

**EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE ALGATAMISEKS
VAJALIKUD ANDMED**

1. Taotluse algataja	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Eesti Hematoloogide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 8, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319569 Faks: 7319667</i>
E-posti aadress	<i>ain.kaare@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Ain Kaare ain.kaare@kliinikum.ee</i>

2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Ravikuur daratumumabiga, 100 mg</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus (<i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>Tegemist on uue teenusega</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Daratumumab on näidustatud monoteeraapiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input checked="" type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu ¹ <input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine ² <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine ³ <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine ⁴ <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust ⁵ <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine ⁶ <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)

¹ Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

² Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

³ Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

⁴ Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

⁵ Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

⁶ Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

<p>2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma</p>	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooded ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)
--	--

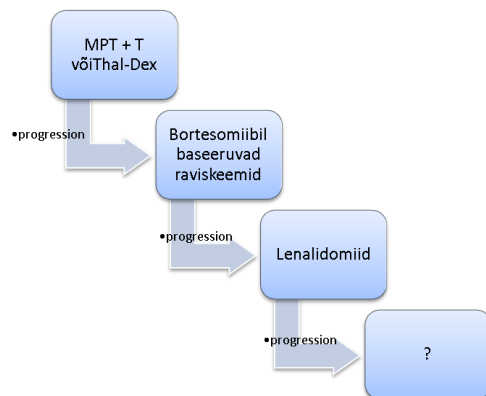
3. Tõendus põhisisus ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

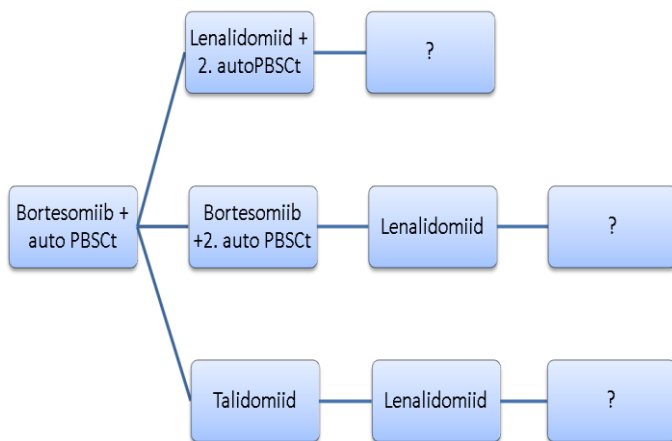
Daratumumab on näidustatud monoteerapiana retsidi veerunud ja refraktaarse hulgmüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

Viimasel kümnel aastal on proteasoomi inhibiitorite ja immunomodulaatorite kasutuselevõtuga oluliselt pikenenud hulgmüeloomi diagnoosiga patsientide elulemus. Paraku on patsientide prognoos, kelle haigus on retsidi veerunud peale proteasoomi inhibiitorite ja immunomodulaatorite kasutamist väga halb, selliste patsientide elulemuse mediaan on vaid 8 kuud.

Eesti Haigekassa poolt on rahastatud autoloogse siirdamise näidustusega patsientidele esmavalikuna talidomiidil baseeruvad raviskeemid (MPT-T, Thal-Dex), teise valikuna bortesomiibil baseeruvad raviskeemid ja kolmanda valikuna lenalidomiid.



Autoloogsesiirdamise näidustusega patsientidele on rahastatud esimese valikuna bortesomiibil baseeruvad raviskeemid ja teise/kolmanda valikuna lenalidomiid.



Eesti Haigekassa poolt ei ole rahastatud ega Eesti patsientidele seega kättesaadavad efektiivsed neljanda valiku (autoloogse siirdamise näidustusega patsiendid) või kolmanda valiku (autoloogse siirdamise näidustusega patsiendid) ravimid. Eesti Haigekassa poolt sellel näidustusel rahastatavad tsüklofosfamiid ja melfalaan on selles situatsioonis äärmiselt ebaefektiivsed ning realses kliinilises praktikas mittekasutatavad. Eesti Haigekassa ei rahasta mitte ühtegi viimastel aastatel kasutusele tulnud retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomi raviks kasutatavaid ravimeid: pomalidomiidi, karfilsomiibi, panobinostaati, elotuzumabi või käesoleva taotluse objektiks olevat daratumumabi.

Daratumumab on inimese immunoglobuliini G1kappa tüüpi monoklonaalne antikeha, mis seondub müeloomirakkude pinnal ekspresseeritava CD38-ga, kutsudes sellega esile müeloomirakkude hukkumise mitmete immuunsüsteemi poolt vahendatud mehhanismide kaudu.

Daratumumabi monoteraapia ohutust ja efektiivsust on uuritud kahes kontrollgrupita I/II faasi (GEN501) ja II faasi (SIRIUS) uuringus. nendes uuringutes saadi üldiseks ravivastuse määraks vastavalt 36% ja 29%.

Käesolev taotlus põhineb nende kahe uuringu koondatud andmetel.

3.2. teenuse tõenduspõhisus avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Jrk nr.	1
Uuringu autori(te) nimed	Saad Z. Usmani et al
Uuringu kvaliteet⁷	Koondatud tulemused kontrollgrupita I/II ja II faasi uuringust
Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus	Patsiendid progresseeruva/retsidiveerunud hulgemüeloomi diagnoosiga, kes olid ennem saanud 2-3 raviliini (k.a. proteasoomi inhibiitori ja immuunomodulaatoriga)

⁷ Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

	<i>N=148</i>
Uuritava teenuse kirjeldus	<i>Daratumumabi manustakse 16 mg/kg 1.-8. ravinädalal kord nädalas, 9.-24.ravinädalal kord üle nädala ja alates 25. ravinädalast kord nelja nädala kohta kuni haiguse progressioonini.</i>
Esmane tulemus, mida hinnati	<i>Üldine ravivastus</i>
Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	<i>Progressioonivaba elulemus, üldine elulemus</i>
Alternatiiv(id) millega võrreldi	<i>Tegemist oli kontrollgrupita uuringutega</i>
Jälgimise periood	<i>Mediaan 20,7 (0,5-27,1) kuud</i>

3.3. teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Daratumumab sai müügiloo FDA-lt novembris 2015 ja EMA-lt aprillis 2016, mistõttu pole daratumumabi kasutamine veel ravijuhistes kajastamist leidnud.

3.4. teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

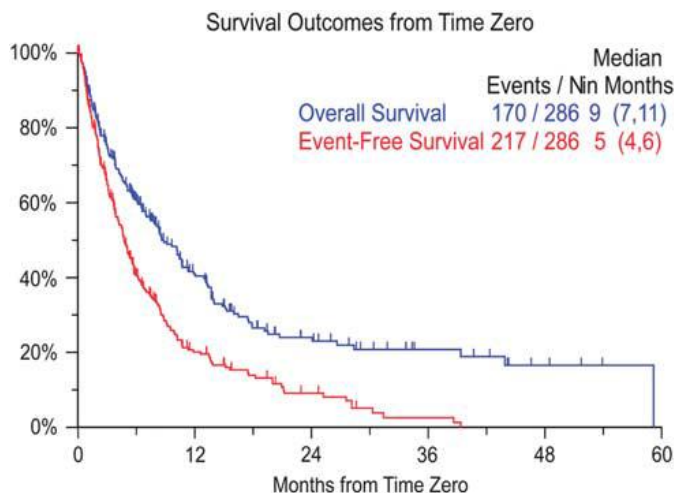
Daratumumab sai FDA müügiloo novembris 2015 ja EMA-lt aprillis 2016, millisest ajast on nad mitmetes riikides kasutusel retsidiveerunud/refraktaarse hulgemüeloomi ravis.

Eestis on daratumumabi kasutatud named patient program raames.

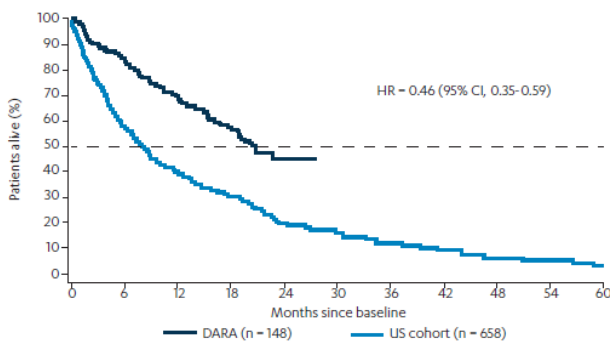
3.5. Meditsiinilise tõendus põhise võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimite jm,

Taotluse esitajal ei ole teada, et oleks publitseeritud ühegi uuringu andmeid, kus daratumumabi efektiivsust oleks võrreldud mõne muu ravimi või ravimite kombinatsiooniga. Seega saab teostada vaid kaudse võrdluse sarnase patsiendipopulatsiooni publitseeritud ravi efektiivsuse uuringutega.

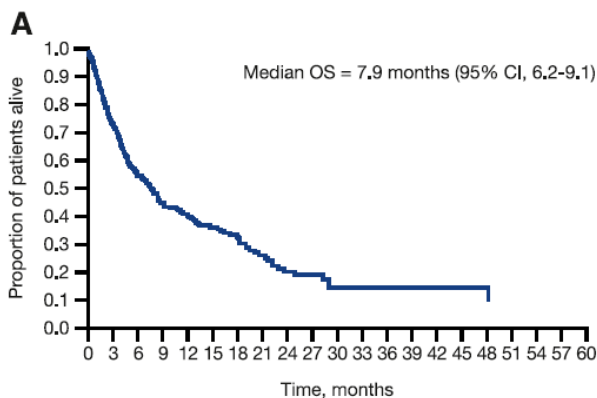
Üheks selliseks on uuringuks on 2012 Kumari ja kaasautorite poolt publitseeritud uuring, kus uuriti mitmetes USA, Euroopa ja Aasia erinevates ravikeskustes ravitud hulgemüeloomi patsientide ravi efektiivsust, kes olid retsidiveerunud/refraktaarsed peale ravi bortesomiibi ja talidomiidi ja/või lenalidomiidiga. Uuringus kirjeldati 286 patsiendi ravi efektiivsust. Vähemalt minimaalne ravivastus saadi 44% patsientidest ning üldise ja progressioonivaba elulemuse mediaanid olid vastavalt 7 ja 5 kuud.



Teises uuringus, mis esitati 2015 aasta EHA-l posterettekandena võrreldi kaudselt daratumumabi efektiivsust kahes USA andmebaasis registreeritud sarnase patsiendipopulatsiooni (N=658) ravi tulemustega. USA andmebaasides registreeritud patsientide üldise elulemuse mediaan oli 7,9 kuud ja daratumumabiga ravitutel 21,1 kuud.



Kolmandaks uuringuks on Usmani ja kaasautorite 2016 aastal publitseeritud uuring, kus retrospektiivselt uuriti hulгимüeloomi diagnoosiga patsientide, kes olid refraktaarsed proteasoomi inhibiitoritele ja immunomodulaatoritele, või saanud üle kolme eelneva ravirea ja retsidiveerunud 60 päeva jooksul viimasest ravist. Nimetatud patsiendipopulatsiooni andmed pärinevad USA IMS LifeLink ja OPTUM andmebaasidest. Uuritavas grupis oli üldise elulemuse mediaan 7,9 kuud.



Neljas kaudse võrdlus esitati posterettekandena 19th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Ourcomes Research. Sealse uuringu andmed pärinesid Tšehhi Monbokonaalse Gammopaatia registrist ning uuritav patsiendipopulatsioon kohandati statistiliselt GEN501 ja SIRIUS uuringu patsiendipopulatsiooniga. uuritava patsiendipopulatsiooni mediaanelumus oli 11,9 kuud.

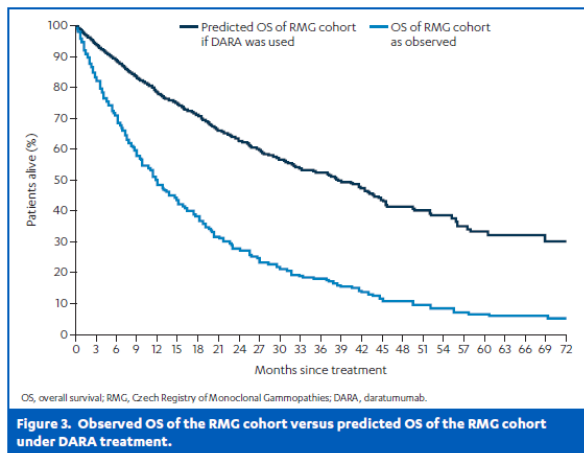


Figure 3. Observed OS of the RMG cohort versus predicted OS of the RMG cohort under DARA treatment.

Kohandatud HR oli 0,33, ravi daratumumabiga näitas paremust ükskõik millise võrreldava ravikombinatsiooni suhtes.

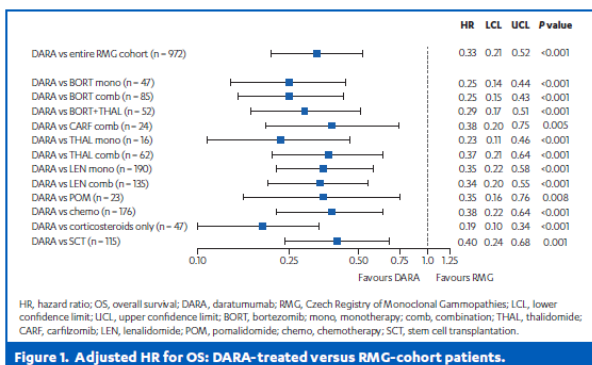


Figure 1. Adjusted HR for OS: DARA-treated versus RMG-cohort patients.

Kõigis neljas kaudse võrdluse uuringus oli üldise ehulemuse mediaan oluliselt madalam (7- 11,9 kuud) kui GEN501 ja SIRIUS uuringus (20,1 kuud).

3.6. teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

Tegemist on uue tervishoiuteenusega, mis täiendab hulгимüeloomi ravi andes hulгимüeloomi diagnoosiga patsientidele efektiivse kolmanda/neljanda valiku ravi.

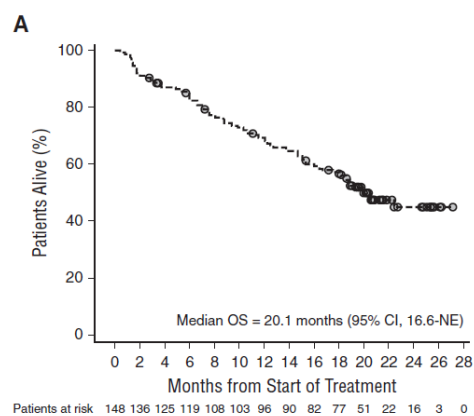
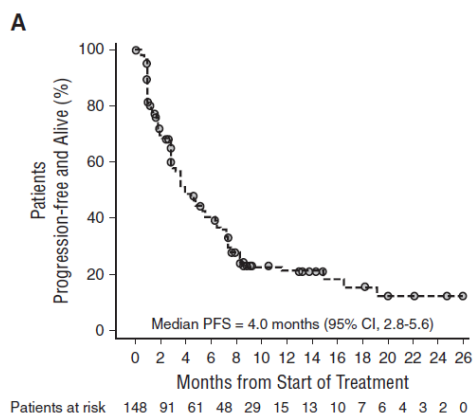
3.7. teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenuse osutajaks on hematoloogid

4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

GEN501 ja SIRIUS uuringute koondatud tulemuste kohaselt oli üldine ravivastuse määr 31,1% ning ravivastuse kestvus 7,6 kuud. Üldise ja progressionivaba elulemuse mediaanid olid vastavalt 20,1 ja 4 kuud.



P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenusest saadav tulemus	Taotletav teenus
1	2	3
1	Üldine ravivastuse määr	31,1%
1	Ravivastuse kestvus	7,6 kuud
1	Üldise elulemuse mediaan	20,1 kuud
1	Progressioonivaba elulemuse mediaan	4 kuud

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 5.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

Ära on toodud kõrvaltoimed ja tüsistused, mille esinemissagedus oli üle 20%

P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.	Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused	Kõrvaltoime sagedus (3-4. astme kõrvaltoime sagedus)
1	väsimus	41,9 (2,0)%
	iiveldus	29,7 (0)%
	aneemia	28,4 (17,6)%
	seljavalu	27 (2,7)%
	köha	25,7 (0)%
	trombotsütopeenia	21,6 (14,2)%
	ülemiste hingamisteede infektsioon	21,6 (0,7)%
	neutropeenia	20,9 (10,1)

Infusiooniga seotud reaktsioone esines 48% patsientidest, kuid vaid 2,7% patsientidest esines ≥ 3 astme infusiooniga seotud reaktsioone. 95,8% infusiooniga seotud reaktsioone esines esimese infusiooni ajal, hilisemate infusioonide ajal olid infusiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus väga harv.

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Infusiooniga seotud reaktsioonid olid kergesti kontrollitavad antihistamiinikumide, glükokortikoidide ja paratsetamooli manustamisega. 8,1% patsientidest vajasisid neutropeenia tõttu ravi neutrofiilide kolooniaid stimuleeriva faktoriga ning 31,1% patsientidest vajasisid kas aneemia või trombotsütopeenia tõttu asendusravi verekomponentidega.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

Teenust osutab ja jälgib hematoloog. Vajalikud tervishoiuteenused ei erine bioloogilist saavate patsientide rutiinsest jälgimisest ja teenus ei põhjusta patsientidele teenusega otseselt seotud eriravimite manustamist.

4.5. teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Teenust osutab kvalifitseeritud hematoloogiline personal, kes on pädev bioloogilise ravi ja ravitüsistuse kõikides üksikasjades, mis tagab teenuse optimaalse ja õige kasutamise.

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust.

5. Vajadus

5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on realselt

võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Kokku 15 patsienti

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal <i>t</i> *2018	Patsientide arv aastal <i>t+1</i> 2019	Patsientide arv aastal <i>t+2</i> 2020	Patsientide arv aastal <i>t+3</i> 2021
1	2	3	4	5
<i>C90.0</i>	15	15	15	15

**t* – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal <i>t</i> 2018	Teenuse maht aastal <i>t+1</i> 2019	Teenuse maht aastal <i>t+2</i> 2020	Teenuse maht aastal <i>t+3</i> 2021
1	2	3	4	5
<i>C90.0</i>	*** EUR	*** EUR	*** EUR	*** EUR

Keskmiselt manustati ühele patsiendile 12 daratumumabi infusiooni.

Annus 16 mg/kg, 75 kg kaaluva patsiendi annus on täisviaalile ümardatuna 1200 mg.

*Ühe infusiooni hind *** EUR, ühe patsiendi keskmine ravi hind (12 infusiooni) *** EUR*

6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm)

Üldjuhul manustatakse ravim intravenooselt kas palatis või päevaravis ambulatoorselt

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Daratumumabi manustamise eelselt tuleb infusioonireaktsioonide vähendamiseks manustada glükokortikoidi, antihistamiinikumi ja antipüreetikumi.

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Daratumumabi manustakse intravenooselt. See eeldab veeni punkteerimist ja kanüleerimist. Peale manustamist võib patsient lahkuda koju. Kõrvaltoimete tekkel toimitakse vastavalt kõrvaltoimete iseloomule.

7. Nõuded teenuse osutajale

7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm)

<i>Regionaalhaigla</i>
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; <i>Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.</i>
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; <i>Personali täiendava väljaõppe vajadus puudub.</i>
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; <i>Ei ole asjakohane.</i>
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. <i>Ei ole asjakohane.</i>

8. Kulutõhusus
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; <i>Daratumumabi hind (sisaldab nii hulgi- kui jaejuurdehindlust ja käibemaksu):</i> · 100mg viaal *** EUR · 400mg viaal *** EUR <i>Ühe infusiooni maksumus 75 kg kaaluvale patsiendile on *** EUR (1200 mg)</i> <i>Tootja poolt koostatud farmakoökonomiline mudel esitatakse eraldi failina.</i>
8.2. teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni; <i>Teenuse osutamisega ei suurene kaasnevate teenuste ja soodusravimite vajadus.</i>
8.3. ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõenduspõhiste uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega; <i>Tulenevalt ravi efektiivsusest ajutise ja püsiva töövõimetuse kulud vähenevad.</i>
8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega <i>Võrreldes alternatiivse palliatiivse keemiaraviga patsientide poolt tehtavad kulutused ei suurene.</i>

9. Omaosalus
9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.</i>

10. Esitamise kuupäev	29.12.2016
11. Esitaja nimi ja allkiri	Ain Kaare

12. Kasutatud kirjandus

1. Saad Z. Usmani et al Clinical efficacy of daratumumab monotherapy in patients with heavily pretreated relapsed or refractory multiple myeloma. *Blood*. 2016;128(1):37-44
2. SK Kumar et al Risk of progression and survival in multiple myeloma relapsing after therapy with IMiDs and bortezomib: A multicenter international myeloma working group study. *Leukemia* (2012) 26, 149–157
3. Joris Diels et al Indirect Comparison of Daratumumab Monotherapy Versus Real-world Historical Control Data in Patients With Multiple Myeloma Who Are Heavily Pretreated and Highly Refractory EHA 2016 posterettekannne
4. Saad Usmani et al Analysis of Real-World Data on Overall Survival in Multiple Myeloma Patients With ≥ 3 Prior Lines of Therapy Including a Proteasome Inhibitor (PI) and an Immunomodulatory Drug (IMiD), or Double Refractory to a PI and an IMiD *The Oncologist* 2016;21:1–7
5. Joris Diels et al Adjusted Comparison of Daratumumab Monotherapy Versus Real-world Historical Control Data From the Czech Republic in Heavily Pretreated and Highly Refractory Multiple Myeloma Patients Posterettekannne 19th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Ourcomes Research, 2016