

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
Taotluse number	1282
Kuupäev	Juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi lisamist juba olemasolevale kombinatsioonravile bortesomiibi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri (II, III ja järgnevad raviliinid).

Müügiloo alusel on daratumumab näidustatud:

- monoteerapiana retsiveerunud ja refraktaarse hulгимüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.
- kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või bortesomiibi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

1.2. Taotletav teenus

Daratumumabi manustakse 16 mg/kg esimese 3 tsükli jooksul (tsükli pikkus 28 päeva) üks kord nädalas, seejärel 4. kuni 8. tsükli esimesel päeval ja edasi iga 3 nädala järel kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuseni. Põhiravina manustatakse bortesomiibi ja deksametasooni.

III faasi uuringu CASTOR¹, milles võrreldi daratumumabi bortesomiibile lisamise ohutust ja efektiivsust, viimati publitseeritud andmete järgi pole jõutud ITT populatsioonis (jälgimisaja mediaan 7,4 kuud) daratumumabi rühmas progressioonivaba perioodi ega üldelulemuse mediaanideni. Taotleja on haigekassale edastanud postrina avaldatud sama uuringu hilisemaid andmeid, mille järgi kujunes DVd rühma ravikestuse mediaaniks 11,1 kuud.

NCCN² soovitusel kuulub skeem daratumumab+bortesomiib+deksametasoon (kat 1) eelistatud ravirežiimide hulka eelnevalt ravitud hulгимüeloomi ravis.

ESMO ravijuhised³, mida on uuendatud jaanuaris 2017, annab ravisoovituse retsiveerunud müeloomiga patsientide raviks 3 tasandil:

Esimene retsidiiv pärast immunomoduleerivat ravimit:

- Kaksikravi (karfilsomiib+deksametasoon või bortesomiib+deksametasoon)

- Bortesomiibiga kolmikravi (daratumumab+bortesomiib+deksametasoon või panobinostat+bortesomiib+deksametasoon või elotuzumab+bortesomiib+ deksametasoon või tsüklofosfamiid+ bortesomiib+ deksametasoon)

Esimene retsidiiv pärast bortesomiibi raviskeemi:

- Lenalidomiid+deksamedasoon
- Lenalidomiidiga kolmikravi (daratumumab+lenalidomiid+deksamedasoon või karfilsomiib+lenalidomiid+deksamedasoon või icksazomib+lenalidomiid+ deksamedasoon või elotuzumab+lenalidomiid+deksamedasoon)

Teine või järgnev retsidiiv:

- Pomalidomiid+deksametasoon+(tsüklofosfamiid või ixazomib või bortesomiib või daratumumab või elotuzumab)
- Daratumumab üksi või kombinatsioonis
- Kliiniline uuring

Taotlus põhineb III faasi kliinilisele uuringule CASTOR, kus müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe raviliini, randomiseeriti uuringuharudesse bortesomiib-deksametasoon ja daratumumab-bortesomiib-deksametasoon. Daratumumabi gruppi randomiseeriti 251 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 243 uuritavat, ükski uuritav ei kadunud jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 251 uuritavat, kes randomiseeriti. Kontrollgruppi randomiseeriti 247 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 237 uuritavat, ükski uuritav ei kadunud jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 247 uuritavat, kes randomiseeriti.

Mõlemas uuringugrupis oli uuritavaid eelnevalt ravitud keskmiselt 2 raviliiniga. Hetkel on Eestis bortesomiib-deksametasoon raviskeemi kasutusel müeloomihaigetel nii esmases kui ka hilisemates raviliinides.

CASTOR uuringu esmased tulemused publitseeriti keskmise 7,4 kuu jälgimisperioodi põhjal. Taotluses välja toodud põhilised ravi efektiivsustulemused põhinevad Ameerika Hematoloogide Assotsiatsiooni 2017.a Aastakongressi (ASH 2017) abstraktide andmete põhjal, mis põhinesid keskmise 19,4 kuu jälgimisperioodi tulemustel.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS). Kontrollgrupis oli PFS 7,2 kuud. Eksperimentaalses grupis jälgimisaja jooksul PFS mediaanini ei jõutud. 12 kuul olid progressioonivabad 60,7% uuritavatest eksperimentaalgrupis ja 26,9% kontrollgrupist (vahe 33,8%; HR 0,39 (95% CI 0,28-0,53; p <0,001).

Jätkuuringus oli uuritavaid jälgitud keskmiselt 19,4 kuud. PFS oli daratumumabi grupis 16,7 kuud ja kontrollgrupis 7,1 kuud; HR 0,31 (95% CI 0,24-0,39; p <0,0001). Kui analüüsiti ainult neid uuritavaid, kes olid eelnevalt saanud ühe raviliini, siis eksperimentaalgrupis 50% PFS määrani ei jõutud. Kontrollgrupis oli PFS 7,9 kuud; HR 0,19 (95% CI 0,12-0,29; p <0,0001).

Jätkuuringus esitati veel kaks efektiivsusnäitajat. Esiteks vaadeldi PFS2, kuhu arvatati ka progressioonile järgneva raviliini efektiivsus. Analüüs näitas, et nendel patsientidel kellel ravi alustati daratumumab-bortesomiib-deksametasoon kombinatsiooniga, säilis PFS eelis sõltumata järgnevast ravist, HR 0,56 (95% CI 0,40-0,78; p <0,0005). Teiseks vaadeldi minimaalset residulaaset haigust (MRD, ingl k. minimal residual disease). Daratumumabi grupis saavutati MRD negatiivsus 19%-l ja kontrollgrupis 4%-l uuritavatest, p <0,0001. MRD tasemel 10-5 saavutati eksperimentaalgrupis 12%-l ja kontrollgrupis 2%-l, p <0,0001). Kontrollgrupis vajasid uuritavad järgmist raviliini keskmiselt 9,7 kuu möödudes, seejuures keskmise määrani eksperimentaalses grupis ei jõutud. Statistiliselt HR 0,30 (95% CI 0,23-0,39; p <0,0001). Jätkuuringus hinnati veel üldist elulemust. Jälgimisaja 19,4 kuu jooksul ei ületanud surmlõpped ei

daratumumabi ega kontrollgrupis 50% määra, mis näitab, et uuritavaid on vaja jälgida pikemalt. Daratumumabi grupis suri 59 uuritavat 251-st (23,5%) ja kontrollgrupis 75 uuritavat 247-st (30,4%). Kui analüüsiti 24 kuu üldist elumust uuritavatel, kes olid saanud eelnevalt vaid ühe raviliini, siis eksperimentaalses grupis oli üldine elulemus oluliselt parem (82%) kontrollgrupi uuritavate elumusest (65%). Vahe 17%, HR 0,46 (95% CI 0,24-0,89).

Daratumumabi grupis oli statistiliselt oluliselt parem üldine ravivastus, mis saavutati 84% -l uuritavatest. Kontrollgrupis saavutati üldine ravivastus 63%-l uuritavatest, $p < 0,0001$.

Ravi katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu sarnasel määral - 10%-l eksperimentaalses grupis ja 9%-l kontrollgrupis. Olulisemad kõrvaltoimed esinesid vastavalt daratumumabi grupis ja kontrollgrupis vastavalt – trombotsütopeenia (46% vs 33%), aneemia (15% vs 16%) ja neutropeenia (14% vs 5%).

1.3. Alternatiiv

Eesti Haigekassa poolt on rahastatud autoloogse siirdamise näidustusega patsientidele esmavalikuna talidomiidil baseeruvad raviskeemid (MPT-T, Thal-Dex) ja bortesomiibil baseeruvad raviskeemid, millele võib järgneda lenalidomiid. Siirdamise näidustusega patsientidele on Eestis kättesaadavad skeemid pomalidomiid + deksametasoon patsientidele, keda on eelnevalt ravitud talidomiidi (siirdamise näidustusega pts-d), bortesomiibi ning lenalidomiidiga ning panobinostaat+bortesomiib+ deksametasoon patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt 2 erinevat raviskeemi.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja on kinnitanud daratumumabi (Darzalex) hulгимүүgi ostuhinnaks:

Darzalex 20mg/ml inf. lahuse kontsentratsioon 5ml – █████ EUR (hind raviasutusele █████ €)

Darzalex 20mg/ml inf. lahuse kontsentratsioon 20ml – █████ EUR (hind raviasutusele █████ €)

Ühe infusiooni maksumus 75 kg patsiendile (1200 mg) █████ €

Keskmiselt manustati uuringus ühele patsiendile daratumumabi 11 kuu jooksul (12 28-päevast tsükli) 20 infusiooni, mis annab keskmise patsiendi ravi lisakuluks █████ €

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

PCODR⁴ ei pidanud daratumumabi lisamist ei lenalidomiidile ega bortesomiibile kulutõhusaks. Põhjuseks nimetati hinnangus daratumumabi kallist hinda ning mudeli ebakindlust ebaküpsete alusandmete põhjal.

TLV⁵ hindas QALY maksumust liiga kõrgeks. Müügiloahoidja koostatud mudelit peeti ebarealseks peamiselt eeldatava elulemuse tõttu väljaspool alusuuringute jälgimisaega.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja (MLH) esindaja on haigekassale esitanud eespool viidatud uuringu andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina bortesomiib+deksametasooni. 20 aastase ajahorisondiga on mudelis leitud daratumumabi lisamisest bortesomiibile lisanduvaks kasuks 4,86 eluaastat (3,38 QALY) ning esialgseks vastavaks täiendkulu tõhususe määraks **52 253 €/QALY**. Suurim puudus mudeli juures on alusandmete ebaküpsus – üldelulemuse mediaani pole uuringugrupis saavutatud ning ka

progressioonivaba elulemuse andmed on piiratud. Samas on uuringu disain (võrdlusrühmad) Eesti oludesse sobiv.

MLH on analüüsinud erinevaid ekstrapoleerimismeetodeid ja teinud tundlikkusanalüüsi. Kuna määramatus üldelulemuse andmetes kätkeb endas suurt ebakindlust, annavad erinevad ekstrapoleerimismeetodid erinevaid tulemusi (ICER QALY kuni 62 015 €).

Kuna puuduvad olulised alusandmed (üldelulemuse mediaan), ei ole hetkel võimalik teha lihtsustatud analüüsi.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks esimesel neljal aastal vastavalt 52-93 patsienti. Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient saab 20 annust daratumumabi, kujuneb oletatavaks eelarvemõjaks [redacted] 6,8 – 12,2 miljonit € aastas. Esimesel aastal oleks lisakulu tõenäoliselt väiksem, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile kohe aasta alguses. Tõenäoliselt ei vähendaks daratumumabi kasutuselevõtt teiste hulгимüeloomi ravis kasutatavate ravimite kasutust.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Uue teenuse loomisel patsiendile kulusid ei teki

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär-ja liigkasutamine pole tõenäoline..

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kaasajastamisel tuleb selgelt määratleda raviskeemi positsioon olemasolevate võimaluste taustal.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Olemas	Bortesomiib+deksametasoon on Pomalidomiid+deksametasoon;

		lenalidomiid+deksametasoon; Panobinostaat+bortesomiib+deksametasoon
Kulutõhusus	Võimalik kulutõhusus võib jääda MLH hinnangul jääda vahemikku 52 253 - 62 015 €/QALY.	Kulutõhusus on ebakindel, kuna määramatus üldelulemuse andmetes kätkeb endas suurt ebakindlust. Uuringutulemused on ebaküpsed.
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 52 lisanduks igal aastal.	
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	jah	kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastaskokku	6,8 – 12,2 miljonit € aastas.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi lisamist juba olemasolevale kombinatsioonravile bortesomiibi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri (II, III ja järgnevad raviliinid). Alusuuringu andmed on ebaküpsed ning seetõttu kulutõhusus ning saadava kliinilise kasu ulatus väga ebakindel.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1606038#t=article>
- ² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
- ³ <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>
- ⁴ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_fn_rec.pdf
- ⁵ https://www.tlv.se/download/18.6140e4416020e776c3c344b/1512978618014/beslutsunderlag_darzalex.pdf