

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Daratumumabi kombinatsioon bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga induktsioon- ja konsolideerimisfaasis hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine.
<b>Taotluse number</b>	1424
<b>Kuupäev</b>	Mai 2020

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti hematoloogide Selts taotleb raviskeemi daratumumab+bortesomiib+talidomiid kasutamise laiendamist hulgemüeloomi patsientide tüvirakkude siirdamise induktsiooni ja konsolideerimisfaasi raviskeemi. Hetkel on daratumumab Eestis kasutusel vaid kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga palliatiivses ravis patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ja immunomodulaatoril põhineva raviskeemiga.

Müügiloa kohaselt on daratumumab näidustatud kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga esmaselt diagnoositud hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidele, kellele sobib autoloogne tüvirakkude siirdamine.

Meditsiinilise tõhususe hinnangu andmetel on Eestis praegu siirdamise näidustusega hulgemüeloomi patsientide standardne esmaliini induktsioonravi 4-6 ravikuuri VTD (bortesomiib+talidomiid+deksametasoon) või VCD (bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon) skeemid, millele järgneb autoloogsete perifeerse vere tüvirakkude kogumine ja siirdamine. Patsiendid, kes on läbinud tüvirakkude siirdamise ja konsolideeriva ravi, ei saa pärast seda mingit spetsiifilist (säilitus)ravi kuni haiguse progresseerumiseni.

NCCN<sup>1</sup> juhistes soovitatakse siirdamise näidustusega patsientidele eelistatult bortesomiib+lentalidomiid+deksametasooni (kat 1) või bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasooni (kat 2A). Teatud olukordades soovitavad raviskeemid on bortesomiib+talidomiid+deksametasoon (kat 1) ning daratumumab+bortesomiib+talidomiid+deksametasoon (kat 2A).

Euroopa ravijuhistes pole veel daratumumabi siirdamisnäidustusega patsientidele mainitud.

#### 1.2. Taotletav teenus

Siirdamisnäidustusega patsient saab kuni neli 28-päevast siirdamiselset induktsioonravi tsükli ja kaks 28-päevast siirdamisjärgset nahaaluse bortesomiibi konsolideerimistsükli (1,3 mg / m<sup>2</sup> kaks korda nädalas 1. nädalal [1. ja 4. päeval] ja 2. nädalal (iga tsükli 8. ja 11. päeval), suukaudset talidomiidi (100 mg päevas kõigis tsükletes) ja suukaudset või intravenooset deksametasooni (40 mg 1. ja 2.

induktsioonitsükli 1., 2., 8., 9., 15., 16., 22. ja 23. päeval) ja 3. ja 4. induktsioonitsükli 1. ja 2. päeval ning 20 mg 3. ja 4. induktsioonitsükli 8., 9., 15. ja 16. päeval samuti mõlema konsolideerimistsükli 1., 2., 8., 9., 15. ja 16. päeval). Daratumumabi manustatakse intravenoosselt annuses 16 mg / kg kehakaalu kohta üks kord nädalas induktsioonitsüklites 1 ja 2 ning kord 2 nädala jooksul induktsioonitsüklite 3 ja 4 ning konsolideerimise ajal.

Daratumumabi lisamise efektiivsust ja ohutust on hinnatud käimasolevas uuringus CASSIOPEIA<sup>2</sup>, mille vahekokkuvõtte andmetele jälgimisajaga 18,8 kuud tugineb käesolev taotlus.

Tegemist on randomiseeritud, avatud, 2 harulise, mitmekeskuselise uuringuga esmasdiagnoositud hulgimüeloomi patsientidel, kes olid kõrg-doosis keemiaraviks ja autoloogseks siirdamiseks sobilikud. Uuringusse kaasati 1085 osalejat, kes randomiseeriti 1:1 D-VTD ja VTD ravirühmadesse induktsioon- ja konsolidatsioonravis.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli range täielik ravivastus (sCR), mida hinnati 100 päeva pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist. See näitas, et D-VTD grupis saavutas suurem hulk patsiente 157 (29%) range täieliku ravivastuse kui VTD grupis 110 (20%), koefitsientide suhe = 1,60; 95% CI, 1,21-2,12; p=0,0010.

Teised tulemusnäitajad olid:

- progressioonivaba elulemus (PFS) esimesest randomiseerimisest
- aeg progressioonini (TTP)
- patsientide hulk, kes saavutasid täieliku ravivastuse peale autoloogset siirdamist ja konsolidatsiooni
- patsientide hulk, kellel oli konsolidatsiooni järgselt MRD negatiivne
- patsientide hulk, kellel saavutati range täielik ravivastus induktsioonraviga enne autoloogset siirdamist
- PFS2 aeg esmasest randomiseerimisest kuni järgmise progressioonini järgmise liini raviga, kui haigus progresseerus antud kliinilise uuringu ravi ajal
- üldine elulemus esimesest randomiseerimisest
- patsiendi elukvaliteet

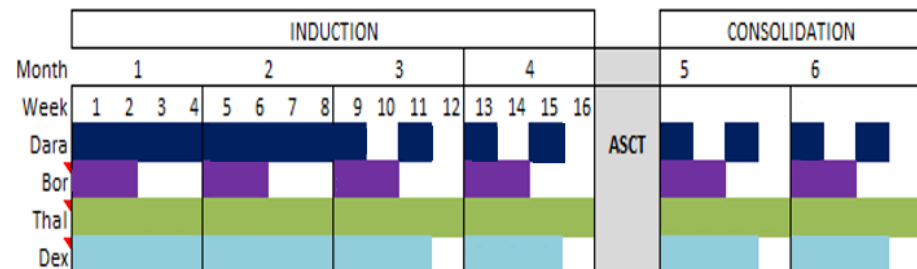
Progressioonivaba (PFS) ja üldise elulemuse (OS) mediaanini ei jõutud. PFS HR 0,47; 95% CI 0,33-0,67, p<0,0001 Uuring näitas, et progressioonivaba elulemuse tõenäosus 18 kuul oli statistiliselt oluliselt parem 93% (95% CI 90-95) D-VTD grupis võrreldes 85% (95% CI 81-88) VTD grupiga. Täielikku või paremat ravivastust esines enam D-VTD grupis 211 (39%) võrreldes VTD-ga 141 (26%), p<0,000. MRD negatiivseid patsiente pärast konsolidatsiooni oli 346 (64%) D-VTD grupis ja 236 (44%) VTD grupis, p<0,0001. Üldise elulemuse mediaanini ei jõutud, kuid 18 kuuga registreeriti 46 surma (14 vs 32, HR 0,43, 95% CI 0,23–0,80). Uuringu alusel paranes patsientide elukvaliteet (patsientide funktsionaalne staatus, sümptomid ja heaolu) mõlemas uuringu grupis. D-VTD grupi patsientidel vähenesid rohkem valud ning paranesid kognitiivne ja emotsionaalne funktsioneerimine võrreldes VTD-ga. Uuring jätkub.

### 1.3. Alternatiiv

Eestis on alternatiividena siirdamisnäidustusega patsientidele induktsioonraviks kasutusel VTD ja VCD. Tõhususe poolest on eelistatud pigem talidomiidiga skeem, kuid kõrvaltoimete või individuaalse sobimatuse tõttu kasutatakse ka tsüklofosfamiidiga skeemi. Kuna daratumumab on näidustatud talidomiidiga, siis on vähetõenäoline, et D-VTD hakkaks asendama VCD skeemi (patsientidel, kellele ei sobi talidomiid). Seega on Eesti tingimustes kohaseim alternatiiv VTD.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Induktsioon- ja konsolideeriva ravi skeem on graafiliselt kujutatud taotleja esitatud joonisel (vt. ka punkt 1.2):



Müügiloahoidja on omapoolses kulutõhususe analüüsis arvestanud praegu teenuse 238R raames kokku lepitud hinnaga ilma täiendavate allahindluste või tagasimakseteta. Ravimikulu oleks 100% doosiintensiivsuse juures järgnev:

Induktsioonravi							
Ravim	tsükliid	tsüklike arv	ravimi kogus annuses (mg)	manustamispäev tsükliis	Manustamiste arv	mg maksumus (€)	ravimi kogumaksumus
Daratumumab	1-2	2	1210,7	1, 8, 15, 22	8	XXX	XXX €
	3-4	2	1210,7	1, 15	4	XXX	XXX €
Bortesomiib	1-4	4	2,4	1, 4, 8, 11	16	7,0514	€ 276,18
Talidomiid	1-4	4	100,0	1-28	112	0,2678	€ 2 999,68
Deksametasoon	1-2	2	40,0	1, 2, 8, 9, 15, 16, 22, 23	16	0,2043	€ 130,80
	3-4	2	40,0	1, 2	4	0,2043	32,70 €
	3-4	2	20,0	8, 9, 15, 16	8	0,2043	32,70 €

**Induktsioonravi**

**kokku**

**XXX €**

**Ilma daratumumabita**

**3 472,06 €**

**konsolideeriv ravi**

Ravim	tsükliid	tsükliite arv	ravimi kogus annuses (mg)	manustamispäev tsükliis	Manustamiskordade arv	mg maksumus (€)	ravimi kogumaksumus
Daratumumab	1-2	2	1210,7	1, 15	4	XXX	XXX €
Bortesomiib	1-2	2	2,4	1, 4, 8, 11	8	7,0514	138,09 €
Talidomiid	1-2	2	100,0	1-28	56	0,2678	1 499,84 €
Deksametasoon	1-2	2	20,0	1, 2, 8, 9, 15, 16	12	0,2043	49,05 €

#### Konsolideeriv

ravi kokku

XXX €

ilma daratumumabita

1 686,98 €

Seega oleks ühe patsiendi ravi arvestuslik ravimikulu taotletava raviskeemiga 110 249 €. Ilma daratumumabita on induktsioon- ja konsolideeriva ravi maksumus 5 159 €, seega oleks daratumumabi kasutuselevõtuga kaasnev lisakulu 105 489 € ühe patsiendi kohta.

Taotleja hinnangul võiks daratumumabi kasutada aastas 17-20 patsiendi induktsioon- ja konsolideerivas ravis. Meditsiinilise tõhususe hinnangus on leitud, et neid patsiente võiks olla aastas ligikaudu 25. Seega võib daratumumabi kasutuselevõtuga kaasnev aastane lisakulu küündida 1,8 kuni 2,6 miljoni euroni.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole teised riigid daratumumabile käesolevalt taotletava näidustuse osas hinnanguid avaldanud.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid eespool kirjeldatud CASSIOPEIA uuringust (otsene võrdlus D-VTD vs VTD). Samuti võimaldab mudel kaudse võrdluse abil kõrvutada D-VTD-d ja VCD-d.

Toetudes põhiuuringu 18,8 kuu pikkusele jälgimisajale on müügiloahoidja ekstrapoleerinud matemaatiliselt (toetudes võrdlusravi skeemide osas ka teistele uuringutele) oodatavaid tulemusi 30-aastase ajahorisondini. Tulemuste ja kulude diskonteerimismääraks on mudelis võetud 3,5%. Mudel näitab daratumumabist saadava kliinilise kasu ulatuseks (QALY-de arvaks) vastavalt 13,68 koos ning 9,88 ilma daratumumabita. Üldelulemuse mediaaniks ennustab mudel daratumumabiga 17,35 aastat ning ilma 10,86 aastat. Ravimikuludeks näitab mudel daratumumabiga 89 491 € ning ilma 3 542 €. Daratumumabi kulutõhususeks leiti VTD ravi kõrval 22 129 €/QALY. Ekstrapoleerimismeetodiks valiti parima sobivuse järgi (sealhulgas AIC/BIC kriteeriumide alusel Weibulli jaotus. Mudel võimaldab kasutada ka teisi ekstrapoleerimismeetodeid, kuid kuna

alusandmed on väga lühikese perioodiga, annavad mõned ekstrapoleerimismeetodid ka kliiniliselt ebaloogilisi tulemusi (nt. log-normal, log-logistiline ja eksponentsiaalne jaotus näitasid ajahorisondile lähenedes paremaid elulemuse numbreid kui need on samavanaselises üldpopulatsioonis).

Haigekassa peab mudeli suureks nõrkuseks alusandmete lühikest jälgimisaega. Reaalselt pole uuringus jõutud ei PFS ega OS mediaanini. Alusuuringu publikatsioon näitab, et 543 patsiendi ravimine daratumumabiga lükkab 18 kuu jooksul edasi 18 surma (14 daratumumabi grupis vs 32 ilma daratumumabita) ning 43 progresseerumist (18. kuul oli progressioonivabas staadiumis 93% daratumumabiga ning 85% ilma daratumumabita ravitud patsientidest).

Kuivõrd Eestis on daratumumab kättesaadav kõigile, keda on varem bortesomiibil ja immunomodulaatoril (nt lenalidomiid) põhineva skeemiga ravitud (s.o. alates 3 ravireast), jääb õhku küsimus, kas mudelis eeldatud daratumumabi efekti ajas süvenemine ka tegelikkuses aset leiab või teeb hilisem daratumumabi ravi selle puudumisest induktsioonis ja konsolidatsioonis kaotatud progressioonivaba aja mingil määral tasa. Seega pole haigekassa hinnangul võimalik olemasolevate andmete pealt usaldusväärset pikka perspektiivi arvestavat kulutõhusust leida.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tüvirakkude siirdamisele eelneva induktsioonravi ning sellele järgneva konsolideeriva ravi pikkus on selgelt määratletud (4+2 tsükli) ning olemasolevate andmete põhjal võib igaastaseks patsientide arvuks taotletava raviskeemiga kujuneda 17-25, mis toob endaga kaasa lisakulu 1,8 kuni 2,6 miljonit eurot

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapäraseks hematoloogilise keemiaravi tingimused.

#### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Daratumumabi kombinatsioon bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga induktsioon- ja konsolideerimisfaasis hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine.	

<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Bortesomiib+talidomiid+deksametasoon või bortesomiib+tsüklofosfamiid+deksametasoon	Farmakoökoonoomiliselt on sobivam alternatiiv on bortesomiib+talidomiid+deksametasoon. Daratumumab on kõikidele patsientidele kättesaadav pärast bortesomiibi ning immunomodulaatorit (alates 3. reast) sõltumata tüvirakkude siirdamisest.
<b>Kulutõhusus</b>	Müügiloahoidja hinnangul 22 129 €/QALY; Haigekassa hinnangul pole võimalik usaldusväärset kulutõhusust leida	Uringuandmed on saadud jälgimisajaga 18 kuud; esitatud kulutõhususe mudeli ajahorisont on 30 aastat.
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 17-25 patsienti	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku uutel patsientidel 272-400	
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe patsiendi ravi lisakulu daratumumabiga oleks 105 489 €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Kohalduvad tavapäraseid hematoloogilise keemiaravi tingimused.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	1,8 – 2,6 mln eurot	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse daratumumabi lisamist hulgimüeloomi patsientide induktsioon- ja konsolideerivaks raviks, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Daratumumab parandab ravivastust, ja pikendab progressioonivaba elulemust. Ravimi pikaajaline mõju on ebakindel. Ravim on Eestis hetkel kättesaadav hilisemates ridades.	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)

<sup>2</sup> [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(19\)31240-1/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(19)31240-1/fulltext)