

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams*'i vahendusel

09.06.2021 nr 4

Algus kell 12.00, lõpp 15.15

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Agris Koppel (Sotsiaalministeerium)
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Eesti Hematoloogide Seltsi (EHS) esindaja
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed ja kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur - obinutuzumab lisamine tervishoiuteenuskoodi, taotlus nr 1449 (Lisa 1. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Diffuusse B-suurakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga, taotlus nr 1459 (Lisa 2. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga, taotlus nr 1458 (Lisa 3. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Asatsitidiin ägeda müeloidse leukeemia ravis juhtudel, kui intensiivne keemiaravi pole rakendatav, taotlus nr 1472 (Lisa 4. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, väljavõte 19.06.2019 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist);
5. Gemtuzumabosogamitsiini kasutamine 1 kuu kuni 18-aastaste laste ravirefraktaarse või retsidiiveerunud ägeda müeloidse leukeemia ravis, taotlus nr 1461 (Lisa 5. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Gemtuzumabosogamitsiini kombinatsioon ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuuriga, taotlus nr 1448 (Lisa 6. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 viaal, taotlus nr 1453 (Lisa 7. Taotlus, lisainfo, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. OBINUTUZUMAB

Taotlus: EHS taotleb CD20-vastase monokloonse antikeha obinutuzumabi lisamist ravimiteenusesse 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, et parandada esimeses ravireas follikulaarse lümfoomi diagnoosiga patsientide ravivõimalusi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mitte-Hodgkini lümfoomid (NHL, *Non-Hodgkin Lymphoma*) on väga heterogeenne grupp lümfisüsteemi pahaloomulisi kasvajaid, kuhu kuulub üle 60 erineva alatüübi. Kõige sagedamini esinevateks NHL-i alatüüpideks on difuusne B-suurrakklümfoom, follikulaarne lümfoom, marginaaltooni lümfoom, mantelrakklümfoom ja erinevad T-rakulised lümfoomid.

Follikulaarne lümfoom (FL) on B-lümfootsüütidest lähtuv indolentne lümfoom, mis võib tekkida mistahes eas, kuid keskmine iga diagnoosimisel on 60 aastat. FL moodustab kõikidest NHL-st 18,6%.

Taotleja on Euroopa üldstatistiliste andmete järgi hinnanud, et Eestis võiks olla ca 40 follikulaarse lümfoomi esmasjuhtu aastas. Taotleja prognoosib, et ravi obinutuzumabiga vajab 13 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastab haigekassa follikulaarse lümfoomi raviks teenust 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, mis sisaldab follikulaarse lümfoomi raviks järgnevaid raviskeeme:

- esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon;
- esimese valiku ravi: rituksimabi kombinatsioon CHOP või CVP-ga, säilitusravi rituksimabiga ja rituksimab kombinatsioon bendamustiiniga;
- teise valiku ravi: rituksimabi kombinatsioon bendamustiiniga ja rituksimabi kombinatsioon DHAP skeemiga;
- III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiiveerunud follikulaarse lümfoomi monoravi rituksimabiga.

Lisaks rahastab haigekassa follikulaarse lümfoomi raviks teenust 256R „Follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga, üks ravikuur“, mis on kättesaadav patsientidele, kes pole saavutanud ravivastust või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni kuue kuu jooksul pärast ravi lõppu. Rahastatud on nii induktsioonravi (6 korda) kui ka säilitusravi (maksimaalselt 12 korda).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliiniline uuring GALLIUM võrdles obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga eelnevalt ravimata indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga patsientidel (81% follikulaarse lümfoomiga).

Uuringus osales 1202 eelnevalt ravimata kaugelearenenud follikulaarse lümfoomiga patsienti (1-3a, 3b jäeti välja), kes randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kombinatsioonis kemoterapiaga (bendamustiin, CHOP või CVP) obinutuzumabi või rituksimabi. Ravi kestis 6 (bendamustiin) või 8 tsüklit (CHOP, CVP). Patsiendid, kes saavutasid täieliku või osalise ravivastuse, jätkasid vastavalt obinutuzumabi või rituksimabi monoterapiaga maksimaalselt 2 aastat (annustamine iga kahe kuu järel).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mis oli aeg randomiseerimisest kuni haiguse progressiooni, retsidiivi tekkeni või uuritava surmani mistahes põhjusel.

Tulemused:

Pärast keskmist jälgimisperioodi 34,5 kuud leiti, et

- obinutuzumabi grupis on võrreldes rituksimabi grupiga 34% madalam risk haiguse progressiooniks, retsidiiviks või patsiendi surmaks, 3-aasta PFS oli obinutuzumabi ja rituksimabi grupis vastavalt 80% vs 73,3%, HR=0,66; 95% UV (0,51-0,85); p= 0,001.

Sõltumatu komitee hinnatud PFS kinnitas saadud tulemusi – 3-aasta PFS oli obinutuzumabi ja rituksimabi grupis vastavalt 81,9% vs 77,9%, HR=0,71; 95% UV (0,54-0,93); p= 0,01;

- ka sündmustevaba periood, ravivastuse kestvus ning aeg järgmise lümfoomivastase ravini viitasid obinutuzumabi eelisele rituksimabi ees. Eelis püsis ka erinevate keemiaravikombinatsioonide võrdlemisel (statistiliselt oluline erinevus saadi siiski vaid bendamustiini rühmas);
- elulemus obinutuzumabi ja rituksimabi gruppide vahel ei erinenud – 3-aasta elulemus oli vastavalt 94% vs 92,1%, HR=0,75; 95% UV (0,49-1,17); p= 0,2;
- samuti puudus gruppide vahel erinevus üldises ravivastuses (täielik ja osaline remissioon);
- kõige sagedasemad 3-5 astme kõrvaltoimed olid infusioonireaktsioonid ja neutropeenia, mida esines obinutuzumabi rühmas rohkem.

2020. a avaldatud jätku-uuringu (jälgimisperiood 76,5 kuud) andmed kinnitavad esmase analüüsi tulemusi:

- 5-aasta PFS oli obinutuzumabi ja rituksimabi grupis vastavalt 70,5% vs 63,2%, HR=0,76, 95% UV (0,62-0,92); p=0,0043;
- 5-aasta elulemuses statistiliselt olulist erinevust kahe grupi vahel ei leitud – obinutuzumab vs rituksimab vastavalt 90,2% vs 89,4%, HR=0,87, 95% UV (0,62-1,22); p=0,41;
- ka kõrvaltoimete leid oli sama: 3-5 astme kõrvaltoimeid oli obinutuzumabi rühmas rohkem (79,3% vs 71,2%);
- obinutuzumabi rühmas on risk varajaseks haiguse progresseerumiseks (esimese 24 kuu jooksul) 46% väiksem kui rituksimabi rühmas, 95% UV (25,0-61,1%), p=0,0003. Haiguse varajast progressiooni seostatakse halvema progressioonijärgse elulemusega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb GALLIUM uuringu andmetel ja võrdleb obinutuzumabi ja keemiaravi kombinatsiooni, millele järgneb obinutuzumabi säilitusravi, rituksimabi ja keemiaravi kombinatsiooniga, millele järgneb rituksimabi säilitusravi.

Mudelis on kasutatud 40 aastast ajahorizonti ja kulude-tulude diskonteerimismäär on 5%. Kulud esitati haigekassa perspektiivist lähtuvalt, kuid annustamiskulusid ja kõrvaltoimete kulusid kulutõhususe leidmisel arvesse ei võetud.

Esitatud analüüsi baasstsenaariumi kohaselt võidetakse obinutuzumabi sisaldava raviga ... QALY ning ICERQALY saadi ... eurot.

Esmalt kaasajastas haigekassa mudelis toodud rituksimabi (i.v ja s.c) hinnad, mille tulemusel tõusis obinutuzumabi ICERQALY ... euron.

EHK tähelepanekud:

- ajahorisoni pikkus 40 aastat – haigekassa hinnangul pole 40-aastase ajahorisoni kasutamine asjakohane, sest pikaajalised andmed obinutuzumabi efektiivsuse kohta puuduvad;
- PFS väärtuste kasutamine mudelis – avatud uuringu disaini tõttu on haigekassa hinnangul mudelis korrektsem kasutada GALLIUM uuringu sõltumatu komitee hinnatud PFS väärtusi;
- PFS ekstrapoleerimine – mudelis on PFS modelleerimisel kasutatud eksponentsiaalset jaotust, kuid tehnilises raportis on välja toodud, et tulemuste modelleerimiseks võiks sobida ka Weibulli jaotus (konservatiivsem);

- efekti erinevuse kestvus – taotleja on oma mudelis eeldanud, et obinutuzumabi eelis rituksimabi ees püsib 9 aastani. Kuna nii pikaajalisi efektiivsusandmeid ei ole veel obinutuzumabi kohta avaldatud, siis leiab haigekassa, et asjakohasem on eeldada, et erinevus püsib 5 aastani, mille kohta on vastavad andmed ka avaldatud;
- patsientide vanus – taotleja on mudelisse märkinud patsientide keskmiseks vanuseks 57,9 eluaastat, samas GALLIUM uuringus oli patsientide mediaanvanus 59-60 aastat (ka Eestis 60 aastat);
- ravimite manustamiskulud ja kõrvaltoimete kulud – haigekassa hinnangul võiks ka neid kulusid obinutuzumabi kulutõhususe arvutamisel arvestada.

Eelnevalt kirjeldatud tähelepanekutele tuginedes viis haigekassa läbi stsenaariumanalüüsi, mille tulemused on järgmised:

	Stsenaarium	QALY	ICER QALY
1	Ajahorisont 15 aastat €
2	Ajahorisont 10 aastat €
3	PFS-INV -> PFS-IRC €
4	PFS eksponentsiaalne -> PFS Weibull €
5	Efekti erinevus 9 aastat->5 aastat €
6	Patsientide keskmine vanus 57,9 -> 60 aastat €
7	1+3+4+5+6 €
8	2+3+4+5+6 €

Arvestades, et obinutuzumabi kasutatakse follikulaarse lümfoomi ravis esimeses reas, pole tegemist elulõpu ravimiga ning haigekassa peab aktsepteeritavaks maksimaalseks kulutõhususe määraks 20 000 eurot/QALY.

Ravi obinutuzumabiga on ca ...% kallim, kui haigekassa poolt hetkel rahastatud alternatiivne ravi rituksimabiga

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi ravi obinutuzumabiga maksab maksimaalse annustamise korral ... eurot (6 tsüklit + säilitusravi ehk 20 infusiooni) või ... eurot (8 tsüklit + säilitusravi ehk 22 infusiooni), millele lisanduvad kemoteraapia kulud 1 059,48 eurot (bendamustiin), 300,72 eurot (CHOP) ja 291,12 eurot (CVP).

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
patsientide arv	13	26	39	39
obinutuzumab 1000mg	6	6	6	6
obinutuzumabi infusioonide arv aastas	78	156	234	234
kulu aastas obinutuzumabiga	... €	... €	... €	... €
rituksimab 675mg	5	5	5	5
rituksimabi infusioonide arv aastas	65	130	195	195
kulu aastas rituksimabiga	24 376,95 €	48 753,90 €	73 130,85 €	73 130,85 €
lisakulu aastas	... €	... €	... €	... €

Eeldades, et kõik raviga alustanud patsiendid saaksid ravi maksimaalses koguses, kaasneks uue teenusega kolmandaks aastaks haigekassale lisakulu ... eurot.

Nii taotleja kui ka meditsiinilise ekspert on oma arvamuses kirjeldanud, et umbes 10-15% esmaselt diagnoositud patsientidele rakendatakse nn „oota ja vaata“ taktikat ehk kelle raviga ei alustata kohe.

Kui eeldada väga konservatiivselt, et igal aastal alustab raviga 36 patsienti ehk 90% esmadiagnoositud follikulaarse lümfoomiga patsientidest, kaasneks kolmandal aastal lisakulu ... eurot.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Obinutuzumabi eelised rituksimabiga võrreldes väljenduvad pikemas PFS-is ja ravivastuse sügavuses. Kui ravivõimalused avarduvad, siis saame I reas kasutada obinutuzumabi ja progresseerudes rituksimabi või vastupidi. Kirjanduse andmetel on võimalik, et kui üks CD20 antikeha ei sobi, siis võib kasutada teist. Praktikas me näeme sellist olukorda üliharva ning sobimatus on enne ravi alustamist tuvastatav. Mida kaugemale jääb II liini ravi, seda suurem on tõenäosus, et patsient II raviliini ei vajagi.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Obinutuzumab lükkab võrreldes rituksimabiga haiguse progressiooni edasi, kuid elulemuse pikendamist ei ole uuringutes näidatud. Samuti ei ole võimalik uuringute põhjal öelda, kumb järjestus on mõistlikum, kas alustada ravi obinutuzumabi või rituksimabiga. Eksperti sõnul väljendub selle ravimi kasu peamiselt PFS pikenedes. Komisjon nentis, et 3-aasta PFS määrade (80% vs 73,3%) erinevus on üsna tagasihoidlik.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Arvestades patsientide oodatavat elulemust, ei ole komisjoni hinnangul tegemist elulõpuraviga ning vastuvõetav kulutõhususe määr on maksimaalselt 20 000 eurot/QALY. Komisjon peab õigeks haigekassa poolt majandusanalüüsis muudetud sisendeid ning nentis, et ajahorisont mõjutab teistest sisenditest tulemust olulisemalt. Kuna tegemist oli avatud uuringuga, siis peab ka komisjon sõltumatu komitee tulemuste hinnangut adekvaatsemaks ning mõistlikuks tulemuste ekstrapoleerimist mitte pikemalt kui uuringu kestus. Kuigi tulemused lähevad ebakindlamaks, siis on komisjoni hinnangul aktsepteeritav maksimaalselt 15-aastase ajahorisondi kasutamine.

Kokkuvõttes ei pea komisjon ravimi hüvitamist põhjendatuks, sest elulemuse paremust ei ole näidatud ning kulutõhusus on väga ebasoodne (... eurot/QALY). Ühtlasi on ravim praegu II reas rituksimabi kasutamise järgselt kättesaadav.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest elulemuse paremust obinutuzumabiga ei ole näidatud ning ravimi kulutõhusus on ebasoodne.

2. TISAGEENLEKLEUTSEEL

Taotlus: EHS taotleb uue teenuse „Difuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mis sisaldaks retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi tisageenlekleutseeliga täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enam süsteemset raviliini (st alates kolmandast ravireast).

Teenuse on näidustatud retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kui esinevad kõik alljärgnevad tingimused:

- Patsiendi haigus on, kas:
 - 1) retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist (pärast kahte või enam süsteemset raviliini);
 - 2) haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile (pärast kahte või enam süsteemset raviliini);

- difuusse B-suurrakklümfoomi diagnoos on biopsiaga kinnitatud ja patsiendi ECOG 0-1 ja eeldatav elulemus >12 nädala;
- patsienti on eelnevalt ravitud vähemalt ühe CD20-vastase monoklonaalse antikehaga (v.a. juhul, kui CD20neg haigus on dokumenteeritud) ja antratsükliini sisaldava raviskeemiga (täisannuses);
- patsienti ei tohi olla eelnevalt saanud anti-CD19/antiCD3 ravi;
- teenust saab kasutada patsiendispetsiifilise lepingu alusel, üks kord patsiendi kohta ja seda saab osutada ainult kvalifitseeritud ravikeskuses (JACIE - *Joint Accreditation Committee* akrediteering) ja selle töötajad peavad olema läbinud vastava väljaõppe.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mitte-Hodgkini lümfoomid (*Non-Hodgkin Lymphoma*, NHL) on väga heterogeenne lümfisüsteemi pahaloomuliste kasvujate grupp (koosnedes enam kui 60 alatüübist). NHL esmasjuhte oli Eestis 2018. aastal vähiregistri andmeil 227. Sagedamini esinevaks alatüübiks on difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL), mis Eestis moodustab ca 60% NHL esmasjuhtudest. Tegemist on agressiivse lümfoomiga, mille ravita jätmine lõpeb kiiresti (aasta jooksul) surmaga.

Taotleja hinnangul on Eestis aastane prognoositav patsientide hulk 7.

Alternatiivne ravi:

Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“, mis sisaldab järgmisi raviskeeme:

- esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga,
- teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (RB);
- kolmanda valiku ravi: piksantroon

Sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102).

Muuhulgas on sotsiaalministeerium esitanud kooskõlastamiseks ravimiseaduse muutmise eelnõu, millega luuakse siseriiklik regulatsioon erandkorras uudse ravimi valmistamiseks ja kasutamiseks eriarsti individuaalse tellimuse alusel (nn haiglaerand), mis annaks võimaluse haiglatel ise uudseid ravimeid (ATMP-sid) toota.

Menetluses taotlused:

- (taotlus 1425) polatuzumabvedotiin kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (skeem: Pola-BR) kasutamiseks samale patsiendipopulatsioonile alatest II ravireast- ravimikomisjon ei soovitanud tulenevalt ebakindlatest efektiivsuse andmetest ning suurest lisakulust taotlust rahuldada (tuleks ära oodata käimasoleva uuringu lõplikud tulemused).
- (taotlus 1460) haploidense siirdamise läbiviimise võimaldamiseks patsientidele, kes vajavad allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist, kuid kellel ei leidu sobivat registridoonorit või haiguse kulu tõttu ei ole piisavalt aega registridoonori otsinguks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud avatud disainiga üherühmalise II-faasi kliinilise uuringu JULIET, kuhu skriiniti 238 r/r DLBCL täiskasvanud patsienti (ITT n=165) pärast 2 või enam raviliini (mediaanvanus 56), kes ei olnud tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, kellel oli see ebaõnnestunud või nad ei nõustunud siirdamisega, ja kelle eeldatav elulemus oli ≥ 12 nädala.

Infusioonini jõudis neist 111 patsienti (s.t. 67%, mediaanaeg infusioonini 54 päeva). Uuringust jäeti välja eelnevalt anti-CD19/anti-CD3 ravi saanud patsiendid.

Enne infusiooni teostati 92% patsientidele sildav keemiaravi. Tisageenlekleutseeli manustati üksikannusena iv infusiooni teel kvalifitseeritud ravikeskuses statsionaarselt või ambulatoorselt. Efektiivsusanalüüsi kaasati 93 patsienti, kes olid saanud infusiooni vähemalt 3-kuud enne vaheanalüüsi (jälgimisaja mediaan 14-kuud).

Tulemused:

- üldise ravivastuse (ORR) saavutas 14-kuise jälgimisaja jooksul 52% (95% UV: 41-62) ning täieliku ravivastuse (CR) 40%, vastavad näitajad olid 6. kuul 33% ja 29%. Ravivastuse kestuse mediaani (DOR) ei ole veel saavutatud;
- progressioonivaba perioodi mediaani ei ole saavutatud, täieliku ravivastuse saavutanutel on hinnanguline progressioonivaba määr 12. kuul 83%;
- elulemuse mediaan infusiooni saanud patsientidel leiti olevat 12 kuud (95% UV: 7 kuud-NR). Hinnanguline elulemuse määr 12. kuul: 49% kõikide patsientide hulgas ja 90% täieliku ravivastuse saanud patsientide hulgas;
- ITT analüüsis (kaasatud kõik 165 patsienti) oli elulemuse mediaan 8,3 kuud (95% UV: 5,8-11,7) ja hinnanguline elulemuse määr 12. kuul 40% (95% UV: 32-49);
- tsütokiinide vabanemise sündroom esines 58% patsientidest, seejuures 22%-l 3. või 4. astme oma.

2022. aastal on oodata r/r DLBCL tisageenlekleutseelvs standardravi III-faasi efektiivsusuuringu tulemusi.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja on esitanud haigekassale kulukasulikkuse analüüsi võrreldes ravimit r/r DBCL kohordis kaudse võrdluse abil päästekeemiaraviga (skeemid: (R)-Gem-OX; (R)-IVE, (R)-ESHAP ja (R)-DHAP).

Tegemist on kolmeosalise jaotatud elulemuse mudeliga. EHK-le esitatud baasstsenaariumi kohaselt (täishinnal, ajahorisont eluaegne 46a, diskonteerimismäär 1,5%) on ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY).

EHK tähelepanekud:

- vastavalt Balti riikide juhisele diskonteeritakse kulud ja tulud aastas 5% määraga;
- ei ole kohane kasutada eluaegset ajahorisonti, kuna efektiivsusandmed taotletavas populatsioonis on ebaküpsed ja ravi pikaajaline kasu on ebaselge. Kogu majandusanalüüs põhineb aga eeldusel, et tisageeni ravi on kuratiivne;
- kaudne võrdlus päästeraviga on mudelis tekitatud CORAL uuringu kahe pikendusuuringu kaudu, kuid viidatud uuringus kasutati keemiaraviskeeme ICE ja DHAP. CORAL uuringusse ei kaasatud üle 65-aastaseid patsiente, kuid DLBCL on olemuselt just vanemaealiste haigus.

Lisaks ei kaasatud JULIET uuringusse neid patsiente, kes olid r/r kohordis tüvirakkude siirdamiseks sobilikud. Seega ei kata analüüs taotletavat patsiendigruppi;

- päästekeemiaravina tuleks antud patsientide populatsioonis käsitleda keemiaraviskeeme Gem-OX ning GDP, sest taotleja kirjelduse kohaselt on viidatud skeemid Eestis nendel patsientidel kasutuses oma palliatiivse suunitluse tõttu;
- majandusanalüüsi tuleks kaasata ka sildava ravi kulud, kuna uuringu kohaselt vajavad 92% patsientidest sellist ravi;
- enne infusiooni tuleb teostada täiendavalt lümfotsüüte vähendav keemiaravi (fludarabiini ja tsüklofosfamiidi kombinatsiooniga või bendamustiiniga) – EHK muutis skeemide hinnad korrektseks;
- mudel põhineb eeldusel, et teatud osa patsiente (6,31%) infusiooniks ei hospitaliseerita. On põhjendatud arvata, et Eestis hospitaliseeritakse infusiooni teostamiseks kõik patsiendid. Taotleja selgitab, et haiglaravipäevade arv Eestis oleks ~40 päeva (analüüsis kasutatud 26,46 päeva) millele lisandub intensiivravipäevade arv (JULIET uuringu järgi 9);
- mudelisse on kaasatud tsütokiini vabanemise sündroomi kuludena üksnes intensiivravipäeva kulud, kuid välja on jäetud totalsilizumabi kulud. Taotleja on selgitanud, et esialgu katab raviasutus totalsilizumabi kulu ise, kuid eeldab tulevikus selle kulu ülevõtmist läbi tervishoiuteenuste loetelu siiski haigekassalt, sellest tulenevalt tuleks ka totalsilizumabi kulu mudelisse kaasata;
- B-rakulise aplaasia ravi immunoglobuliiniga on tootja mudelis alahinnatud – kohaldatud 13% patsientidest, kuid uuringus rakendati 30%.

HK kordusanalüüsil vs CORAL uuring:

- 10a ajahorisondiga ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
- 5a ajahorisondiga ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
- 2a ajahorisondiga ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY) – sarnaselt Iirimaaga

Potentsiaalne lisakulu:

	Tisageenlekleutseel CAR-T	Päästekeemiaravi	
		GemOX	GDP
leukaferes (8105)	665,36	-	-
rakkude käitlemine ja säilitamine (8103)	2425,57	-	-
sildav ravi pärast afereesi (308R)*, €	1678,70	-	-
lümfotsüüte vähendav keemiaravi (FC või B) enne infusiooni**, €	154,056 või 176,58	-	-
külmutatud rakkude sulatamine (8101)	147,77	-	-
kulu ravimile, €	173,45	-	-
	...	35	72
	(ühikordne infusioon)	107-642 (1-6 tsüklit)	
tsütokiinide vabanemise sündroomi (ravi totalsilizumabiga+intensiivravipäevad)	...	-	
B-rakulise aplaasia ravi (IVIG)	...****	-	
~ haiglaravipäevade arv kokku	40	12,5***	
~ kulu haiglaravipäevadele (v.a. intensiiv)	5026	1570	
kulu kokku	...	2212	
LISAKULU 1 pt kohta (€)	...		
LISAKULU taotleja pt arvuga (7)	... mlj		
LISAKULU HK pt arvuga (24)	... mlj		

* arsti valitav keemiaskeem (JULIET uuringus teostati pärast afereesi 92% patsientidest), taotleja sõnul kuni kaks tsüklit

** fludarabiin koos tsüklofosfamiidiga (FC) või bendamustiin (B) (JULIET uuringus teostati 93% patsientidest)

*** MLH mudeli kohaselt **** mediaanraviaeg 11,4 kuud

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Praegu alustame esmaliinis keemiaraviga ning nende patsientide puhul, kes progresseeruvad ning on heas üldseisundis, liigume edasi intensiivsele kemoterapiale koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega. Patsientidele, kes selle järgselt ei tervistu ning kellel tekib haiguse progressioon või teine retsidiiv, meil kuratiivset ravi praegu pakkuda ei ole. Seda võimalust saaks pakkuda CAR-T ravi. Hematoloogid peavad kuratiivseks ravi, mille puhul on olemas šanss (üle 10%), et patsient tervistub ehk saavutab vähemalt 5-aastase progressioonivaba elulemuse. Täielik ravivastus on eeldus tervistumiseks. Ükskõik millist alternatiivi me praegu kolmandas raviliinis kasutame, täieliku ravivastuse saavutavad 0% patsientidest. Nendel patsientidel progressioonivaba elulemus praktiliselt puudub. Me ei saa ühegi keemiaraviga haigust selliselt kontrolli alla, et progressiooni ei toimuks, küsimus on progressiooni kiiruses. Laias plaanis on oodatav elulemus 3.-4. raviliinis kuni kuus kuud.

Praegu on CAR-T ravi praktika selline, et me kogume rakud kokku, need lennutatakse tsentraalsesse töötlemiskeskusesse. Tsentraalses keskusel lisatakse neile sobiv vektor, paljundatakse rakke ning saadetakse meile tagasi. Ehk et logistika on ebamugav ning ka rakkude säilitamiseks on see protseduur ebamugav. Logistika on muidugi ka üks osa selle protseduuri kulust. Tulevikus võiksime me olla võimelised produtseerima haiglatiivsetes rakkudes ise. Tulevikus peaks protseduur välja nägema selline, et need rakud kogutakse kokku, haiglas on olemas masin, kuhu lisatakse sobivad komplektid, see komplekt lisab sinna sobiva vektori ja paljundab need rakud ise üles. Hapoidlentseks siirdamiseks mõeldud masinal võiks teoreetiliselt olla võimekus olemas neid rakke koguda, modifitseerida ja paljundada. Kuna hinnatase võib olla kordades soodsam kui praegune tsentraalse logistikaga CAR-T rakkude tootmine, siis tõenäoliselt on see suund, kuhu Euroopa lähiajal liigub. Vastavalt seadusandlusele CAR-T raviks eraldi akrediteeringut olema ei pea. Peab olema vastav litsents ja labori ja käitlusnormidele ISO sertifikaadid.

Sildamise mõte on selles, et hoida haigus nii kaua stabiilsena, kui rakkude tootmine aega võtab. Kui haigus on väga aktiivselt progresseeruv, siis ei tee ka tisageenlekleutseel enam imet. Meil on üksikud patsiendid, keda oleme planeerinud allogeenseks siirdamiseks. Siis me oleme sildava keemiaravina kasutanud keemiaravi kombinatsioone kas gemtsitabiiniga või erinevate platinapreparaatidega. Tisageenlekleutseel on ülikallis ja nõuab hea prognoosiga patsienti, kes kõik võimalikud kõrvaltoimed ka üle elaks, seega sobivad ravile üksikud patsiendid. Mõni üksik patsient võib vajada siirdamist veel ka peale ravi tisageenlekleutseeliga, aga see ei ole standard. Tüsistuste profiil tisageenlekleutseeliga on sama, mis juba kasutusel oleval blinatumomabil.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Komisjon nentis, et tegemist ei ole tervistava raviga, elulemuse mediaan uuringus oli üks aasta. Sellise ravi maksumuse juures on vaja oluliselt kindlamaid ja sisukamaid (st võrdlevaid) andmeid ravimi efektiivsuse osas. Komisjon nentis, et vastavalt eksperdi selgitustele on kuratiivse ravi definitsioon hematoloogide jaoks väga lai. Kui muidu oleks taotletud sihtrühmal oodatav elulemus 6 kuud, siis tisageenlekleutseeli foonil on see 12 kuud. Kolmandikul patsientidel on võimalus kuratiivseks efektiks. Kuna järgmisel aastal on oodata III faasi uuringu

tulemusi, mis võrdlevad taotletud ravimit standardraviga, siis peab komisjon vajalikuks need tulemused ära oodata.

Ravimiameti esindaja sõnul ei oleks antud taotluse kontekstis nn haiglaerand kohaldatav. See saaks kõne alla tulla vaid siis, kui tootja ravimit Euroopas ei turusta ning lisaks on haiglaerandil 10 patsiendi piirang. Komisjon märkis, et lisaks on arstid taotlemas haploidentse siirdamise teenuse loetellu lisamist, mille abil saaks tulevikus ka CAR-T rakke toota.

Kokkuvõttes, kuna kulutõhusus on väga ebasoodne ja oodata on III faasi uuringu tulemusi, siis peab komisjon vajalikuks oodata ära poolelioleva uuringu tulemused, et teha kaalutletum otsus.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib oodata ära poolelioleva uuringu tulemused ning arutada seejärel tisageenlekleutseeli taotlust uuesti.

3. TISAGEENLEKLEUTSEEL

Taotlus: EHS taotleb uue tervishoiuteenuse „B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu refraktaarsele, siirdamisjärgselt retsidiiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia raviks lastele ja noortele täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (k.a.).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Keskmiselt esineb Eesti vähiregistri andmeil taotletavas vanusgrupis igal aastal ~9 ALL esmasjuhtu. Üldiselt on ALL hea prognoosiga haigus, tervistumine konventsionaalse raviga võimalik ~ 90% juhtudest. Kui aga haigus ei allu esmaliini ravile on prognoos halb ja tervistumine vähetõenäoline (edasise ravi eesmärgiks elu pikendamine).

Taotleja hinnangul esineb nende kohortide peale Eestis aastas üks patsient, kes taotletavat ravimit vajaks, arvestades, et viimase 10 aasta ALL esmasjuhtude arvu (~9,5 pt aastas) ning arvestades, et retsidiiv tekib kuni 15% (1 pt).

Alternatiivne ravi:

Taotleva patsiendipopulatsioonide raviks on Eestis kättesaadavad järgnevad ravivõimalused:

• Phpos r/r B-ALL patsientidele:

- erinevad keemiaravi skeemid - 306R;
- soodusravim imatiniib (TKI);
- sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102). Selle *bridge`*inguks kättesaadav 2 tsüklit inotuzumabi - 280R.

• Phneg r/r B-ALL patsientidele:

- erinevad keemiaravi skeemid - 306R;
- sobivas seisundis patsientidele võimaldatakse tüvirakkude siirdamist (teenused 8101 ja 8102). Selle *bridge`*inguks kättesaadav:
 - 2 tsüklit blinatumomabi (ainult täiskasvanutele) - 395R
 - 2 tsüklit inotuzumabi - 280R.

Sotsiaalministeerium on esitanud kooskõlastamiseks Ravimiseaduse muutmise eelnõu, millega luuakse siseriiklik regulatsioon erandkorras uudse ravimi valmistamiseks ja kasutamiseks eriarsti individuaalse tellimuse alusel (nn haiglaerand), mis annaks edaspidi haiglatele teatud tingimustel ise uudseid ravimeid (ATMP-sid) toota.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ELIANA on käimasolev II-faasi võrdlusgrupita 25 keskuline avatud disainiga uuring, kuhu kaasati CD19+ lapsed ja noored (vanuses 3-21, mediaan 11), kellel esines refraktaarne või retsidiveerunud B-rakuline ALL (n=92). Uuringuravimit ordneeriti 75 patsiendile, infusiooni ei teostatud 17 patsiendile s.o. ca 19% (põhjused: n=7 lõpp-produktiga seotud probleemid, n=7 surm enne infusiooni ja n=3 kõrvaltoimed). Enne infusiooni teostati sildav ravi 87% patsientidest ja lümfotsüüte vähendav keemiaravi 96% patsientidest.

Tulemused:

Esimese vaheanalüüsi kohaselt (mediaan jälgimisaeg 13,1 kuud):

- elulemuse määr 12-kuul 76% (95% UV: 63%-86%) ja hinnanguline elulemuse mediaan 19,1 kuud;
- retsidiivivaba määr 59% (95% UV: 41%-73%) ning sündmusevaba määr 50% (95% UV: 35%-64%), mediaane ei ole saavutatud;
- täiendav tüvirakkude siirdamine teostati 11% patsientidest.

Teise vaheanalüüsi andmed (mediaan jälgimisaeg 24-kuud):

- retsidiivivaba elulemuse tõenäosus 18-kuul leiti olevat 66% (95% UV: 52%-77%);
- elulemuse tõenäosus 70% (95% UV: 58%-79%), mediaani ei ole saavutatud;
- tsütokiinide vabanemise sündroom tekkis 77% ja totsilizumabi sai 39%, kusjuures 48% vajab intensiivravi (mediaan ravipäevade arv 7).

ENSIGN on toetav I/II faasi võrdlusgrupita USA 13 keskuline uuring, kuhu kaasati kuni 25-aastased patsiendid (n=75, mediaanvanus 13) ning lõppanalüüsi hetkeks (mediaan jälgimisaeg 15,1 kuud) oli infusiooni saanud 64 patsienti. Kõikidest infundeeritud patsientidest 57 (89,1%) said sildavat ravi ning 94% leukotsüüte vähendavat ravi.

Tulemused:

- üldise ravivastuse määr ORR leiti infundeeritute (n=64) seas olevat 70,3% (95% UV: 52,9-82,4), kogupopulatsiooni (n=75) arvestades 60,0% (95% UV: 48,0-71,1);
- infusiooni saanud patsientide elulemuse mediaan oli 29,9 kuud (95% UV: 15,1-42,4), kõiki kaasatud patsiente arvestades 25,9 kuud (95% UV: 10,2-37,7);
- infundeeritute 14% (n=9) said täiendavalt tüvirakkude siirdamist;
- CRS tekkis 78,1%, ravi totsilizumabiga sai 12 patsienti (24%), kellest 6% manustati seda kolm doosi.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja on esitanud haigekassa perspektiivist kulukasulikkuse analüüsi (kolmeosaline jaotatud elulemuse mudel), mis võrdleb tisageenlekleutseeli kaudse võrdluse alusel blinatumomabiga ja päästekeemiaravi skeemiga FLA-IDA.

EHK-le esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 88 a, diskonteerimismäär 1,5%) on MLH leidnud täiendkulutõhususe (konfidentsiaalset hinnapakumust kohaldades):

• Tisageen vs päästekeemiaravi ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);

5a horisont ja 5% diskontomäär: ICERQALY ... eurot (... QALY).

• Tisageen vs blinatumomab ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);

5a horisont ja 5% diskontomäär: ICERQALY ... eurot (... QALY).

EHK tähelepanekud:

- analüüsis ei ole kohane kasutada eluaegset ajahorisonti (88a), kuna efektiivsusandmed taotletavas populatsioonis on ebaküpsed ja ravi pikaajaline kasu teadmata;
- analüüsi kaasatud uuringud (ELIANA, ENSIGN ja B2101J) ei ole omavahel sarnased, kuna B2101J patsiendid võisid saada kokku kuni 3 infusiooni tisageeni;
- majandusanalüüs põhineb eeldusel, et ravi tisageeniga on kuratiivne, kuid puuduvad tõendus põhised andmed, mis seda eeldust kinnitaks;
- taotletavat ravimit ei ole võrdluses teiste ravimitega uuritud, mistõttu on tisageeni tegelik kasu mistahes ravimiga võrdluses ebakindel;
- mudelis rakendatakse CTL019 kohordis infusioonini mittejäädunud patsientidele võrdlusravi kulusid/kasusid (blinatumomabi või keemiaravi), st need kaasatakse tisageeni kulukasulikkuse sisse;
- keemiakohordi (võrdlusravi, FLA-IDA) andmed on võetud uuringust von Stackelberg *et al* 2011. Tegelikuses ei ole teada, milliseid keemiaskeeme selle uuringu käigus patsientidele manustati, mistõttu ei ole teada, kas viidatud uuring on esinduslik;
- elukvaliteedi andmetena kasutatakse mudelis kirjandusest saadud väärtusi, mitte ELIANA uuringus kogutud andmeid (koguti ≥ 8 a patsientidelt);
- mudelisse ei ole kaasatud CRS ohjeks vajamineva totsilizumab kulusid;
- sildava keemiaravi kuluna on mudelis kasutatud 1233 eurot. Tulenevalt asjaolust, et pole teada milliseid keemiakuure täpsemalt sildavana kasutatakse (see on raviarsti valik), siis rakendas EHK mudelis kuluna 306R hinda (2 tsükli 8240,4 eurot).

EHK kordusanalüüsil (5% diskonteerimismäär + eelkirjeldatud muudatused, mis olid võimalikud):

• 10a ajahorisondiga ICERQALY

- vs keemiaravi ... eurot (võidetakse ... QALY);
- vs blinatumomab ... eurot (võidetakse ... QALY);


• 5a ajahorisondiga ICERQALY

- vs keemiaravi ... eurot (võidetakse ... QALY);
- vs blinatumomab ... eurot (võidetakse ... QALY);

• 2a ajahorisondiga ICERQALY

- vs keemiaravi ... eurot (võidetakse ... QALY);
- vs blinatumomab ... eurot (võidetakse ... QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

	Tisageenlekleutseel CAR-T 	esmaravile refraktaarne, kemorefraktaarne või allogeense siirdamisjärgse retsidiiviga		esmaravile refraktaarne, kemorefraktaarne või allogeense siirdamisjärgse retsidiiviga või ≥2. retsidiiviga
		Blinatumomab (PHneg ≥18a)	Inotuzumab	erinevad keemiaraviskeemid (nt FLA-IDA)
leukaferees (8105), €	665,36			
rakkude käitlemine/säilitamine (8103), €	2425,57			
sildav ravi (306R)*, €	9936,48			
lümfotsüüte vähendav keemiaravi (FC või CYE) enne infusiooni**, €	240,52			
külmutatud rakkude sulatamine (8101), €	173,45			
RAVIMI MAKSUMUS, €	1402,58-1683,096
	(ühekordne infusioon)	(T 2 tsükli)	(T 2 tsükli)	(L-T 1 tsükkel)
CRS ravi (totsiluzumab 2x+intensiivravi IIIA), €	*****	-	-	-
B-rakulise aplaasia ravi (IVIG), €	*****	-	-	-
~ haiglaravipäevade arv	40	11**	6**	28****
kulu haiglaravipäevadele, €	3422,5	1382,15	753,9	2556,1
KULU KOKKU, €	4 239
LISAKULU, taotleja prognoosist (1)	
LISAKULU HK pt arvuga (3)	

* arsti valitud keemiaskeem (kuni 2 tsükli)

** minimaalne (SPC kohaselt)

*** Gaynon 2006

****pt kaaluga 75kg

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Teise retsidiivi korral on neil patsientidel aastane elulemus null ja oodatav elulemus reeglina mõni kuu. Hiljuti rahastuse saanud blinatumomab ja inotuzumab on neid näitajaid oluliselt muutnud. Tulemused, mida pakub CAR-T, tunduvad olevat blinatumomabist ja inotuzumabist veelgi paremad, eriti mida nooremast patsiendist me räägime. Vanuse tõustes efektiivsus selgelt langeb, sest T-rakkude immuunogeensus elu jooksul modifitseerub. Käesoleva aasta lõpus (detsembris) on lootust saada täiendavaid andmeid käimaolevast II faasi uuringust. Klassikaliselt on sildava ravina kasutusel kombinatsioonid vanadest keemiaravimitest. B-rakulist aplaasiat me ei ravi, kui see tekib, siis tekib ja see läheb iseseisvalt üle. B-rakuline aplaasia võib tekkida kõikide B-raku vastaste antikehade puhul, ka obinotuzumabi ja rituksimabiga. Patsiendid vajavad reeglina asendusravi immuunoglobuliiniga. Seda me teeme üldjuhul kord kuus aasta või kahe aasta jooksul sõltuvalt patsiendist. Patsientide arv ei ole suurem kui 1, mitte kõikidel ei ole võimalik rakke selliselt koguda nagu geeniravaks vajalik.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Ravi efektiivsust/ohutust on uuritud võrdlusrühmata II faasi uuringus. Ka II faasi uuring veel käimasolev ehk lõplikud andmed pole veel avaldatud. Taotletud sihtrühmal on eelmisest aastast hüvitatud kaks uutset ravivõimalust (blinatumomab ja inotuzumab), mis on nende patsientide prognoosi oluliselt parandanud. Komisjon tõdes, et vajadus ravimi järele on selgelt olemas, aga kulutõhusus on väga ebasoodne ja ebakindel ning ravimi efektiivsusest on veel liiga vähe teada.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib oodata ära poolelioleva uuringu tulemused ning arutada seejärel tisageenlekleutseeli taotlust uuesti.

4. ASATSITIDIIN

Taotlus: EHS taotleb teenuse 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg“ kasutuse laiendamist ägeda müeloidse leukeemia raviks patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge müeloidne leukeemia (AML) on agressiivne pahaloomuline vereloome kasvaja, mille põhjuseks on ebaküpsete müeloblastide kontrollimatu ja suurenenud tootmine luuüdis ja/või mujal kudedes ning normaalsete vererakkude tootmise blokeerimine ning muutused perifeerses veres. Ravimata haigus progresseerub kiiresti ning lõpeb patsiendi surmaga. 5 aasta üldine elulemus >65-aastaste vanusegrupis on 5%. Patsientide keskmine elulemus on 2-8 kuud.

Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud aastas 10-15.

Alternatiivne ravi:

AML patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi pole rakendatav, on alternatiiviks madalas doosis tsütarabiin (teenuse 305R raames) ning parim toetav ravi - asendusülekanded verekomponentidega, antibakteriaalne, antifungaalne, antiviraalne ravi. Rahvusvaheliselt kasutatakse ka detsitabiini, kuid ravimi rahastamise osas ei ole Eestis langetatud positiivset otsust.

Teenuse 305R piirhinna arvestuses ei ole ühtegi ravikuuri, mis vastaks täpselt taotleja poolt kirjeldatule.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust on AML näidustusel hinnatud kahes rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud võrdlusrühmaga, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus:

Fenaux et al 2009: uuringusse kaasati 358 patsienti, lisaks AML (112 patsienti; blastide osakaaluga 21-30%) patsientidele veel 2. keskastme ja kõrge riskiga MDS vastavalt IPSS skoorile (täna EHK poolt rahastatud sihtgrupp) ning modifitseerunud krooniline müelomonotsütleukeemiaga (mCMML) patsiendid.

Tulemused:

Uuringus leiti, et asatsitidiini lisamisel parimale toetavale ravile võrreldes uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (parim toetav ravi (BSC); tsütarabiin väikeses annuses + BSC, või standardne sissejuhatav keemiaravi + BSC):

- võidetakse täiendavalt 9,4 elukuud (24,46 kuud vs 15,02 kuud; HR= 0,58; 95% UV: 0,43-0,77; p=0,0001).

Samuti uuringu jätkuanalüüsis (*Fenaux et al 2010*) AML sihtgrupis (n= 113) leiti asatsitidiiniga:

- 8,5-kuuline elulemuse kasu võrreldes tavaraviskeemiga (24,5 kuud vs 16,0 kuud; HR= 0,47; 95% UV: 0,28-0,79; p=0,005);
- elulemus oli statistiliselt oluliselt parem ka neil AML patsientidel, kellele ei olnud intensiivne keemiaravi näidustatud (24,5 kuud vs 16,4 kuud; HR=0,44 UV: 0,25-0,77; p=0,004).

Dombret et al 2015 (AZA-AML-001) uuringusse kaasati 488 ≥65-aastast patsienti, kellel oli äsja diagnoositud esmane või teisene AML, blaste luuüdis > 30% ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei

olnud näidustatud ning kes olid eelneva spetsiifilise ravita. Asatsitidiin + BSC võrreldi uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (BSC; tsütarabiin madalas annuses + BSC või intensiivne tavakeemiaravi tsütarabiini ja antratsükliiniga + BSC).

Tulemused:

- elulemuse mediaan asatsitidiiniga oli 10,4 kuud vs tavaraviskeemiga 6,5 kuud, erinevus 3,8 kuud ei olnud statistiliselt oluline (HR= 0,85; 95% UV: 0,69-1,03; p=0,1009)
- ühe aasta elulemuse määr oli vastavalt 46,5% vs 34,3%;
- asatsitidiiniga ravitud patsientide elulemus oli 2,1 - 4,8 kuud (statistiliselt mitteoluliselt) pikem võrreldes vastavalt BSC (5,8 kuud vs 3,7 kuud) või madalaannuseline tsütarabiin + BSC (11,2 kuud vs 6,4 kuud) ning sarnane võrreldes intensiivne keemiaravi + BSC;
- suure tsütogeneetilise riskiga patsientidel (samuti eelnevalt määratletud alarühm), kes said asatsitidiini võrreldes tavaraviskeemiga, oli elulemuse mediaan 3,2 kuu võrra statistiliselt oluliselt pikem (6,4 kuud vs 3,2 kuud; p= 0,0185);
- ravimi annuse vähendamist nõudvaid kõrvaltoimeid esines vastavalt 3,4%, 1,3%, ja 4,8% asatsitidiini, madalaannuseline tsütarabiin + BSC ja intensiivne keemiaravi + BSC grupis.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on haigekassale 2019. aastal esitanud Markovi mudelil põhineva analüüsi, milles võrreldakse asatsitidiini kulutõhusust võrreldes tavaraviskeemidega eluea horisondis (10 aastat). Ravimi efektiivsusandmed pärinevad peamiselt uuringust AZA-AML-001 (st. AML patsiendid, kelle blaste luuüdis > 30%). Mudelis on ravimi kulusid ja tulusid diskonteeritud 3,5% (mudelis ei olnud võimalik 5% valida, kuid diskonteerimise määr ei mõjutanud tulemusi oluliselt). Tegu on NICE-le hindamiseks koostatud mudeliga, milles ainsa kohandusena on ravimi hind asendatud Eestis kehtivaga.

Analüüsis leiti, et asatsitidiiniga võidetakse (arvestades võrreldes uurija poolt valitud raviskeemiga 0,278 eluaastat ja 0,186 QALY-t, ICERQALY=29 959 £ (34 808 €).

Alagrupis, kus asatsitidiini efektiivsust võrreldi patsientidega, kes said ravi madalas doosis tsütarabiiniga (st enim taotletava sihtgrupiga võrreldav sihtgrupp), võideti asatsitidiiniga 0,273 eluaastat ja 0,175 QALY-t. Kohandades asatsitidiini maksumuse antud alagrupis soodsaima geneerilise ravimi hinnatasemele, kujuneb kulutõhususeks ICERQALY = 37 775 £ (43 889 €). Tundlikkuse analüüsides jäi ravimi kulutõhusus alagrupianalüüsis vahemikku dominantne – 107 199 €.

Potentsiaalne lisakulu:

Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks see 15 patsiendi ravi rahastamisel lisakulu ravikindlustuse eelarvele 200 522 - 300 784 eurot.

Kui arvestada, et teenuse 361R laiendamisel väheneks teenuse 305R kasutus (kodeeritakse tsütarabiini kasutamisel), tähendaks see teisalt ka $15 \cdot 1429,57 \cdot 4,5 = 96\,495,98$ euro suurust kokkuhoidu, ehk lisakulu tekiks kokkuvõttes 104 026 - 204 288 eurot.

Teenuse 361R hinna kohandamisel soodsaima geneerilise ravimi hinnatasemele tähendaks 259 638 mg kasutamisel aastas (2020. a andmed) võrreldes 2021. aastal kehtiva hinnaga (1 mg 3,1913 eurot) kokkuhoidu 216 434 eurot. Seega kõiki neid aspekte koos hinnates on võimalik hüvitamise tingimusi laiendada ilma lisakuluta.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Asatsitidiini puudumine antud sihtrühmal piirab patsientide ravivõimalusi väga oluliselt, need patsiendid jäävad praegu ravita. Seetõttu peame seda taotlust kõige prioriteetsemaks.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et vajadus täiendada ravivõimaluse järele on antud sihtrühmas väga suur. Kliiniline kasu on küll ebakindel (ei saavutatud statistilist olulisust), kuid trend oli positiivses suunas. Kuna ravimi hind on nii generaliseerumise kui ka eeldatava ühishanke tõttu oluliselt langemas, siis on võimalus taotlus lahendada lisakuluta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning laiendada asatsitidiini hüvitamist ägeda müeloidse leukeemia raviks patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav.

5. GEMTUZUMABOSOGAMITSIIN

Taotlus: EHS taotleb uue ravimikomponendi (gemtuzumabosogamitsiin) lisamist 1-18-aastaste laste retsidiveerunud või ravirefraktaarse ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) raviskeemi suurendamiseks haiguse remissiooni saavutamise tõenäosust.

Gemtuzumabosogamitsiin on müügiloa alusel näidustatud kombinatsioonraviks koos daunorubitsiini ja tsütarabiiniga alates 15. eluaastast ning vanematele patsientidele, kellel on varem ravimata, de novo CD33-positiivne äge müeloidne leukeemia. Seega hetkel puudub Euroopas ravimil taotletud näidustus.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lapsea ägeda müeloidse leukeemia puhul on haigus tsütostaatilisele ravile refraktaarne 3-19% patsientidest ning haiguse retsidiiv tekib remissiooni saavutanud patsientidest 30-40%.

Taotleja prognoosib patsientide arvuks Eestis kuni 1 patsient aastas.

Alternatiivne ravi:

Hetkel on ÄML raviks lastel teenuse 305R (Ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuur) koosseisus ette nähtud:

Induktsioonravis skeemid:

- AIET (tsütarabiin, idarubitsiin, etoposiid, tioguaaniin);
- AM (tsütarabiin, mitoksantroon).

Konsolideerivas ravis skeemid:

- HA1M (tsütarabiin, mitoksantroon);
- HA2E (tsütarabiin, etoposiid);
- HA3 (tsütarabiin).

Samuti on teenuse koosseisus (eeskätt täiskasvanutele) FLAG (fludarabiin, tsütarabiin). Meditsiinilise tõhususe hinnang käsitleb alternatiivina taotletud raviskeemile ka amsakriinil ja klofarabiinil tuginevaid skeeme, kuid need toimeained otsustati 2011. aastal jätta teenuse koosseisu viimata ning selle asemel jagati vastav maht tsütarabiini ja fludarabiini sisaldavate raviskeemide vahel.

Taotleja soovib gemtuzumabosogamitsiin (GO) kasutusele võtta koos MACE raviskeemiga, mis sisaldab amsakriini.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on tõendus põhise hindamiseks esitanud tulemused vastaval kohordil (refraktaarne ja retsidiveerunud AML) retrospektiivsest uuringust, mis ei sisaldanud kontrollõlga ning seetõttu ei sisalda need efektiivsusandmeid võrdluses ühegi kasutatava alternatiivse ravilähenemisega.

Taotletava raviskeemi kohta on olemas ka III faasi uuring, mis on aga läbi viidud oluliselt erineval kohordil (eelnevalt ravimata haiged) ning pisut erineva raviskeemide valikuga (tsütarabiinil, etoposiidil ja daunomütsiinil baseeruvad raviskeemid ilma amsakriinita).

Uuringusse kaasati 1022 eelnevalt ravimata 0-29 aastast AML patsienti. Patsientide mediaanvanus oli 9,7 aastat. Patsiendid jaotati juhuslikult kas standardravi + GO uuringugruppi (n=511) või standardravi ilma GO lisamiseta gruppi (n=511). Patsientide jälgimise mediaanperiood oli 4,1 aastat (vahemik 0 – 7,1 aastat).

Tulemused:

- hinnatuna uuringusse kaasamise hetkest oli sündmustevaba periood (EFS) standardravi + GO ravi saanud patsientidel pikem võrreldes vaid standardravi saanud patsientidega (3 aasta EFS 53,1% +/- 4,4% vs 46,9% +/- 4,4%; P=0,04);
- OS osas olulist vahet ei olnud (3 aasta OS 69,4% vs 65,4%; P=0,39);
- remissiooni saavutamise tasemes vahet ei leitud (88% vs 85%; P=0,15), kuid *post hoc* analüüsil leiti, et relapsi tekkerisk oli oluliselt väiksem GO ravi saanud patsientidel (3 a jooksul 32,8 vs 41,3%; P=0,006);
- remissiooni järgselt ravi toksilisusest tingitud suurem oli GO grupis statistiliselt mitteoluliselt kõrgem (3 a jooksul 6,6% vs 4,1%; P=0,09);
- haigusevaba elulemus oli GO grupis parem võrreldes standardravi grupiga (3 a jooksul 60,6% vs 54,7%).

Tüvirakkude siirdamise kavatsuse osas patsiendid stratifitseeriti, aga siirdamisi tehti ikkagi lõpuks rohkem GO rühmas, mis võis kaasa tuua näiliselt paremaid tulemusi GO-ga. Vähem leiti doonoreid mitte-GO grupis. Seega ei toeta esitatud uuring otseselt GO-le taotletavat skeemi.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja esindaja ei ole esitanud haigekassale kulutõhususe analüüsi, viidates asjaolule, et ravimi müügilool pole veel vastavat näidustust.

Potentsiaalne lisakulu:

Patsientide hulgaks hindab taotleja igal aastal 0-1, mis taotletud annustamise juures teeb aastaseks GO-kuluks tõenäoliselt kuni ... €.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Patsiente ei ole palju, kes GO ravi vajaksid. Amsakriin on praegu kättesaadav haigla oma kuludega ja üksikutele juhtudel oleme seda kasutatud. GO kasutamine lastel on Euroopa ekspertkeskuste kogemuse põhine.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et vastava näidustuse olemasolu ei ole absoluutne eeltingimus soodustuse saamiseks. Ravimiametil on ootus, et konkreetne näidustus oleks ravimil olemas, aga siiski on erandeid tehtud, kui selleks on muud objektiivsed põhjused, miks antud näidustust ei ole. Hematoloogiliste näidustuste puhul tuleb arvestada, et need on sageli suhteliselt harva esinevad kasvajakasvaja ning uuringud tehakse esmalt täiskasvanutega. Samas ütlevad eksperdid, et kui neil on nt 13-aastane patsient, siis pole mingit põhjust jätta teda ravita, kui 18-aastastel on efektiivsus tõendatud. Komisjon tõdes, et kui näidustuse puudumine kõrvale jätta, siis ei ole ka eriti infot ravimi efektiivsusest taotletud sihtrühmal. Uuring on tehtud patsientidel I ravireas, kes ilmselt on natukene kergemad haiged. Hüvitamist taotletakse siiski retsidiveerunud haiguse korral. Uuringul on ka metodoloogilisi küsitavusi. Taotluse eesmärgina on toodud remissiooni tõenäosuse suurendamine, kuid kui uuringu tulemusi vaadata, siis remissiooni saavutamise tasemes vahet ei olnud. Uuringus tehti aktiivravi rühmas ka rohkem siirdamisi. See vähene efekt, mis relapsi tekkeriski vähenemises saavutati, võib olla hoopis suuremast siirdamise arvust tingitud. Vaid sündmustevaba periood on napilt statistiliselt oluliselt parem kui võrdlusrühmas. Arvestades põgusat infot ravimi efektiivsusest antud sihtrühmas ning majandusanalüüsi puudumist, ei pea komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks. Komisjon kaaluks ravimi hüvitamist taotletud sihtrühmal uuesti, kui esitatakse täiendavaid efektiivsusandmeid ning taotletud sihtrühma hõlmav majandusanalüüs.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel mitte rahuldada taotlust gemtuzumabosogamitsiini lisamiseks 1-18-aastaste laste retsidiveerunud või ravirefraktaarse ägeda müeloidse leukeemia raviskeemi.

6. GEMTUZUMABOSOGAMITSIIN

Taotlus: EHS taotleb uue ravimikomponendi (gemtuzumabosogamitsiini) lisamist juba olemasolevale ägeda müeloidse leukeemia (ÄML) kemoterapiakuuridele (teenus 305R) madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia patsientidele. Gemtuzumabosogamitsiini (GO) lisanduks esmaliini induktsioon- ja konsolideerimisfaasi ravile eesmärgiga vähendada retsidiivide tekke esinemissagedust ja pikendada elulemust.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2017 ELN ÄML geneetiline klassifikatsioon, mis baseerub kariotüübil ja mutatsioonianalüüsidel, jagab patsiendid kolme riskigrupi: madal, keskmine ja kõrge risk.

Madala riski grupp – haiguse retsidiivi tekke risk on madal, induktsioon – ja konsolideerivas ravis rakendatakse ainult kemoterapiat.

Proгноositav patsientide arv Eestis on 3 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Alternatiivina võib käsitleda täna kasutusel olevaid kemoterapiaskeeme ilma GO-ta:

- 1) raviskeemide 7+3 ja DA kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 2) tsütarabiini monoravi ning MEA raviskeemi kasutamine üle 60-aastaselt patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 3) raviskeemide HAM, modifitseeritud DA, HiDAC ning 5+2 kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse konsolideerimiseks;

- 4) raviskeemide FLAG ja FA-Ida kasutamine täiskasvanud patsiendil retsidiivse või refraktaarse haiguse raviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotletav raviskeem tugineb uuringule MRC AML 15, milles osales 1113 ägeda müeloidse leukeemia patsienti, kes randomiseeriti saama või mitte saama GO osana induktsioonravist. Nendest 948 ÄML patsienti jagati hiljem konsolideerivas ravis saama/mitte saama GO.

Tulemused:

Induktsioonravist:

- ei ilmnenud statistilist olulist erinevust üldises ravivastuses, refraktoorse haigestumuse määras ega 30 päeva suremuses;
- samuti ei esinenud erinevust relapsimääras, relapsivabas perioodis ega elulemuses;
- GO rühmas esines rohkem AST tõusu ning selles rühmas vajati ka rohkem trombotsüütide ülekannet pärast esimest ravitsükli;
- eeldefineeritud alarühmade analüüsis ilmnes oluline paranemine elulemuses madala riski patsientide rühmas (elulemus vastavalt 79% ja 51%; OR 0,32, 95% UV: 0,18-0,59).

Konsolideeriva ravi jaoks randomiseeriti kõik induktsioonravi läbinud ning ravi jätkavad patsiendid (n=948) uuesti. Nendest 420 olid saanud induktsioonraviga GO-d. Terve uuringupopulatsiooni tulemustes ei ilmnenud relapsimäärade ja elulemusnäitajate seost GO konsolideeriva raviga. Samuti ei sõltunud GO efekt konsolideerivas ravis sellest, kas patsient oli saanud GO-d induktsioonis või mitte.

III faasi uuringus ALFA-0701 randomiseeriti 271 de novo AML patsienti vanuses 50-70 eluaastat saama induktsioonis daunorubitsiini + tsütarabiini 3+7 skeemi alusel koos või ilma GO-ta, millele järgnes ravivastuse (remissiooni) korral 2 konsolideerivat tsükli daunorubitsiini ja tsütarabiiniga koos või ilma GO-ta.

Tulemused:

- täieliku ravivastuse osas olulist erinevust ei ilmnenud (70,4% GO-ga vs 69,9% GO-ta);
- elulemuse mediaan oli 27,5 kuud [95% UV: 21,4–45,6] GO õlas ja 21,8 kuud (95% UV: 15,5–27,4) kontrollõlas [HR, 0,81; 95% UV: 0,60–1,09; 2-poolne P=0,16];
- esmane tulemusnäitaja sündmustevaba periood (EFS) oli oluliselt erinev. GO õlas mediaan 17,3 kuud (95% UV: 13,4–30,0), kontrollõlas mediaan 9,5 kuud (95% UV: 8,1–12,0); HR: 0,56; 95% UV: 0,42–0,76; 2-poolne P=0,0002 log-rank testiga;
- uuring tõi välja, et alarühmade analüüsis oli GO mõju EFS-ile suurem madala ja keskmise riskiga patsientidel (mediaanid 22,5 kuud ja 11,6 kuud (HR 0,46 (95% UV: 0,31 kuni 0,68), p<0,0001) ning oli statistiliselt mitteoluline kõrge riskiga patsientidel. Alagruppide analüüsi polnud elulemuse kohta esitatud. Samuti ei näidatud tulemuste sõltuvust haiguse tsütogeneetikast.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid uuringust ALFA-0701. Ajahorisondiks on valitud baasstsenaariumis 40 aastat. Lisanduvaks kliiniliseks kasuks on leitud ... QALY-t ning lisakuluks ... € (... €/QALY). Analüüsi on haaratud kogu uuringupopulatsioon.

EHK:

Kitsendas populatsiooni vaid keskmise ja madala riskiga patsientide populatsioonile, lühendas ajahorisondi 15-aastani. Tulemuseks oli lisakulu ... € ja lisakasu ... QALY-t (... €/QALY).

Kui võtta aluseks 15-aastane konservatiivne kliiniline kasu (... QALY), arvestuslik lisakulu taotluses soovitud raviskeemiga (kokku kuni 3 GO ravitsükli; ... €) arvestamata seejuures eeldatavast relapside vähenemisest tulenevat rahalist säästu, kujuneks konservatiivseks kulutõhususe määraks ... €/QALY.

Kui tugineda uuringu MRC AML 15 järeldusele, et GO konsolideerivas ravis ei mängi kliiniliselt olulist rolli ning lubada GO ainult induktsioonravi koosseisu (ühe tsükliga), oleks lisakulu ... € (... €/QALY)

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib igaks aastaks umbes kolm patsienti, mis taotletud annustamise juures teeb aastaseks GO-kuluks ... €.

Diskussioon

Eksperti kommentaarid:

Gemtuzumabosogamitsiin oli kunagi kasutusel ägeda müeloidse leukeemia ravis. Uuringuid oli palju ja seda kasutati mitmete erinevate kombinatsioonidena. Kui tulid esimesed suured uuringud, siis ei suutnud GO näidata eelist. Mitmeks aastaks lükati see ravim kõrvale. Mingil hetkel hakkas UK tegema suurte uuringute alagruppide analüüsi ja avastati, et kõikidele see ravim ei sobigi, aga on üks alagrupp, kus GO väga hästi toimib. Nüüd on ravim tagasi pildis selles konkreetsetes alagrupis (madala ja keskmise riskiga patsiendid). Kõige efektiivsem on GO madala riskiga patsientidel. Prognoositud 3 patsienti aastas hõlmab ainult madala riskiga patsiente.

Sellist uuringut ei ole, milles oleks võrreldud induktsioonifaasi ja konsolidatsioonifaasi eraldi. Kuigi uuringus ei näidanud GO konsolideerivas ravis kliiniliselt olulist efekti, siis üheski soovitus ei ole seda välja toodud ei ole, et piisab ainult induktsioonifaasist.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Uuringu põhjal ei näi konsolidatsioonifaasil efekti olevat. Komisjoni nõustanud ekspert siiski ainult induktsioonraviga piirdumist ei toetanud, sest ravijuhendid sellist soovitus ei anna. Alagrupi analüüsis elulemuse kohta infot raporteeritud ei ole. Uuringus ALFA-0701 oli elulemus alarühmas näidatud, see pikenes ühe kuu võrra. Tavapärane elulemus nendel haigetel on paar aastat. Komisjon arutles, kas tegemist on elulõpuhaigusega või mitte. Komisjoni hinnangul on tegemist piiripealse olukorraga, mistõttu võib majandusanalüüsi tulemusi pidada vastuvõetavaks. Kulutõhusus oleks soodsam, kui kaasatud oleksid ainult madala riskiga patsiendid ning keskmise riskiga patsiendid oleksid välja jäetud.

Komisjon nentis, et haigus on raske, teatavat kasu GO taotletud sihtrühmas annab ning majandusanalüüsi tulemused on vastuvõetavad, seega toetab komisjon taotluse rahuldamist. Kuna induktsioonraviga piirdumist ravijuhendid ei soovita, siis esialgu peab komisjon põhjendatuks GO hüvitamist nii induktsioon- kui ka konsolidatsioonifaasis.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning teha gemtuzumabosogamitsiin kättesaadavaks madala riskiga ägeda müeloidse leukeemia patsientidele.

7. RAVULIZUMAB

Taotlus: EHS taotleb uue ravimikomponendi lisamist olemasolevasse ravimiteenusesse, mis võimaldaks kasutada bioloogilist ravi ravulizumabiga (Ultomiris) paroksüsmaalse öise ehk nokturnaalse hemoglobiinuuria (PNH) näidustusel. Taotluse eesmärgiks on asendada täiskasvanud PNH-ga patsientide ravis ekulizumab ravulizumabiga.

Meditiinilise tõenduspõhisuse hinnangu koostanud ekspert toob välja, et siiski peaks ka täiskasvanutele säilima võimalus kasutada ekulizumabi, et preparaati oleks võimalik taluvuse ja/või efektiivsuse probleemide korral asendada.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

PNH on harvikaigus, mille levimus on 12- 15,9:1 000 000. Peamiselt haigestuvad (nooremas) keskeas inimesed, veidi rohkem haigestuvad naised, harva võib haigus esineda teismeeas.

Taotleja sõnul on praegu Eestis teadaolevalt PNH diagnoosiga 9 isikut, kellest neli saavad ravi komplemendi inhibiitoriga (ekulizumabi või ravulizumabiga). Neljast patsiendist kaks saavad ravimuringu raames ravi ravulizumabiga. Ülejäänud viis patsienti on diagnoositud viimastel aastatel, neil on kliiniliselt mitteaktiivne haigus ja väike PNH kloon ning praegu ravi ei vaja. Taotleja prognoosib, et esimesel aastal vajab ravi ravulizumabiga 4 patsienti, teisel aastal 5 patsienti ning kolmandal ja neljandal aastal 6 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Enne komplemendi inhibiitorite kasutuselevõttu oli kasutusel sümptomaatiline ravi: aneemia raviks kasutati erütrotsüütide ülekandeid, trombofiilia korral antikoagulante ning vereloome puudulikkuse vähendamiseks immuunsupressiivset ravi ja rasketel juhtudel allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Alates 2019. aastast on Eesti kättesaadav ravi ekulizumabiga teenuse 396R „Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ekulizumabiga, üks viaal“ raames.

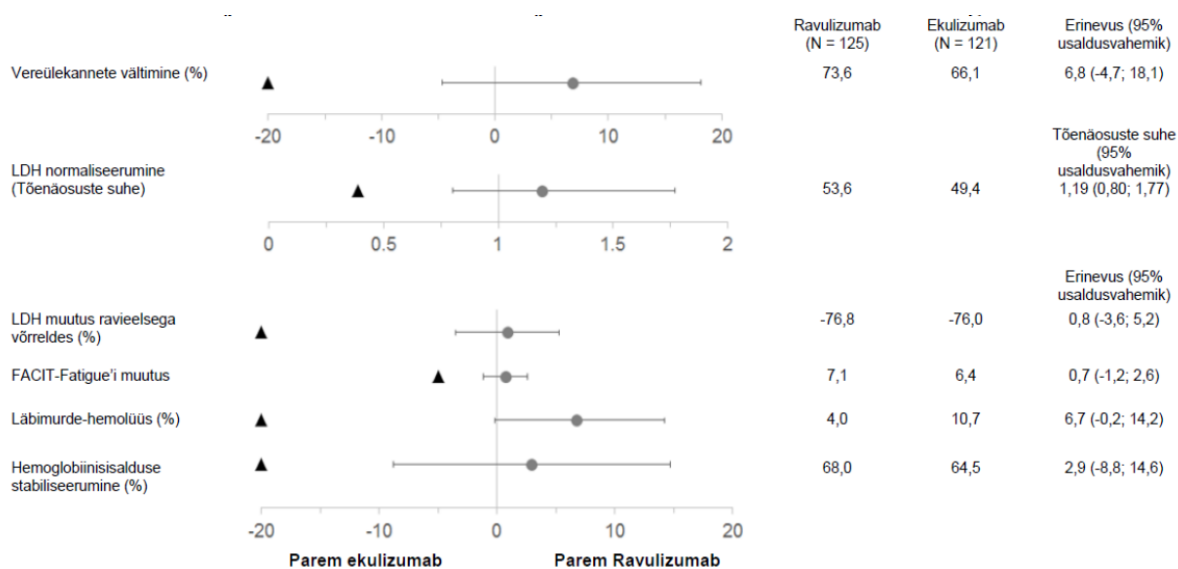
Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud mitmekeskuselises, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus 246 patsiendil, keda ei olnud enne uuringusse kaasamist komplemendi inhibiitoriga ravitud. Uuringu eesmärk oli hinnata ravulizumabi mittehalvemust (*noninferiority*) ekulizumabi suhtes C5 inhibiitor-naivsete PNH patsientidel.

Uuringusse kaasamiseks pidi patsientidel olema väga aktiivne haigus, mida määratleti LDH sisaldusena skriinimisel $\geq 1,5 \times$ normi ülempiirist koos ühe või mitme järgmise paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga seotud tunnuse või sümptomi esinemisega 3 kuu jooksul enne skriinimist: väsimus, hemoglobiinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düsnoe), aneemia (hemoglobiin < 10 g/dl), varem esinenud suurem veresoonte kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire; või saadud paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria tõttu erütrotsüütide massi (pRBC) ülekandeid.

Esmased tulemusnäitajad olid vereülekande vältimine ja hemolüüs otseselt mõõdetud LDH sisalduste normaliseerumisena (LDH sisaldused $\leq 1 \times$ normi ülempiirist; LDH normi ülempiir on 246 Ü/l). Põhilised teised tulemusnäitajad olid LDH sisalduste muutus protsentides ravieelsetega võrreldes, elukvaliteedi muutus (FACIT-Fatigue), läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal ja hemoglobiinisisalduse stabiliseerumisega patsientide osakaal.

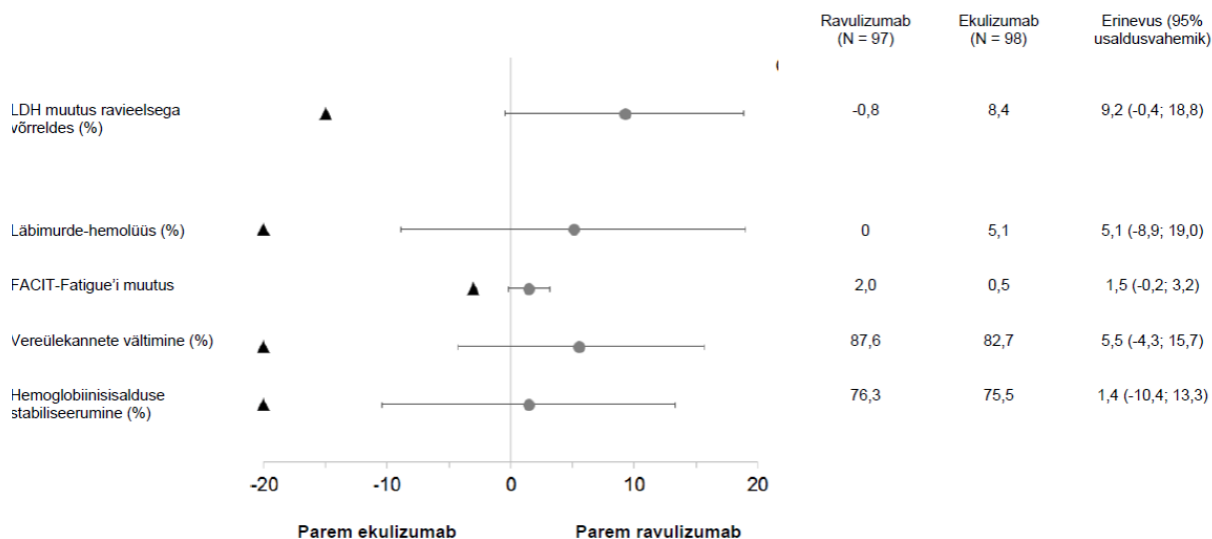
Tulemused:



Ekulizumabiga varem ravitud patsientide uuring oli 26-nädalane mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring 195 paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga patsiendil, kes olid olnud pärast ravi ekulizumabiga vähemalt 6 kuud kliiniliselt stabiilsed (LDH $\leq 1,5$ x normi ülempiirist).

Esmane tulemusnäitaja oli hemolüüs, mida mõõdeti LDH sisalduse muutusena protsentides ravieelsega võrreldes. Teised tulemusnäitajad olid läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal, elukvaliteet (FACIT-Fatigue), vereülekannete vältimine (transfusion avoidance, TA) ja stabiliseerunud hemoglobiinisaldusega patsientide osakaal.

Tulemused:



Märkus: must kolmnurk näitab mittehalvemuse protsente ja hall punkt näitab hinnangulisi punkte.

Märkus: LDH = laktaatdehüdrogenaas; CI = usaldusvahemik.

Seega kinnitasid mõlemad uuringud ravulizumabi mittehalvemust ekulizumabist mõõdetud tulemusnäitajate osas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on eelarvemõju analüüsi võrreldes ravulizumabi kulusid praegu kasutusel oleva ekulizumabi kuludega. MLH on võrrelnud kulusid nii esimesel kui teisel aastal

patsientidel, kes kaaluvad >40 kg ning saavad ravi ekulizumabiga patsientidega, kes kaaluvad $\geq 60 < 100$ kg ning alustavad ravi ravulizumabiga või lähevad ekulizumab-ravilt üle ravulizumabile.

Esimesel aastal on ravi ravulizumabiga ... € kallim kui ravi ekulizumabiga. Ekulizumabilt ravulizumabile üleminevate patsientide puhul on lisakulu esimesel aastal ... €. Teisel aastal on ravi ravulizumabiga ... € soodsam kui ravi ekulizumabiga. Kahe aasta peale tekib ravulizumabi kasutamisel kokkuhoid ... €, kui patsient on vahetanud ekulizumabi ravulizumabi vastu ning lisakulu ... € patsientide puhul, kes ei ole varem ravi ekulizumabiga saanud.

EHK tähelepanekud:

MLH ei ole kalkulatsioonides arvestanud, et ekulizumabi kasutamisele PNH näidustusel on kehtestatud rakendustingimus, mis lubab ekulizumabi kodeerida ravivastuse püsimisel maksimaalselt 72 korra eest aastas patsiendi kohta. Arvestades teenuse 396R rakendustingimusi kujuneb ravulizumab ekulizumabist kallimaks nii esimesel kui ka teisel aastal.

Kahe aasta kumulatiivne lisakulu on ... € patsientide puhul, kes on varem ravi ekulizumabiga saanud ning ... € patsientide puhul, keda ei ole ekulizumabiga ravitud. Analüüsis ei ole arvestatud >100 kg kaaluvate patsientide raviga. Selliste patsientide ravi puhul ulatub kahe aasta kumulatiivne lisakulu ... €.

Keskmise 70kg kaaluva patsiendi aastane ravi ekulizumabiga maksab nii esimesel kui teisel aastal maksimaalselt ... eurot. Sellise patsiendi ravi ravulizumabiga maksab esimesel aastal ... - ... eurot ning edaspidi ... eurot aastas.

Potentsiaalne lisakulu:

Lähtudes eeldusest, et esimesel aastal lähevad 2 patsienti ekulizumabilt üle ravulizumabile ning kaks patsienti, kes on ravimiuuringu raames juba ravulizumabi saanud jätkavad ravulizumabiga haigekassa kulul, tekib lisakulu haigekassa eelarvele esimesel aastal ... eurot (patsiendid kehakaaluga 70 kg).

Diskussioon

Eksperdi kommentaarid:

Ekulizumabi kasutamine tähendab patsiendi jaoks iga kahe nädala järel haiglasse tulemist. Patsiendilt võetakse vereanalüüsid ning ta saab kanüüli või nahaaluse püsikateetri abil infusiooni. Infusioon kestab pool tundi. Iga kord on vaja hinnata ka vereanalüüsi tulemusi, et jälgida, kas ravimi efektiivsus püsib. Ravi on võimalik vahetada nii ekulizumabi pealt ravulizumabile kui ka vastupidi. Kuna patsiendid ei ole praegu ravita ning tegemist on pigem mugavuse küsimusega, siis ei pea me antud taotlust kõige prioriteetsemaks.

Komisjoni arutelu:

Komisjon nentis, et harvem manustamine on küll patsientidele mugavam, aga sellega kaasneb oluline lisakulu, mis ei pruugi olla põhjendatud, sest patsiendid on ka praegu sama efektiivse ravi peal. Komisjon tõdes, et kuigi ravulizumabi tuleb harvem manustada, siis erineb oluliselt ka infusiooni kestus, mis ekulizumabi puhul on 0,5 h ja ravulizumabi puhul 2,5 h. Komisjon arutles võimaluse üle sõnastada teenus selliselt, et kasutada võiks mõlemat ravimit, aga teenuse hind kehtestatakse soodsama ravimi ehk ekulizumabi hinna alusel. Sellisel juhul läheksid patsiendid esialgu ilmselt üle ravulizumabile, aga kui ekulizumabi (sh teenuse) hind oluliselt kukub, siis haiglad omaosalust ilmselt maksta ei sooviks ning patsientidel oleks vaja minna tagasi üle ekulizumabile. Komisjoni hinnangul oleks üleminek tagasi sagedamini manustatavale ravimile patsientide jaoks keeruline ning seetõttu ei pea komisjon sellist lahendust mõistlikuks. Kuna ravulizumab ei ole ekulizumabi ees kliinilist kasu näidanud ning seda ei ole väidetud ka majandusanalüüsis, siis peab komisjoni hinnangul ravulizumab olema kuluneutraalne

nüüd ja ka edaspidi (ekulizumabi hinna langemisel). Komisjon soovib tootjaga sõlmida vähemalt 5-aastase lepingu, milles on sätestatud, et ravulizumab on alati ekulizumabiga võrreldes kuluneutraalne.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada ravulizumab loetellu tingimusel, et ravimitootjaga sõlmitakse leping, mis tagab kuluneutraalsuse võrreldes ekulizumabiga loetellu lisamise ajal ja ka edaspidi.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija