

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b> <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Retsidiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomi ravi isatuksimabi ja pomalidomiidiga
<b>Taotluse number</b> <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>	1494
<b>Kuupäev</b>	31.11.2021

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

*Isatuksimab kombinatsioonis pomalidomiidi ja deksametasooniga on näidustatud retsidiveerunud / refraktaarse hulгимüeloomi korral.*

*Näidustaus põhineb randomiseeritud 3-nda faasi kliinilise uuringu ( ICARIA-MM) tulemustel.*

### 2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

*Tervise seisundi kirjeldatud iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.*

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

*Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.*

*Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus<sup>1</sup>, täpsus<sup>2</sup>, spetsiifilisus<sup>3</sup>, tundlikkus<sup>4</sup> ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.*

*Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kujul koos viidetega allikatele:*

<sup>1</sup> Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

<sup>2</sup> Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellele uuritavat haigust ei ole

<sup>3</sup> Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

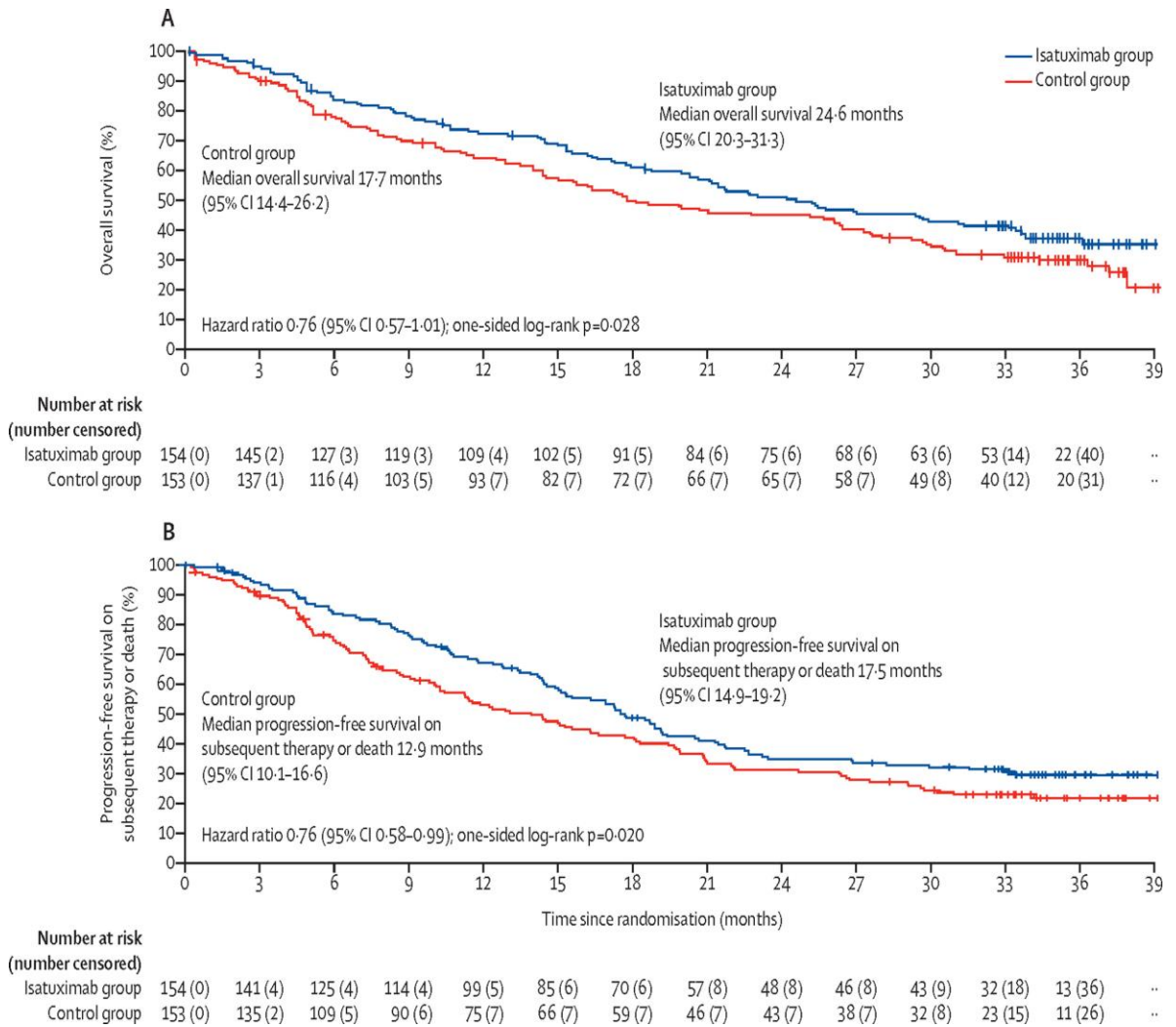
<sup>4</sup> Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloolest, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	Patsientide jaotus uuringurühmade oluliste parameetrite vahel oli võrdne. Taotluses esitatud andmed korrektsed.
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	Isatuksimab 10 mg/kg i.v. ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval esimese 28- päevase ravitsükli ajal; 1. ja 15. päeval järgnevate ravitsüklike ajal kombineerituna pomalidomiidiga 4 mg p.o. iga ravitsükli 1.- 21. päeval ning deksametasoon 40 mg (20 mg 75 aastastele ja vanematele) p.o. või i.v. ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Ravi korraldatakse kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseeni
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	Pomalidomiid 4 mg p.o. iga ravitsükli 1.- 21. päeval ning deksametasoon 40 mg (20 mg 75 aastastele ja vanematele) p.o. või i.v. ravitsükli 1., 8., 15. ja 22. päeval. Ravi korraldatakse kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuseeni.
Uuringu pikkus	Jälgimise mediaanaeg oli 11,6 kuud
Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Progressioonivaba elulemus
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Progressioonivaba elulemuse mediaan oli oluliselt pikem istuksamab- pomalidomiidi rühmas (11,53 versus 6,46 kuud)
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Üldine elulemus Ravivastuse saavutanud patsientide hulk
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	12 kuu elulemus oli isatuksimab- pomalidomiid rühmas 72% võrreldes pomalidomiidi rühmaga, kus see oli 63%.  Täieliku, väga hea osalise ja hea osalise ravivastuse saavutanute osakaal oli isatuksimabi rühmas kõrgem kui kontrollrühmas.

Üldise elulemuse näitajad 24 kuud pärast esmast analüüsi.

Keskmine jälgimisperiood 35,3 kuud.

Keskmine üldine elulemus oli 24,6 kuud isatuksimab-pomalidomiid-deksametasoon grupis ja 17,7 kuud pomalidomiid-deksametasooni grupis. Elulemuse paranemine isatuksimabi grupis oli 6,9 kuud (2).

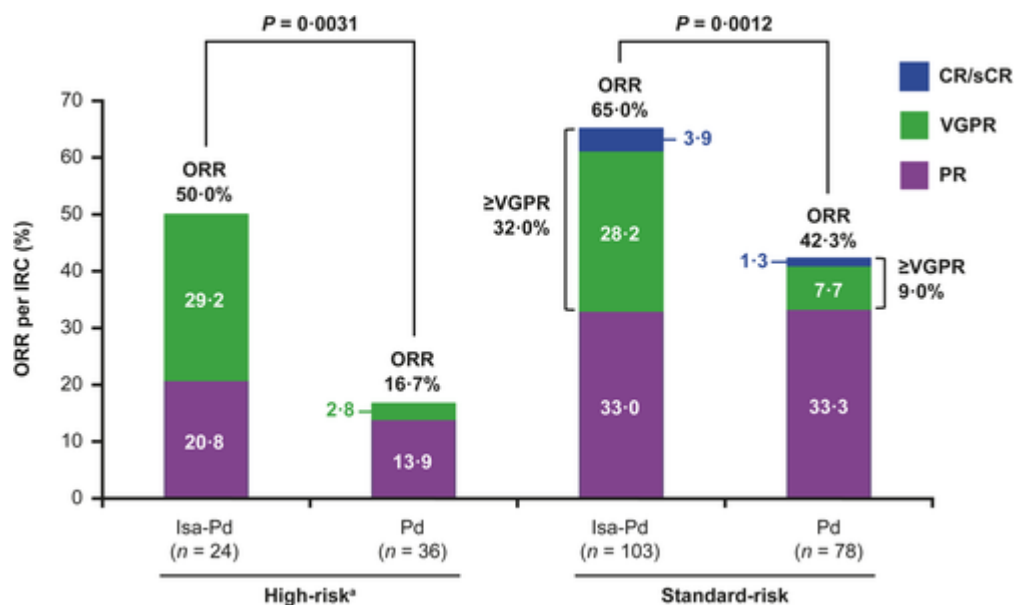


Sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed olid:

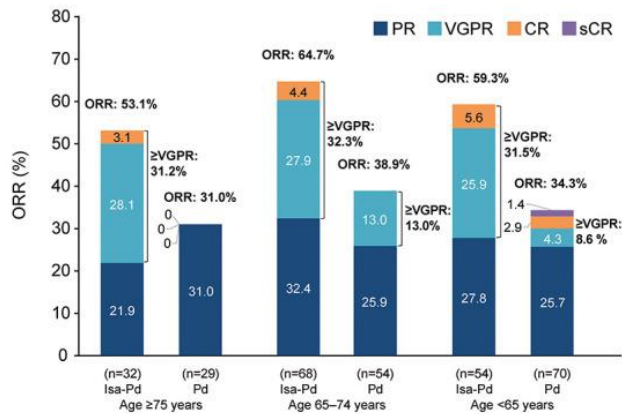
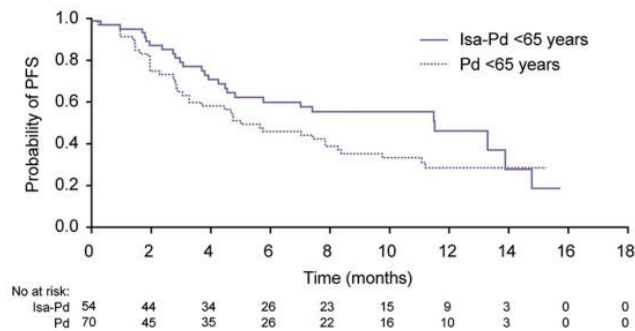
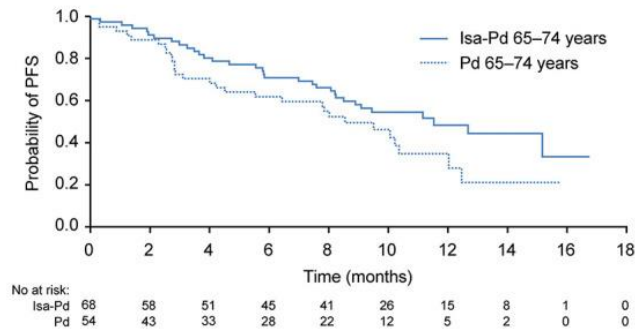
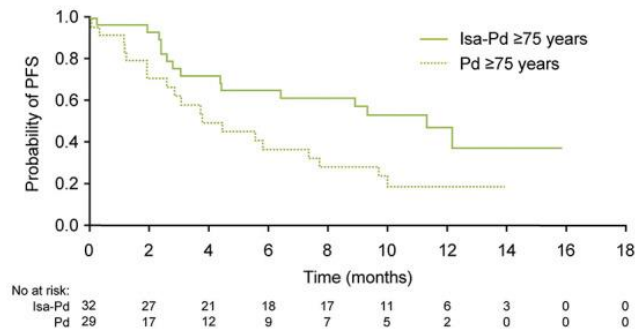
Grade $\geq 3$ kõrvaltoimed	Isa-Pom-Dex	Pom-Dex
Neutropeenia	50%	35%
Kopsupõletik	23%	21%
Trombotsütopeenia	13%	12%
Tõsised kõrvaltoimed (serious adverse event - SAE)	73%	60%
Raviga seotud surm	1% (sepsis, tserebellaarne infarkt)	1% (kopsupõletik, urosepsis)

Subgrupi analüüsis tsütogeneetiliste muutuste järgi saavutati ravivastuse paranemine ja progressioonivaba elulemuse pikenedamine nii kõrge riski kui standard riski grupis (5).

Kõrge riski tsütogeneetilised muutused: del(17p), t(4;14), t(14;16), 1q21 muutused (gain; amplif)



Subgrupi analüüsis vanusegruppide kaupa saavutati üldise ja väga hea osalise ravivastuse paranemine, progressioonivaba elulemuse ja üldise elulemuse paranemine kõikides vanusegruppides (sh. eakate patsientide grupis) (6).



#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses esitatud andmed raviskeemi kõrvaltoimete ja tüsistuste kohta on asjakohased

#### 5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kohta on korrektsed ja asjakohased.

#### 6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud terviseseisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Taotletava teenuse oodatavad olulised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega on korrektne.

Kirjeldatud uuringu ( ICARIA-MM) tulemused on võrreldavad teiste uuringute käigus saavutatuga.

APOLLO, 3-nda faasi randomiseeritud kliiniline uuring, kus omavahel võrreldi ravimiskeemide daratumumab - pomalidomiid – deksametasoon ja pomalidomiid deksametasoon efektiivsust ning ohutust (7).

Mõlemas grupis on vastavalt 89 ja 88% patsientidest saanud  $\geq 2$  raviliini.

	Datumumab-pomalidomidid-deksametasoon	Pomalidomidid-deksametasoon
Progressioonivaba elulemus	12,4 kuud	6,9 kuud
Neutropeenia (Grade $\geq 3$ )	68%	51%
Aneemia (Grade $\geq 3$ )	17%	21%
Trombotsütopeenia(Grade $\geq 3$ )	17%	18%
Tõsised kõrvaltoimed	50%	39%
Kopsupõletik	15%	8%
Raviga seotud surmad	7%	7%

ELOQUENT-3, 3-nda faasi randomiseeritud kliiniline uuring, kus omavahel võrreldi ravimiskeemide elotuzumab-pomalidomiid-deksametasoon ja pomalidomiid-deksametasoon efektiivsust ning ohutust.

Mõlemas grupis oli vastavalt 100% ja 97% patsientidest saanud  $\geq 2$  raviliini. Progressioonivaba elulemus oli elotuzumabi grupis 10,3 kuud ja kontrollgrupis 4,7 kuud. Üldine elulemus oli elotuzumabi grupis 29 kuud ja kontrollgrupis 17,4 kuud (8).

Mõlemas uuringus vähenes haiguse progressiooni ja suremuse risk vastavalt 37% ja 41%.

2 faasi kliinilises uuringus retsiveerunud/refraktaarse hulgimüeloomi diagnoosiga patsientidel: monoterapia isatuksimabiga daratumumab ravi järgselt. Patsientidel, kellel ravist daratumumabiga oli möödunud  $\geq 6$  kuud, saavutati ravivastus 58% juhtudest (9).

*Immuunomoduleeriv ravi võib ületada refraktaarust ( s.t. muuta kasvajarakud uuesti tundlikuks) CD38 vastase monoklonaalse antikeha ravi suhtes tõstes CD38 ekspressiooni plasmarakkudel ning tõhustades T- rakkude ja NK -rakkude toimet.*

**7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

*Vastavalt EHA-ESMO ( 2021) ravijuhistele on kombinatsioon isatuksimab-pomalidomiid-deksametasoon näidustatud 3-ndas ja järgnevas raviliinis.*

**8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

*Taotluses esitatud andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta on asjakohased ja õiged: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud.*

*Taotleja poolt esitatud kuluandmeid: ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.*

**9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

*Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.*

Tervishoiuteenuse osutaja

9.1. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.2. Raviarve eriala

9.3. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.4. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.5. Teenuseosutaja valmisolek

**10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

*Eestis puudub varasem kogemus ravimikombinatsiooniga isatuksimab-pomalidomiid-deksametasoon.*

*Eestis on retsidiveerunud hulgimüeloomi ravis kasutatud raviskeemi pomaliidomiid-deksametasooniga alates 2017a.*

*Eestis on retsidiveerunud hulgimüeloomi ravis kasutatud monoklonaalset CD38 vastast antikeha ( daratumumab) alates 2019a.*

**11. 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 Patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane.*

## **12. 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, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta.*

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

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

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

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

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

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

## **13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult**

*Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatut ning selgitada:*

*1) Pomalidomiid kombinatsioonis monoklonaalse antikeha ja deksametasooniga pikendab oluliselt progressiooni-vaba elulemust ja üldist elulemust võrreldes kombinatsiooniga pomalidomiid-deksametasooniga.*

*2) Teenus on suunatud haiguse ravimisele.*

*3) Omaosaluse rakendamine ei ole põhjendatud.*

## **14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus**

*Teenuse väär-ja liigkasutuse võimalused puuduvad.*

## **15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele**

*Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi.*

## **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

*Teenuse kohaldamise tingimused pole vajalikud.*

## **17. Kokkuvõte**

*Taotlus on koostatud korrektselt, esitatud andmed on asjakohased.*

*Teenuse hüvitamist taotletakse raviskeemile isatuksimab-pomalidomiid-deksametasooniga retsidiveerunud/refraktaasre hulgemüeloomi ravis. Nimetatud ravikuur on efektiivsem võrreldes pomalidomiid - deksametasoon raviskeemiga: uuringu käigus saavutati progressioonivaba ja üldise elulemuse oluline pikenemine.*



## 18. Kasutatud kirjandus

1. Michel Attal et al. Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone versus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019; 394: 2096–107  
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32556-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32556-5)
2. Paul G Richardson *Lancet Oncol* 2022 Isatuximab plus pomalidomide and low-dose dexamethasone in patients with relapsed and refractory multiple myeloma (ICARIA-MM): follow-up analysis of randomised, phase 3 study.
3. M.A. Dimopoulos et al. Multiple myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* Volume 32 - Issue 3 - 2021 <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.11.01>
4. Philippe Moreau et al. Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma: recommendations from the International Myeloma Working Group. *Lancet Oncol* 2021; 22: e105–1
5. Simon J.Harrison et al. *BJHaem*. Subgroup analysis of ICARIA – MM study in relapsed refractory multiple myeloma patients with high risk cytogenetics.
6. F. Schjesvold et al. *Haematologica* 2021 Isatuximab plus pomalidomide and dexamethasone in elderly patients with relapsed/refractory multiple myeloma: ICARIA-MM subgroup analysis.
7. M.A.Dimopoulos *Lancet Oncology* 2021 Daratumumab plus pomalidomide and dexamethasone versus pomalidomide and dexamethasone alone in previously treated multiple myeloma ( APOLLO): an open-label, randomised, phase 3 trial.
8. M.A.Dimopoulos 2018 *NEJM*, Elotuzumab plus pomalidomide and dexamethasone for multiple myeloma
9. J.Mikhael *Blood Cancer* 2021 A phase 2 study of isatuximab monotherapy in patients with multiple myeloma who are refractory to daratumumab.