

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

16.06.2022 nr 3

Algus kell 13.30, lõpp 15.40

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, *Teamsi* vahendusel)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Eesti Onkoterapia Ühingu esindaja  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

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

### PÄEVAKORD:

1. Amivantamab, taotlus nr 1488 (Lisa 2. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. 223-raadium, taotlus nr 1496 (Lisa 3. Eesti Radioloogia Ühingu, Eesti Uroloogide Seltsi, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi, Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Nuklearmeditsiini Seltsi taotlus, seltsi vastused lisaküsimustele, kulutõhususe hinnang, seltsi tagasiside kulutõhususe hinnangule ja tootja tagasiside kulutõhususe hinnangule);
3. Pembrolizumab, taotlus nr 1500 (Lisa 4. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Pembrolizumab + platinat ja fluoropürimidiini sisaldav kemoterapia, taotlus nr 1501 (Lisa 5. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
5. Avelumab, taotlus nr 1504 (Lisa 6. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Maribaviir, taotlus nr 1497 (Lisa 7. Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, tootja tagasiside kulutõhususe hinnangule).

### 1. AMIVANTAMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue ravimiteenuse lisamist patsientidele, kellel on kaugelearenenud EGFR ekson 20 insertiooni (exon20ins) mutatsioonidega mitteväikerakk kopsuvähk (NSCLC) ning kelle haigus progresseerus plaatina-põhise kemoterapia ajal või peale seda.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Exon20ins populatsiooni suuruseks hinnatakse umbes 0,1 – 4% kõigist NSCLC juhtumitest. Seda mutatsiooni seostatakse resistentsusega ning madala ravivastusega täna kasutatavale EGFR TKI (erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib) ravile.

Exon20ins patsientidel on kehvem prognoos ja suurenenud suremuse risk võrreldes teiste EGFR mutatsioonidega patsientidega: 5-aasta elulemus on vastavalt 8% vs 19%.

Toetudes viimaste aastate kliinilisele praktikale ja kasutades valdavalt PCR testimise meetodit, mis tuvastab keskmiselt pooled exon20ins mutatsioonid, on keskmine patsientide arv 1-2 patsienti aastas.

#### Alternatiivne ravi:

Eestis on EGFR ekson 20 insertiooniga patsientidele esimeses reas kättesaadavad:

- plaatina kombinatsioonid etoposiidi, gemtsitabiini, vinorelbiini, dotsetakseeli paklitakseeli või pemetrekseediga;
- TKI-id (erlotiniib, afatiniib, gefitiniib);
- teises reas on kättesaadav pemetrekseedi või dotsetakseeli monoteeraapia.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Amivantamabi efektiivsuse hindamiseks on käimas kliiniline uuring CHRYSALIS, mis on I/II faasi avatud kaheosaline (annuse tiitrimise ja annuse laiendamisega) ilma võrdlusgrupita uuring, kuhu kuulus alagrupp EGFR exon20ins NSCLC patsiente. Uuringusse kaasati 362 patsienti, kellest 81 olid ekson 20 insertiooniga.

#### **Tulemused:**

- üldine ravivastus oli uurijate hinnangul 38,3% (95% UV 27,7 – 49,7) ja sõltumatu hindamiskomitee hinnangul 43,2% (95% UV 32,2 – 54,7);
- ravivastuse kestus oli uurijate hinnangul 12,5 kuud (95% UV 6,5 – 16,1) ja sõltumatu hindamiskomitee hinnangul 11,0 kuud (95% UV 6,9 – NE [pole veel saavutatud]);
- mediaan PFS oli 8,3 kuud (95% UV 5,5 kuni 10,6);
- mediaan OS oli 22,8 kuud (95% UV 14,6 kuni NE [pole veel saavutatud]);
- kõrvaltoimeid esines 100% patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines vähemalt 30% patsientidest (s.h. pulmonaalne emboolia, seljavalu). Kõrvaltoimete tõttu vähendati amivantamabi doosi 13% patsientidest ja katkestasid amivantamabi ravi 4% patsientidest.

Taotleja on kõrvutanud eelpool näidatud tulemusi teise (reaalelu) uuringu (Li G *et al* 2020) tulemustega ning on leidnud, et amivantamab näitab exon20ins patsientidel paremust nii PFS kui OS lõikes.

PFS ja OS tulemuste võrdlus exon20ins populatsioonis erinevate ravidega (taotlus):

Ravi	Keskmine PFS (kuud)	Keskmine OS (kuud)
Amivantamab	8,3	22,8
Plaatinapõhine keemiaravi	5,0	14,2
TKI	2,5	14,0
Immuno-onkoloogiline ravim	2,3	9,1
Mitte plaatinapõhine keemiaravi	4,3	8,7

Haigekassal ei õnnestunud leida viidatud reaalelu uuringu täisteksti ning ei saa anda hinnangut alusandmete usutavusele ja asjakohasusele.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Amivantamabi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse hinnapakumise, kuid mitte kulutõhususe analüüsi.

Müügiloa hoidja (MLH) on võrrelnud kulusid osimertiniibiga, kuid osimertiniib pole taotletaval sihtrühmal kasutatav.

Osimertiniib on lubatud vaid EGFR T790M-mutatsioonpositiivse mitteväikerakk kopsuvähiga patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi EGFR-türosiini kinaasi inhibiitoritega.

Lisaks on haigekassal osimertiniibi müügiloa hoidjaga kehtiv konfidentsiaalne hinnakokkulepe, mis tagab oluliselt soodsama ravimi maksumuse, kui see avalikest allikatest välja paistab.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi ravimikulu on 56 – 75 viaali (... - ...) €. Hinnanguline eelarvemõju 1-2 uue patsiendi pealt aastas on ... - ... €.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Nenditi, et andmed pärinevad võrdlusgrupita I/II faasi uuringust, mis on alles pooleli. Nende uuringu tulemuste kõrvutamine teise reaalelu uuringu tulemustega, ilma täiendava analüüsita, on metoodiliselt ebakorrekne ja vähe usaldusväärne. Komisjon tõdes, et tõsiseid kõrvaltoimeid esines uuringus omajagu, aga ravi katkestajaid ei olnud väga palju. Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul efektiivsusandmed veel toored ning võrdleva efektiivsuse kohta andmed puuduvad.

Komisjon nentis kokkuvõttes, et ilma majandusanalüüsita ei saa ravimi hüvitamist kindlasti soovitada, kuigi majandusanalüüsi tulemused ei pruugi olla alternatiividega võrdlevate uuringuandmete puudumise tõttu väga usaldusväärsed.

#### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest puuduvad andmed ravimi hüvitamise majanduslikust põhjendatusest.

## **2. 223-RAADIUM**

**Taotlus:** Eesti Radioloogia Ühing koos Eesti Uroloogide Seltsi, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi, Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Nuklearmeditsiini Seltsiga taotleb teenuse 244R „Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga“ rakendustingimuste laiendamist, et teenus oleks kättesaadav kõikidele patsientidele, kellele on ravi Xofigo ehk 223-raadiumiga näidustatud.

Hetkel on teenus 244R kättesaadav kastreerimise suhtes resistentse ulatuslikult skeletti haarava (visualiseerimisuuringul on metastaaside arv  $\geq 6$ ) heas üldseisundis (ECOG 0–1 või valusündroomist tingitud ECOG 2) eesnäärmevähiga täiskasvanud patsientidele, kellel esineb sümptomitega haigus (kombineeritud medikamentooset valuravi on kasutatud eelnevalt vähemalt 12 nädalat) ning puuduvad teadaolevad vistseraalsed metastaasid, tingimusel, et haigus on eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoterapia vältel või pärast seda progresseerunud või kemoterapia on katkestatud toksilisuse tõttu ning patsient ei ole saanud eelnevalt ravi abiraterooni ega kabasitakseeliga.

Ravim Xofigo on näidustatud monoterapiiana või kombinatsioonis luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni (*luteinizing hormone releasing hormone* – LHRH) analoogiga metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi (*metastatic castration-resistant prostate cancer* – mCRPC) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on sümptomitega luumetastaasid ja puuduvad teadaolevad vistseraalsed

metastaasid ning kelle haigus progresseerub pärast vähemalt kahte eelnevat mCRPC süsteemset ravikuuri (v.a ravi LHRH analoogidega) või kellele ei sobi ükski olemasolev mCRPC süsteemne ravimeetod.

Seega tuginedes ravimi Xofigo näidustusele ja teenuse 244R rakendustingimustele, võib raadium-223 praegu kasutada haigekassa rahastusel järgnevates mCRPC raviridades:

- a) ensalutamiid → dotsetakseel → raadium-223
- b) dotsetakseel → ensalutamiid → raadium-223

Samas oleks ravim Xofigo näidustatud kasutamiseks ka järgmistes mCRPC raviridades:

- a) ainult raadium-223, kui ükski süsteemne ravimeetod (ensalutamiid, abirateroon, dotsetakseel) patsiendile ei sobi
- b) abirateroon → dotsetakseel → raadium-223
- c) dotsetakseel → abirateroon → raadium-223
- d) dotsetakseel → kabazitakseel → raadium-223

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Suurim takistus 223-raadium kasutamises on taotleja sõnul hetkel luumetastaasidega patsientide korral, kes on eelnevalt saanud ravi abiraterooniga. 2019. a sai võimalikuks abiraterooni kasutamine haiguse varasemas staadiumis enne kemoteraapiat ning toimeaine kasutamine laienes oluliselt. Abiraterooni kasutamine kemoteraapia eelselt ei võimalda aga enam patsientidel saada tekkivate luumetastaaside korral elupikendavat ravi 223-raadiumiga.

Haigekassa statistika järgi kasutas teenust 244R 2021. a ja 2020. a vastavalt 9 ja 8 patsienti, 2019. a ja 2018. a oli teenuse kasutajaid vastavalt 19 ja 10 patsienti.

Eeldatakse, et teenuse 244R sihtgruppi laiendamine ei tõsta juba 2017. a prognoositud patsientide arvu prognoosi 10-20 patsienti aastas. See tugineb müügiloa hoidja reaalse elu andmetele, mille järgi vajab ravi 223-raadiumiga aastas 10-20 patsienti 1 miljoni elaniku kohta.

#### **Alternatiivne ravi:**

Parim toetav ravi.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravimi Xofigo kliinilist ohutust ja efektiivsust hinnati topeltpimedas randomiseeritud korduvannustega III faasi mitmekeskulises uuringus (ALSYMPCA) sümptomaatiliste luumetastaasidega kastreerimise suhtes resistentse eesnäärmevähiga patsientidel.

Uuringus osalejad olid eelnevalt dotsetakseeliga ravitud patsiendid, dotsetakseeli ravist loobunud patsiendid ja need, kellele dotsetakseeli ravi ei peetud sobivaks. Patsiendid randomiseeriti 2:1 saama Xofigo't 55 kBq/kg intravenoosselt kuue tsükli iga nelja nädala järel (N = 541) koos parima standardse raviga või platseebot koos parima standardse raviga (N = 268). Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus.

Leiti, et Xofigoga on see pikem kui platseeboga – 14,9 kuud Xofigo rühmas vs 11,3 kuud platseebo rühmas (HR 0,70; 95% UV 0,58-0,83, p<0.001).

## Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kulutõhususe analüüsi pole haigekassale esitatud, kuna taotluse eesmärgiks on olemasoleva tervishoiuteenuse 244R sihtgrupi suurendamine.

Praegu ei ole kabasitakseel, abirateroon ja ensalutamiid taotletud ridades haigekassa poolt hüvitatud, kuid haigekassa viis siiski läbi nende toimeainete otsese võrdluse 223-raadiumiga.

Tulemused näitasid, et ühe keskmise patsiendi 223-raadiumi ravikulud on võrreldes kabasitakseeli, ensalutamiidi ja abiraterooniga kallimad. Kuna puudub teadmine, kas 223-raadiumi kasutamine on luumetastaasidega mCRPC patsientidel peale kahe erineva süsteemse ravi kasutamist efektiivsem kui kabasitakseeli, abiraterooni või ensalutamiidi kasutamine, sest vastavad uuringuid pole teostatud, pole põhjendatud ka 223-raadiumi kõrgem hind.

Et 223-raadiumi ravikulud ei ületaks abiraterooni, ensalutamiidi ja kabasitakseeli keskmist ravikulu samas ravireas 11 084,61 eurot, peaks teenuse 244R uus piirhind langema vähemalt 3694,87 euroni, s.o 23% – eeldusel, et ... .

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoos (arvestatud ... manustamist patsiendi kohta):

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
<b>Patsiente</b>	15	17	19	21
<b>Maht (kordi)</b>	...	...	...	...
<b>Kulu (€)</b>	...	...	...	...

Kui eeldada, et 27 patsienti vajaks igal aastal ravi 223-raadiumiga maksimaalselt lubatud koguses (6 süsti), tasuks haigekassa praeguse kulujagamise skeemi juures ravi eest igal aastal kuni ca ... eurot. Seega võrreldes 2021. a võivad haigekassa kulud kasvada ca ... eurot. 7 patsiendi kohta on lisakulu ca ... eurot.

Lisaks ravimi Xofigo kuludele tuleb haigekassal tasuda ka teenuse 79469 eest. Kõige konservatiivsema eelduse (27 patsienti aastas, 6 korda patsiendi kohta) juures võib see kulu olla kuni ca 39 000 eurot aastas.

## Diskussioon

Haigekassa esindaja selgitas, et 2017.a kui raadium kättesaadavaks sai, siis oli ka ravimi kulutõhusus aktsepteeritava piires. Vahepeal on eesnäärmevähi raviks kättesaadavaks saanud abirateroon ja ensalutamiid. Kuna abiraterooni loetellu lisamisel ei olnud teada, kuidas raadium toimib abiraterooni järgselt kasutades, siis raadiumi abiraterooni järgselt kasutada ei lubatud. Samas on raadium ja abirateroon/ensalutamiid nii erineva toimemehhanismiga, et raadiumil võib siiski olla efekt ka abiraterooni järgselt.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et raadiumi kasutamise majanduslik põhjendus ning hüvitamisega kaasnev lisakulu on mõned aastad tagasi hinnatud ning ravimi hüvitamist on mõistlikuks peetud. Näidustuse laiendamisest tekkiv lisakulu võrreldes toona prognoositust ei ole märkimisväärne (... eurot) ning seega soovib komisjon taotluse rahuldada sõlmides eelarvelaega hinnakokkulepe vastavalt prognoositud patsientide arvule.

### Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning vastavalt näidustusele laiendada 223-raadiumi rakendustingimusi.

### 3. PEMBROLIZUMAB

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb pembrolizumabi monoterapia lisamist uue teenusena mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektsusega (*mismatch repair deficient*, dMMR) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

MSI-H/dMMR esinemissagedus kolorektaalvähkide hulgas on järgmine: ligikaudu 20% I ja II staadiumi puhul, 12% III staadiumi puhul ja 4% -5% IV staadium levikuga kolorektaalvähkide puhul.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 16 uut patsienti.

##### **Alternatiivne ravi:**

Praegune teenus „Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur“ (218R) sisaldab esimeses reas 5-fluorouratsiilil, irinotekaani, oksaliplatiinil või kapetsitabiinil põhinevaid raviskeeme koos bioloogilise ravimiga.

Lisaks on teises reas valida samade skeemide vahel kuid ilma bioloogilise komponendita. Kõigis raviridades on kasutatavad irinotekaani monoterapia, kapetsitabiini monoterapia ning 5-fluorouratsiil.

Taotleja hinnangul on kohane võrreldav alternatiiv mFOLFOX või FOLFIRI +/- bevatsizumab. Tänaeks päevaks on ka CAPEOX.

##### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Pembrolizumabi efektiivsust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud avatud aktiivse kontrolliga uuringus KEYNOTE-177 patsientidel, kellel oli eelnevalt ravimata metastaatiline MSI-H või dMMR CRC. Kokku kaasati uuringusse 307 patsienti, kes randomiseeriti saama pembrolizumabi (n = 153) või kemoterapiat (n = 154).

##### **Tulemused:**

- progressioonivaba elulemus pikenes pembrolizumabiga 8,3 kuud (16,5 kuud - pembrolizumab ning 8,2 kuud – keemiaravi; riskitiheduse suhe 0,60 (95% UV 0,45 – 0,80; p-väärtus=0,0002));
- üldelulemuse erinevust statistiliselt ei ilmnunud arvatavalt seetõttu, et suur osa (60%) kontrollgrupist jätkas pärast progressiooni ravi PD-1 inhibiitoriga. Üldelulemuse riskitiheduse suhe 0,74 (95% UV 0,53 – 1,03; p-väärtus=0,0359);
- raviga seostatud, 3. astme või raskemaid kõrvaltoimeid esines 22% patsientidel pembrolizumab grupis ja 66% patsientidel kemoterapia grupis, sealhulgas üks surm.

Ravi on nimetatud näidustusel hinnatud Euroopa medikamentoosse onkoloogia ühingu ESMO kliinilise kasu skaalal (MCBS) tasemele 4.

Eestis ja Euroopa Liidus ei ole anti-PD1/PD-L1 ravimid MSI-H/dMMR kolorektaalvähi teises ravireas taotluse veel tänaseni registreeritud.

##### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Müügiloa hoidja esindaja (MLH) on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi. Võrdlusravimiteks on valitud Eestis kättesaadavad keemiaraviskeemid koos ja ilma bevatsizumabi,

panitumumabi ja tsetuksimabita. Ajahorisondina on kasutatud 40 aastat. Haiguse kulud, ravimikulud ning diskonteerimismäärad on kohandatud Eesti oludele. Mudel arvestab maksimaalseks pembrolizumabi kasutamise mahuks 35 tsükli (2 aastat) iga patsiendi puhul.

MLH mudeli baasstsenaarium näitab lisanduvaks kasuks 2,533 QALY ja lisakuluks 45 512 € (17 966 €/QALY).

#### **EHK:**

- lühendas ajahorisonti 5-kordsele jälgimisaja mediaanile (19 aastat);
- ühtlustas sarnaselt Kanada hindajatele elukvaliteedikoeffitsiente (progressioonieelne: 0,781, progressioonijärgne: 0,703);
- parandas mudelis bevatsizumabi maksumuse, mis oli võrreldes taotluse esitamise ajaga oluliselt langenud.

Muudatuste tulemusel sai haigekassa ICER-i väärtuseks 24 955 €/QALY.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 16 uut patsienti. Võttes aluseks mediaanmaksumuseks 16 ravitsükli kulu (... €), oleks hinnanguline aastane teenusemaht ligikaudu ... €.

#### Diskussioon

##### **Eksperti kommentaarid:**

*Selles segmendis on immuunravi erakordselt efektiivne. Tegemist on pigem noorte patsientidega. Ravimuuringu raames on kohalik kogemus selle ravi kasutamisest olemas ning tulemused on väga head. Nüüd on ka kliinilistest uuringutest andmed, et pembrolizumab toimib selles paikmes ka monoteerapiaga ning ei vaja keemiaraviga kombineerimist.*

##### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon nentis, et ravivajadus on olemas, ravi on väga hea efektiivsusega ning selle rahastamine on ka majanduslikult põhjendatud. Komisjon soovib taotluse rahuldada.

##### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

## **4. PEMBROLIZUMAB + KEEMIARAVI**

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb järgnevate toimeainete lisamist tervishoiuteenuste loetelu teenusesse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“:

- pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ .

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Söögitoruvähk on vähist põhjustatud surmade hulgas 6. kohal ja 8. kõige levinum vähk maailmas.

Taotleja on patsientide arvuks prognoosinud 40.

#### Alternatiivne ravi:

Teenuse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“ raames on rahastatud järgnevad raviskeemid:

- 1) 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus oksaliplatiinile ja suukaudsele ravile;
- 2) dotsetakseeli kombinatsioon tsisplatiiniga: mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus oksaliplatiinile;
- 3) trastuzumabravi: HER2 retseptor positiivselt kaugelearenenud kasvajaga haigel;
- 4) karboplatiin kombinatsioonis paklitakseliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoru- või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk;
- 5) dotsetakseeli, oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi perioperatiivne ravi agressiivset keemiaravi taluval haigel;
- 6) oksaliplatiini, fluorouratsiili ja foliinhappe kombinatsioonravi: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus suukaudsele ravile;
- 7) oksaliplatiini kombinatsioon kapetsitabiiniga: maovähi palliatiivne ja perioperatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on vastunäidustus dotsetakseelile;
- 8) irinotekaani monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel;
- 9) dotsetakseeli monoterapia: maovähi 2. rea palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel platinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

Taotletud sihtrühmal on alternatiiviks fluoropürimidiini ja platinakombinatsioon.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud söögitoru kartsinoomi esimese rea ravis on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebo kontrolliga uuringus KEYNOTE-590.

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata lokaalselt kaugelearenenud ja mitteopereeritav või metastaatiline söögitoru kasvaja (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või Siewert tüüp 1 mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

749 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas:

- pembrolizumabi 200 mg i.v iga 3 nädala järel (kuni 35 tsükli) kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinaga;
- platseebot kombinatsioonis fluoropürimidiini ja platinaga.

73% patsientidest oli lamerakuline söögitoru kasvaja, 27% adenokartsinoom (viimastest 12% mao-söögitoru ühenduskoha kasvaja) ning 51% ekspresseeris kasvaja PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ .

#### **Tulemused (22,6 kuuse jälgimisaja andmed):**



- pembrolizumab + kemoterapia kombinatsioon parandas võrreldes platseebo + kemoterapia kombinatsiooniga OS-i
  - 5,1 kuu võrra (13,9 vs 8,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ ;
  - 2,8 kuu võrra (12,6 vs 9,8 kuud,  $p = 0,0006$ ) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel;
  - 4,1 kuu võrra (13,5 vs 9,4 kuud,  $p < 0,0001$ ) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ ;
  - 2,6 kuu võrra (12,4 vs 9,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) kõigil randomiseeritud patsientidel.
- PFS osas oli pembrolizumab + kemoterapia kombinatsiooni paremus
  - 0,5 kuud (6,3 vs 5,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) lamerakulise kartsinoomiga patsientidel;
  - 2 kuud (7,5 vs 5,5 kuud,  $p < 0,0001$ ) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$ ;
  - 0,5 kuud (6,3 vs 5,8 kuud,  $p < 0,0001$ ) kõigil randomiseeritud patsientidel.

ESMO kliinilise kasu suuruse skaalal (ESMO-MCBS) on pembrolizumabile ja nivolumabile omistatud taotletud näidustustel skoor 4.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi ja kemoterapia (5FU+tsisplatiin) kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoterapiaga (5FU+tsisplatiin või erinevate kemoterapiate kombinatsioonid) lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientide esimese rea ravis.

Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, maksimaalne ravi kestus on piiratud 35 tsükli ehk 24 kuuga.

Analüüsi järgi võidetakse patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonraviga:

- võrreldes 5FU+tsisplatiini kombinatsiooniga 0,808 QALY (1,81 vs 1,0) ja kulutõhususe näitaja ICERQALY on 48 703 €;
- võrreldes erinevate kemoterapiate kombinatsioonidega 0,808 QALY (1,81 vs 1,0) ja kulutõhususe näitaja ICER QALY on 48 465 €.

#### **EHK tähelepanekud:**

- mudeli ajahorisont 20 aastat võib antud sihtgrupi elulemust (24 kuu üldise elulemuse tase pembrolizumabi sisaldavas grupis on 31%) arvestades olla liialt pikk. PBAC on märkinud, et ka 7,5 aastane ajahorisont on arvestades patsientide populatsiooni kehva prognoosi liialt optimistlik. Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale, langeb võidetud QALY-de arv 0,66-ni ja kulutõhususe näitaja on võrreldes 5FU+tsisplatiini kombinatsiooniga 59 481 €/QALY ning võrreldes erinevate kemoterapiate kombinatsioonidega 59 188 €/QALY.

Taotletava hinna juures ei saa pembrolizumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kulutõhusaks pidada, kolmenädalase ravikuuri kulutõhus hinnatase sel näidustusel on ... eurot, milleks on vajalik hinnalangus ca ...%.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Ravi hinnanguline maksumus ühe patsiendi kohta on ... eurot, millele lisanduvad kulud kemoterapiale (5-FU+tsisplatiin).

Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja ühe patsiendi ravi maksumusest pembrolizumabiga kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca ... eurot aastas.

### **Diskussioon**

#### **Eksperti kommentaarid:**

*See on maailmas standardravi. Mida kõrgem on PD-L1 CPS, seda parem on raviefekt. Antud haigete grupp on ainult keemiaravi foonil üsna kehva elulemusega. Immuunravi lisamine keemiaravile annab olulise elulemuse kasu. PD-L1 CPS taseme alusel veelgi patsientide sihtrühma kitsendamiseks ei ole andmeid. Uuringus PD-L1 CPS-iga  $\geq 10$  andis ravi statistiliselt ja kliiniliselt väga olulise tulemuse. Maovähki haigestumine on praegu langustrendis. Nivolumab ja pembrolizumab on sellel sihtrühmal sarnaste ravitulemustega ning neid võib käsitleda võrdsetena.*

#### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon nentis, et vajadus täiendada ravivõimaluse järele on selles sihtrühmas suur ning ravimi efektiivsusandmed on head. Komisjon ei pidanud arvestades patsientide elulemust ning uuringu jälgimisaega põhjendatuks majandusanalüüsis 10 aastast pikema ajahorisondi kasutamist. Kokkuvõttes peab komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks, kui kulutõhusus langeb haigekassa sisendeid kasutades aktsepteeritava piiresse.

#### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et pembrolizumab + keemiaravi kulutõhusus langeb haigekassa sisendeid kasutades 40 000 euro piiresse.

## **5. AVELUMAB**

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Uroteliaalne kartsinoom lokaliseerub põies (90-97%), neeruvaagnas (8%), kusejuhas või kusitis (2%). Kusepõievähk on kõige sagedasem kuseelundkonda haarav pahaloomuline kasvaja. Uroteliaalne (ehk transitoorakuline) kartsinoom on selle peamine histoloogiline tüüp nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas, kus see moodustab 90% kõigist põievähkidest.

Elulemuse mediaan tsisplatiini sisaldava keemiaravi korral on 14-15 kuud ja karboplatiini sisaldava keemiaravi puhul 9-10 kuud.

Taotleja hinnangul lisanduks esimesel aastal ravile 15, teisel 18 ja kolmandal 20 patsienti aastas.

##### **Alternatiivne ravi:**

Tervishoiuteenuste loetellu kuulub ravimiteenus 351R „Kusepõie- ja kusetee kasvaja kemoterapiakuur“, mis sisaldab järgnevat raviskeeme:

- 1) gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendile ei ole näidustatud ravi M-VAC skeemi järgi;
- 2) kombinatsioonravi M-VAC skeemi järgi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendi seisund võimaldab läbi viia toksilisemat keemiaravi.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Avelumabi efektiivsust ja ohutust esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi (4-6 tsükli gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsiooni või gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsiooni), on hinnatud kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilises uuringus JAVELIN Bladder 100.

Uuringusse värvatud 700 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas säilitusravi avelumabi (10mg/kg kohta iga 2 nädala tagant) ja parima toetava ravi kombinatsiooniga või ainult parimat toetavat ravi (kontrollgrupp).

### **Tulemused:**

- ühe aasta möödudes oli elus 71,3% avelumabi grupi patsientidest ja 58,4% kontrollgrupi patsientidest (mediaan OS 21,4 vs 14,3 kuud;  $P = 0,001$ ), võideti 7,1 täiendavat elukuud;
- PD-L1 positiivsete korral oli elus 79,1% avelumabi grupi patsientidest ja 60,4% kontrollgrupi patsientidest ( $P < 0,001$ );
- progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli avelumabi grupis 3,7 kuud ja kontrollgrupis 2,0 kuud;
- PD-L1 positiivsete korral oli PFS mediaan avelumabi grupis 5,7 kuud ja kontrollgrupis 2,1 kuud;
- raskemaid kui 3 astme kõrvaltoimeid esines 47,4% avelumabi grupi patsientidest ja 25,2% kontrollgrupi patsientidest.

ESMO skoor on 4.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, milles on võetud arvesse avelumabi maksumust ning JAVELIN Bladder 100 uuringu tulemusnäitajaid avelumabi ja parima toetava ravi gruppides. Viimase järgi arvutati välja täiendav elulemuskasu, milleks oli 7,1 kuud (OS 21,4 vs 14,3 kuud) ehk 0,59 aastat. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY) saadi kasutades Šotimaa hinnangus välja toodud tervisekasu koefitsiente (pärinevad JAVELIN Bladder 100 uuringust): progressiooneelsel perioodil 0,772 ja progressioonijärgsel perioodil 0,698.

Lähtuvalt eelnevast leiti, et avelumabi ja parima toetava ravi kombinatsiooniga võidetakse võrreldes ainult parima toetava raviga 0,42 täiendavat QALY-t.

MLH sai ühe eluaasta (ICERly) maksumuseks ... € ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta (ICERqaly) maksumuseks ... €.

### **EHK:**

Haigekassa sai kordusanalüüsis ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... € ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta maksumuseks ... €.

Võttes arvesse Eestis aktsepteeritavat kulutõhususe taset, peaks avelumabi pakendi hind langema täiendavalt veel ca 29% (tehtud hinnapakumisest), et ravimit saaks lugeda kulutõhusaks.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Uuringus JAVELIN Bladder 100 oli avelumabi saanud patsientide mediaan ravikestus 24,9 nädalat, millest lähtuvalt on ühe patsiendi ravi maksumus avelumabiga keskmiselt ... eurot.

Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja ühe patsiendi ravi maksumusest avelumabiga, kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega kolmandaks kompenseerimise aastaks ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca ... eurot aastas.

#### Diskussioon

##### **Eksperdi kommentaarid:**

*Antud sihtrühmal on väga suur katmata ravivajadus. Ka uroteliaalse kartsinoomi puhul on PD-L1 positiivsus oluline prediktiivne faktor.*

##### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon tõdes, et katmata ravivajadus on suur. Tegemist on esimese ravimiga, mis selle paikme puhul head efekti annab. Taotluses ei ole PD-L1 alusel patsientide sihtrühma piiritletud, aga uuringu andmetest nähtub, et PD-L1 positiivsetel on veidi ravi tulemused paremad. Komisjon nentis, et pakutud hinna juures ei ole ravim kulutõhus, kuid soovib taotluse rahuldada, kui kulutõhusus langeb aktsepteeritava piiresse.

##### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et avelumabi kulutõhusus langeb haigekassa sisendeid kasutades 40 000 euro piiresse.

## 6. MARIBAVIIR

**Taotlus:** Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb uue teenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu retsidiveerunud või refraktaarse tsütomegaloviiruse (edaspidi CMV) ennetamiseks ja raviks täiskasvanud patsientidele tüvirakkude ja soliidorganite siirdamise järgselt, kui esmavalik valgantsikloviiri või gantsikloviiriga on ebaõnnestunud või on nende kasutamisel tekkinud mitteaktsepteeritavad kõrvaltoimed.

Ravim Livtency (maribaviir) on alates 23.11.2021 USA-s FDA poolt heaks kiidetud, kuid sellel puudub Euroopa Komisjoni müügiluba.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Tsütomegaloviirus (CMV) on herpesviiruste sugukonda kuuluv DNA viirus, mis jääb pärast nakatumist organismi latentsel kujul püsima, kuid võib oportunistlikes tingimustes taasaktiveeruda. Viirus kandlus esineb 50–100% täiskasvanutest, kuid tervetel, normaalse immuunsüsteemiga inimestele viirusevastast ravi ei rakendata, sest sellel puudub kliiniline tähtsus.

Siirdatud organitega patsientidel (SOT) alustatakse koheselt organsiirdamise järgselt CMV profülaktilist ravi (kestusega ~12-kuud).

Tüvirakkude siirdamise (HSCT) järgselt profülaktilist ravi üldjuhul ei alustata, neid patsiente jälgitakse viiruskoopiate hulga suhtes, medikamentoosne ravi võetakse kasutusele viiruse reaktivatsiooni korral (*preemptive therapy*) või haigussümptomite esinemisel.

Taotleja hinnangul vajab igal aastal maribaviiri ravi 6 isikut, kellest 2 võiksid vajada ka täiendavat ravikuuri.

Meditiinilise hindaja leiab, et ligikaudne maribaviiri kasutuse prognoos võiks esimesel aastal olla 10 patsienti ning igal järgneval aastal 20% enam.

**SOT:** taotleja esitatud patsientide prognoos põhineb foskarneti kasutusandmetel ning haigekassale esitatud täiendavate selgituste kohaselt ei ole SOT subgrupis patsientidel foskarneti kasutatud. Foskarnet on nefrotoksiline, mistõttu pole see suuremale osale SOT patsientidest sobilik (ca 85% siirdatud elunditest on neerud). Seega, kuna taotleja on lähtunud patsientide arvu prognoosil foskarneti kasutusest, mida pole selles segmendis kasutatud ja mis on suuremale osale ka mittesobilik, on maribaviiri vajavate SOT patsientide arv teadmata.

**HSCT:** prognoos tüvirakkude siirdamise järgselt maribaviiri vajavate patsientide arvu osas on haigekassa hinnangul mõnevõrra ebakindel. Kuigi taotleja selgitab, et valgantsikloviir ja gantsikloviir on sarnase mehhanismiga ravimid ning mõlemat neist samal patsiendil ei kasutata, siis haigekassale esitatud raviarvete statistika seda väidet ei toeta, kuna vähemalt 31 HSCT patsiendil on kasutatud teenust 481R kui ka 482R (aasta 2021). Seega võib maribaviiri kättesaadavuse tingimustes ka HSCT kohordis olla patsiente mõnevõrra enam.

**Kordusravi vajadus:** taotleja leiab, et ca 30% maribaviiri saanud patsientidest vajaks sellega ka korduskuuri. Meditsiiniline hindaja toob välja, et kliinilises praktikas võib ette tulla, et ravikuuri lõppedes tekib uus episood ja teised ravimid pole koostoimete või kõrvaltoimete tõttu kasutatavad, kuid maribaviiri osas puuduvad kordusravi kohta efektiivsusandmed.

#### Alternatiivne ravi:

Eestis on tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktikaks, ennetavaks raviks ja raviks kättesaadavad tervishoiuteenuste raames:

- gantsikloviir (481R);
- valgantsikloviir (482R);
- foskarnet (483R) - juhul kui ravi 482R ja 481R on ebaõnnestunud või vastunäidustatud.

Soodusravimite loetelu kaudu on 50% soodsumääruga kättesaadavad ka valatsikloviiri sisaldavad preparaadid (näidustatud kasutamiseks suurte siseorganite transplantatsiooni järgselt).

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Maribaviiri on uuritud III-faasi mitmekeskuselises randomiseeritud avatud disainiga kliinilises uuringus (SOLSTICE, NCT02931539) siirdatud soliidorganite (SOT) ja tüvirakkudega (HSCT) patsientidel, kellel oli tuvastatud CMV infektsioon (verest  $\geq 2730$  IU/ml või plasmast  $\geq 910$  IU/ml) ja kes olid seejuures refraktaarsed esimese rea ravile (gantsükloviir, valgantsikloviir, foskarneti või tsidofoviir).

Maribaviiri võrreldi uurija määratud kontrollravi grupiga, kus patsiendid said ravi kas (val)gantsikloviiri, foskarneti või tsidofoviiriga. Eestis pole tsidofoviir kasutusel.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kinnitatud tsütomegaloviiruse kliirens  $< \text{LLOQ}$  (st plasma CMV DNA  $< 137$  IU/ml).

#### **Tulemused:**

- esmase tulemusnäitaja saavutas maribaviiri rühmast 56% ja võrdlusrühmas 24% patsientidest (korrigeeritud rühmade erinevus 32,8% (95% UV 22,8 – 42,7; p<0,01);
- teisese tulemusnäitaja moodustas CMV DNA <LLOQ ja CMV infektsiooni sümptomite kontroll (8. uuringunädala lõpus ja selle efekti säilimine 16. nädalaks), mille korrigeeritud erinevus rühmade vahel leiti olevat 9,5% (95% UV 2,02 – 16,88; p=0,01);
- kõrvaltoimete määra osas puudus ravirühmade vahel erinevus, kuid maribaviiri seostati ägeda neerukahjustusega väiksemal määral kui foskarneti (8,5% vs 25,3%) ning ka väiksemal määral neutropeeniaga kui (val)gantsikloviiri (9,4% vs 33,9%).

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Haigekassale on esitatud kulutõhususe analüüs (Markovi mudel), mis võrdleb maribaviiri SOT ja HSCT kohortides foskarnetiga (ravi saanud patsientidest moodustab SOT kohort 20% ning HSCT kohort 80%). Esitatud majandusanalüüs põhineb peamiselt uuringu SOLSTICE andmestikul.

Tootja esitatud analüüsi kohaselt (ajahorisont 47a, 5% diskonteerimismäär) on maribaviiri täiendkulutõhususe määr Eestis:

- ITT (HSCT+SOT) ICERQALY ... eurot (võidetaks ... QALY);
- SOT ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
- HSCT ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY).

#### **EHK tähelepanekud:**

- esitatud majandusanalüüsis kasutatakse nii HSCT kui ka SOT kohordis võrdlusravina foskarneti. Haigekassa hinnangul ei ole SOT kohordis (vähemalt siirdatud neerudega patsientidel, s.o. ~ 85% sellest kohordist) õige võrrelda taotletava ravimi kulusid-kasusid foskarnetiga, kuivõrd tegemist on nefrotoksilise preparaadiga. Eestis pole neerusiirikuga patsientidel ka foskarneti kasutatud. Seetõttu alandas haigekassa foskarneti kasutust mudeli SOT kohordis (langetas 15%-ni). Neil patsientidel on võimalik kasutada valatsikloviiri, kuid viimane pole kaasatud analüüsi;
- majandusanalüüsis rakendatakse foskarneti kuluna 28-päevase ravi kohta ... eurot. Kinnitatud raviskeemi kohaselt lähtub foskarneti raviskeem induktsioon ja säilitusannusest (ravi kestus kokku 28p). Arvestades foskarneti hinda rakendas haigekassa foskarneti kuluna ... eurot;
- esitatud analüüs ei arvesta haigestumisega transplantaat-peremehe vastase haigusse (*graft versus host disease*, GvHD). Tootja selgituste kohaselt pole CMV ja GvHD seos piisavalt tõendatud. Haigekassa hinnangul pole tõendatud, et CMV viirus kandlus aitaks GvHD väljakujunemist ennetada, mistõttu ei ole õige neid riske ja kulusid analüüsist välja jätta. Seetõttu pani haigekassa majandusanalüüsi arvestama ka GvHD seotud riski ja kulusid (vastav võimalus oli mudelis selleks loodud).

Haigekassa kordusanalüüsi tulemusel on maribaviiri kulutõhusus r/r CMV ennetuses ja ravis teise valiku ravimina:

- ITT (HSCT+SOT) ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY)
- HSCT patsientidel ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY)
- SOT patsientidel ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY)

Vastuseks EHK poolt 24.05.2022 esitatud ekspertarvamusele taotletava tervishoiuteenuse osas tegi müügiloa hoidja alljärgneva pakkumuse: ... ehk

- ITT (HSCT+SOT) ICER<sub>QALY</sub> ... eurot (... QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

HSCT	I aasta	II aasta*	III aasta*
Korduskuur	6	7	9
<b>LISAKULU, EUR</b>	...	...	...
<b>ICER<sub>QALY</sub></b>	... (... QALY)		

\* iga-aastane juurdekasv 20% (HSCT kasutuse laienemisest)

SOT	I aasta	II aasta*	III aasta*
Korduskuur	teadmata		
<b>LISAKULU, EUR</b>	1 pt kohta ... eurot		
<b>ICER<sub>QALY</sub></b>	... eurot (... QALY)		

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas. Tegemist on patsientidega, kellele on siirdamine tehtud ehk väga palju ressursi juba kulutatud. Kui viirust kontrolli alla ei saada, siis esineb risk siiriku kaotamiseks. Maribaviir on uuringus efekti näidanud, kuigi pole teada, kuidas tulemus transleerub elulemuseks või siiriku kaotuse vältimiseks.

Komisjon arutles MLH tagasiside üle haigekassa arvamusele ning nentis, et tõenäoliselt pole foskarneti viaale alati võimalik jagada ning seetõttu võiks tekkivat jääki kulutõhususe kalkulasioonides arvesse võtta.

Komisjon toetab taotluse rahuldamist tingimusel, et ravimi kulutõhusus langeb peale foskarneti kulude ülevaatamist haigekassa sisendeid kasutades 40 000 EUR/QALY tasemeni ning eeldusel, et ravim on saanud müügiloa.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et haigekassa sisendeid kasutades jääb maribaviiri kulutõhusus 40 000 euro piiresse ning eeldusel, et ravim saab Euroopa Komisjoni müügiloa.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija