

## MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Sclerosis multiplex'i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1295
<b>Kuupäev</b>	25. mai 2018

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

### 1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Taotluses esitatud näidustus: Sclerosis multiplex'i (SM) ravi on asjakohane. Eristatud on SM alavormid, mille puhul okrelizumab on näidustatud – tavapärase ägenemistega-remissioonidega SM ja varajases staadiumis primaarselt progresseeruv SM patsientidel, kellel esinevad pildiagnostiliselt SM aktiivsusele iseloomulikud tunnused.

Ägenemiste-remissioonidega SM puhul on okrelizumabi ravivõimaluse juures oluline, et see ravim on parema pikaajalise kasutamise ohutusprofiiliga, tegemist on humaniseeritud monoklonaalse antikehaga.

Okrelizumab on esimene primaarselt progresseeruva SM raviks registreeritud ravim (juhtudel, kui kliiniliselt primaarselt progresseeruva kulu juures esinevad MRT uuringul põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused).

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

Taotluses on vajalikul määral kirjeldatud SM-i olemus, levimus ja sümptomaatika. SM-i levimusmäär umbes 100...110 juhtu 100000 elaniku kohta on hinnanguline kuid tõepärane. Kirjanduse andmetel on ka kõrgemaid levimusandmeid – Horvaatias 143,8/100000 (Benjak T, 2018), Hordaland maakonnas Norra lääneosas 211,4/100000 (Grytten N, 2016), kuid keskkonnategurid ja muud epidemioloogilisi näitajaid määravad asjaolud võivad olla üsnagi erinevad.

Samuti on taotluses selgitatud SM-i alavormide (relapside ja remissioonidega SM, primaarselt progresseeruv SM) olemust.

Kirjeldatud on SM-i (McDonaldi) diagnoosikriteeriumid, on kinnitus, et SM-i diagnoosivad ja ravivad neuroloogid.

### 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 kuju koos viidetega allikatele:

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 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	

Okrelizumabi efektiivsuse tõendus põhineb RRSM korral põhineb kahel identse protokolliga III faasi kliinilisel uuringul OPERAI (WA21092) ja OPERAII (WA21093) (Hauser SL, 2017). Uuringutes osales kokku 1656 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 suhtes OCR ja beeta-1a-interferooni (IFN) rühmadesse. Nimetatud kahe uuringu detailsed kirjeldused (demograafilised ja ravielsed näitajad, võrdlusravi, uuringu pikkus, tulemuskriteeriumid) on taotluses esitatud korrektselt. Taotluses on tabeli kujul kokku võetud kahe kliinilise uuringu ja uuringute koondpopulatsiooni tulemusnäitajad: radioloogilised, puude süvenemine, ägenemiste mitteesinemine, NEDA (haiguse aktiivsuse) mitteesinemine; ja kõrvaltoimete ning tüsistuste iseloom ja esinemissagedus.

Esmane tulemusnäitaja – aastane ägenemiste määr oli mõlemas uuringus okrelizumabi rühmas oluliselt madalam kui IFN rühmas (0,16 vs 0,29) (OR 46% P<0,001). OCR grupis

<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, kellel 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

oli väiksem patsientide osakaal, kellel 12 nädala jooksul puue süvenes 89,1 vs 13,6, OR 40%  $P < 0,001$ ; suurem oli patsientide osakaal, kellel 12 nädala jooksul puue vähenes – 20,7 vs 15,6 OR 33%  $p = 0,002$ ; patsientide osakaal, kellel 24 nädala jooksul esines puue, oli väiksem OCR grupis 6,9 vs 10,5 OR 33%  $p = 0,02$ .

Okrelizumabi efektiivsuse tõenduspõhisus PPSM korral põhineb III faasi uuringul ORATORIO (WA25046) (Montalban X, 2017). Selles uuringus randomiseeriti 732 patsienti suhtes 2:1 OCR ja platseebo rühmadesse. Uuringu detailne kirjeldus on taotluses esitatud korrektselt. Taotluses on tabeli kujul kokku võetud tulemusnäitajad: patsientide osakaal puude süvenemisega, mitmed radioloogilised ajukahjustuse markerid, elukvaliteedi muutus (SF-36 füüsilise komponendi skoori muutus).

Esmane tulemusnäitaja – OCR saanud patsientidel oli 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemise risk 24% väiksem kui platseebo rühmas.

Mõlema indikatsiooni uuringute tulemused (tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

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

Taotluses on esitatud organsüsteemide/kõrvaltoime/tüsistuste esinemissageduse järgi andmed kliinilistest uuringutest. Samuti on kirjeldatud registreeritud rasked kõrvaltoimed. Nimetatud on okrelizumabiga ravitud patsientidel esinenud pahaloomuliste kasvajate suuremat arvu võrreldes kontrollrühmaga. Kasvajate esinemissagedus jäi siiski SM-i populatsioonis oodatava tavasageduse piiridesse.

Taotluses on kirjeldatud ravimi manustamisel tekkivate võimalike reaktsioonide ja ülitundlikkusreaktsioonide käsitlemise üldised reeglid.

#### **5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Taotletud tervishoiuteenuse (SM ravi okrelizumabiga) tõenduspõhisus on kinnitatud kliiniliste ravimuuringutega. Okrelizumab (Ocrevus) on registreeritud Euroopa Komisjoni poolt aktiivse haigusega SM-i ägenemistega vormide ja ka varase primaarselt progresseeruva SM-i raviks täiskasvanutel patsientidel.

#### **6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Ägenemistega-remissioonidega SM korral, vastavalt kliiniliste ravimuuringute OPERA I ja OPERA II tulemustele oli okrelizumabi annus 600 mg/6 kuud oluliselt efektiivsem kui beeta-1a interferoon uuritud tulemusnäitajate (aastane ägenemiste määr, puude süvenemine, MRT kollete arv, aktiivse haiguseta patsientide arv) osas.

Primaarselt progresseeruva SM diagnoosiga patsientide raviks teisi teaduspõhiseid registreeritud ravimeid ei ole, võrdlus puudub.

Nimetatud asjaolud on taotluses õigesti kirjeldatud.

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

Taotluses on õigesti märgitud, et primaarselt progresseeruva SM-i raviks alternatiivne võimalus puudub. Sellest tulenevalt on juhendites soovitatud kaaluda PPSM patsientide raviks okrelizumabi.

Ägenemiste-remissioonidega SM-i raviks on okrelizumab üks valik mitmete haiguskulgu moduleerivate ravimite seas. Taotluses on märgitud, et paljud SM ravijuhised on

riigipõhised ja arvestavad kohalikke rahastamistingimusi. Juhendites soovitatakse aktiivse kuluga SM-i varast ravi ning ravimite valimisel soovitatakse lähtuda patsiendi isikupärast, haiguse raskusastmest, ravimi ohutusprofiilist jne. Kahtlemata on nimetatud soovitusel õiguspärased ja loomulikud.

#### **8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus**

Taotluses on asjakohaselt kirjeldatud infusioonravi teostamise tingimused (päevastatsioonaar või statsionaar), ohutusasjaolud (immuunstaatus määramine, vajalik kompetents raviotsusteks), infusioonlahuse valmistamise detailid, infusiooni asjaolud ja patsiendi jälgimise eeskiri peale infusiooni lõpetamist.

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

##### **9.1. Tervishoiuteenuse osutaja**

Õige on taotluses esitatud tingimus koondada okrelizumabi kasutamine suurematesse haiglatesse (vähemalt keskhaigla tase).

##### **9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp**

Taotluses kirjeldatud – statsionaaris või päevastatsioonaris

##### **9.3. Raviarve eriala**

Taotluses kirjeldatud – tegemist on neuroloogia eriala teenusega

##### **9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks**

Taotluses märgitud – ei ole kohane – on õige. Oluline on SM keskuse kliiniline kompetents SM patsientide ravivalikute tegemisel.

##### **9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus**

Taotluses märgitud – personali täiendav väljaõpe ei ole vajalik – on põhimõtteliselt õige. Loomulikult on vajalik kompetents okrelizumabi manustamisel ja patsientide jälgimisel.

##### **9.6. Teenuseosutaja valmisolek**

Taotluses märgitud kohene valmisolek teenus osutajatel on õige.

#### **10. Teenuse osutamise kogemus Eestis**

Taotluses on õigesti märgitud, et Eestis taotletavat teenust varem ei ole olnud. Okrelizumabi kasutamise kogemus on OPERA kliinilistes ravimiuuringutes osalenud paaris Eesti keskuses siiski olemas.

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

Ravijuhtude nelja aasta prognoos on hinnanguline, kuid arvestades SM-ga patsientide üldist arvu, esimese valiku ravimite kättesaadavust ja efektiivsust, ravile mitte alluvate või kõrvaltoimete tõttu ravivahetust vajavate patsientide proportsiooni, on ravivajaduse hinnang adekvaatne. Õige on ka bioloogilise ravi kättesaadavuse võrdlus ja järeldused. Ilmselt on liiga väike uute ravimite kasutamise proportsioon, mis on praegu Eestis alla 10%. Tõendus põhiste juhendite järgi võiks olla bioloogiliste ja uute ravimite osa SM-i ravis vähemalt 50%.

## **12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele**

- 12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on õigesti kirjeldatud raviinfusioonidega seotud muud ohutustegevused (analüüsid)

- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Tervishoiuteenused teiste bioloogiliste või kõrge efektiivsusega ravimite kasutamisel on analoogsed (ohutusvisiidid). Alternatiivse PPSM ravis ei ole.

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

Õigesti on hinnatud, et okrelizumabi kasutamine võib osaliselt asendada teenust 346R koodiga umbes pooltel juhtudel. Katmata vajaduse tõttu bioloogilist/kõrge aktiivsusega ravimit saavate patsientide arv ei vähene.

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

Taotluses on õigesti märgitud, et PPSM-ga patsientide juhu on kõik uued. RRSM patsientide korral on tegemist nii uute ravijuhtudega, kui ka ravivahetusega.

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

Taotluses on õigesti märgitud, et osana ohutusprotokollist on vajalikud krooniliste infektsioonide välistamiseks mõned analüüsid.

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

Taotluses on õigesti märgitud, et väiksema efektiivsusega ravimite kasutamisel ei kaasu teisi tervishoiuteenuseid. Alternatiivsete kõrge efektiivsusega ravimite kasutamisel on samuti vajalikud regulaarsed analüüsid ja ka radioloogilised uuringud.

- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses on õigesti kirjeldatud ravimi manustamisega seotud asjaolud ning uuringute tulemused, mis kajastavad puude kujunemise pidurdumist.

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

Õigesti on märgitud, et patsiendi omaosalus okrelizumabi kasutamisel ei ole teenuse hinda arvestades asjakohane.

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

Taotluses on õigesti märgitud, et teenuse ülekasutamine ei ole asjakohane – patsientide valik toimub kompetentsikeskuses ja tehakse vastavalt ravijuhenditele ning Eestis kokkulepitud kasutamisskeemile.

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

Taotluses on adekvaatselt selgitatud, et ravim manustatakse meditsiiniuasutuses, ravirežiimi järgimine on tagatud.

PPSM ravi on tõenäoliselt tõhusam noorte ja ravieelsete kontrasteerivate T1 kolletega patsientidel.

#### **16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused**

Taotluses on õigesti kirjeldatud teenuse kohaldamise tingimused – raviotsus kolme neuroloogi konsiliaarse otsuse alusel patsientidel, kellel on aktiivne ägenemiste-remissioonidega SM kas kliiniliste või radioloogiliste tunnuste alusel. PPSM osas: haiguse kestuse ja puude astme järgi patsientidel, kellel esinevad piltidiagnostiliselt põletikulisel aktiivsusele iseloomulikud tunnused.

#### **17. Kokkuvõte**

Taotlus esitatakse uue teenuse lisamiseks raviteenuste nimekirja – SM ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur. Ravi sihtrühmaks on patsiendid aktiivse ägenemiste-remissioonidega SM-ga (kliiniliste või radioloogiliste tunnuste alusel) ning primaarselt progresseeruva SM-ga (patsiendid, kellel esinevad piltidiagnostiliselt põletikulisel aktiivsusele iseloomulikud tunnused). Okrelizumabi efektiivsus on tõestatud vastavalt OPERA I ja II ning ORATORIO uuringutega. Uuringutes kirjeldatud kõrvaltoimete profiil on kokkuvõttes soodne. Pikaajalise immuunsüsteemi nõrgestamisega seotud ohtlike kõrvaltoimeid (eelkõige progresseeruv multifokaalne entsefalopaatia) uuringud ei tuvastanud. Ocrelizumab (Ocrevus) on registreeritud nii EMA kui ka FDA poolt patsientide raviks vastavalt eelpool kirjeldatud näidustustele. Konkreetsed kasutustingimused sõltuvalt riikide täpsematest juhenditest ja ka kokku lepitud rahastamisvõimalustest.

Teenuse rakendamisel SM-ga patsientide raviks tuleb raviotsus teha konsiliaarselt ning taganda patsiendi ohutus vastavalt nõuetele.

Taotletava teenuse rakendamine Eestis parandab oluliselt SM-ga patsientide ravivõimalusi, vähendades kesknärvisüsteemi immuunpõletikulist kahjustust ning vähendades progresseeruva ajukahjustuse süvenemist.

#### **18. Kasutatud kirjandus**

- Benjak T, et al. Prevalence of multiple sclerosis in Croatia: data from national and non-governmental organization registries. *Croat Med J.* 2018;59:65-70.
- Grytten N, Torkildsen O, Myhr KM. Time trends in the incidence and prevalence of multiple sclerosis in Norway during eight decades. *Acta Neurol Scand* 2015;132:24-8.
- Hauser SL, et al. OPERA I and OPERA II Clinical investigators. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221-234.
- Montalban X, et al. ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placeb in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-220.