siiski erinevusi. TTPi ja PFSi mediaanid olid siiski suuremad talidomiidi saanute rühmas. Kokkuvõttes oli lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon efektiivne mõlemal patsiendirühmal.

Ravi bortesomiibiga. VISTA-uuringus [15,16], kus võrreldi VMP-kombinatsiooni MP-ga nendel patsientidel, kes polnud varem ravi saanud, näidati, et edasine ravi bortesomiibiga andis elulemuse mediaaniks mõlemas grupis sarnase tulemuse (VMP 30,2 kuud vs. MP 21,9 kuud; $p = 0,21$). Samas oli ravivastus (ORR)

mõneti parem bortesomiibi varem mittesaanute rühmas (VMP 47% vs. MP 59%). Kokkuvõttes ei olnud elulemuses erinevust, kui patsiendid said järgnevat ravi kas lenalidomiidi, talidomiidi või bortesomiibiga. Mitmetes uuringutes on leitud, et bortesomiibi kasutamine teises ravireas on efektiivne.

II faasi uuringus [49], on leitud, et bortesomiibi kasutamine andis ka kuni neljanda valikuna täieliku ja osalise ravivastuse saavutanutel TTP mediaaniks 8,4 kuud, mis on sarnane Richardsoni (2005) [14] uuringu tulemustega (TTP mediaan 6,22 kuud). Patsiendid olid varem saavutanud bortesomiibiga ravivastuse ning haigus kordus ≥ 6 kuu järel. Kõrvaltoimete teke oli sarnane varasemates uuringutes saadud tulemustega.

Korduva ja refraktaarse haiguse ravi. Korduva ja refraktaarse haiguse korral tuleks ravimirühma vahetada, kuna haigus on muutunud ravimirühmale resistentseks.

Raviskeemide järjestus. Efektiivseima raviskeemide järjestuse leidmine individuaalne. Ühes uuringus [50] on kasutatud efektiivseima järjestuse leidmiseks ravijärjestuste võrdlust üldise elulemuse alusel. Mudelisse kaasati 57 uuringut, 83 ravirühma ja 8449 patsienti. Üldist elulemust hinnati järgmise ravini kulunud aja ja ravivastuse kvaliteedi põhjal antud raviliinis. Leiti, et ravi alustamine uue ravimi ja MP kombinatsiooniga suurendas elulemust võrreldes vaid MPga alustades. Elulemus oligi kõige lühem selliste ravijärjestuste korral, mis algasid MPga, olenemata sellest, millised raviskeemid sellele järgnesid. MPT- ja MPR-skeemidega algavad järjestused olid pikema elulemusega kui MP-skeemiga algavad järjestused. Elulemus oli kõige pikem, kui ravijärjestus algas VMP-skeemiga. Ka siit nähtub, et esimese rea raviskeemi valik on müeloomi ravis määrava tähtsusega ning esimese valiku ravimina tuleks kasutada efektiivseimat raviskeemi.

7. Elukvaliteet müeloomtõve korral

Müeloomtõve korral on teiseks ravieesmärgiks peale elulemuse pikendamise elukvaliteedi parandamine. Müeloomtõbi on ravimatu haigus, millega kaasneb järk-järguline elukvaliteedi langus haiguse tüsistuste tõttu (aneemia, neerupuudulikkus, luuhaigus, infektsioonid jms). Kuigi uuringute järgi pikendavad uued ravimid elulemust, on teatud kõrvaltoimete teke sagedasem ja see võib samuti mõjutada elukvaliteeti.

2013. aastal avaldatud meta-analüüsi [51] eesmärk oli kirjeldada uute ravimite efektiivsusuuringutest saadud elukvaliteedi näitajaid ning hinnata kriitiliselt uuringute metoodikat. Ei ole võimalik teha üldisi elukvaliteedi võrdlusi raviskeemide vahel, kuna eri uuringud on koostatud erinevatel alustel, neis kasutatakse erinevaid metoodikaid ning patsiendipopulatsioone. Näiteks erinesid ravirühmade vahel elukvaliteedi algväärtused talidomiidi HOVON49 (Verelst 2011) ja bortesomiibi APEX (Lee 2005 ja Lee 2008) uuringutes. Uuringutes esinesid erinevad tõlgendused MIDi (*Minimal Important Difference*) piiridele. Kõikides meta-analüüsi kaasatud uuringutes oli tervisega seotud elukvaliteet teisene tulemusnäitaja, va bortesomiibi UPFRONT uuringus, kus see oli esmane tulemusnäitaja. Meta-analüüsi kaasatud üksikuuringute kokkuvõtted on esitatud lisas 8.

Kuna järelduste tegemine elukvaliteedi kohta on eri uuringute põhjal erineva metodoloogia tõttu keeruline, siis on uute toimeainete puhul vajalikud otsesed elukvaliteedi võrdlusuuringud.

8. Raviskeemide võrdleva kulutõhususe uuringud

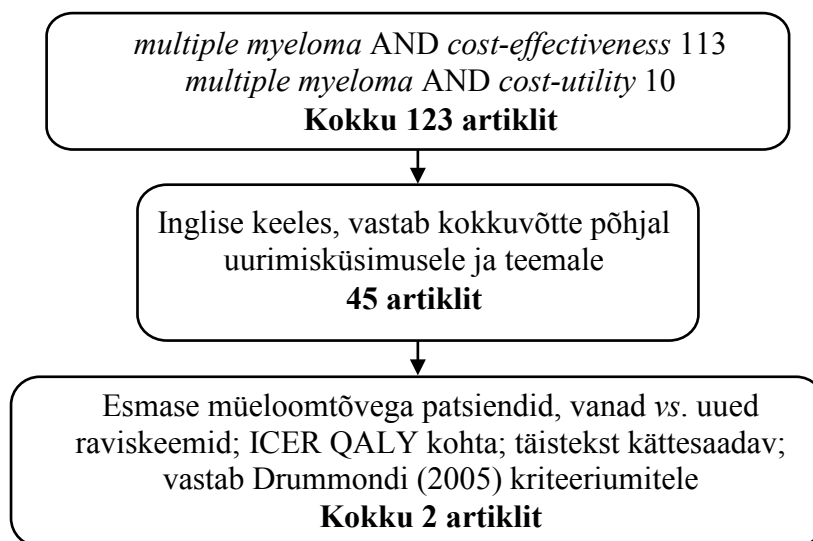
8.1. Kulutõhususe uuringute kaasamise metoodika

Kulutõhususe uuringute otsing viidi läbi juunis 2013. MEDLINEi andmebaasist otsiti otsingukohta piiramata vasteid sõnadele „*multiple myeloma*“, „*cost-effectiveness*“, *cost-utility*“.

Esimeses etapis saadud otsingutulemused olid 123 artiklit, millest uurimisküsimustele ja taustale vastas kokkuvõtete (ingl *abstract*) ja pealkirjade järgi 45. Seejärel vaadati läbi täistekstid ning hinnati nende sobivust teemaga. Neist valiti välja uuringud, mis võrdlesid Eestis kasutatavaid raviskeeme uusi toimeaineid sisaldavate raviskeemidega. Sihtrühmaks olid esmase müeloomtõvega patsiendid, kellele planeeriti autoloogset tüvirakkude siirdamist, ja need, kellele seda ei planeeritud. Drummond *et al.* (2005) kriteeriumidele [52] vastavaid artikleid leiti kaks. Neid on kirjeldatud punktis 5.2. Uuringute kaasamise otsingut kujutab joonis 4.

Suur osa kulutõhususe artiklitest jäi kaasamata seetõttu, kuna võrreldavad ravimikombinatsioonid ei sisaldanud uusi toimeaineid (talidomiid, lenalidomiid, bortesomiib) või oli patsientide sihtrühm korduva ja refraktaarse müeloomiga haiged. Samuti kirjeldasid mitmed leitud artiklid toimeainete efektiivsust ja ohutust, mitte kulutõhusust.

Lisaks teostati otsing INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) andmebaasist. Otsingu välju piiramata otsiti vasteid märksõnale „*multiple myeloma*“. Publikatsiooni liigiks valiti „HTA *Published*“. Tulemuseks saadi 45 vastet, kuid sobivaid analüüse kirjeldamiseks ei leitud. Üks analüüs käsitles lenalidomiidi kulutõhusust korduva ja refraktaarse müeloomi ravis ning teine bortesomiibi monoteeraapiat korduva müeloomi ravis. Ülejäänud analüüside korral oli tegemist kliiniliste soovitude või kokkuvõtetega ravimite efektiivsuse ja ohutuse kohta ning need ei käsitlenud kulutõhususe hindamist. Samuti ei leitud raviskeemide kulutõhusust kirjeldavaid artikleid andmebaasist Cochrane Database of Systemic Reviews.



Joonis 4. Ülevaatesse kaasatud uuringute otsing MEDLINEi andmebaasist

8.2. Kulutõhususe uuringud

Allpool on kirjeldatud kahte ülal kirjeldatud otsinguga leitud kulutõhususe uurin-
gut. Mõlemad analüüsid käsitlesid esmase müeloomtõvega patsiente, kes ei olnud
sobivad tüvirakkude siirdamise jaoks.

1. Picot 2011 [53]

SHTACi (Southampton Health Technology Assessment Centre) koostatud kulutõ-
hususe analüüsis võrreldi MPT-, VMP- ja CTD-skeeme MP-skeemiga. Sihtrühma
kuulusid esmase müeloomtõvega patsiendid, kes ei olnud sobivad kõrgdoosis
keemiaravi ja tüvirakkude siirdamise jaoks. Hindamine viidi läbi lähtudes NHSi
(National Health Service) ja PSSi (Personal Social Services) perspektiivist ning
kaasati ainult antud otsesed kulud. Mudelis hinnati iga raviskeemi eluaegseid
kulusid ja väljundeid. Kulusid ja väljundeid diskonteeriti 3,5%. Baaskulud pärine-
sid aastast 2009. Hindamise tulemusi väljendati QALYdes.

Raviskeemide kulutõhususe hindamiseks kasutati elulemuse mudelit, milles hin-
nati keskmist üldist elulemust ja progressioonivaba elulemust iga sekkumise korral.
Mudel koosnes kuue nädala pikkustest tsüklitest, mis olid vastavuses kemoteraa-
pia tsüklite pikkusega. Mudelis kasutati eluaegset 30-aastast ajaperspektiivi, et
kaasata kõiki kliinilisi sündmusi kasutades OSi ja PFSi elulemusanalüüsi.

Elulemus jagati kolme terviseseisundisse (raviaegne, ravijärgne ning progresseerumisjärgne seisund), millest igaüks on seotud teatud elukvaliteediga. Elukvaliteedi näitaja korrutati ajaga, mis patsient igas terviseseisundis viibis. Kogu eluea QALYd ühe patsiendi kohta saadi liites kõigi terviseseisundite QALYd.

Kulud sisaldasid ravimite kulu, arstivisiitide, patsiendi jälgimise ja kõrvaltoimete ravimise kulusid. Patsiendid said ravi kuni haiguse progresseerumise või surmani. Kõik patsiendid, kes ei surnud, said teise rea ravi (enamikul patsientidel bortesomiib) ning oletati, et see algab kohordis haiguse keskmisel progresseerumise ajal. Kolmanda rea ravi ei kaasatud, kuna eeldati, et enamik patsiente saavad lenalidomiidi olenemata sellest, milline nende eelnev ravi on olnud.

Kõrvaltoimete levimuse osas toetuti kliinilistele uuringutele – VMP korral VISTA uuringule, MPT korral uuringule IFM 99-06, CTD korral MMIX uuringule. Arvesse võeti 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid.

Eeldati, et patsiendid teevad raviperioodi jooksul ühe arstivisiidi kuus ning pärast seda ühe visiidi iga kolme kuu jooksul.

Tundlikkusanalüüsis hinnati üksikute parameetrite mõju tulemustele. Mudeli tulemused olid kõige tundlikumad üldise elulemuse riskisuhte (HR), ravimite hinna ja manustamise ning MP üldise elulemuse algkövera suhtes.

Analüüsi tulemused näitasid elulemuse pikenemist MPT, VMP ja CTD puhul võrdluses MPga. Baasstsenaariumis varieerus üldine elulemus 4,20 aastast MP korral kuni 6,66 aastani MPT korral. MPT puhul on elulemus on veidi pikem kui VMP korral. Esimese rea ravi kulud olid vahemikus 112 Inglise naela MP puhul kuni 43 824 naela VMP puhul. Täiendav kulu QALY kohta MPT, VMP ja CTD vs. MP oli vastavalt 9135, 29 820 ja 33 031 Inglise naela. Võrreldes MPga oli MPTst saadud kasu (3,64 QALYt) suurim ning täiendav kulu väikseim (9135 £/QALY).

2. Garrison 2013 [54]

Antud kulutõhususe analüüs viidi läbi Excelil põhineva Markovi mudeli abil teravishoiu rahastaja perspektiivist. Võrreldi skeemide VMP (bortesomiib, melfalaan ja prednisoloon) vs. MPT (melfalaan, prednisoloon ja talidomiid) ja VMP vs. MPR-R (melfalaan, prednisoloon ja lenalidomiid koos lenalidomiidi säilitusraviga) kulutõhusust varem ravi mittesaanud patsientidel, kellel ei planeerita tüvirakkude siirdamist. Efektiivsuse kirjeldamiseks kasutati VISTA, IFM 99-06 ja MM-015 uuringuid.

Tulemusi hinnati baasstsenaariumis 20 aasta perspektiivis, sest püüti arvesse võtta maksimaalsed järele jäänud eluaastaid.

Simulatsioonid tehti varem ravi mittesaanud ASCTks mittesobivate patsientide hüpoteetilisel kohordil, kelle keskmine vanus oli ravi alguses 70 aastat. Mudel hõlmas seitset üksteist välistavat terviseseisundit – stabiilne seisund/minimaalne ravivastus, osaline ravivastus, täielik ravivastus, ravivaba intervall VMP ja MPT või lenalidomiidi säilitusravi MPRiga, progresseeruv haigus, teise rea ravi ning surm. Patsientide kohort sisenes mudelisse stabiilses seisundis. Järgnevate ühekuuliste tsüklite jooksul liikusid patsiendid parima ravivastuse seisundisse või jäid stabiilsesse seisundisse kuni ravi katkestamise, progresseerumiseni või surmani. Teise rea ravis olnud patsiendid said ravi kuni kuuenda kuuni.

Mudeli sisendid olid üleminekutõenäosused ühest terviseseisundist teise, raviga seotud kõrvaltoimete tõenäosused, kulud ja seisundiga seotud kasulikkuse väärtused. Kulusid ja väljundeid diskonteeriti 3%.

Baasstsenaariumis oli üldine elulemus VMP korral 4,187 aastat, MP korral 2,864 aastat, MPT korral 4,140 aastat ja MPR-Ri korral 3,409 aastat. Leiti, et VMP-kombinatsioon oli kulusäästev võrreldes MPT ja MPR-Riga. VMP maksis MPTst 16% vähem ning andis 0,043 täiendavat QALYt, võrreldes MPR-Riga oli VMP kulu 50% väiksem ning andis 0,566 täiendavat QALYt. Täiendav kulu QALY kohta MP vs. VMP oli 59 076 dollarit. VMP oli kulusäästev nii MPT kui ka MPR-Ri suhtes.

Kokkuvõttes leiti analüüsis, et VMP-kombinatsioon oli võrreldes MPT ja MPR-Riga kulusäästev. Bortesomiibi lisamisega MP-skeemile võideti 0,95 QALYt (1,32 võidetud eluaastat) patsiendi ülejäänud eluaastate jooksul.

8.3. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest

Kulutõhusust kirjeldavaid analüüse leiti kaks – mõlemad analüüsid lähtusid ASCTks mittesobivatest patsientidest. Kulutõhusust hinnati MPT-, VMP-, MP- ja CTD-skeemidel (vt tabel 10). Mõlemas analüüsis oli kasutatud eluaegset ajaperspektiivi. Kirjeldatud analüüsides leiti, et kõige enam QALYsid lisandus MPT- (3,64 ja 2,951 QALYt) ja VMP- (3,62 ja 2,994 QALYt) skeemiga.

Tundlikkusanalüüsides leiti, et tulemused olid kõige tundlikumad üldise elulemuse ja ravimite maksumuse osas.

Kokkuvõttes on antud ühe kulutõhususe analüüsi põhjal võrreldes MP, MPT ja MPR-Ri skeemiga kulutõhusaim skeem VMP. Teise analüüsi kohaselt oli kulutõhusaim võrreldes MP, VMP ja CTD skeemiga MPT-skeem. VMP-skeemiga lisandus 2,994 ja MPT-skeemiga 3,64 QALYt. Täiendav kulu QALY kohta MP-skeemiga võrreldes oli VMP-skeemil 44 262 eurot ja MPT-skeemil 10 583 eurot.

Otsinguga ei leitud ühtegi kulutõhususe analüüsi, mis oleks võtnud aluseks transplantatsiooniks sobivaid äsja diagnoositud müeloomiga patsiente ja nende raviskeeme.

Tabel 8. Kokkuvõtte kulutõhususe uuringutest, mille sihtrühm on esmase müeloomtõvega patsiendid, kellel ei planeerita kõrgdoosis keemiaravi ega tüvirakkude siirdamist

Uurimus	Võrreldud raviskeemid	Kulud	Ajahorisont (aastates)	Diskon-teerimis-määr (%) (kulud ja väljundid)	Lisandunud QALYd	ICER QALY kohta (teisendatud eurodeks)
Picot 2011 (Inglismaa)	MPT, VMP ja CTD vs. MP	Ravimite kulu, arstivisiitide, patsiendi jälgimise ja kõrvaltoimete ravimise kulu	Eluaegne (30 aastat)	3,5%	MPT 3,64	MPT vs. MP 10 583
					VMP 3,62	VMP vs. MP 34 546
					CTD 2,68	CTD vs. MP 38 266
					MP 2,42	
Garrison 2013 (USA)	VMP vs. MPT, VMP vs. MPR-R, VMP vs. MP	Ravimite kulu, arstivisiitide, patsiendi jälgimise, haiglaravi ja kõrvaltoimete ravimise kulu	Eluaegne (20 aastat)	3%	VMP 2,994	VMP vs. MP 44 262
					MP 2,049	
					MPT 2,951	
					MPR-R 2,428	

9. Eelarve mõju ja kulutõhususe analüüs

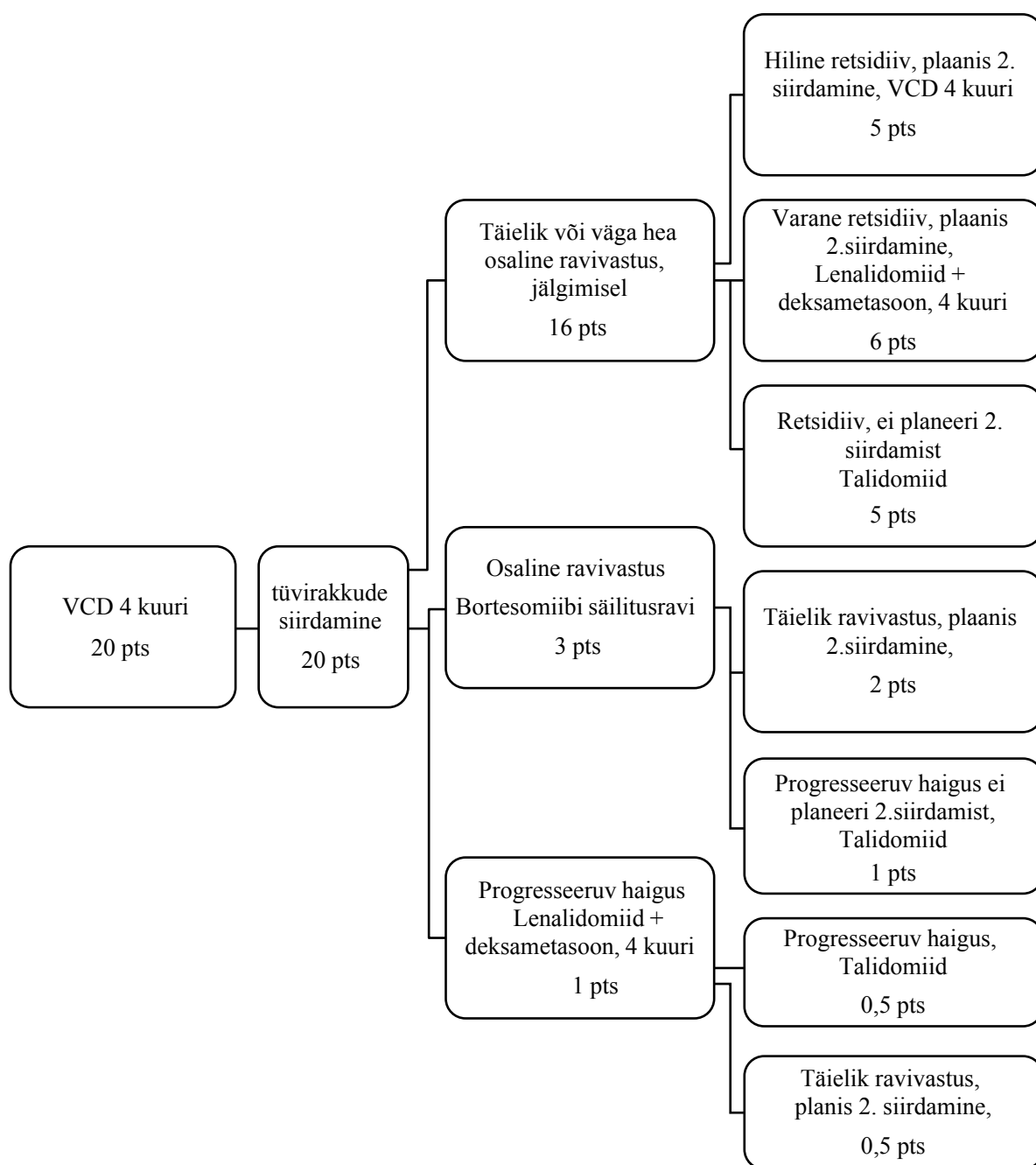
Kuigi formaalselt on Eestis ASCTks sobivatel patsientidel esmajoones kompenseeritavad VAD-skeemi kulud ning siirdamiseks mittesobivatel patsientidel MPT-skeemi kulud, siis tegelikkuses kasutatakse ka uusi raviskeeme. Käesolevas peatükis hinnatakse täiendavatel patsientidel uute raviskeemide kasutuselevõttust tulenevaid lisakulutusi Eesti Haigekassale ning nimetatud skeemide kasutamise kulutõhusust.

9.1. Eelarve mõju analüüs

Eelarve mõjude prognoosimiseks kasutati lihtsustatud mudelit, mis arvestab induktsioonravi, esimese retsidiiviga seotud kulude ja säilitusravi kuludega. Siirdamise ja muu haiglaravi kulud on eeldatavalt üldjoontes sarnased ja ei sõltu kasutatavast raviskeemist. Korduva retsidiivi ravivalikud (3. valik) on samuti jäetud eelarve mõju analüüsis kõrvale, sest ei ole alust arvata, et nende ravimeetodite valikut määraks otseselt esmaseks induktsiooniks kasutatud raviskeem. Mudelis on tehtud lihtsustav eeldus, et kohordis ei katkestata ravi kõrvaltoimete ega surma tõttu, kuigi ravipraktikas katkestab teises etapis ravi umbes 10% patsientidest. Seega võib siinses peatükis esitatud analüüs ülehinnata tegelikku mõju Eesti Haigekassa eelarvele.

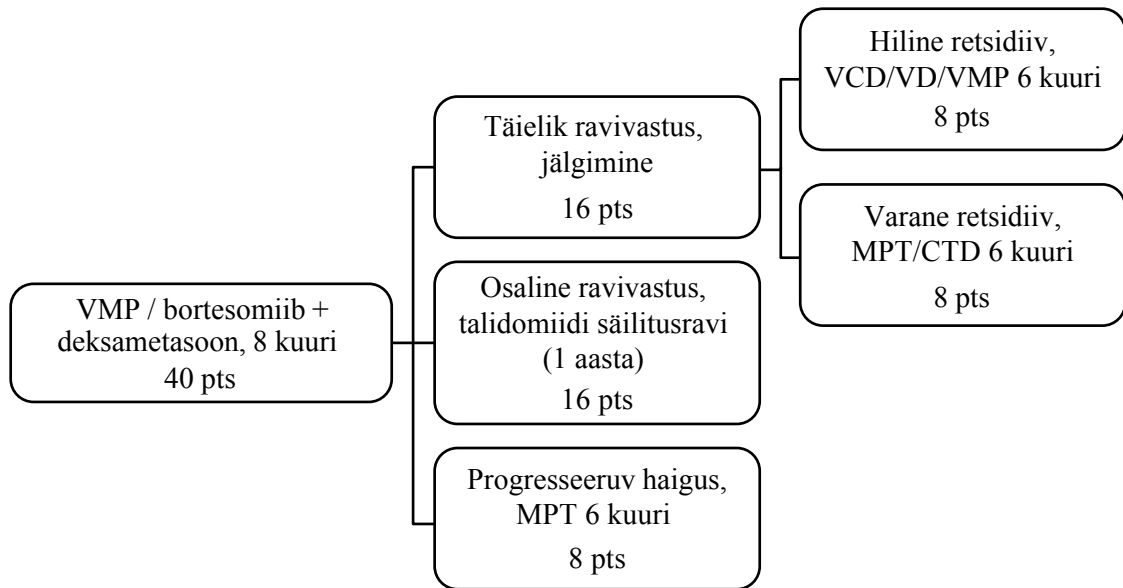
Esmakordselt diagnoositud müeloomtõve sagedus on Eestis Vähiregistri 2000.–2008. aasta andmetel ligikaudu 60 juhtu aastas. Umbes kolmandik haigestunutest on nooremad kui 65 aastat. Seega on tüvirakkude siirdamiseks sobivate patsientide arv hinnanguliselt 20 patsienti aastas. Üle 65-aastaste ja ASCTks mittesobivate patsientide arv on hinnanguliselt 40 patsienti aastas. Nendest proportsioonidest on lähtutud ka järgnevas analüüsis.

Joonisel 5 on kujutatud ASCTks sobivate patsientide arvuline jaotus ravietappide kaupa vastavalt ekspertarvamusele. Jooniselt on välja jäetud esimesele retsidiivile järgnevad ravivalikud, millega eelarve mõju analüüsis ei arvestata. Joonised kirjeldavad ravi kujul, mis vastab kaasaegsetele ravijuhenditele.

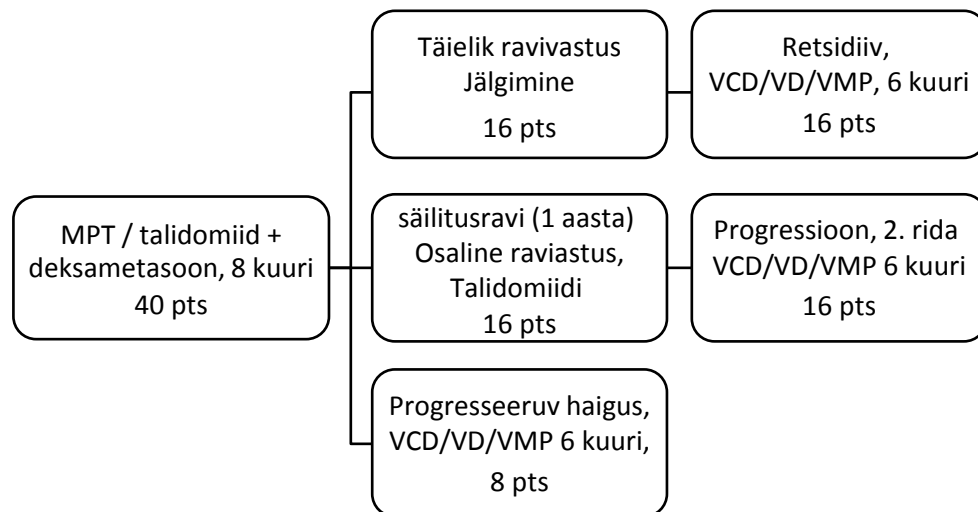


Joonis 5. ASCTks sobivate patsientide (pts) arvuline jaotus ravietaapi

Joonisel 6 ja 7 on esitatud ASCTks mitesobivate patsientide liikumine ravietaapi vastavalt ekspertarvamusele, jättes kõrvale ravivalikud, millega eelarve mõju analüüsis ei arvestatud.



Joonis 6. ASCTks mittesobivate patsientide (pts) arvuline jaotus ravietaapi, kui esmavaliku skeem on kõigil patsientidel VMP



Joonis 7. ASCTks mittesobivate patsientide arvuline jaotus ravietaapi, kui esmavaliku skeem on kõigil patsientidel MPT

Järgnevas eelarveanalüüsis on võrreldud järgmisi stsenaariume: a) 2012. a EHK loetelu (ravi vastavalt kehtivatele eelarvepiirangutele); b) bortesomiib kõigile; ja c) optimaalne stsenaarium. Siirdamist rakendatakse kõigi stsenaariumite korral igal aastal hinnanguliselt 20 esmaselt müeloomtõppe haigestunu puhul ja ASCTks mittesobivaid patsiente on hinnanguliselt 40. Raviskeemide maksumused põhinevad hetkel kehtival komplekssteenuse hindadel. Bortesomiibi säilitusravi maksumuseks on arvestatud, et üks neljanädalane kuur maksab 2290 eurot ning säilitusravi kestus on 1 aasta. Stsenaariumide kulude arvutused on esitatud lisas 9.

a) Stsenaarium „2012. a EHK loetelu“

Stsenaarium „2012. aasta EHK loetelu“ lähtub praegu kehtivast piirhinnast (1130 eurot) ning kasutatavast ravikuuride arvust.

20 ASCTks sobivat patsienti saavad induktsioonraviks igaüks neli kuuri ehk kokku 80 ravikuuri (maksumus $80 \times 1130 = 90\,400$ eurot). 20-st patsiendist 16 saavutavad peale tüvirakkude siirdamist täieliku ravivastuse ja jäävad jälgimisele. Retsidiveerumisel tehakse neile 16 patsiendile teise rea ravina uuesti neli ravikuuri (maksumus $64 \times 1130 = 72\,320$ eurot). Neli patsienti saavutavad siirdamisjärgselt stabiilse või progresseeruva seisundi ning neile tehakse neli ravikuuri (maksumus $16 \times 1130 = 18\,080$ eurot).

20 ASCTks sobiva patsiendi kulud on kokku 180 800 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 90 400 eurot ja retsidiivi ravikulud samuti 90 400 eurot.

ASCTks mitesobiva 40 haige kohta arvestatakse, et vastavalt praegu kehtivale ravipraktikale tehakse igal patsiendil kaheksakuurine induktsioonravi, st kokku tehakse 320 ravikuuri (maksumus $320 \times 1130 = 361\,600$ eurot).

Kui induktsioonraviga tekib retsidiiv, siis teiseks raviskeemiks on nende 40 haige puhul – 40 haigel kuuekuurine teise rea ravi (maksumus $240 \times 1130 = 271\,200$ eurot) ja 16 haigel 12-kuurine talidomiidi raviskeem (maksumus $192 \times 1130 = 216\,960$ eurot).

40 ASCTks mitesobiva patsiendi kulud kehtiva piirhinna järgi kokku 849 760 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 361 600 eurot ja retsidiivi ravikulud 488 160 eurot.

Stsenaariumi „2012. a EHK loetelu“ kulud on kokku 1 030 560 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 452 000 eurot ja retsidiivide ravikulu 578 560 eurot.

Kokkuvõttes nähtub, et hetkel kasutatavate ravivalikutega kujuneb esmase müeloomtõvega patsientide ravikuluks ligikaudu miljon eurot.

b) Stsenaarium „Kõigile esmavalikuna bortesomiib“

Stsenaarium „Kõigile esmavalikuna bortesomiib“ arvestab, et kõik **20 ASCTks sobivat patsienti** saavad induktsiooniks neli ravikuuri bortesomiibi sisaldava raviskeemiga VCD (maksumus $80 \times 5050 = 404\,000$ eurot).

Kui neil haigetel tekib retsidiiv, siis teiseks raviskeemiks on – viiel patsiendil teistkordselt neli kuuri VCD-raviskeemi (maksumus $20 \times 5050 = 101\,000$ eurot); seitsmel patsiendil lenalidomiid koos deksametasooniga (kuna lenalidomiid on kompenseeritud soodusravimite loetelu kaudu, siis seda kulu hetkel arvesse ei võeta) ja kaheksal patsiendil neli kuuri MPT-skeemi (maksumus $48 \times 280 = 13\,440$ eurot). Lisaks arvestatakse, et kolm patsienti saavad ka bortesomiibi säilitusravi (maksumus $36 \times 2290 = 82\,440$ euro).

20 ASCTks sobiva patsiendi kulud on kokku 600 880 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 404 000 eurot, retsidiivi ravikulud (sh säilitusravi) 196 880 eurot.

ASCTks mittesobiva 40 haige kohta arvestame, et 30 patsienti saavad induktsioonraviks kaheksa ravikuuri bortesomiibi sisaldava raviskeemiga VMP (maksumus $240 \times 5010 = 1\,202\,400$ eurot) ja 10 patsienti kuus kuuri MPT-skeemiga (maksumus $60 \times 280 = 16\,800$ eurot). Antud jaotuse aluseks on asjaolu, et sotsiaalsetel põhjustel ei ole osal patsientidest võimalik käia VMP-skeemi haiglas manustamas nii sageli, kui see vajalik oleks. Seetõttu on mõnede patsientide jaoks sobivam MPT-skeem, mis ei nõua nii sagedast manustamist.

Kui VMP-skeemi kasutanud haigetel tekib retsidiiv, siis teiseks raviskeemiks on – kuuel haigel teistkordselt kuus kuuri VMP-raviskeemi; 12 haigel kuus kuuri MPT-raviskeemi ja 12 haigel talidomiid (maksumus $48 \times 140 = 6720$ eurot).

Kui MPT-skeemi kasutanutel tekib retsidiiv, siis teiseks raviskeemiks on – 10 patsiendil 6 kuuri VMP-raviskeemi ning neljal patsiendil talidomiid.

40 ASCTks mittesobiva patsiendi kulud on kokku 1 747 200 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 1 219 200 eurot ja retsidiivi ravikulud 528 000 eurot.

Stsenaariumi „Kõigile esmavalikuna bortesomiib“ kulud on kokku 2 348 080 eurot, sh esmase induktsiooni kulud 1 623 200 eurot, retsidiivi ravikulud 724 880 eurot.

c) Stsenaarium „Optimaalne bortesomiibi manustamine“

Stsenaarium „Optimaalne bortesomiibi manustamine“ arvestab, et **20-st ASCTks sobivast patsiendist** saavad kõik patsiendid induktsiooniks neli ravikuuri bortesomiibi sisaldava raviskeemiga VCD. Sisuliselt on see sama kui stsenaarium „Kõigile esmavalikuna bortesomiib“, kus 20 ASCTks sobiva patsiendi kulud on kokku 600 880 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 404 000 eurot, retsidiivi ravikulud (sh säilitusravi) 196 880 eurot.

Siirdamisele mittesobiva 40 haige kohta arvestame, et kõik patsiendid saavad induktsiooniks kaheksa ravikuuri MPTd.

Kui MPT-skeemi kasutanud haigetel tekib retsidiiv, siis teiseks raviskeemiks on 16 patsiendil talidomiid ja kaheksal patsiendil kuus kuuri VMP-raviskeemi. Retsidiivi raviks on 32 patsiendil arvestatud uuesti kuus kuuri VMP-skeemi.

40 ASCTks mittesobiva patsiendi kulud on kokku 1 318 880 eurot, sh esmane induktsiooni kulu 89 600 ja retsidiivi ravikulud 1 229 280 eurot.

Stsenaariumi kogukulu on 1 919 760 eurot, sh esmase induktsiooni kulu 493 600 eurot ja retsidiivi (sh säilitusravi) ravikulud 1 426 160 eurot.

Eelarve mõju analüüsi koondtulemused on esitatud tabelis 9.

Tabel 9. Eelarve mõju analüüsi koondtulemused

	Stsenaarium „2012. a EHK loetelu“	Stsenaarium „Kõigile esmavalikuna bortesomiib“	Stsenaarium „Optimaalne bortesomiibi manustamine“
Bortesomiibi kuuride arv	172	443	347
Induktsioonravi kulu	452 000	1 623 200	493 600
Retsidiiviga seotud kulu (sh säilitusravi)	578 560	724 880	1 426 160
Kogukulu	1 030 560	2 348 080	1 919 760
Lisakulu	–	1 317 520	889 200

Kõigis stsenaariumides on välja jäetud 100% hüvitatava lenalidomiidi kulu, mida ei hüvitata tervishoiuteenuste loetelu eelarvest. Võrreldes praegu kasutusel olevate raviskeemide jaotusega kasvatab bortesomiibi sisaldavate raviskeemide osakaalu suurendamine induktsioonravis oluliselt Eesti Haigekassa kulusid. Kasutades induktsioonravis kõigil ASCTks sobimatel patsientidel bortesomiibi sisaldavaid raviskeeme ja ASCTks sobimatutel patsientidel MPT-skeemi, oleks kogukulude kasv 60 patsiendi kohta 889 200 eurot. Asendades maksimaalse hulga vanemaid raviskeeme bortesomiibi sisaldavate skeemidega, suureneks Eesti Haigekassa kulu patsientide kohordi kohta 1 317 520 euro võrra.

9.2. Kulutõhususe analüüs

Peale eelarve mõju analüüsi tehti lihtsustatud kulutõhususe analüüs, mis arvestab eelnevas alapeatükis leitud bortesomiibi sisaldavate raviskeemide induktsioonravis kasutamise lisakuludega ning progressioonivaba elulemuse pikkusega eri raviviiside puhul.

Teaduskirjanduse ülevaates leiti, et bortesomiibi sisaldavad raviskeemid VD, VCD ja VTD pikendavad võrreldes bortesomiibi mittesisaldavate raviskeemidega ASCTks sobivatel patsientidel progressioonivaba elulemust 7,3 kuu võrra [27]. ASCTks mittesobivatel patsientidel kasutatav VMP-skeemi PFSi mediaan (24 kuud), pärineb vaid ühest uuringust [15], samas kui MPT-skeemi PFSi mediaan on uuringutes [19,42–45] vahemikus 13–27,5 kuud. Kulutõhususe arvutustes ei ole seetõttu arvestatud, et VMP-skeem pikendaks võrdluses MPT-skeemiga PFSi mediaani.

Tuginedes eelnevale arvutati käesolevas analüüsis bortesomiibi sisaldavate raviskeemide osakaalu suurendamisega lisandunud progressioonivaba elulemuse kestus ASCTks sobivatel patsientidel (20 patsienti \times 7,3 = 146 kuud). ASCTks mittesobivatel patsientidel VMP-skeemi kasutades progressioonivaba elulemuse aeg ei pikenenud. Lisandunud progressioonivaba elulemuse teisendamisel aastateks saadi mõlemal stsenaariumil PFSi aastate arvuks 12,2.

Täiendkulu tõhususe määr (ICER) leiti mõlemast stsenaariumist tekkinud lisakulu jagamisel efektiga (st PFSi eluaastad 12,2) (vt tabel 10).

Tabel 10. Müeloomtõvega patsientide võimalike raviskeemidega seotud progressioonivaba elulemuse pikenemine, lisakulud ja täiendkulu tõhususe määr progressioonivaba eluaasta kohta

	Bortesomiibi skeemidega ravitavad patsiendid	Skeemide jaotus ja patsientide arv	Lisandunud PFS kuudes	Lisandunud PFS aastates	Lisakulu	ICER progressioonivaba eluaasta kohta
Kõigile esmavalikuna bortesomiib	50	VCD: 20 patsienti, VMP: 30 patsienti, MPT: 10 patsienti	146	12,2	1 317 520	107 993
Optimaalseim bortesomiibi manustamine	20	VCD: 20 patsienti, MPT: 40 patsienti	146	12,2	889 200	72 885

Täiendkulu tõhususe määr ühe progressioonivaba aasta kohta on stsenaariumi „Bortesomeiib kõigile“ korral 107 993 eurot ning kasutades bortesomeiibi ASCTks sobivatel patsientidel 72 885 eurot. Progressioonivaba elulemuse võit elukuudes on mõlema kohordi puhul samasugune – 146 kuud, kuna arvestatud on, et bortesomeiibi sisaldava skeemi PFSi erinevus bortesomeiibi mittesisaldavast skeemist on 7,3 kuud.

Antud viisil kulutõhusust hinnates tuleb silmas pidada, et täiendav kulu progressioonivaba eluaasta kohta on suhteliselt tundlik kasutatud sisendite osas ning ei arvesta sellega, et tegelikult varieerub progressioonivaba eluiga uuringutes küllaltki suures ulatuses.

Ideaalis peaks vähiravimid pikendama mitte ainult progressioonivaba elulemust, vaid üldist elulemust ja parandama seejuures elukvaliteeti. Teadusuuringuid, mis oleks üheselt tõendanud mõne müeloomtõve raviskeemi olulist mõju haigete üldisele elulemusele, pole seni avaldatud. Seetõttu kasutatakse ka siin analüüsis progressioonivaba elulemust, mis on sobiv surrogaatmarker üldisele elulemusele [1] ja näitab aega ravi algusest kuni haiguse progressiooni või haige surmani. Progressioonivaba elulemuse kasutamise puuduseks on asjaolu, et see ei võta arvesse ravi käigus tekkivaid kõrvaltoimeid ega teisi muutusi patsiendi elukvaliteedis.

10. Järeldused

1. Randomiseeritud kliinilisi uuringuid, mis võrdleks erinevate uute müeloomtõve raviskeemide tulemusi omavahel, ei ole läbi viidud. Seetõttu põhinevad ülevaadetes ja meta-analüüsid esitatud hinnangud raviskeemide efektiivsuse kohta jälgimisuuringutel, kus on kasutatud erinevaid võrdlusravimeid, ja ka uuringutel, kus uuritavaid ei randomiseeritud ning võrdlusrühma ei olnudki. Kliiniliste uuringutega on tõendatud eri toimeainete efektiivsus esmavalikuna äsja müeloomi diagnoosi saanud patsientidel, kuid ei ole avaldatud uuringuid, mis tõendaks nende efektiivsust kolmanda valiku raviskeemides.

2. Nende müeloomtõvega patsientide, kes on sobivad tüvirakkude siirdamiseks, ravimiseks on Eestis tervishoiuteenuste loetelu alusel rahastatud VAD-raviskeem, mille korral on progressioonivaba elulemuse mediaan 25–30 kuud. Uusi toimeaineid sisaldavad raviskeemid VD, VCD, VTD, PAD ja TAD pikendavad võrreldes VAD-skeemiga progressioonivaba elulemust keskmiselt kuni 6 kuu võrra. 3-aastane üldise elulemuse määr on VAD-raviskeemi korral 72–77% ja uute raviskeemide korral 81–88%. Teadaolevalt ei ole avaldatud uuringuid, mis võrdleks erinevate raviskeemide kulutõhusust patsientidel, kes on sobivad tüvirakkude siirdamiseks. 3. Nende müeloomtõvega patsientide, kes ei sobi tüvirakkude siirdamiseks, ravimiseks on Eestis standardraviks MP. ja MPT-raviskeemid, mille korral on progressioonivaba elulemuse mediaanid vastavalt 9–18 ja 13–27 kuud. VMP skeemi progressioonivaba elulemuse mediaan on aga 24 kuud. Avaldatud kulutõhususe uurimustes on VMP-skeemi kasutamise korral võrreldes MP-skeemiga täiendav kulu lisanduva QALY kohta 44 262 eurot ja MPT-skeemi kasutamise korral 10 583 eurot.

4. Säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga suurendanud üldise elulemuse määra 8–27% võrra.

5. Lihtsustatud kulutõhususe hindamise tulemusel selgus, et bortesomiibi on ratsionaalsem kasutada esmase induktsiooni saavutamiseks, mitte kolmanda valiku ravimina, sest samade kulude juures suureneb efektiivsus. Kui kõik uued müeloomtõvehaiged saaks esmavalikuna bortesomiibi, oleks täiendav kulu progressioonivaba eluaasta kohta 107 993 eurot. Kui bortesomiibi kasutada vaid siirdamisele minevate patsientide esmaseks induktsiooniks, siis on täiendav kulu 72 885 eurot ühe lisanduva progressioonivaba eluaasta kohta.

11. Soovitused

1. Kui on tehtud otsus ASCTks sobivate patsientide puhul rahastada bortesomiibi sisaldavaid raviskeeme, siis kulutõhusam on kasutada bortesomiibi esmavaliku, mitte kolmanda valiku ravimina, sest sel juhul on võimalik tervisetulem maksimumaalne.
2. Tüvirakkude siirdamise näidustusega patsientidel tuleks bortesomiibi kasutamise kriteerium ümber sõnastada järgmiselt: „Bortesomiib esmaseks induktsiooniks ja hilise retsidiivi raviks tüvirakkude siirdamisele suunatud patsientidel“.
3. Siirdamiseks mittesobivate patsientide induktsioonil võiks olla esmavalikuks MPT-skeem, mille järel kasutatakse retsidiivi korral bortesomiibi sisaldavat skeemi.
4. Kehtivas tervishoiuteenuste loetelus olev keemiaravi teenuse (kood 317R) hinna sisse on arvestatud kõik müeloomtõve eri ravikuurid olenemata üldisest raviplaanist ja patsiendi seisundist. Tervishoiuteenuse piirhinna arvutamise valemities võiks eristada neid patsiente, kelle on näidustatud tüvirakkude siirdamine, ja neid kellele ei ole. Samuti tuleks eristada kas tegemist on induktsioonravi või retsidiivi raviga ning kaaluda raviskeemide keskmised maksumused vastavalt nendele ravi tüüpidele. See aitaks paremini planeerida müeloomtõve ravi kogukulusid.
5. Selleks et paremini planeerida müeloomtõve ravi kogukulusid tuleks ka käsitleda lenalidomiidi osana müeloomi ravist. Lenalidomiidi rahastatakse praegu soodusravimite eelarvest, kuid selle lisamine müeloomtõve raviskeemi tervishoiuteenuste loetellu võimaldaks oluliselt kokku hoida ravikindlustusraha.

Kasutatud kirjandus

1. Durie BGM, Harousseau J-L, Miguel JS, Bladé J, Barlogie B, Anderson K, et al. International uniform response criteria for multiple myeloma. *Leukemia*. 2006;20(9):1467–73.
2. Raab MS, Podar K, Breitkreutz I, Richardson PG, Anderson KC. Multiple myeloma. *Lancet*. 2009;374(9686):324–39.
3. Engelhardt M, Kleber M, Udi J, Wäsch R, Spencer A, Patriarca F, 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.
4. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–403.
5. Tervise Arengu Instituut. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaas. 2013. Available from: <http://pxweb.tai.ee>
6. Bergsagel PL, Mateos M-V, Gutierrez NC, Rajkumar SV, San Miguel JF. Improving overall survival and overcoming adverse prognosis in the treatment of cytogenetically high-risk multiple myeloma. *Blood*. 2013;121(6):884–92.
7. Palumbo A, Anderson K. Multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2011;364(11):1046–60.
8. Van de Velde HJK, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. *Haematologica*. 2007;92(10):1399–406.
9. Eesti Hematoloogide Selts. Hulgimüeloom. Diagnoosimise ja ravi juhis. 2. täiendatud versioon. 2010.
10. NCCN. Clinical practice guidelines in oncology, Multiple Myeloma. 2013.
11. Jenny M. Bird, Roger G. Owen, Shirley D'Sa, John A. Snowden, Guy Pratt et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. 2013. Available from: [http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_\(3\).pdf](http://www.bcshguidelines.com/documents/MYELOMA_GUIDELINE_updated_29_aug_RG_jzw_(3).pdf)
12. Eesti Haigekassa. Tervishoiuteenused - Eesti Haigekassa. Available from: <http://www.haigekassa.ee/haigekassa/statistika/tervishoiuteenused>
13. Richardson PG, Barlogie B, Berenson J, Singhal S, Jagannath S, Irwin DH, et al. Extended follow-up of a phase II trial in relapsed, refractory multiple myeloma:: final time-to-event results from the SUMMIT trial. *Cancer*. 2006;106(6):1316–9.
14. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW, Irwin D, Stadtmauer EA, Facon T, et al. Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2005;352(24):2487–98.
15. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kropff M, et al. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013;31(4):448–55.
16. Mateos M-V, Richardson PG, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, et al. Bortezomib plus melphalan and prednisone compared with melphalan and prednisone

- in previously untreated multiple myeloma: updated follow-up and impact of subsequent therapy in the phase III VISTA trial. *J Clin Oncol.* 2010;28(13):2259–66.
17. Harousseau J-L, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, 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.
 18. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood.* 2012;120(8):1589–96.
 19. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet.* 2007;370(9594):1209–18.
 20. Palumbo A, Falco P, Corradini P, Falcone A, Di Raimondo F, Giuliani N, et al. Melphalan, prednisone, and lenalidomide treatment for newly diagnosed myeloma: a report from the GIMEMA--Italian Multiple Myeloma Network. *J Clin Oncol.* 2007;25(28):4459–65.
 21. Weber DM, Chen C, Niesvizky R, Wang M, Belch A, Stadtmauer EA, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed multiple myeloma in North America. *N Engl J Med.* 2007;357(21):2133–42.
 22. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, et al. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3. *Lancet.* 2010;376(9758):2075–85.
 23. European Medicines Agency. Revlimid - EPAR Product Information. 2013.
 24. Eesti Haigekassa. Eesti Haigekassa soodusravimite kasutamise statistika. 2013. Available from: <http://www.haigekassa.ee/kindlustatule/soodusravimid/statistika>
 25. RiigiTeataja. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu. RT I, 23.02.2013, 1.
 26. Zeng Z, Lin J, Chen J. Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2013;92(7):935–43.
 27. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, et al. Bortezomib-based versus nonbortezomib-based induction treatment before autologous stem-cell transplantation in patients with previously untreated multiple myeloma: a meta-analysis of phase III randomized, controlled trials. *J Clin Oncol.* 2013;31(26):3279–87.
 28. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, et al. (Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Hematol.* 2012;91(11):1779–84.
 29. Hicks LK, Haynes AE, Reece DE, Walker IR, Herst JA, Meyer RM, et al. A meta-analysis and systematic review of thalidomide for patients with previously untreated multiple myeloma. *Cancer Treat Rev.* 2008;34(5):442–52.

30. Yang B, Yu R, Chi X, Lu X. Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e64354.
31. Kapoor P, Rajkumar S V, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, et al. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011;25(4):689–96.
32. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis. *Leuk Res*. 2012;36(8):1016–21.
33. Ye X, Huang J, Pan Q, Li W. Maintenance Therapy with Immunomodulatory Drugs after Autologous Stem Cell Transplantation in Patients with Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Hills RK, editor. *PLoS One*. 2013;8(8):e72635.
34. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, et al. A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;115(6):1113–20.
35. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IGH, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012;30(24):2946–55.
36. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2011;118(22):5752–8.
37. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, 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.
38. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, Lacy MQ, Reece DE, Dispenzieri A, et al. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012;156(3):326–33.
39. Chen RA, Tu Y, Cao Y, Liu L, Liang Y. Bortezomib-dexamethasone or vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction therapy followed by thalidomide as maintenance therapy in untreated multiple myeloma patients. *J Int Med Res*. 2011 ;39(5):1975–84.
40. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, Gleason C, Heffner LT, Lonial S. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer*. 2010;116(13):3143–51.
41. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, et al. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008;112(8):3115–21.
42. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, et al. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(22):3664–70.
43. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, 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.
44. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, et al. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood*. 2008;112(8):3107–14.
 45. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010;116(9):1405–12.
 46. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, et al. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood*. 2011;118(5):1231–8.
 47. Mohty B, El-Cheikh J, Yakoub-Agha I, Avet-Loiseau H, Moreau P, Mohty M. Treatment strategies in relapsed and refractory multiple myeloma: a focus on drug sequencing and “retreatment” approaches in the era of novel agents. *Leukemia*. 2012;26(1):73–85.
 48. Dimopoulos M, Spencer A, Attal M, Prince HM, Harousseau J-L, Dmoszynska A, et al. Lenalidomide plus dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2007;357(21):2123–32.
 49. Petrucci MT, Giraldo P, Corradini P, Teixeira A, Dimopoulos MA, Blau IW, et al. A prospective, international phase 2 study of bortezomib retreatment in patients with relapsed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2013;160(5):649–59.
 50. Heeg B, Van Agthoven M, Liwing J, Mellqvist UH, Plesner T LF. Optimal treatment sequencing in multiple myeloma: an exploratory modeling approach. *Blood*. 2010;116(abstract 3046).
 51. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, et al. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*. 2013;27(10):1959–69.
 52. Drummond M, Sculpher M, Torrance G, O'Brien B SG. *Methods for the Economic Evaluation of Health Care Programmes*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2005.
 53. Picot J, Cooper K, Bryant J, Clegg AJ. The clinical effectiveness and cost-effectiveness of bortezomib and thalidomide in combination regimens with an alkylating agent and a corticosteroid for the first-line treatment of multiple myeloma: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2011;15(41):1–204.
 54. Garrison LP, Wang S-T, Huang H, Ba-Mancini A, Shi H, Chen K, 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. *Oncologist*. 2013;18(1):27–36.
 55. Rajkumar SV. Multiple myeloma: 2013 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2013;88(3):226–35.
 56. RiigiTeataja. Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika. RT I, 26.02.2013, 1. Lisa nr 15.

Lisa 1. Lähteülesanne

TTH raporti 2013 lähteülesanne

Müeloomtõvega patsientide ravistrateegiate kulutõhususe hindamine

Eesmärk

Hinnata äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientide erinevate ravistrateegiate kliinilist efektiivsust ja kulutõhusust.

Taust

Müeloomtõbi (hulgimüeloom) on agressiivne pahaloomuline plasmarakuline kasvaja, mis paikneb luudes ja lüüdis ning hävitab luukude ja pärsib vereloomet. Müeloomi tekke aluseks on ühe B-lümfotsütaarse rea raku omandatud DNA defekt, mille tagajärjel rakk muutub pahaloomuliseks plasmarakuks ehk müeloomirakuks ja hakkab kontrollimatult paljunema. Normaalses lüüdis on plasmarakke kuni 5%. Müeloomi puhul on lüüdis plasmarakke ebanormaalselt palju – üle 10%, sageli > 90%. Müeloomirakud produtseerivad verre rohkelt ühte tüüpi valku – monoklonaalset immunoglobuliini, monoklonaalseid kergeid ahelaid või mõlemaid. Müeloomirakud eritavad ka teatud ainet, mis aktiveerib luukude lõhustavaid rakke – osteoklaste, mille tegevuse tulemusena tekib luude hõrenemine.

Müeloom võib algstaadiumis kulgeda pikka aega ilma sümptomiteta ja haigus avastatakse tavaliselt juhusliku arstliku läbivaatuse käigus enne sümptomite teket. Müeloomi iseloomulikud haigustunnused on aneemia, luuvalud ja suurenenud haigestumine nakkustesse. Umbes 20% patsientidest ei ole diagnoosimise hetkel sümptomeid. Müeloomi tekkepõhjused ei ole teada.

Müeloom on vanemaealiste haigus, esinedes harva enne 40. eluaastat. Ligikaudu 35% müeloomtõvega patsientidest on nooremad kui 65 aastat.

Haigestumus müeloomtõppe Eestis on 3–6 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, kuid ligikaudu 70-aastaste hulgas haigestumus suureneb kuni 23 juhuni 100 000 inimese kohta aastas (2000.–2008. aasta andmed).

Müeloomiravi peamine meetod on keemiaravi, mis võimaldab saavutada ajutise remissiooni või haigusprotsessi aeglustumise. Remissioonid võivad kesta mõnest kuust kuni aastateni. Pikaajalist remissiooni on võimalik saavutada vaid üksikute

haigetel. Nooremate patsientide puhul kasutatakse kõrgdoosis keemiaravi koos luuüdi siirdamisega, mis pikendab elulemust.

Teema olulisus

Haigestumus müeloomtõppe on aasta-aastalt suurenenud. Aastaid kasutusel olnud standardne keemiaravi ei anna kestvat ravitulemust ning on oma olemuselt palliatiivne. Viimase kümne aasta jooksul on välja töötatud mitmeid uusi toimeaineid (talidomiid, bortesomiib, lenalidomiid), mis võimaldavad müeloomihaigetele eluea pikenemist ja paremat elukvaliteeti. Samas on uued ravimid võrreldes siiani kasutusel olnud ravimitega märgatavalt kallimad.

Tehnoloogiad

Hetkel on müeloomi ravi järgmine: teenus nr 317R „Müeloomi ja plasmotsütoomi kemoteraapiakuur“ – induktsioonravi VAD-skeemiga (vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon) 3–4 kuuri, millele järgneb kõrgdoosis keemiaravi (melfalaan) ja autoloogne tüvirakkude siirdamine. Seejärel toimub säilitusravi talidomiidiga (patsientidel, kellele siirdamist ei planeerita).

Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus: induktsioonravi PAD-skeemiga (bortesomiib, doksorubitsiin, deksametasoon – tavaliselt 3 kuuri), millele sõltuvalt sihtrühmast võib järgneda kõrgdoosis keemiaravi (melfalaan) ja autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT). Jätkub säilitusravi bortesomiibiga (või talidomiidi või lenalidomiidiga). Praegu Eestis peale tüvirakkude siirdamist patsientidele säilitusravi ei tehta.

Eesti Hematoloogide Seltsi taotluse alternatiiv, mis vastab samuti kaasaegsetele ravijuhistele: induktsioonravi TAD-skeemiga (talidomiid, doksorubitsiin, deksametasoon) – tavaliselt 3 kuuri. Võimalik on ka mõni alternatiivne induktsioonravi skeem, mis sisaldab talidomiidi, millele sõltuvalt sihtrühmast võib järgneda kõrgdoosis keemiaravi (melfalaan) ja a-SCT. Jätkub säilitusravi talidomiidiga.

Sihtrühm

Esimene rühm – patsiendid, kellel on äsja diagnoositud müeloomtõbi ning kellele planeeritakse autoloogset tüvirakkude siirdamist (a-SCT). Teine rühm – äsja diagnoositud müeloomtõvega patsiendid, kellel ei planeerita autoloogset tüvirakkude siirdamist (s.o üle 65-aastased patsiendid).

Uurimisküsimused

Sihtrühmade kaupa:

a) Äsja diagnoositud müeloomtõvega patsiendid, kellele planeeritakse auto- loogset tüvirakkude siirdamist:

1. Milline on järgmiste raviskeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – VAD (vinkristiin, doksorubitsiin, deksametasoon), Cyclo-Dexa (praktilikas hetkel kasutusel) vs. bortesomiibi sisaldav raviskeem (PAD) vs. talidomiidi sisaldav raviskeem.
2. Milline on järgmiste säilitusravi skeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – bortesomiib vs. talidomiid vs. jälgimine.

b) Äsja diagnoositud müeloomtõvega patsiendid, kellele ei planeerita autoloog- set tüvirakkude siirdamist:

1. Milline on järgmiste raviskeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – MPT, Mel-Dex, Cyclo-Dexa (praktilikas hetkel kasutusel) vs. talidomiidi sisaldav raviskeem (TAD), lenalidomiidi sisaldav raviskeem või MPV (bortesomiib, melfalaan ja prednisoloon)
2. Milline on järgmiste säilitusravi skeemide kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus – bortesomiib vs. talidomiid vs. jälgimine.

Oodatavad tulemused

1. Hinnata erinevate raviskeemidega saavutatavat tervisetulemit (QALYdes) ja selle saavutamiseks tehtud kulutusi 3–5 aasta ajaperspektiivis ravi rahastaja seisukohalt.
2. Esitada bortesomiibi maksumus, mille korral bortesomiibi sisaldava raviskeemiga saavutatava QALY hind jääks võrreldes TAD-skeemiga vahemikku 1–3 riigi SKTd elaniku kohta.

Lisa 2. Müeloomi raviskeemid

Raviskeem	Manustamisskeem
Melfalaan ja 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 ja deksametasoon	Talidomiid 200 mg suukaudselt 1.–28. päeval. Deksametasoon 40 mg suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval. Korratakse iga 4 nädala järel.
Lenalidomiid ja 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 ja 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 ja 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 ja 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 ja 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 tsükli transplantaatioonisele induktsioonravina.

Bortesomiib, tsüklofosfamiid ja deksametasoon	<p>Tsüklofosfamiid 300 mg/m² suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval.</p> <p>Bortesomiib 1,3 mg/m² intravenoosselt 1., 8., 15., 22. päeval.</p> <p>Deksametasoon 40 mg suukaudselt 1., 8., 15., 22. päeval.</p> <p>Korratakse iga 4 nädala järel.</p>
Bortesomiib, lenalidomiid ja deksametasoon	<p>Bortesomiib 1,3 mg/m² intravenoosselt 1., 8., 15. päeval.</p> <p>Lenalidomiid 25 mg suukaudselt 1.–14. päeval.</p> <p>Deksametasoon 20 mg päevas bortesomiibi päeval ja päev pärast bortesomiibi (või 40 mg 1., 8., 15., 22. päeval).</p> <p>Korratakse iga 3 nädala järel.</p>

Allikas: [55]

Lisa 3. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientidel, kes sobivad ASCTks. Meta-analüüside kokkuvõtted

1. Zeng *et al.*: süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs bortesomiibi sisaldavate raviskeemide efektiivsusest [26]

Uuriti bortesomiibi efektiivsust varem ravi mittesaanud hulgimüeloomiga patsientidel igas haiguse staadiumis. Randomiseeritud kliiniliste uuringute alusel koostati meta-analüüs ja süstemaatiline ülevaade. Süstemaatilise kirjandusülevaate tulemusel osutus meta-analüüsi kaasamiseks sobivaks 5 täistekstidena avaldatud uuringut, kus kasutati bortesomiibi äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientide raviks. Uuringute valimid varieerusid 257–827 patsiendini – viie uuringu peale kokku oli 2728 patsienti. Uuringud viidi läbi aastatel 2004–2009. Neljas uuringus järgnes bortesomiibi induktsioonravile ASCT, ühes mitte. Esmased tulemusnäitajad olid üldine elulemus, progressioonini kulunud aeg, progressioonivaba elulemus, täielik ravivastus, üldine ravivastus ja kõrvaltoimed.

Kolm randomiseeritud kliinilist uuringut võrdlesid bortesomiibravi bortesomiibi mittesisaldanud raviga:

Mateos 2010: bortesomiib, melfalaan ja prednisoloon vs. melfalaan ja prednisoloon – ei planeeritud transplantatsiooni;

Cavo 2010: bortesomiib, deksametasoon ja talidomiid vs. deksametasoon ja talidomiid – planeeriti transplantsiooni;

Rosinol 2012: bortesomiib, talidomiid ja deksametasoon vs. talidomiid ja deksametasoon ning bortesomiib ja VBMCP/VBAD² vs. talidomiid ja deksametasoon;

Kaks randomiseeritud kliinilist uuringut võrdlesid bortesomiibravi teiste aktiivsete ühendite kombinatsioonidega (vinkristiin ja adriamütsiin):

Harousseu 2010: bortesomiib ja deksametasoon vs. VAD, bortesomiib ja deksametasoon vs. VAD ja DECP;

Sonneveld 2012: bortesomiib, adriamütsiin ja deksametasoon vs. VAD;

Üks uuring käsitles bortesomiibi kasutamist ASCTks mitesobivatel patsientidel. Meta-analüüsi tulemustena ei ole avaldatud keskmist PFSi, OSi ega TTPd, vaid nende riskisuhted võrreldes kontrollrühmaga.

² Vinkristiini sisaldavad skeemid

Uuringutes (Mateos *et al.*, Cavo *et al.*, Rosinol *et al.*), kus võrreldi bortesomiibra- vi bortesomiibi mittesisaldanud raviskeemiga, oli üldise elulemuse riskisuhe 0,71 (95% CI 0,55–0,93), aeg progressioonini riskisuhe oli 0,52 (CI 0,42–0,66) ning progressioonivaba elulemuse riskisuhe oli 0,63 (CI 0,45–0,88) bortesomiibi sisal- dava raviskeemi kasuks. Bortesomiibi grupis saavutati üks täielik ravivastus keskmiselt iga viie patsiendi kohta.

Kokkuvõttes parandas bortesomiib progressioonivaba elulemust ning ka ravivas- tuse määr oli bortesomiibi sisaldanud skeemides kõrgem. Üldist elulemust borteso- miib ei parandanud, v.a ühes uuringus (Mateos 2010), kus oli leitud bortesomiibi mõju üldisele elulemusele. Bortesomiib avaldas suuremat mõju patsientidele, kel- lele ei kavandatud ASCTd (Mateos 2010). Üks põhjustest on see, et ASCTks sobi- matud patsiendid said rohkem ravitsükleid.

Bortesomiibiga seotud toksilisust analüüsid leiti, et bortesomiib ei suurendanud surma esinemise riski. Seevastu oli bortesomiibi sisaldanud skeemides perifeerse neuropaatia ja tromboosi (3. ja 4. astme) esinemise risk suurem, kuid erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Bortesomiibi lisamine melfalaani ja prednisolooni kom- binatsioonile või talidomiidi ja deksametasooni induktsioonravile tõstis märkimis- väärselt neuropaatia tekkeriski (RR = 6,37; 95% CI 1,41–28,75).

2. Sonneveld *et al.*: süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs bortesomiibi si- saldavate raviskeemide efektiivsusest ASCTks sobilikel patsientidel [27]

Süstemaatiline kirjanduse ülevaade ning meta-analüüs käsitleb bortesomiibi sisal- davate ja bortesomiibi mittesisaldavate raviskeemide efektiivsuse võrdlust enne ASCTd. Kaasati neli suurt III faasi uuringut. Võrreldud raviskeemid olid järgmised:
IFM 2005-01: bortesomiib ja deksametasoon (BD) vs. vinkristiin, doksorubitsiin ja deksametasoon (VAD);

HOVON-65/GMMG-HD4: bortesomiib, doksorubitsiin ja deksametasoon (PAD) vs. VAD;

PETHEMA GEM2005MENOS65: bortesomiib, talidomiid ja deksametasoon (VTD) vs. talidomiid ja deksametasoon (TD) vs. kombinatsioonravi, millele järgnes bortesomiib;

GIMEMA MM-BO2005: VTD vs. TD;

Esmased tulemusnäitajad olid transplantatsioonijärgne täieliku ravivastuse määr, peaaegu täieliku ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus. Teine tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Kõikides kaasatud uuringutes, v.a GIMEMA MM-BO2005, kasutati patsiendi tasandil olnud andmeid. Integreeritud analüüsi kaasati 1572 patsiendi (787 patsienti bortesomiibi rühmas ja 785 patsienti mittebortesomiibi rühmas) andmed. Peaaegu kõik patsiendid said induktsioonravi. 667 patsienti (85%) ja 624 patsienti (80%) said transplantatsioonravi vastavalt bortesomiibil ja mittebortesomiibil põhineval induktsioonravigil. Järgnevas säilitusraviks sobivatest patsientidest – keda oli vastavalt 459 ja 426 – said säilitusravi 323 patsienti (70%) ja 340 patsienti (80%). 61% patsientidest olid vähemalt 55-aastased.

Transplantatsioonijärgse täieliku ja peaaegu täieliku (CR + nCR) ravivastuse määr oli bortesomiibi induktsioonravi rühmas kõrgem – 38% vs. 24%; OR = 2,05; 95% CI 1,64–2,56; $p < 0,001$.

Progressioonivaba elulemuse mediaan on bortesomiibravi saanud patsientidel 35,9 kuud (95% CI; 32,8–39,2), samas kui mittebortesomiibravi saanud patsientidel oli see 28,6 kuud (95% CI; 26,4–31,7) (HR = 0,75, 95% CI 0,65–0,85; $p < 0,001$). Bortesomiibil põhineva induktsioonraviga ilmnis 25% progresseerumise või surma riski vähenemine. Haiguse progressioonini kulunud aja mediaan oli bortesomiibravi saanud patsientidel 37,5 ja mittebortesomiibravi saanud patsientidel 31,3 kuud (HR = 0,76; 95% CI 0,66–0,88; $p = 0,0001$). Jälgimisaja mediaan bortesomiibi ja mittebortesomiibi grupis oli 37,0 ja 36,8 kuud. Kolme aasta elulemusmäär kahes grupis oli vastavalt 79,7% ja 74,7% (HR = 0,81; $p = 0,0402$). Kuigi üldise elulemuse mediaanini üksikuuringutes ei jõutud, näitas meta-analüüsi integreeritud analüüs, et bortesomiibi rühmades on üldine elulemus pikem kui mittebortesomiibi rühmades.

Bortesomiibigrupis esines perifeerset neuropaatiat 19% ja mittebortesomiibi grupis 7%-l patsientidel. Perifeerset sensorset neuropaatiat esines vastavalt 13% ja 7%. Bortesomiibil põhineva induktsioonraviga käigus suri 23 patsienti (3%), mittebortesomiibi rühmas 34 patsienti (4%).

Kokkuvõttes oli bortesomiibil põhinev induktsioonravi efektiivsem transplantatsioonijärgse täieliku ja peaaegu täieliku ravivastuse määra ning progressioonivaba elulemuse osas. Samad tulemused ilmnisid ka üksikuuringutes. Samas oli bortesomiibi rühmas sagedasem perifeerse neuropaatia esinemine.

3. Wang *et al*: meta-analüüs uusi toimeaineid sisaldavatest induktsioonravi skeemidest enne ASCTd [28]

Antud meta-analüüsi kaasati lenalidomiidi, talidomiidi ja bortesomiibi sisaldanud skeemidega randomiseeritud kontrollitud uuringud. Analüüsi eesmärk oli võrrelda transplantatsioonieelset täielikku ravivastust ja progressioonivaba elulemust. Teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Meta-analüüsi kaasati viis uuringut, millest kolmes käsitleti bortesomiibi ja kahes talidomiidi. Uuringutes kasutatud raviskeemid olid järgmised:

Sonneveld 2009: PAD vs. TAD;

Cavo 2010: VTD vs. TD;

Harousseau 2010: bortesomiib ja deksametasoon (BD) vs. VAD;

Barlogie 2008: talidomiidravi (*total therapy 2*);

Lokhorst 2010: TAD vs. VAD.

Bortesomiibi ja talidomiidi induktsioonraviga paranes transplantatsioonieelne ravivastuse määr (kaalutud RR bortesomiibil 4,25 ja talidomiidil 1,66). Progressioonivaba elulemuse eelis ilmnes nii bortesomiibiga (HR = 0,73; 95% CI 0,59–0,89, $p = 0,002$) kui talidomiidiga (HR = 0,68; 95% CI 0,59–0,79, $p < 0,001$). Üldises elulemuses seevastu ei ilmnenud statistiliselt olulist paranemist. Põhjuseks võib olla kaasatud uuringute suhteliselt lühike jälgimisaeg. Kaudsel bortesomiibi ja talidomiidi võrdlusel jäi 60% patsientidest kõikides uuringutes progressioonivabaks, talidomiidil oli see 37%. Üldise elulemuse võrdluses oli bortesomiibi rühmas elus 79% ja talidomiidi rühmas 58% patsientidest. Siiski peaks bortesomiibi paremust talidomiidi ees kinnitama otsesed omavahelised võrdlusuuringud.

4. Hicks *et al*: meta-analüüs talidomiidi sisaldavate skeemide efektiivsusest [29]

Meta-analüüs ja süstemaatiline ülevaade hindas talidomiidi efektiivsust ja ohutust eelnevalt ravi mittesaanud müeloomipatsientidel. Meta-analüüsis käsitleti talidomiidi uuringuid kolmes sihtrühmas – ASCTks mittesobivad patsiendid, ASCTks sobivad patsiendid ja säilitusravi patsiendid. Allpool on kirjeldatud tulemusi ASCTks sobivate patsientide kohta. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus, üldine ravivastuse määr, täielik ravivastus ja kõrvaltoimete esinemise sagedus. ASCTks sobivate patsientide kohta kaasati 5 uuringut. Uuringutes kasutatud induktsioonravide võrdlused olid järgmised:

Goldschmidt 2005: TAD vs. VAD;

Barlogie 2006: melfalaan ja ASCT vs. talidomiid ja ASCT;

Rajkumar 2006: DT vs. deksametasoon;

Macro 2006: TD vs. VAD;

Zervas 2007: VAD-doxil ja talidomiid vs. VAD-doxil.

Talidomiidi sisaldanud skeemides saavutati parem ravivastus (kaalutud RR = 1,50; 95% CI 1,33–1,68). Üldise elulemuse eelis talidomiidiga ilmnes uuringus Zervas 2007, samas kui uuringust Barlogie 2006 sellist trendi ei ilmnenud. Üldise elulemuse eelis talidomiidiga ravis ilmnes selgelt säilitusravide võrdluses.

Lisa 4. Raviskeemide efektiivsus ja ohutus äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientidel, kellele ei planeerita ASCTd. Kokkuvõtted meta-analüüsides

1. Yang *et al.*: süstemaatiline ülevaade ja meta-analüüs lenalidomiidi sisaldavate raviskeemide efektiivsusest [30]

Meta-analüüsi koostamisel kasutati uuringuid, mis käsitlesid lenalidomiidi induktioon- ja säilitusravi. Uuringud on publitseeritud aastatel 2007–2012, valimite suurus on 192–614 patsienti. Kolm uuringut (Palumbo 2012, Rajkumar 2010 ja Zonder 2010) käsitlesid lenalidomiidi kui esmast ravi, neli käsitlesid relapseerunud müeloomiga patsientide ravi lenalidomiiniga (Attal 2012, Dimopoulos 2007, McCarthy 2012 ja Weber 2007).

Lenalidomiidravil olevate patsientide grupis oli täielik ravivastus (RR = 2,54; 95% CI 1,29–5,02) ja väga hea osaline ravivastus (RR = 2,82; 95% CI 1,32–6,09) suurem kui patsientide grupis, kes ei saanud lenalidomiidravi. Samas esines täieliku ravivastuse, väga hea osalise ravivastuse ja osalise ravivastuse uuringutes märkimisväärtne heterogeensus, mis tähendab, et erinevused uuringute vahel ei ole juhuslikud.

PFSi ja OSi osas tehti analüüsid eraldi äsja diagnoositud ja relapseerunud müeloomiga haigete jaoks.

Palumbo 2012 uuris transplantatsiooniks sobimatutel patsientidel MPR-Ri, MPRi ja prednisolooni ja melfalaanravi efektiivsust. MPR-R oli märksa parema progressioonivaba elulemusega kui MPR, prednisoloon ja melfalaan. MPR-Ri progressioonivaba elulemus oli 31 kuud, samas kui MPRil oli vastav näitaja 14 kuud (HR = 0.49; $p < 0,001$) ja prednisoloonil ja melfalaanil 13 kuud (HR = 0.40; $p < 0,001$). Lenalidomiidi mõju üldisele elulemusele oli ebaselge.

Zonder 2010 uuris vererakkude transplantatsiooniks sobimatutel patsientidel lenalidomiidi ja deksametasooni ning platseebo ja deksametasooni efektiivsust. Lenalidomiidi ja deksametasooni ravi saaval patsientide grupil oli parem ühe aasta progressioonivaba elulemus kui platseebo ja deksametasooni grupi patsientidel (78% vs. 52%, $p = 0,002$). Ühe aasta elulemus oli kahes grupis sarnane.

Lenalidomiidi kasutamist teise rea ravina võrrelduna platseeboga käsitleti kolmes uuringus (Weber 2007, Attal 2012 ja McCarthy 2012). Lenalidomiid seostus pare-

ma progressioonivaba elulemusega kui platseebo (HR = 0,37; 95% CI 0,33–0,41). Samuti oli üldine elulemus parem lenalidomiidi rühmas. Lenalidomiidi säilitusravis seevastu ei esinenud võrreldes platseeboga statistiliselt olulist erinevust üldises elulemuses (HR = 0,69; 95% CI 0,41–1,05).

2. Kapoor *et al.*: meta-analüüs raviskeemide MPT ja MP efektiivsusest [31]

Meta-analüüsis võrreldi talidomiidi, melfalaani ja prednisolooni kombinatsiooni melfalaani ja prednisolooni kombinatsiooni efektiivsust tüvirakkude transplantatsiooniks sobimatutel patsientidel. Analüüsi käigus kõrvutati viie prospektiivse randomiseeritud kontrollitud uuringu üldise elulemuse (OS), progressioonivaba elulemuse (PFS) ja ravivastuse tulemused (RR) *random effects* mudeli abil. Kolmes uuringus oli tehtud säilitusravi talidomiidiga, kuid säilitusravide efektiivsust eraldi ei võrreldud. Uuringutes osales kokku 1568 inimest. MPT ravivastuse šansside suhe oli 3,39 ($p < 0,001$, 95% CI 2,24–5,12), PFSi riskisuhe 0,68 ($p < 0,001$; 95% CI 0,55–0,82), OSi riskisuhe 0,8 ($p = 0,07$; 95% CI 0,63–1,02) MPT kasuks.

Lisaks analüüsiti kahte talidomiidiga seotud kõrvaltoimet – perifeerne neuropaatia ja süvaveenitromboos. 3. astme või kõrgema perifeerse neuropaatia ja süvaveenitromboosi šansside suhted olid vastavalt 6,61 ($p < 0,001$) ja 2,43 ($p = 0,02$) MP-skeemi kasuks.

Kõik uuringud MPT efektiivsuse kohta, mida kasutavad antud ülevaates käsitletud kulutõhususe analüüsid, olid kaasatud ka sellesse meta-analüüsi.

3. Hicks *et al.*: meta-analüüs talidomiidi sisaldavate skeemide efektiivsusest [29]

Meta-analüüs ja süstemaatiline ülevaade hindas talidomiidi efektiivsust ja ohutust eelnevalt ravi mittesaanud müeloomipatsientide ravis. Meta-analüüsis käsitleti talidomiidi uuringuid kolmes sihtrühmas – ASCTks mittesobivad patsiendid, ASCTks sobivad patsiendid ja säilitusravi patsiendid. Allpool on kirjeldatud tulemusi ASCTks mittesobivate patsientide kohta.

Talidomiidi induktsioonravi nendel patsientidel, kellele siirdamist ei planeeritud, kirjeldati viies uuringus, mille võrdlusrühmad olid järgmised:

Ludwig 2005: TD vs. MP;

Palumbo 2006: MPT vs. MP;

Rajkumar 2006: TD vs. deksametasoon;

Facon 2007: MPT *vs.* ASCT ja melfalaan *vs.* MP;

Hulin 2007: MPT *vs.* MP.

Võrreldes talidomiidi mittesisaldanud skeemidega ilmnes talidomiidi induktsioonravi puhul eelis üldises elulemuses (HR = 0,67; 95% CI 0,56–0,81).

Lisa 5. Säilitusraviskeemide efektiivsus. Kokkuvõtted meta-analüüsides

1. Kagoya *et al.*: talidomiidi säilitusravi efektiivsus [32]

Meta-analüüsis käsitleti talidomiidi säilitusravi efektiivsust. Analüüsi kaasati randomiseeritud kontrollitud uuringud, mis võrdlesid talidomiidi säilitusraviskeeme jälgimise ja teiste talidomiidi mittesisaldavate säilitusraviskeemidega. Patsientidel oli äsja diagnoositud müeloom, mida raviti standardkemoteraapiaga või induktsioonraviga, millele järgnes kõrgdoosis keemiaravi ja autoloogsete tüvirakkude siirdamine. Välja jäeti uuringud, milles säilitusravi jälgimisperiood oli vähem kui 2 aastat.

Analüüsi esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus ja raviga seotud kõrvaltoimed.

Analüüsi kaasati kuus uuringut, mille patsientide koguarv oli 2786. Uuringute kirjeldused on toodud tabelis 8. Viies uuringus hinnati talidomiidi sõltumata induktsioonravist ning patsiendid randomiseeriti säilitusravi alguses. Vaid ühes uuringus (Barlogie 2006) hinnati talidomiidi efektiivsust nii induktsioon- kui ka säilitusravis. Neljas uuringus tehti patsientidele kõrgdoosis kemoteraapiat ja ASCTd, millele järgnes säilitusravi talidomiidiga või ilma.

Talidomiidi säilitusravi parandas üldist elulemust võrreldes jälgimise või teiste säilitusravidega (HR = 0,83; 95% CI 0,67–1,02, $p = 0,07$). Samas esines uuringute seas statistiliselt oluline heterogeensus.

Alagruppide analüüs (3 uuringut) näitas, et talidomiidi säilitusravi koos steroidiga parandas üldist elulemust (HR = 0,70; 95% CI 0,52–0,94). Talidomiid ilma steroidita ei näidanud üldise elulemuse paranemist (HR = 1,00; 95% CI 0,83–1,20).

Progressioonivaba elulemuse osas ilmnes eelis talidomiidi kasutamisel (HR = 0,65, 95% CI 0,59–0,73, $p < 0,01$). Seejuures ei olnud heterogeensus uuringute vahel statistiliselt oluline.

Kõrvaltoimete analüüsimisel leiti, et tromboosi ja perifeerse neuropaatia tekkimise risk oli suurem talidomiidi rühmas. Tromboosi puhul oli riskierinevus 0,024, 95% CI 0,004–0,045, $p = 0,02$; perifeerse neuropaatia puhul oli riski erinevus 0,072, 95% CI 0,049–0,095, $p < 0,01$).

Kokkuvõttes leiti, et talidomiidi säilitusravi mediaankestusega 12–30 kuud andis üldises elulemuses parema tulemuse kui talidomiidi mittesisaldanud skeemid või jälgimine. Teisest küljest suurenes talidomiidi kasutamisel tromboosi ja perifeerse neuropaatia tekkimise risk.

Tabel 11. Meta-analüüsi kaasatud uurimuste kirjeldused [32]

Uurimus	Säilitusraviskeem	Patsientide arv	Vanuse mediaan	Teostatud kõrgdoosis kemoterapia ja ASCT	Vähem kui VGPR patsientide osakaal säilitusravi alguses (%)	Planeeritud talidomiid-ravi kestus	Talidomiid-ravi kestuse mediaan	Talidomiidi katkestamine talumatuse tõttu (%)
Ludwig 2010	Talidomiid (200 mg) ja interferoon	64	71	Ei	33,6	Haiguse progresioonini	13,2 kuud	–
	Interferoon	64	72					
Morgan 2012	Talidomiid	245	59	Jah	46,1	Haiguse progresioonini	7 kuud	52
	Intensiivne (100 mg) Jälgimine	247						
	Mitte-intensiivne (100 mg) Jälgimine	163	73	Ei				
	Talidomiid (200 mg) ja prednisoloon	166						
Jälgimine	166	58	Jah	–	4 aastat	–	–	

VGPR – *very good partial response*
– andmed puuduvad

2. Ye *et al.* Meta-analüüs talidomiidi ja lenalidomiidi säilitusravi efektiivsuse kohta peale ASCTd [33]

Meta-analüüsi eesmärk oli võrrelda äsja diagnoositud müeloomtõvega patsientidel talidomiidi ja lenalidomiidi säilitusravi efektiivsust peale ASCTd. Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, teisene tulemusnäitaja progressioonivaba elulemus.

Analüüsi kaasati 8 uuringut ning ühtekokku 3514 patsienti (vt tabel 12). Kuues uuringus kasutati ASCT-järgseks säilitusraviks talidomiidi ning säilitusravi kestuse mediaan oli 7–16 kuud. Jälgimisaja kestus oli 27–72 kuud. Kahes uuringus oli säilitusraviks kasutatud lenalidomiidi ning jälgimisaja kestus oli 34–45 kuud.

Tabel 12. Meta-analüüsi kaasatud uurimuste kirjeldused [33]

Uurimus	Säilitusraviskeem	Pat-sientide arv	Vanuse mediaan	Tal/len ravi kestuse mediaan (kuudes)	Säilitusravi jälgimisaja kestuse mediaan (kuudes)	EFS/PFS	OS
Stewart 2010	Talidomiid (200 mg) ja prednisoloon	166	58	–	48	PFSi mediaan 28 kuud	4 a 68%
	Jälgimine	166	58	–	–	PFSi mediaan 17 kuud	4 a 60%
Morgan 2012	Talidomiid (100 mg)	245	59	7	46	PFSi mediaan 30 kuud	3 a 75%
	Jälgimine	247	59	–	–	PFSi mediaan 23 kuud	3 a 80%
Maiolino 2012	Talidomiid ja deksametasoon	56	52	16	27	2 a PFS 64%	2 a 85%
	Deksametasoon	52	55	–	–	2 a PFS 30%	2 a 70%
Attal 2012	Lenalidomiid	307	55	–	45	4 a PFS 43%	4 a 79%
	Platseebo	307	55	–	–	4 a PFS 22%	4 a 73%
McCarthy 2012	Lenalidomiid	231	59	–	34	34 kuu jooksul 86 sündmust	3 a 88%
	Platseebo	229	58	–	–	34 kuu jooksul 132 sündmust	3 a 80%

tal – talidomiid, len – lenalidomiid, EFS – *event free survival*, (sündmusevaba elulemus), PFS – progressioonivaba elulemus, OS – üldine elulemus, – andmed puuduvad

Talidomiidi ja lenalidomiidi kasutamisel säilitusravis ilmnes üldise elulemuse paranemine võrreldes jälgimise ja talidomiidi/lenalidomiidi mittesisaldanud skeemidega (HR = 0,75; 95% CI 0,59–0,91).

Talidomiidi ja lenalidomiidi säilitusravi omavahelisel võrdlemisel oli talidomiid üldise elulemuse osas efektiivsem (HR = 0,72; 95% CI 0,54–0,91), samas kui lenalidomiid ei avaldanud üldisele elulemusele mõju (HR = 0,83; 95% CI 0,40–1,26).

Teisest küljest võis tulemust mõjutada lenalidomiidi uuringute väike arv ja lühike jälgimisaeg, mistõttu tuleks selle kinnituseks korraldada täiendavaid uuringuid.

Progressioonivaba elulemuse osas ilmnes elulemuse paranemine nii talidomiidi (HR = 0,62; 95% CI 0,53–0,71) kui lenalidomiidi säilitusraviga (HR = 0,49; 95% CI 0,41–0,57).

Uuringutes oli üldises elulemuses statistiliselt oluline heterogeensus.

Kokkuvõttes on tõendatud, et talidomiidi ja lenalidomiidi säilitusraviga on patsientide progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus pikem kui rakendades jälgimist või teisi toimeaineid.

Lisa 6. Teenuses 317R sisalduvad kemoteeraapiakuurid

Skeem	Skeemis sisalduvad toimeained	Toimeaine keskmine kogus patsiendi kohta mg	Ravikuuri hind €	Ravikuuri osakaal antud paikme/näidustuse ravis
VCD	Bortesomiib i.v	14		
	Tsüklofosfamiid i.v	1620	5049,50	0,040
	Deksametasoon i.v	320		
PAD	Bortesomiib i.v	14		
	Doksorubitsiin i.v	64,8	5065,78	0,130
	Deksametasoon i.v	320		
Vel-Dex	Bortesomiib i.v	14		
	Deksametasoon i.v	160	5019,01	0,010
VMP	Bortesomiib i.v	14		
	Melfalaan p.o	Retseptiga	5011,34	0,020
	Prednisoloon p.o	Retseptiga		
VAD*	Vinkristiin i.v	4		
	Doksorubitsiin i.v	80	117,57	0,060
	Deksametasoon i.v	288		
TAD	Talidomiid p.o	9000		
	Doksorubitsiin i.v	80	495,71	0,030
	Deksametasoon i.v	288		
Cyclo-dexa	Tsüklofosfamiid i.v	1800		
	Deksametasoon i.v	320	40,70	0,060
Mel-dex	Melfalaan i.v	36		
	Deksametasoon i.v	80	25,78	0,070
MPT 100	Talidomiid p.o	3000		
	Melfalaan p.o	Retseptiga	140,58	0,080
	Prednisoloon p.o	Retseptiga		
Talidomiidi säilitusravi (mittesiirdatavatele patsientidele)	Talidomiid p.o	3000	140,58	0,420
MPT 200	Talidomiid p.o	6000		
	Melfalaan p.o	Retseptiga	281,16	0,080
	Prednisoloon p.o	Retseptiga		

* Sisaldab serotoniini retseptori antagonisti (4 annust) antiemeetikumina.

i.v – intravenoosne

p.o - peroraalne

Allikas: [56]

Lisa 7. Raviskeemide efektiivsuse artiklite otsingutulemused Pubmed andmebaasist

1. Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Othman TB, Lakhal A, Romdhane NB, Omri HE, Elloumi M, Belaaj H, Jeddi R, Aissaoui L, Ksouri H, Hassen AB, Msadek F, Saad A, Hsaïri M, Boukef K, Amouri A, Louzir H, Dellagi K, Abdeladhim AB; Tunisian Multiple Myeloma Study Group. Single autologous stem-cell transplantation followed by maintenance therapy with thalidomide is superior to double autologous transplantation in multiple myeloma: results of a multicenter randomized clinical trial. *Blood*. 2008 Feb 15;111(4):1805-10. Epub 2007 Sep 17. Retraction in:

Abdelkefi A, Ladeb S, Torjman L, Ben Othman T, Lakhal A, Ben Romdhane N, Elloumi M, Jeddi R, Aissaoui L, Ben Hassen A, Msadek F, Saad A, Hsaïri M. *Blood*. 2009 Jun 11;113(24):6265.

2. Attal M, Harousseau JL, Leyvraz S, Doyen C, Hulin C, Benboubker L, Yakoub Agha I, Bourhis JH, Garderet L, Pegourie B, Dumontet C, Renaud M, Voillat L, Berthou C, Marit G, Monconduit M, Caillot D, Grobois B, Avet-Loiseau H, Moreau P, Facon T; Inter-Groupe Francophone du Myélome (IFM). Maintenance therapy with thalidomide improves survival in patients with multiple myeloma. *Blood*. 2006 Nov 15;108(10):3289-94.

3. Barlogie B, Anaissie E, van Rhee F, Shaughnessy JD Jr, Szymonifka J, Hoering A, Petty N, Crowley J. Reiterative survival analyses of total therapy 2 for multiple myeloma elucidate follow-up time dependency of prognostic variables and treatment arms. *J Clin Oncol*. 2010 Jun 20;28(18):3023-7.

4. Barlogie B, Pineda-Roman M, van Rhee F, Haessler J, Anaissie E, Hollmig K, Alsayed Y, Waheed S, Petty N, Epstein J, Shaughnessy JD Jr, Tricot G, Zangari M, Zeldis J, Barer S, Crowley J. Thalidomide arm of Total Therapy 2 improves complete remission duration and survival in myeloma patients with metaphase cytogenetic abnormalities. *Blood*. 2008 Oct 15;112(8):3115-21.

5. Barlogie B, Tricot G, Anaissie E, Shaughnessy J, Rasmussen E, van Rhee F, Fassas A, Zangari M, Hollmig K, Pineda-Roman M, Lee C, Talamo G, Thertulien R, Kiwan E, Krishna S, Fox M, Crowley J. Thalidomide and hematopoietic-cell transplantation for multiple myeloma. *N Engl J Med*. 2006 Mar 9;354(10):1021-30.

6. Bensinger WI, Jagannath S, Vescio R, Camacho E, Wolf J, Irwin D, Capo G, McKinley M, Potts P, Vesole DH, Mazumder A, Crowley J, Becker P, Hilger J,

Durie BG. Phase 2 study of two sequential three-drug combinations containing bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone, followed by bortezomib, thalidomide and dexamethasone as frontline therapy for multiple myeloma. *Br J Haematol.* 2010 Feb;148(4):562-8.

7. Berenson JR, Yellin O, Chen CS, Patel R, Bessudo A, Boccia RV, Yang HH, Vescio R, Yung E, Mapes R, Eades B, Hilger JD, Wirtschafter E, Hilger J, Nassir Y, Swift RA. A modified regimen of pegylated liposomal doxorubicin, bortezomib and dexamethasone (DVD) is effective and well tolerated for previously untreated multiple myeloma patients. *Br J Haematol.* 2011 Dec;155(5):580-7.

8. Cavo M, Tacchetti P, Patriarca F, Petrucci MT, Pantani L, Galli M, Di Raimondo F, Crippa C, Zamagni E, Palumbo A, Offidani M, Corradini P, Narni F, Spadano A, Pescosta N, Deliliers GL, Ledda A, Cellini C, Caravita T, Tosi P, Baccarani M; GIMEMA Italian Myeloma Network. Bortezomib with thalidomide plus dexamethasone compared with thalidomide plus dexamethasone as induction therapy before, and consolidation therapy after, double autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a randomised phase 3 study. *Lancet.* 2010 Dec 18;376(9758):2075-85. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61424-9. Epub 2010 Dec 9. Erratum in: *Lancet.* 2011 Nov 26;378(9806):1846.

9. Chen RA, Tu Y, Cao Y, Liu L, Liang Y. Bortezomib-dexamethasone or vincristine-doxorubicin-dexamethasone as induction therapy followed by thalidomide as maintenance therapy in untreated multiple myeloma patients. *J Int Med Res.* 2011;39(5):1975-84.

10. Chen SL, Jiang B, Qiu LG, Yu L, Zhong YP, Gao W. Bortezomib plus thalidomide for newly diagnosed multiple myeloma in China. *Anat Rec (Hoboken).* 2010 Oct;293(10):1679-84. doi: 10.1002/ar.21218.

11. Eom HS, Kim YK, Chung JS, Kim K, Kim HJ, Kim HY, Jin JY, Do YR, Oh SJ, Suh C, Seong CM, Kim CS, Lee DS, Lee JH. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone induction therapy followed by melphalan, prednisolone, thalidomide consolidation therapy as a first line of treatment for patients with multiple myeloma who are, non-transplant candidates: results of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). *Ann Hematol.* 2010 May;89(5):489-97.

12. Facon T, Mary JY, Hulin C, Benboubker L, Attal M, Pegourie B, Renaud M, Harousseau JL, Guillermin G, Chateaux C, Dib M, Voillat L, Maisonneuve H, Troncy J, Dorvaux V, Monconduit M, Martin C, Casassus P, Jaubert J, Jardel H, Doyen C,

Kolb B, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide versus melphalan and prednisone alone or reduced-intensity autologous stem cell transplantation in elderly patients with multiple myeloma (IFM 99-06): a randomised trial. *Lancet*. 2007 Oct 6;370(9594):1209-18.

13. Fayers PM, Palumbo A, Hulin C, Waage A, Wijermans P, Beksaç M, Brinchen S, Mary JY, Gimsing P, Termorshuizen F, Haznedar R, Caravita T, Moreau P, Turesson I, Musto P, Benboubker L, Schaafsma M, Sonneveld P, Facon T; Nordic Myeloma Study Group; Italian Multiple Myeloma Network; Turkish Myeloma Study Group; et al. Thalidomide for previously untreated elderly patients with multiple myeloma: meta-analysis of 1685 individual patient data from 6 randomized clinical trials. *Blood*. 2011 Aug 4;118(5):1239-47.

14. Gasparetto C, Gockerman JP, Diehl LF, de Castro CM, Moore JO, Long GD, Horwitz ME, Keogh G, Chute JP, Sullivan KM, Neuwirth R, Davis PH, Sutton LM, Anderson RD, Chao NJ, Rizzieri D. "Short course" bortezomib plus melphalan and prednisone as induction prior to transplant or as frontline therapy for nontransplant candidates in patients with previously untreated multiple myeloma. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010 Jan;16(1):70-7.

15. Guo H, Zhou X, Jiang Y, Yang G, Sun C, Zhuang Y, Sun H, Lu M, Qian X, Chen F, Mao J, Chen H, Xia J, Shen Y. Bortezomib plus intermediate-dose dexamethasone and thalidomide in elderly untreated patients with multiple myeloma: a Chinese experience. *Am J Hematol*. 2010 Jul;85(7):499-501.

16. Harousseau JL, Attal M, Avet-Loiseau H, Marit G, Caillot D, Mohty M, Lenain P, Hulin C, Facon T, Casassus P, Michallet M, Maisonneuve H, Benboubker L, Maloisel F, Petillon MO, Webb I, Mathiot C, Moreau P. 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 Oct 20;28(30):4621-9.

17. Harousseau JL, Attal M, Leleu X, Troncy J, Pegourie B, Stoppa AM, Hulin C, Benboubker L, Fuzibet JG, Renaud M, Moreau P, Avet-Loiseau H. Bortezomib plus dexamethasone as induction treatment prior to autologous stem cell transplantation in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of an IFM phase II study. *Haematologica*. 2006 Nov;91(11):1498-505.

18. Hulin C, Facon T, Rodon P, Pegourie B, Benboubker L, Doyen C, Dib M, Guillermin G, Salles B, Eschard JP, Lenain P, Casassus P, Azaïs I, Decaux O, Gar-

deret L, Mathiot C, Fontan J, Lafon I, Virion JM, Moreau P. Efficacy of melphalan and prednisone plus thalidomide in patients older than 75 years with newly diagnosed multiple myeloma: IFM 01/01 trial. *J Clin Oncol*. 2009 Aug 1;27(22):3664-70.

19. Jagannath S, Durie BG, Wolf JL, Camacho ES, Irwin D, Lutzky J, McKinley M, Potts P, Gabayan AE, Mazumder A, Crowley J, Vescio R. Extended follow-up of a phase 2 trial of bortezomib alone and in combination with dexamethasone for the frontline treatment of multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2009 Sep;146(6):619-26.

20. Jakubowiak AJ, Kendall T, Al-Zoubi A, Khaled Y, Mineishi S, Ahmed A, Campagnaro E, Brozo C, Braun T, Talpaz M, Kaminski MS. Phase II trial of combination therapy with bortezomib, pegylated liposomal doxorubicin, and dexamethasone in patients with newly diagnosed myeloma. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 20;27(30):5015-22.

21. Kagoya Y, Nannya Y, Kurokawa M. Thalidomide maintenance therapy for patients with multiple myeloma: meta-analysis. *Leuk Res*. 2012 Aug;36(8):1016-21.

22. Kapoor P, Rajkumar SV, Dispenzieri A, Gertz MA, Lacy MQ, Dingli D, Mikhael JR, Roy V, Kyle RA, Greipp PR, Kumar S, Mandrekar SJ. Melphalan and prednisone versus melphalan, prednisone and thalidomide for elderly and/or transplant ineligible patients with multiple myeloma: a meta-analysis. *Leukemia*. 2011 Apr;25(4):689-96.

23. Kaufman JL, Nooka A, Vrana M, Gleason C, Heffner LT, Lonial S. Bortezomib, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for patients with symptomatic multiple myeloma: a retrospective study. *Cancer*. 2010 Jul 1;116(13):3143-51.

24. Khan ML, Reeder CB, Kumar SK, Lacy MQ, Reece DE, Dispenzieri A, Gertz MA, Greipp P, Hayman S, Zeldenhurst S, Dingli D, Lust J, Russell S, Laumann KM, Mikhael JR, Leif Bergsagel P, Fonseca R, Vincent Rajkumar S, Keith Stewart A. A comparison of lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/lenalidomide/dexamethasone versus cyclophosphamide/bortezomib/dexamethasone in newly diagnosed multiple myeloma. *Br J Haematol*. 2012 Feb;156(3):326-33.

25. Kim HJ, Yoon SS, Lee DS, Sohn SK, Eom HS, Lee JL, Chung JS, Kim K, Suh C, Won JH, Kim JS, Park JS, Kang HJ, Seong CM, Kim CS, Lee SJ, Lee JH. Sequential vincristine, adriamycin, dexamethasone (VAD) followed by bortezomib, thalidomide, dexamethasone (VTD) as induction, followed by high-dose therapy with autologous stem cell transplant and consolidation therapy with bortezomib

for newly diagnosed multiple myeloma: results of a phase II trial...*Ann Hematol.* 2012 Feb;91(2):249-56.

26. Kumar A, Galeb S, Djulbegovic B. Treatment of patients with multiple myeloma: an overview of systematic reviews. *Acta Haematol.* 2011;125(1-2):8-22.

27. Kumar A, Hozo I, Wheatley K, Djulbegovic B. Thalidomide versus bortezomib based regimens as first-line therapy for patients with multiple myeloma: a systematic review. *Am J Hematol.* 2011 Jan;86(1):18-24.

28. Kumar S, Flinn I, Richardson PG, Hari P, Callander N, Noga SJ, Stewart AK, Turturro F, Rifkin R, Wolf J, Estevam J, Mulligan G, Shi H, Webb IJ, Rajkumar SV. Randomized, multicenter, phase 2 study (EVOLUTION) of combinations of bortezomib, dexamethasone, cyclophosphamide, and lenalidomide in previously untreated multiple myeloma. *Blood.* 2012 May 10;119(19):4375-82.

29. Kumar SK, Lacy MQ, Hayman SR, Stewart K, Buadi FK, Allred J, Laumann K, Greipp PR, Lust JA, Gertz MA, Zeldenrust SR, Bergsagel PL, Reeder CB, Witzig TE, Fonseca R, Russell SJ, Mikhael JR, Dingli D, Rajkumar SV, Dispenzieri A. Lenalidomide, cyclophosphamide and dexamethasone (CRd) for newly diagnosed multiple myeloma: results from a phase 2 trial. *Am J Hematol.* 2011 Aug;86(8):640-5.

30. Lee JH, Lee JH, Kim DY, Kim SD, Choi Y, Kang YA, Seol M, Lee KH. Two cycles of the PS-341/bortezomib, adriamycin, and dexamethasone combination followed by autologous hematopoietic cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2012 Jun;88(6):478-84.

31. Lokhorst HM, van der Holt B, Zweegman S, Vellenga E, Croockewit S, van Oers MH, von dem Borne P, Wijermans P, Schaafsma R, de Weerd O, Wittebol S, Delforge M, Berenschot H, Bos GM, Jie KS, Sinnige H, van Marwijk-Kooy M, Joosten P, Minnema MC, van Ammerlaan R, Sonneveld P; Dutch-Belgian Hemato-Oncology Group (HOVON). A randomized phase 3 study on the effect of thalidomide combined with adriamycin, dexamethasone, and high-dose melphalan, followed by thalidomide maintenance in patients with multiple myeloma. *Blood.* 2010 Feb 11;115(6):1113-20.

32. Lü S, Wang J, Xu X, Ni X, Huang C, Qiu H, Hu X, Yang J. Bortezomib in combination with epirubicin, dexamethasone and thalidomide is a highly effective regimen in the treatment of multiple myeloma: a single-center experience. *Int J Hematol.* 2009 Jan;89(1):34-8.

33. Martino M, Console G, Callea V, Stelitano C, Massara E, Irrera G, Messina G, Morabito F, Iacopino P. Low tolerance and high toxicity of thalidomide as maintenance therapy after double autologous stem cell transplant in multiple myeloma patients. *Eur J Haematol.* 2007 Jan;78(1):35-40.
34. Mateos MV, Oriol A, Martínez-López J, Gutiérrez N, Teruel AI, de Paz R, García-Laraña J, Bengoechea E, Martín A, Mediavilla JD, Palomera L, de Arriba F, González Y, Hernández JM, Sureda A, Bello JL, Bargay J, Peñalver FJ, Ribera JM, Martín-Mateos ML, García-Sanz R, Cibeira MT, 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 Oct;11(10):934-41.
35. Moreau P, Avet-Loiseau H, Facon T, Attal M, Tiab M, Hulin C, Doyen C, Garderet L, Randriamalala E, Araujo C, Lepeu G, Marit G, Caillot D, Escoffre M, Lioure B, Benboubker L, Pégourié B, Kolb B, Stoppa AM, Fuzibet JG, Decaux O, Dib M, et al. Bortezomib plus dexamethasone versus reduced-dose bortezomib, thalidomide plus dexamethasone as induction treatment before autologous stem cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma. *Blood.* 2011 Nov 24;118(22):5752-8.
36. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Johnson PR, Rudin C, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Russell NH, Jackson GH, Child JA; National Cancer Research Institute Haematological Oncology Clinical Studies Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone as induction therapy for newly diagnosed multiple myeloma patients destined for autologous stem-cell transplantation: MRC Myeloma IX randomized trial results. *Haematologica.* 2012 Mar;97(3):442-50.
37. Morgan GJ, Davies FE, Gregory WM, Russell NH, Bell SE, Szubert AJ, Navarro Coy N, Cook G, Feyler S, Byrne JL, Roddie H, Rudin C, Drayson MT, Owen RG, Ross FM, Jackson GH, Child JA; NCRI Haematological Oncology Study Group. Cyclophosphamide, thalidomide, and dexamethasone (CTD) as initial therapy for patients with multiple myeloma unsuitable for autologous transplantation. *Blood.* 2011 Aug 4;118(5):1231-8.
38. Palumbo A, Davies F, Kropff M, Bladé J, Delforge M, Leal da Costa F, Garcia Sanz R, Schey S, Facon T, Morgan G, Moreau P. Consensus guidelines for the optimal management of adverse events in newly diagnosed, transplant-ineligible

patients receiving melphalan and prednisone in combination with thalidomide (MPT) for the treatment of multiple myeloma. *Ann Hematol.* 2010 Aug;89(8):803-11.

39. Palumbo A, Bringhen S, Caravita T, Merla E, Capparella V, Callea V, Cangioli C, Grasso M, Rossini F, Galli M, Catalano L, Zamagni E, Petrucci MT, De Stefano V, Ceccarelli M, Ambrosini MT, Avonto I, Falco P, Ciccone G, Liberati AM, Musto P, Boccadoro M; 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 Mar 11;367(9513):825-31.

40. Palumbo A, Falco P, Falcone A, Benevolo G, Canepa L, Gay F, Larocca A, Magarotto V, Gozzetti A, Luraschi A, Morabito F, Nozza A, Knight RD, Zeldis JB, Boccadoro M, Petrucci MT. Melphalan, prednisone, and lenalidomide for newly diagnosed myeloma: kinetics of neutropenia and thrombocytopenia and time-to-event results. *Clin Lymphoma Myeloma.* 2009 Apr;9(2):145-50.

41. Palumbo A, Hajek R, Delforge M, Kropff M, Petrucci MT, Catalano J, Gisslinger H, Wiktor-Jędrzejczak W, Zodelava M, Weisel K, Cascavilla N, Iosava G, Cavo M, Kloczko J, Bladé J, Beksac M, Spicka I, Plesner T, Radke J, Langer C, Ben Yehuda D, Corso A, et al. Continuous lenalidomide treatment for newly diagnosed multiple myeloma. *N Engl J Med.* 2012 May 10;366(19):1759-69.

42. Palumbo A, Bringhen S, Liberati AM, Caravita T, Falcone A, Callea V, Montanaro M, Ria R, Capaldi A, Zambello R, Benevolo G, Derudas D, Dore F, Cavallo F, Gay F, Falco P, Ciccone G, Musto P, Cavo M, Boccadoro M. Oral melphalan, prednisone, and thalidomide in elderly patients with multiple myeloma: updated results of a randomized controlled trial. *Blood.* 2008 Oct 15;112(8):3107-14.

43. Quach H, Horvath N, Cannell P, Mikhael JR, Butcher BE, Prince HM. Safety and efficacy results from an international expanded access programme to bortezomib for patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: a subset analysis of the Australian and New Zealand data of 111 patients. *Intern Med J.* 2009 May;39(5):290-5.

44. Rajkumar SV, Jacobus S, Callander NS, Fonseca R, Vesole DH, Williams ME, Abonour R, Siegel DS, Katz M, Greipp PR; Eastern Cooperative Oncology Group. Lenalidomide plus high-dose dexamethasone versus lenalidomide plus low-dose dexamethasone as initial therapy for newly diagnosed multiple myeloma: an open-label randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):29-37.

45. Richardson PG, Weller E, Lonial S, Jakubowiak AJ, Jagannath S, Raje NS, Avigan DE, Xie W, Ghobrial IM, Schlossman RL, Mazumder A, Munshi NC, Vesole DH, Joyce R, Kaufman JL, Doss D, Warren DL, Lunde LE, Kaster S, Delaney C, Hideshima T, Mitsiades CS, et al. Lenalidomide, bortezomib, and dexamethasone combination therapy in patients with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood*. 2010 Aug 5;116(5):679-86.
46. Rosiñol L, Oriol A, Teruel AI, Hernández D, López-Jiménez J, de la Rubia J, Granell M, Besalduch J, Palomera L, González Y, Etxebeste MA, Díaz-Mediavilla J, Hernández MT, de Arriba F, Gutiérrez NC, Martín-Ramos ML, Cibeira MT, Mateos MV, Martínez J, Alegre A, Lahuerta JJ, San Miguel J, et al. Superiority of bortezomib, thalidomide, and dexamethasone (VTD) as induction pretransplantation therapy in multiple myeloma: a randomized phase 3 PETHEMA/GEM study. *Blood*. 2012 Aug 23;120(8):1589-96.
47. Roussel M, Moreau P, Huynh A, Mary JY, Danho C, Caillot D, Hulin C, Fruchart C, Marit G, Pégourié B, Lenain P, Araujo C, Kolb B, Randriamalala E, Royer B, Stoppa AM, Dib M, Dorvaux V, Garderet L, Mathiot C, Avet-Loiseau H, Harousseau JL, et al. Bortezomib and high-dose melphalan as conditioning regimen before autologous stem cell transplantation in patients with de novo multiple myeloma: a phase 2 study of the Intergroupe Francophone du Myelome (IFM). *Blood*. 2010 Jan 7;115(1):32-7.
48. San Miguel JF, Schlag R, Khuageva NK, Dimopoulos MA, Shpilberg O, Kroppf M, Spicka I, Petrucci MT, Palumbo A, SamoiloVA OS, Dmoszynska A, Abdulkadyrov KM, Delforge M, Jiang B, Mateos MV, Anderson KC, Esseltine DL, Liu K, Deraedt W, Cakana A, van de Velde H, Richardson PG. Persistent overall survival benefit and no increased risk of second malignancies with bortezomib-melphalan-prednisone versus melphalan-prednisone in patients with previously untreated multiple myeloma. *J Clin Oncol*. 2013 Feb 1;31(4):448-55.
49. Sharma A, Lokeshwar N, Raina V, Mohanti BK, Kumar R. Melphalan and dexamethasone for patients with multiple myeloma who are not candidates for autologous stem cell transplantation. *Natl Med J India*. 2007 May-Jun;20(3):121-4.
50. Shustik C, Belch A, Robinson S, Rubin SH, Dolan SP, Kovacs MJ, Grewal KS, Walde D, Barr R, Wilson J, Gill K, Vickars L, Rudinkas L, Sicheri DA, Wilson K, Djurfeldt M, Shepherd LE, Ding K, Meyer RM. A randomised comparison of melphalan with prednisone or dexamethasone as induction therapy and dexamethasone or observation as maintenance therapy in multiple myeloma: NCIC CTG MY.7. *Br J Haematol*. 2007 Jan;136(2):203-11.

51. Sonneveld P, Schmidt-Wolf IG, van der Holt B, El Jarari L, Bertsch U, Salwender H, Zweegman S, Vellenga E, Broyl A, Blau IW, Weisel KC, Wittebol S, Bos GM, Stevens-Kroef M, Scheid C, Pfreundschuh M, Hose D, Jauch A, van der Velde H, Raymakers R, Schaafsma MR, Kersten MJ, et al. Bortezomib induction and maintenance treatment in patients with newly diagnosed multiple myeloma: results of the randomized phase III HOVON-65/ GMMG-HD4 trial. *J Clin Oncol*. 2012 Aug 20;30(24):2946-55.
52. Sonneveld P, Goldschmidt H, Rosiñol L, Bladé J, Lahuerta JJ, Cavo M, Tacchetti P, Zamagni E, Attal M, Lokhorst HM, Desai A, Cakana A, Liu K, van de Velde H, Esseltine DL, Moreau P. Bortezomib-Based Versus Nonbortezomib-Based Induction Treatment Before Autologous Stem-Cell Transplantation in Patients With Previously Untreated Multiple Myeloma: A Meta-Analysis of Phase III Randomized, Controlled Trials. *J Clin Oncol*. 2013 Sep 10;31(26):3279-3287.
53. Sonneveld P, Verelst SG, Lewis P, Gray-Schopfer V, Hutchings A, Nixon A, Petrucci MT. Review of health-related quality of life data in multiple myeloma patients treated with novel agents. *Leukemia*. 2013 Jun 20.
54. Sopena M, Clavero EM, Villa P, Martínez-López J. Efficacy and safety of reduced-intensity induction therapy with a bortezomib-based regimen in elderly patients with multiple myeloma. *Ther Adv Hematol*. 2012 Jun;3(3):147-54.
55. Spencer A, Prince HM, Roberts AW, Prosser IW, Bradstock KF, Coyle L, Gill DS, Horvath N, Reynolds J, Kennedy N. Consolidation therapy with low-dose thalidomide and prednisolone prolongs the survival of multiple myeloma patients undergoing a single autologous stem-cell transplantation procedure. *J Clin Oncol*. 2009 Apr 10;27(11):1788-93.
56. Spicka I, Mateos MV, Redman K, Dimopoulos MA, Richardson PG. An overview of the VISTA trial: newly diagnosed, untreated patients with multiple myeloma ineligible for stem cell transplantation. *Immunotherapy*. 2011 Sep;3(9):1033-40.
57. Waage A, Gimsing P, Fayers P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, Carlson K, Dahl IM, Forsberg K, Gulbrandsen N, Haukås E, Hjertner O, Hjorth M, Karlsson T, Knudsen LM, Nielsen JL, Linder O, Mellqvist UH, Nesthus I, Rolke J, Strandberg M, Sørbø JH, et al. Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood*. 2010 Sep 2;116(9):1405-12.

58. Wang A, Duan Q, Liu X, Ding K, Han Y, Zhu W, Cai X, Wu J, Sun Z.(Bortezomib plus lenalidomide/thalidomide)- vs. (bortezomib or lenalidomide/thalidomide)-containing regimens as induction therapy in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.*Ann Hematol.* 2012 Nov;91(11):1779-84.
59. Wang L, Ran X, Wang B, Sheng Z, Liu L.Noel agents-based regimens as induction treatment prior to autologous stem-cell transplantation in newly diagnosed multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.*Hematol Oncol.* 2012 Jun;30(2):57-61.
60. Wang M, Giralt S, Delasalle K, Handy B, Alexanian R.Bortezomib in combination with thalidomide-dexamethasone for previously untreated multiple myeloma. *Hematology.* 2007 Jun;12(3):235-9.
61. Wijermans P, Schaafsma M, Termorshuizen F, Ammerlaan R, Wittebol S, Sinnige H, Zweegman S, van Marwijk Kooy M, van der Griend R, Lokhorst H, Sonneveld P; Dutch-Belgium Cooperative Group HOVON.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 Jul 1;28(19):3160-6.
62. Yang B, Yu RL, Chi XH, Lu XC.Lenalidomide treatment for multiple myeloma: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*PLoS One.* 2013 May 14;8(5):e64354. doi: 10.1371/journal.pone.0064354. Print 2013.
63. Ye X, Huang J, Pan Q, Li W.Maintenance therapy with immunomodulatory drugs after autologous stem cell transplantation in patients with multiple myeloma: a meta-analysis of randomized controlled trials.*PLoS One.* 2013 Aug 19;8(8):e72635.
64. Zeng Z, Lin J, Chen J.Bortezomib for patients with previously untreated multiple myeloma: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.*Ann Hematol.* 2013 Jul;92(7):935-43.

Lisa 8. Kokkuvõte elukvaliteeti käsitletud uuringutest

Uuringu ülesehitus	Elukvaliteedi instrument	Tähtsamad tulemused	
Talidomiidi uuringud			
HOVON49 (Verelst 2011)	Prospektiivne elukvaliteedi uuring. MP (n = 168) vs. MPT koos talidomiidi säilitusraviga (n = 165) üle 65 a esmadiagnostitud müeloomiga patsientidel	QLQ-C30, QLQ-MY24	Füüsiline funktsioon ja kõhukinnisus paranesid MP rühmas. Talidomiidi säilitusraviga oli paresteesiat sagedamini MPT rühmas. Samas paranes valu, unetuse, söögiisu kadumise ja QLQ-MY24 skoor. QLQ-C30 emotsionaalse funktsiooni ja tulevikuperspektiivi skaalal oli parem tulemus alates ravi algusest MPTga.
Waage 2010 Gulbrandsen 2009	III faasi topeltpime platseebokontrolliga uuring varem ravi mitetsaanud eakatel patsientidel. MPT (n = 182) vs. MP (n = 175)	QLQ-C30	Elukvaliteedi tulemused paranesid võrdselt mõlemas rühmas. MPT rühmas sagenes kõhukinnisus.
Hjorth 2012	Avatud III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline uuring. TD (n = 67) vs. VD (n = 64) melfalaanile refraktaarsetel patsientidel	QLQ-C30	Füüsilises funktsioonis, valus ja GHS/QoL-is ei leitud erinevusi. VD rühmas oli sagedamini väsimust ja unehäireid.
Bortesomiibi uuringud			
APEX (Lee 2005, Lee 2008)	Prospektiivne, avatud, randomiseeritud III faasi uuring korduva müeloomiga patsientidel. Bortesomiib (n = 296) vs. deksametasoon (n = 302)	QLQ-C30, FACT-Ntx	Bortesomiibi seostati parema elukvaliteediga kui deksametasooni. Bortesomiibiga ravitud patsiendid saavutasid paremad skoorid füüsilises tervises, emotsionaalses ja kognitiivses funktsioonis, madalamad düspnoe ja unesümptomite skoorid.
SUMMIT (Dubois 2006, Viala 2007, Dubois 2004, Lee 2005)	Avatud, mitmekeskuseline II faasi uuring bortesomiibiga refraktaarse müeloomiga patsientidel (n = 202)	QLQ-C30, QLQ-MY24, FACIT-Fatigue, FACT-Ntx	Ravivastuse rühmades esinesid märgatavad erinevused, elukvaliteet paranes CR ja PR saavutanud rühmades.

	Uuringu ülesehitus	Elukvaliteedi instrument	Tähtsamad tulemused	
	VISTA (Delforge 2012, Dhawan 2009, Dhawan 2009)	Randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline III faasi uuring esmadiagnoositud müeloomiga patsientidel. VMP (n = 344) vs. MP (n = 338)	QLQ-C30	Kliiniliselt oluline elukvaliteedi halvenemine ravi alguses, millele järgnes VMP rühmas elukvaliteedi paranemine kõikides alaskaalades.
	UPFRONT (Niesvizky 2011, 2011, 2010, 2010)	Randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline IIIb faasi uuring esmadiagnoositud müeloomiga patsientidel. Bortesomiib vs. deksametasoon, talidomiid, VMP.	QLQ-C30	Ei esinenud erinevust ravirühmade vahel.
Lenalidomiidi uuringud				
	MM-015 (Dimopoulos 2011, 2011, 2011, Dimopoulos 2013)	Mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime III faasi platseebokontrolliga uuring üle 65 a esmadiagnoositud müeloomiga patsientidel. MPR-R (n = 152) vs. MPR (n = 153) vs. MP (n = 154)	QLQ-C30, QLQ-MY20	MPR-Ri rühmas oli elukvaliteet parem kui MP rühmas. Võrreldes MP rühmaga saavutas MPR-Ri rühmas kuuel eelvalitud alaskaalal MIDI suurem osakaal.
	MM-018 (Alegre 2012, Alegre 2010, Yong 2010)	Mitmekeskuseline, avatud, võrdlusgrupita III faasi uuring korduva ja refraktaarse müeloomiga patsientidel (n = 587). Lenalidomiid ja kõrgdoosis deksametasoon.	QLQ-C30, QLQ-MY20	Elukvaliteet oli sõltuvuses ravivastusest järgmistel alaskaaladel: rolli funktsioneerimine, sotsiaalne ja emotsionaalne funktsioneerimine ja valuskoorid.

Allikas: [51]

Lisa 9. Stsenaariumide kulude arvutamine

Stsenaarium „2012. a EHK loetelu“

ASCTks SOBIVAD PATSIENDID

	Teenuse kood	Kuuri hind €	Kuuri- de arv	Kuuride hind €	Patsien- tide arv	Kulu kokku €
Induktsioon	317R	1 130	4	4 520	20	90 400
Retsidiiv	317R	1 130	4	4 520	20	90 400
						180 800
Esmane induktsioon						90 400
Retsidiiv						90 400

ASCTks MITTESOBIVAD PATSIENDID

	Teenuse kood	Kuuri hind €	Kuuri- de arv	Kuuride hind €	Patsien- tide arv	Kulu kokku €
Induktsioon	317R	1130	8	9 040	40	361 600
Retsidiiv	317R	1 130	6	6 780	40	271 200
	317R (talidomiid)	1 130	12	13 560	16	216 960
						849 760
Esmane induktsioon						361 600
Retsidiiv						488 160
KOKKU						1 030 560
Esmane induktsioon						452 000
Retsidiiv						578 560

Stsenaarium „Kõigile esmavalikuna bortesomiib“

ASCTks SOBIVAD PATSIENDID

	Raviskeem	Kuuri hind €	Kuuride arv	Kuuride hind €	Patsientide arv	Kulu kokku €	
Induktsioon	VCD	5 050	4	20 200	20	404 000	
Retsidiiv	VCD	5 050	4	20 200	5	101 000	
	Lenalidomiid ja deksametasoon	5 790	4	23 160	7	0	
	MPT	280	6	1 680	8	13 440	
Säilitusravi	Bortesomiib	2 290	12	27 480	3	82 440	
						600 880	
						Esmane induktsioon	404 000
						Retsidiiv	196 880

ASCTks MITTESOBIVAD PATSIENDID

	Raviskeem	Kuuri hind €	Kuuride arv	Kuuride hind €	Patsientide arv	Kulu kokku €	
Induktsioon	VMP	5 010	8	40 080	30	1 202 400	
Retsidiiv	VMP	5 010	6	30 060	6	180 360	
	MPT	280	6	1 680	12	20 160	
	Talidomiid	140	12	1 680	12	20 160	
Induktsioon	MPT	280	6	1 680	10	16 800	
Retsidiiv	VMP	5 010	6	30 060	10	300 600	
	Talidomiid	140	12	1 680	4	6 720	
						1 747 200	
						Esmane induktsioon	1 219 200
						Retsidiiv	528 000
						KOKKU	2 348 080
						Esmane induktsioon	1 623 200
						Retsidiiv	724 880

Stsenaarium „Optimaalseim bortesomiibi manustamine“

ASCTks SOBIVAD PATSIENDID („Bortesomiib kõigile“)

	Raviskeem	Kuuri hind €	Kuuri- de arv	Kuuride hind €	Patsientide arv	Kulu kokku €
Induktsioon	VCD	5 050	4	20 200	20	404 000
Retsidiiv	VCD	5 050	4	20 200	5	101 000
	Lenalidomiid ja deksametasoon	5 790	4	23 160	7	0
	MPT	280	6	1 680	8	13 440
Säilitusravi	Bortesomiib	2 290	12	27 480	3	82 440
						600 880
Esmane induktsioon						404 000
Retsidiiv						196 880

ASCTks MITTESOBIVAD PATSIENDID („Kõigile MPT“)

	Raviskeemide hinnad	Kuuri hind €	Kuuri- de arv	Kuuride hind €	Patsientide arv	Kulu kokku €
Induktsioon	MPT	280	8	2 240	40	89 600
Retsidiiv	VMP	5 010	6	30 060	40	1 202 400
	Talidomiid	140	12	1 680	16	26 880
						1 318 880
Esmane induktsioon						89 600
Retsidiiv						1 229 280
KOKKU						1 919 760
Esmane induktsioon						493 600
Retsidiiv (sh säilitusravi)						1 426 160

Effectiveness and costs of treatment strategies in patients with multiple myeloma

Summary

Objectives: To compare the costs and clinical effectiveness of multiple myeloma treatment strategies (current formal care vs new treatments – bortezomib, thalidomide and lenalidomide) and to evaluate budget impact of the new treatment strategies to Estonian Health Insurance Fund.

Methods: A literature search on the effectiveness, safety and cost-effectiveness of the medicines was conducted in June and August 2013 based on the PubMed and Cochrane Database of Systematic Reviews databases. Studies were selected using predefined selection criteria. For effectiveness and safety, 64 articles met the inclusion criteria. Of these, 8 meta-analyses which gave the most valuable information for answering research questions were included in the report. For cost-effectiveness, 2 studies met the criteria and were discussed in the report.

To assess the current costs of multiple myeloma treatments, the data of costs and turnover were obtained from the State Agency of Medicines. The incidence of new multiple myeloma cases was received from the Estonian Cancer Registry.

Results: The literature review shows that in patients eligible for autologous stem cell transplantation (ASCT), the VAD treatment scheme is less effective than new treatment schemes (including bortezomib and thalidomide). The median progression-free survival with the VAD scheme was 25–30 months and with new schemes, 26–38 months. ASCT ineligible patients currently used the MP and MPT schemes and had progression-free survival of 9–18.5 months and 13–27.5 months respectively. The new VMP scheme had progression-free survival of 24 months. Among maintenance treatment schemes, thalidomide was compared with lenalidomide and observation (no schemes used). Thalidomide had an overall survival gain of 8–27% and lenalidomide 8% compared to observation. The cost-effectiveness results in the sources showed that the VMP scheme (compared to MP, MPT and MPR-R) and MPT (compared to MP, VMP and CTDa) were the most cost-effective. Incremental cost per QALY in VMP was €44,262 and for MPT, €10,583 in comparison with the MP scheme.

When analysing the budget impact to Estonian Health Insurance Fund, schemes using bortezomib in all patients as the first line treatment would create a €2.3 million additional cost. If bortezomib schemes were given to all ASCT eligible patients as the first line and to ASCT ineligible patients as the second line treatment after the MPT scheme, additional costs were €1.9 million for the whole patient cohort. The cost-effectiveness of myeloma treatment strategies was assessed in a simplified way – ICER was calculated per progression-free life-year. ICER per one progression-free life-year was €107,993 if all patients were given schemes using bortezomib, and €72,885 if bortezomib schemes were given to all ASCT eligible patients as the first line and as the second line to ASCT ineligible patients.

Conclusions: New myeloma treatments are more effective than the current treatment with old schemes, but also create additional costs. However, based on evidence from literature, new medicines (bortezomib) should be added to first and second line treatment of multiple myeloma.

Reference: Männik A, Lutsar K, Kaare A, Kasak K, Kiivet R-A. Müeloomtõve ravistrateegiate efektiivsus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu instituut; 2013.

