

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *MS Teams*'i vahendusel
15.04.2021 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Kutsutud: Onkoloogide esindaja (PERH)
Kopsuarstide esindaja (TÜK)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed ning kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Darolutamiid (Lisa 1. Bayer OÜ taotlus ravimi **NUBEQA** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, onkoloogide ja uroloogide kommentaarid);
2. Entrektiniib (Lisa 2. Roche Eesti OÜ taotlus ravimi **ROZLYTREK** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Nintedaniib (Lisa 3. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **OFEV** hüvitamistingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. C-hepatiidi ravimid (Lisa 4. AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaali hinnapakkumine ravimile **MAVIRET**, väljavõte 15.10.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist).

1. DAROLUTAMIID

Taotlus: 100% mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi (*non-metastatic castration resistant prostate cancer*, nmCRPC) raviks täiskasvanud meestel, kellel on suur risk metastaatilise haiguse tekkeks.

Kõrge riskiga on nmCRPC juhul kui PSA kahekordistumise aeg on (PSDT) ≤ 10 kuu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mittemetastaatiline kastratsioonresistentne eesnäärmevähk võib Euroopa Liidus moodustada umbes 7% kõikidest eesnäärmevähi juhtudest. Selles staadiumis on patsiendid tavaliselt asümptomaatilised. Umbes 33%-l neist patsientidest tekivad 2 aasta jooksul metastaasid.

Taotleja prognoosib lähtuvalt eesnäärmevähki esmashaigestumisest, mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientide osakaalust ning metastaasi kõrge riskiga patsientide osakaalust nende hulgas darolutamiid-ravile sobivaks 30 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

nmCRPC diagnoosi korral on 100% soodusmääruga kättesaadavad:

- LHRH agonistid triptoreliin ja gosereliin (lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga eesnäärmevähiga patsientidele kuni 2 aasta vältel);
- anti-androgeenid bikalutamiid ja tsüproteroon (kui haigus on pärast kirurgilist või medikamentoosset kastratsiooni progresseerunud, metastaatilise haiguse korral lühiajaliselt ravi alustamisel LHRH analoogiga, kombinatsioonis kiiritusraviga või juhul kui patsient keeldub eelistatud hormoonravist).

Haiguse metastaseerudes on 100% soodusmääruga kättesaadavad:

- abirateroon (enne või peale kemoteraapiat);
- kemoteraapia dotsetakseeli või kabazitakseeliga;
- ensalutamiid (kemoteraapia järgselt patsientidele, kelle ravi on alustatud enne 01.01.2020. a);
- ravi 223-raadiumiga (teenus 244R ja 79469) luumetastaaside korral.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ARAMIS oli randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrolliga, 3. faasi uuring, kuhu kaasati mittemetastaatilise, kastratsioonresistentse eesnäärme kasvajaga mehi, kelle PSA kahekordistumise aeg oli 10 kuud või vähem. Uuring võrdles darolutamiidi platseeboga lisatuna androgeen-deprivatsioonravile (ADT) (Fizazi *et al*, 2019).

Hilisemas uuringufaasis tuvastati, et osadel patsientidel siiski olid juba algselt metastaasid, aga need patsiendid kaasati ka esmase tulemusnäitaja arvutusse. Kokku randomiseeriti 1509 patsienti, 955 darolutamiidi rühma ning 554 platseebo rühma.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli metastaasivaba periood (MFS), defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni metastaasi tekke või surmani. Teisesed tulemusnäitajad oli üldine elulemus, aeg valutaseme progressioonini jm.

Tulemused: Patsientide jälgimisaja mediaan oli 17,9 kuud. Ravikestuse mediaan oli 14,8 kuud darolutamiidi rühmas ning 11,0 kuud platseebo rühmas.

Metastaasivaba periood oli 40,4 kuud darolutamiidi rühmas ning 18,4 kuud platseebo rühmas, metastaasi või surma riskitiheduste suhe (HR) oli darolutamiidi rühmas 0,41 (95%UV 0,34 – 0,5, $p < 0,001$). Metastaasivaba perioodi erinevus oli rühmade vahel seega 22 kuud.

Esmase analüüsi ajaks olid surnud 78 patsienti darolutamiidi rühmas ning 58 patsienti platseebo rühmas. Kummaski rühmas ei olnud elulemuse mediaani veel saavutatud, aga darolutamiidi seostati siiski väheneva surma riskiga, HR 0,71 (95%UV 0,50 – 0,99, $p = 0,045$).

Ohutus: Kõrvalnähte esines 83,2% darolutamiidi rühma patsientidel ning 76,9% platseebo patsientidel. 3. või 4. astme kõrvalnähte esines vastavalt 24,7% ja 19,5%. Kõrvalnähtude tõttu lõpetas ravi 8,9% darolutamiidi rühmas ning 8,7% platseebo rühmas. Darolutamiidi rühmas esines rohkem väsimust, teiste kõrvalnähtude esinemissagedus oli rühmiti sarnane.

Jätku-uuringu hetkeks oli jälgimisaja mediaan 29,0 kuud.

3 aasta elulemus oli darolutamiidi rühmas 83% ja platseebo rühmas 77%.

Surma suhteline risk oli darolutamiidi rühmas 31% väiksem kui platseebo rühmas (HR 0,69, 95%UV 0,53 – 0,88, $p=0,003$). Seda vaatamata asjaolule, et 31% platseebo rühma patsientidest said pärast pimendatud perioodi lõppu ravi darolutamiidiga. Darolutamiidi rühmas said hilisemas ravireas ravi abiraterooni või ensalutamiidiga 6% patsientidest.

Otseseid võrdlusuuringuid ensalutamiidi, apalutamiidi ja darolutamiidi vahel tehtud ei ole. Kahte võrgustik meta-analüüsi on kaasatud PROSPER (ensalutamiid), SPARTAN (apalutamiid) ja ARAMIS (darolutamiid) uuringute tulemused. Kõik uuringud võrdlesid uuringuravimit androgeen-deprivatsioonravile lisatuna platseeboga. Kõikide uuringute esmane tulemusnäitaja oli metastaasivaba periood.

Kumar *et al* leidsid, et metastaasivaba periood oli kõikidel toimeainete puhul oluliselt pikem kui platseebol.

Võrreldes toimeaineid omavahel leidsid autorid, et on võimalik, et ensalutamiid ja apalutamiid on metastaaside tekke edasi lükkamisel efektiivsemad kui darolutamiid. Samas kui darolutamiidi uuringus saavutati ka statistiliselt oluline elulemuse paranemine ning ensalutamiidi ja apalutamiidi uuringus mitte, siis kaudsel võrdlusel leiti, et toimeainete tulemuste kombineerimisel leidis kinnitust paremus platseebost (HR, 0,74, 95%UV 0,61–0,91), aga toimeainete omavahelist erinevust ei leitud.

Mori *et al* jõudsid sarnasele järeldusele, et metastaasivaba perioodi pikendamises võivad ensalutamiid ning apalutamiid olla darolutamiidist efektiivsemad, kuid üldises elulemuses erinevust ei tuvastatud.

Küll leidsid Mori *et al*, et darolutamiidiga võib esineda vähem 5. astme kõrvaltoimeid ning ravikatkestamisi kui ensalutamiidi või apalutamiidiga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, kus darolutamiidi kombinatsioonravi ADT-ga võrreldi ADT monoraviga.

Mudeli ajahorisondiks on 20 aastat ning tervisekasu andmed võeti eelmisest avalikust farmakoökonomilisest hindamisest FINOSE 2018, kus hinnati ensalutamiidi kulutõhusust nmCRPC näidustusel. Põhjuseks asjaolu, et ARAMIS uuringu andmetest polnud võimalik saada tervisekasu andmeid mCRPC staadiumi kohta. Mudeli kulud ja tulud diskonteeriti 0% ja 5% määraga.

Taotleja leidis, et darolutamiidi kasutamine koos ADT-ga annab võrreldes ADT monoraviga 5% diskonteerimismäära juures täiendavat kasu 1,234 QALY-t ja 1,433 LY-d ning ICER/QALY väärtuseks saadi 21 574 eurot.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa kaasajastas mudelis toodud ravimite ja tervishoiuteenuste hinnad;
- haigekassa hinnangul pole 20-aastase ajahorisondi kasutamine õigustatud, sest mudelis kasutatud OS ja MFS väärtused pärinevad lühikese jälgimisajaga (4 aastat) uuringust ARAMIS. Austraalia ekspertide hinnangul võiks sobivaks ajahorisondiks olla näiteks 10 aastat;
- taotleja on oma mudelis darolutamiidi OS ekstrapoleerimiseks kasutanud Weibulli kõverat, haigekassa hinnangul peegeldaks patsientide suremust darolutamiidi rühmas paremini gamma kõver. Sama ettepaneku tegid ka Inglismaa ning Kanada eksperdid;

- haigekassa hinnangul tuleks darolutamiid + ADT ja ADT monoravi MFS väärtusi ekstrapoleerida konservatiivsemalt ning selleks sobiks Gompertzi kõvera kasutamine (Weibulli kõvera asemel). Sama tõdesid ka Inglismaa eksperdid;
- haigekassa leiab, et darolutamiidi ravi kestvuse ekstrapoleerimiseks võiks kasutada Weibulli kõverat, mille järgi oleks ravikestvuse mediaan 25,8 kuud nagu ARAMIS uuringus. Sama ettepaneku tegid ka Kanada eksperdid;
- taotleja on oma mudelis eeldanud, et väike osa darolutamiidi patsientidest saab haiguse metastaseerudes ravi abiraterooniga (5%). Eestis selline võimalus puuduks, kuna darolutamiidi ja abiraterooni peetakse sarnase toimemehhanismiga ravimiteks ning ühe ammendumisel teist samasuguse mehhanismiga ravimit tõenäoliselt kasutada ei lubataks. Ravi saaks jätkata eelkõige keemiaraviga (dotsetakseel, kabasitakseel). Samale järeldusele on jõudnud ka Inglismaa, Kanada ning Austraalia eksperdid.
- kuna suur osa platseebo patsientidest (31%) said peale ARAMIS uuringu pimendamise lõppu üle minna darolutamiidi ravile, võib see taotleja sõnul mõjutada darolutamiidi tegelikku OS väärtust (tegelikkuses võiks kasu olla suurem). Seetõttu kohandati mudelisse lisatud andmeid ja arvestati antud ülemineku mõju darolutamiidi kulutõhususe arvutamisel. Haigekassa hinnangul võib selline kohandamine näidata darolutamiidi paremas valguses, mistõttu tuleks teha kordusanalüüs, kus selle ülemineku mõju ei arvestataks;

Võttes arvesse eeltoodud tähelepanekud, tegi haigekassa kordusanalüüsi ja sai järgmised tulemused:

- darolutamiidi ICERQALY 20-aastase ajahorisondi korral: 67 489 eurot;
- darolutamiidi ICERQALY 10-aastase ajahorisondi korral: 67 937 eurot;
- darolutamiidi ICERQALY 10-aastase ajahorisondi korral, kohandatud: 48 955 €
- darolutamiidi ICERQALY 10-aastase ajahorisondi korral, abirateroon lubatud 68 705 €;
- darolutamiidi ICERQALY 5-aastase ajahorisondi korral: 160 865 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Aasta	Patsientide arv		Pakendite arv	Jaemüügikäive (EUR)
	Alustajad	Jätkajad		
2021 (6 kuud)
2022
2023 ja edaspidi

Kui eeldada, et igal aastal lisanduks juurde ca 50 patsienti, võib neljandaks aastaks darolutamiidiga kaasnev kulu kasvada ca ... euron.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Patsientide arv ei ole taotletud sihtrühmas suur, seda piirab oluliselt PSA kahekordistumise aeg (≤ 10 kuu). Lisaks tuleb ravi määramisel arvestada kaasuvaid haigusi, ennekõike kardiovaskulaarsüsteemi haigusi. Seega on 30 patsienti maksimaalne patsientide arv. Taotletud näidustus on olemas kolmel ravimil, lisaks darolutamiidile veel ka apalutamiidil ja ensalutamiidil. Apalutamiidil näib olevat väike paremus metastaasivabas elulemuses, samas ohutuse osas on jälle darolutamiid parema profiiliga. Arstid ning ravijuhendid peavad neid ravimeid siiski samaväärseteks. Kuna taotlus hõlmab kõrge riskiga haigeid, siis on tegemist ikkagi elulõpu haigusega. Kõrge riski haige metastaseerub kiiremini kui keskmise või madala riskiga haige. M0 staadiumis on ravivõimaluste avardamine oluline, et lükata

edasi metastaaside ilmnemist ja seega hoida oluliselt patsientide elukvaliteeti. Metastaaside ilmnemisel, mis tekivad peamiselt skeletis, on suur mõju elukvaliteedile. Esineb ennekõike valusündroom, aga ka patoloogilised luumurrud, tekib lisaravi vajadus jm.

Täna on LHRH agonistid 100% rahastatud ainult adjuvantravis, ehk siis kas koos kiiritus- või kirurgilise raviga kõrge riskiga haigetele. Nendel patsientidel, kes on adjuvandi piirist väljas, on LHRH agonistid rahastatud 50% soodusmääraga. Taotletud sihtrühmal praegu rahastatud alternatiivi ei ole, nad jäävad jälgimisele. Järgmised ravivõimalused avanevad patsientidele metastaaside ilmnemisel. Praegu on metastaseerumisel kättesaadav abirateroon nii kemoteraapia eelselt kui ka -järgselt (ühes võis teises reas). Keemiaravist dotsetakseel ning selle järgselt raadium223 (teatud tingimustel patsientidele, kes ei ole saanud abiraterooni) või kabasitakseel (kes progresseeruvad hea efektiivsusega dotsetakseel ravi järgselt väga kiiresti ja ei ole eelnevalt saanud ravi abiraterooniga). Rahvusvahelised ravijuhendid soovivad vältida androgeenretseptorite inhibiitorite või antagonistide järjestikust kasutamist. Koheselt darolutamiidi järgselt seega ensalutamiidi või abiraterooni kasutama ei peaks. Siis jääks nendele haigetele dotsetakseel, mis oma kõrvaltoimete tõttu osadele patsientidele ei sobi. Keemiaravi järgselt on raadium223 ja kabasitakseel kättesaadavad ainult väikesele grupile patsientidele.

Apalutamiidi registreerimise uuringust on andmed PFS2 kohta, mis puudutas abiraterooni kasutamist apalutamiidi järgselt. Efektiivsuse andmed olid võrreldavad abiraterooni III faasi randomiseeritud registreerimise uuringuga kemoteraapia eelselt. Ravijuhendid ütlevad, et M1 staadiumis peaks patsient saama mingis positsioonis II põlvkonna hormoonravi ehk ravi abiraterooni või ensalutamiidiga. Positsioon sõltub haigest ja haiguse levikust. On andmeid selle kohta, et dotsetakseeli või kabasitakseeli kasutamine hormoonravi järgselt muudab androgeenretseptorite staatust ehk hormoonpreparaate võiks kasutada kemoteraapia järgselt. Teine võimalus on laiendada raadium223 ja kabasitakseeli sihtrühma.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et katmata ravivajadus on taotletud sihtrühmas olemas ning ravimi efektiivsus on hea. Metastaasivaba perioodi pikenemine paar aastat on oluline erinevus. Ravimiameti esindaja kommenteeris meta-analüüsi tulemusi, mille põhjal näis, et darolutamiid lükkab metastaaside teket natuke vähem edasi kui ensalutamiid ja apalutamiid. Austraallased tegid eraldi analüüsi, milles võeti andmetest välja need patsiendid, kelle puhul hiljem selgus, et nende haigus oli juba uuringusse kaasamisel metastaseerunud. Nende patsientide väljajätmisel kadus ära ka erinevus toimeainete efektiivsuses. Seega on darolutamiidi, apalutamiidi ja ensalutamiidi puhul tegemist sama efektiivsete ravimitega.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Taotleja on esitanud haigekassa arvamusele põhjaliku tagasiside, mida pidas komisjon väga tervitatavaks. Muu hulgas on taotleja vaidlustanud haigekassa hinnangul sobilikuma ekstrapoleerimise funktsiooni (Gamma) kasutamise. Haigekassa esindaja selgitas majandusanalüüsis kasutatava ekstrapoleerimise funktsiooni olulisust. Uuringus on jälgimisaeg üldjuhul loetud kuud, antud juhul isegi ligi 30 kuud, aga kõik patsiendid ei saavuta selle aja jooksul lõpptulemust. Edasi tuleb ennustada, mis neist patsientidest saab ning selleks on kasutusel erinevad parameetrilised funktsioonid. Ühtset juhendit korrektse ekstrapoleerimise funktsiooni valimiseks ei ole. Praktikas vaadatakse uuringu kõveraid ja piltlikult öeldes hinnatakse silmaga, milline funktsioon kõige paremini olemasoleva uuringu andmetega kattub. Olemas on ka matemaatilisi meetodeid, mille abil öelda, milline funktsioon kõige õigem on. Siiski on uuringu jälgimisajast edasi vaatamine ainult oletus. Kui jälgimisaega mõnevõrra pikendada, võib juhtuda, et hoopis teine funktsioon sobib andmeid paremini kirjeldama. Tootjate huvi on kasutada võimalikult optimistliku funktsiooni ning haigekassa tahab olla konservatiivsem, sest ennustamine on seotud ebakindlusega. Haigekassa esindaja sõnul lähtuksid nad NICE hinnangust, kes pakkusid elulemuse ekstrapoleerimise puhul välja kompromissi-

optimistlikuma (Weibulli) ja konservatiivsema (Gamma) stsenaariumi keskmise. Teine oluline diskussioonikoht on mudeli kohandamine. Kui uuring lõppeb, siis antakse patsientidele võimalus üle minna uuritava ravimile ning ARAMIS uuringus on seda võimalust kasutanud 31% patsientidest. Kui lubada platseebo-patsientidel minna üle efektiivsemale ravile, siis efekti erinevus väheneb (efekt platseeborühmas läheb suuremaks). Haigekassa peab kohandamiseks seda, kui võtta mudelist ülemineku võimalus välja. Taotleja on kohandamiseks pidanud vastupidist tegevust. Kohandamine toimub siis, kui majandusanalüüsis ei tehta nii nagu uuringus tehti, aga kohandame selle kliinilise praktikaga. Kui kasutada eeldust, et platseeborühmas ei lähe keegi üle darolutamiidile, siis ühest küljest läheb darolutamiidi efekt suuremaks ja teisest küljest võrdlusgrupi kulu oluliselt väiksemaks. Kulude vähenemine on suurem kui muutus efektis ning seetõttu muutub kulutõhusus kohandamisel ebasoodsamaks. Kasutades eelnevalt kirjeldatud eeldusi saab haigekassa pakutud hinna korral darolutamiidi kulutõhususeks 57 000 €/QALY.

Komisjon arutles vastuvõetava kulutõhususe määra üle. Apalutamiidi puhul oli komisjon samal sihtrühmal tingimuslikult positiivne, kui ravimi kulutõhusus jääb 20 000 €/QALY piirsesse. Kuna taotletud sihtrühma patsientidel on oodatav elukestus üsna pikk, siis ei pea komisjon põhjendatuks kõrgema kulutõhususe määra lubamist ka antud taotluse puhul. Elulõpu haigustest saab rääkida juhul, kui oodatav eluiga on vaid mõned kuud. Ka NICE on lähtunud on tavapärasest aktsepteeritavast kulutõhususe määra mitte elulõpu piirmäärast.

Kokkuvõttes peab komisjon taotluse rahuldamisest põhjendatuks juhul, kui ravimi kulutõhususe määr langeb 57 000 €-lt tasemeni 20 000 €/QALY. Ühtlasi soovib komisjon sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et darolutamiidi kulutõhusus langeb aktsepteeritavale tasemele ehk 20 000 €/QALY.

2. ENTREKTINIIB

Taotlus: 100% neurotroofset türosiini retseptorkinaasi (NTRK) geenifusiooni ekspresseerivate soliidtuumorite raviks täiskasvanutele ja lastele alates 12 aasta vanusest, kelle haigus on lokaalselt kaugelearenenud, metastaatiline või kui kirurgiline resektioon viib suure tõenäosusega raske seisundi tekkeni, kes ei ole saanud eelnevalt NTRK inhibiitorit ja kelle jaoks puuduvad rahuldavad ravivõimalused.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

NTRK geenifusioonide esinemissagedus varieerub sõltuvalt kasvajast, järgmistes soliidtuumorites on see väga väike (ca 1%): mitte-väikerakk kopsuvähk, rinnavähk (v.a sekretoorne rinnavähk), kolorektaalne vähk, pankrease vähk, neerurakuline vähk, pea- ja kaela kasvaja (v.a MASC). Teatud harvaesinevate tuumorite puhul võib NTRK fusioonide esinemissagedus olla >90%: sekretoorne rinnavähk; süljenäärme sekretoorne kartsinoom (MASC).

Taotleja prognoosib, et Eestis võib praeguste teadmiste alusel aastas lisanduda umbes 7-10 NTRK geenifusiooniga soliidtuumoriga patsienti.

On teada, et NTRK+ levimus paikmeti on erinev, kõrgeima levimusega paikmeteks on: mittesekretoorne rinnavähk, infantiline kongenitaalne fibrosakroom nn CIF, süljenäärme kasvaja, kongenitaalne mesoblastiline nefroom lastel nn CMN ja kõrge astme glioblastoom lastel.

Alternatiivne ravi:

Alternatiivne müügiiloaga preparaat larotrektiniib ei ole hetkel Eestis soodustingimustel kättesaadav, kuid on näidustatud samale patsientide populatsioonile.

Taotletavat ravimit kasutatakse näidustuse järgi viimase võimalusena, seega eeldab entrektiniibi kasutuselevõtt olemasoleva ravi ammandumist NTRK+ geenfusiooniga patsientidel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja tugineb oma taotluses kolme I/II faasi kliinilise uuringu tulemuste liitanalüüsile: ALKA-372-001 ja STARTRK-1 (I faasi annuse leidmise uuringud täiskasvanutel) ja STARTRK-2 (II faasi basket-uuring täiskasvanutel). Entrektiniibi efektiivsust ja ohutust laste ravis on uuritud STARTRK-NG uuringus.

ALKA, STARTRK-1 ja STARTRK-2 uuringud olid avatud disainiga üheharulised mitmekeskuselised uuringud. Käesoleva taotluse aluseks olevasse entrektiniibi efektiivsuse analüüsi (avaldatud posterettekandena 2020 *American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting*’ul, Rolfo *et al*, 2020) kaasati nimetatud kolmest uuringust 74 NTRK geenifusiooniga mitteresetseeritava või metastaatilise soliidtuumoriga täiskasvanud patsienti.

Enamikel patsientidel (97,3%) oli metastaatiline haigus (kõige sagedasemad paikmed olid kops (60,8%), lümfisõlmed (52,7%) ja aju (25,7%)), 2,7%-l patsientidest oli lokaalselt kaugelearenenud haigus, 86,5% patsientidest olid saanud eelnevat vähiravi, mis hõlmas kirurgilist ravi (82,4%), kiiritusravi (63,5%) ja keemiaravi (81,1%), ning 27% patsientidest ei olnud saanud eelnevat süsteemset ravi metastaatilise haiguse tõttu.

Kõige sagedasemad kasvajad olid sarkoom (21,6%), kopsuvähk (17,6%), süljenäärme kasvaja (17,6%), kilpnäärmevähk (9,5%), kolorektaalvähk (9,5%) ja rinnanäärmevähk (8,1%).

Antud analüüsi esmased tulemusnäitajad: objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate* – ORR), ravivastuse kestus (*duration of response* – DoR); teisesed tulemusnäitajad: progressioonivaba elulemus (*progression-free survival* – PFS), elulemus (*overall survival* – OS), kesknärvisüsteemi (KNS) haiguse staatus, ohutus.

Tulemused:

Näitaja	Patsiendid (n=74)	KNS metastaasid ravi alguses (n=16)	KNS metastaasideta ravi alguses (n=58)
ORR, n (%)	47 (63,5)	10 (62,5)	37 (63,8)
95% CI	51,5-74,4	35,4-84,8	50,1-76,0

CR, n (%)	5 (6,8)	0	5 (8,6)
PR, n (%)	42 (56,8)	10 (62,5)	32 (55,2)
DoR mediaan, kuud (95% CI)	12,9 (9,3-NE)	6,0 (4,2-NE)	12,9 (9,3-NE)
PFS mediaan, kuud (95% CI)	11,2 (8,0-15,7)	6,7 (4,7-NE)	12,0 (8,7-16,0)
OS mediaan, kuud (95% CI)	23,9 (16,0 – NE)	14,3 (7,6-NE)	23,9 (16,8-NE)
Intrakraniaalne ORR, n (%) 95% CI		8 (50,0) 24,7-75,4	
Intrakraniaalne CR, n (%)		4 (25,0)	
Intrakraniaalne PR, n (%)		4 (25,0)	
Intrakraniaalne DoR mediaan, kuud (95% CI)		8,0 (6,7-NE)	
Intrakraniaalne PFS mediaan, kuud (95% CI)		8,9 (5,9-14,3)	
C.D. Rolfo, F. De Braud F, R.C. Doebele, et al. Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients (pts) with NTRK-Fusion Positive (NTRK-fp) Solid Tumors: An Updated Integrated Analysis. ASCO 2020, P335 NE – pole hinnatav			

Entrektiniibi efektiivsust lastel on hinnatud 1 /2 faasi avatud STARTRK-NG uuringus, mille eesmärk oli leida relapseerunud või refraktaarse NTRK+ või ROS1 + soliidkasvajaga laste raviks sobiv annus ja hinnata entrektiniibi efektiivsust objektiivse ravivastuse määra alusel.

Uuringu esmaseid andmeid on esitletud 2020 ASCO *Virtual Scientific Program*'is abstraktina (Desai *et al*, 2020). Antud andmete analüüsi olid kaasatud 34 patsiendi andmed, kelle mediaanvanus oli 7 aastat (4,9 kuud – 20 a). Geenifusiooniga patsiente oli kokku 14 (8 KNS kasvajaga ja 6 muu paikmega soliidtuumoriga patsienti).

Tulemused:

	Geenifusiooniga KNS kasvajaga patsiendid (n=8)	Geenifusiooniga muu paikne kasvajaga patsiendid (n=6)	Geenifusioonita kasvajaga patsiendid (n=20) 5 patsiendi ravitulemust polnud võimalik hinnata	
ORR, n (%) 95% CI	12 (86)		1 (5)	
CR, n	4	3	1	
PR, n	2	3		
PD, n	2		10	
SD, n			4	
PFS mediaan, kuud (95% CI)	17,5 (7,4-NE)		1,9 (1,8-5,7)	P=0,0002
Desai et al, 2020				

Ohutus: Enamik raviga seotud kõrvaltoimetest olid 1.-2. raskusastme kõrvaltoimed. Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid esines 9% patsientidest, kõige sagedasemad olid närvisüsteemi häired (3% patsientidest). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 4% patsientidest. Kõige sagedamini tuli entrektiniibi doosi langetada aneemia (7% patsientidest), vere kreatiniini sisalduse suurenemise (6% patsientidest) ja väsimuse (6% patsientidest) tõttu.

2020. aastal on avaldatud süstemaatiline kirjanduse ülevaade (Pollack *et al*, 2020), milles on võrreldud TRK-inhibiitori larotrektiniibi kasutamise efektiivsust histoloogiaspetsiifilise n.ö tavaraviga. Tavaravi efektiivsust käsitlevate uuringute hulgast valiti metastaatilise või kaugelearenenud kasvajate ravi käsitlevaid uuringuid, kuna larotrektiniibi kasutatakse just sellistel patsientidel.

Ülevaates on vaadeldud 7 erineva paikme kasvaja ravi – mitteväikerakk-kopsuvähk (NSCLC), kolorektaalvähk (CRC), kilpnäärmevähk, glioom, süljenäärmevähk, pehmekoe sarkoom, infantiilne fibrosarkoom.

Antud kirjanduse ülevaate põhjal leitud n.ö tavaravi ja eelnevalt kirjeldatud uuringute liitanalüüsil leitud entrektiniibi efektiivsust võib püüda ORR alusel teatud kasvaja paikmete (NSCLC, CRC, kilpnäärmevähk, süljenäärmevähk) puhul kaudselt võrrelda.

Antud ülevaates leiti, et:

NSCLC tavaravi ORR teise ravirea kasutamisel oli <30 %. Entrektiniibi ORR NSCLC ravis oli 69,2% (9 patsienti 13-st) (95% UV 38,6- 90,9).

Metastaatilise CRC ORR oli tavaravi puhul teise ravirea kasutamisel 11-47,7%, samas kolmanda ja hilisema ravirea kasutamisel oli ORR vaid 1-13%. Entrektiniibi ORR CRC ravis oli 28,6% (2 patsienti 9-st) (95 % UV 3,7- 71).

Kilpnäärmevähi ORR oli tavaravi puhul esimese ravirea kasutamisel 12,2-61,1%, teisest ravireast alates 0 või teadmata. Entrektiniibi ORR kilpnäärme vähi ravis oli 42,9% (3 patsienti 7-st) (95% UV 9,9- 81,6).

Süljenäärmevähi ORR on tavaravi puhul esimese rea ravi kasutamisel 31%, teise ravirea kasutamisel 5%. Entrektiniibi ORR süljenäärmevähi ravis 92,3% (12 patsienti 13-st) (95% UV 64,0- 99,8).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassale on esitatud jagatud elulemuse mudelil põhinev kulukasulikkuse analüüs, mis põhineb STARTRK-2 (*cut-off date*, 31.05.2018, n=54) andmestikul ning võrdleb entrektiniibi erinevate keemiaravi skeemide keskmise hinnaga (ajahorisont on 30-aastat, diskontomäär 5%). Mudelisse on kaasatud järgmised 9 tuumorigruppi, mida võrreldakse eeldatud standardraviga kaudse võrdluse abil:

Diagnoos	R-kood	Tegelik hind	Mudelis rakendatud hind (EUR)	Esitatud ICER _{QALY}	HK kordusanalüüsil ICER _{QALY}
soolevähk, CRC	218R	1 054,28	458,06
süljenäärmevähk, MASC	315R	156,34	458,06
kilpnäärme vähk (va. papillaarne)	315R	156,34	458,06
kopsuvähk (v.a EGFR+, ALK+)	265R	640,40	458,06
pankreasevähk	266R	286,22	458,06
sarkoomid	313R	1 270,60	458,06
neuroendokriinne vähk	266R	282,66	458,06
rinnavähk, sekretoorne	228R	230,38	458,06
teised (puudub selgitus millised teised)	selgitus puudub	selgitus puudub	458,06
Baasstenaarium (kõik basketis)			

Entrektiniibi haaras eeldab mudel 150mg tableti kasutamist (müügiluba puudub), mille 1 tableti hind on mudeli kohaselt ... eurot (1mg seega ... eurot). Haigekassa lisas mudelisse 200mg N90 pakendi jaehinnalt arvestatud 1mg hinna, mis on ... eurot ning pani mudeli arvestama 3x ordineerimisega (saavutamaks 600mg) ning piiras tulenevalt ebaküpsetest andmetest mudeli ajahorisonti 5-aastaga.

Sellest johtuvalt andis mudel tulemuseks ICER_{QALY} ... € (võidetakse ... QALY).

EHK tähelepanekud:

- majandusanalüüs ei kata üheselt taotletavat sihtrühma nii vanuselises kui ka paikmepõhises mõttes;
- entrektiniibi kliinilist kasu võib hetkel pidada veel ebakindlaks ning seeläbi ei ole usaldusväärsed ka majandusanalüüsi tulemused, kuna uuringutel on mitmeid piiranguid. Esiteks ei ole nende alusel võimalik hinnata ravimi efektiivsust võrdluses teiste antud paikme ravis

kasutatavate ravimeetoditega; teiseks on majandusanalüüsi kaasatud ka patsiendid, kes said ravi mh esimeses raviliinis, kuid taotletava ravimi positsioon on nõ viimane võimalus; kolmandaks ei ole uuringutulemuste alusel võimalik vaadelda paikmepõhiselt elulemuskasu, kuid tulemused võivad paikmeti olla väga erinevad;

- mudel põhineb eeldusel, et standardravi iga vaadeldava paikme osas on keemiaravi, mille kulu on erinevate paikmete R-teenuste keskmine hind (s.o. 458,06 eurot). Võttes arvesse, et ravimit kasutatakse olemasolevate ja haigekassa poolt soodustatud ravivõimaluste järgselt (vastavalt näidustusele), on kohasemaks majandusanalüüsis võrdlusravina käsitleda parimat toetavat ravi;
- mudel põhineb UK levimusandmetel, mitte Eesti enda pahaloomuliste kasvajate levimusandmetel, sealjuures ei ole mudelisse kaasatud populatsiooni üldsuresuse andmestik Eesti enda rahvastikupõhine, vaid kasutatud on Inglismaa ja Walesi suuresandmeid. Levimusandmed on mudelis olulised, kuna *basketis* antakse seeläbi erinevate tuumoritüüpidele kaalud;
- mudel ei arvestada NTRK+ geenfusiooni väljaselgitamiskuludega ega ka kõrvaltoimete kuludega.

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 1		I aasta	II aasta	III aasta
TAOTLEJA PROGNOOS	patsiente	3	7	10
	100mg N30	0	0	0
	200mg N90
	KOKKU, EUR
HAIGEKASSA PROGNOOS	uusi patsiente*	7-10	7-10	7-10
	ravimikulu, EUR
	kumuleeruv kulu, EUR	0
	KOKKU, EUR

* sõltub milliste diagnoosikoodide korral ravim kättesaadavaks tehakse

Lisakulu prognoos ei sisalda testimiskulusid. Ühe NTRK+ patsiendi leidmiseks tuleb skriinida ca 67 patsienti. Ühe patsiendi aastane ravikulu on ... eurot ning me peame kulutama ca ..., et leida üles üks NTRK+ patsient.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Kui NTRK geenifusiooni leid on positiivne, siis toimib entrekteniib hästi. Ravim on näidanud head efekti ka selliste kasvajate puhul, kus ravivõimalused ei ole nii avarad – süljenäärme kasvaja, pehme koe sarkoomid ja sekretoorne rinnavähk. Väljakutse on nende patsientide välja selekteerimine. Meil ei ole ühtegi head prediktivset faktorit, et öelda, millisel haigel tasuks uurida NTRK geenifusiooni olemasolu. Kõigepealt peame me kõik patsiendid skriinima immuunhistokeemiliselt. Kui sealt tuleb positiivne leid, siis tuleb see veel teise testiga kinnitada. Nimetatud paikmete puhul on ka tõenäosus NTRK+ patsientide leidmiseks suurem. Kui piirata ravimi kasutus ainult teatud kasvajatega, kus NTRK geenifusiooni esinemine on sagedasem, siis tõstatub eetilise aspekt, miks ei ole võimalik ravi kasutada kõikide NTRK+ kasvajate korral. Kui NTRK geenifusioon on ekspresseeritud, siis on teada, et ravim töötab ning ei peaks tingimata ära ootama viimast ravirida. Mida kaugemale raviread lähevad, seda kehvemas seisus on patsient.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et oluline kitsaskoht taotletud ravimi puhul on sobilike patsientide ülesleidmine. Kui ravimi hüvitamist alustada, siis on vaja rahastada ka testi, mis võimaldaks raviks sobilikud haiged

lihtsamini leida. Testi rahastamise taotlus on paralleelselt arutlusel tervishoiuteenuste loetelu komisjonis.

Komisjon arutles kliinilise efektiivsuse andmete üle. Teaduslikku tõendusmaterjali ravimi efektiivsuse kohta on väga napilt. Kasu on väljendatud vaid objektiivse ravivastusena ning pole teada võrdlusandmeid ühegi teise ravivõimalusega. Ka uuritavate arv on uuringutes olnud väga väike. Komisjon pidas tõenäoliseks, et ajapikku tuleb efektiivsusandmeid ravimi kohta juurde. Komisjon nentis, et andmete esitamine üle kõikide paikmete tekitab mitmeid küsitavusi. Mõne paikme korral võivad ravitulemused olla väga head ja teise paikme puhul oluliselt kehvemad. Ka kasutatavad alternatiivid, nende efektiivsus ning ravimi kulutõhusus on paikmeti väga erinev. Komisjon arutles, kas mõistlik oleks rahastamist alustada mõne kindla paikmega, kus NTRK geenifusiooni sagedamini esineb ning ravivõimalusi napib nagu süljenäärme kasvaja, sekretoorne rinnavähk ja sarkoomid.

Komisjon arutles teiste riikide otsuste üle. Haigekassa arvamuse koostamise ajal oli etrektiniibi hinnanud vaid UK. UK rahastab ravimit läbi vähiravi fondi ja seda tingimusel, et 2023. aastal esitatakse täiendavaid andmeid. Värskest on etrektiniibi heaks kiitnud ka Šotimaa. Teised riigid veel ravimit hinnanud ei ole.

Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul kliinilisi andmeid liiga põgusalt, uuringud tehtud väga väikesel patsientide sihtrühmal, mis ei kattu üheselt ka majandusanalüüsis kasutatud patsientide sihtrühmaga. Samuti pole teada võrdlevaid andmeid teiste preparaatidega. Ühtlasi on majandusanalüüs väga ebakindel ja ebasoodne. Eelnevat arvestades ei pea komisjon ravimi rahastamist põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest etrektiniibi kliinilise efektiivsuse andmed on väga piiratud, kulutõhusus on väga ebakindel ning ebasoodne ning eelarvemõju on märkimisväärne.

3. NINTEDANIIB

Taotlus: 50% ja 100% progresseeruva fenotüübiga teiste krooniliste fibroseerivate interstitsiaalsete kopsuhaiguste ja süsteemse skleroosiga seotud interstitsiaalse kopsuhaiguse raviks täiskasvanutel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja toob välja, et Eesti Reumatoloogide Seltsi andmetel on Eestis ligikaudu 200 süsteemse skleroosiga (SSc-iga) patsienti ja aastas lisandub 4–5 uut haigusjuhtu. SSc-ga seotud interstitsiaalset kopsuhaigust (SSc-ILD) esineb 31%-l, seega on Eestis 62 SSc-ILD-iga haiget (4,8 patsienti 100 000 elaniku kohta ja aastas lisandub ca 1,4 uut SSc-ILD-ga haiget (0,11/100 000 elaniku kohta)).

Taotleja hinnangul on Eestis 63 progresseeruva fenotüübiga ILD patsienti ning aastas võiks lisanduda 14 uut haigusjuhtu.

Alternatiivne ravi:

EHK ravimite loetelu kaudu on hüvitatud mitmed põhihaiguste (nt süsteemsete sidekoehaiguste) raviks kasutatavad immunosuppressandid (mükofenoolhape, tsüklosporiin, tsüklofosfamiid, asatiopriin, (metüül)prednisoloon, metotreksaat ja mõned bioloogilised ravimid).

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on hüvitatud mitmed bioloogilised ravimid, sh rituksimabi monoravi on lubatud kasutada ilma näidustuse piiranguta.

Antifibrootiline ravi nintedaniibi ega pirfenidooniga taotletavatel näidustustel EHK ravimite loetelu kaudu hüvitatud pole, neid hüvitab haigekassa käesolevalt monoravina idiopaatilise kopsufibroosi (J84.1) raviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

SSc-ILD haigetel teostatud randomiseeritud topeltpimedasse platseebokontrolliga uuringusse (Distler *et al* 2019, SENCIS) kaasati 576 patsienti. Uuringu eesmärk oli hinnata nintedaniibi efektiivsust ja ohutust. Haiged randomiseeriti 1:1 saama nintedaniibi (150 mg x2 päevas) või platseebot.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli forsseeritud vitaalkapatsiteedi (FVC) vähenemise määr 52 ravinädala jooksul.

Tulemused: FVC vähenes aasta jooksul nintedaniibi puhul vähem kui platseebo korral (52,4 ml vs 93,3 ml, erinevus 41 ml; 95% UV: 2,9 – 79,0; $p = 0,04$), nintedaniib vähendas võrreldes platseeboga FVC taseme langust 44% võrra. Nintedaniibi mõju patsientide naha paksusele ja elukvaliteedile ei erinenud platseebost.

Ohutus: Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus nintedaniibi ja platseebo vahel ei erinenud. Kõrvaltoimeid, mis viisid ravikatkestamiseni, oli nintedaniibi rühmas rohkem (16% vs 9%). Sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (76% vs 32%), iiveldus (32% vs 12%), oksendamine (25% vs 10%), kõhuvalu (12% vs 7%) ja transaminaaside kontsentratsiooni tõus (5% vs 0,7%).

Fibrooseeruva interstitsiaalse kopsuhaigusega haigetel teostatud III faasi randomiseeritud topeltpimedasse platseebo kontrolliga uuringusse (Flaherty *et al* 2019, INBUILD) kaasati haiged, kel oli vähemalt 10%-line kopsuhaaratus, vaatamata ravile (v.a nintedaniib ja pirfenidoon) viimase kahe aasta jooksul, haiguse progresseeruv kulg, FVC vähemalt 45% ja DLCO 30% kuni 80% eeldatavast väärtusest ning eelnevalt ei olnud spetsiifilist ravi saanud.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli FVC vähenemise määr 52 ravinädala jooksul.

Tulemused: FVC vähenes aasta jooksul nintedaniibi rühmas 81 ml ja platseebo korral 188 ml (erinevus 107 ml, 95% UV 65,4 –148,5, $p<0,001$), seega nintedaniibi korral oli FVC langus 57% väiksem kui platseebol. Antud uuringus aeglustas nintedaniib fibroosi arengut, kuid K-BILD küsimustiku alusel patsientide elukvaliteet oluliselt ei muutunud (erinevus uuringugruppide vahel 1,34 (95% UV: –0,31; 2,98; $p = 0,1115$).

52-nädalase perioodi jooksul esines surmlõpe või interstitsiaalse kopsuhaiguse ägenemine 7,8% haigetest nintedaniibi rühmas ja 9,7% platseebo rühmas (riskisuhe 0,80; 95% UV: 0,48 kuni 1,34).

Ohutus: Nintedaniibi grupis vähendati annust sagedamini ning lõpetati ravi kõrvaltoimetega sagedamini kui platseebo korral (vastavalt 33% vs 4% ja 20% vs 10%). Sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus (67% vs 24%), iiveldus (29% vs 9%), oksendamine (18% vs 5%), isutus (14% vs 5%), kaalulangus (12% vs 4%), kõhuvalu (10% vs 2%), transaminaaside kontsentratsiooni tõus (11-13% vs 2-4%). Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja ei ole esitanud ravimi kasutamise kohta taotletavatel näidustustel majandusanalüüsi, selgitades, et kuna tegemist on harvikaigustega ja kliinilistesse uuringutesse kaasatud patsientide hulk on olnud piiratud, pole võimalik tõendusloendust farmakoökonomilist analüüsi teostada.

EHK hinnangul on ravimi kulutõhususe üle otsustamiseks vajalik esitada farmakoökonomiline analüüs taotletavatel näidustustel, mis uuringutesse INBUILD ja SENCIS kaasatud patsientide arvu (vastavalt 663 ja 576) arvestades peaks haigekassa hinnangul siiski (sarnaselt Kanadale) teostatav olema.

Potentsiaalne lisakulu:

Nintedaniibi hüvitamisel 130 patsiendile (haigekassa prognoos lähtudes progresseeruva mitte-IPF-ILD-i Euroopa levimuse andmetest) aastas soodusmääraga 100%, kui iga patsient kasutab 12 pakendit ning 150 mg ja 100 mg annuse osakaalud on nende 2020. a müügistatistikale IPF näidustusel tuginedes vastavalt 90% ja 10%, ulatuks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ca 3 miljoni euron.

Taotleja prognoos:

Ravim	Isikud	Pakid	Kulu HK
Ofev 150 mg	32	384	760 056,084
Ofev 100 mg	3	36	40 084,037
Kokku	35	420	800 140,121

Tänane spetsialistide hinnang patsientide arvu kohta aastal 2021:

Nintetaniib väljakirjutus PF-ILD ja SSc-ILD-i korral oleks aastane isikute arv PF-ILD korral kokku 30 haiget ja järgnevatel aastatel lisandub 5 isikut aastas. SSc-ILD-i korral 5 isikut ja järgnevatel aastatel lisandub 2 isikut aastas.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Haigekassa hinnang ravivajavate patsientide arvu (130) osas näib ülehinnatud. Kahjuks täpseid andmeid meil ei ole, kui palju taotletud sihtrühmas haigeid olla võiks. Üldine ILD levimus on 6,3-76,0/100000. 13-40% mitte IPF-ILD on progresseeruva fibroosiga fenotüübiga. Prognostiline haigete hulk (258) tundub olevat ebareaalselt suur. Kiire haiguse progressiooniga haiged peaksid sattuma sagedamini arsti vastuvõtule, haiglasse (sh surmlõpe) ja või olema suunatud hindamisele kopsusiirdamise suhtes. Igapäevapraktika sellises arvulises väärtuses haiguse levimust ei kinnita. Milline hulk neist, kellel on progresseeruv fenotüüp mitte-IPF grupis, sobib antifibrootilisele ravile, on keeruline öelda. Mõistlik on ekstrapoleerida IPF haigetel rakendatud raviks sobivate osakaalu.

Forsseeritud vitaalkapatsiteedi FVC langus 5-10% (enamasti kasutatud > 10%) 6-12 kuuga loetakse prognostiliselt halvaks markeriks fibroosiga kulgevate kopsuhaiguste korral. Samas ei ennusta eelneva perioodi FVC muutus järgmise perioodi muutust ette. FVC langus ei pruugi olla lineaarne, võib olla stabiilsemaid, seejärel kiirema langusega perioode. Normaalne aastane FVC langus on sõltuvalt vanusest 14-65 ml (enamasti keskmiselt 30 ml). Sellest suurem langus kindlas vanusegrupis on patoloogiline, kuid ühtseid kokkuleppelisi FVC languse arvulisi väärtusi (ml), mida kasutada haiguse progressiooni või ravivastuse hindamisel fibroosiga ILD haigetel, ei ole. Ennustav väärtus on parem suhtelisel FVC muutusel > 10% 12 kuuga ja see ongi enamasti kliinilistesse uuringutesse kaasamisel kriteeriumiks (st tähistab kiiret haiguse progressiooni) ning igapäevaselt hõlpsasti hinnatav ja jälgitav. Fibroosi ja emfüseemi koosinemisel ei ole aga FVC kõige objektiivsem parameeter (nt CPFE ehk kombineeritud kopsufibroos ja emfüseem), siis on vaja hinnata lisaks ka nt FEV1 (forsseeritud esimese sekundi mahtu ja selle muutust ajas). Kopsude difusioonivõime DLco langus enam kui > 15 % 12 kuuga on samuti loetud halvaks prognostiliseks näitajaks (st kiiret haiguse progressiooni). Kliinilises praktikas näeme, et hingamispeetusel (Dlco määramine transfertestil) läbiviidav uuring ei ole teatud haiguse raskuse juures enam teostatav. Samuti tähistavad kiiret haiguse progressiooni 6 minuti käimistesti langus – 50 m ja koormusaegne vere hapnikusisalduse osarõhu langus (ehk koormusaegse desaturatsiooni teke), ägenemised (sagedus ja raskus, AE reageerimine immuunsupressioonile), kompuutertomograafilisel uuringul leiu progressioon ja elukvaliteedile antud hinnangu langus, millest viimased kaks võivad olla üsna subjektiivsed. Samas ei eelda kiirelt progresseeruva fenotüübiga

haiguse definitsioon seda, et peaks olema täidetud kõik eelnevalt mainitud füsioloogilised/kliinilised/radioloogilised kriteeriumid.

SENCIS uuringus oli pigem defineeritud fibroosiga kulgev SS-ILD (mitte kiire progressiooniga haigus). Uuring näitas, et nintedaniib on SSc-ILD korral tõhusam koos MMFga ja et nintedaniib ei ole piisavalt toimiv SSc multisüsteemsete avalduste ravis (ei muutunud nahaskoor, elukvaliteet). SENCIS uuringusse ei olnud kaasatud nii tõsised haiged, ilmselt seepärast oli FVC languse erinevus uuringus nii väike. Kokkuleppelist piiri, milline FVC muutuse erinevus on kliiniliselt oluline, ei ole kehtestatud.

MitteIPF-ILD haigete standardravi on immunosupressioon., mida enamasti alustatakse glükokortikosteroidiga (ravimisoodustus 75-90% M05-08, M45-46, M30-M35; hüpersensitiivsuspneumoniidi (c HSP), mittespetsiifilise interstitsiaalse pneumoonia (NSIP), sarkoidoosi, seropositiivse UIP/IPF või NSIP, ägeda fibroseeruva organiseeruva pneumoonia (AFOP) jne haigetel 50%), millele lisatakse vajadusel immunosupimeeriva antimetaboliidina asatiopriin (ravimisoodustus 75-90% M05-08, M45-46, M30-M35, ülejäänud haigetel 50%) või mükofenoolhape (ravimisoodustus M30-36 75%- 90%, ülejäänud haigetel 50%) ja/või leflunomiid sarkoidoosi haigetel (ravimisoodustus 75-90% M05-07, sarkoidoosi korral 50%). Haiguskontrolli parandamiseks on järgnevalt valikus tsüklofosfamiidi, glükokortikosteroidi pulssravi. Kui standardse esmavaliku ravimitega ei ole võimalik haiguse progressiooni pidurdada, tuleks rakendada CD-20 monoklonaalset antikeha, rituksimabi (tervishoiuteenus 276R), kaaluda täiendava immunosupressandina kaltsineuriini inhibiitori lisamist (ei ole kompenseeritud). Ravirefraktarse sarkoidoosi ravis on täiendava meetmena kasutatud bioloogilist haigust modifitseerivat ravi, TNF antagonisti (tervishoiuteenus puudub).

Suurem osa neist soovitustest põhineb ravikogemusel, ekspertide arvamusel, vähem kontrollitud kliinilistel uuringutel.

Mitte IPF-ILD on väga heterogeenne grupp haiguse avalduste kulu ja ravivastuse mõttes. Kahjuks on neid, kellel haigus progresseerub vaatamata immuunosupimeerivale ravile (progresseeruva fibroseeriva fenotüübiga mitte IPF-ILD), kuid on ka neid, kelle ravis praeguste teadmiste kohaselt ei ole haigestumuse ja suremuse riskist tulenevalt säilitusravi immuunosupimeerivate ravimitega näidustatud (klassifitseerimataILD, kutsehaigusena tekkinudILD, fibrootiline HSP ja fibrootiline NSIP, IPAF-UIP). Nendel haigetel tuleks kaaluda ravi antifibrootiliste ravimitega vastavalt haigete grupe kas kombinatsioonis immuunosupressiivse(te) ravimi(te)ga või monoteeraapiana.

Kuna nintedaniibi ja pirfenidooni toimemehhanismid on veidi erinevad, siis on mõeldav ka nende kombineerimine. Taotletud haigetele võiks kättesaadav olla vähemalt üks toimeaine.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et eksperdi kommentaaride põhjal sai ebakindlus patsientide arvu osas maandatud. Suure tõenäosusega patsiente ravile nii palju ei tuleks, kui haigekassa oma konservatiivse prognoosi põhjal ennustanud on. Ravimist saadav kasu on komisjoni hinnangul siiski raskesti mõistetav ning ühtlasi ei ole esitatud majandusanalüüsi. Komisjon ei pea õigeks, et teiste ravimite puhul kaalutakse majanduslikku põhjendatust põhjalikult ja antud juhul pole analüüsi esitatudki. Seejuures tuleb arvestada, et lisakulu ei ole kaugeltki mitte marginaalne. Kanadale on majandusanalüüs siiski esitatud. Sealses hinnangus on kulutõhususeks leitud 154 000 Kanada dollarit ning eksperdid peavad ravimi hüvitamist mõistlikuks, kui ravimi hind langeb 77%.

Kokkuvõttes leiab komisjon, et ilma majandusanalüüsita ei ole võimalik objektiivset otsust teha ja palub täiendada taotlust majandusanalüüsiga.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib küsida taotlejalt nintedaniibi majandusanalüüsi ning arutada taotlust seejärel uuesti.

4. C-HEPATIIDI RAVIMID

Taustainfo:

C-hepatiit on peamine kroonilise maksahaiguse põhjustaja ning alates otsese toimega viirusvastaseid ravimeid sisaldavate raviskeemide kasutuselevõtust ollakse üksmeelel, et HCV-nakkuse ravi tuleb alustada kohe pärast diagnoosi selgumist ning ravi eesmärk on viirusest vabanemine. See omakorda aitab vähendada nakkuse levikut. C-hepatiidi ravi kulutõhusust käsitlevas Tervisetehnoloogiate hindamise raportis (TTH39 2020) on leitud, et otsese toimega viirusvastaste ravimite kasutamine C-hepatiidi raviks Eestis on kulutõhus strateegia.

Haigekassa algatas 2020. a sügisel menetluse C-viirushepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamiseks selliselt, et ravi alustamine haigetel ei sõltuks maksafibroosi või tsirroosi olemasolust. Selleks pöörduti müügiloa hoidjate poole ettepanekuga langetada raviskeemide hinda, mis võimaldaks ravimpreparaatide väljakirjutamise tingimusi laiendada ilma olulise lisakuluta. Kuivõrd elbasviir + grasopreviiri (Zepatier) sisaldava ravimpreparaadi müügiloa hoidja tegi atraktiivse hinnapakkumise, millega võrreldes jäid teiste C-hepatiidi ravimite kasutatavate pangenotüüpsete preparaate - sofosbuviir + velpatasviir (Epclusa) ning glekapreviir + pibrentasviir (Maviret) – maksumused ravikuuri kohta oluliselt kallimaks, soovitas ravimikomisjon laiendada elbasviir + grasopreviiri sisaldava preparaadi ning piirata pangenotüüpsete preparaate väljakirjutamise tingimusi alates jaanuarist 2021. Ühtlasi soovitas komisjon haigekassal küsida müügiloa hoidjalt täiendavaid hinnapakkumisi ning arutada glekapreviir + pibrentasviiri ja sofosbuviir + velpatasviiri tingimuste laiendamist komisjonis uuesti.

Glekapreviir + pibrentasviiri müügiloa hoidja on teinud hinnapakkumise, mille kohaselt ühe patsiendi ravikuuri maksumuseks kujuneb ... eurot (s.o kehtivast hinnast – ...%). Seda tingimust, et soodustus laieneb kõikidele kroonilise C-viirushepatiidi patsientidele sõltumata fibroosistmest ning genotüübist. Lisaks on müügilohoidja väljendanud valmisolekut sõlmida mahupiiranguga (... eurot) leppe...

Korduvad läbirääkimised sofosbuviir + velpatasviiri müügiloa hoidjaga ei ole seni tulemust andnud.

Haigekassa prognoosis oma varasemas hinnangus tuginedes erinevatele levimusuuringutele (Mansberg *et al.* 2018, Žusinaite *et al.* 2005 ja Tallo *et al.* 2007), et 2021. aastal võiks hinnanguliselt ravi vajavaid patsiente olla kokku 1283: F0-F1 patsiente kuni 583 (sh genotüüp 1b patsiente 408, 1a ja 2-6 genotüübiga 175) ning mõõduka-raske fibroosistmega patsiente 700 (sh genotüüp 1b 490 patsienti ning 1a ja 2-6 genotüübiga 210 patsienti). Hetkel kehtivate piirangute raames on seega prognoositud patsientide arvaks 1108. Seejuures tuleb arvestada, et prognoosis on tuginetud mitmetele kaudsetele eeldustele.

2021. a I kvartali andmetel on C-hepatiidi ravi saanud 293 patsienti, nendest 2021. aastal on ravi alustanud 283 patsienti.

Ravim	Isikud	Neist 2021. a ravi alustanud isikuid	Retseptid	Realiseeritud originaalide arv	EHK soodustuse summa
sofosbuviir + velpatasviir (Epclusa)	13	11	22	30	... EUR
elbasviir+grasopreviir (Zepatier)	180	180	311	462	... EUR

glekapreviir + pibrentasviiri (Maviret)	101	93	147	191	... EUR
KOKKU	293	283	480	683,000	1 200 324 EUR

Andmetest nähtub, et patsientide arv on üsna hästi kooskõlas prognoosituga. Siiski tuleb arvestada, et ravi kättesaadavust võib teataval määral mõjutada COVID-kriis sarnaselt 2020. aastal nähtuga. Pangenotüüpsete ravimite turuosa 2021. a ravi alustanute hulgas on mõnevõrra suurem prognoositust (36% vs 19%). Kuna retsepti andmetel ei ole infot ei genotüübi ega fibroosiasmete kohta, siis on raske hinnata, millest erinevus tuleneb. Kui ravimite turuosade jaotus jääb ka järgnevatel kvartalitel sarnaseks, siis kujuneb kogumõjukuks eelarvele 4,8 mln eurot, mis on prognoositud 4,3 mln eurost 500 000 euro võrra enam. Kui patsientide arv peaks järgmistel kvartalitel tänu kriisi leevendumisele kasvama, siis on mõju eelarvele veelgi suurem.

Glekapreviir + pibrentasviiri pakkumise aktsepteerimine tähendaks ühest küljest kõrgema hinna aktsepteerimist 1b genotüübi ravi rahastamisel, sest pakutud hind on elbasviir + grasopreviiri maksumusest ...% kallim ning tõenäoliselt mõjutaks see oluliselt elbasviir + grasopreviiri turuosa (2020. aastal, kui piirangud olid kõigil ravimitel ühetaolised, oli see langenud 2%-le). Teisalt võimaldaks see tagada C-hepatiidi ravi kättesaadavuse kõigile patsientidele sõltumata nende genotüübist ehk hinnanguliselt vähemalt täiendavale 175 patsiendile aastas, keda ei ole võimalik tulenevalt ravimi näidustusest ravida soodsama elbasviir + grasopreviiriga. Seejuures oleksid tänu mahupiirangu klauslile kulud haigekassa jaoks kontrolli all, jäädes 1283 patsiendi ravimisel 4,9 mln euro juurde, mis on kokkuvõttes sarnases suurusjärgus 2021. aasta tõenäolise eelarvemõjuga ning jäädes endiselt oluliselt madalamaks võrreldes 2019. aastaga (5,9 mln eurot).

Haigekassa ettepanek: kaotada pangenotüüpsete ravimite fibroosi- ja genotüüpide piirangud tingimusel, et ravikuuri maksumus ei ületa ... eurot ning pangenotüüpsetele ravimitele kehtestatakse ühine eelarvemaht ... eurot koos ... tagasimaksega. Olukorras, kus üks pangenotüüpne ravim on valmis neid tingimusi täitma, kuid teine ei ole, piiratakse kallima ravimi kättesaadavust alates 01.10.2021 ning see jääb kättesaadavaks vaid patsientidele, kelle ravi on välja kirjutatud enne 01.10.2021.

Diskussioon

Komisjon pidas oluliseks, et muudatus võimaldaks täiendavalt ravi saada eeldatavasti 175 patsiendil, samas ei kasvaks oluliselt haigekassa kulud. Komisjon toetab Mavireti väljakirjutamise tingimuste laiendamist patsientidele sõltumata maksafibroosi või tsirroosi olemasolust ning hinnaerinevuse tõttu Eplusa väljakirjutamise piiramist vaid nende patsientidega, kes on ravi alustanud enne 01.10.2021.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel laiendada Mavireti väljakirjutamise tingimusi selliselt, et ravimit saaks kasutada sõltumata fibroosiasmetest ning genotüübist ning kehtestada ravimile Eplusa alates 01.10.2021 väljakirjutamise piirang, mis lubab ravimit välja kirjutada vaid patsientidele, kelle ravi on alustatud enne 01.10.2021.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija