

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomi ravi isatuksimabi ja pomalidomiidiga
Taotluse number	1494
Kuupäev	Mai 2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks isatuksimabi kasutada koos täna kasutusel oleva pomalidomiidi ja deksametasooniga retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning kelle haigus progresseerus viimase ravi ajal (s.o. III ja edasised raviread).

Täna on pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon kättesaadav 100% soodusmääraga retsidiveerunud, progresseerunud või refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsiendile, kelle eelnevad raviskeemid on sisaldanud bortesomiibi, talidomiidi (ainult vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendid) ja lenalidomiidi, kuid kelle haigus on viimase ravikuuri ajal või 6 kuud pärast ravi lõpetamist progresseerunud või retsidiveerunud, ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi).

Müügiloa alusel on isatuksimab näidustatud:

- kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga ägenenud ja ravile allumatu hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning kelle haigus progresseerus viimase ravi ajal;
- kombinatsioonis karfilsomiibi ja deksametasooniga hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt ühe raviskeemiga.

1.2. Taotletav teenus

Isatuksimabi manustatakse intravenoosselt statsionaarse, päevaravi või ambulatoorsetes tingimustes, pomalidomiid on suukaudne ravi, mida patsient manustab iseseisvalt. Isatuksimabi manustamine eeldab premedikatsiooni kasutamist:

- deksametasoon 40 mg suu kaudu või intravenoosselt (või 20 mg suu kaudu või intravenoosselt patsientidele vanuses ≥ 75 aastat) manustamisel koos isatuksimabi ja pomalidomiidiga;
- deksametasoon 20 mg (intravenoosselt isatuksimabi ja/või karfilsomiibi infusioonipäevadel ja suu kaudu teistel päevadel) manustamisel koos isatuksimabi ja karfilsomiibiga;
- paratsetamool 650 mg kuni 1000 mg suu kaudu (või samaväärne);

- H₂-retseptori antagonist (ranitidiin 50 mg intravenoosselt või samaväärne, nt tsimetidiin, või prootonpumba inhibiitor suu kaudu, nt omeprasool, esomeprasool);
- difenhüdramiin 25 mg kuni 50 mg intravenoosselt või suu kaudu (või samaväärne, nt tseterisiin, prometasiin, dekskloorfenipramiin).

Isatuksimabi manustakse 28-päevaste tsüklikena annuses 10 mg/kg esimese tsükli 1, 8., 15. ja 22. päeval (üks kord nädalas) ning teise ja järgnevate tsüklite 1. ja 15. päeval (iga kahe nädala järel) kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuseni.

III faasi avatud uuringus ICARIA-MM (EFC14335), milles võrreldi isatuksimabi, pomalidomiidi ja deksametasooni (Isa-Pd) efektiivsust ja ohutust pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (Pd) ägenenud ja/või ravile allumatu hulгимüeloomiga patsientidel. Patsiente oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning nende haigus progresseerus ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimast ravi. Esmaselt ravile allumatu haigusega patsiente uuringusse ei kaasatud.

Patsientide vanuse mediaan oli 67 aastat (vahemik 36...86). Eelnevate raviskeemide mediaan oli 3 (vahemik 2...11). Isa-Pd rühmas oli ravi kestuse mediaan 41,0 nädalat ja Pd rühmas 24,0 nädalat. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS). PFS paranemine seisnes haiguse progresseerumise või surma riski vähenemises 40,4% Isa-Pd rühma patsientidel. PFS mediaan oli Isa-Pd patsientidel 11,53 kuud (95% UV 8,9 – 13,9) ning Pd rühmas 6,47 kuud (95% UV 4,5 – 8,3). Jälgimis perioodil, mille kestuse mediaan Isa-Pd rühmas oli 11,56 kuud ja Pd rühmas 11,73 kuud jäi üldise elulemuse mediaan mõlemas ravirühmas saavutamata. OS riskitiheduste suhe oli 0,687 (95% CI: 0,461...1,023; p-väärtus=0,0631).

Ravivastusega patsientidel oli ravivastuse tekkimiseni kulunud aja mediaan 35 päeva Isa-Pd rühmas ja 58 päeva Pd rühmas. Andmed on ebapiisavad, et otsustada Isa-Pd raviskeemi efektiivsuse üle eelnevalt daratumumabiga ravitud patsientidel (1 patsient isatuksimabi rühmas ja ei ühtki patsienti võrdlusravi rühmas).

Hiljem on avaldatud abstraktina sama uuringu jätkuandmeid (jälgimisaja mediaan 35,3 kuud), mille kohaselt ravi kestuse mediaan Isa-Pd rühmas pikenes 41 nädalalt 47,6 nädalani. Samuti jõuti üldelulemuse mediaanideni – Isa-Pd 24,6 kuud vs Pd 17,5 kuud, mille erinevuse statistiline olulisus jäi piiripealseks (HR 0.76; 95% UV 0.58–1.01; p= 0.0280)

NCCN¹ soovitusel kuulub Isa-Pd (kat 1) eelistatud ravirežiimide hulka eelnevalt ravitud hulгимüeloomi ravis alternatiivina mh borte-lena-dexa, karfi-lena-dexa, dara-borte-dexa ning ixalena-dexa raviskeemidele.

ESMO ravijuhised², mida on uuendatud 2021. aastal, sisaldab isa-pom-dexa alates teisest ning järgnevatest relapsidest retsidiveerunud müeloomiga patsientide raviks

1.3. Alternatiiv

Eesti Haigekassa 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. Lisaks on pärast bortesomiibi sisaldava ravi kasutamist Eestis patsientidele kättesaadav karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon ning 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.

Taotleja on Isa-Pd alternatiivina nimetanud dara+borte, karfilsomiib+lena ning pomalidomiidi.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja on esitanud isatuksimabi kulutõhususe analüüsi, milles on kasutanud isatuksimabi maksumusena XXX €/ 100mg. Üks infusioon 75 kg patsiendile (10mg/kg) oleks ühe infusiooni kulu XXX €. Mediaanravi kestuse (41 nädalat) kulu isatuksimabile oleks XXX €. Koos isatuksimabi taustal pikeneva pomalidomiidi ja deksametasoonraviga oleks lisakulu ühe patsiendi kohta ligikaudu XXX €, millele lisanduks isatuksimabist tulenevad infusiooni ja premedikatsiooni kulud.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

PCODR³ tegi küll tingimuslikult positiivse rahastusotsuse, kuid pidas ebatõenäoliseks, et isatuksimabi ja pomalidomiidi hind a suudetaks langetada tasemele, mis tagaks Isa+Pd kulutõhususe võrdluses karfilsomiib+deksametasooniga.

SMC⁴ lubab Isa+Pd kasutada 4. reas. Võrdluseks oli Pd. PFSi paranemist peeti piisavalt oluliseks. Baasstsenaariumi järgi saavutati Isatuksimabi lisamisega pomalidomiidile 1,309 QALY võit ning ICER 145 079 £/QALY. Ravimi kättesaadavus on tagatud läbi konfidentsiaalse kokkuleppe.

NICE⁵ lubab isatuksimabi 4. rea ravina läbi vähivahivifondi.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja (MLH) esindaja on haigekassale esitanud eespool viidatud uuringu andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina pomalidomiid+deksametasooni ilma isatuksimabita. 10 aastase ajahorisondiga on mudelis leitud isatuksimabi lisamisest pomalidomiidile lisanduvaks kasuks 0,696 eluaastat (0,444 QALY) ning esialgseks vastavaks täiendkulu tõhususe määraks **175 480 €/QALY**. Suurim puudus mudeli juures on alusandmete ebaküpsus – üldelulemuse mediaani pole uuringus saavutatud ning vastavat riskitiheduste suhet ei saa pidada statistiliselt oluliseks (vt punkt 1.2.)

MLH on baasstsenaariumis arvestanud pomalidomiidi 40% hinnalangusega alates 2023. aastast. Kui tundlikkusanalüüsis hinnalangusega mitte arvestada, oleks ICER = 267 628 €/QALY

Kuna puuduvad olulised alusandmed (üldelulemuse mediaan statistiline olulisus kaheldav), ei ole hetkel võimalik teha lihtsustatud analüüsi.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks esimesel neljal aastal vastavalt 20-23 patsienti. Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient saab 26 isatuksimabi annust, kujuneb oletatavaks eelarvemõjuks (koos pomalidomiidi ravi pikenedamisega) XX kuni XX miljonit eurot.

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 kaasajastamisel tuleb selgelt määratleda raviskeemi positsioon olemasolevate võimaluste taustal. Patsientide esindaja on oma kirjas haigekassale 31. märtsil 2022 avaldanud toetust taotluse rahuldamisele ning rõhutanud vajadust käsitleda isatuksimabi samadel alustel teise menetluses oleva hulgimüeloomi ravi käsitleva taotlusega (nr. 1495 – Daratumumab).

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse hulgimüeloomi ravi isatuksimabi ja pomalidomiidiga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Olemas	borte-lena-dexa, karfi-lena-dexa, dara-borte-dexa, ixia-lena-dexa poma-dexa
Kulutõhusus	Võimalik kulutõhusus võib MLH hinnangul jääda vahemikku 175 480 -267 628 €/QALY.	Kulutõhusus on ebakindel, kuna määramatus üldelulemuse andmetes kätkeb endas mõningast ebakindlust.
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 20-23 lisanduks igal aastal.	
Teenuse piirhind	XXX € (üks manustamiskord)	

Kohaldamise tingimused	jah	retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning kelle haigus progresseerus viimase ravi ajal.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele kokku	XX – XX miljonit € aastas.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb isatuksimabi lisamist juba olemasolevale kombinatsioonravile pomalidomiidi ja deksametasooniga retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning kelle haigus progresseerus viimase ravi ajal. (III ja järgnevad raviliinid). Alusuuringu andmed on ebaküpsed ning seetõttu kulutõhusus ning saadava kliinilise kasu ulatus väga ebakindel.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf

² <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>

³ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10220IsatuximabMM_fnRec_pERC%20Chair%20Approved_Post01Apr2021_final.pdf

⁴ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/5873/isatuximab-sarclisa-final-march-2021-amended-060421-for-website.pdf>

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta658/resources/isatuximab-with-pomalidomide-and-dexamethasone-for-treating-relapsed-and-refractory-multiple-myeloma-pdf-82609205373637>