

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur daratumumabiga, 100 mg
<b>Taotluse number</b>	1211
<b>Kuupäev</b>	10.06.2017

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*Taotluses esitatud näidustus daratumumabi kasutamiseks monoravina on korrektne.*

*2017.a. mais kinnitas Euroopa Raviamet teise näidustusena daratumumabi kasutamise kombinatsioonravis: daratumumab on näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või bortesomiibi ja deksametasooniga täiskasvanud hulgimüeloomiga patsientide raviks, kes on saanud eelnevalt vähemalt ühe raviliini.*

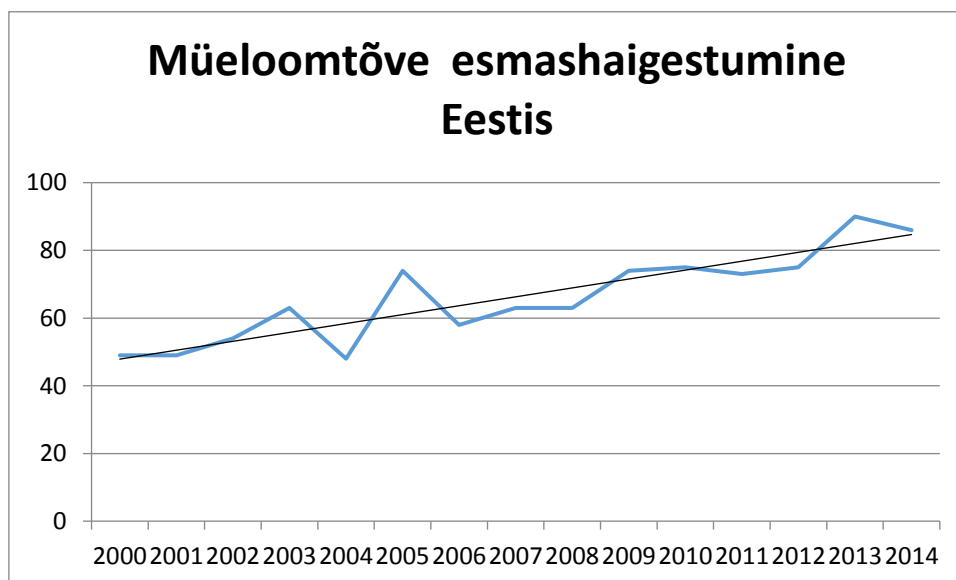
### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

*Taotluses on haigust iseloomustavaid andmeid vähe, mis võib osaliselt olla põhjendatav sellega, et mõned Eesti kohta käivad epidemioloogilised andmed lihtsalt puuduvad.*

*Müeloomtõbi kuulub harva esinevate haiguste hulka ja taotletav ravim – daratumumab kuulub harvkravimite kategooriasse.*

*Eesti Vähiregistri andmetel on müeloomi esmashaigestumine tõusutrendiga (joonis 1), mis langeb kokku haigestumistrendiga maailmas. Haigestumise tõus on kliinilises praktikas tuntav. Tegemist on komplitseeritud kliinilise kulu ja töömahuka haigusgrupiga.*

*Joonis 1*



*2016.a. uurimus analüüsis Tartu Ülikooli kliinikumis 2009.-2015.a. diagnoositud müeloomipatsientide elulemust: 5-aasta üldine elulemus oli 48 kuud, mis on oluliselt lühem arenenud riikide näitajast (vt EHS pöördumine). Siinkirjutaja peab nimetatud perioodi halvemate elulemusnäitajate põhjuseks peamiselt müeloomipatsientide hilist jõudmist*

hematoloogide vaatevälja ja suboptimaalset esmavaliku ravi siirdamisele mittekuuluvate patsientide grupis.

Antud taotluse kontekstis on asjakohane rõhutada, et taotletav teenus pakub ravivõimalusi väga halva prognoosiga patsientide grupile - pärast bortesomiib- ja immuunmoduleerivat ravi retsiveerunud haigus -, kelle oodatav elulemus on keskmiselt 8 kuud. Daratumumab monoterapiaga näitas sellel mitmeid ja paljudel juhtudel kõiki võimalikke raviliine saanud patsientide kontingendil ootamatult häid tulemusi. Veelgi paremad on tulemused daratumumabi kombinatsioonraviga, mis on praegu olemasolevatest uute ravimite kombinatsioonidest veenvalt parim (1) ning mida peetakse praegu standardiks (2).

### 3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses on korrektselt ja asjakohaselt esitatud kahe ravimuuringu (GEN501 ja SIRIUS) andmed, mis olid aluseks daratumumab monoterapiat näidustuse registreerimiseks. Daratumumabiga saadi üldise ravivastuse määraks nimetatud uuringuteks vastavalt 36% ja 29%.

Märkimisväärne on, et daratumumab monoterapiaga saavutatud üldine ravivastus ei jäänud alla teistele uutele monoravimitele retsiveerunud/refraktaarse müeloomtõve ravis (üldine elulemus bortesomiibiga 27%, lenalidomiidiga 26%, carfilzomibiga 19%, pomalidomiidiga 18%), kuigi daratumumabi uuringute patsiendid olid saanud eelnevalt rohkem ravikuure, kui teiste monoravimite uuringute patsiendid.

Endiselt puuduvad daratumumabi ja teiste uute ravimite efektiivsuse otsesed võrdlusandmed nagu on märgitud taotluses. Küll aga on käesolevaks ajaks publitseeritud värsked andmed daratumumabi monoterapiat võrdluses ajalooliste kontrollandmetega eelnevalt ravitud ja ravirefraktaarse haiguse grupis (4). Daratumumab monoterapiat saanud patsientide andmed pärinesid ravimuuringutest GEN501 ja SIRIUS, kontrollgrupi patsiendipopulatsiooni andmed pärinesid USA IMS LifeLink ja OPTUM andmebaasidest. Elulemusmediaan daratumumab ravi saanud patsientidel oli 20,1 kuud ja kontrollgrupis 7,9 kuud. Analüüs kinnitas varasemaid andmeid, et ravi daratumumabiga parandab üldise elulemuse määra ka eelnevalt täiesti ravirefraktaarseks hinnatud patsientide grupis. Alagruppide analüüs näitas, et suurima mõjuga elulemusele daratumumabiga ravitute grupis oli patsientide vanus >70 aasta ja eelnev ravi carfilzomibi või pomalidomiidiga.

Esitan täiendavalt andmed kahe randomiseeritud ravimuuringu kohta, milles uuriti daratumumabi kombinatsioonravis.

#### 1. POLLUX uuring (5)

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Retsiveerunud või ravirefraktaarse hulgemüeloomiga patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva raviliini. Kaasamise välistas lenalidomiidile refraktaarne haigus, oluliste lenalidomiidist põhjustatud kõrvaltoimete esinemine, sügav neutropeenia, sügav trombotsütopeenia, oluline maksa- ja neerufunktsiooni häire.  Kaasati 569 patsienti keskmise vanusega 65 a (34-89 a.), kes olid saanud keskmiselt 1 (1- 11)
--	---

	raviliini. 19,2% olid saanud $\geq 3$ raviliini, 63,3%-l oli tehtud autoloogne siirdamine, 27,4%-l oli haigus refraktaarne viimasele ravile.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Daratumumab + lenalidomiid + deksametasoon
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Lenalidomiid + deksametasoon
Uuringu pikkus	Jälgimise mediaan oli 13,5 kuud
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus (PFS)
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	12- kuu PFS oli uuritavas grupis 83,2% vrs 60,1% kontrollgrupis
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Aeg haiguse progressioonini Üldine ravivastus (ORR) Väga hea osalise või parema ravivastuse tase Täieliku ravivastuse tase MRD saavutanud patsientide % Ravivastuse saavutamise aeg Ravivastuse kestvus Üldine elulemus Ohutus
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Progressioonivaba elulemuse mediaani ei ole saavutatud uuritavas grupis, kontrollgrupis 18,4 kuud Alagruppide analüüs näitas, et daratumumabi lisamine raviskeemi pikendas oluliselt PFS vaatamata eelnevate raviliinide arvule, k.a. eelnevalt lenalidomiidi saanud juhtudel. ORR oli 92,9% vrs 76,4% ( $p < 0,001$ ) Väga hea ravivastuse tase 92% vrs 69% ( $p < 0,001$ ) 12- kuu OS oli 92,1% vrs 86,8%, jälgimine jätkub. Daratumumabi lisamine ei toonud kaasa ravi katkestamisi toksilisuse tõttu.

## 2. CASTOR uuring (6)

<p>Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Hulgimüeloomiga patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva raviliini, olid saavutanud vähemalt osalise ravivastuse vähemalt ühe raviliini korral, progresseeruv haigus. Kaasamise välistas bortesomiibile või mõnele teisele proteasoomi inhibiitorile refraktaarne haigus, oluliste bortesomiibist põhjustatud kõrvaltoimete esinemine, sügav neutropeenia, aneemia, trombotsütopeenia, oluline maksa- ja neerufunktsiooni häire, olulise neuropaatia või neuropaatilise valu olemasolu.</p> <p>Kaasati 498 patsienti keskmise vanusega 64 a (30-88 a.), kes olid saanud keskmiselt 2 (1- 10) raviliini. 23,9% olid saanud <math>\geq 3</math> raviliini, 61,2%-l oli tehtud autoloogne siirdamine, 32,3%-l oli haigus refraktaarne viimasele ravile.</p>
<p>Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Daratumumab + bortesomiib + deksametasoon</p>
<p>Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i></p>	<p>Bortesomiib + deksametasoon</p>
<p>Uuringu pikkus</p>	<p>Jälgimise mediaan oli 7,4 kuud</p>
<p>Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Progressioonivaba elulemus (PFS)</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>12- kuu PFS oli uuritavas grupis 60,7% vrs 26,9% kontrollgrupis</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Aeg haiguse progressioonini Üldine ravivastus (ORR) Väga hea osalise või parema ravivastuse tase Ravivastuse saavutamise aeg Ravivastuse kestvus Üldine elulemus Ohutus</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Tingituna lühikesest jälgimisperioodist ei ole progressioonivaba elulemuse mediaani ja üldise elulemuse näitajad kättesaadavad kummaski grupis. Jälgimine jätkub. Alagruppide analüüs näitas, et daratumumabi lisamine raviskeemi pikendas oluliselt PFS, k.a. eelnevalt bortesomiibi saanud juhtudel. ORR oli 82,9% vrs 63,2% (<math>p &lt; 0,001</math>) Väga hea ravivastuse tase 59,2% vrs 29,1% (<math>p &lt; 0,001</math>) Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute arv oli</p>

	sarnane mõlemas grupis (7,4% vrs 9,3%)
--	--

*Käesolevaks ajaks on publitseeritud oluline süstemaatiline kirjanduse ülevaade ja metaanalüüs, mis analüüsib kõikide retsidiveerunud/refraktaarse müeloomtõve ravis kasutatavate ravimite ja ravikombinatsioonide efektiivsust (1) ning mis resümeerib, et ravimikombinatsioon daratumumab, lenalidomiid, dexametason on praegustest paljudest võimalustest parim ravikombinatsioon.*

#### **4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

*Daratumumabi ohutuse kohta on pärast taotluse esitamist publitseeritud täiendavaid, s.h. turundusjärgseid andmeid (3). Need kinnitavad, et daratumumabi kasutamine ei monoravimina ega kombinatsioonis teiste ravimitega ei põhjusta olulist toksilisuse suurenemist. Daratumumabi võib hinnata ohutuks ja hästi talutavaks ravimiks. Doosi redutseerimine ei ole vajalik mõõduka neerupuudulikkuse ega kerge maksapuudulikkuse korral. Andmed raskes astmes neerude ja maksapuudulikkusega patsientide kohta praegu puuduvad. Daratumumab läbib platsenta ja võib mõjutada loote vereloomerakkude arvu, kuid andmed ravimi mõjust raseduse ajal on ebapiisavad. Ravimuuringutes GEN501 ja SIRIUS oli 35% patsientidest vanuses 65- 75 a. ja 10%  $\geq$  75.a. Erinevusi daratumumabi efektiivsuses ja ohutuses erinevates eagruppides ei leitud.*

*Kõige olulisemaks kõrvaltoimeks on infusioonireaktsioonid, mis tekivad esimese raviinfusiooni ajal kuni 56%-l patsientidest. Samas, raskete,  $\geq$  grade 3, infusioonireaktsioonide sagedus on vaid 8%. Infusioonireaktsioonid on kontrollitavad tavapärase monoklonaalsete antikehade manustamisele eelneva premedikatsiooniga. Infusioonireaktsioonide tekkimine ja nendega toimetulek võib küll venitada ravimi esmakordse manustamise tundide pikkuseks.*

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

*Taotluses ei ole käsitletud daratumumabi kombinatsioonravi võimalusi. Sellekohane info võis olla taotluse kirjutamise ajal ka veel mitte kättesaadav.*

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

*Taotluses on ära toodud kirjutamise ajal kättesaadavad andmed nelja kaudse võrdluse uuringu tulemustest. Praeguseks on sellekohast infot täiendatud (4) ja antud hinnangus on sedav käsitletud 3. punktis.*

#### **7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

*Taotluse esitamisele järgnenud ajal – märtsis 2017 - on publitseeritud kaasajastatud ESMO müeloomi ravijuhis, milles daratumumabi koht on defineeritud retsidiveerunud/refraktaarse müeloomtõve ravis kombinatsioonis lenalidomiidi/dexametasooniga või bortesomiibi/dexametasooniga kui standardravi (soovituse tugevus ja tõenduspõhisuse tase IIA) Euroopa Raviameti loa saabumisel. EMA kinnitas näidustuse mais 2017.*

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

*Tegevused on korrektselt kirjeldatud.*

*Täiendan: kuna daratumumab põhjustab muutusi sobivusproovides, siis tuleb enne ravi alustamist lisatestina teha punavererakkude antigeense profiili määramine referentslaboris. See on NPP programmi ajal juurutatud ja täiendavaid ressursse ei vaja.*

**9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

*Taotluses antud korrektsed vastused. Kuna ravim on NPP raames olnud kättesaadav, siis on taotletav teenus praktikas järele proovitud ja sisse töötatud.*

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja - regionaalhaigla

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – päevaravi või statsionaar

9.3. Raviarve eriala – hematoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – raviefekt tekib kiiresti, ravimuuringus SIRIUS oli mediaanaeg ravivastuse tekkimiseni 1 kuu, kuid 25%-l paranes ravivastus aja jooksul. Minimaalselt peaks olema tehtud kaks ravikuuri enne ravi katkestamist ravivastuse puudumise tõttu.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – pole vajalik

9.6. Teenuseosutaja valmisolek – olemas

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

*Esitatud andmed on korrektsed.*

*Daratumumabi on Eestis kasutatud alates 2016.a. kevadest Named Patient programmi raames ~10 patsiendil. See on andnud positiivse kogemuse ja kindlustunde personalile ravimi kasutamiseks.*

**11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes**

*Taotluses on prognoositud daratumumabi vajavate patsientide arvuks aastast 15 ja daratumumabiinfusioonide keskmiseks arvuks 12 (see arv on pärit SIRIUS uuringust). Kui müeloomiravi praktika Eestis muus osas ei muutuks, siis võiks daratumumab monoravi saavate patsientide arv hinnanguliselt tööpoolest olla 10-15 aastast. Seda arvu mõjutab oluliselt uute ravivõimaluste lisandumine, mis antud hetkel on prognoosimatu.*

**12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

*Esitatud andmed on asjakohased*

**13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

*Ravikindlustatud patsientide omaosalus ei ole põhjendatud nagu taotluses on märgitud. Teenus on suunatud eelkõige haiguse ravimisele, millega loodetavasti kaasneb elukvaliteedi paranemine.*

**14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Täiendusi taotlusele ei ole.*

## 15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

*Nõustun taotluses esitatud väitega, et patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust.*

*Küll aga võib elukoha kaugus raviastutusest saada mõnel juhul piiravaks faktoriks, sest iganädalane ravile sõitmine on koormav.*

## 16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

*Täiendusi ei ole.*

## 17. Kokkuvõte

*Taotletakse uue teenuse – ravikuur daratumumabiga, 100 mg – lisamist teenuste nimekirja. Viimaste andmete valguses on taotletav teenus üks efektiivsemaid võimalusi retsidiveerunud/ravirefraktaarse müeloomtõve ravis ja sellisena kirjas ka kaasajastatud rahvusvahelistes ravijuhistes.*

## 18. Kasutatud kirjandus

1. Chissy H. Y. Van Beurden- Tan et al. Systematic Literature Review and Network Meta- Analysis of Treatment Outcome in Relapsed and/or Refractory Multiple Myeloma. J Clin Oncol 2017; 35:1312-1319
2. Moreau P et al. Multiple Myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol 2017, 00: 1-11
3. Maria J Cejalvo et al. The safety of daratumumab for the treatment of multiple myeloma. Expert opinion on Drug Safety, 2017; 16:6, 753-760
4. Saad Z Usmani et al. Daratumumab Monotherapy Compared with Historical Control Data in Heavily Pretreated and Highly Refractory Patients With Multiple Myeloma: An Adjusted Treatment Comparison. 2017
5. Dimopoulos MA et al. Daratumumab, Lenalidomide, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 1319-1331
6. Palumbo A et al. Daratumumab, Bortezomib, and Dexamethasone for Multiple Myeloma. N Engl J Med 2016; 375: 754- 766

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	
<b>Taotluse number</b>	
<b>Kuupäev</b>	

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

- 1.1. Ülevaade taotluse sisust
- 1.2. Taotletav teenus
- 1.3. Alternatiiv

### 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

### 3. Kulutõhususe analüüs

- 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud
- 3.2. Kulutõhusus Eestis

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

- 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele
- 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused
- 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud
- 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

### 5. Kokkuvõtte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>		
<b>Ettepaneku esitaja</b>		
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah/ei	
<b>Kulutõhusus</b>		
<b>Omaosalus</b>	jah/ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	
<b>Teenuse piirhind</b>		
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah/ei	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>		



<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>		
--	--	--

## **6. Kasutatud kirjandus**

