

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
Taotluse number	1283
Kuupäev	Juuni 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

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

Müügiloa alusel on daratumumab näidustatud:

- monoterapiana retsiveerunud ja refraktaarse hulgimüeloomi 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 hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

1.2. Taotletav teenus

Daratumumabi manustakse 16 mg/kg üks kord nädalas 8 nädalat, seejärel iga 2 nädala järel 16 nädalat ja siis iga 4 nädala järel kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse tasemeni jõudmiseni. Lenalidomiidi manustatakse suukaudselt 25 mg (kreatiniini kliirens > 60 ml/min) või suukaudselt 10 mg (kreatiniini kliirens vahemikus 30 kuni 60 ml/min) iga 28-päevase tsükli 1. kuni 21. päeval ning deksametasooni manustatakse koguannuses 40 mg nädalas kuni haiguse progressioonini või mittevastuvõetava toksilisuse tasemeni jõudmiseni

III faasi uuringu POLLUX¹, milles võrreldi daratumumabi lenalidomiidile lisamise ohutust ja efektiivsust, viimati publitseeritud andmete järgi pole jõutud ITT populatsioonis (jälgimisaja mediaan 13,5 kuud) daratumumabi rühmas progressioonivaba perioodi ega üldelulemuse mediaanideni. Taotleja on haigekassale edastanud postrina avaldatud sama uuringu hilisemaid andmeid, mille järgi kujunes DRd rühma ravikestuse mediaaniks 16,8 kuud (jälgimisaeg 32,9 kuud).

NCCN² soovitusel kuulub skeem daratumumab+lenalidomiid+deksametasoon (kat 1) eelistatud ravirežiimide hulka eelnevalt ravitud hulgimüeloomi raviks.

ESMO ravijuhised³, mida on uuendatud jaanuaris 2017, annab ravisoovituse retsivedeerunud 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 ixazomib+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 POLLUX, kus müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe raviliini, randomiseeriti uuringuharudesse lenalidomiid-deksametasoon ja daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon. Daratumumabi gruppi randomiseeriti 286 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 283 uuritavat, 1 uuritav kadus jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 286 uuritavat, kes randomiseeriti. Kontrollgruppi randomiseeriti 283 uuritavat, ravi vastavalt protokollile sai 281 uuritavat, 1 uuritav kadus jälgimise käigus ja statistilisse analüüsi kaasati kõik 283 uuritavat, kes randomiseeriti.

Mõlemas uuringugrupis oli uuritavaid eelnevalt ravitud keskmiselt 1 raviliiniga. Hetkel on Eestis lenalidomiid-deksametasoon raviskeemi kasutusel müeloomihaigetel nii teises kui ka hilisemates raviliinides.

POLLUX uuringu esmased tulemused publitseeriti keskmise 13,5 kuu jälgimisperioodi põhjal. Taotluses on toodud põhilised ravi efektiivsustulemused põhinevad Ameerika Hematoloogide Assotsiatsiooni 2017.a Aastakongressi (ASH 2017) abstrakti andmete põhjal, mis põhinesid keskmise 25,4 kuu jälgimisperioodi tulemustel.

POLLUX uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS). Kontrollgrupis oli PFS 17,5 kuud. Daratumumabi grupis 25,4 kuu jälgimisaja jooksul mediaanini ei jõutud. 24 kuul olid progressioonivabad 68% uuritavatest daratumumabi grupis ja 41% kontrollgrupis (vahe 27%; HR 0,41 (95% CI 0,31-0,53; p <0,0001).

Jätkuuringus esitati veel kaks efektiivsusnäitajat. Esiteks vaadeldi PFS2, kuhu arvatati ka progressiooni tõttu järgneva raviliini efektiivsus. See näitas, et daratumumabi grupis säilib PFS eelis sõltumata järgnevast ravist. PFS2 oli 18 kuul daratumumabi grupis 84% ja kontrollgrupis 73%, HR 0,55 (95% CI 0,40-0,76; p =0,0002. Teiseks vaadeldi minimaalset residulaaset haigust (MRD, ingl k. minimal residual disease). Daratumumabi grupis saavutati MRD negatiivsus 26%-l ja kontrollgrupis 6%-l uuritavatest, p <0,0001. Kui võrreldi kahes grupis PFS2 pikkust MRD negatiivsetel uuritavatel, siis PFS2 vahet ei leitud, kuid ka kontrollgrupis oli PFS parem MRD negatiivsetel uuritavatel võrreldes MRD positiivsete uuritavatega. Seega MRD negatiivsus tagab pikema PFS-i, ehk annab suurema kliinilise kasu. Kontrollgrupis vajasis uuritavad järgmist

raviliini keskmiselt 22,7 kuu möödudes, kusjuures keskmise määrani daratumumabi grupis ei jõutud (HR 0,34; 95% CI 0,25-0,46; p <0,0001).

POLLUX uuring näitas, et daratumumabi lisamine lenalidomiid-deksametasooni kombinatsioonravile vähendas haiguse progressiooni või surmlõpet 22,5%. Daratumumabi grupis progresseerus või suri 53 uuritavat 286-st (18,5%) ja kontrollgrupis 116 uuritavat 283-st (41%) (HR 0,37; 95% CI 0,27-0,52; p <0,001. Daratumumabi grupis oli statistiliselt oluliselt parem üldine ravivastus, mis saavutati 92,9% -l (95% CI 89,2-95,6) uuritavatest. Kontrollgrupis saavutati üldine ravivastus 76,4%-l (95% CI 71,0-81,3) uuritavatest, p <0,01.

Ravi katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu võrdselt 12%-l daratumumabi grupis ja 12%-l kontrollgrupis. Olulisemad kõrvaltoimed esinesid vastavalt daratumumabi grupis ja kontrollgrupis järgnevalt – neutropeenia (54% vs 40%), aneemia (16% vs 21%), trombotsütopeenia (14% vs 16%) ja kopsupõletik (12% vs 9%). Mõlemas uurimisgrupis leiti sekundaarseid kasvajaid 6%-l uuritavatest.

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 (siiradmise 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 – [redacted] EUR (hind raviasutusele [redacted] €)

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

Ühe infusiooni maksumus 75 kg patsiendile (1200 mg) [redacted] €

Keskmiselt manustati uuringus ühele patsiendile daratumumabi 16,8 kuu jooksul (18 28-päevast tsükli) 28 infusiooni, mis annab keskmise patsiendi ravi lisakuluks [redacted] €

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

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

TLV⁵ hindas QALY maksumust liiga kõrgeks. Müügiloahoidja koostatud mudelit peeti ebareaalseks 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 lenalidomiid+deksametasooni. 20 aastase ajahorisondiga on mudelis leitud daratumumabi lisamisest lenalidomiidile lisanduvaks kasuks 3,88 eluaastat (2,87 QALY) ning

esialgseks vastavaks täiendkulu tõhususe määraks **161 664 €/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 261 906 €).

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 68-185 patsienti. Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient saab 20 annust daratumumabi, kujuneb oletatavaks eelarvemõjaks [redacted] 12,4 – 33,9 miljonit € aastas. Esimesel aastal oleks lisakulu tõenäoliselt väiksem, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile kohe aasta alguses. Tõenäoliselt ei vähendaks daratumumabi kasutuselevõtt teiste hulgimüeloomi 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 lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Olemas	Bortesomiib+deksametasoon

		Pomalidomiid+deksameta soon; lenalidomiid+deksametas oon; Panobinostaat+bortesomiib+deksametasoon
Kulutõhusus	Võimalik kulutõhusus võib MLH hinnangul jääda vahemikku 161 664 - 261 906 €/QALY.	Kulutõhusus on ebakindel, kuna määramatus üldelulemuse andmetes kätkeb endas suurt ebakindlust. Uuringutulemused on ebaküpsed.
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 68 lisanduks igal aastal.	
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	jah	kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastaskokku	12,4 – 33,9 miljonit € aastas.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi lisamist juba olemasolevale kombinatsioonravile lenalidomiidi 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. Täiendused mai 2019. a.

Taotleja ega müügiloahoidja täiendavaid andmeid esitanud ei ole. Vahepeal on langenud lenalidomiidi hind ning uueks kulutõhususeks baastsenaariumi järgi tuleb tootja esitatud mudeliga 148 347 €/ QALY.

Hulгимüeloomi raviskeemidesse on kantud daratumumabi kombinatsioon bortesomiibiga patsientidele, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ning immunomodulaatoril põhineva raviskeemiga. Seega on vajadus käesolevalt taotletava daratumumabi raviskeemi järgi mõnevõrra vähenenud.

7. Kasutatud kirjandus

¹ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1607751>

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