

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga, 100 mg
Taotluse number	1211
Kuupäev	Juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenusena uue toimeaine daratumumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoterapiiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

Müügiloo alusel on daratumumab näidustatud:

- monoterapiiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi 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 hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri.

1.2. Taotletav teenus

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.

Uuringu järgi manustatakse ühele patsiendile keskmiselt 12 infusiooni.

NCCN¹ soovib Daratumumab monoterapiat eelnevalt vähemalt kolme (s.h. proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit) eelnevat raviskeemiga ravitud patsientidele, kuid see skeem ei kuulu eelistatud valikute hulka.

ESMO ravijuhised², mida on uuendatud jaanuaris 2017, annab ravisoovituse retsidiveerunud 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+deksametasoon
- Lenalidomiidiga kolmikravi (daratumumab+lenalidomiid+deksametasoon või karfilsomiib+lenalidomiid+deksametasoon või icksazomib+lenalidomiid+ deksametasoon või elotuzumab+lenalidomiid+deksametasoon)

Teine või järgnev retsidiiv:

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

Daratumumabi efektiivsusandmed pärinevad ilma kontrollgrupita II faasi uuringust³ ning teadaolevalt pole monoteerapiana läbi viidud ühtegi otsest võrdlusuuringut mistahes muu ravimi või platseeboga.

Vastavate GEN501 ja SIRIUS uuringute koondatud tulemuste kohaselt oli üldine ravivastuse määr 30,4% ning ravivastuse kestvus 8 kuud. Üldise ja progressionivaba elulemuse mediaanid olid vastavalt 20,5 ja 4 kuud.

Taotleja on esitanud nelja erineva kaudse võrdluse tulemused, mis näitavad et mistahes alternatiivi kasutamisel ei küündi vähemalt kahele eelnevale raviskeemile (s.h. immuniomodulaator ja proteasoomi inhibiitor) refraktaarse patsiendipopulatsiooni üldine elulemus üle 11,9 kuu⁴.

Meditsiinilise tõhususe hinnangus on toodud välja otseste võrdluste tulemusi daratumumabi kombinatsiooniravi uuringtest, kuid üksi neist uuringutest pole jõudnud üldelulemuse mediaanini.

1.3. Alternatiiv

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. Taotletav teenus lisanduks lenalidomiidi järele. Sellisel juhul oleks kohane alternatiiv pomalidomiid+deksametasoon, mida rahastatakse 2018. aasta algusest. Samuti on Eestis kättesaadava skeem panobinostaat+bortesomiib+deksametasoon patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt 2 erinevat raviskeemi.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja on kinnitanud daratumumabi (Darzalex) hulгимүүги 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 uuringutes ühele patsiendile 12 infusiooni, mis annab keskmise patsiendi ravi hinnaks [redacted] €

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NCPE⁵ on hinnanud daratumumabi kulutõhusust monoteerapiana hulгимүүloomi ravis pärast progresseerumist. proteasoomi inhibiitorit ning immunomodulaatori kasutamise järel. Võrdlusena kasutati Irimaal kolmandas ravireas kättesaadavat pomalidomiid+deksametasooni. Otsesed võrdlused puudusid. Hindaja märkis, et otseste võrdlusuuringute puudumine on väga suur puudus. Samuti lisab kaudsele võrdlusele ebakindlust ühelt poolt uuringuandmete (daratumumab) ja reaalelu andmete (pomalidomiidi kohort) kõrvutamise. Daratumumabi kliinilise kasu suuruseks

hinnati 0,68 QALY ning lõplikuks korrigeeritud täiendkulutõhususe märaks 49 886 €/QALY. Kokkuvõtteks ei pea NCPE daratumumabi taotletud näidustel kulutõhusaks sekkumiseks.

SMC⁶ andis daratumumabi monoteeraapiale samuti negatiivse hinnangu. Taotleja asetab daratumumabi 4. raviritta ning esitas kaudse võrdluse pomalidomiid+deksametasooniga. Analüüsi erinevad stsenaariumid näitasid daratumumabi kliiniliseks kasuks 0,45-0,9 QALY ning vastavaks ICER väärtuseks 46 253 – 71 028 naela/QALY. Olulise puudusena nähti suurt ebakindlust üldelulemuse andmete osas ning otseste randomiseeritud võrdlusuuringute puudumist. Puudusid ka otsesed elukvaliteedinäitajad.

PCODR⁷ ei soovita daratumumabi kompenseerimist monoteeraapiana patsientidele, kes on eelnevalt saanud kolme raviliini (s.h. immunomodulaator ja proteasoomi inhibiitor). Võrdlusravina kasutati pomalidomiid+deksametasooni, bortesomiib+deksametasoon+tsüklofosfamiidi ning kõrges doosis deksametasooni.

NICE⁸ soovib daratumumabi kasutada, kui patsient on eelnevalt saanud vähemalt 3 raviskeemi. Kliinilise kasu osas avalikku hinnangut ei antud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja (MLH) esindaja on haigekassale esitanud eespool viidatud uuringute andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina lenalidomiid+deksametasooni. 20 aastase ajahorisondiga on mudelis leitud daratumumabist lisanduvaks kasuks 1,49 lisanduvat eluaastat ning esialgseks vastavaks täiendkulu tõhususe määraks **46 810 €/LYG**. Sensitiivsus analüüsi kohaselt mängivad tulemuse kujunemisel suurt rolli ajahorisondi valik ja üldelulemuse vahe võrdlusega (langetamine muudab ebasoodsamaks). Samuti on olulised mõjutajad daratumumabi maksumus diskonteerimismäär (tõstmine muudab ebasoodsamaks).

Sarnaselt teistele hindamisagentuuridele näeb haigekassa suurt ebakindlust ebaküpsetes elulemusandmetes ning ilma võrdlusgrupita uuringute elulemustulemuste ekstrapoleerimises pika ajaperioodi peale ning kaudsete võrdluste kasutamises.

Taotleja esitatud andmete põhjal on võimalik anda orienteeruv lihtsustatud konservatiivne kulutõhususe hinnang daratumumabi kasutamisele võrdluses parima toetava raviga (vt tabel).

	üldelulemus 7 kuud	üldelulemus 11,9 kuud
annus (mg/kg)	16	16
kehakaal kg	75	75
keskmise inimese üksik annus	1200	1200
annuseid kokku	12	12
ravimi kogus kokku mg	14400	14400
mg hind raviasutusele (€)	████████	████████
daratumumabi maksumus keskmise patsiendi kohta (€)	████████	████████
Kaudsetes võrdlustes näidatud OS kuudes ilma daratumumabita	7 ⁹	11,9 ¹⁰
OS daratumumabiga kuudes	20,1	20,1
OS kasu kuudes	13,1	8,2
OS kasu aastates	1,091666667	0,683333333
ICER LYG (€)	71 832,37 €	114 756,59 €

Tulemuse usaldusväärsust vähendavad asjaolud:

- Eeldatav ravitsükli arv on ebakindel. Viimase rea ravina kasutades pole välistatud, et patsiendi ravi jätkatakse ka pärast haiguse progresseerumist kui patsient seda talub.
- Aluseks võetud uuring on avatud disainiga, mis võib soodustada ravitulemuste interpreteerimist uuritavale ravimile soodsas suunas.
- Lihtsustatud mudel ei võta arvesse ravimi manustamise kulusid ega võimaliku alternatiivse ravi kulusid ja kestust. Sõltuvalt ravimi positsioneerimisest võib alternatiivina käsitleda lenalidomiidi.

MLH on esitanud haigekassale ettepaneku arvutada võrdlusravimiga seotud kulusid teenusekoodi 317R alusel, kuna ühte selget võrdlusravi skeemi pole võimalik teiste seast esile tuua. Samuti korrigeeriti eeldatud üldelulemust parima toetava ravi puhul 7 kuult 9 kuuni. MLH tegi ka pakkumise, et maksab haigekassale tagasi ravimikulu kõikide patsientide pealt, kes katkestavad ravi esimese 3 kuu jooksul, mistahes põhjusel. Selline riskijagamise skeem vähendab EHK jaoks kõige kulu-intensiivsema ravi perioodiga seotud riske ning kulusid. Selle tulemusel muutus ICER-arvutus järgnevaiks:

	Overall survival (OS) 9 months	Overall survival (OS) 11.9 months
Annus (mg/kg)	16	16
Kehakaal kg	75	75
Keskmise isiku üksikannus	1200	1200
Annuste arv kokku	12	12
Ravimi kogus kokku (mg)	14,400	14,400
1 mg hind raviasutusele (€)	████████	████████
Daratumumabi maksumus keskmise patsiendi kohta (€) (PFS = 4 kuud)	████████	████████
Võrdlusravi kombinatsiooni 1 tsükli maksumus 317R koodi alusel	2 699.53	2 699.53
Sündmusevaba elulemus (EFS) kuudes	5 ¹¹	5,6 ¹²
Eeldatav raviloleku aeg	5	5
Raviloleku aja maksumus (€)	████████	████████
Daratumumabi täiendav hind keskmise patsiendi kohta	████████	████████
Kaudses võrdluses näidatud OS ilma daratumumabita (kuudes)	9 ¹¹	11.9 ¹³
OS daratumumabiga (kuudes)	20.1	20.1
Kasu OS lisandumisest (kuudes) daratumumabi kasutamisel	11.1	8.2
Kasu OS lisandumisest (aastates) daratumumabi kasutamisel	0.925	0.683333333
ICER LYG (€)	30,621.25€	41,450.72 €
AVERAGE ICER LYG (€)	36,035.98€	

Vaatamata pakkumisele jääb kulutõhususe arvutusse sisse otseste võrdluste puudumisest tulenev määramatus. Samuti on tõenäoliselt ICER QALY oluliselt ebasoodsam kui ICER LYG, kuna tegemist on patsientidega, keda on eelnevalt mitmete raviskeemidega ravitud ning kelle elukvaliteet on haiguskoormusest tingutult oluliselt langenud.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 15 patsienti. Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient saab 12 annust daratumumabi, kujuneb oletatavaks eelarvemõjukuks [redacted] 1,18 miljonit € aastas. Esimesel aastal oleks lisakulu tõenäoliselt väiksem. 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. Kuna tegemist oleks viimase rea raviga, pole välistatud, et ravimit kasutatakse alternatiivide puudumisel ka pärast haiguse progresseerumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse loomisel tuleb selgelt määratleda raviskeemi positsioon olemasolevate võimaluste taustal.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravikuur daratumumabiga, 100 mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Olemas	Pomalidomiid+deksametasoon; lenalidomiid+deksametasoon; Panobinostaat+bortesomibiid+deksametasoon
Kulutõhusus	Võimalik kulutõhusus LYG kohta võib tootja hinnangul olla 36 035,98 €	Kulutõhusus on ebakindel. Arvutuste aluseks on erinevatest (sh ilma võrdlusgrupita) uuringutest võetud tulemused. ICER QALY on tõenäoliselt oluliselt ebasoodsam, kuna patsiendid on eelnevalt mitmete raviskeemidega ravitud ning nende elukvaliteet on haiguskoormusest tingitult oluliselt langenud.

Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 15 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 180	Et tegemist oleks viimase rea raviga, on raske välistada ravimi kasutamist ka pärast raviefekti kadumist.
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	jah	monoteraapiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.
Muudatusest tulenev ravikindlustuse eelarvele lisakulu kokku	Kuni 1,18 miljonit €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi kasutuselevõttu retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud. Daratumumabiga pole tehtud ühtki otsust võrdlusuuringut. Teiste riikide hinnangutes toodud oletatav kliiniline kasu kõigub väga suurtes piirides (SMC: 0,45-0,9 QALY) ning sellest tulenevalt on ka kulutõhusus väga ebakindel.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
- ² <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>
- ³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4937359/>
- ⁴ <https://ash.confex.com/ash/2016/webprogram/Paper97096.html>
- ⁵ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/06/Daratumumab-Summary.pdf>
- ⁶ https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/daratumumab_Darzalex_FINAL_Dec_2016_for_website.pdf
- ⁷ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_daratumumab_darzalex_mm_fn_rec.pdf
- ⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta510/resources/daratumumab-mono-therapy-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82606773289669>

⁹ 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

¹⁰Joris 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 Posterettekanne 19th Annual European Congressof the International Society for Pharmacoeconomics and Ourcomes Research, 2016

¹¹ 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

¹² Hájek, R., et al. Comparative Effectiveness of Daratumumab Monotherapy Versus a Real-World Historical Control from the Czech Republic in Heavily Pretreated and Highly Refractory Multiple Myeloma Patients. *Blood*, 128(22),3332. Accessed July 11, 2017. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/128/22/3332>

¹³ 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 Poster PCN18 19th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research, 2016