

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

31.07.2018 nr 5

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.15

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Gerda Mälk (Sotsiaalministeerium)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Peeter Padrik (Tartu Ülikooli Kliinikum)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

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

PÄEVAKORD:

1. Neerukasvajate kemoterapiakuur, ravimi nivolumab lisamine olemasolevatele ravidele (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, ESMO neeruvähi ravijuhend, Onkoterapia Ühingu kiri);
2. Immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugele arenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis (Lisa 2. Taotlus ja täiendav info, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, Onkoterapia Ühingu kiri);
3. Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapia. Kehtivate keemiaravi skeemide uuendus (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, ESMO maovähi ravijuhend, Onkoterapia Ühingu kiri);
4. Kaugele arenenud või retsidiveerunud lokaalselt levinud lamerakulise pea- ja kaela piirkonna vähi ravi PD-1 antikeha nivolumabiga (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja lisaküsimused, kulutõhususe hinnang);
5. Sclerosis multiplex'i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja lisaküsimused, kulutõhususe hinnang, tootja kiri);
6. Dabigatraani toime spetsiifiline blokeerimine idarucizumabiga (Praxbind) (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja lisaküsimused, kulutõhususe hinnang ja tootja tagasiside);
7. Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja lisaküsimused, kulutõhususe hinnang ja tootja tagasiside).

1. NIVOLUMAB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimi nivolumab kasutamist III ravireas neerurakk-kartsinoomi ravis.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

- 1) bevacizumabravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi madala ja keskmise riskiga patsiendil kombinatsioonis interferoon alfaga;
- 2) temsirolimuse monoravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi 1. rea ravi kõrge riskiga patsiendil;
- 3) nivolumabi monoravi: kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimisel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (vastavalt RECIST kriteeriumidele) või haigus püsib stabiilsena. Seejuures ei või nivolumabile eelne ega järgne ravi aksitiniibiga, v.a juhul, kui aksitiniibi või nivolumabi kasutamisel ei saada kolme ravikuu jooksul täielikku või osalist ravivastust või kolme ravikuuga toimub haiguse progressioon või ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu esimese kaheksa nädala jooksul.

Soodusravimitest on 100% soodumääraga kaugelearenenud heledarakulise neeruvähi näidustusel kättesaadavad esimeses ravireas pasopaniib ja sunitiniib, teises ravireas pasopaniib, sunitiniib, sorafeniib (pärast interferooni sisaldava ravi ebaõnnestumist) ja aksitiniib (pärast esimese rea sunitiniib- või pasopaniibravi). Alates 01.10.2018 lisandub kabosantiniib teise raviritta alternatiivina aksitiniibi ning nivolumabi kõrvale.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Valdaval enamikul patsientidel progresseerub metastaatiline haigus mingil raviperioodil, osa patsiente ei talu olemasolevaid ravimeid, seetõttu on olemas vajadus täiendavateks ravivõimalusteks.

Patsientide arvuks prognoositakse järgneval neljal aastal 25-33 patsienti aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

III ravireas on alternatiiviks parim toetav ravi, everoliimus ja kabosantiniib Eestis sellel näidustusel ega III ravireas rahastatud ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Nivolumabi efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud III faasi avatud uuringus CheckMate 025 (Escudier, *et al.* 2017) 821-l heledarakulise kaugele arenenud neerurakk-kartsinoomi korral. 72% patsientidest oli saanud ühe eelneva ravirea. 59% patsientidest oli saanud eelnevalt sunitiniibi, 30% pasopaniibi ja 12% aksitiniibi. Võrdlusgrupp sai ravi everoliimusega.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, teisene tulemusnäitaja progressioonivaba perioodi mediaan. Ravi kestuse mediaan oli 5,5 kuud nivolumabiga ja 3,7 kuud everoliimusega ravitud patsientidel. Pärast haiguse progresseerumist jätkas ravi nivolumabiga 44% patsientidest. Elulemus oli 25,0 kuud nivolumabi rühmas ja 19,6 kuud everoliimuse rühmas (HR 0,73; 98,5% UV 0,57 kuni 0,93; p=0.002). Progressioonivaba perioodi mediaan oli 4,6 kuud nivolumabi rühmas ja 4,4 kuud everoliimuse rühmas (HR 0.88; 95% UV 0,75 kuni 1,03; p=0.11), erinevus ei ole kliiniliselt ega statistiliselt oluline. Uuringus ei esinenud statistiliselt olulist erinevust elulemuses patsientide alagrupis, kes olid eelnevalt saanud ravi kahe või rohkema angiogeneesi inhibiitoriga (N=230; HR 0,89; 95% UV 0,61 kuni 1,29). Uuringu uuendatud alagruppide analüüs aga näitas, et 2 eelnevat ravirida saanud patsientidel oli erinevus nivolumabi kasuks (N=189; HR 0,65 95% UV 0,43 kuni 0,99).

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines 79%-l patsientidest nivolumabi grupis ja 88%-l everoliimuse grupis. Tõsiseid, 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines 19%-l nivolumabi saanud patsientidest ja 37% everoliimust saanud patsientidest. Kõige sagedasem kõrvaltoime nivolumabiga oli nõrkus (2%) ja kõige sagedasem everoliimusega oli aneemia (8%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloahoidja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnatakse nivolumabi kulutõhusust 10 aasta perspektiivis kasutatuna III ravireas võrreldes parima toetava raviga. Võrdlus põhineb uuringul CheckMate 025, milles nivolumabi ravitoimet võrreldi everoliimusega. Võimaldamaks laiendada võrdlust ka teistele sekkumistele, viidi läbi kaudne võrdlus võrgustikmetaanalüüsi abil. Analüüsi tulemusel leiti, et nivolumabiga võidetakse ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ja ICER/QALY väärtus on ... eurot. Võrdlus põhineb uuringul CheckMate 025, milles nivolumabi ravitoimet võrreldi everoliimusega.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Ravimi hüvitamine III ravireas võib kaasa tuua lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 20 patsiendi korral kuni ... eurot, olenevalt ravi kestusest.

Diskussioon

Komisjon pöördus Tartu Ülikooli hematoloogia-onkoloogia kliiniku juhataja, onkoloog Peeter Padriku poole, kaasamaks haiglaravimite komisjoni koosolekule erialaekspert.

Dr Padrik selgitas, et kuni selle aastani oli Eestis maailmamõistes neeruvähi ravimite kättesaadavus mitmete teiste paikmetega võrreldes heal tasemel. Sel aastal on avaldatud mitmeid teadusuuringuid ja kliinilisi andmeid, mille valguses on toimunud ravijuhendites raviridades olulisi liikumisi – nivolumabi kombinatsioon ipilimumabiga on liikunud I raviritta, samuti on sinna liikunud kabosantiniib ning käimas on uuringud kasutamaks nivolumabi monoterapiana I ravireas. Tulles tagasi antud taotluse juurde, on 2018. aastast nivolumab kättesaadav II ravireas koos klausliga, et nivolumabile ei või eelneda ega järgneda ravi aksitiniibiga. Kuna need on niivõrd erineva toimemehhanismiga ravimid, siis raviefekt sõltub kasvaja bioloogiast ja patsiendi iseärasustest, ligikaudu 30% saab kasu nivolumabist, teine samapalju aksitiniibist. Ravimite omavaheline võrdlusuuring puudub, everoliimus on sel näidustusel Eestis rahastamata. Taotluse eesmärk on nivolumab teha kättesaadavaks 3. ravireas.

Arutleti ravimi efektiivsusandmete üle. Komisjon palus onkoloogil selgitada, kas võrdlusuuring everoliimusega annab usaldusväärset infot 3. ravirea kohta ning kas see on efekt, mida võiksite tegelikkuses saada kasutades nivolumabi pärast aksitiniibi. Dr Padrik juhib tähelepanu taotluses välja toodud alagruppide analüüsile, mis näitas, et nendel haigetel, kes olid eelnevalt 2 ravirida saanud, oli statistiliselt tõepärane erinevus nivolumabi kasuks ehkki haigete grupp muutus väiksemaks, elulemuse HR oli 0,65 ja usaldusvahemik 0,43 kuni 0,99 nivolumabi kasuks. Ta selgitas, et väga tihti ei teata, milline on kõige õigem raviridade järjestus, nii palju kliinilisi uuringuid ei ole võimalik teha, et kõik järjestused läbi uurida. Seega puuduvad täpsed andmed, aga pole põhjust eeldada, et nivolumab 3. ravireas toimiks oluliselt halvemini kui 2. ravireas. Meditsiinilises hinnangus on kirjeldatud uuringut RECORD-1, kus eelnevalt ravitud neeruvähiga patsientidel võrreldi everoliimust parima toetava raviga. Progressioonivaba perioodi mediaan oli 4,9 kuud everoliimuse rühmas ja 1,9 kuud platseebo rühmas (HR 0,33; 95% UV 0,25 kuni 0,43). Elulemuses erinevust ei olnud: mediaan oli 14,8 kuud everoliimuse rühmas ja 14,4 kuud parima toetava ravi rühmas (HR 0,87, 95% UV 0,65 kuni 1,15). Järeldati, et everoliimust võrdlusravimina võib käsitleda kui platseebot, millega on uuringus CheckMate025 tõendatud nivolumabi elulemuskasu vähemalt 5,4 kuud. Ravimi ohutusandmete kohaselt põhjustas nivolumab vähem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid.

Kokkuvõtlikult tõdeti, et vajadus ravimi järele on olemas, sest täna puudub alternatiiv 3. ravireas. Ravim efektiivsusandmete põhjal pikendab see elu keskmiselt 5 kuud ning on võrdlemisi ohutu, kuigi kõrvaltoimete võrdlust everoliimusega ei saa otseselt üle kanda praegusele parimale toetavale ravile. Vaadates teiste riikide kulutõhususe hinnanguid, nõustub komisjon, et saadav kasu ... QALY on usaldusväärne tulemus. Võrreldes neeruvähi praeguseid ravivõimalusi teiste taotlustega nii haigla- kui soodusravimite kontekstis, peab komisjoni hinnangul ravimi kompenseerimiseks olema tema

kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta samas suurusjärgus teiste haiguste ja vähipaikmete raviks kasutatavate ravimitega.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, etulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta ei ületada 40 000 eurot.

2. PD-L1 INHIBIITORID

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „immuunravi (PD-L1-inhibiitorid) kaugale arenenud uroteliaalse kartsinoomi ravis“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mille raames soovitakse kasutama hakata kolme toimeainet – atesolizumab, pembrolizumab, nivolumab – patsientidel, kes on saanud eelnevat platiinipreparaati sisaldavat kemoterapiat (II ravirida) või kellele ravi tsisplatiiniga on sobimatu (I ravirida, v.a. nivolumab).

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on tsisplatiin-sobilikele patsientidele kättesaadav ravimiteenus 351R „Kusepõie ja kuseteede kasvavate kemoterapiakuur“, mille raames on võimalik kasutada ravijuhendites esmavalikuna nimetatud raviskeeme gemtsitabiin + tsisplatiin ja tsisplatiin + doksorubitsiin + vinblastiin + metotreksaat. Teenus 351R ei sisalda II ravireas ning tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutatavaid keemiaravimeid.

Taotlejalt ja meditsiiniliselt eksperdilt saadud informatsiooni kohaselt kasutatakse Eestis II ravireas taksaanipõhist keemiaravi, enamasti dotsetakseeli. Meditsiinilise eksperdi informatsiooni alusel on I raviliinis tsisplatiin-sobimatutel patsientidel kasutusel keemiaravi karboplatiini + gemtsitabiiniga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Uroteliaalne kartsinoom on kõige sagedamini esinev kuse-elundkonna kasvaja, 90-97% lokaliseerub põies, 8% neeruvaagnas. Esinemissagedus maailmas on kasvava trendiga, hetkel 3% kõikidest vähkidest. Taotluse andmetel on IV staadiumi uroteliaalse kartsinoomi 5-aasta elulemus 5% ja see pole viimase 20 aastaga muutunud. Diagnoosimise hetkel on 10% patsientidest kauglearenenud haigusega ja nende elulemuse mediaan esmase platiinipõhise keemiaraviga on 9-15 kuud – tsisplatiin-sobilike patsientide korral on see 10 kuud ja keemiaravile sobimatute korral jääb elulemuse mediaan alla 10 kuu. Pooled haigetest ei talu platiini preparaati ja neil puudub tänaseni efektiivne ja ohutu standardravi. Enamustel kauglearenenud haigusega patsientidest tekib esmase keemiaravi ajal haiguse progressioon. Nende patsientide elulemus on olemasoleva teise rea ravivõimalustega 7-9 kuud.

Taotleja prognoosib ravi vajavate patsientide arvaks I ja II ravireas kokku kuni 40 patsienti aastas (vastavalt raviridades 17 ja 23 patsienti).

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

I ravireas gemtsitabiin + karboplatiin (tsisplatiin-sobimatusel), II ravireas tsisplatiinravi (dotsetakseel)

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Atesolizumabi kohta on avaldatud kahe kliinilise uuringu andmed. Võrdlusrühmata II faasi uuring IMvigor-210, kus hinnati atesolizumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel ja III faasi randomiseeritud uuring IMvigor-211 hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust võrreldes kemoterapiaga lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud platiinipõhise kemoterapia ajal või järel.

Pembrolizumab ravi kohta on avaldatud kahe kliinilise uuringu andmed – randomiseeritud kontrollitud III faasi uuring Keynote-045, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomi raviks täiskasvanutele, kes on eelnevalt saanud plaatinat sisaldavat keemiaravi. Ühe uuringurühmaga II faasi uuring Keynote-052, kus hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust monoterapiana lokaalselt kaugelearenenud ja opereerimatu või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kellele ei sobinud tsisplatiini sisaldav keemiaravi. Käimas on III faasi uuring Keynote-361, kus hinnatakse pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kas monoterapiana või koos kemoterapiaga võrreldes ainult kemoterapiaga nii tsisplatiin-sobilikel kui ka -sobimatutel patsientidel.

Nivolumabi monoravi kohta on avaldatud kahe kliinilise uuringu andmed. CheckMate 275 oli ühe uuringurühmaga II faasi uuring, milles hinnati nivolumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud vaatamata eelnevale ravile vähemalt ühe plaatinapõhise kemoterapia kuuriga. I/II faasi avatud multikohortuuring CheckMate 032 hindas nivolumabi ja nivolumab + ipilimumabi efektiivsust ja ohutust lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga patsientidel, kelle haigus progresseerus pärast plaatinapõhist kemoterapiat.

Ravimitega läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi näidustusel on toodud tabelis 1.

Tabel 1. Atesolizumabi, pembrolizumabi ja nivolumabiga kaugelearenenud uroteliaalse kartsinoomi näidustusel läbi viidud kliiniliste uuringute tulemused.

Uuring	ATESOLIZUMAB		PEMBROLIZUMAB				NIVOLUMAB		
	Imvigor 210	Imvigor 211	KEYNOTE-045	KEYNOTE-052	CheckMate 275	CheckMate 032			
Uuringu faas	II	III	III	II	II	I/II			
Uuritav ravim	atesolizumab	atesolizumab	pembrolizumab	pembrolizumab	nivolumab	nivolumab			
Võrdlusravim	N/A	vinfluniin, paklitakseel või dotsetakseel	vinfluniin, paklitakseel või dotsetakseel	N/A	N/A	N/A			
Patsiendigrupp	kohort 1 - I ravirida (tsisplatiin-sobimatud); kohort 2 - II ravirida	II ravirida	II ravirida	I ravirida	II ravirida	II ravirida			
Tulemused ITT valimis (sulgudes muud valimid)									
	Atesolizumab (kohort 1)	Atesolizumab (kohort 2)	Atesolizumab	Keemiaravi	Pembrolizumab	Keemiaravi	Pembrolizumab	Nivolumab	Nivolumab
Objektiivse ravivastuse määr (RECIST v 1.1 järgi)	23%	15%	13,4% (IC2/3 23%)	13,4% (IC2/3 21,6%)	21,1%	11,4%	29%	20,0%	25,6%
Progressioonivaba periood, kuud	2,7	2,1	2,1 (IC2/3 2,4)	4,0 (IC2/3 4,2)	2,1	3,3	2,3	2,0	2,8
Elulemus, kuud	15,9	7,9	8,6 (IC2/3 11,1)	8 (IC2/3 10,6)	10,3 (PD-L1≥10% - 8)	7,4 (PD-L1≥10% - 5,2)	11,0	8,6	10,0

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

I ravireas (pembrolizumab, atesolizumab) ei ole võimalik kulutõhusust hinnata.

Pembrolizumabi müügiloahoidja esitas haigekassale kulukasulikkuse analüüsi, milles hinnati pembrolizumabi kulutõhusust II ravireas 15 aasta perspektiivis võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga. Mudelis kasutatud ravimite efektiivsus- ja ohutusandmed ning elukvaliteedi näitajad pärinevad uuringust KEYNOTE-045. Analüüsi tulemusena leiti, et pembrolizumabi kulutõhusus võrreldes paklitakseeli + dotsetakseeliga (ICER/QALY) on ... eurot/QALY, kliinilise kasu suuruseks on leitud keemiaraviga võrreldes 0,77 QALY.

Atesolizumabi müügiloahoidja esitas haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi atesolizumabi kasutamise kohta II ravireas võrreldes paklitakseeli ja dotsetakseeliga. Analüüsis on kasutatud võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arvu NICE'i kulutõhususe raportist (Δ QALY=0,4) ja atesolizumabi keskmist ravipikkust 12,3 kuud, mis on saadud uuringu IMvigor-211 uuringu tulemuste ekstrapoleerimisel. Analüüsi tulemusel on atesolizumabi kulutõhusus võrreldes nii dotsetakseeli kui paklitakseeliga ca ... eurot/QALY.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele 1.-4. aastal uroteliaalse kartsinoomi näidustusel ravimite atesolizumab, pembrolizumab ja nivolumab hüvitamisel on sõltuvalt valitud ravimist, ravinädalate ja patsientide arvust I ravireas ... eurot ja II ravireas ... eurot.

Diskussioon

Dr Padrik selgitas, et kolmel erineval tootjal on samasse gruppi kuuluv ravim ning uuringud on läbi viidud mõningate variatsioonidega. PD-L1 on biomarker, mida eeskätt kasutatakse kopsuvähis, kus ta on suurema kliinilise väärtusega, aga kuna erinevused tulevad välja ka ilma biomarkerit arvesse võtmata, on kõik ravimid registreeritud ka muudel, sh uroteliaalse kartsinoomi näidustusel. Omavahelised võrdlusuuringud puuduvad. Peamiselt on tegemist meil põievähiga, kus esimese rea keemiaravi gemtsitabiin + karboplatiin on optimaalse efektiga, ent järgmised raviread ei ole adekvaatsed. PD-L1 inhibiitorid on on üle pika aja lisandunud uus ravimklass, mis on näidanud ka elulemuse paranemist.

Komisjon tõdeb, et andmeid on vähe, kliinilist kasu on raske hinnata ja seetõttu usaldusväärset kulutõhusust arvutada. Puudub võrdlus ohutuse poolelt ja ei ole teada elukvaliteedi kasu. Dr Padrik nendib, et on patsiente, kes ei talu keemiaravi peamiselt nefrotoksilisuse tõttu ning võib juba olla tekkinud kasvaja tingitud neerupais, neerufunktsiooni kahjustus ning haiged ei pruugi keemiaravi taluda. Peamine sihtgrupp on II ravirida. Vaadates uuringute andmeid, on parim teadaolev elulemuskasu saavutatud pembrolizumabi grupis võrreldes keemiaraviga ning erinevus on 3-4 kuud.

Kokkuvõtlikult leiti, et vajadus ravimi järele on olemas, sest patsientidel, kes kemoterapiat ei talu, puuduvad alternatiivid. Efektiivsuse andmeid on vähe, elulemuskasu on tõendatud pembrolizumabil, mis pikendab elu 3 kuu võrra. Erinevate publikatsioonide andmetel loetakse kliiniliselt oluliseks efektiks muutust alates kahest kuust. Kõrvaltoimete osas paistab keemiaravi olevat toksilisem, ravi katkestajaid on umbes poole võrra rohkem. Vaadati teiste riikide kulutõhususe hinnanguid, et saada ülevaade ebakindlusest .../QALY näitaja ümber ning tõdeti, et ebakindlus on suur. Atesolizumabi ja nivolumabi osas on kõik liikmed ühel meelel, et kliiniline kasu on ebaselge suurusega, uuringud on meetodiliste puudustega, leitud kulutõhususe näitajad ebamõistlikud kõrged ning ravimite lisamist tervishoiuteenuste loetellu ei soovitata. Pembrolizumabil on ravimi efekt tõendatud, elulemuskasu on kliiniliselt olulisuse piiri peal, kulutõhusus on ebakindel ja ebasoodne, mida ümbritseb suur usaldusvahemik. Ravimi lisamist tervishoiuteenuste loetellu ei soovitata.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

3. FLOT RAVISKEEM

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue raviskeemi FLOT lisamist teenusesse „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“. FLOT raviskeem koosneb neljast toimeainest: fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin ja dotsetakseel ja on näidustatud IB-III staadiumi maovähi perioperatiivses ravis.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Teenus 323R „Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur“ sisaldav järgnevaid raviskeeme:

1. kapetsitabiini kombinatsioon tsisplatiini ja epirubitsiiniga (ECX): maovähi palliatiivne või neoadjuvantne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus dotsetakseelile;
2. 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga (FUP): maovähi palliatiivne ning neoadjuvantne ravi, kui haige talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus dotsetakseelile ja epirubitsiinile. Söögitoruvähi palliatiivne ravi, kui suukaudne ravi pole võimalik;
3. dotsetakseeli kombinatsioon tsisplatiiniga (DCF): mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ning neoadjuvantne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi;
4. oksaliplatiini kombinatsioon epirubitsiini ja kapetsitabiiniga (EOX): maovähi palliatiivne või neoadjuvantne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus dotsetakseelile ja tsisplatiinile;
5. trastuzumabravi: HER2 retseptor positiivselt kauglearenenud kasvaja haigetel;
6. karboplatiin kombinatsioonis paklitakseliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoru- või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotluse järgi on 50% maovähi esmasjuhtude korral tegemist varajase haigusega ning kirurgilise ravi kombineerimine keemiaraviga parandab neil patsientidel oluliselt ravivastust ja nii progressioonivaba perioodi pikkust kui ka elulemust.

Taotleja prognoosib perioperatiivset FLOT keemiaravi vajavate patsientide arvuks aastas 100 patsienti ning taotleja hinnangul püsib ravi vajavate haigete arv 4 aasta lõikes muutumatu või langeb veidi. Taotleja juhib tähelepanu, et uus skeem asendab suuresti senise.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

FLOT skeemi alternatiivideks saab teenuse 323R hulka kuuluvatest raviskeemidest pidada ECX (epirubitsiin + tsisplatiin + fluorouratsiil) ja EOX (epirubitsiin + oksaliplatiin + fluorouratsiil) kolmikravi skeeme, mis on sarnaselt FLOT skeemile sobilikud heas üldseisundis ja agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvatele patsientidele.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Mitmekeskuselises randomiseeritud II/III faasi uuringus FLOT4-AIO hinnati FLOT keemiaravi efektiivsust ja ohutust võrreldes standardse kolmik-keemiaraviga (epirubitsiin + tsisplatiin + fluorouratsiil/kapetsitabiin; edaspidi ECF/ECX). Uuringusse kaasati 716 patsienti, kes randomiseeriti saama kas 3 pre- ja 3 postoperatiivset 3-nädalast ECF/ECX ravikuuri (n = 360) või 4 pre- ja 4 postoperatiivset 2-nädalast FLOT ravikuuri (n = 356). Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Elulemuse mediaan FLOT keemiaraviga oli 50 kuud vs 35 kuud ECF/ECX keemiaraviga (HR 0,77; 95% UV 0,63 kuni 0,94; p=0,012). FLOT raviskeem pikendas ka progressioonivaba perioodi, progressioonivaba perioodi mediaan oli FLOT keemiaraviga 30 kuud vs 18 kuud ECF/ECX keemiaraviga (HR 0,75; 95% UV 0,62 kuni 0,91; p=0,004). Taotleja andmetel on uuringus saavutatud seni parim elulemus nimetatud haigusgrupi ravis. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on FLOT raviskeem võrreldes standardraviga oluliselt efektiivsem ja võrdselt ohutu.

3. ja 4. astme kõrvaltoimetest põhjustas ECF/ECX keemiaravi enam iiveldust ja oksendamist, FLOT keemiaravi aga rohkem neutropeeniat.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tuginedes uuringu FLOT4-AIO tulemustele on FLOT ravikuuri täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta (ICER/LYG) võrreldes ECX ravikuuriga 2098 eurot/LYG

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

100 patsiendi ravimine FLOT raviskeemiga toob tervishoiuteenuste eelarvele kaasa lisakulu ca 210 000 eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse ning efektiivsuse üle. Tegemist on varajase, potentsiaalselt kuraabelse maovähi ravimeetodiga, mis tehakse osaliselt enne operatsiooni ja osaliselt pärast. Dr Padrik lisas, et oksaliplatiin ja dotsetakseel on 2 aktiivset preparaati ja kirurgilise ravi kombineerimine keemiaraviga parandab uuringute andmetel oluliselt haiguse progressioonivaba perioodi pikkust ning elulemust ning uusi kõrvaltoimeid võrreldes olemasoleva raviga ei esinenud. FLOT raviskeemi lisamisega tervishoiuteenuste loetellu kaasajastaksime maovähi ravi Eestis, vastavalt rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhistele nii Ameerikas kui Euroopas.

Vaadati ravimi kulutõhususe andmeid ning tõdeti, et on teada kulutõhususe näitaja vaid võidetud eluaastate, aga mitte kvaliteetselt elatud eluaastate kohta. Siiski, kuna ICER/LYG on 2098 eurot ning ravim ei ole toksilisem alternatiivist, on väga ebatõenäoline, et ICER/QALY väärtus oleks suurem kui tavapäraselt aktsepteeritud. Lisakulu on prognoositavat patsientide arvu arvestades omavahel heas tasakaalus.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

4. NIVOLUMAB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimi nivolumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi raviks täiskasvanutel, haiguse progressioonil plaatinapõhise tsütostaatilise ravi ajal või 6 kuu jooksul peale plaatinapõhise keemiaravi lõppemist.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Pea- ja kaelapiirkonna kasvajate kemoterapiakuuri (kood 315R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) tsisplatiinravi rakendatuna koos radioterapiaga lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi ravis;
- 2) tsetuksimabravi rakendatuna koos radioterapiaga heas üldseisundis (ECOG 0-1) lokaalselt kaugelearenenud, retsidiveerunud ja/või metastaatilise lamerakulise pea- ja kaelapiirkonna vähi haigel, kellel on vastunäidustus tsisplatiinravi rakendamiseks;
- 3) dotsetakseeli, tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi heas üldseisundis (ECOG 0-1) alaneelu või kõri vähiga patsientidel induktsioonravina enne radio- või radiokemoterapiat, kellel alternatiivina

tuleks arvesse vaid totaalne larüingeektoomia;
4) tsisplatiini ja fluorouratsiili kombinatsioonravi ninaneelu vähi adjuvantravis pärast samaaegset radiokemoterapiat ja retsidiveeruva või metastaatilise pea- ja kaelapiirkonna vähi palliatiivses keemiaravis;

5) paklitakseel monoravi pea- ja kaelapiirkonna kasvajaga patsiendil, kes ei talu ravi platinapreparaatidega, ja patsiendil, kelle haigus on retsidiveerunud või metastaseerunud platinapreparaatidega ravi järel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pea- ja kaelapiirkonna pahaloolumulised kasvajad paiknevad suuõõnes, huulel, neelus (suu-, nina-, alaneel), kõris või ninakõrvalkoobastes, Eestis on aastas umbes 300 esmasjuhtu. Elulemus pea ja kaela kasvajate eri alatüüpidel on erinev, kuid üldjuhul on retsidiveerunud või koheselt metastaatilise haiguse elulemus kehv. Üldistatult ületab lokaalselt levinud haiguse 5 aasta elulemus 85% ning lokaalregionaalselt levinud haiguse korral 60%. Erinevate riikide elulemusandmetel on 5-aasta elulemus kauglevikuga haiguse korral 35%.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks aastas 15-20 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Monoterapia paklitakseeliga (teine ravivalik platinapreparaadi järel).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud avatud III faasi uuringus CheckMate 141 hinnati nivolumabi ohutust ja efektiivsust metastaatilise või retsidiveerunud pea- ja kaelapiirkonna lamerakulise vähi ravis. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli haigus taastekkinud või progresseerunud platinapreparaadil põhineva keemiaravi saamise ajal või 6 kuu jooksul pärast seda ning kellel oli ECOG sooritusvõime skoor 0 või 1. Võrdlusraviks oli keemiaravi (tsetuksimab või metotreksaat või dotsetakseel). Esmane tulemusnäitaja oli elulemus. Põhilised teised tulemusnäitajad olid uurija hinnatud progressioonivaba perioodi pikkus ja objektiivse ravivastuse määr.

Elulemuse mediaan nivolumabi grupis oli 7,72 kuud vs 5,06 kuud standardravi grupis, (HR 0,71; 95% UV 0,55 kuni 0,90; p=0,0048). Progressioonivaba perioodi mediaan oli nivolumabi grupis 2,04 kuud vs 2,33 kuud standardravi grupis, erinevus ei olnud statistiliselt oluline (haiguse progresseerumise või surma HR 0,87; 95% UV 0,69 kuni 1,11; p=0,2597). Objektiivse ravivastuse määr oli nivolumabi grupis 13,3% (95% UV 9,3 kuni 18,3) ja standardravi grupis 5,8% (95% UV 2,4 kuni 11,6).

Raviga seotud kõrvaltoimete määr oli nivolumabi ja standardravi grupis sarnane, kuid nivolumabi saanud patsientidel oli vähem 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid (13,1% vs 35,1% patsientidest); sagedased kõrvaltoimed olid väsimus, asteenia, aneemia, lisaks tuleb patsiente jälgida immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimete suhtes (pneumoniit, koliit, hepatiit, nefriit, endokrinopaatid).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloahoidja esindaja esitas haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles hinnati nivolumabi kuluefektiivsust võrreldes dotsetakseeliga ja analüüsi tulemusel leiti, et nivolumabiga võidetakse ... QALY ja ICER/QALY väärtus on ... eurot. Šotimaal (*Scottish Medicine Consortium*, SMC) esitatud analüüsis võideti nivolumabiga ... QALY, millest tulenevalt oleks ICER/QALY väärtus ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

20 patsiendi ravi aastas, sõltuvalt ravikuuride arvust, tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele kuni ... eurot aastas.

Diskussioon

Dr Padrik kirjeldas haiguse tausta, tänast ravi ja taotletava ravimi efektiivsust. Tegemist on pea- ja kaelapiirkonna kasvajatega, kõige sagedamini haigestuvad 60-aastaselt eluaastates alkoholi liigtarbivad ja suitsetavad mehed. Aga üha enam esineb haigust ka mittedsuitsetajate, mittealkohoolikute ning nooremate inimeste seas. Metastaseerunud haiguse korral ravivõimalused kiita ei ole, keemiaravi efekt on piiratud. Nii nagu paljude teiste paikmete puhul, on ka siin uue ravivõimalusena kättesaadav immuunravim nivolumab. Vaadates uuringut, siis keskmine elulemuse kasu suur ei ole (2,66 kuud) ning tõenäoliselt oleks patsiente, kes saaksid ravimist väga hea efekti ning teised, kellel ravi ei toimiks. Näiteks melanoomi korral mängib organismi immuunsus suurt rolli ning seal on näha väga häid ravitulemusi immuunravimitega, siin aga jääb efekt tagasihoidlikuks. Sarnase näite saab tuua kopsuvähist, kus biomarker PD-L1 ekspressiooni korral on immuunravimitega hea efekt. Ka siin võiks tekkida biomarker tuvastamiseks alagrupp, kes ravimist enim kasu saaks, aga surve biomarkerite kasutusele võtmiseks puudub. Kokkuvõttes on kliiniline kasu piiratud, aga paremate alternatiivide puudumisel arstina kindlasti seda ravi patsientidele soovitaks.

Komisjon tänas eksperti ning jätkas arutelu. Komisjon arutles ravimi vajaduse ning efektiivsusandmete ja võrdlusravi üle. Taotluse andmetel registreeritakse Eestis umbes 300 pea- ja kaelapiirkonna vähi esmasjuhtu aastas, mis on üsna suur number. Kasvaja asukoha tõttu märkavad inimesed seda varakult ning enamusel juhtudel on abi keemiaravist. Prognoositav nivolumabi vajavate patsientide arv on 20, ravialternatiiviks palliatiivne keemiaravi. Taotletava ravimi efekt elulemusele on väike, progressioonivaba perioodi mediaanis erinevust ei tõendatud, ent see on immuunravi korral üsna sage ning tuleneb ravi eripärast ja kasutatavatest RESICT kriteeriumidest. Uuringus oli keskmine vanus 60 aastat, ent onkoloogi selgituse kohaselt haigestuvad üha nooremad ning teoreetiliselt võiks efekt noorematel pisut parem olla. Raskeid kõrvaltoimeid esines vähem kui kemoterapiaga, oodatavalt esines immuunraviga seotud kõrvaltoimeid.

Arutleti majandusliku poole ja tekkiva lisakulu üle. Tootja esitatud kulutõhususe analüüsi kohaselt võidetakse nivolumabiga ... kvaliteedile kohandatud eluaastat, mis on optimistlikum kui SMC-le esitatud analüüsis võidetud ... QALY. Kulutõhusus on ebasoodne mõlemal juhul ning jääb selgusetuks, miks on Eestile esitatud analüüsis leitud kliinilise kasu väärtus ...% suurem. Lisakulu on 20 patsiendi korral märkimisväärne, arvestades ravimist saadavat tagasihoidlikku kliinilist kasu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimist saadav kasu on väike, kulutõhusus ebasoodne ja lisakulu märkimisväärne.

5. OKRELIZUMAB

Taotlus: Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb uue teenuse „Sclerosis multiplex’i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu, eesmärgiga võimaldada haiguse kulgu modifitseerivat ravi primaarselt progresseeruva sclerosis multiplex’iga patsientidele ning parandada ägenemistega kulgeva sclerosis multiplex’iga patsientide ravivõimalusi.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on sclerosis multiplexi raviks kättesaadavad järgmised teenused:

- 234R „Sclerosis multiplex’i baasravi tsütostaatikumidega, üks manustamiskord“
- 346R „Sclerosis multiplex’i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, 4-nädalane ravikuur“, mis võimaldab kasutada toimeaineid natalizumab ja fingolimood;

- 349R „Sclerosis multiplex’i ravi alemtuzumabiga, üks viaal (12 mg)“.
- Soodusravimitest on 100% soodusmääraga kompenseeritud beetainterferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid ja dimetüülfumaraat.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Sclerosis Multiplex’i (edaspidi SM) levimuseks Eestis hinnatakse umbes 100...110 juhtu 100 000 elaniku kohta, s.t. Eestis on hinnanguliselt umbes 1300...1500 SM-i diagnoosiga inimest. Primaarselt progresseeruv vorm esineb 10-15% kõigist sclerosis multiplexiga patsientidest, mille korral neuroloogiline leid süveneb pidevalt ilma ägenemiste esinemiseta.

Taotleja prognoosib igal aastal 10 lisanduvat patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Primaarselt progresseeruva vormi korral alternatiivne ravi puudub, ägenemistega kulgeva vormi korral on alternatiivsed ravimid kättesaadavad soodusravimite ja tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SMi patsientidel läbi viidud III faasi randomiseeritud uuringud OPERA I ja II võrdlesid okrelizumabi beeta-1a-interferooniga. Esmane tulemusnäitaja, aastas esinevate haiguse ägenemiste määr, oli okrelizumabi patsientide hulgas madalam kui beeta-1a-interferooni patsientide hulgas nii uuringu OPERA I (0,16 vs 0,29; $p < 0,001$) kui ka uuringu OPERA II (0,16 vs 0,29; $p < 0,001$) andmetel. Kahe uuringu koondanalüüs näitas, et patsientide hulk, kellel puue 12 nädala jooksul (9,1% vs 13,6%; $p < 0,001$) ja 24 nädala jooksul (6,9% vs 10,5%; $p < 0,001$) süvenes, oli madalam okrelizumabi grupis.

Kõrvaltoimetest esines raskeid infusiooniga seotud reaktsioone 2,5% ja eluohtlikke infusiooniga seotud reaktsioone 0,1% okrelizumabi patsientidest, tõsiseid infektsioone esines 1,3% okrelizumabiga vs 2,9% interferooniga ravitud patsientidest.

Primaarselt progresseeruva SMi patsientidel läbi viidud uuring ORATORIO võrdles okrelizumabi platseeboga, uuringusse olid kaasatud 18-55 aastased patsiendid, kelle puude skoor (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) jäi vahemikku 3.0 - 6.5 ning funktsionaalsete süsteemide skoor oli vähemalt 2.0. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel esines 12 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemine (defineeritud kui ravieelse EDSS skoori vähemalt 12 nädalat püsinud suurenemine $\geq 1,0$ punkti võrra patsientidel, kelle ravieelse skoor oli $\leq 5,5$, või $\geq 0,5$ punkti võrra, kui ravieelse skoor oli $> 5,5$).

Uuringu andmetel oli patsientide hulk, kellel puue 12 nädala jooksul (32,9% vs 39,3%; $p = 0,03$) ja 24 nädala jooksul (29,6% vs 35,7%; $p = 0,04$) süvenes, madalam okrelizumabi grupis. Ajaline 25 jala (7,62 meetrit) läbimise jõudlus halvenes 120 ravinädalaks 38,9% okrelizumabi grupis ja 55,1% platseebo grupis. Raskeid infusiooniga seotud reaktsioone esines 1,4% ravigrupi patsientidest, eluohtlikke ei esinenud. Tõsised infektsioonid 6,2% okrelizumab vs 6,7% platseeborühmas. Ligikaudu 1%-l okrelizumabiga ravitud patsientidest esines 3. astme lümfopeenia.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ägenemistega kulgeva SMi korral on okrelizumabi alternatiiviks teised bioloogilised toimeained: fingolimood, natalizumab ja alemtuzumab. Kuna alemtuzumabi annustamine on teistest toimeainetest väga erineva skeemiga (5 päeva esimesel aastal, 3 päeva teisel aastal ja vajadusel 3 päeva aastas järgmistel aastatel) siis võrdles haigekassa ravi maksumust ainult fingolimoodi ja natalizumabiga ja leidis, et okrelizumab on ...

Primaarselt progresseeruva SMi korral on okrelizumabi alternatiiviks parim toetav ravi ehk sümptomite nagu valu, spastilisus, väsimus, depressioon ja põiepidamatus leevendamine. Haigekassale pole teada, mitu eluaastat okrelizumabiga võrreldes parima toetava raviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eesti oludes arvutada.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Kui aastas lisandub 10 patsienti, siis esimesel aastal lisakulu ... eurot, neljandal aastal ... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse ning efektiivsuse üle. Primaarselt progresseeruva SMi (PPSM) vormi korral puuduvad täna alternatiivsed ravivalikud, meditsiinilise eksperdi hinnangus on välja toodud, et okrelizumab on esimene primaarselt progresseeruva SMi raviks registreeritud ravim (juhtudel, kui kliiniliselt primaarselt progresseeruva kulu juures esinevad MRT uuringul põletikulisele aktiivsusele iseloomulikud tunnused). Vajadus efektiivse ravi järele PPSMi korral on suur, sest püsiravi olemas ei ole. Komisjoni hinnangul on väga keeruline mõista, milline on taotletava ravimi kliiniline efekt. Uuringu ONTARIO andmetel on patsientide hulk, kellel puue 12 nädala jooksul (32,9% vs 39,3%; $p=0,03$) ja 24 nädala jooksul (29,6% vs 35,7%; $p=0,04$) süvenes, madalam okrelizumabi grupis, aga statistiline olulisus on piiripealne ja kliinilise kasu suurus ebaselge. Teine mõõdetud tulemusnäitaja, ajaline 25 jala (7,62 meetrit) läbimise jõudlus halvenes 120 ravinädalaks 38,9% okrelizumabi grupis ja 55,1% platseebo grupis, komisjon ei oska hinnata, kui suur on selle näitaja kliiniline tähendus patsiendi jaoks. Leiti, et nõu tuleks küsida erialaekspertidelt, kes selgitaksid ravimist saadava kliinilise kasu suurust ning oskaksid ehk täpsustada, kas on alarühmi, kes võiksid ravimist rohkem kasu saada, kuna kasu üldisel grupil on ebaselge ja statistiliselt piiripealselt oluline ($p=0,03$ ja $p=0,04$).

Ägenemisega kulgeva SMi osas nõustub komisjon, et ravim oleks üks alternatiivne võimalus täna kättesaadavate ravimite kõrval, samas hinnaklassis teenusega 346R ning toetab ravimi kompenseerimist ägenemistega kulgeva SMi vormi korral kuluminimeerimise alusel.

Primaarselt progresseeruva vormi korral ei ole võimalik kulutõhusust Eesti oludes arvutada, Austraalia (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*, PBAC) on leidnud okrelizumabi ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks võrreldes parima toetava raviga 105 000 kuni 200 000 dollarit. Kanada hinnangus (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*, CADTH) on kvaliteetse eluaasta maksumuseks leitud 588 143 dollarit.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Lükata otsustamine edasi primaarselt progresseeruva SMi vormi osas. Pidada nõu erialaekspertidega ravi vajaduse, efektiivsuse ning alarühmade osas ja arutada taotlust uuesti. Ägenemistega kulgeva vormi näidustusel lisada loetellu kuluminimeerimise alusel.

6. IDARUTSIZUMAB

Taotlus: Eesti Anestesioloogide Selts taotleb idarutsizumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu, ravim on näidustatud dabigatraanravi saavatele patsientidele, kellel on eluohtliku või ravile allumatu verejooksu või eluohtliku operatsiooni/protseduuri tõttu vajalik dabigatraani toime tühistamine.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

- 4093 „Inimese protrombiini kompleks“;
- 4091 „Rekombinantne aktiveeritud VII hüübimisfaktor“;
- 7746 „Pidev hemodialüüs või hemodiafiltratsioon (1 ööpäev)“

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotluse kohaselt otsese toimega suukaudsete antikoagulantide (OSAK) kasutamine insuldi, süsteemse emboolia, kopsuarteri trombemboolia, süvaveenide tromboosi ja venoosse trombemboolia preventsooniks järjest kasvab ning ületab vitamiin K antagonistide kasutajate arvu. Seoses sellega on tõusnud ka OSAK foonil tekkinud oluliste ja eluohtlike verejooksujuhtumite sagedus ja vajadus erakorralise operatsiooni või protseduuri tegemiseks haiglates. Ainukesena on OSAK-dest toimeainel dabigatraan (Pradaxa) olemas kiireks verejooksu peatamiseks toime blokeerija idarutsizumab (Praxbind). Kliinilise praktika andmetel on Eestis Praxbindi kasutatud 5 patsiendil 2017. aastal ja on vähe tõenäoline, et põhjendatud juhtude arv oluliselt ületab 10 juhtu järgmistel aastatel.

Kulutõhususe hinnangus on sedastatud, et 2017. a kasutas dabigatraani 5205 patsienti. RE-LY uuringu põhjal on eluohtliku verejooksu määr aastas keskmiselt 1,335% (110 ja 150 mg), aastane erakorraliste operatsioonide määr dabigatraani kasutavate patsientide hulgas on 1,5%. Kuna enamik patsiente kasutab dabigatraani annuses 110 või 150 mg, siis võib lihtsustatult öelda, et idarutsizumabi vajadus võib Eestis ühe aasta jooksul eluohtliku verejooksu tõttu olla 70 patsiendil ja erakorralise operatsiooni/protseduuri tõttu 78 patsiendil, kokku 148 patsiendil.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Taotleja on märkinud, et protrombiini kompleksi ja aktiveeritud VII hüübimisfaktori (rFVIIa) kasutamise kohta dabigatraani toime tühistamiseks puuduvad kliinilised uuringud ning püsiv veno-venoosne hemodiafiltratsioon on aeganõudev ja dialüüsikateetri asetamisega kaasneb kõrge veritsusrisk.

Meditiiniline eksperti toob hinnangus välja, et aktiveeritud protrombiin (aPCC) kui alternatiiv ei ole Eestis teenusena kättesaadav. Prospektiivne uuring 32-l verejooksu patsiendil hindas aPCC efekti heaks 64%-l ja keskmiseks 36%-l juhtudest. Uuring lõpetati ennetähtaegselt¹.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati avatud disainiga kontrollrühmata III faasi uuringus (RE-VERSE AD), kus eesmärgiks oli määrata, kas 5g idarutsizumabi intravenoosne manustamine on võimeline neutraliseerima dabigatraani hüübimisvastase toime patsientidel, kel on kontrollimatu verejooks (grupp A – 301 patsienti) või kes vajavad erakorralist operatsiooni/protseduuri (grupp B – 202 patsienti). Uuringus puudus kontrollrühm, kuna peeti ebaetiliseks piirata eluohtliku verejooksuga patsientide ligipääsu ainsale spetsiifilisele dabigatraani antidoodile. Samuti ei kaalutud võrdlust protrombiini kompleksi kontsentratsiooniga (PCC), kuna PCC efekti pole veel süstemaatiliselt hinnatud ja seda ei saa uuringu kavandi koostajate hinnangul pidada standardraviks. Esmane tulemusnäitaja oli dabigatraani hüübimisvastase toime maksimaalne protsentuaalne neutraliseerimine 4 tunni jooksul pärast idarutsizumabi manustamist.

Hüübimisvastase toime maksimaalse protsentuaalse neutraliseerimise mediaan oli 100% (95% UV 100 kuni 100). Toime kadumine oli kiire ega sõltunud vanusest, soost, neerufunktsioonist ega dabigatraani algkontsentratsioonist. Teiseste tulemusnäitajatena hinnati kliinilisi tulemusnäitajaid, sh hemostaasi taastamist. Gruppi A kuulunud 134 patsiendil, kel oli võimalik hinnata veritsuse peatumist, oli hemostaasi saavutamise mediaan pärast idarutsizumabi manustamist 2,5 tundi (95% UV 2,2 kuni 3,9). Gruppi B kuulunud 197 patsiendist, kel viidi läbi operatsioon/protseduur, hinnati hemostaasi normaalseks 93,4%-l.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28222322>

90 päeva peale idarutsizumabi kasutamist esines trombembooliat 6,3% patsientidest grupis A ja 7,4% grupis B. Suremus oli 18,8% grupis A ja 18,9% grupis B.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja hinnangul ei ole kulutõhususe uuringuid tehtud, kuna puudub tõenduspõhine võrdlusravim.

Tulenevalt otseste võrdlusuuringute puudumisest idarutsizumabi ja protrombiini kompleksi kontsentraadi (PCC) efektiivsuse kohta, viis haigekassa läbi kuluminimeerimise analüüsi otseste kulude kohta idarutsizumabi vs PCC kasutamisel, eeldades, et saadav kasu kummagi ravimeetodi kasutamisel on võrdne. Keskmise patsiendi ravi maksaks PCC-ga 2073 eurot (50 TÜ/kg kohta). Idarutsizumabi ühekordne annus maksab 2731,97 eurot, seega on lisakulu 659 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

10 patsiendi korral on lisakulu võrreldes PCC kasutamisega 6590 eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletav ravim on dabigatraani spetsiifiline antidoot, mis neutraliseerib dabigatraani toime. See aga ei tähenda, et verejooks peatuks, sest verejooksul on kindel põhjus, samuti ei ole välistatud ega uuringutega tõendatud, et idarutsizumabiga samaaegselt tuleb verejooksu peatamiseks kasutada teisigi ravimeid – värskeltkülmutatud plasmata, PCC-d jm kättesaadavat. Teisisõnu, ühe kasutamine ei välista teist, millega tuleb lisakulu hindamisel arvestada. Vajadus ravimi järele on olemas, sest otsese toimega suukaudsete antikoagulantide kasutus kasvab ja verejooksud erinevatel põhjustel ei ole harvad. Ravimi efektiivsust veritsuse peatumise osas ei tea, uuringutega on tõendatud et idarutsizumab neutraliseerib kiiresti dabigatraani toime, aga ei ole teada kas ja kui palju kiiremini või efektiivsemalt verejooks peatub. Ohutus on hea, sest antidoot on spetsiifiline ja ei ole trombogeneenne. Alternatiividega võrrelda on keeruline, uuringus puudus kontrollrühm ning ei ole teada, et idarutsizumabi kasutamine välistaks teiste ravimite samaaegse kasutamise.

Ravimi kulutõhusus on teadmata ning antidootide puhul seda ei olegi oodata. Lisakulu sõltub otseselt patsientide arvust ning komisjoni hinnangul võib prognoositav patsientide hulk olla oluliselt suurem kui 5 või 10. Teisalt sõltub patsientide arv ravimi kasutamise eesmärkidest, kas piirduakse vaid eluohtlike verejooksudega või hakatakse tegema ka nii-öelda poolplaanilisi operatsioone (valik teha operatsioon 3 päeva pärast või kohe antidoodi foonil). Teiste riikide kogemus on näidanud, et laialdaselt kasutatakse ravimit insuldi trombolüüsiks ehk patsiendil, kes on saanud dabigatraani foonil insuldi ja trombolüüs on vastunäidustatud, neutraliseeritakse dabigatraani toime idarutsizumabi abil ning saab teha trombolüüsi. Sarnased on infarkti patsiendid. Komisjoni hinnangul tuleb ravimi loetellu lisamisel kehtestada sarnased piirangud, mis on hetkel loetelus oleval teenusel, inimese protrombiini kompleks (teenus 4093), kus kasutus on piiratud hüübivuse kiireks taastamiseks erakorralise kirurgia või eluohtliku massiivse verejooksuga kulgeva seisundi korral või elupäästvate protseduuride teostamiseks. Prognoositav lisakulu 50 000 eurot.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et sätestatakse väljakirjutamise piirangud sarnaselt inimese protrombiini kompleksi piirangutele.

7. BENRALIZUMAB

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts taotleb teenuse 242R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“ raames kasutatavate bioloogiliste ravimite valiku laiendamist preparaadiga benralizumab. Lisaks soovitakse laiendada teenuse 242R kättesaadavust ka nendele raske eosinofiilse astmaga patsientidele, kelle perifeerses veres mõõdetud eosinofiilide tase on madalam kui 300 rakku/μl,

kuid kellel on sellegipoolest haigus kontrollimata – st. vaatamata pidevale kõrges annuses baasravile toimub astma ägenemine, mille raviks kasutatakse suukaudseid glükokortikosteroide ja lühitoimelisi β_2 -agoniste.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

- 242R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“;
- 345R „Bioloogiline ravi omalizumabiga astma korral, 1 mg“.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul võiks ravil benralizumabiga 2019. a olla 15 patsienti, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres >300 rakku/ μ l ja 5 patsienti, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku/ μ l; teisel aastal vastavalt 30 ja 10 patsienti ning kolmandal 50 ja 15 patsienti. Meditsiiniline ekspert on hinnanud prognoosi õigeks ja asjakohaseks.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Mepolizumab (s.c., eosinofiilide arv perifeerses veres ≥ 300 rakku/ μ l), reslizumab (i.v., eosinofiilide arv perifeerses veres ≥ 400 rakku/ μ l).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi kliinilise efektiivsuse ja ohutuse andmed tuginevad III faasi platseebokontrolliga 48 - 56 nädalastele uuringutele SIROCCO ja CALIMA. Uuringute esmane tulemusnäitaja, kliiniliselt oluliste astma ägenemiste aastane hulk patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide hulk oli ≥ 300 rakku/ μ l ja kes võtsid suures annuses inhaleeritavaid kortikosteroide ja pikatoimelisi beeta-agoniste, vähenes benralizumabi ametlikule näidustusele vastavas ravigrupis (Q8W) võrreldes platseeboga SIROCCO uuringus 51% (kordajate suhte 0,49 [95% UV 0,37 kuni 0,64]; $p < 0,0001$) ja CALIMA uuringus 28% (kordajate suhte 0,72 [95% UV 0,54 kuni 0,95], $p = 0,019$).

Benralizumabi ametlikule näidustusele vastava rühma kliiniliselt oluliste ägenemiste aastane hulk oli võrreldes platseebogrupiga 40% väiksem ka perifeerse vere eosinofiilide tasemega <300 rakku/ μ l patsientidel CALIMA uuringus (kordajate suhte 0,60 [95% UV 0,42 kuni 0,86]; $p = 0,0048$), SIROCCO uuringus ei olnud tulemus statistiliselt oluline (uuring ei olnud piisavalt võimas määratlemaks erinevust ravitulemustes).

Kliiniliste uuringute andmetel on benralizumabi näol tegemist astma ägenemisi vähendava, elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni parandava, sümptomaatikat (viled, kiuned, köha, hingamisraskused) ja suukaudsete glükokortikosteroidide kasutust vähendava ning vähe kõrvaltoimeid põhjustava raviga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Arvestades asjaolu, et raske astma raviks kasutatavaid bioloogilisi ravimeid võib pidada efektiivsuselt ja ohutusprofiililt sarnasteks, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine. Ühe patsiendi aastane ravi benralizumabiga maksab ... eurot, mis on teenuse 242R aastastest maksumust ... eurot soodsam kui teenuse kehtiv hind.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Sihtgrupi laiendamisega kaasneks lisakulu esimesel aastal ... eurot, neljandal aastal (15 patsienti) kuni ... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse üle. Taotlusel on kaks osa, esiteks soovitakse ravim lisada loetellu patsientidele, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel on ≥ 300 rakku/ μ l (sarnaselt juba kompenseeritud ravimiga mepolizumab). Teiseks soovitakse teha benralizumab kättesaadavaks raske eosinofiilse astmaga patsientidele, kelle perifeerses veres mõõdetud eosinofiilide tase on madalam kui 300 rakku/ μ l ja kõik teised 242R rakendustingimused on täidetud, ent sellegipoolest on haigus kontrollimata (astma ägeneb). Taotleja selgitab, et perifeerse vere eosinofiilide tase raske eosinofiilse astmaga patsientidel on vaid üheks näitajaks, mis ei pruugi olla otseses korrelatsioonis astma raskusega, olles individuaalne, st patsiendid perifeerse vere eosinofiilide tasemega alla 300 rakku/ μ l võivad omada halvemat astma kontrolli kui patsiendid eosinofiilide tasemega üle 300 rakku/ μ l. Samuti sõltub perifeerse vere eosinofiilide tase suurel määral kasutatavatest inhaleeritavatest (IKS) ja süsteemsetest (SKS) glükokortikosteroididest, st. IKS ja SKS kasutamine kõrgetes annustes võib viia perifeerse vere eosinofiilide taseme küll alla 300 rakku/ μ l, kuid endiselt võib ilmned rohkem kui 3 ägenemist intensiivse ravi foonil. Komisjon nõustub, et vajadus ravimi järele on olemas ja uuringu andmetel toimib ravim madalama eosinofiilide tasemega patsientidel, kelle haigus on kontrollimata.

Kuluminimeerimise analüüsi tulemusel aastase benralizumab raviga võrreldes mepolizumabiga lisakulu ei teki ning lisakulu tekkimine tuleb vältida ka järgnevatel aastatel juhul, kui alternatiivsete raviviiside hinnad muutuvad. Sihtgrupi laiendamist tekib lisakulu neljandaks aastaks, 15 patsiendi korral, ligi ... eurot. Arutleti, kas oleks võimalik tekkivat lisakulu neutraliseerida. Benralizumabi hind on veidi soodsam olemasolevatest ravimitest, kui sätestada sihtgrupi laiendamine olemasoleva teenuse raames, langeb vähesel määral ka kogu teenuse hind.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija