

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Seenja mükoosi (MF) või Sézary sündroomi (SS) ravi mogamulizumabiga, 1 viaal
Taotluse number	1534
Kuupäev	jaanuar 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb Tervisekassa tervishoiuteenuste nimekirja uut teenust ravimiga mogamulizumab kaugele arenenud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi.

Seenjas mükoos ja Sézary sündroom on harvaesinevad naha T-rakulised lümfoomid (CTCL), mis kuuluvad lümfotsüüte haaravatest hematoloogilistest kasvajatest mitte-Hodgkini lümfoomi alla. Lisaks nahale võib CTCL hõlmata ka verd, lümfisõlmi ja siseorganeid. **Seenjas mükoos** (RHK-10 järgi C84.0, *mycosis fungoides*, edaspidi MF) on CTCL kõige levinum alatüüp moodustades umbes poole kõigist nahalümfoomidest, aastane esinemissagedus on hinnanguliselt vahemikus 1/350 000 kuni 1/110 000¹. Nahasümptomid võivad ilmuda laikude, sügelevate naastude, kasvaja ja/või erütrodermana. MF on tavaliselt aeglaselt kulgev (progressseerumine võtab aastaid) ning tegu on madala pahaloomulisusega kasvajaga. Kaugelearenenud MF-iga patsientidel võivad kasvajakud siiski haavanduda või immitseda ning olla äärmiselt valusad ning osutada fataalseks. **Sézary sündroom** (C84.1, edaspidi SS) on palju haruldasem - aastane esinemissagedus on 1/10 mln moodustades 3–5% kõigist CTCL juhtudest² - ning juba diagnoosimisel agressiivsem ja halvema prognoosiga haigus. SS-i iseloomustab erütroderma, ebatüüpiliste T-rakkude olemasolu veres (Sézary rakud) ja sageli laienenud lümfisõlmed. Nahale ilmub ulatuslik punane sügelev lööve ning kaasneda võib naha pindmise kihi eraldumine. Nahal kaob temperatuuriregulatsioon ja patsiente vaevab külmatunne. Osadel patsientidel lisanduvad laigud ja kasvajakud. Lisaks elukvaliteeti häirivale sügelusele kaasnevad sagedased *Staphylococcus aureus*'e nahainfektsioonid. Varajases staadiumis (IA, IB ja IIA) MF elulemus on sarnane üldpopulatsiooniga. Eeldatav keskmine elulemus diagnoosimisest IIB staadiumi patsientidel on 4,7 aastat, IVB staadiumi patsientidel 1,4 aastat ning SS-ga patsientidel 3,1 aastat. Teises ravireas ravi saavate MF patsientide elulemus on UK päriselu andmetel (HES andmebaasi uuring) 18 kuud ja SS patsientidel 12 kuud³. Nii MF kaugelearenenud vormi kui ka SS korral on tegemist äärmiselt kurnava ja halva prognoosiga verevähiga, mida täiendavalt komplitseerivad ulatuslikud nahamuutused, mis oluliselt mõjutavad elukvaliteeti: und, enesekindlust, vaimset tervist, sotsiaalset suhtlust, füüsilist lähedust jpm. Alati ei ole võimalik omavahel eristada kaugelearenenud MF-i ja SS-i. Ravi peamine eesmärk on pikendada haiguse remissiooniperioode, saavutada kontroll haigussümptomite üle ja tagada patsiendile rahuldav elukvaliteet, vältides samal ajal raviga seotud toksilisust ning pikendada elulemust. Efektiivsed ravivalikud kaugelearenenud haiguse puhul puuduvad ja esineb oluline katmata vajadus kõrge ravivastuse määraga ravi järele.

1.2. Taotletav teenus

Mogamulizumab (Poteligeo) on immunomoduleeriv ravi, mis on näidustatud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi⁴.

Mogamulizumabi efektiivsust MF või SS patsientide ravis võrreldes vorinostaadiga hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud uuringus (MAVORIC, 0761-010; NCT01728805⁵), kuhu kaasati 372 täiskasvanud patsienti (mogamulizumab n = 186, vorinostaat n = 186). 77% patsientidest esines kaugelearenenud haigus (st MF staadium \geq IIB ja kõik SS-patsiendid) ning mediaanaeg esmasest diagnoosimisest oli 3,1 aastat. Varasemalt saadud süsteemse ravi ridade arvu mediaan oli patsientidel 3, sealhulgas 58% oli saanud ravi beksaroteeniga, 47% alfa-interferooniga, 54% konventsionaalse keemiaraviga. 31.12.2016. vaheanalüüsi andmetel (mediaankestus 17 kuud) saavutati mogamulizumabiga võrreldes vorinostaadiga statistiliselt oluliselt esmase tulemusnäitaja, **uurija poolt hinnatud progressioonivaba elumuse (PFS) kasu 4,6 kuud**: mogamulizumab 7,7 kuud vs vorinostaat 3,1 kuud (HR= 0,53; 95%CI 0,41 - 0,69; p<0,0001). Mogamulizumabiga saavutati kõrgem üldine ravivastus, **ORR: 28% vs 5%** (95%CI: 12,8 - 33,1; p<0,0001), tulemus oli kooskõlas pimendatud, sõltumatu kontrolli tulemustega (23% vs 4%, 95%CI 9,0 - 29,4; <0,0001). Täiendavas *post-hoc* analüüsis⁶ leiti, et kaugelearenenud haigusega (\geq IIB staadium) patsientidel oli keskmine PFS kasu mogamulizumabiga 6,3 kuud (9,4 versus 3,1 kuud; HR=0,43; 95%CI: 0,31- 0,58; p<0,0001) ning vastavalt 30% mogamulizumab vs 3% vorinostaat (p<0,0001). Ravivastuse kestuse (**DOR**) **mediaan oli 5 kuud pikem** mogamulizumabiga (14,1 kuud vs 9,1 kuud) ning mediaanaeg järgmise ravini (**TTNT**, *post-hoc* analüüs) oli mogamulizumabiga **7,7 kuud pikem** kui vorinostaadiga (11,0 vs 3,5 kuud; p <0.0001)⁷. **Üldelulemus** oli teisene tulemusnäitaja. MLH selgituste kohaselt ei olnud uuring disainitud tuvastamiseks elulemuse erinevust. Uuringutulemuste oluliseks mõjutajaks on *cross-over* varajases uuringu faasis: 73% patsientidest läks vorinostaatravilt üle mogamulizumabile ja patsiendid võisid seda teha juba peale 2 ravitsükli vorinostaadiga, kui ilmnes haiguse progresseerumine või talumatu toksilisus*. Korrigeerimata andmetel gruppide vahelist elulemuse erinevust ei ilmnenud (mogamulizumab 57,17 kuud vs *not reached*, HR=1,17, 95%CI 0,78-1,76). Selle mõju korrigeerimiseks kasutati täiendavas analüüsis⁸ kahte erinevat statistilist meetodit. *Inverse Probability Censoring Weighted* (IPCW) meetodi analüüsi tulemustel oli elulemus mogamulizumabiga võrreldes vorinostaadiga 50 kuud pikem (57,17 vs 7,43 kuud; HR: 0,42 (95%CI 0,18 -0,98). *Two-stage estimation* (TSE) meetodil oli elulemus mogamulizumabiga 15,24 kuud pikem (57,17 vs 41,93 kuud; HR=0,7695; 95%CI 0,5-1,16). MLH hinnangul hindas TSE meetod vorinostaadi tulemust ebausutavalt optimistlikuks. Iirimaa ekspertide hinnangul on nii IPCW kui TSE meetodid ebakindlad ning Austraalia eksperdid leidsid, et tulenevalt varajasest ja suuremahulisest ravivahetusest on ebatõenäoline, et kumbki meetod annab adekvaatse tulemuse. Kuigi uuringu andmetel paranes mogamulizumabiga patsientide elukvaliteet nii üldiste kui ka haigusspetsiifiliste näitajate korral enam kui vorinostaatraviga, suhtuvad Kanada eksperdid tulemusse ettevaatusega, sest tegu oli vaatlusandmetega (*observed data*), mida ei kogutud kogu ITT populatsiooni kohta, vaid tõenäoliselt olid vastajateks pigem ravivastuse saanud patsiendid. Seega ei pruugi tulemused olla üldistavad kogu uuringu sihtgrupile.

Lisaks kirjeldab taotleja mogamulizumabi ja UK kliinilise ravipraktika efektiivsusandmete³ kohandatud kaudset võrdlust tuginedes UK haigla episoodistatistika/HES-andmebaasi andmetele kaugelearenenud MF/SS patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva süsteemse ravi. HES

* \geq 3. astme kõrvaltoimed, välja arvatud ebapiisavalt ravitud iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus ja alopeetsia, hoolimata annuse vähendamisest ja kõrvaltoimete asjakohasest ravist.

andmebaas hõlmab kõiki MF/SS patsiente, keda on viimase 10 aasta jooksul Inglismaal teises ravietapis ravitud (198 patsienti). Taotleja selgituste kohaselt kasutakse MF ja SS patsientide ravis Eestis UK-ga samalaadset ravitaktikat: metotreksaati, peginterferooni ja kemoterapiat (va beksaroteen ei ole Eestis kättesaadav). Peamine erinevus HES-i andmete ja MAVORIC-uuringu andmete vahel oli MF/SS-patsientide osakaal, mida analüüsis ka vastavalt kohandati (SS HES uuringus 15%, mis vastab tegelikule kliinilisele praktikale vs MAVORIC-uuringus 45%). Kohandatud mogamulizumabi rühmas OS-i mediaani ei saavutatud (95%CI 51,7 kuud - NA) ning kliinilises praktikas kasutatavate ravimeetoditega oli see HES andmetel 17,83 kuud (95%CI 12,37-24,03). Mogamulizumabi kasutamisel vähenes analüüsi tulemustel surma suhteline risk 64% (HR=0,36; 95%CI 0,24- 0,53), kohandades tulemust vanusele ja soole, vähenes surma risk 62% HR=0,38 95%CI 0,25- 0,59)⁹.

Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitus

ESMO primaarsete nahalümfoomide ravijuhendi (2018¹⁰) soovitus on toodud joonisel 1. II ravirea soovitus tuginevad valdavalt madalamal tõendusel[†]. Mogamulizumabi otseselt ei soovitata, kuid mainitakse kui lootustandvat kliinilises uuringus olevat ravimit.

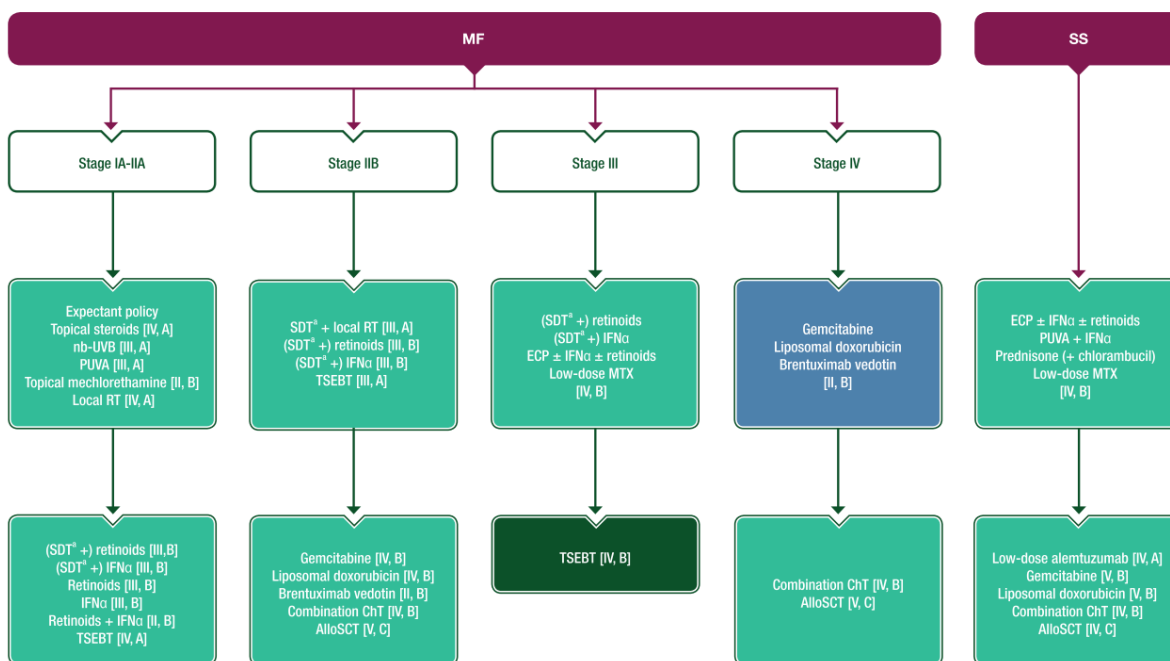


Figure 1. Recommendations for the treatment of MF/SS.

^aMost commonly PUVA.

AlloSCT, allogeneic stem cell transplantation; ChT, chemotherapy; ECP, extracorporeal photopheresis; IFN α , interferon alpha; MF, mycosis fungoides; MTX, methotrexate; nb-UVB, narrow-band ultraviolet B; PUVA, psoralen plus ultraviolet A; RT, radiotherapy; SS, Sézary syndrome; SDT, skin-directed therapy; TSEBT, total skin electron beam therapy.

[†] Levels of evidence: I Evidence from at least one large randomised, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomised trials without heterogeneity; II Small randomised trials or large randomised trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity; III Prospective cohort studies; IV Retrospective cohort studies or case-control studies; V Studies without control group, case reports, experts opinions

Grades of recommendation: A Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit, strongly recommended; B Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended; C Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, ...) optional

Saksamaa dermatoloogilise onkoloogia töögrupi[‡] nahalümfoomide ravijuhend (2021)¹¹ annab ravisoovitused sõltuvalt haiguse staadiumist ja ravireast, kuid viitab ka, et mitmed välja toodud ravimeetodid ei oma ametlikku näidustust Euroopas/Saksamaal. Mogamulizumabi soovitatakse II ravireas MF staadiumites IIA-IVB, eelistatult siis, kui on verehaaratus ning II ravivalikuna SS korral.

1.3. Alternatiiv

MF ja SS raviks ei ole ühest standardravi. MF ravivajadus diagnoosimisel on varieeruv ning raviotsuste tegemisel võetakse arvesse naha kollete staadiumi. Patsiendid võivad olla ka ilma spetsiifilise ravita jälgimisel (PERH-is teadaolevalt on 3 sellist patsienti). Laigu ja naastu staadiumis kasutatakse PUVA (teenus 7010), suukaudset metotreksaati (MTX), MTX kombinatsioonis peginterferooniga (IFNa), IFNa monoterapiat ning glükokortikosteroide. IFNa on kättesaadav patsiendipõhise programmi raames. Naastu/tuumori staadiumis kasutatakse immuunkemoterapiat (ravimiteenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“): CHOP, DHAP, CHOEP, platinaprepaadil põhinevat ravi ning kiiritusravi. PERH-i andmetel on teises ravireas MF patsientidel kasutatud IFNa kombinatsioonis suukaudse MTX-ga ning üks patsient liikus edasi järgmisesse raviliini (CHOP/DHAP). SS diagnoosimisel alustatakse ravi kõigil patsientidel koheselt: keemiaravi, MTX, CHOEP, üks patsient on III raviliinis saanud naha electron-beam kiiritusravi. Taotleja selgitab, et CD30+ patsientidel on ravivalikuks ka brentuksimabvedotiin (teenus 370R), kuid üldjuhul ei MF ega SS CD30 ei ekspresseeri. Samas NICE-i konsulteerinud kliinilised eksperdid väidavad, et ca 15-20% patsientides on CD30 ekspressioon. Kanada kliinilised eksperdid on seisukohal, et brentuksimabi kasutatakse pigem enne mogamulizumabi neil patsientidel. Täiendavaks oluliseks ravivalikuks võib osadel patsientidel olla ka allogeneense tüvirakkude siirdamine (aSCT). See on ainus ravi, mis võib olla seotud pikaajalise remissiooniga või mõnikord isegi tervistav, kuid kõrge toksilisuse tõttu on soovitatav ainult heas tervislikus seisundis olevatele, enamasti noorematele patsientidele ning seda haiguse kaugelearenenud staadiumis. Praktikas vastavad aSCT kriteeriumidele vähesed patsiendid. Müügiloahoidja (MLH) andmetel on viimase 10 a jooksul aSCT tehtud vaid ühel patsiendil.

Meditiiniline ekspert juhib oma hinnangus tähelepanu, et Eestis ei ole kättesaadavad mitmed rahvusvahelistes ravijuhistes loetletud ravimid: atsitreiin[§], beksaroteen, vorinostaat, romidepsiin, pralatreksaat, alemtuzumab, pegüleeritud liposomaalne doksorubitsiin, interferoon- alfa. Samas erinevate ravivalikute vähesusele või piirkondlikule kättesaadavuse ja rahastuse olulisele erinevusele juhivad tähelepanu ka rahvusvahelised eksperdid.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Soovitav annus on 1 mg/kg mogamulizumabi, mida manustatakse intravenoosse infusioonina esimese 28-päevase tsükli jooksul 1., 8., 15. ja 22. päeval, millele järgnevad iga järgmise 28-päevase tsükli jooksul infusioonid 1. ja 15. päeval kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. MAVORIC uuringus oli ravikestuse mediaan mogamulizumabiga 6 ravitsükli ja vorinostaadiga kolm ravitsükli ning aritmeetiline keskmine ravitsükli arv (kulude kalkuleerimisel täpsem) vastavalt 9,1 tsükli ja 5,4 tsükli. Kui patsiendil esines üldine täielik ravivastus (st täielik ravivastus nahas ja täielik ravivastus või mitte-haaratus

[‡] Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO) der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

[§] Kättesaadav 50% soodumääraga

veres, lümfisõlmedes ja siseorganites, võis põhiuuringus patsient ravi jätkata kuni 12 kuud. Ametlikus ravimile antud näidustuses seda piirangut sätestatud ei ole. Arvestades uuringusse kaasatud patsientide keskmist kehakaalu (78 kg) ning viaali suurust (20 mg) tähendab see ühe patsiendi ravi vajaduseks manustamiskorra kohta keskmiselt 4 viaali. Esimese ravitsükli jooksul manustatakse ravimit kokku 4 korda ehk 16 viaali. Iga järgnev tsükkel sisaldab 2 manustamist ehk 8 viaali. 9,1 ravitsükli vältel kulub seega 80,8 viaali, mis arvestades ravimi (20 mg) maksumust haiglaapteegile xxxx,xx €, teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks xxx xxx €.

Rahvusvahelise Euripid andmebaasi andmetel on mogamulizumabi (20 mg) hulгимүүги ostuhind võrreldes Eestiga oluliselt soodsam Kreekas, Rumeenias, Slovakkias ja Sloveenias jäädes vahemikku xxxx– xxxx eurot (vs Eestis xxxx eurot, s.o. hinnaerinevus xxxx%). Tervisekassal puudub informatsioon täiendavate hinnakokkulepete kohta erinevates riikides, mis sageli on deklareeritud hindadest madalamad, seega ei saa välistada soodsamat hinda veel mõnes teises riigis.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)¹²: ravimi rahastamist soovitatakse SS näidustusel II ravireas ning MF patsientidel, kelle haiguse staadium on \geq IIB tingimusel, et patsient on eelnevalt saanud vähemalt 2 süsteemset ravi (see oli MLH poolt taotletud näidustus). Positiivse rahastusotsuse eelduseks on ravimi konfidentsiaalne allahindlus. Mogamulizumabiga ei eksisteeri otsesest võrdlust UK standardraviga (s.o. MTX, beksaroteen, peginterferoon, brentuksimabvedotiin ja keemiaravi; vorinostaati ei kasutata). Kaudse võrdluse põhjal võib eeldada, et mogamulizumab tõenäoliselt pikendab elu, kuid tulemusega on seotud ebakindlus, samas tõenäoliselt ei ole oodata ka kindlamaid andmeid. Sellest tulenevalt on ka kulutõhusus ebakindel, kuid jääb tõenäoliselt aktsepteeritava piiresse (ei ületa 30 000 £/QALY, ca 35 000 €/QALY^{**}).

Šotimaa (SMC)¹³: ravimi rahastust soovitatakse taotletud näidustustel, kaugelearenenud MF (\geq IIB staadium) või SS, kes on saanud varasemalt 1 süsteemravi ning kellele ei ole näidustatud brentuksimabvedotiin või on sellele refraktaarsed. Positiivse otsuse tingimuseks on konfidentsiaalne allahindlus, mis tagab aktsepteeritava kulutõhususe. Võrreldes standardraviga (vorinostaati ei kasutata) oli ekspertide hinnangul baasstsenaariumis kulutõhusus 28 475 £/QALY (33 000 €/QALY^{**}) ning stsenaariumianalüüsid vahemikus 27 571 – 63 823 £/QALY (32 000 – 74 000 €/QALY^{**}), enim mõjutas tulemusi üldelulemuse prognoosimine (sh *cross-over* kohandamise meetod ja statistilise modelleerimise valik). Ekspertid juhivad tähelepanu, et tulenevalt otsese võrdluse puudumisest standardraviga on võrdlev efektiivsus ja ohutus seotud ebakindlusega.

Iirimaa (NCPE)¹⁴: ekspertide hinnangul jäi taotletaval sihtgrupil (SS ja MF \geq IIB staadium) võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk vahemikku 0,69-2,55 ning kulutõhusus vahemikku 71 090 – 237 469 €/QALY. Kogu MAVORIC uuringu sihtgrupis (sh madalamad MF staadiumid) jäi ekspertide hinnangul keskmine kulutõhus suurusjärku 142 677 €/QALY (+1,06 QALY-t). Ravimi hüvitamise osas langetati esmalt negatiivne otsus, kuid läbirääkimiste tulemusel saavutati hinnalangus ning aktsepteeritav kulutõhususe tase.

Kanada (CADTH)¹⁵: ravimi rahastust soovitatakse relapseerunud või refraktaarse MF või SS puhul tingimusel varasemalt on patsient saanud vähemalt ühte ravi ja patsiendi üldseisund on hea. Kulutõhusust mõjutasid enim *cross-over* mõju hindamiseks tehtud statistilised kohandused ning üldelulemuse ekstrapoleerimine, tulemused varieerusid oluliselt sõltuvalt valitud statistilistest

meetoditest ning on taotleja analüüsis tõenäoliselt ülehinnatud. Samuti leiti, et standardravina arvestatud ravimid ja kulud ei pruugi peegeldada tegelikku ravimite kasutust Kanadas ja kulusid, need on teadmata. Kulutõhusus on väga ebakindel ja ebaselge tulenevalt otsese asjakohaste ravimitega võrdlusandmete puudumisest ning MAVORIC uuringu ja kaudse võrdlusega (peamiselt brentuksimabvedotiin, MTX ja beksakaroteen) seotud andmete erinevusest (erinevad kaasamiskriteeriumid, erisused sihtgrupis jms) ning kvaliteedist, mistõttu ei ole analüüsi tulemused tõenäoliselt ülekantavad Kanada ravipraktikasse. Ekspertide poolt läbi viidud stsenaariumianalüüsis jäi mogamulizumabi kulutõhusus vahemiku 128 138 – 332 667 CAD/QALY (87 000 – 227 000 €/QALY**). Kokkuvõttes leiti, et kulutõhusus on teadmata. Hüvitamiseks on vajalik täiendav hinnalangus (vähemalt -51%, tõenäoliselt ka rohkem, sest taotleja poolt leitud OS andmed on ebausaldusväärsed) saavutamaks kulutõhususe taset \$50 000 (34 127 €/QALY)*.

Austraalia (PBAC)¹⁶: mogamulizumabi rahastust ei soovitata ka kordushindamisel tulenevalt MAVORIC uuringuga seotud olulistest piirangutest (avatud disain, kõrge *cross-over* määr ja vorinostaadilt mogamulizumabile ravi vahetus ravi varajases faasis) mis ekspertide hinnangul tegid ravist saadava kasu hindamise keeruliseks. Kulutõhus leiti olevat väga ebasoodne: jäi ekspertide arvutuste kohaselt vahemikku 255 000 – 355 000 \$/QALY (ca 156 000 -217 000 €/QALY**) ja ebakindel. Kulutõhususust mõjutasid enim ajahorisont, vorinostaadi OS ekstrapoleerimine ja progressioonijärgsed kulud. Taotleja esitas kordustaotlusega täiendavalt arvutuse patsiendi kohta ravivastuse saamise kulu osas (*cost per responder*), kuid eksperdid leidsid, et kuna ORR tulemus on tõenäoliselt nihkega ning erineb oluliselt varasemate vorinostaadi uuringutega P001 ja P005 võrreldes, siis ei ole tulemus usaldusväärne. Positiivseks hüvitamisotsuseks on vajalik arvestatav täiendav allahindlus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja (MLH) esitas Tervisekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata mogamulizumabi kuluefektiivsust kaugele arenenud MF (\geq IIB staadium) või SS raviks täiskasvanud patsientidel (ca 77% MAVORIC uuringu patsientide sihtgrupist), kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega/standardraviga. Efektiivsuse ja ohutuse andmed põhinevad mõlema uuritavate grupi osas peamiselt MAVORIC uuringul ning ka kaudsel võrdlusel UK reaalelu haiglaepisoodide andmetega. Kulude osas on arvestatud Eesti andmetega kui ka UK andmetega, viimaseid on kohandatud vastavalt Eesti PPP-le. Silmas tuleb pidada, et kuigi MAVORIC uuringu võrdlusravimit vorinostaadi Eestis ei kasutata, siis standardravi efektiivsuse andmetena kasutati vorinostaadi tulemusi. Standardravi kulude osas lähtuti järgmisest jaotusest (tugineb MLH-d konsulteerinud ekspertide arvamusele): MTX (28,5%), CHOP (43%), CHOEP 28,5%. Analüüs on kohandatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt eluaegses (45 a) ajahorisondis. Kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga. Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et mogamulizumabiga võidetakse võrreldes standardraviga **x,xx** eluaastat (LYG, **x,xx** vs **x,xx**), **x,x** kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY, **x,xx** vs **x,xx**), täiendkulu oli **xxx xxx** eurot ning kulutõhusus **xx xxx € /QALY** kohta. Stsenaariumianalüüsis, milles võrdlusena kasutati HES üldelulemuse andmeid võideti **x,xx QALY-t** (**x,xx** vs **x,xx**) ning kulutõhuseks **xx xxx € / QALY**. Peamiselt mõjutas kulusid mogamulizumabi ravimikulu, mis tulenes kallimast hinnast ja pikemast ravikestusest. Peamine võidetud eluaastate (+**x,xx**) ja QALY-de (+**x,xx**) kasu tulenes järgmisest

** Eesti Panga päevakurss 08.01.2024 seisuga

ravireast ehk siis kui haigus on progresseerunud. Kanada analüüsis oli samasugune ilming, mille osas leiti, et see ei pruugi õige olla (*lacks face validity*).

Tervisekassa hinnangul on valitud ajahorisont põhjendamatult pikk. Kanadas näiteks esitas MLH analüüsi 30 aastases perspektiivis. Arvestades, et tänase II rea standarddraviga elavad SS või kaugelearenenud MF-ga patsiendid 12-18 kuud ning mogamulzumabiga ca 57 kuud (andmed ebakindlad), siis võib põhjendatuks pidada maksimaalselt 24 aastase ajahorisondi kasutamist. Vorinostaadi efektiivsusandmete kasutamist standardravi haaras põhjendab taotleja sellega, et tegu on konservatiivse lähenemisega ning et teiste uuringuga (ALCANZA ja beksakaroteeni registreerimisuuringud) võrreldes on vorinostaadi PFS ja ORR vähemalt sama head kui beksakaroteeni ja MTX puhul. Väärrib märkimist, et Kanada eksperdid leidsid, et taoline eeldus lisab analüüsi täiendavat ebakindlust. MLH selgitab, et kaalus MAVORIC andmete *cross-over* kohandamisel kahte erinevat statistilist meetodit (IPCW ja TSE), kuid pidas kokkuvõttes IPCW meetodil saadud tulemust usutavamaks. Üldelulemuse modelleerimiseks pidas MLH sobivaimaks kasutada mogamulzumabi grupis log-normal funktsiooni ning võrdlusravi grupis eksponentsiaalset funktsiooni. Šotimaa ekspertide hinnangul andis parima statistilise sobivuse, kui mõlemas grupis kasutati eksponentsiaalset funktsiooni. Taotleja on kulutõhuse analüüsi kirjelduses selgitanud, et raviteekonnal patsiendid pigem ei saa aSCT, kuid sellega baasstsenaariumis siiski arvestanud. Võttes arvesse, et aSCT on ravialternatiiv väga spetsiifilisel sihtgrupil ning ei ole üheselt selge, mil määral mogamulzumab selle kasutust praktikas muudaks, siis nõustub Tervisekassa NICE ekspertidega, kes leidsid et aSCT-ga ei peaks analüüsis arvestama. NICE eksperdid leidsid, et tulenevalt hooldajate tervisekasu andmete ebakindlusega peaks need analüüsist välistama. Analüüsis on arvestatud, et võrdlusgrupis saavad järgmises ravireas 50% patsientidest mogamulzumabi, mis ei ole korrektne. Tervisekassa kohandas alternatiivsete raviskeemide osakaalud (CHOP 14%, CHOEP 14%, prednisoloon 60%, TSEBT 12%).

Kordusanaalüüsis (24-aastane horisont, aSCT mõlemas grupis välistatud, hooldajate tervisekasu ei arvesta, järgmise ravirea ravimite osakaalud korrigeeritud ning ravimite ja visiitide hinnad ajakohastatud lähtuvalt 01.01.2024 hindadest) leidis Tervisekassa, et mogamulzumabiga võrreldes standarddraviga võidetakse **x,x LY** (x,xx vs x,xx), **x,x QALY-t** (x,xx vs x,xx), täiendkulu on xxx xxx € ja **ICER_{QALY}** on xx xxx €. Muutes OS ekstrapoleerimise funktsiooni mõlemas grupis eksponentsiaalseks, tõusis kulutõhusus xx xxx €/QALY kohta (võidetud QALY-de arv x,xx). Kui aga kasutada OS andmete kohandamisel TSE meetodit, tõusis kulutõhusus xxx xxx €/QALY kohta (võidetud QALY-de arv x,xx). Seega mõjutab tulemusi oluliselt üldelulemuse ekstrapoleerimise funktsioon ja *cross-over* mõju korrigeerimise meetod. Arvestades andmetega seotud ebakindlust on ka kulutõhusus üsna ebakindel.

Kui mogamulzumabi hind Eestis oleks sarnane soodsamate Euroopa hindadega (nt hind haiglaapteegile xxxx,xx €), siis oleks taotleja baasstsenaariumis kulutõhusus xx xxx €/QALY, ning Tervisekassa kordusanalüüsis xx xxx € €/QALY-t. Saavutamaks Tervisekassa analüüsis kulutõhuse taset 40 000 €/QALY, ei tohi 20 mg viaali maksumus haiglaapteegile ületada xxxxx €, st vajalik on saavutada pakutud hinnatasemest täiendav allahindlus xx%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tervisekassa raviarvete ja retseptide 2019-2021 a andmete kohaselt on MF (C84.0) diagnoosiga patsiente 37-42, SS (C84.1) patsiente alla 5. Eesti Vähiregistri 2015-2019 andmetel, mida võib pidada mõnevõrra täpsemaks, sest registreeritakse ainult morfoloogiliselt kinnitatud haigusjuhud, on MF ja SS esmasjuhte aastas kokku 2-6 ning levimus 23-32 patsienti. Kuna antud taotluse

võttes on oluline hinnata just kaugelearenenud staadiumis MF patsientide ning SS patsientide arvu, siis teostas taotleja täiendava andmeotsingu PERH-i andmebaasi (2017-2021) põhjal: 10 patsienti sai ravi MF diagnoosiga ja 5 patsienti SS diagnoosiga (sh 1 SS patsient suri enne ravi alustamist). Ravisaanud patsientidest oli 2021. aastaks elus kõik 10 MF-i patsienti ning 2 SS-patsienti. Teise ravirea vajadus on esinenud kahel MF patsiendil (kasutati IFNa +MTX) ning üks patsient liikus edasi järgmisesse raviliini (CHOP/DHAP). SS diagnoosimisel alustati ravi kõigil patsientidel kohe: keemiravi, suukaudne MTX, CHOEP, üks patsient on III raviliinis saanud naha electron-beam kiiritusravi. Võttes eelduseks, et PERH ravib ligikaudu 60% kaugelearenenud staadiumis olevatest MF-i ja SS-i patsientidest, eeldab taotleja, et kokku koos TÜK patsientidega vajaks aastas Eestis süsteemset ravi **2-3 SS-patsienti ja 5-10 kaugelearenenud MF-patsienti**. Taotleja prognoosib **esimesel aastal ravile 4, teisel 6, kolmandal 8 ja neljandal 10 patsienti**.

Tervisekassa tegi kordusanalüüsi tuginedes kulutõhususe analüüsis välja toodud peamistele II ravirea ravimite kasutusele (MTX soodusravimina ning teenus 308R). Tervisekassa ravimite statistika andmetel on MTX diagnoosiga C84.0 või C84.1 aastatel 2020 - 2023. kasutanud 11 erinevat isikut (vastavalt 2020 4 isikut, 2021 4 isikut, 2022 6 isikut, 2023 4 isikut), kuid raviarveid teenusega 308R samade põhidiagnoosidega raviarvetel on nelja aasta vältel esitatud vaid 1 isiku kohta. Eesti Leukeemia- ja Lümfomihaigete Liidu pöördumisest nähtub, et osade patsientide ravi rahastatakse täna Vähiravifondist, mis võib omada teatavat mõju Tervisekassa poolt täna rahastatavate ravivalikute kasutusstatistikale. Sellest lähtuvalt võib kokkuvõttes taotleja prognoosi pidada usaldusväärseks. 4-10 patsiendi ravi mogamulizumabiga maksab **xxxxxxx - xxxxxxxx €**. Kui eeldada, et mogamulizumab asendab osaliselt teenust 308R (maksumus 453,18 €) ning seda sarnanes mahus, mis oli vorinostaadi keskmine kasutus MAVORIC uuringus (5,4 tsükli), siis võib II ravireas mõningal määral väheneda teenuse 308R kasutus (kokkuhoid patsiendi kohta 2 447 €, 4-10 patsiendi kohta 10 000 -24 000 €). MTX 2,5 mg N100 piirhinnaks on 13 €, seega ravi maksumus jääb maksimaalselt mõnekümne euro juurde ning omab kuludele marginaalset mõju. Täpsed andmed võrdlusravi tegeliku kestuse kohta puuduvad. Samas pidades silmas, et tegu progresseeruvate haigustega, on tõenäoline, et ravivalikute piirangute tingimustes kasutatakse patsientidel antud ravimeid hilisemas ravireas, seega otsest kokkuvõtte alternatiivsete ravimite kasutamist ei pruugi tekkida. Samuti ei kinnita Tervisekassa raviarvete statistika, et MF või SS korral teenuskoodi sellises mahus kasutatakse, seega kokkuvõtte alternatiivsete ravimeetodite kasutamisest on pigem tagasihoidlik.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks:

Tervisekassa võtab üle koodiga xxxR tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle Sézary sündroomi (C84.1) või kaugelearenenud (\geq IIB staadium) seenja mükoosi (C84.0) raviks patsiendilt, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi tingimusel, et ravi alustamise üle on otsustanud hematoloogidest koosnev eksperdikomisjon ning tervishoiuteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas. Kui pärast kolmekuulist ravi ei ole ravivastust piirkonna tasandil ega üldist ravivastust täheldatud, tuleb kaaluda ravi lõpetamist.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Seenja mükoosi (MF) või Sézary sündroomi (SS) ravi mogamulizumabiga, 1 viaal	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Suukaudne metotreksaat ja teenus 308R (CHOP, DHAP, CHOEP, platinaprepaadil põhinev ravi) ning kiiritusravi	
Kulutõhusus	Tervisekassa kordusanalüüsis võrreldes standardraviga vahemikus xx xxx – xxx xxx €, tulemus on ebakindel.	
Omaosalus	ei	
Vajadus	2-3 SS-patsienti ja 5-10 kaugelearenenud MF-patsienti aastas. Taotleja prognoosib esimesel aastal ravile 4, teisel 6, kolmandal 8 ja neljandal 10 patsienti.	
Teenuse piirhind	1 viaali mogamulizumabi maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. p 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	xxxxxxx - xxxxxxxx €.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uut teenust ravimiga mogamulizumab kaugele arenenud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad ühele III faasi mitmekeskuselisele avatud uuringule MAVORIC, mille andmetel lükkab mogamulizumab võrreldes vorinostaadiga (Eestis ei kasutata) edasi haiguse progressiooni täiendavad 4,6 kuud. Mogalizumabiga saavutati kõrgem üldine ravivastus (ORR 28% vs 4,8%), 5 kuud pikem ravivastuse kestuse mediaan ning 7,7 kuud pikem mediaanaeg järgmise ravini. Üldelulemuse kasu suurus on tulenevalt suurest hulgast ravi vahetajatest ebaselge. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad mogamulizumabi kaugele arenenud haiguse raviks. Ravimi kulutõhusus on Tervisekassa kordusanalüüsis võrreldes standardraviga vahemikus xx xxx – xxx xxx €, tulemus on ebakindel. Ravimi hüvitamine 4-10 patsiendile aastas võrreldes võib kaasa tuua eelarvemõju kuni xxx xxx - xxxxxxxx € aastas. Ravimi maksumus mitmes teises Euroopa riigis on xx -xx% soodsam.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ www.orpha.net: ORPHA:2584 Classic mycosis fungoides

² www.orpha.net: ORPHA:3162 Sézary syndrome

³ Muszbek N et al. HES Analysis of Hospital Episode Statistics data to demonstrate the detailed secondary care treatment pathway for patients with Cutaneous T-Cell Lymphoma in England 2020 (ISPOR Poster Presentation).

⁴ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/poteligeo-epar-product-information_et.pdf

⁵ Kim Y. et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. 2018 Lancet Oncol, 19(9), 1192-1204. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30379-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30379-6)

⁶ Leoni M, et al. Efficacy and Safety of Mogamulizumab in Previously Treated, Advanced-Stage Mycosis Fungoides and Sézary Syndrome Patients: A Post Hoc Analysis of the MAVORIC Study PCN54. ISPOR-EU. Copenhagen, Denmark; 2019.

⁷ Kim, Y. et al. Time to next treatment in patients with previously treated cutaneous T-cell lymphoma (CTCL) receiving mogamulizumab or vorinostat: A MAVORIC post-hoc analysis. 2019 International Conference on Malignant Lymphoma (ICML) Hematological Oncology. In.

⁸ Hawkins N. et al. Adjusting for treatment crossover in the MAVORIC trial: survival in advanced mycosis fungoides and Sezary syndrome. *J. Comp. Eff. Res.* (2022) 11(11), 803–811

⁹ ISPOR EU Copenhagen conference presentation 2023

¹⁰ Willemze R et al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee; Primary cutaneous lymphomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; *Annals of Oncology* 29 (Supplement 4): iv30–iv40, 2018doi:10.1093/annonc/mdy133

¹¹ Dippel E et al: S2k-Leitlinie Kutane Lymphome, Konsentierter Version 30.06.2021
https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-027I_S2k_Kutane_Lymphome_2021-12.pdf

¹² <https://www.nice.org.uk/guidance/ta754>

¹³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/mogamulizumab-poteligeo-full-smc2336/>

¹⁴ <https://www.ncpe.ie/mogamulizumab-poteligeo-hta-id-20061/>

¹⁵ <https://www.cadth.ca/mogamulizumab>

¹⁶ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product#JKL>