

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi mosunetuzumabiga, 1 mg
Taotluse number	1550
Kuupäev	05. juuni 2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb kasvajarakkude hävitamise 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. Lunsumio (*mosunetuzumab*) on monoteerapiana näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi.

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. FL võib tekkida mis tahes eas, kuid keskmine vanus diagnoosimisel on 60 aastat. FL-i kliiniline kulg on krooniline ja 10 aasta üldine elulemus on 80%. Paraku on FL heterogeenne haigus ja umbes igal viiendal patsiendil tekib 2 aasta jooksul esmase ravi alustamisest haiguse retsidiiv. Retsidiveerunud FL-i iseloomustab immuun-kemoterapia (CD20-vastaste antikehade ja keemiaravi) suhtes refraktaarsuse suurenemine ja elulemuse vähenemine iga järgneva raviga.

Eestis ei ole kohalikke epidemioloogilisi uuringuid FL kohta läbi viidud. 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 enamuse FL-ga patsientidest piirdub 1. ja 2. raviliiniga ning 3+ raviliini jõuab vaid väike osa FL-ga patsientidest. Eesti suurimas hematoloogiakeskuses oli aastatel 2019-2021 kolmandas liinis ravi saanud r/r FL-ga patsiente kolme aasta peale kokku 3 ning neljanda raviliinini jõudnud patsiente ei olnud ühtegi. Arvestades ka Tartu Ülikooli Kliinikumis ravitavaid patsiente võiks Eestis igal aastal vajada 3+ liini ravi 1-3 ravirefraktaarse või retsidiveerunud FL-iga patsienti.

FL-i ravi alustatakse tavaliselt CD20-vastase monoklonaalse antikeha rituksimabi ja keemiaravimi kombinatsiooniga. Kuigi paljudel patsientidel saavutatakse püsiv ravivastus, tekib osal patsientidest mõne aja möödudes haiguse progressioon või retsidiiv. Ravirefraktaarsuse või retsidiivi korral jätkatakse immuunkeemiaraviga (valides rituksimabi asemele võimalusel teise CD20-vastase monoklonaalse antikeha obinutuzumabi ning vahetades keemiaravi) või tehakse võimalusel autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine. Mitmenda retsidiivi või ravirefraktaarsuse korral (3+ raviliinis) on immuunkemoterapia reeglina juba suboptimaalne ravi ja uute kombinatsioonidega ravimisest olulist kliinilist kasu oodata ei ole. Kasutatakse rituksimabi

monoteraapiat, kuid see on suboptimaalne. Vereloome tüvirakkude siirdamine ei ole 3+ raviliinis enamasti enam võimalik.

Mosunetuzumab on CD20/CD3-vastane T-rakke kaasav bispetsiifiline antikeha, mille toime sihtmärk on CD20 ekspresseerivad B-rakud. See on tingimuslik agonist, s.t. sihitud B-rakkude hävitamist täheldatakse ainult samaaegsel seandumisel CD20-ga B-rakkudel ja CD3-ga T-rakkudel. Mosunetuzumabi seundumine mõlemaga põhjustab immunoloogilise sünapsi moodustumise sihtmärk-B-rakkude ja tsütotoksiliste T-rakkude vahel, mis viib T-rakkude aktivatsioonini. Järgnev T-rakkude aktivatsioonist tingitud perforiini ja gransüümide sihitud vabanemine immunoloogilise sünapsi kaudu kutsub esile B-rakkude lüüsi ja nende rakkude surma.

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 monoteraapia 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. Uuringust on välja jäetud erinevate raskete kaasuvate haigustega patsiendid ning patsiendid, kellel on läbi viidud eelnev allogeenne tüvirakkude siirdamine või eelnev elundisiirdamine.

Patsientidele manustati mosunetuzumabi veeni 21-päevaste tsüklitena. Täieliku ravivastuse saavutanud patsiente raviti 8 ravitsükli, osalise ravivastuse või stabiilse haigusega patsiente 17 ravitsükli.

Sõltumatu hindamiskogu hinnangul saavutas esmase tulemusnäitaja ehk täieliku ravivastuse 54 mosunetuzumabi monoteraapiaga ravitud patsienti ehk 60,0% patsientidest (95% CI 49,1–70,2), mis oli enam kui 4 korda kõrgem kui 14%-line ajalooline CR kontrolli kopanlisiibiga ravitud patsientidel ($p < 0,0001$).

Uuring kestab 2023. aasta lõpuni. 27.08.2021 seisuga, mil jälgimisaja mediaan oli 18,3 kuud, olid uuritavas raskes, eelnevalt tugevalt ravitud r/r FL patsientide populatsioonis teisese tulemusnäitajana kasvaja mõõtmed vähenenud 95%-l patsientidest. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli 17,9 kuud; 12 ja 18 kuu PFS olid vastavalt 57,7% ja 47,0%. Ka teisese tulemusnäitajad olid mosunetuzumabi korral oluliselt paremad kui PI3K inhibiitorite korral: ravivastuse kestuse mediaan oli mosunetuzumabiga 22,8 kuud vrs kopanlisiibiga kirjeldatud 12,2 kuud. Ravivastuse määrad paranesid ning aeg järgmise ravi või surmani pikenes eelmise raviga võrreldes.

Arvestades, et mosunetuzumabiga ravitakse raskeid, kemorefraktaarse haigusega patsiente, ületab mosunetuzumab-ravist saadav kliiniline kasu tüsistuste riskid. Tsütokiinide vabanemise sündroomi vältimiseks rakendatakse ravimi annuse järk-järgulist suurendamist kahe esimese ravitsükli jooksul, lisaks premedikatsioon glükokortikosteroidi, antihistamiinikumi ja antipüreetikumiga. Tuumori lüüsi sündroomi ennetamiseks kasutatakse profülaktilises mõttes hüdratatsiooni, urikostaatikume või rasburikaasi. Kasvaja ägenemisreaktsiooni korral sekkutakse

vastavalt vajadusele. Raske või eluohtliku neutropeenia ja/või trombotsütopeenia korral võib kaaluda ravimi annuse edasilükkamist.

1.2. Taotletav teenus

Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi mosunetuzumabiga, 1 mg.

Teenust osutatakse statsionaari (esimesed 2 ravitsükli) või päevastatsionaari tingimustes.

Mosunetuzumabi manustatakse 21-päevaste ravitsüklitena vastavalt järgmisele annustamisskeemile:

Ravipäev	Annus	Infusiooni kiirus
1. tsükkel	1. päev	1 mg
	8. päev	2 mg
	15. päev	60 mg
2. tsükkel	1. päev	60 mg
Alates 3. tsüklist	1. päev	30 mg

Mosunetuzumabi manustatakse 8 tsükli jooksul, välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib vastuvõetamatu toksilisus või haiguse progressioon. Täieliku ravivastuse saavutanud patsiendid ei vaja pärast 8 tsükli edasist ravi. Patsientidele, kes saavutavad pärast 8 tsükli osalise ravivastuse või kellel on selleks ajaks saavutatud vastuseks mosunetuzumab-ravile stabiilne haigus, manustatakse veel 9 ravitsükli (kokku 17 tsükli), välja arvatud juhul, kui patsiendil tekib vastuvõetamatu toksilisus või haiguse progressioon. Mosunetuzumab-ravi on defineeritud pikkusega ja kestab maksimaalselt 12 kuud.

Tsütokiinide vabanemise reaktsiooni riski vähendamiseks eelneb mosunetuzumabi infusioonile premedikatsioon: intravenoosne glükokortikosteroid (20 mg deksametasooni või 80 mg metüülprednisolooni), mille manustamine peab olema lõppenud vähemalt 1 tund enne mosunetuzumabi infusiooni, ning antihistamiinne ravim (50 mg difenhüdramiinvesinikkloriidi või samaväärset suukaudset või intravenoosset antihistamiini) ja antipüreetikum (500...1000 mg paratsetamooli), mis peavad olema manustatud vähemalt 30 minutit enne mosunetuzumabi infusiooni. Premedikatsioon tehakse kahe esimese ravitsükli ajal kõigile patsientidele ning alates 3. tsüklist patsientidele, kellel tekkis eelneva annuse manustamisel mis tahes astme CRS.

Tuumori lüüsi sündroomi leevendamiseks/vältimiseks alustatakse suure kasvajakoomusega patsientidel 12...24 tundi enne mosunetuzumabi infusiooni hüdratsiooniga ning manustatakse profülaktilist hüperurikeemia vastast ravi (nt allopurinooli).

1.3. Alternatiiv

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

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi *Lunsumio 1mg/ml NI* taotletav hulgimüügihind km-ga on [REDACTED] eurot ja *Lunsumio 30mg/30ml NI* hind [REDACTED] eurot. Taotletud tervishoiuteenuse hinna kujundab ravimi 1mg

annuse maksumus hulгимüügihinnas km-ga [REDACTED] eurot. Kuludele lisandub eeldatavasti sisehaiguste statsionaarse voodipäeva kulu 179,16 eurot (minimaalselt 3 manustamiskorda, a' 2 voodipäeva) ning päevaravi voodipäeva kulu 79,85 eurot iga järgneva manustamiskorra kohta. Iga manustamiskorra maksumusele lisandub veel tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, 24 tundi, maksumusega 68,28 eurot. Olenevalt sellest, kas patsienti ravitakse statsionaarses või päevaravis, on minimaalne lisanduv kulu manustamiskorra kohta 426,60 või 148,13 eurot.

Teiste EL riikide hulгимüügihinnad km-ta www.euripid.eu andmetel on [REDACTED] eurot 1mg mosunetuzumabi kohta (*Lunsumio 1mg/1ml NI*) ning [REDACTED] eurot 30mg mosunetuzumabi kohta (*Lunsumio 30mg/30ml NI*)

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)¹: tulenevalt kaudsetest võrdlusandmetest on mosunetuzumabi kuluefektiivsus hinnatud ebakindlaks ning seda ei soovitata hüvitada.

Šotimaa (SMC)²: soovitatud monoterapiaks täiskasvanud patsientidele retsidiveerunud r/r FL raviks, kes on saanud eelnevalt vähemalt kahte erinevat süsteemset ravi.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi kulutõhusust on analüüsitud, kasutades kaudseid võrdlusandmeid, mis on saadud ravimiuuringutest rituksimab+bendamustiini, obinutuzumab+bendamustiini, idelalisibi, tisaenleutseeli, rituksimab+lenalidomiidi, tazemeostaadi, aksikabtageentsiloleutseeli 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.

Ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks on kasutatud jaotatud elulemuse mudelit, võrreldes mosunetuzumabi kuluefektiivsust kaheksa võrdlusraviga. 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) meetoodika abil.

Läbi viidud kulutõhususe analüüs näitas, et mosunetuzumabiga võidetakse rituksimab+bendamustiini kombinatsiooniga võrreldes 1,42 eluaastat ning 1,1 kvaliteedile kohandatud eluaastat, kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on [REDACTED] eurot. Obinutuzumab+bendamustiini kombinatsiooniga võrreldes võidetakse 1,61 eluaastat ja 0,91 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on [REDACTED] eurot.

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

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA892/chapter/1-Recommendations>

² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mosunetuzumab-lunsumio-full-smc2542/>

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.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel võiks Eestis olla 1-3 FL patsienti, kes kvalifitseeruksid ravile mosunetuzumabiga taotletud tingimustel. Arvestades ühe patsiendi ravivajaduseks 8-17 ravikorda, siis olenevalt ravivastuse määraast võib ühe patsiendi ravile kuluda 303-573mg mosunetuzumabi, mis teeb ühe patsiendi ravikuludeks Tervisekassa jaoks [redacted] eurot. Lisanduv kulu manustamisest ühe patsiendi kohta 1279,80 eurot esimese kolme manustamiskorra kohta statsionaaris ning 142,13 eurot iga järgneva manustamiskorra kohta päevaravis (1990,45-3411,75 eurot). Kolme patsiendi ravikulud mosunetuzumabiga oleksid vastavalt [redacted] eurot ning manustamiskulud vastavalt 5971,35-10 235,25 eurot).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse rakendustingimuste kehtestamisel võib lähtuda taotleja esitatud uuringus patsientide valikul seatud tingimustest: histoloogiliselt kinnitatud retsidiveerunud või refraktaarse FL (*grade I-3a*) raviks täiskasvanud, heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0-1), kes on saanud vähemalt kaks eelnevat süsteemset raviliini, sh CD20-vastast monoklonaalset antikeha ja alküülivat ainet ning kellel ei esine raskeid kaasuvaid haigusi ja kes pole läbinud elundisiirdamist või allogeenset tüvirakkude siirdamist.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi mosunetuzumabiga, 1 mg	Uus ravimiteenus
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	jah/ei (308R, 265R)	alternatiivne ravi pigem suboptimaalne
Kulutõhusus	Ebakindel, tõenäoliselt ebasoodne alternatiiviga võrreldes	

Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 1-3	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 8-51	
Teenuse piirhind	███ eurot	
Kohaldamise tingimused	Jah	histoloogiliselt kinnitatud retsidiveerunud või refraktaarse FL (<i>grade 1-3a</i>) raviks täiskasvanud, heas üldseisundis patsientidele (ECOG 0-1), kes on saanud vähemalt kaks eelnevat süsteemset raviliini, sh CD20-vastast monoklonaalset antikeha ja alküülivat ainet ning kellel ei esine raskeid kaasuvaid haigusi ja kes pole läbinud elundisiirdamist või allogeenset tüvirakkude siirdamist
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud retsidiveerunud või ravimrefraktaarse FL-ga patsientidele 3+ raviliini raviks:</p> <p><i>Mosunetuzumab on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse follikulaarse lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks, kes on saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemset ravi.</i></p> <p><i>Mosunetuzumabi peamiseks kõrvaltoimeteks on tsütokiinide vabanemise reaktsioon, tuumori lüüs ja raske või eluohtlik neutropeenia ja/või trombotsütopeenia, mille leevendamiseks/ärähoidmiseks on võimlik rakendada premedikatsiooni Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on ███ eurot võrdluses rituksimab+bendamustiiniga ja ███ eurot võrdluses obinutuzumab+bendamustiiniga ning see on ebakindel. 3 täiskasvanud patsiendi ravi mosunetuzumabiga maksaks ravikindlustusele kuni ███ mln eurot.</i></p>	

6. Kasutatud kirjandus

1. <https://www.nice.org.uk/guidance/TA892/chapter/1-Recommendations>
2. <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mosunetuzumab-lunsumio-full-smc2542/>