

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|--|
| Teenuse nimetus | Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga |
| Taotluse number | 1099 |
| Kuupäev | Mai 2019 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) taotles ravimi karfilsomiib lisamist tervishoiuteenuse 317R (müeloomi ja plasmotsütoomi kemoteeraapiakuur) koosseisu, koos teenuse hinna vastavalt ümberarvestamisega. Alternatiivina sooviti täiesti uue teenuse loomist. Ravimil puudusid hindamise hetkel Euroopa müügiluba ja ametlikud näidustused. Taotleja soovis võtta ravimi kasutusele müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt saanud bortesomiibi ja lenalidomiidiga monoteeraapiat (taotlemise hetkel 4. reas). Samuti patsientidele, kes on eelnevalt saanud ravi bortesomiibiga või ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud (taotluse esitamise ajal 3. reas), kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga.

Käesolevaks hetkeks on ravimile müügiluba välja antud, seejärel muudetud ning selle järgi on karfilsomiib tänapäeval näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt vähemalt ühe raviskeemiga ravitud. Tervishoiutehnoloogia hindamise raport TTH27¹ sedastas, et karfilsomiibi monoravi efektiivsust hindava ainsa uuringu FOCUS² põhjal ei paranda karfilsomiibi monoravi 4. ja hilisemas ravireas praeguse toetava raviga võrreldes korduva/refraktaarse müeloomiga patsientide üldist ega ka progressioonivaba elulemust. Müügilooahoidja on 2018. a alguses esitanud ASPIRE uuringu publitseeritud lõpptulemused³, mis toetavad karfilsomiibi lisamist lenalidomiidile eelnevalt ravitud patsientidel.

1.2. Taotletav teenus

Ühe ravitsükli pikkus on 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, võib seda tõsta 27 mg/m² e. keskmise patsiendi korral 48,6 mg-ni manustamiskorra kohta.

NCCN ravijuhistes⁴ on 2017. a juhistest muuhulgas välja jäetud eelnevalt ravitud patsientide jaoks seal olnud karfilsomiib monoteeraapia.

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 ravijuhised⁵, mida on uuendatud jaanuaris 2017, annavad 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+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

Karfilsomiibi efektiivsusandmed toetuvad ASPIRE uuringule, millesse kaasati patsiendid, kes olid varasemalt saanud ravi 1-3 ravimiga ja kelle haigus oli sellele vaatamata progresseerunud. Keskmiselt olid uuringusse kaasatud patsiendid varasemalt saanud ravi 2,0 ravireas. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus ja teisese tulemusnäitajana vaadeldi üldelulemust, ravivastuse saavutamist ja selle kestust, elukvaliteeti ja kõrvaltoimeid. Uuringu pikendas karfilsomiibi lisamine lenalidomiidile progressioonivaba elulemust 16,6 kuult 26,1 kuuni (9,5 k võrra, $p=0,0001$) ning üldelulemuse mediaan pikenes 40,4 kuult 48,3 kuuni (vahe 7,9 k).

1.3. Alternatiiv

Alternatiiviks on mh ravi lenalidomiid/deksametasooniga või bortesomiib/panobinostaat/deksametasooniga.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tootja on teatanud karfilsomiibi hulгимүүgi ostuhinnad, mille alusel kujuneb ravimi viaali hinnaks raviasutusele järgmiselt:

60 mg XXX €

30 mg XXX €

10 mg XXX €

Ravi kestuse mediaanid

KRd: Karfilsomiib 72 nädalat (18 × 4 nädalat)

Lenalidomiid 85 nädalat (21 × 4 nädalat)

Rd: Lenalidomiid 57 nädalat (14 × 4 nädalat)

Uuringus ilmnenud ravikestuste mediaanide põhjal kujuneb võrreldavate raviskeemide mediaanseks kogumaksumuseks vastavalt:

KRd: XXXXXX €

Rd: XXXX €

Tootja on teinud pakkumise, mille kohaselt 1,6 kuud ravi algusest (10 manustamiskorda) katab tootja, mis teeb KRd mediaanmaksumuseks XXXX €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE⁶ soovib karfilsomiibi deksametasooniga patsientidele, kes on varasemalt ravitud ainult ühe raviskeemiga, mis ei sisaldanud bortesomiibi. Hinnakokkulepe tagas kulutõhususeks ICER QALY 27 629 naela. Karfilsomiibi kombinatsioonis lenalidomiidiga ei peetud kulutõhusaks. Taotleja poolt esitatud mudelis kasutatud eeldusi ja ekstrapoleerimist ei peetud usaldusväärseks.

PBAC on novembris 2016 avaldanud karfilsomiibi kulutõhususe hinnangu⁷, 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 mediaanjälgimisaeg (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 hinnangu⁸, 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.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Progressioonivaba intervalli mediaan

KRd: 26,1 kuud (2,175 aastat)

Rd: 16,6 kuud (1,383 aastat)

Vahe: 9,5 kuud (0,79167 aastat)

Üldelulemuse mediaan
KRd: 48,3 kuud (4,025 aastat)
Rd: 40,4 kuud (3,367 aastat)
Vahe: 7,9 kuud (0,658 aastat)

Progressioonijärgse perioodi pikkus
KRd: 22,2 kuud (1,85 aastat)
Rd: 23,8 kuud (1,983 aastat)
Vahe: -1,6 kuud (-0,133 aastat)

Ravi kestuse mediaanid
KRd: karfilsomiib 72 nädalat (18×4 nädalat)
Lenalidomiid 85 nädalat (21×4 nädalat)
Rd: Lenalidomiid 57 nädalat (14×4 nädalat)

Kui kasutada Austraalia (PBAC) hinnangus ning tootja esitatud mudelis kasutatud elukvaliteedi kordajaid (enne progressiooni 0,81; pärast progressiooni 0,64), kujuneb karfilsomiibi progressioonieelseks elulemuskasuks 0,64125 QALY ning progressioonijärgseks elulemuskasuks -0,08533 QALY; kokku 0,5559 QALY.

Uuringus ilmnenu ravikestuste mediaanide põhjal kujuneb võrreldavate raviskeemide mediaaneks kogumaksumuseks vastavalt:

KRd: XXXXXX €
Rd: XXXXXX €

Tootja on teinud pakkumise, mille kohaselt 1,6 kuud ravi algusest (10 manustamiskorda) katab tootja, mis teeb KRd mediaanmaksumuseks XXXXXX €. Arvestades seda pakkumist kujuneks ICER QALY väärtuseks 206 277 €.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Ühe lenalidomiidi patsiendi kohta kaasneks karfilsomiibiga lisakulu XXXXXX € (s.h. karfilsomiibi kulu + lenalidomiid ravi kestuse pikenemisega kaasnev kulu). Kui aastas jõuab Eestis ravile lenalidomiidiga 42 patsienti (2017. a andmetel), on maksimaalne karfilsomiibi lisamise eelarvemõju XXXXXX€.

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 loomisel tuleb selgelt määratleda raviskeemi positsioon olemasolevate võimaluste taustal.

5. Kokkuvõte (täiendatud mais 2019. a.)

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

| | Vastus | Selgitused |
|--|--|--|
| Teenuse nimetus | Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga Taotletakse karfilsomiibi lisamist lenalidomiid ravile 2. ja edasistes raviridades. | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Hematoloogide Selts; | Hinnaläbirääkimised on toimunud ravimitootja esindajaga (Amgen Europe) |
| Teenuse alternatiivid | Lenalidomiid steroidiga, bortesomiib panobinostaadi ja steroidiga | |
| Kulutõhusus | ICER QALY 76 368 € | |
| Omaosalus | Pole kohaldatav | |
| Vajadus | patsientide arv Eestis: kuni 42 teenuse osutamise kordade arv kokku: 18 tsüklit; 72 nädalat (96 manustamiskorda), | |
| Teenuse piirhind | Karfilsomiibi manustamiskorra maksumus on XXXX €; 28-päevane tsükel sisaldab 6 manustamiskorda, alates 13. tsüklist 4 manustamiskorda (tsükli hind vastavalt XXXX € ja XXXX €) | |
| Kohaldamise tingimused | Karfilsomiibi müügioajärgne 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 | Eestis lisanduks aastas kuni 42 potentsiaalselt karfilsomiibile sobivat patsienti. Nende summaarne eelarvemõju oleks 2,06 miljonit € | |
| Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta | Taotletud ravimi kasutamisest tekkiv elulemuskasu (PFS ja OS) on randomiseeritud kontrollitud pimendamata uuringuga tõendatud | |

| | | |
|--|--|--|
| | (vastavalt 9,5 ja 7,9 kuud). Olemasolevate andmete kohaselt ei saa ravimit kulutõhusaks pidada. | |
|--|--|--|

6. Täiendused mai 2019. a.

Hulgimüeloomi raviskeemidesse on kantud daratumumabi kombinatsioon bortesomiibiga patsientidele, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ning immunomodulaatoril põhineva raviskeemiga.

Haigekassa küsis taotlejalt, kas erinevate uute raviskeemide kättesaadavust silmas pidades oleks vajalik

Haiglaravimite komisjon soovitas (09.04.2018) haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr ei ületa 40 000 euro piiri.

Võrreldes eelmise hindamisega on lenalidomiidile ilmunud geneeriline konkurents ning selle hind on langenud 30%. Müügilahoidja on teinud haigekassale pakkumise XXX €/mg, mille tulemusel kujuneb lihtsustatud arvutuse alusel karfilsomiibi kulutõhususeks 76 368 €/QALY ning 42 patsiendi eelarvemõjukuks XXXX miljonit eurot.

7. Kasutatud kirjandus

¹ http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6705/6/TTH27_hulgimyeloom.pdf

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

³ http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.76.5032?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

⁴ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

⁵ <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta457/resources/carfilzomib-for-previously-treated-multiple-myeloma-pdf-82604850129349>

⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-11/files/carfilzomib-psd-november-2016.pdf>

⁸ https://cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_carfilzomib_kyprolis_mm_fn_rec.pdf