

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Hulgimüeloomi ravikuur teklistamabiga
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1557
Kuupäev	20.05.2023

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Näidustused on õiged, asjakohased ning Eesti oludes põhjendatud.

Retsidiveerunud refraktaarse hulgimüeloomi diagnoosiga patsient, kes on saanud ravi proteasoomi inhibiitori, immunomodulaatori ja CD38 monoklonaalse antikehaga ning viimase raviliini foonil progresseerunud.

Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Haiguse või terviseseisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

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

Esitatud andmed on korrektsed

MAJESTEC-1 uuringu tulemused

Uuringus osalenud patsiendid olid saanud eelnevalt keskmiselt 5 raviliini (2-14). 77% patsientidest olid triple-refraktaarsed, 30% patsientidest penta-refraktaarsed.

Teclistamab ravi foonil saavutati uuringu raames ravivastus 63% juhtudest, vähemalt väga hea osaline ravivastus 58,8% ja vähemalt täielik ravivastus 39% juhtudest. Mõõdetava residuaalse haiguse(MRD) negatiivsus tasemega 10^{-5} saavutati 26,7% juhtudest ja 46% juhtudest nende patsientide seas, kes saavutasid täieliku ravivastuse. Keskmise ravivastuse kestus oli 11 kuud (8,8-17,1 kuud); keskmine üldine elumus oli 18,3 kuud (15- pole hinnatav).

MAMMOTH ja LocoMMotion uuringute tulemused

Kolme ja enama ravimigrupi ja raviliini suhtes refraktaarsed haigusjuhud on halva prognoosiga. Üldine ravivastus saavutati alternatiivsete raviviisidega 29% ja täielik ravivastus 0,4% juhtudest, keskmine ravikestus oli 7,4 kuud, progressiooni vaba elumus oli 4,6 kuud, Triple-refraktaarsetel juhtudel oli üldine elumus 9 kuud, penta- refraktaarsetel juhtudel 5,6 kuud.

All on toodud kaudsed kohandatud võrdlused järgmiste kliiniliste uuringutega

MAJESTEC-1 (teklistamab retsidiveerunud/refraktaarse hulgiüloomi ravis)

POLLUX (daratumumab-lenalidomiid-deksametasoon vs. Lenalidomiid – deksametasoon)

CASTOR (daratumumab-bortezomiib – deksametasoon vs. Bortezomiib-deksametasoon)

EQUULEUS (daratumumab erinevates kombinatsioonides)

APOLLO (daratumumab – poamlidomiid - deksmetasoon vs. pomalidomiid – deksametasoon)

Alternatiivsed raviskeemid sõltuvalt arsti valikust/otsusest.

Efektiivsuse võrdlus: üldine elumus, progressiooni vaba elumus, aeg järgmise ravini on toodud allolevatel joonistel. Teklistamabi puhul olid kõik nimetatud näitajad oluliselt paremad võrreldes alternatiivsete ravivalikutega.

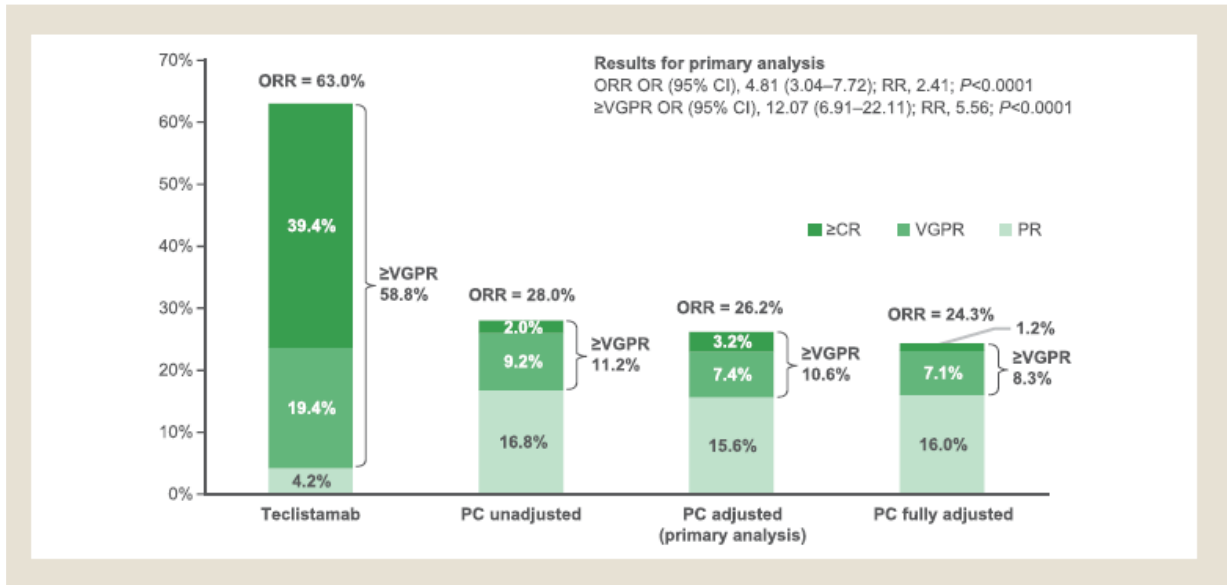
Üldine ravivastus saavutati teklistamabi foonil 63% juhtudest ja alternatiivsete ravivalikute puhul 24,3% juhtudest.

≥ VGPR (väga hea osaline ravivastus) saavutati teklistamabi ja alternatiivsete ravikuuride foonil vastavalt 58,8% ja 8,3% juhtudest.

Table 2 Treatments in the Physician's Choice of Therapy Cohort	
Treatments	Frequency (%) N = 806 (100%)
Carfilzomib, Dexamethasone	51 (6.3)
Pomalidomide, Dexamethasone	43 (5.3)
Investigational Drug	42 (5.2)
Pomalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone	31 (3.8)
Lenalidomide, Dexamethasone	31 (3.8)
Carfilzomib, Lenalidomide, Dexamethasone	23 (2.9)
Thalidomide, Cyclophosphamide, Dexamethasone	20 (2.5)
Cyclophosphamide, Dexamethasone	18 (2.2)
Ixazomib, Lenalidomide, Dexamethasone	14 (1.7)
Melphalan	14 (1.7)
Bortezomib, Dexamethasone	13 (1.6)
Carfilzomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone	13 (1.6)
Bendamustine	12 (1.5)
Bortezomib, Panobinostat, Dexamethasone	11 (1.4)
Daratumumab, Pomalidomide, Dexamethasone	11 (1.4)
Selinexor, Dexamethasone	11 (1.4)
Investigational Antineoplastic Drugs	11 (1.4)
Bendamustine, Dexamethasone	10 (1.2)
Bortezomib, Cyclophosphamide, Dexamethasone	9 (1.1)

Ravivastused teklistamabi ja alternatiivsete ravivõimaluste foonil.

Figure 2 Response outcomes.
 CI = confidence interval; CR = complete response; OR = odds ratio; ORR = overall response rate; PC = physician's choice; PFS = progression-free survival; PR = partial response; RR = risk ratio; VGPR = very good partial response.



Teclistamab vs daratumumab trials

Table 1 Differences in Baseline Characteristics Between Patient Populations

Variable, n (%)	Unadjusted Comparison		Adjusted Comparison (Primary Analysis)	Fully Adjusted Comparison
	MajesTEC-1 N = 165	Physician's Choice of Therapy Cohort N = 806	Physician's Choice of Therapy Cohort ESS ^a = 264	Physician's Choice of Therapy Cohort ESS ^a = 187
Refractory status				
Penta refractory ^{b,c}	50 (30.3)	235 (29.2)	75 (28.4)	54 (29.0)
Triple refractory ^{b,d}	78 (47.3)	519 (64.4)	120 (45.5)	86 (46.0)
Others	37 (22.4)	52 (6.5)	69 (26.1)	47 (25.0)
ISS stage^e				
ISS stage I	88 (53.3)	453 (56.2)	142 (53.9)	99 (52.8)
ISS stage II	57 (34.5)	279 (34.6)	94 (35.4)	67 (36.0)
ISS stage III	20 (12.1)	74 (9.2)	28 (10.7)	21 (11.2)
Cytogenetic risk status				
High cytogenetic risk ^f	38 (23.0)	128 (15.9)	58 (22.0)	39 (20.7)
Standard cytogenetic risk	110 (66.7)	467 (57.9)	179 (67.8)	129 (68.9)
Unknown cytogenetic risk	17 (10.3)	211 (26.2)	27 (10.2)	20 (10.5)
Time to progression on last regimen >4 months	102 (61.8)	477 (59.2)	161 (61.0)	109 (58.5)
Presence of extramedullary plasmacytoma ^g	28 (17.0)	46 (5.7)	55 (20.8)	35 (18.6)
Prior LOT >4	87 (52.7)	419 (52.0)	139 (52.5)	105 (56.4)
Time since MM diagnosis, ≥6 years	84 (50.9)	483 (59.9)	125 (47.5)	88 (47.2)
Age <65 years	86 (52.1)	294 (36.5)	140 (53.1)	98 (52.6)
Hemoglobin <12 g/dL	124 (75.2)	477 (59.2)	200 (75.8)	138 (74.0)
Prior SCT	135 (81.8)	547 (67.9)	154 (58.2)	146 (78.1)
ECOG performance status 1	110 (66.7)	430 (53.3)	145 (55.1)	123 (65.9)
Race				
White	134 (81.2)	613 (76.1)	210 (79.5)	155 (83.0)
Black/African American	21 (12.7)	39 (4.8)	12 (4.5)	20 (10.9)
NR/other	10 (6.1)	154 (19.1)	42 (16.0)	11 (6.1)
Male sex	96 (58.2)	424 (52.6)	131 (49.8)	112 (59.7)
MM type				
IgG MM	91 (55.2)	427 (53.0)	137 (52.0)	105 (56.2)
Light chain MM	36 (21.8)	141 (17.5)	43 (16.1)	41 (21.9)
Other MM	38 (23.0)	238 (29.5)	84 (31.9)	41 (21.9)

^a Rounded to whole numbers. After reweighting, ESS of the PC cohort was reduced in the primary analysis (N = 264); following full adjustment the ESS of the physician's choice cohort was further reduced (N = 187).

^b Refractoriness was defined as from the case report form as progressive disease/relapsed per investigator assessment (physician's choice of therapy cohort) and by International Myeloma Working Group consensus criteria (MajesTEC-1).

^c Refractory to ≥2 IMiDs, 2 PIs, and an anti-CD38 mAb.

^d Refractory to 2 IMiDs and 1 PI, or 2 PIs and 1 IMiD, or 2 IMiDs and 2 PIs.

^e ISS stage was imputed for 78 observations in the physician's choice of therapy cohort.

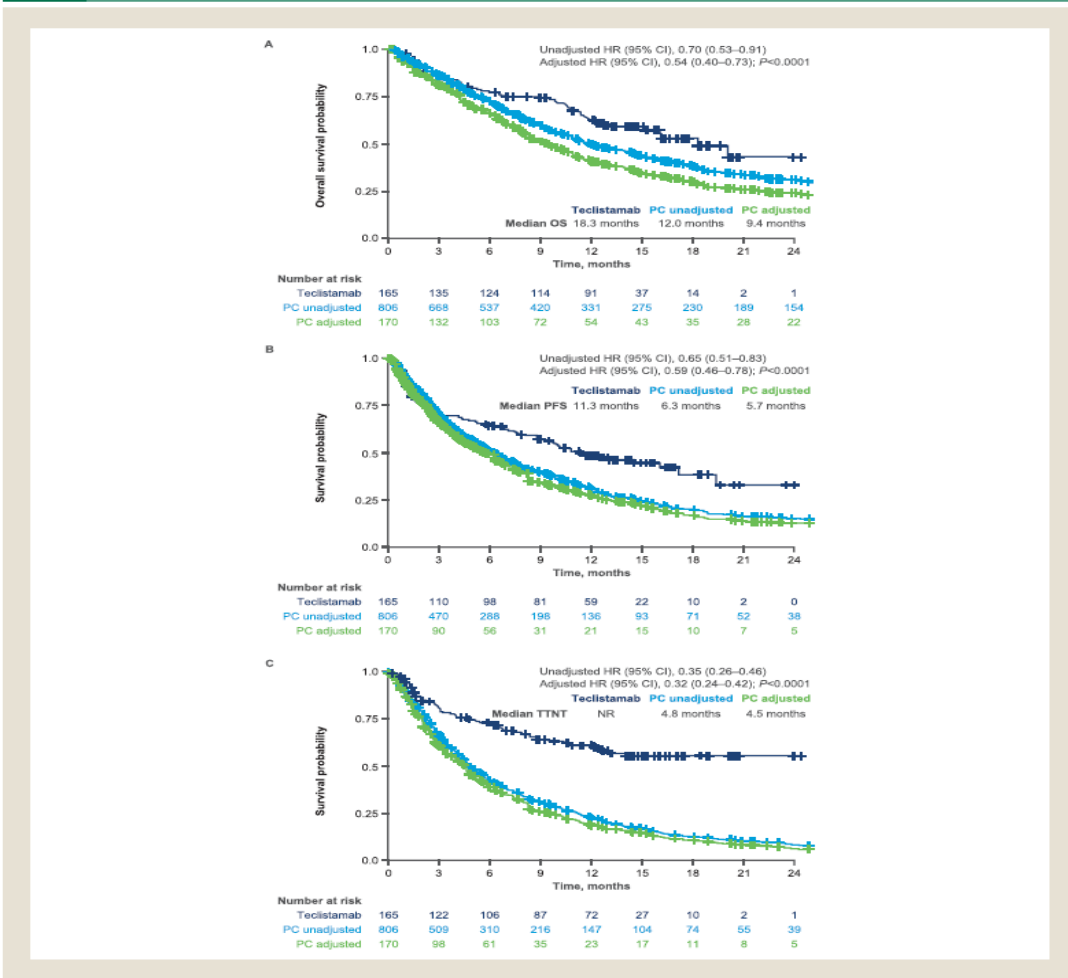
^f At least one of del(17p), t(14;16), or t(4;14).

^g Refers to soft-tissue mass that is not in contact with bone; does not include bone-based plasmacytomas.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; ESS = effective sample size; IgG = immunoglobulin G; IMiD = immunomodulatory drug; ISS = International Staging System; LOT = line of therapy; MM = multiple myeloma; mAb = monoclonal antibody; NR = not reported; PC = physician's choice; PI = proteasome inhibitor; SCT = stem cell transplant.

Teclistamab vs daratumumab trials

Figure 3 Unadjusted and adjusted (ATT weighted) Kaplan-Meier plots for (A) OS, (B) PFS, and (C) TTNT.^a The number of patients at risk is the sum of weights for the cohort-weighted PC of therapy cohort. Adjusted HRs and adjusted curves reflect IPTW with ATT weights.
^aTTNT defined as time to next treatment or death, whichever comes first.
 ATT = average treatment effect on the treated; CI = confidence interval; HR = hazard ratio; IPTW = inverse probability of treatment weighting; NR = not reached; OS = overall survival; PC = physician's choice; PFS = progression-free survival; TTNT = time to next treatment.



Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud</i>	

<i>ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta.

4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Esitatud andmed on korrektsed

5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervises seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne.

6. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on kajastatud asjakohaseid andmed.

23.08.2022 on teklistamabile väljastatud Euroopa Raviameti poolt tingimuslik müügiluba, sest ravimi varasemast kättesaadavusest saadav kasu kaalub üles ravimi kasutamisega seotud riskid.

7. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses esitatud andmed on asjakohased.

8. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

8.1. Tervishoiuteenuse osutaja

8.1.1. Patsientide osakaalud: SA PERH 60%, SA TÜK 40%

8.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

8.3. Raviarve eriala

8.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

8.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus.

8.6. Teenuseosutaja valmisolek

9. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teklistamabi on kasutatud patsiendi programmi raames alates 2022 aastast. Kokku on saanud ravi 10 patsienti: Ravivastus on hinnatav 9 patsiendi puhul. Viiel juhul saavutati vähemalt väga hea osaline ravivastus, kolmel juhul täielik ravivastus, need patsiendid jätkavad praegu ravi, ühel juhul püsis haigus stabiilne ja ravi lõpetati infektsioonide tõttu, kolmel juhul raviefekt puudus, haigus progresseerus. Viiest patsiendist, kes saavutasid vähemalt väga hea osalise ravivastuse on üks progresseerunud ja jätkab ravi järgmise raviliiniga, teine patsient katkestas ravi infektsiooni tõttu.

Esimene ravikuur kulges kõikidel patsientidel (sh. vanemaealistel) oluliste probleemideta, esines tsütokiinide vabanemise sündroomi (raskusastmega 1-2), viiel korral manustati tocilizumabi, mille foonil sümptomid kiiresti taandusid, neuroloogilist toksilisust ei esinenud. Järgnevate ravikuuride foonil olid probleemiks korduvad infektsioonid (COVID, CMV reaktivatsioon, bakteriaalne kopsupõletik), patsiendid vajasisid infektsioonivastast ravi ja profülaktikat (sh. IVIG). Raskekujulisi infektsioone (raskusastmega 3-4) esines neljal juhul. Kokkuvõtteks võib öelda, et ravi on väga efektiivne, kui saavutatakse täielik ravivastus, siis see on kestev, kolm patsienti jätkavad, täielik ravivastus püsib.

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

Taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed.

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

Taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele.

11.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

11.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

11.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

11.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

11.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

11.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

11.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

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

Ei ole kohaldatav.

13. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased.

14. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravitulemust.

15. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Kohaldamise tingimused puuduvad

16. Kokkuvõte

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnevat informatsiooni. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

Taotletud on TECVALY rahastamist retsidiveerunud /refraktaarse hulgmüeloomi ravis, kui eelnevalt on patsient saanud ravi proteasoomi inhibiitori, immuunomoduleerija ja monoklonaalse antikehaga ning viimase raviliini foonil progresseerunud.

Otsesed võrdlusuuringud teklistamabi ja alternatiivsete raviskeemide vahel puuduvad, seetõttu tuleb kasutada kaudselt võrreldavate uuringute tulemusi.

Kolme ravimigrupi suhtes refraktaarsetel haigusjuhtudel on jäänud vähe ravivõimalusi, need on väheefektiivsed, ravivastus saavutatakse vähestel juhtudel üldine elumus jääb alla 1 aasta. Seetõttu on tungiv vajadus uute ravivõimaluste järele, selleks et saavutada hea ravivastus ja kontroll haiguse üle, pikendada patsiendi elu, parandada elukvaliteeti. Niisugustel juhtudel, kus standardravi puudub või on väga ebaefektiivne, on ka otseselt võrreldavaid uuringuid ebaetiline ja keerukas teostada. Kaudsete võrdlusuuringute tulemused näitavad, et teklistamab on alternatiivsete ravivõimalustega võrreldes oluliselt efektiivsem, teklistamabiga on võimalik saavutada parem ravivastus ja elumüsnaätajate pikenemine.

Teklistamabi ravi foonil tuleb arvestada võimaliku toksilisusega: tsütokiinide vabanemise sündroom, neurotoksilisus ja immuunsupressioon. Patsienti tuleb ravi käigus hoolikalt jälgida, rakendada profülaktilist ja vajadusel toetavat ravi.

17. Kasutatud kirjandus

*Maria-Victoria Mateos, Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia, 2023
Comparative Efficacy of Teclistamab Versus Physician's Choice of Therapy in the Long-term Follow-up of APOLLO, POLLUX, CASTOR, and EQUULEUS Clinical Trials in Patients With Triple-class Exposed Relapsed or Refractory Multiple Myeloma*