

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga
Taotluse number	1099

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) taotleb ravimi karfilsomiib lisamist tervishoiuteenuse 317R (müeloomi ja plasmotsütoomi kemoterapiakuur) koosseisu, koos teenuse hinna vastavalt ümberarvestamisega. Alternatiivina soovitakse täiesti uue teenuse loomist. Ehkki ravimil puudub hindamise hetkel Euroopa müügiluba ja ametlikud näidustused on taotleja hinnangul ravim näidustatud müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt saanud bortesomiibi ja lenalidomiidiga monoterapiat. Samuti patsientidele, kes on eelnevalt saanud ravi bortesomiibiga või ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud, kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga. Taotletavad näidustused ei kattu hindamise hetkel täielikult ka USA-s kinnitatud näidustustega.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus:

Ravimi ühe viaali maksumus on taotluse andmetel [redacted] eurot. Kui lisada hulgimüügi juurdehindlus ja käibemaks, siis kujuneb viaali hinnaks haiglaapteegis [redacted] €. Taotleja ei ole välja toonud viaali suurust. Arvestame hindamisel, et viaali suurus on sama, mis USA-s e 60 mg.

Patsiendid, kes on varem saanud ravi vähemalt kahe ravimiga (sh bortesomiib ja lenalidomiid/talidomiid).

USA müügiluba andmetel on ühe ravitsükli pikkuseks 28 päeva. Ravimit manustatakse tsükli jooksul kokku 6-1 päeval. Algannus on 20 mg/m² e. keskmise patsiendi korral (kehapindala 1,8 m²) 36 mg. Kui algannus on talutav, siis võib annust tõsta 27 mg/m² e. keskmise patsiendi korral 48,6 mg-ni manustamiskorra kohta.

FDA andmetel on viaal ühekordseks kasutamiseks. Seega kulub ühel manustamiskorral alati terve viaal e. 60 mg ravimit.

Ühe tsükli maksumus on seega 6 x [redacted] €. Taotlusele lisatud uuringu andmetel (Siegel et al., 2012) oli keskmine ravi kestus karfilsomiibiga 3,0 kuud. Seega on keskmise patsiendi ravi maksumuseks 3 x [redacted] €.

Premedikatsiooniks manustatakse esimese tsükli jooksul igal manustamiskorral intravenoosselt või suukaudu 4mg deksametasooni. Hiljem premedikatsioon vajadusel.

Patsiendid, kes on saanud eelnevalt ravi bortesomiibiga või kellel bortesomiib on vastunäidustatud, kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga.

USA müügiluba sellist näidustust ei kajasta. Taotleja hinnangul toetab sellist näidustust ASPIRE uuring (Stewart et al., 2014), millesse kaasati patsiendid, kes olid varasemalt saanud ravi 1-3 ravimiga ja kelle haigus oli sellele vaatamata progresseerunud. Uuringu täistekstist selgub, et keskmiselt olid uuringusse kaasatud patsiendid varasemalt saanud ravi 2,0 ravireas.

ASPIRE uuringus kasutati karfilsomiibi esimese 12 tsükli jooksul sarnaselt ülalkirjeldatud näidustusele. Tsükli 13-18 jooksul kasutati ravimit 4-l päeval tsükli kuue asemel. Paralleelselt kasutasid patsiendid lisaks lenalidomiidi annuses 25 mg päevas 21-l päeval tsükli.

Iga tsükli jooksul kasutasid patsiendid 4-l päeval ka 40 mg deksametasooni.

Esitatud ASPIRE uuringu publikatsioonist ei selgu üheselt ravi kestvus karfilsomiibiga. Uuringus oli karfilsomiibi grupis aeg järgmise ravini 17,3 kuud vs 12,1 kuud kontrollgrupis. Seega võib arvata, et enamus patsiente kasutasid karfilsomiibi kuni 18 tsükli jooksul. Seega kujuneb karfilsomiib ravi maksumuseks (12 tsükli x 6 manustamist [redacted] €) + (6 tsükli x 4 manustamist [redacted] €)

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Käesoleval hetkel on läbi tervishoiuteenuste ja soodusravimite loetelu rahastatud ravi neljas erinevas ravireas, mis baseeruvad ravimitele bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid ja viimase reana tsüklofosfamiid või melfalaan koos või ilma steroidita. Lisaks taotletakse hetkel soodusravimina rahastust pomalidomiidile, mida on uuritud ravirefraktaarsetel patsientidel.

Esimese taotletud näidustuse puhul (paljudele ravimitele refraktaarne haigus) on paslik lugeda alternatiivseks raviks parimat toetusravi koos või ilma steroidi ja tsüklofosfamiidi/melfalaaniga. Selliselt võrreldakse karfilsomiibi ka hetkel käimasolevas FOCUS uuringus. Samuti võib alternatiiviks lugeda ka pomalidomiidi ehkki viimast hindamise hetkel ei rahastata.

Teise taotletud näidustuse korral on alternatiivseks raviks lenalidomiid (+ deksametasoon).

Esitame taotletavate ravikuuride maksumuse võrreldes alternatiividega ühe patsiendi kohta arvestades uuringutes nähtud keskmist ravi kestust. Kuivõrd steroidi võib kasutada iga toodud skeemi korral, siis lihtsustamise huvides on steroidi maksumus kui väheoluline komponent välja jäetud. Hindadena on arvestatud haiglaapteegis kehtivaid hindu koos käibemaksuga.

Ravikuuri kirjeldus	1 ravitsükli maksumus, €	Ravi kestus, kuudes	Ravi maksumus kokku, €
Karfilsomiib	[redacted]	3,0 (Siegel et al., 2012)	[redacted]
Karfilsomiib + lenalidomiid	[redacted] või [redacted] sõltuvalt, kas ravi algus või lõpp karfilsomiibil, 253 € lenalidomiidil	18,0 karfilsomiibil ja 26 kuud lenalidomiidi jätkuravi ASPIRE uuringu andmetel	[redacted] €
Lenalidomiid	5 253 €	17 kuud ASPIRE uuringu andmetel	89 301 €

Pomalidomiid	9 708 €	5,4 kuud uuringu MM-003 andmetel	52 423 €
Tsüklofosfamiid või melfalaan	66 € (tsüklofosfamiid)	600 mg/m ² 4 järjestikkust päeva (Lenhard et al., 1984, 1994)	66 €

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil kulutused puuduvad.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Esimese taotletud näidustuse korral hetkel võrdlusuuringud puuduvad. Käimas on FOCUS uuring, mis on esimene kolmanda faasi uuring antud näidustusel ja milles võrreldakse karfilsomiibi parima toetusraviga (mis võib sisaldada ka tsüklofosfamiidi). Selle tulemuste avaldamise järgselt on võimalik võrrelda tulemusi. Senini ei ole teada kas ja kui palju on karfilsomiib parem näiteks parimast toetusravist, mis võib sisaldada ka tsüklofosfamiidi ja mida haigekassa hetkel rahastab. Samuti puuduvad võrdlused pomalidomiidiga, mida samuti võib käsitleda alternatiivina, kuid millel puudub haigekassa rahastus.

Teise taotletud näidustuse korral võib alternatiiviks lugeda lenalidomiidi. Karfilsomiibi kombinatsiooni lenalidomiidiga on võrreldud lenalidomiidiga uuringus ASPIRE. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus ja teise tulemusnäitajana vaadeldi üldelulemust, ravivastuse saavutamist ja selle kestust, elukvaliteeti ja kõrvaltoimeid. Uuringus pikendas karfilsomiibi lisamine lenalidomiidile progressioonivaba elulemuse aega 17,6 kuult 26,3 kuuni (8,7 kuu võrra, $p=0,0001$). Üldelulemuse andmed ei olnud veel hinnatavad lühikese jälgimisperioodi tõttu ehkki märgatav oli trend karfilsomiibi paremusel osas. Elukvaliteet paranes karfilsomiibi grupis, kuid tulemus jäi veidi alla lävendi, mida eeldefineeriti kui kliiniliselt olulist erinevust.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Käesoleval hetkel ei ole avalikust domeenist kättesaadav veel ükskiulutõhususe hinnang karfilsomiibi kohta.

Taotletud esimesel näidustusel ei ole võimalik ravimiulutõhusust hinnata, kuna ravimit ei ole võrreldud veel ühegi alternatiiviga.

Taotletud teisel näidustusel võib lihtsustatudulutõhususe hinnangu anda kõrvtades ravimi kasutamisest saadavat lisandunud progressioonivaba elulemust lisakuludega.

$ICER_{PFS}$ karfilsomiib+lenalidomiid vs lenalidomiid = (XXXXXXXXXX) = 262 374 €

Seega lisandunud progressioonivaba eluaasta maksumuseks on 262 374 €. Ei ole teada kui palju võrreldes progressioonivaba eluaastaga võrreldes lisanduks eluaastaid või kvaliteedikohaldatud eluaastaid. Kui neid oleks ligilähedasel samas suurusjärgus, siis oleks ravimi hind kordades kallim sellest, mida tavapärast

võiks lugeda kulutõhusaks (lisandunud täiskvaliteetse eluaasta maksumus peaks jääma vahemikku 1-3 SKT elaniku kohta e. u kuni 45 tuhat €).

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuukse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Taotleja hinnangul vajab ravi karfilsomiibiga 2 erinevat patsientide gruppi. Patsiente, kes progresseeruvad pärast kõiki hetkel kasutatavaid pöhiravimeid (bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid) ja kes vajaksid karfilsomiibi monoterapiat on taotleja hinnangul 25 aastat.

Teises grupis, kes on progresseerunud ja vajavad hetkel rahastatavale lenalidomiidile efektiivsuse tõstmiseks karfilsomiibi lisamist on patsiente taotleja hinnangul 30 patsienti aastat.

Seega hindab taotleja, et esimesel aastal vajab ravi 55 patsienti, teisel aastal saaks ravi 35 peamiselt uut patsienti 3. reana. Pole selge, mille arvelt hakkaks patsientide arv seejärel taas kasvama ulatuses 50 patsiendini aastat.

Kahe patsientide grupi summeerimise vajadus jääb ebaselgeks, kuna juhul kui karfilsomiibi kompenseerida 3. reas, siis puudub tõendusmaterjal, et progressioonijärgselt oleks mõistlik karfilsomiibiga jätkata veel lisaks 4. ravireas. Seega esineb praktikas vajadus mõlema näidustuse osas kasutamiseks ainult lühiajaliselt, sest edaspidi kui ravim on kasutatav 3. reas ei tohiks enam esineda vajadust selle järele 4. reas.

Kui kompenseerida karfilsomiibi 3. rea valikuna 30 patsiendile, siis sellega kaasneb esimesel aastal kulu suurusjärgus:

████████████████████ 3,2 milj €.

Et keskmine patsient saab ASPIRE uuringu andmetel 12 asemel 18 tsükli ravi, siis järgmisel aastal on ravi saavate patsientide arv suurem:

3,2 milj € uued ravi alustavad patsiendid + (████████████████████) € eelmisel aastal ravi alustanud patsientide 6 viimast ravitsükli) e 4,3 milj €.

Praktikas tekiks karfilsomiibi kasutus järk – järgult, sest kõik patsiendid ei alusta ravi esimese aasta jaanuaris. Samuti peab arvestama, et kõik patsiendid ei pruugi saada ravi 18 tsükli jooksul. Kokkuvõttes võib hinnata, et kulu stabiliseerub tasemel ca 3 milj € aastat.

Kuna sellele lisanduks lenalidomiidi kasutamine, siis tegu oleks täies ulatuses lisakuluga.

Kui kompenseerida karfilsomiibi 4. rea valikuna 25-le patsiendile siis sellega kaasneb aastane kulu suurusjärgus:

████████████████████ 670 tuhat €.

Arvestades, et progressioonijärgselt kasutatakse ka antud juhul parimat toetavat ravi, mis võib sisaldada tsüklofosfamiidi (e seda ei jäeta ära), siis tuleks ka see lugeda täielikult lisakuluks.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Karfilsomiibi kompenseerimisel tuleks ümber kalkuleerida teenuse 317R maksumus ja vastavalt suurendada hematoloogia erialal ostetava ambulatoorse ravijuhu keskmist maksumust.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Väär- ja liigkasutamine on võimalik juhul kui ravimit kasutada väljaspool heaks kiidetud näidustusi või juhul kui karfilsomiibiga jätkatakse pärast haiguse progressiooni karfilsomiibi foonil. Majanduslikud mõjud oleks ravimi maksumusest tulenevalt tõsised.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Optimaalne kasutus oleks tagatud juhul kui ravim oleks pikemas perspektiivis kompenseeritud kas ühel või teisel taotletud näidustusel, kuid mitte mõlemal.

7. Kokkuvõte

Karfilsomiib ei oma hindamise hetkel Euroopas müügiluba. USA-s on ravimi müügiloyal ravimi näidustuse osas mainitud, et karfilsomiibi võib kasutada patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe erineva ravimiga, millest üks on olnud bortesomiib ja teine mõni IMID klassi ravim (talidomiid, lenalidomiid). Müügiluba väljastati ravivastuse andmete alusel, kliinilist kasu pole käesolevaks hetkeks veel näidatud. 2010 aastal algas 3. faasi kliiniline uuring (FOCUS¹), mis kavakohaselt lõpeb 2015. a. lõpus. Uuringus võrreldakse esmakordselt karfilsomiibi elulemuskasu võrreldes parima toetusraviga. Seejärel tekib selgus ravimi lisakasu osas patsientidel, kes vajaksid ravimit 4. reas.

Karfilsomiibi lisamisel lenalidomiidile tõuseb ravi efektiivsus arvestades progressioonivaba elulemust. Mõju üldelulemusele ei ole hetkel selge. Juhul kui progressioonivaba elulemusega samas suurusjärgus pikeneks ka üldelulemus ei oleks ravimi maksumus ja selle kasutamisest tulenev lisakulu aktsepteeritavas tasakaalus.

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilsomiibiga	Taotletakse teenuse 317R hinna muutmist
Ettepaneku esitaja	Eesti hematoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	Sõltuvalt taotletud näidustusest kemoterapia või lenalidomiid steroidiga	

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302392?term=NCT01302392&rank=1>

Kulutõhusus	Esimese taotletud näidustuse osas pole võimalik arvutada, kuna ravimi lisakasu alternatiividega võrreldes on tõendamata. Teisel näidustusel pole võimalik kulutõhusust veel hinnata, kuna ravimi toime elulemusele pole veel selge.	
Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	Vajadus tõendatult elu pikendavate ja kulutõhusate ravivõimaluste järele on alati olemas	
Teenuse piirhind	Taotluse heakskiitmisel tuleb arvutada ümber teenuse 317R piirhind, arvestades ravimi müügiloa hoidja hinnapakkumist	
Kohaldamise tingimused	Selguvad täpsemalt pärast ravimile müügiloa andmist, sest peavad kajastama ametlikke näidustusi.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca 3 miljonit €	Sellest esimesel taotletud näidustusel 670 tuhat €
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletud ravimi näol on tegemist müügiloata preparaadiga, mille puhul ei ole veel selge selle kasutamisest tekkiv lisakasu. Hetkel on käimas uuringud, mis lisakasu selgitada aitavad. Olemasolevate esialgsete andmete kohaselt ei ole ravim ka kulutõhus ehkki kulutõhususe hinnangu saab lõplikul kujul anda siis kui ravimist saadav lisakasu (eelkõige elu pikendava toime osas) on tõendatud.	

2016. aasta täiendused

2016. aastal taolteja uusi kliinilisi tõendusmaterjale menetlusse esitatud ei ole. Karfilsomiib on saanud Euroopas müügiloa, mille alusel on ravim näidustatud kasutamiseks *kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud.*

Müügiloale kantud näidustus ei hõlma täielikult taotluses esitatud näidustusi:

1. *Karfilsomiib monoteraapiana müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt ravi saanud bortesomiibi ja lenalidomiidiga, kuna müügiloajärgse näidustuse alusel on karfilsomiib mõeldud kasutamiseks ainult kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga*
2. *Karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt ravi saanud bortesomiibiga või ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud, kuna müügiloajärgse näidustuse alusel on karfilsomiib nimetatud kombinatsioonis*

mõeldud kasutamiseks patsientidel, keda on eelnevalt juba vähemalt ühe raviskeemiga ravitud.

Registreerimise aluseks olevasse uuringusse PX-171-009 (ASPIRE) kaasatud patsiendid olid kõik eelnevalt saanud vähemalt üht raviliini, mille järel oli haigus taasägenenud. Viidatud uuringust saadud efektiivsusandmeid on käsitletud ülalpool.

Uuringus FOCUS² võrreldi karfilsomiibi monoravi elulemuskasu (esmane tulemusnäitaja) parima toetava raviga eelnevalt vähemalt 3 erinevat ravi saanud patsientidel. Selle tulemused ei näidanud karfilsomiibi olulist paremust ei üldise ega progressioonivaba elulemuse osas.

NCCN³ müeloomi ravijuhend soovib karfilsomiibi eelnevalt ravitud hulgimüeloomi ravis kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (kategooria 1) kui ka monoterapiana (kategooria 2A)

Käesoleva hinnangu koostamise hetkel on täiendamisel Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudis 2014. a. valminud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe hindamise raport.

Tootja on teatanud karfilsomiibi hulgimüügi ostuhinnad, mille alusel kujuneb ravimi viaali hinnaks raviasutusele vastavalt:

60 mg [redacted] €

30 mg [redacted] €

10 mg [redacted] €

Sellest tulenevalt on uuesti arvatatud kulude võrdlus alternatiividega (punkt 2.1), kulutõhusus (punkt 2.4) ja mõju ravikindlustuse eelarvele (punkt 3).

Teenuse kulude võrdlus alterantiivse teenusega

Ravikuuri kirjeldus	1 ravitsükli maksumus, €	Ravi kestus, kuudes	Ravi maksumus kokku, €
Karfilsomiib	[redacted] €	3,7 kuud (FOCUS; PFS)	[redacted] € =21 730 €
Karfilsomiib + lenalidomiid	[redacted] € karfilsomiibil, 5 258 € lenalidomiidil	18,0 kuud karfilsomiibil ja 26 kuud lenalidomiidi jätkuravi ASPIRE uuringu andmetel	[redacted] 234 494 €
Lenalidomiid	5 258 €	17 kuud ASPIRE uuringu andmetel	89 386 €
Tsüklofosfamiid	10,6 €	3,3 kuud	35 €

² <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01302392?term=NCT01302392&rank=1>

³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

või melfalaan	(tsüklofosfamiid)	50mg/päevas p.o. (FOCUS; PFS)	
---------------	-------------------	----------------------------------	--

Teenuse kulutõhusus

Kuna esimese taotletud näidustuse puhul pole karfilsomiibi tõhusus kinnitust leidnud, ei saa sellele kulutõhusust arvutada.

Taotletud teisel näidustusel võib lihtsustatud kulutõhususe hinnangu anda kõrvutades ravimi kasutamisest saadavat lisandunud progressioonivaba elulemust lisakuludega.

ICER_{PFS} karfilsomiib+lenalidomiid vs lenalidomiid = [redacted] = 200 149 €.

Jätkuvalt ei ole teada kui palju võrreldes progressioonivaba eluaastaga võrreldes lisanduks eluaastaid või kvaliteedikohaldatud eluaastaid.

Mõju ravikindlustuse eelarvele

Kui kompenseerida karfilsomiibi 3. rea valikuna 30 patsiendile, siis sellega kaasneb esimesel aastal kulu suurusjärgus:

[redacted] = 1,9 milj €. Kuna sellele lisanduks lenalidomiidi kasutamine, siis tegu oleks täies ulatuses lisakuluga. Ravimi müügilohoidja esindaja on hinnanud potentsiaalseks patsientide arvuks müügiloyal oleva näidustusega 40 patsienti, seega võib lisakuluks kujuneda [redacted] € = 2,6 milj. €

Kui kompenseerida karfilsomiibi monoterapiiana 4. rea valikuna 25-le patsiendile, kaasneb sellega aastane kulu suurusjärgus:

[redacted] € = 407 444 €.

Arvestades, et progressioonijärgselt kasutatakse ka antud juhul parimat toetavat ravi, mis võib sisaldada tsüklofosfamiidi (e. seda ei jäeta ära), siis tuleks ka see lugeda täielikult lisakuluks.

2016 kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga	Taotletakse teenuse 317R hinna muutmist
Ettepaneku esitaja	Eesti hematoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	Sõltuvalt taotletud näidustusest kemoterapia või lenalidomiid steroidiga	
Kulutõhusus	Esimese taotletud näidustuse osas pole võimalik arvutada, kuna ravimi lisakasu alternatiividega võrreldes on tõendamata. Teisel näidustusel pole võimalik kulutõhusust veel hinnata, kuna ravimi toime elulemusele pole veel selge.	

Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	Vajadus tõendatult elu pikendavate ja kulutõhusate ravivõimaluste järele on alati olemas	
Teenuse piirhind	Taotluse heakskiitmisel tuleb arvutada ümber teenuse 317R piirhind, arvestades ravimi müügiloa hoidja hinnapakkumist	
Kohaldamise tingimused	Karfilsomiibi müügiloajärgne näidustus: kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca 2,6 miljonit €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletud ravimile on antud eelmisel aastal müügiluba, kuid ei ole veel selge selle kasutamisest tekkiv lisakasu. Olemasolevate andmete kohaselt ei ole ravim kulutõhus ehkki kulutõhususe hinnangu saab lõplikul kujul anda siis kui ravimist saadav lisakasu (eelkõige elu pikendava toime osas) on tõendatud.	

2017. aasta täiendused

Taotleja on avaldanud soovi menetluse jätkamiseks. Muutunud on NCCN hulгимüeloomi ravijuhised ning valminud on Tartu Ülikoolilt tellitud hulгимüeloomi raviskeemide efektiivsuse ja kulutõhususe hindamise raport. Ravimite hinnad pole muutunud, kuid karfilsomiibi müügiloahoidja esindaja on esitanud omapoolse nägemuse ning mudelarvutuse karfilsomiibi kulutõhususe kohta. Täienenud on ka karfilsomiibi müügiloajärgne näidustus, mille järgi on karfilsomiib näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud. Seega pole karfilsomiibil jätkuvalt näidustust monoterapiaks ning karfilsomiibi kasutamine eeldab jätkuvalt mõne muu raviskeemi eelnevat kasutamist.

NCCN ravijuhistes¹ on 2017. aastal juhistest muuhulgas välja jäetud eelnevalt ravitud patsientide jaoks seal olnud karfilsomiib monoterapia.

Juhendis on eelistatud raviskeemidena toodud:

- Bortesomiib/deksametasoon (kategooria 1)
- Bortesomiib/tsüklofosfamiid/deksametasoon
- Bortesomiib/lenalidomiid/deksametasoon
- Karfilsomiib/deksametasoon (kategooria 1)
- Karfilsomiib/lenalidomiid/deksametasoon (kategooria 1)
- Daratumumab
- Daratumumab/bortesomiib/deksametasoon (kategooria1)

- Daratumumab/lenalidomiid/deksametasoon (kategooria1)
- Elotuzumab/lenalidomiid/deksametasoon (kategooria1)
- Iksasomiib/lenalidomiid/deksametasoon (kategooria1)
- Lenalidomiid/deksametasoon (kategooria1)
- Pomalidomiid/deksametasoon (kategooria 1)
- Pomalidomiid/bortesomiib/deksametasoon
- Pomalidomiid/karfilsomiib/deksametasoon

ESMO ravijuhised², 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 iksazomib+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

Tervishoiutehnoloogia hindamise raport TTH27³ sedastas, et karfilsomiibi monoravi efektiivsust hindava ainsa uuringu FOCUS põhjal ei paranda karfilsomiibi monoravi 4. ja hilisemas ravireas praeguse toetava raviga võrreldes korduva/refraktaarse müeloomiga patsientide üldist ega ka progressioonivaba elulemust. Praegu on Eestis 3. ja 4. ravireas näidustatud ravi lenalidomiidiga ehk taotluse järgi võiks nendes raviridades karfilsomiibi monoraviga asendada lenalidomiidi. Arvestades, et karfilsomiibi monoravi ei ole efektiivsem kui toetav ravi, ei ole olemasoleva informatsiooni valguses põhjust ka eeldada karfilsomiibi monoravi paremust võrreldes lenalidomiidiga. Lenalidomiidi 28-päevase ravitsükli maksumus on 5259 eurot ja karfilsomiibi monoravi maksumus [redacted]. Kuna karfilsomiibi monoravi on sama pika tsükli korral kallim, oleks lenalidomiidi asendamine karfilsomiibi monoraviga põhjendatud ainult suurema efektiivsuse juures. Seega ei ole praeguste teadmiste alusel põhjendatud lenalidomiidi asendamine karfilsomiibiga. Seetõttu pole põhjendatud ka selle muudatuse mõju hindamine eelarvele.

Karfilsomiibi+deksametasoon ning karfilsomiib+lenalidomiid+deksametasoon kasutamise efektiivsuse hindamiseks olid raporti koostamisel kättesaadavad ENDEAVOR uuringu publitseeritud vahetulemused ja ASPIRE uuringu kokkuvõtavad tulemused, milles vastavalt üldise elulemuse mediaan polnud veel hinnatav või üldise elulemuse mediaanini ei jõutud. Kuna taotleja ei ole muutnud soovitud näidustust vaid

soovib jätkuvalt karfilsomiibi võtta kasutusele koos deksametasooni ja lenalidomiidiga patsientidel, kes on eelnevalt ravi saanud bortesomiibiga või kellel ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud, siis ei ole ENDEAVOR uuringu (võrreldi karfilsomiib+ deksametasoon vs bortesomiib+deksametasoon) tulemused otseselt soovitud näidustuse kontekstis kasutatavad ning kohane võrdlus ning kulutõhususe hinnang saab põhineda ASPIRE uuringu tulemustel (võrreldi karfilsomiib+lenalidomiid+ deksametasoon vs lenalidomiid+deksametasoon). Raporti koostajad on teinud konservatiivse kulutõhususe analüüsi ASPIRE uuringutulemuste (PFS paranemine karfilsomiibi lisamisel lenalidomiidile ja deksametasoonile 8,7 kuu võrra) ning sellega kaasneva elukvaliteedi vähenemise aeglustumise ning ravimite eeldatava kasutusrežiimiga kaasnevate kulude põhjal. Sõltuvalt stsenaariumist andis karfilsomiib kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga täiendavalt 0,508–0,581 QALYt. Täiendkulu tõhususe määr QALY kohta varieerub vahemikus 277 747 – 355 197 €.

Müügiloahoidja esindaja on 2016. aasta lõpus haigekassale esitanud kaks, vastavalt ENDEAVOR ja ASPIRE uuringu tulemustel põhinevat mudelanalüüsi, milles on ekstrapoleeritud üldelulemuse näitajaid olemasolevate andmete pealt ning püüdnud arvestada pikemat ajahorisonti, ravi ja selle kõrvaltoimetega kaasnevaid lisakulusid jms. Seejuures on ASPIRE uuringu mudelis leitud, et juba progressioonieelses perioodis toob karfilsomiibi lisamine lenalidomiidile kaasa kasu 1,13 QALY ulatuses. Müügiloahoidja on leidnud, et karfilsomiibi lenalidomiidile lisamise täiendkulu tõhususe määr (ICER QALY) on 41 097 € ning bortesomiibi asendamisel karfilsomiibiga (ENDEAVOR uuringu mudel) on ICER QALY 41 000 €.

PBAC on novembris 2016 avaldanud karfilsomiibi kulutõhususe hinnangu⁴, milles tõi välja, et ASPIRE uuringu üldelulemuse tulemus ei ületanud eeldefineeritud statistilise olulisuse piiri, seega piirduti kliinilise kasu arvestamisel PFS tulemusega. Sobivaks ajahorisondiks loeti 10 aastat. ENDEAVOR uuringu OS tulemuste ekstrapoleerimisel peeti sobivamaks võtta aluseks mediaan-jälgimisaeg (12 nädalat), mitte tootja eeldatud 20 nädalat. Kuna mudel oli väga tundlik ekstrapoleerimiskoha valikule, vähendas see suurel määral karfilsomiibist oletatavat elulemuskasu. ASPIRE uuringul põhineva mudeli puudustena toodi välja et kasutatud elukvaliteedi koefitsiendid (0,81 progressioonivabal perioodil ning 0,64 progressioonijärgsel perioodil) pole kohased taasägenenud haiguse puhul. PBAC leidis, et tõenäoline summaarne kasu karfilsomiibi lisamisest lenalidomiidile on 0,445 QALY ning vastav ICER 105 000 - 200 000 \$/QALY. Kokkuvõttes PBAC ei soovitanud karfilsomiibi kasutusele võtta ei kombinatsioonis deksametasooniga, ega lenalidomiid+ deksametasooniga.

PCODR on juunis 2016 avaldanud hinnangu⁵, kus leiti, et karfilsomiibi lisamine toob kaasa progressioonivaba perioodi pikenemise, aga kliiniline kasu pärast progressiooni pole tõendatud. Karfilsomiib tunnistati mitte kulutõhusaks, kuid kuna eeldatav tervisekasu ravimist on suurem kui kahju, soovitatakse seda siiski sobiva hinna saamise korral antud kombinatsioonis kasutada, kui tootja tagab ravimi hinnaga selle kulutõhususe.

Karfilsomiibi hindamine NICE poolt on pooleli.

NCPE⁶ tõi välja et karfilsomiibi annus oli ENDEAVOR uuringus kaks korda kõrgem kui ASPIRE uuringus. Karfilsomiibi lenalidomiidile lisamise kasuks leiti 0,86 QALY ning vastav ICER QALY väärtuseks 125 459 €.

Kokkuvõtteks näib oodatav kasu karfilsomiibist erinevate riikide hindamisagentuuride nägemuses varieeruvat väga suurtes piirides. Võib oletada, et Eesti tingimustes jääb karfilsomiibi lenalidomiidile lisamise täiendkulu tõhususe määr 41 097 - 355 197 €/QALY vahele.

Arvatav eelarvemõju küündib Tartu Ülikooli raporti alusel 3,16 mln euroni.

2017 kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga	Taotletakse teenuse 317R hinna muutmist
Ettepaneku esitaja	Eesti hematoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	Sõltuvalt taotletud näidustusest kemoteraapia või lenalidomiid steroidiga	
Kulutõhusus	Esimese taotletud näidustuse osas pole võimalik arvutada, kuna ravimi lisakasu alternatiividega võrreldes on tõendamata. Teisel näidustusel pole võimalik usaldusväärselt Kulutõhusust hinnata vaid PFS paranemise põhjal . Eesti tingimustes tõenäoliselt 41 097 - 355 197 €/QALY	
Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	Vajadus tõendatult elu pikendavate ja kulutõhusate ravivõimaluste järele on alati olemas	
Teenuse piirhind	Taotluse heakskiitmisel tuleb arvutada ümber teenuse 317R piirhind, arvestades ravimi müügiloo hoidja hinnapakumist	
Kohaldamise tingimused	Karfilsomiibi müügilooajärgne näidustus: kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca 3,16 miljonit €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletud ravimi kasutamisest tekkiv lisakasu ei ole veel selge. Olemasolevate andmete kohaselt ei saa ravimit kulutõhusaks pidada. Usutava kulutõhususe hinnangu saab lõplikul kujul anda siis kui ravimist saadav lisakasu (eelkõige elu pikendava toime osas) on tõendatud.	

-
- ¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf
 - ² <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>
 - ³ http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6705/6/TTH27_hulgimyeloom.pdf
 - ⁴ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/carfilzomib-psd-november-2016.pdf>
 - ⁵ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_rec.pdf
 - ⁶ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/01/Web-summary-Carfilzomib.pdf>