

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 401

12.06.2023 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Laura Viidik (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Eesti Hematoloogide Seltsi (EHS) esindaja
Protokollija: Marta Danilov (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi **tebentafuspiga**, taotlus nr **1538** (Lisa 5. Eesti Onkoterapia Ühingu ja Medison Pharma Eesti OÜ taotlus ning lisaandmed, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja täiendav pakkumine);
2. Hulgimüeloomi ravikuur **daratumumabiga**, taotlus nr **1495** (Lisa 5. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, taotleja tagasiside, Patsientide esindusorganisatsiooni arvamus tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku kohta);
3. Hulgimüeloomi ravikuur **teklistamabiga**, taotlus nr **1557** (Lisa 6. Johnson & Johnson UAB Eesti filiaali taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi **mosunetuzumabiga**, taotlus nr **1550** (Lisa 7. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside);
5. **Totsilizumab** tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks, taotlus nr **1551** (Lisa 8. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. TEBENTAFUSP

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi ravi tebentafuspiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu järgmistele patsientidele:

- kaugelearenenud silmast lähtunud melanoomi diagnoosiga patsiendid (C69);
- HLA-A*02:01 positiivsed patsiendid;
- patsiendid, kes varasemalt ei ole saanud süsteemravi uveamelanoomi tõttu;
- patsiendid, kes on heas üldseisundis ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) staatus 0-1.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Metastaatiline uveamelanoom (UM) on harvaesinev silmakasvaja, mis areneb pigmenteeritud melanotsüütrakkudest silma soonkestas ehk koroideas, iirises või ripskehas ehk tsiliaarkehas. Primaarne UM tekib enamasti koroideas (85-95% juhtudest) ja seetõttu nimetakse mõnikord ka koroideamelanoomiks.

UM levib vere kaudu ning ligikaudu 50% patsiente on juba diagnoosimise hetkel metastaatilised. Aeg primaarse UM-i diagnoosimisest metastaatilise haiguse diagnoosimiseni on 27–53 kuud.

UM kui ka nahamelanoom tekivad melanotsüütrakkudest, kuid tegemist on patoloogiliselt erinevate vähkkasvajatega ning lisaks omab UM teistest melanoomivormidest erinevat geneetiliste mutatsioonide profiili. Kui nahamelanoomiga esineb peamiselt BRAF ja NRAS mutatsioone, siis UM korral esinevad mutatsioonid enamasti G valkudes. Lisaks on umbes pooled (45–50%) UM patsiendid HLA-A*02:01-positiivsed.

Taotleja hinnangul vajab ravi tebentafuspiga kuni 4 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Ravijuhiste alustel puuduvad tõenduspõhised alternatiivid metastaatilise või mitteresetseeritava uveamelanoomi raviks.

Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus sisalduvad naha melanoomis kasutatavad süsteemravimite komplekskoodid ei laiene uveamelanoomi ravile.

Metastaatilise UM ravivariantidena on uuritud immuunteraapiat (kontrollpunkti inhibiitorid), tsütostaatilist ravi ja sihtmärgistatud ravi mitogeen-aktiveeritud proteiini kinaasi (MEK) inhibiitoritega. Samuti on uuritud maksale suunatud lokaalseid raviseid. Eestis ei ole ükski nendest variantidest metastaatilise UM raviks Tervisekassa poolt rahastatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi toimet on hinnatud III faasi randomiseeritud kliinilises uuringus IMCgp100-202.

Uuringu eesmärgiks oli hinnata metastaatilise uveamelanoomiga patsientide üldist elulemust. Uuringu osalesid eelnevalt ravimata HLA-A*02:01-positiivse metastaatilise uveamelanoomiga täiskasvanud patsiendid, kelle ECOG staatus oli 0-1 ja kellel oli vähemalt 1 mõõdetav haiguskolle RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) v1.1 järgi.

Tuumorihinnanguid tehti iga 12 nädala järel. Uuringu mediaan jälgimisaeg oli 14,1 kuud.

Patsiendid randomiseeriti (2:1) saama tebentafuspi üks kord nädalas intravenoosse infusioonina soovitatud patsiendipõhise annustamisskeemi kohaselt või uuringuarsti valitud ravi (pembrolizumab, ipilimumab või dakarbasiin) nende ravimite heakskiidetud annustes kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Kokku randomiseeriti 378 patsienti, neist 252 tebentafuspiga ravitud rühma ja 126 uuringuarsti valitud ravimi rühma (pembrolizumab: 82%; ipilimumab: 12% või dakarbasiin: 6%).

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival, OS*).

Tulemused:

- tebetafuspi grupis oli mediaan OS 21,7 kuud (95% UV 18,6-28,6), kontrollrühmas 16,0 kuud (95% UV 9,7-18,4), riskitiheduste suhe 0,51 (95% UV 0,37-0,71; $p < 0,001$). Lisaks hinnati 1-aasta elulemusmäära, mis tebetafuspi grupis oli 73% (95% UV 66-79) ning kontrollrühmas 59% (95% UV 48-67);
- peamine teisene tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (*progression free survival*, PFS). Tebetafuspi rühmas oli PFS kõrgem kui kontrollrühmas (31% vs 19% 6 kuu pärast; 0,73; 95%, UV 0,58-0,94; p -väärtus=0.01), mediaan PFS tebetafuspi grupis 3,3 kuud (95% UV 3,0-5,0) ning kontrollgrupis 2,9 kuud (95% UV 2,8-3,0) riskitiheduste suhe 0,73 (95% UV 0,58-0,94);
- objektiivse ravivastuse (täielik või osaline) saavutas tebetafuspi grupis 9% (95% UV 6-13) ja kontrollrühmas 5% (95% UI 2-10) patsientidest. Ravivastuse kestus rühmades oli võrreldav (vastavalt 9,9 ja 9,7 kuud);
- sagedaseimad kõrvaltoimed tebetafuspi rühmas olid seotud tsütokiinide vabanemisega (palavik 76%, külmavärinad 47%, hüpotensioon 38%) või nahaga (lööve 83%, kihelus 69%, punetus 23%). Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 2% patsiente tebetafuspi rühmas ja 5% kontrollrühmas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud tebetafuspi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb peamiselt IMCgp100-202 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 38-aastasest perioodis.

Mudelil on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Võrdlevaks raviks on valitud pembrolizumab, kuna see oli kõige sagedamini kasutatav ravim III faasi kliinilise uuringu IMCgp100-202 võrdlusravi rühmas. Patsientide keskmine vanus algmudelil on 62 aastat. Mudel on esitatud Tervisekassa kuludest lähtuvalt.

Kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse tebetafuspiga võrreldes pembrolizumabiga metastaatilise uveamelanoomi ravi 2,21 eluaastat ja 1,76 QALY-t ning ICER/QALY on ... eurot.

TK:

- IMCgp100-202 uuringu otseselt võrdlevad andmed on lühiajalised, need tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (38 aastat), mis suurendab tulemuste ebakindlust. Tervisekassa leiab, et ajahorisont võiks olla 5-10 aastat, sest ligikaudu 50% metastaatilise UM-ga patsientidest sureb esimese 12 kuu jooksul pärast metastaatilise haiguse tuvastamist.
- mudelil on võrdlevaks raviks valitud pembrolizumab. Tervisekassa hinnangul ei ole pembrolizumabiga võrdlemine asjakohane, sest Eestis ei ole pembrolizumab metastaatilise või mitteresetseeritava uveamelanoomi ravi korral näidustatud, sarnaselt ipilimumabile ja dakarbasiinile. Tervisekassa leidis, et kõige õigem oleks võrdlusena kasutada parimat toetavat ravi. Seetõttu on mudelisse märgitud kõik võrdlusravimid protsendiga 0. Kaasajastades andmed ning korrigeerides mudelil ka voodipäeva maksumuse tasu, õe vastuvõtu teenuse ning tervisehoiuteenuse päevaravi hinda, tõuseb täiendkulu tõhususe määr 5-aasta horisondi korral ... euronit QALY kohta, 10-aasta horisondi korral ... euronit QALY kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Kui metastaatilisi UM patsiente on aastas 4, tähendaks see lisakulu ... eurot aastas. Lisaks lisanduvad ravimi valmistamise ja manustamisega seotud kulud ning elektrokardiograafia teenus (2x esimese 3 nädala jooksul, seejärel kliinilise näidustuse kohaselt).

MLH tagasiside:

Lähtudes sellest, et mUM raviks puuduvad tõendus põhised alternatiivid, tahame haiglaravimite komisjonile teada anda, et ravimi müügiloa hoidja on nõus iga patsiendi ravi alustamiseks pakkuma 3 tasuta Kimmtraki viaali.

Sellega väheneb ravimikulu patsiendi kohta ja mingil põhjusel ravi algfaasis katkestavate patsientide ravimikulu ei jää Tervisekassa kanda.

1 doosi hind Tervisekassale:	€	
Doose patsiendi kohta kokku:		25
1 patsiendi ravimikulu kokku:	€	
3 tasuta doosi:	€	
Tervisekassa lõplik kulu 1 patsiendi kohta:	€	

Oleme avatud erinevatele ettepanekutele, et leida lahendus, kuidas ravim patsientidele kättesaadavaks teha.

Diskussioon

Komisjon nentis, et silmamelanoomi näidustusel kättesaadavaid alternatiive ei ole ning vajadus ravimi järele on suur. Ka kliinilist kasu on ravim näidanud – elulemus pikeneb 5,7 kuud võrreldes võrdlusrühmas kasutatud, kuid Eestis sel näidustusel mittekättesaadavate, pembrolizumabi, ipilimumabi või dakarbasiiniga.

Komisjon nentis, et majandusanalüüsis kasutatud ajahorisont (38 a) on selgelt liiga pikk. Võrdlusena kasutatud pembrolizumab ei ole asjakohane, sest sellel puudub silmamelanoomi näidustus ja ka rahastus antud näidustusel. Uue hinnapakumise juures on 5-a ajahorisondi korral ICER/QALY ... eurot ja 10-a korral ... eurot. Tegemist on kasvajalise haigusega ehk harvikaiguseks ei saa kõnealust diagnoosi komisjoni hinnangul pidada ja kehtima peaks tavapäraselt vähiravi puhul aktsepteeritav kulutõhususe piirmäär.

Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul vajadus ravimi järele suur, kuid ravimile on määratud liiga kõrge hind, mistõttu on kulutõhusus äärmiselt ebasoodne. Komisjon soovib taotluse rahuldada tingimusel, et 10-a ajahorisonti kasutades jääb kulutõhusus aktsepteeritava piiresse ehk ei ületa 40 000 EUR/QALY.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse tebensafuspi rahastamiseks metastaatilise või mitteresestseeritava uveamelanoomi raviks rahuldada tingimusel, et 10-a ajahorisonti kasutades langeb kulutõhusus 40 000 EUR/QALY piiresse.

2. DARATUMUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi lisamise võimalust juba olemasolevatele ja kasutatavatele hulgiüloole ravimitele ja nende kombinatsioonidele üle kõikide raviridade.

Täpsemalt soovetakse daratumumabi kasutamise võimalust:

- varem ravimata
 - siirdamiseks mittesobilikel patsientidel kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (D-Rd);
 - siirdamiseks sobilikel patsientidel kombinatsioonis bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga (D-Vtd).

- Varem ravitud patsientidel (2. ja edasised raviread)
 - kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (DRd);
 - bortesomiibi ja deksametasooniga (DVd);
 - pomalidomiidi ja deksametasooniga (D-Pd).

Praegu on daratumumab kättesaadav kombinatsioonis bortesomiibiga kõigile patsientidele, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibi sisaldava ja immunomodulaatorit (talidomiid/lenalidomiid) sisaldava raviskeemiga.

Taotluses teiste seas soovitud pomalidomiidiga kombinatsiooni daratumumabi ravimi omaduste kokkuvõttes kirjeldatud ei ole.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hulgimüeloom (müeloomtõbi) on B-rakuline lümfoproliferatiivne haigus, mis tekib plasmarakkude klonaalse paljunemise tagajärjel.

Hulgimüeloom moodustab 1 - 1,8% kõikidest vähijuhtudest Euroopas. WHO andmetel on hulgimüeloomi (C88 + C90) esinemissagedus Eestis ca 2,8 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas. Iga-aastaselt diagnoositakse Eestis keskmiselt 110 hulgimüeloomi esmasjuhtu.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks 32 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Tervisekassa poolt on rahastatud:

- autoloogse siirdamise näidustusega patsientidele esmavalikuna talidomiidil baseeruvad raviskeemid (MPT-T, Thal-Dex) ja bortesomiibil või lenalidomiidil baseeruvad raviskeemid;
- siirdamise näidustusega patsientidele on Eestis kättesaadavad skeemid pomalidomiid + deksametasoon patsientidele, keda on eelnevalt ravitud talidomiidi (siirdamise näidustusega pts-d), bortesomiibi ning lenalidomiidiga ning panobinostaat + bortesomiib + deksametasoon patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt 2 erinevat raviskeemi;
- pärast bortesomiibi sisaldava ravi kasutamist on kättesaadav karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon;
- pärast mistahes eelnevat ravi ka iksasomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon;
- Eestis kättesaadava daratumumabi, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni kasutamise eelduseks on eelnevalt kasutatud immunomodulaator ja bortesomiib.

Daratumumabi müügiloa hoidja prognoosib, et DRd kombinatsiooni võimaldamisega 2.-3- reas väheneb peaaegselt karfilsomiibi, kuid mõnevõrra ka DVd kasutamine.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotlus tugineb III faasi kliinilistele uuringule, milles on daratumumabi kombinatsioone võrreldud vastavalt:

- MAIA: D-Rd võrreldes ainult Rd-iga siirdamiseks mitte sobivatel eelnevalt ravimata patsientidel;
- CASSIOPEIA: DVTd võrreldes ainult VTd-ga, siirdamiseks sobivatel eelnevalt ravimata patsientidel;
- CASTOR: DVd võrreldes ainult Vd-ga varasemalt ravitud patsientidel;
- POLLUX: DRd võrreldes ainult Rd-iga varasemalt ravitud patsientidel;
- APOLLO: DPd võrreldes ainult Pd-ga varasemalt ravitud patsientidel.

Raviskeemide selgitus:

D-Rd – daratumumab + lenalidomiid + deksametasoon

DVTd - daratumumab + bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga

DVd – daratumumab + bortesomiibi ja deksametasooniga

DPd – daratumumab + pomalidomiidi ja deksametasooniga

MAIA on käimasolev randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 737 esmase MM-diagnoosiga patsienti, kellele ei sobinud ei kõrgannuses keemiaravi ega autoloogne tüvirakkude siirdamine (ASCT).

Patsiendid randomiseeriti 1:1 uuringuharudesse daratumumab + lenalidomiid + deksametasoon (D-Rd) ja lenalidomiid + deksametasoon (Rd)

Taotluses kajastatavate andmete jälgimisperiood on mediaaniga 56,2 kuud.

Tulemused:

- daratumumabi grupis PFS-i mediaanini ei ole jõutud (95% UV 54,8-NR), kuid mPFS Rd grupis on 34,4 kuud (29,6-39,2); HR 0,53 (95% UV 0,4-0,66; $p < 0,0001$);
- MRD-negatiivsus saavutati oluliselt rohkematel D-Rd ravi saavate patsientide hulgas kui kontrollgrupis (31% vs 10% Rd grupis, $p < 0,0001$). Kõrge tsütogeneetilise profiiliga patsientide ravigrupis näitas daratumumabi lisamine Rd-le antud patsientidel 10 korda kõrgemat MRD-negatiivsuse määra võrreldes ainult Rd ravi saavate patsientidega (23% vs 2%);
- igas raskusastmes infektsioone esines 86,3% daratumumabi grupis ja 73,4% kontrollgrupis, 3.või 4. raskusastme infektsioone vastavalt 32,1% ja 23,3%. Ravi katkestamiste määr kõrvaltoimete tõttu oli 7,1% daratumumabi grupis ning 15,9% kontrollgrupis.

CASSIOPEIA on randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline III faasi uuring, kuhu kaasati 1085 esmase MM-diagnoosiga patsienti, kes olid sobilikud saamaks kõrgannuses keemiaravi ja autoloogset tüvirakkude siirdamist.

Esmase tulemusnäitajana hinnati ranget täielikku ravivastust (sCR, *stringent complete response*) 100 päeva pärast siirdamist.

Tulemused:

- 157 (29%) 543 patsiendist D-VTd rühmas ja 110 (20%) 542 patsiendist VTd rühmas saavutasid pärast konsolideerimist range täieliku ravivastuse (koefitsientide suhe 1,60; 95% UV 1,21–2,12, $p = 0,0010$);
- teisese tulemusnäitajana registreeriti 46 surma (14 vs 32; HR 0,43 95% UV 0,23-0,80).

CASTOR on randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 498 RRMM-diagnoosiga patsienti, keda oli eelnevalt ravitud vähemalt ühe ravireaga. Patsiendid randomiseeriti uuringugruppidesse saamaks vastavalt ravikombinatsioone daratumumab + bortesomiib + deksametasoon (D-Vd) ja bortesomiib + deksametasoon (Vd).

Tulemused:

- 40-kuulise jälgimisperioodi mediaani andmed näitasid PFS-i olulist pikenedamist patsientidel D-Vd grupis võrreldes Vd-ravi saavate patsientide grupiga (mPFS 16,7 kuud vs 7,1 kuud; HR 0,31; 95% UV, 0,25-0,40; $p < 0,0001$);
- D-Vd kombinatsiooni saanud patsientide alagrupis, kes olid saanud ühe eelneva ravireaga, oli mPFS 27,0 kuud vs 7,9 kuud Vd grupi patsientidele, HR 0,22; 95% UV, 1,51-2,35; $p < 0,0001$.

Uuringusse POLLUX kaasati müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe raviliini. Patsiendid randomiseeriti uuringuharudesse lenalidomiid-deksametasoon ja daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon. Daratumumabi gruppi randomiseeriti 286 uuritavat, Kontrollgruppi randomiseeriti 283 uuritavat.

Mõlemas uuringugrupis oli uuritavaid eelnevalt ravitud keskmiselt 1 raviliiniga. Hetkel pole lenalidomiidi kasutamine Eestis raviridadega piiratud. POLLUX uuringu tulemused on taotluses esitatud keskmiselt 44,3 kuu jälgimisperioodi põhjal. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS).

Tulemused:

- kontrollgrupis oli PFS 17,5 kuud. Daratumumabi grupis 44,5 kuud;
- daratumumabi lisamine lenalidomiidi + deksametasooni ravikombinatsioonile andis teisese tulemusena parema üldise ravivastuse määra (ORR) – 92,9% vs 76,4%, ($p < 0,0001$) võrreldes kontrollgrupiga;
- samuti saavutasid patsiendid daratumumabi grupis tugevama/sügavama ja kestvama ravivastuse: VGPR või parem ravivastus oli 80,4% D-Rd ravi saavatel patsientidel vs 49,3% Rd grupis;
- MRD-negatiivsuse määr oli oluliselt kõrgem ravikavatsuslikus D-Rd-grupis (30,4% vs 5,3% Rd grupis, $p < 0,0001$).

Jätku-uuringus esitati veel kaks efektiivsusnäitajat. Esiteks vaadeldi PFS2, kuhu arvatati ka progressioonile järgneva raviliini efektiivsus. See näitas, et daratumumabi grupis säilib PFS eelis sõltumata järgnevast ravist.

- PFS2 oli 18 kuul daratumumabi grupis 84% ja kontrollgrupis 73%, HR 0,55 (95% UV 0,40-0,76; $p = 0,0002$).
- POLLUX näitas, et daratumumabi lisamine lenalidomiid-deksametasooni kombinatsioonravile vähendas haiguse progressiooni või surmlõpet 22,5%. Daratumumabi grupis progresseerus või suri 53 uuritavat 286-st (18,5%) ja kontrollgrupis 116 uuritavat 283-st (41%) (HR 0,37; 95% UV 0,27-0,52; $p < 0,001$);

- Daratumumabi grupis oli statistiliselt oluliselt parem üldine ravivavastus, mis saavutati 92,9% -l (95% UV 89,2-95,6) uuritavatest. Kontrollgrupis saavutati üldine ravivavastus 76,4%-l (95% UV 71,0-81,3) uuritavatest, $p < 0,01$;
- ravi katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu võrdselt 12%-l daratumumabi grupis ja 12%-l kontrollgrupis.

APOLLO on käimasolev, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline 3.faaasi kliiniline uuring, kuhu kaasati 304 RRMM-diagnoosi ja mõõdetava haigusega patsienti, kes olid varasemalt saanud vähemalt ühe rea, mis sisaldas lenalidomiidi ja proteasoomi inhibiitorit (PI) ning nad oli saavutanud osalise või parema ravivavastuse ühele või mitmele eelnevalt saadud ravireale, samuti olid nad refraktaarsed lenalidomiidile kui ainult üks eelnev ravirida oli saadud. Patsiendid randomiseeriti uuringugruppidesse ravikombinatsioonidega daratumumab + pomalidomiid + deksametasoon (DPd) ja pomalidomiid + deksametasoon (Pd).

Tulemused:

- DPd-ravigrupis uuritavate tulemused näitas olulist PFS-i paremust vs Pd-ravigrupiga uuringu mediaan jälgimisperioodil 16,9 kuud. Mediaan-PFS oli 12,4 kuud (UV 95% 8,3-19,3) DPd grupis vs 6,9 kuud (5,5-9,3) Pd ravigrupis (HR 0,63 (95% UV 0,47-0,85; kahepoolne $p=0,0018$)).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud uuringu POLLUX (2022 aasta vahekokkuvõte) ja CASTOR (Stewart *et al* 2015) ühendatud andmetele tugineva võrdlusanalüüsi, milles võrdleb stsenaariumi, kus tänase olukorra (2. reas kättesaadava KRd) asemel hakataks kasutama suures osas DRd-d. Taotleja on kasutanud talle teada olevaid (peamiselt avalikult kättesaadavaid) hindasid.

Taotleja on leidnud, et kuigi DRd oleks kallim kui KRd, tooks DRd kasutuselevõtt 2. reas kaasa mõningase säästu hilisemates raviridades ning kokku 1,17 QALY jagu kliinilist kasu. Stsenaariumide vahe oli vastavalt ... € - ... € = ... € ning ICER ... €/QALY.

TK:

- Mudelis on tehtud rida lihtsustusi, mis ei luba kindlaid järeldusi teha. Näiteks ei mõjuta tulemust see, kui karfilsomiibi raviskeemi hind muuta nulliks (tegelik keskmine KRd kogumaksumus Tervisekassale on 45 000 € patsiendi kohta). Seega ei arvesta mudel patsientide järk- järgulist ravilt ära langemist iga rea järel. Lähteandmetes näib taotleja olevat paisutanud üle ka olemasoleva raviskeemi DVd maksumust. Raviskeemi DVd hindamise ajal näitas taotleja selle ravikestuse mediaaniks ... kuud, seega ei peaks DVd maksumuseks arvestama üle 65 000 €, mis tõstab mudeli järgi ICER-i tasemele ... €/QALY;
- Peamine mure DRd hindamise osas on aga see, et kusagil pole selget tõendust, et DRd oleks 2. reas efektiivsem kui Eestis kättesaadav KRd. Sama probleemi nentis ka Kanada hinnang milles sedastati, et meditsiiniliste kriteeriumite järgi ei saa selget tõenduspõhist ravijärjestust soovitada. Uuringud ASPIRE (KRd vs Rd) ja POLLUX (DRd vs Rd) näitavad üldelulemusi vastavalt KRd 48,3 kuud ning DRd 67,6 kuud. Samas oli ASPIRE uuringus ka Rd rühma OS väiksem kui POLLUX uuringu Rd rühmas (vastavalt 40,4 kuud vs 51,8 kuud), mis võib viidata, et POLLUX uuringu patsiendid olidki keskmiselt paremate baasnäitajatega ning nende kahe uuringu 1:1 võrdlus võib näidata DRd-d tegelikust paremana.

Kuna Tervisekassal pole materjali, mis näitaks DRd-d KRd-st selgelt paremana, ei saa Tervisekassa omalt poolt üles ehitada usutavat kulukasulikkuse analüüsi ning peab kulumineerimisest lähtuvas

põhjustatud maksumuseks DRd-le teises ravireas keskmiselt mitte kõrgemat kui 45 000 € ühe patsiendi kohta. Sellise maksumuse eest on täna kättesaadavad 2. reas nii KRd, kui IRd ning lisakulu Tervisekassa eelarvele ei tekiks.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks 32 patsienti aastas.

Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient saab 21 annust daratumumabi, kujuneb oletatavaks DRd kuluks ... x ... € = ... € aastas. Esimesel aastal oleks lisakulu tõenäoliselt väiksem, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile kohe aasta alguses. Raske on hinnata, kui võrd vähendaks daratumumabi kasutuselevõtt teiste hulgemüeloomi ravis kasutatavate ravimite kogukulu. Juhul kui DRd vahetaks selles mahus välja karfilsomiibi, jääks lisakulu siiski ... euro lähiste.

Patsientide tagasiside:

Tervisekassale on 08.03.2022 esitatud 11 müeloomipatsiendi ning nende lähedase koondarvamus, milles on tuginetud nii patsientide isiklikele kogemustele, rahvusvahelistelt partnerorganisatsioonidelt ning teaduskirjandusest hangitud infole. Patsiendid peavad kõige olulisemateks müeloomitõvega kaasnevateks igapäevaelu mõjutavateks sümptomiteks haigusest põhjustatud elukvaliteedi ja töövõime langust (kuni täieliku töövõimetuseni) ning nii haigusest kui ravi toksilisusest põhjustatud organkahjustusi (neerud, vereloome, skelett jms). Samuti saagenenud infektsioone, väsimust ja kroonilisi valusid.

Müeloomipatsientide elulemuse ja elukvaliteedi parandamiseks peavad patsiendid oluliseks saavutada võimalikult hea ravivastus esimestes raviridades. Ravikombinatsioonid ja -read tuleks patsientide hinnangul teha patsiendile ja hematoloogile vabalt valitavaks nii, et need oleks tõendus põhised ja põhineks tervishoiuteenuse osutaja ja Tervisekassa vahelisel usaldusel ja vastutusel. Patsiendid esitasid ka ettepaneku arvestada kulukasulikkuse analüüsis et daratumumab annab praegu esmavalikus olevate ravimitega võrreldes nende hinnangul oluliselt pikema elulemuse, kõrgema elukvaliteedi ja töövõime (ja suurenenud tööjõumaksude laekumise) ning ühtlasi vähendab ravi- ja hoolduskoormust tänu müeloomi sümptomite paremale kontrolli alla saamisele, vähematele kõrvaltoimetele ja puuetele.

Patsiendid leidsid, et ravi daratumumabiga taastab patsientide elukvaliteedi ja töövõime oluliselt paremal tasemel ja pikemaks ajaks võrreldes praegu raviridades eespool rahastavate ravimitega, mistõttu tööealised patsiendid naasevad tööturule ja teenivad eluks vajalikku palka ning maksavad tööjõumakse kauem ehk suurendavad riigi sissetulekuid. Kuna daratumumabiga ravi taastab patsientide elukvaliteedi ja töövõime palju pikemaks ajaks võrreldes praegu raviridades eespool rahastavate ravimitega väheneb vajadus patsientide hoolduse, ülalpidamise ja sotsiaaltoetuste järele.

MLH täiendav info:

- müügiloa hoidja on püüdnud leida võimalusi DRd raviskeemi hinna oluliseks langetamiseks, kuid see on jäänud lenalidomiidi kõrge hinna taha. Võrdluseks - kui Eestis maksab lenalidomiid 25mg N21 üle 1000 € siis Soomes on see MLH andmetel 70 € ümber; Tervisekassa näeb, et lenalidomiidi hind on pärast geneerilise konkurentsi tekkimist oluliselt langenud, kuid kuna jaemüügis on väga suur osa turust ühe tootja käes, siis tänane ravimituru korraldus ei soosi edasist hinnakonkurentsi. Üheks võimaluseks oleks lenalidomiidi viimine tervishoiuteenuste loetellu, lootuses, et haiglate korraldatavad hanked aitaks soikunud hinnakonkurentsi elavdada.
- müügiloa hoidja on esitanud täiendavat argumentatsiooni, toetamaks väiteid et DRd on parem kui KRd. MLH on võrgustik-metaanalüüsi abil leidnud, et kuigi üldelulemuse osas statistiliselt olulist eelist ei tõestanud, siis tulemused näitavad, et on 71,9%-line tõenäosus, et DRd pikendab

üldelulemust võrreldes KRd raviga. Progressioonivaba elulemuse osas on tulemus parem - DRd raviskeem pikendab PFS-i võrreldes KRd raviga (HR väiksem kui 0,80);

- müügiloa hoidja leiab, et kuna DRd pikendab järgmisele raviskeemile ülemineku aega (umbes 18 kuu võrra), siis ei ole kohane nõuda DRd skeemilt sama maksumust ühe patsiendi kohta võrreldes KRd-ga;
- ühe argumendina kõrgema DRd hinna aktsepteerimiseks on MLH toonud välja ka asjaolu, et DVd raviskeem (daratumumab+bortesomiib), mis täna on kasutusel patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ja immunomodulaatoril põhineva raviskeemiga, on osutunud kallimaks (ravi kestab pikemalt) kui see, millega Tervisekassa omal ajal selle rahastamise otsuse kaalumisel arvestas;
- müügiloa hoidja leiab, et kliiniline vajadus on suurem eelkõige patsientidele, kellel karfilsomiib tekitab kardiotoksilisust. Ideaalis sooviksid arstid näha DRd-d kättesaadavana juba 1. ravireas.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Karfilsomiibi, iksasomiibi ja daratumumabi võrdleva efektiivsuse osas ma seisukohta võtta ei oska. Neid ravimeid saavaid patsiente ei ole Eestis kuigi palju ja mõned neist on ravi saanud kolmanda või neljanda ravireana. Kuna efekti erinevus ei ole teada, siis pigem lähtume raviskeemi valikul sotsiaalsetest aspektidest - karfilsomiibi manustamiseks peab patsient käima tihti haiglas, samas kui iksasomiibi manustatakse suukaudselt ja selle manustamiseks haiglat külastama ei pea. Karfilsomiibi kasutamine on kardiotoksilisuse tõttu nt vanematel inimestel problemaatiline. Samas iksasomiibiga oleme olnud sunnitud ravi pooleli jätma, sest patsiendi sõnul teeb see enesetunde nii halvaks, et nad ei ole nõus ravimit enam tarvitama. On ka neid patsiente, kellele daratumumab ei sobi või ei ole efektiivne, aga üldjuhul on daratumumab küllalt kenasti talutav. Kui lenalidomiidi haiglaravimiks viimine võimaldab meil patsiente taotletud skeemiga ravida, siis ei ole me selle vastu, et mõnda aega haiglad ise lenalidomiidi hangivad, kuigi see tõstab meie bürokraatlikku koormust.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles vajaduse ning efektiivsusandmete üle. Kuna taotletud sihtrühmal on mitu erinevat raviskeemi kättesaadaval, siis ei saa vajadust ravimi järele pidada väga suureks. Komisjon nentis, et daratumumabiga otseseid võrdlusuuringuid karfilsomiibi või iksasomiibi sisaldavate skeemidega läbiviidud ei ole ning olemas on sisuliselt naiivne võrdlus. DRd ja KRd PFS-i erinevus on nendel andmetel küll 20 kuud, aga ka kontrollrühmas oli PFS-i erinevus 12 kuud. Komisjon tõdes, et tõenäoliselt olid daratumumabi uuringus lihtsamad patsiendid. Taotleja viitab ka võrgustik-metaanalüüsile, kus leiti olevat umbes 70% tõenäosus, et daratumumabi skeem on parem kui karfilsomiibi skeem. Komisjoni hinnangul saaks väga suure katmata ravivajaduse korral kaudseid tõendeid aktsepteerida, aga antud juhul pole suurt katmata vajadust. Patsiendid tõid välja, et kõrvaltoimeid on daratumumabiga vähem ja elukvaliteet paraneb.

Komisjon arutles majanduslike aspektide üle ning tõdes, et daratumumabiga kombineeritava lenalidomiidi hind on Eestis põhjendamatult kõrge. Kui Eestis maksab lenalidomiidi pakend üle 1000 euro, siis Soomes maksab sama pakend 70-80 eurot. Hinnataseme alandamiseks aktsepteeris komisjon Tervisekassa ettepanekut muuta lenalidomiid ajutiselt selles kitsas segmendis haiglaravimiks, mis tähendab, et lenalidomiidi hakatakse edaspidi ostma hankega. Kui ravimi hind langeb mõistlikule tasemele, siis saab senisele süsteemile tagasi minna. Võimalus on hoida ravim paralleelselt nii teenuste kui ka ravimite loetelus.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et DRd raviskeemi kliinilise efekti paremus kättesaadavatest alternatiividest ei ole tõendatud. Ilmselt esineb erinevusi talutavuses, aga kaudsete võrdluste põhjal neid erinevusi majandusanalüüsis arvestada on väga keeruline. Seetõttu pole komisjoni hinnangul kättesaadavatest skeemidest kõrgem hinnatase põhjendatud. Komisjon toetab DRd raviskeemi rahastamist taotletud näidustusel, kui skeemi hind ei ületa 45 000 eurot patsiendi kohta ehk teiste kättesaadavate kombinatsioonravide hinda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse daratumumabi lisamiseks olemasolevatele ja kasutatavatele hulgimüeloomi ravimitele ja nende kombinatsioonidele üle kõikide raviridade rahuldada tingimisel, et DRd raviskeemi hinnatase ei ületa 45 000 € ühe patsiendi kohta.

3. TEKLISTAMAB

Taotlus: Johnson & Johnson UAB Eesti filiaal taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks kasutada teklistamabi monoterapiiana retsidiveeruva ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt kolme ravi, sh immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga, ning kelle haigus on pärast viimast ravi progresseerunud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Suhteliselt harvaesineva haigusena on hulgimüeloom nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Hulgimüeloomi diagnoositakse enamasti vanemaealistel. Keskmine vanus diagnoosimisel on 65-74 eluaastat, vaid 1% juhtudest diagnoositakse vanuses alla 40 eluaastat.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks esimesel neljal aastal 7 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Tervisekassa poolt on patsientidele Eestis kättesaadavad (kui neid pole varem kasutatud):

- bortesomiib-(lenalidomiid)-deksametasoon,
- karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasoon,
- daratumumab-bortesomiib-deksametasoon,
- iksasomiib-lenalidomiid-deksametasoon
- lenalidomiid-deksametasoon
- pomalidomiid-deksametasoon
- melfalaan või tsüklofosfamiid deksametasooniga

Taotleja on võimalike peamiste alternatiividena näinud karfilsomiib-lenalidomiid-deksametasooni, iksasomiib-lenalidomiid-deksametasooni ja pomalidomiid-deksametasooni.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MajesTEC-1 on I/II faasi uuring, milles hinnati teklistamabi monoravi efektiivsust retsidiveeruva ja refraktaarse hulgimüeloomiga (RRMM) patsientidel, kes olid läbinud vähemalt kolm eelnevat ravirida, sh saanud kolme erinevasse ravimiklassi kuuluvat ravi.

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (n=165), kellel oli diagnoositud RRMM vastavalt IMWG kriteeriumitele. Patsiendid pidid varasemalt olema saanud vähemalt 3 ravirida (sh ImiD, PI ja anti-CD38 Ab) ning haigus pidi olema progressiivne. ECOG skoor 0/1. Võrdlusrühma uuringus ei olnud. Patsientide mediaanvanus oli 64 aastat. Eelnevalt siirdatud tüvirakkudega patsiente 81,8%. Ravi kestuse mediaanaeg oli 8,5 kuud (vahemik 0,2-24,4).

Tulemused:

- esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastus, mis saavutati 104 patsiendil 165-st (63,0%; 95% UV 55,2-70,4);
- ravivastuse kestuse esialgne mediaanaeg oli 71 patsiendi andmete põhjal 18,4 kuud (95% UV 14,9–NE), lõplik ravivastuse kestus ei olnud taotluse esitamise ajaks veel selgunud. Kaplan-Meieri kõvera alusel on hinnang ravivastuse säilimise kohta vähemalt 12 kuu jooksul 68,5% (95% UV 57,7-77,1);
- progressioonivaba perioodi mediaan oli 11,3 kuud (95% UV 8,8-17,1);
- kõik patsiendid teatasid kõrvaltoimete esinemisest. 3. või 4. raskusastmega kõrvaltoimeid esines 94,5% (n=156) patsientidest. Kaks patsienti katkestasid ravi kõrvaltoimete tõttu. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid hematoloogilised, sh neutropeenia (70,8%), aneemia (52,1%) ja trombotsütopeenia (40,0%). Infektsioone esines 76,4% patsientidest. Tsütokiini vabanemise sündroom (CRS) esines 72,1% (n=119) patsientidest, enamasti juhtus see pärast tiitrimisannust või pärast esimest säilitusannust.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Lisakasuks hindab taotleja 10 aastase ajahorisondiga 0,69 täiendavat QALYt võrreldes teklistamabi puudumisega. Võrdlusravi efektiivsusandmed on võetud prospektiivsest reaalelu uuringust ning kasutatavate raviskeemide omavaheline eeldatav jaotus on järgnev:

- karfilsomiib + deksametasoon - 35%
- pomalidomiid + deksametasoon - 25%
- pomalidomiid + bortesomiib + deksametasoon - 25%
- iksasomiib + lenalidomiid + deksametasoon - 15%

Eeldatav täiendkulu tõhususe määra on taotleja hinnangul 283 550 €/QALY.

TK:

Kulutõhusus pakutud hinna juures on ebasoodne ning esitatud mudel ei võimalda teklistamabi hinnasisendit muuta. Isegi juhul, kui õnnestuks leida mudeli järgi teklistamabile kulutõhus hind, oleks Tervisekassa hinnangul teklistamabi puhul peamine küsimus, selle efektiivsusandmete kvaliteedis otsese võrdluse puudumise tõttu uuringus.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks esimesel neljal aastal 7 patsienti. Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient toob kaasa lisakulu ... €, siis läbilõikeliselt tõuseks aastane eelarvemõju üle ... €.

Patsientide seisukoht:

Patsientide esindaja on oma kirjas Tervisekassale 6. märtsil 2023 avaldanud toetust teklistamabi taotluse rahuldamisele ning toonitanud, et ravim vastab hästi patsientide vajadustele ja katmata ravivajadustele.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Väga konkreetsed võrdlusravi ei ole siin välja tuua, sest vastavalt teklistamabi näidustusele peab olema enne tehtud ravi immunomodulaatori, proteasoomi inhibiitori ja CD38-vastase antikehaga. Taotlus hõlmab seega patsiente, kes on ravirefraktaarsed kõigile kolmele ravireale ning seal enam head valikut polegi. Saame proovida uuesti mõnda proteasoomi inhibiitorit või immunomodulaatorit. I reas kasutame bortesomiibi ja lenalidomiidi, II reas nt daratumumabi ja III reas karfilsomiibi, seega iksasomiib ja pomalidomiid jäävad veel järgi, mida saaks proovida, kuigi suurt kasu neist enam ei pruugi olla. Mõnel patsiendil oleme saanud teklistamabi kasutada ning need on olnud viienda ja kuuenda rea patsiendid. Kas on oodata randomiseeritud kolmanda faasi uuringut, seda ei oska ma praegu öelda – kui, siis väga kauges tulevikus.

Komisjoni arutelu

Komisjon arutles vajaduse, efektiivsusandmete ning majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et hulgimüeloomi raviks on kättesaadavad mitmed raviskeemid. Teklistamabi efektiivsuse andmed pärinevad võrdlusrühmata uuringust ning ei ole teada, milline on efektiivsus võrreldes teiste raviskeemidega ehk et kliinilise kasu osas on teadmine praegu väga ebaselge. Komisjoni hinnangul on kuluefektiivsuse näitaja 283 550 €/QALY oluliselt üle vastuvõetava piirmäära ning ühtlasi on majandusanalüüsis leitud võidetud QALY-de arv väga ebakindel.

Komisjon soovib taotlejal oodata küpsemaid andmeid ning siis uuesti ravimi hüvitamist taotleda. Praegu esitatud andmete pinnalt komisjon taotluse rahuldamist ei toeta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlust teklistamabi rahastamiseks monoterapiana retsidiveeruva ja refraktaarse hulgimüeloomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on eelnevalt saanud vähemalt kolme ravi, mitte rahuldada.

4. MOSUNETUZUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb kasvajakude hävitamiseks organismi enda T-rakke kaasava CD20/CD3-vastase bispetsiifilise antikeha mosunetuzumabi lisamist tervishoiuteenuste loetellu uue teenusena retsidiveerunud või ravirefraktaarse follikulaarse lümfoomi (edaspidi r/r FL) raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Follikulaarne lümfoom (FL) on B-lümfotsüütidest lähtuv indolentne B-rakuline lümfoom. Indolentsed lümfoomid pole enamasti välja ravitavad, mistõttu üritatakse raviga pigem haigust kontrolli all hoida. Raviga taandub haigus mõneks ajaks ehk saavutatakse remissioon. Haiguse taastekkimisel rakendatakse uuesti ravi ning haigus jälle taandub. Enamasti on iga järgnev ravi vähem efektiivne ja iga järgnev ravide vaheline paus lühem kui eelmine.

Võttes aluseks teiste riikide andmed võiks Eestis olla hinnanguliselt 40-44 esmast FL juhtu aastas. Kui palju FL-ga patsientidest jõuab kolmandasse ja enamasse raviliini, ei ole täpselt teada. On teada, et valdav enamus FL-ga patsientidest piirdub 1. ja 2. raviliiniga ning 3+ raviliini jõuab vaid väike osa FL-ga patsientidest.

Taotleja prognoosib, et Eestis võiks igal aastal vajada 3+ liini ravi 1-3 ravirefraktaarse või retsidiveerunud FL-iga patsienti.

Alternatiivne ravi:

Taotletava teenuse alternatiividena on välja toodud CD20-vastaste antikehade monoteeraapia ja immuunkemoteeraapia (rituksimabi või obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsioonid: rituksimabi monoteeraapia, rituksimab + bendamustiin, obinutuzumabi monoteeraapia, obinutuzumab + bendamustiin, obinutuzumab-CHOP kombinatsioonravi).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Mosunetuzumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud/hinnatakse GO29781 (NCT02500407) mitmekeskuselises avatud disainiga annuse eskaleerimisega mitme kohordiga võrdlusrühmata I/II faasi käimasolevas uuringus.

Uuringu I faasis hinnati mosunetuzumabi ohutust ja farmakokineetikat r/r B-lümfotsütaarse FL-ga patsientidel, II faasi üheharulises uuringus hinnatakse mosunetuzumabi monoteeraapia ohutust ja efektiivsust 90 histoloogiliselt kinnitatud FL-ga (*grade* 1-3a) täiskasvanud (vanuses 53-67), heas üldseisundis patsiendil (ECOG 0-1), kes on saanud vähemalt kaks eelnevat süsteemset raviliini (sh CD20-vastast monoklonaalset antikeha ja alküülivat ainet, varasem raviridade arv 2-4).

Uuringusse kaasatud patsiendid olid rasked ja eelnevalt tugevalt ravitud: ligikaudu pooltel patsientidel oli IV staadiumi kasvaja, kolmandikul patsientidest oli suure kasvajamassiga haigus, üle pooltel patsientidest oli haigus progresseerunud varakult (24 kuu jooksul ravi algusest), üle poole patsientidest oli topeltrefraktaarsed nii CD20- vastasele ravile kui alküleerivatele ainetele, iga viies patsient oli läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise.

Tulemused:

- sõltumatu hindamiskogu hinnangul saavutas esmase tulemusnäitaja ehk täieliku ravivastuse 54 mosunetuzumabi monoteeraapiaga ravitud patsienti ehk 60,0% patsientidest (95% UV 49,1–70,2), mis oli enam kui 4 korda kõrgem kui 14%-line ajalooline CR kontroll kopanlisiibiga ravitud patsientidel ($p < 0,0001$);
- progressioonivaba perioodi mediaan oli 17,9 kuud; 12 ja 18 kuu PFS olid vastavalt 57,7% ja 47,0%;
- ka teised tulemusnäitajad olid mosunetuzumabi korral oluliselt paremad kui PI3K inhibiitorite korral: ravivastuse kestuse mediaan oli mosunetuzumabiga 22,8 kuud vs kopanlisiibiga kirjeldatud 12,2 kuud. Ravivastuse määrad paranesid ning aeg järgmise ravi või surmani pikenes eelmise raviga võrreldes.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi kulutõhusust on analüüsitud kasutades kaudseid võrdlusandmeid, mis on saadud ravimiuuringutest rituksimab + bendamustiini, obinutuzumab + bendamustiini, idelalisibi, tisageenlekleutseeli, rituksimab+lenalidomiidi, tazemeostaadi, aksikabtagentsiloleutseeli ja Flatiron kohordiga.

Mosunetuzumabi kliinilise efektiivsuse andmed on võetud käimasolevast GO29781 uuringust.

Lähtuvalt Eestis kättesaadavatest ravivõimalustest on välja toodud võrdlused rituksimab + bendamustiin ja obinutuzumab + bendamustiin kombinatsioonidega, kuigi tuleb arvestada, et tegemist on ravirefraktaarse/retsidiveerunud FL 3+ ravi mõttes suboptimaalsete kombinatsioonidega.

Kulude ja tervisekasude hindamisel rakendati 60-aastast ajahorisonti ning kulud diskonteeriti määraga 5% aastas. Patsiendi seisund fikseeriti kui progressioonivaba elulemus, progressiooniga elulemus või

surm, paranemist ei eeldatud. Tulemused on saadud kaudsete võrdluste (MAIC või IPTW) meetodika abil.

Kulutõhususe analüüs näitas, et mosunetuzumabiga võidetakse rituksimab + bendamustiini kombinatsiooniga võrreldes ... eluaastat ning ... kvaliteedile kohandatud eluaastat, kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... eurot.

Obinutuzumab + bendamustiini kombinatsiooniga võrreldes võidetakse ... eluaastat ja ... kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... eurot.

TK:

Tuleb märkida, et tulenevalt kaudsete võrdluste (MAIC, IPTW) rakendamisest on nihete ja vigade oht suur ning tulemused võivad näidata mosunetuzumabi tegelikust paremas valguses. Lisaks on võrdluses kasutatud uuringute disain, tulemusnäitajad, patsientide kaasamiskriteeriumid ja kaasatud patsientide karakteristikud, ravivastuse hindamise meetodika ning ajapunktid erinevad, mistõttu ei ole erinevate uuringute tulemused üheselt võrreldavad. Samuti ei ole otseselt võrreldavad uuringutesse kaasatud patsientide populatsioonid (näiteks ei ole r/r FL-ga patsiendid kõigis uuringutes 3+ ravireas, kaasatud võivad olla ka 2. raviliini patsiendid, kelle ravitulemused on eeldatavalt paremad).

Tulenevalt eeltoodust on esitatud kulutõhususe andmed ebakindlad, kaheldavust lisab kasutatud pikk ajahorisont, mis arvutuslikus mõttes muudab samuti kulutõhususe näitajaid pigem soodsamaks.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja poolt esitatud andmetel võiks Eestis olla 1-3 FL patsienti, kes kvalifitseeruksid ravile mosunetuzumabiga taotletud tingimustel. Ühe patsiendi ravikuluks Tervisekassa jaoks on ... – ... eurot. Lisandub kulu manustamisest ühe patsiendi kohta ... eurot esimese kolme manustamiskorra kohta statsionaaris ning ... eurot iga järgneva manustamiskorra kohta päevaravis (...-... eurot).

Kolme patsiendi ravikulud mosunetuzumabiga oleksid vastavalt ... - ... eurot ning manustamiskulud vastavalt ...-... eurot.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Esimese valiku ravi on reeglina rituksimab + bendamustiin, II rea ravi on obinutuzumab + bendamustiin. Kolmanda valikuna väga midagi valida ei olegi, noorematel patsientidel hakkame rääkima autoloogsest vereloome tüvirakkude siirdamisest või kordame mõnda varasemat ravi.

Komisjoni arutelu

Komisjoni hinnangul täiesti katmata ravivajadust antud näidustusel ei ole, sest kättesaadaval on mitmed erinevad ravivõimalused. Komisjon nentis, et efektiivsusandmed pärinevad alles pooleliolevast II faasi uuringust ehk on väga ebakindlad. Võrdlevaid andmeid mosunetuzumabi efektiivsusest ei ole. Majandusanalüüsis on seejuures kasutatud aga väga pikka ajahorisonti. Komisjon pidas 60-a asemel sobivamaks 10- või 20-aastast ajahorisonti. Kuna eksperti sõnul korratakse retsidiveerunud või ravirefraktarse haiguse korral mõnda varasemat ravi uuesti, siis võib majandusanalüüsis kasutatud võrdlusravi pidada adekvaatseks.

Komisjon soovib teada, millised on majandusanalüüsi tulemused kasutades 5-, 10- ja 20-a ajahorisonti ning seejärel taotlust uuesti arutada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon lükkab otsustamise mosunetuzumabi rahastamise osas r/r FL patsientidele edasi kuniks ravimi müügiloa hoidja esitab majandusanalüüsi andmed kasutades 5-a, 10-a ja 20-a ajahorisonti.

5. TOTSILIZUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb bioloogilise ravimi totsilizumab kasutuse laiendamist eesmärgiga võimaldada ravi patsientidele, kellel on tekkinud CAR-T rakuravi või bispetsiifilise antikeha ravi (so. T-rakulise immuunmehhanismi vahendusel toimiva pahaloomuliste kasvujate vastu suunatud immuunravi) tüsistusena tsütokiinide vabanemise sündroom.

Käesolevalt on totsilizumab kompenseeritud reumatoidartriidi (224R) ja temporaalartriidi (247R) ravis.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Erinevate vereloomehaiguste (lümfo proliferatiivsed haigused, hulgemüeloom ja ägedad leukeemiad) ravis rakendatakse tavapraktikas ja kliiniliste uuringute raames CAR-T rakuravi ning bi- ja trispetsiifilise antikeha ravi. Nimetatud ravimeetodite tüsistusena võib tekkida tsütokiinide vabanemise sündroom (*cytokine release syndrome*, CRS), mis on tsütokiinide poolt vahendatud äge süsteemne hüperinflamatoorne eluohtlik sündroom.

CRS varieerub kergest, ainult palavikuga kulgevast iselimeeruvast variandist (toetav ravi, antipüreetikumid ja intravenoossed vedelikud) kuni eluohtliku sündroomini hulgiorganpuudulikkuse väljakujunemisega. Taotleja kirjelduse järgi võib kliiniline leid olla väga varieeruv.

Taotleja prognoosib ravi vajavate isikute arvuks järgneval neljal aastal vastavalt 10, 15, 20 ja 20 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Meditsiiniline ekspert kirjeldab, et alternatiivset raviviisi ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Totsilizumabi efektiivsust CRS ravis on hinnatud prospektiivsetest kliinilistest uuringutest CAR-T rakkudega CTL019 (tisagenlecleucel) ja KTE-C19 (aksikabtagen tsiloleucel) refraktaarse/retsidi veerunud ägeda lümfoblastleukeemia ja difuusse või primaarse mediastinaalse B-suurrakklümfoomiga patsientidel, kus ravi tüsistusena tekkinud tsütokiinide vabanemise sündroomi raske või eluohtliku vormi kupeerimiseks kasutati totsilizumabi.

CTL019 grupis oli 45 patsienti, mediaanvanus 12 (3-23) eluaastat, KTE-C19 grupis oli 15 patsienti, mediaanvanus 60 (9-75) eluaastat. Hinnatavaid patsiente oli raske või eluohtliku CRS tõttu ravitud totsilizumabi intravenoosse annusega 8 mg/kg (12 mg/kg patsientidel kehakaaluga <30 kg) koos kortikosteroidide suurte annustega või ilma.

Analüüsi kaasati üksnes tsütokiinide vabanemise sündroomi esimene episood. Esmaseks tulemusnäitajaks oli tsütokiinide vabanemise sündroomi lahenemine, mis oli defineeritud kui palaviku ja vasopressoorse ravi vajaduse puudumine vähemalt 24 tunni jooksul.

Tulemused:

- CTL019 grupis oli aeg tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkest totsilizumabi doosini keskmiselt 4 päeva (vahemik 0-18 päeva), peaaegu kõik patsiendid said ühe doosi päevas, totsilizumabi manustati keskmiselt üks doos (1-4). 68,9% patsientidest (95% usaldusintervall

53,4-81,8) said ravivastuse 14 päeva jooksul, mediaanaeg esimesest doosist ravivastuse tekkeni oli 4 päeva (1-12 päeva);

- KTE-C19 grupis oli aeg tsütokiinide vabanemise sündroomi tekkest totalsilizumabi doosini keskmiselt 3 päeva (vahemik 0-14 päeva), kolmandik patsientidest said 2 või 3 doosi päevas, totalsilizumabi manustati keskmiselt kaks doosi (1-13). 53,3% patsientidest (95% usaldusintervall 26,6-78,7) said ravivastuse 14 päeva jooksul, mediaanaeg esimesest doosist ravivastuse tekkeni oli 4,5 päeva (1-7 päeva);
- kõrvaltoimeid kummaski grupis ei täheldatud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Totsilizumabi müügiloo hoidja selgitas, et näidustuse (totalsilizumab on näidustatud kimäärse antigeeni retseptoriga T-rakkude põhjustatud raske või eluohtliku tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks täiskasvanutel ning 2-aastastel ja vanematel lastel) registreerimist ei algatanud MLH, vaid Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviamet (FDA) ja kõik seda näidustust toetavad andmed pärinevad CAR-T uuringutest. MLH neid andmeid ei oma ning neil ei ole selle näidustuse kohta tavapäraselt andmete faili. Samuti ei ole tehtud antud näidustusel majanduslikku analüüsi, mida nad esitada saaksid.

TK:

Käesoleval aastal on valminud tervisetehnoloogia hindamise raporti TTH60 – Tisageenlekleutseel retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravis.

Raporti eesmärk oli hinnata bioloogilise CAR-T-ravimi tisageenlekleutseel efektiivsust ja kulutõhusust r/r B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravis lastel ja noortel täiskasvanutel (≤ 25 eluaastat). Kulusid, tervisetulemeid ja täiendkulu tõhususe määra hinnati ühe inimese kohta eluea ehk 70 aasta perspektiivis ja leiti, et täiendkulu tõhususe määr oli Eesti andmetel tehtud analüüsis 31 279 eurot kvaliteetse eluaasta kohta.

CAR-T ravi kulutõhususe hinnangus on totalsilizumabi kulu arvestatud, seega saab totalsilizumabi kasutamist CAR-T teenuse tüsistuste ravis pidada kulutõhusaks.

Arvestades asjaolu, et tsütokiinide vabanemise sündroom ei ole vaid CAR-T rakuravi ja bispetsiifilise antikeha ravi tüsistus, vaid võib tekkida ka teiste ravimite kõrvaltoimena ning alternatiivne ravim totalsilizumabi kõrval puudub, on Tervisekassa hinnangul kohane teha üldisem teenus totalsilizumabi kasutamiseks tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks lastel ja täiskasvanutel.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib ravi vajavate isikute arvuks järgneval neljal aastal vastavalt 10, 15, 20 ja 20 patsienti ja ravijuhtude arvuks ühe isiku kohta 1-1,5 korda aastas. Nii taotleja kui meditsiiniline ekspert selgitavad, et totalsilizumabi kasutus sõltub otseselt immuunravi kättesaadavusest, mistõttu on täpset kasutust raske prognoosida. Võttes arvesse totalsilizumabi mg hinda, kujuneb totalsilizumabravi maksumuseks täiskasvanud patsiendi kohta sõltuvalt ravijuhtude arvust (taotluse alusel 1-1,5) ... kuni ... eurot.

10 patsiendi korral teeb see lisakuluks ... kuni ... eurot, 20 patsiendi korral ... kuni ... eurot.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Kui meil bispetsiifilisi antikehasid järjest rohkem kasutusele tuleb, siis tsütokiinide tormi pidurdamiseks on totalsilizumab hädavajalik. See on elupäästev ja ühekordne ravi. Ravi võiks olla kättesaadav, ükskõik mis põhjusel seisund on tekkinud.

Komisjoni arutelu

Tervisekassa esindaja selgitas, et Covid-19 viiruse ulatuslikuma leviku ajal ostis Tervisekassa totalsilizumabi CRS raviks sadadele patsientidele ning ka praegu veel hangitakse seda ravimit koroonapatsientidele. Komisjon nentis, et tsütokiinide torm on tõsine ning potentsiaalselt eluohtlik sündroom. Taotluses toodud prognoositav patsientide arv on leitud lähtuvalt CAR-T rakuravi või bispetsiifilise antikeha ravi saavatest patsientidest. Vajadus on tegelikult laiem ja pole eetiline patsiente eristada, sest sõltumata etioloogiast on sündroom sama. Kui palju kokku CRS näidustusel totalsilizumabiga ravi vajaks, ei oska Tervisekassa prognoosida. Nenditi, et paari aasta jooksul peaks ka totalsilizumabi *biosimilar* turule jõudma.

Kokkuvõttes pidas komisjon katmata ravivajadust väga suureks ning soovib Tervisekassa totalsilizumabi tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks kättesaadavaks teha sõltumata seisundist/ravist, mis sündroomi tinginud on.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada ning teha totalsilizumabi tsütokiinide vabanemise sündroomi raviks kättesaadavaks sõltumata seisundist/ravist, mis sündroomi tinginud on.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija