

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 225

09.04.2018 nr 1

Algus kell 16.00, lõpp kell 16.30

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei esine.

PÄEVAKORD:

1. Karfilsomiib (Lisa 1. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus ravimi **Kyprolis** lisamiseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, meditsiinilise efektiivsuse hinnang, kulutõhususe hinnang, ESMO hulгимüeloomi ravijuhend).

1. KARFILSOMIIB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts on esitanud taotluse ravimi karfilsomiib lisamiseks tervishoiuteenuse 317R (müeloomi ja plasmotsütoomi teraapiakuur) koosseisu, koos teenuse hinna vastavalt ümberarvestamisega. Alternatiivina soovitakse täiesti uue teenuse loomist.

Taotletav teenus: ühe ravitsükli pikkus on 28 päeva. Ravimit manustatakse tsükli jooksul kokku 6-1 päeval. Algannus on 20 mg/m² ehk keskmise patsiendi korral (kehapindala 1,8 m²) 36 mg. Kui algannus on talutav, võib seda tõsta 27 mg/m² ehk keskmise patsiendi korral 48,6 mg-ni manustamiskorra kohta.

Karfilsomiib on näidustatud kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga või ainult deksametasooniga hulгимüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt ühe raviskeemiga.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

- kiiritusravi, kirurgiline ravi, keemiaravi teenusega 317R „Müeloomi ja plasmotsütoomi kemoterapiakuur“, mis sisaldab 6 erinevat ravikuuri. Lisaks autoloogset ja allogeenset tüvirakkude siirdamist sisaldavad teenused;
- talidomiid: hulгимüeloomi suukaudseks mono- või kombinatsioonraviks;
- lenalidomiid: vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendile kombinatsioonis steroidiga juhul, kui bortesomiib on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks, ning siirdamise näidustusega patsiendile kombinatsioonis steroidiga juhul, kui bortesomiib ja talidomiid on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi);
- panobinostaat: kasutamiseks kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, retsidiveerunud ja/või refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsientidele, keda on

varasemalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, sealhulgas bortesomiibi ja immuunomoduleeriva ravimiga ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi).

- pomalidomiid: kombinatsioonis deksametasooniga retsidiveerunud, progresseerunud või refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsiendil, kelle eelnevad raviskeemid on sisaldanud bortesomiibi, talidomiidi (ainult vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendid) ja lenalidomiidi, kuid kelle haigus on viimase ravikuuri ajal või 6 kuud pärast ravi lõpetamist progresseerunud või retsidiveerunud ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi).
- melfalaan, prednisoloon ja deksametasoon.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hulgemüeloom on hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab plasmarakkude kontrollimatu paljunemine nii luuüdis kui ka mujal organismi kudedes. Hulgemüeloomi kulgu iseloomustab raviga saavutatud remissiooniperioodide vaheldumine järgnevate retsidiividega, mis nõuavad ravi taasalustamist. Iga järgneva raviskeemiga saavutatava ravivastuse kestus on tavaliselt lühem kui eelmine ning lõpuks jõuab haigus terminaalsesse faasi. Haiguse iga järgneva retsidiveerumisega ahenevad ravivõimalused ja väheneb ravi efektiivsus. Müeloomtõve elulemuse mediaan on tavariskiga patsientidel 6-7 aastat, suure riskiga patsientidel 2-3 aastat ning ilma ravita alates diagnoosist 6-12 kuud.

2017. a andmetele tuginedes sai ravi lenalidomiidiga 42 patsienti, kes võiksid olla potentsiaalsed karfilsomiibi ravisaajad, kui ravimiteenuste loetellu lisataks.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Vastavalt näidustusele on karfilsomiib kasutamiseks kombinatsioonis lenalidomiidiga 2. ja edasistes raviridades, mistõttu saab alternatiividena käsitleda lenalidomiidi kombinatsioonis deksametasooniga või panobinostaati kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Karfilsomiibi on hinnatud ASPIRE¹ uuringus, kus võrreldi karfilsomiib + lenalidomiid + deksametasoon (KRd) vs lenalidomiid + deksametasoon (Rd) efektiivsust ja ohutust retsidiveerunud või refraktaarse hulgemüeloomiga patsientidel. Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid varasemalt saanud ravi 1 - 3 ravimiga (keskmiselt 2 ravirida) ja kelle haigus oli sellele vaatamata progresseerunud.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan ja teisene tulemusnäitaja üldelulemus, ravivastuse saavutamise määr ja ravivastuse kestus, elukvaliteet ja kõrvaltoimed. Uuringus pikendas karfilsomiibi lisamine lenalidomiidile progressioonivaba perioodi mediaani 16,6 kuult 26,1 kuuni ehk 9,5 kuu võrra (p=0,0001). Üldelulemuse mediaan oli 48,3 kuud KRd grupis ja 40,4 kuud Rd grupis (HR 0,79, 95% UV 0,67 kuni 0,95), p=0,0045. Varem ühe raviretseptiga saanud patsientidel pikenes karfilsomiibi lisamisel lenalidomiidile elulemuse mediaan 11,4 kuu võrra, varem kaks või enam ravirida saanud patsientidel oli erinevus elulemuse mediaanis 6,5 kuud. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 19,9% (KRd) vs 21,5% patsientidest, ≥ 3 astme kõrvaltoimeid esines 87,0% KRd grupis ja 83,3% Rd grupis. ≥ 3 . astme kõrvaltoimed olid äge neerupuudulikkus (KRd 3,8% vs 3,3%) südamepuudulikkus (4,3% vs 2,1%),

¹ http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.76.5032?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed

hüpertensioon (6,4% vs 2,3%), trombotsütopeenia (20,2% vs 14,9%), südame isheemiatõbi (3,8% vs 2,3%) ja perifeerne neuropaatia (2,8% vs 3,1%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kasutades Austraalia (PBAC) hinnangus ning tootja esitatud mudelis kasutatud elukvaliteedi kordajaid kujuneb karfilsomiibi progressioonieelseks kasuks 0,64125 QALY ning progressioonijärgseks kasuks - 0,8533 QALY; kokku 0,5559 QALY. Arvestades tootja pakkumist kujuneb ICER/QALY väärtuseks 206 277 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

42 patsiendi korral kuni ...eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. Alates 2018. aastast on nii tüvirakkude siirdamise näidustusega kui ka näidustuseta patsientidele kättesaadav I ravireas bortesomiib. II ja III ravireas on kasutusel immunomodulaatorid – talidomiid ja lenalidomiid ning vastavalt III ja IV ravireas on 1. jaanuarist kättesaadav pomalidomiid. Samuti on 1. aprillist lisatud loetellu panobinostaat patsientidele, keda on varasemalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, seega on hulgimüeloomi diagnoosiga patsientidele kättesaadavad vähemalt 4 ravirida. Kokkuvõttes on mitmeid alternatiivseid ravimeid, ent haiguse korral, millel puudub tervistav ravi, on alati vajadus uute ravivõimaluste järele.

Ravimi efektiivsus on hea, karfilsomiibi lisamine lenalidomiidi ja deksametasooni raviskeemile pikendab elulemuse mediaani 7,9 kuu võrra. Ravimi kõrvaltoimed – kardiovaskulaarne ja hematoloogiline toksilisus – on rasked, aga onkoloogias võrdlemisi tavapärased. Järgnevates raviridades on kättesaadavad mitmed alternatiivsed ravivõimalused, mille kulutõhusus ei ületa 40 000 eurot ühe kvaliteetse eluaasta kohta.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et kuigi vajadus ravimi järele on olemas ning ravimi efekt on hea, on aktsepteeritav ravi patsientidele ka praegu kättesaadav. Kuna ravimi kulutõhususe näitaja ei ole patsientide arvu ja alternatiivide olemasolu arvestades aktsepteeritavas suurusjärgus ning 42 patsiendi ravi tooks kaasa väga suure lisakulu, siis ei ole ravimi lisamine tervishoiuteenuste loetellu antud hinnaga põhjendatud ega võimalik.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr ei ületa 40 000 euro piiri.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija