

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

10.09.2020 nr 5

Algus kell 13.00, lõpp kell 14.45

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Kopsukasvajate kemoterapiakuur, ravimi brigatiniib (Alunbrig) lisamine komplekshinda (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Suukaudsed täisväärtuslikud ja modulaarsed toitmisravi preparaadid (*oral nutritional supplements*) (Lisa 2. Taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur) (Lisa 3. Väljavõte 13.08.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, müügiloa hoidja tagasiside, seltsi tagasiside);
4. Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral (Lisa 4. Väljavõte 13.08.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, müügiloa hoidja tagasiside, spetsialisti tagasiside);
5. Alfa-mannosidoosi ravi alfavelmanasiga, üks viaal 10 mg (Lisa 5. Väljavõte 13.08.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, spetsialisti tagasiside, müügiloa hoidja täiendav hinnapakkumine).

1. BRIGATINIIB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue ravimi (brigatiniib) kasutuselevõttu ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsukasvaja (NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul võiks igal aastal saada ravi brigatiniibiga 5-6 uut patsienti. Kuna taotlus on koostatud ajal, mil tseritiniib ega alektiniib polnud veel kättesaadavad, võib reaalne vajadus olla väiksem.

Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis teenuse 265R kaudu kopsukasvaja raviks kättesaadavad mitmed erinevad raviskeemid. Spetsiifiliselt ALK-positiivse kasvajaga patsientidele on 1. reas soodusravimite loetelus kättesaadav tseritiniib ning alates 1. oktoobrist 2020 ka alektiniib.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ALTA 1L uuring on käimasolev (lõpeb 15. oktoobril 2020. a.) III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldakse brigatiniibi 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas krisotiniibiga 250 mg kaks korda ööpäevas lokaalselt levinud või metastaseerunud ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis (üks varasem keemiaravi skeem on lubatud).

Kokku kaasati uuringusse 275 patsienti, 137 brigatiniibi ja 138 krisotiniibi rühma. Patsiendid stratifitseeriti algtaaseme ajumetastaaside ja varasema keemiaravi alusel.

Tulemused: Esimese vaheanalüüsi ajal (jälgimisperioodi mediaan brigatiniibi rühmas 11,0 kuud ja krisotiniibi rühmas 9,3 kuud) oli brigatiniibi rühmas registreeritud 36 progresseerumise või surma juhtu (26%) ja krisotiniibi rühmas 63 juhtu (46%).

Hinnanguline 12-kuuline PFS määr ravist mitteteadliku IRC (*independent review committee*) hinnangul oli 67% (95% CI 56-75) brigatiniibi rühmas ja 43% (95% CI 32-53) krisotiniibi rühmas, mis tähendab haiguse progresseerumise või surma riski suhtarvu (HR) 0,49 (95% CI 0,33-0,74; $p < 0,001$).

Uuringu 2. vaheanalüüsi (25 kuud pärast randomiseerimist) tulemused kinnitavad brigatiniibi jätkuvat paremust krisotiniibi ees, kuid brigatiniibi PFS ja ravivastuse kestuse mediaanid pole veel saavutatud.

Ohutus: uuringus vähendati ravimi kõrvaltoimete tõttu annust 29% patsientidest brigatiniibi rühmas ja 21% patsientidest krisotiniibi rühmas ning ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 12% patsientidest brigatiniibi rühmas ja 9% patsientidest krisotiniibi rühmas.

Avaldatud on ka brigatiniibi efektiivsuse kaudne võrdlus krisotiniibi suhtes refraktaarse ALK-positiivse NSCLC patsientidel tseritiniibi ja alektiniibiga.

Autorid järeldasid, et tseritiniibiga võrdluses pikendas brigatiniib statistiliselt olulisel määral nii PFS-i kui ka OS-i, ning alektiniibiga võrdluses statistiliselt olulisel määral PFS-i, samas kui tulemused OS-i osas olid sarnased.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles on võrdlusravimiks valinud krisotiniibi põhjendusega, et see on taotletaval sihtrühmal Eestis enimkasutatav alternatiiv.

- 30-aastase ajahorisondiga on brigatiniibi lisakasuks 0,85 QALY-t ning ICER/QALY väärtuseks ... inglise naela (... €);
- mudelis on kaudselt võrreldud ka brigatiniibi tseritiniibiga ning on leitud lisakasuks 0,87 QALY-t ning ICER/QALY ... naela (... €);
- mudel võrdleb kaudselt brigatiniibi ka alektiniibiga. Kuna selgeid võrdlevaid efektiivsusandmeid neil omavahel pole, on eelduslikult nende tervisekasu ja ravi kestused võetud võrdseks ning näidatud brigatiniibi hinnasäästu ... naela (... €).

Krisotiniibi hinda pole haigekassa kulutõhusaks tunnistanud (pole ka EHK poolt kompenseeritud) ning seetõttu ei saa haigekassa antud võrdlusravimit kohaseks lugeda. Tseritiniibi puhul kasutatakse kõrgemat annust (750 mg päevas), kui tseritiniibi SPC-s soovitatud (450 mg päevas). Alektiniibi puhul on haigekassa saavutanud kokkuleppe oluliselt soodsamas hinnatasemes.

Võrreldes alektiniibiga on brigatiniibi lisakulu ühe patsiendi kohta ligikaudu ... €.

Potentsiaalne lisakulu:

Võrreldes alektiniibiga on lisakulu kuni ... € aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse üle taotletava ravimi järele. Kuna nüüdseks on mitu erinevat ALK-inhibiitorit kättesaadavad, siis on vajadus täiendada ravimi järele pigem mõõdukas. Paralleelselt on käimas läbirääkimised ka krisotiniibi hüvitamiseks samal sihtrühmal. Lisaks on vastava ravi spetsialist hiljuti öelnud, et ALK-positiivseid patsiente tuvastatakse väga vähe. Komisjon peab vajalikuks küsida spetsialisti tagasisidet, kas arstid kasutaksid erinevaid ALK-inhibiitoreid ka üksteise järel. Komisjoni hinnangul tuleks vastavalt spetsialisti tagasisidele täpselt kirjeldada, kas erinevaid ALK-inhibiitoreid on lubatud järjestikku kasutada või mitte.

Komisjon tõdes, et ravivalikute laiendamine on põhjendatud, kui brigatiniibi hind ei ületa juba hüvitatavate toimeainete hinda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravi maksumus brigatiniibiga ei ületa ravi maksumust alektiniibiga.

2. SUUKAUDSED TÄISVÄÄRTUSLIKUD JA MODULAARSED TOITMISRAVI PREPARAADID

Taotlus: Eesti Kliinilise Toitmise Seltsi poolt esitatud taotluse eesmärgiks on muuta suukaudsed täisväärtuslikud ja modulaarsed toitmisravi preparaadid (STP) tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavaks järgmiste seisundite korral:

- lühikese soole sündroom;
- düsfaagia või raskendatud neelamine;
- malabsorptsioon;
- põletikulised soolehaigused;
- soole fistulid;
- söögitoru ja soole ahenemine;
- haigusega kaasnev alatoitumus, kasvupeetus või selle risk.

Samuti oleks STP-de kasutamine näidustatud gastrektoomia, peritoneaaldialüüsi või hemodialüüsi patsientidele ning alatoitumusega või alatoitumuse riskiga patsientidele preoperatiivseks ettevalmistuseks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

STP-dele üleminekut soovitatakse patsientidele, kelle päevane toiduenergia puudujääk on 15-40% (keskmiselt 300-900 kcal/päevas) ja kellel on eelnevalt proovitud (vähemalt 4 nädala jooksul) toidutõhustamist, mis on osutunud ebaefektiivseks. Nendele patsientidele, kelle päevane toiduenergia puudujääk on alla 15% (keskmiselt alla 300 kcal/päevas), sobib korrigeerimiseks tavatoidu tõhustamine.

STP ravi vajavate patsientide arvu on väga keeruline prognoosida. Puudub teadmine, kas patsientidele pole varasemalt STP ravi rakendatud eelkõige teenuse kättesaamatuse tõttu või on põhjuseks olnud vajaduse puudumine. Taotleja hinnangul võiks toitmisravi STP-dega igal aastal vajada ca 500 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Suukaudse täisväärtusliku toitmisravi alternatiiviks on enteraalne ja parenteraalne toitmisravi, mis on teenustena kättesaadavad läbi haigekassa tervishoiuteenuste loetelu:

1. Enteraalne toitmine, kättesaadav teenuse 7037-7039 ja 7029 raames;
2. Parenteraalne toitmine, kättesaadav teenuste 7036 ja 7754 raames.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

- 2015. a avaldatud metanalüüsi käigus hinnati STP-de kasutamise efektiivsust vanemate patsientide seas peale puusaliigese operatsiooni. Kuigi suremuses ja haiglasse tagasipöördumiste arvus erinevusi kahe grupi (STP vs platseebo või tavakäsitlus) vahel ei leitud, saavutati STP-de kasutamisel positiivne mõju kehakaalule ja energiavajadusele.
- Sisehaigustega patsientide toitmisravi efektiivsust ravitulemustele hinnati 2019. a avaldatud EFFORT uuringus. Uuringus osales 2088 toitumisriskiga (NRS-2002 skoor ≥ 3) patsienti kaheksast Šveitsi haiglast, kes olid rohkem kui 4 päeva vajanud haiglaravi. 1050 patsienti said individuaalset toitmisravi ja ülejäänud patsiendid jäid tavalisele haiglatoidule. Individuaalne toitmisravi sõltus patsiendi seisundist ja kalorivajadusest ning vastavalt sellele said patsiendid kas suukaudset (rikastatud haiglatoit + STP), enteraalset või parenteraalset toitmisravi. Suurem osa patsientidest (91%) jäi suukaudsele toitmisravile. 30 päeva möödumisel esines ebasoodsaid tulemeid 23%-l individuaalsel toitmisravil olijatel ja 27%-l tavatoidul olijatel (OR 0,79; 95% CI 0,64–0,97, $p=0,023$), suri vastavalt 7% ja 10% patsientidest (OR 0,65 95% CI 0,47–0,91, $p=0,011$). Haiglas olles saavutas vajaliku kaloraazi 79% patsientidest, kes said individuaalset toitmisravi ja 54% patsientidest, kes sõid tavalist haiglatoitu.
- Avaldatud on ka süsteemne ülevaade toitmisravi mõjust pahaloomulistest kasvajatest tingitud anoreksiale. Selle käigus hinnati 8 uuringut. Suukaudsete toitmisravi meetodite kasutamine seostus statistiliselt olulise kehakaalu tõusuga (MD = 1,86 kg, 95% CI 0,25-3,47) ja suurenenud toiduenergia pakkumisega (MD = 432 kcal/p, 95% CI 172-693) võrreldes tavakäsitlusega. Samas esines uuringugruppides suur heterogeensus ning selle eemaldamisel tulemused statistiliselt oluliselt ei erinenud. Suukaudse toitmisravi rakendamisega saavutati ka mõningane positiivne efekt patsientide emotsionaalsele hakkamasaamisele, düspnoele, isutusele ja üldisele elukvaliteedile, kuid suremust see ei mõjutanud (RR = 1,06, 95% CI 0,92-1,22).
- Täisenteraalse toitmisravi efektiivsust on lähemalt uuritud Crohni tõve patsientide populatsioonis. Uuringutes võrreldi omavahel täisenteraalse toitmisravi ja glükokortikosteroidravi mõju haiguse remissioonile. 2018. a avaldatud metaanalüüsis kirjeldatakse, et täiskasvanud patsientide Crohni tõve ravis on praegu siiski efektiivsem glükokortikosteroidide kasutamine. Pediaatrilises populatsioonis on aga leitud, et täisenteraalne toitmine on glükokortikosteroidraviga võrdväärne.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Uue teenusega kaasnevat kasu ja lisakulu on raske hinnata ning teenuse kulutõhusus on Eesti oludes teadmata.

Teiste riikide kulutõhususe analüüsid viitavad, et STP-de kasutamisega kaasneb teatav ravikulude kokkuhoid – eelkõige just voodipäevade arvu ja rehospitalseerimise vajaduse vähenemisel. Samas põhinevad kõik analüüsid retrospektiivsetel uuringutel, mis muudab saadud tulemused väga

ebakindlaks. Omavahel võrreldi erineva sekkumise ning kestvusega uuringuid. Samuti varieerus uuringute raames patsientide vanus ja tervislik seisund.

Potentsiaalne lisakulu:

Praeguste andmete alusel võib lisakulu järgmise nelja aasta jooksul kasvada kuni 1,64 miljoni euroni. Tõenäoliselt võib lisakulu olla veelgi suurem, sest arvutused põhinevad ebakindlatel andmetel ning mitme seisundi korral pole tegelik STP ravi vajavate patsientide hulk teada.

Kuna toitmisraviga kaasneb teatav ebakindlus patsiendi ravi soostumuse osas, siis on taotleja teinud ettepaneku rakendada taotletud teenuse puhul ka patsiendi omaosalus. Kui ravikindlustus tasuks STP-de eest 50% ulatuses nagu seda tehakse ka kodus kasutatavate enteraalsete toitesegude korral, oleks STP-de hüvitamisega kaasnev lisakulu ravikindlustusele esimese nelja aasta jooksul ca 820 000 eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, kas patsiendi omaosaluse rakendamine on antud teenuse puhul mõistlik. Ühe kuu ravi maksumus patsiendi kohta on minimaalsel kasutamisel ca 195 eurot. Kui patsient maksaks 50% kulust ise, siis on patsiendi omaosalus seega ca 100 eurot kuus. Komisjoni hinnangul võiks tootjatega rääkida läbi preparaatide hinnas, sest madalam hind vähendaks ka patsientide omaosalust. Samas on toidu puhul patsiendi omaosaluse rakendamine komisjoni hinnangul põhjendatud. Kodusele enteraalsele ravile on samuti kehtestatud 50% soodusmäär.

Komisjon tõdes, et taotlust on raske hinnata, sest patsientide sihtrühm on väga lai. Kuna tegemist on suukaudsete preparaatidega, siis on need patsiendid võimelised ka tavatoitu sööma. Komisjoni hinnangul on suukaudsete segude puhul ka ülekasutuse risk, sest kergem on patsiendile segusid määrata, kui nende toitumist korrigeerida. Kui preparaate rahastab haigekassa, siis peaks komisjoni hinnangul olema paigas täpsed kriteeriumid, mille korral haigekassa teenuse eest tasub. Komisjon arutles selle üle, kas professionaalne toitumisharjutamine on haiglates kättesaadav. Enne STP-de hüvitamist peaks olema kindlus, et teenus, mis nende preparaatide kasutamiseks vajalik on, oleks samuti kättesaadav. Komisjon tõdes, et Eestis on toitumisharjutamine teenus väga ebaühtlaselt kättesaadav. PERH-is on see võimekus olemas ja näib, et nüüd ka TÜK-is. Enteraalse toitumise puhul on tervishoiuteenuste loetelus täpsustatud, kes võib antud teenust osutada ja kuidas määrata. Tingimustes on täpsustatud, et spetsialist peab olema läbinud seltsi koolituse. Komisjon nentis, et selles valdkonnas on ka väga tugev kommertssurve.

Komisjoni hinnangul tuleks seltsi abiga täpsustada, millised on konkreetsed diagnoosikoodid ja iga diagnoosi puhul ka tingimused, millisel juhul STP-sid kasutada oleks vaja. Alustada võiks kitsamast sihtrühmast, kellel on vajadus preparaatide järele kõige suurem. Hiljem on võimalik sihtrühma vajadusel laiendada. Ühtlasi tuleks komisjoni hinnangul kehtestada ravi lõpetamise kriteeriumid.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib täpsustada seltsi abiga, millised on konkreetsed diagnoosikoodid, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

3. LUTEETSIUM(177LU)OKSODOTREOTIID

Jätk 13.08.2020 arutelule.

Erialaekspertide tagasiside:

- NET kasvajatega patsientide elulemus sõltub otseselt erinevate ravimodaalsuste kättesaadavusest tervishoiusüsteemis. Seetõttu on oluline erinevate “raviridade” kättesaadavus ehk ravi jätkamine teise modaalsusega algse või tekkinud raviresistentsuse korral.

- G1 ja G2 NET kasvajate ravi standardiks esimeses reas on ravi somatostatiini analoogi (SA) lanreotiidi või oktreotiidiga. Progressiooni korral SA foonil on edasise eelistatud raviviisi valik 3. faasi uuringutega tõendamata. Tugevad uuringud (NETTER ja RADIANT 2 ja 4) tõestavad nii medikamentoosse süsteemravi (everoliimus) kui isotoopravi asjakohasust ja toimivust. Nagu öeldud, võrdlev uuring puudub.
- Kliiniline kogemus näitab, et just *midgut* NET kasvajate (umbes veerand kõigist NE kasvajatest) korral oleks isotoopravi eelistatum variant ja everoliimus jääb sageli toimeta. Seda seisukohta toetavad ka paljud eksperdid. Isotoopravi korral on just *midgut* kasvajate korral oodata oluliselt pikemaagset ravivastust.
- Esitades küsimust eelistatuse osas peab arvestama teise rea ravi jätkamise vajadust igal juhul. Võimalustena tulevad arvesse SA (oktreotiidi/lanreotiidi) annuse kahekordistamine (nõrk, aga olemas tõenduspõhisus), everoliimus (efektiivne teises reas grupina st. patsientidel kopsu, mao, jämesoole, ebaselge algkoldega jne NE kasvajate korral), ¹⁷⁷Lu-põhine isotoopravi (efektiivne uuringus just *midgut* NE kasvajate korral).
- Kui eelistada teatud patsientidel II reas everoliimust, tingib patsientide üldiselt pikemaagsem elulemus III liinis nii ehk nii isotoopravi kasutamise ja kättesaadavuse küsimuse.

Raviotsuse teeb alati ja ainult multidistsiplinaarne meeskond rahvusvaheliste ravijuhiste alusel:

- NCCN:
 - Molekulaarkuvamisuuringu alusel (somatostatiinireseptorite stsintigraafia ja ¹⁸FDG-PET/KT). II ravireas SA foonil progresseeruv GEP-NET: PRRT ainult SR-positiivse kasvaja korral, everoliimuse korral ei ole retseptorstaatus määrav.
- ENETS:
 - GI-NET korral määravad preparaatide järjekorra taas SR ekspressioon molekulaarkuvamisuuringutel, aga ka kaasuvad haigused. Suboptimaalselt kontrollitud diabeet või kopsuhaigus kallutavad eelistama PRRT-d; samas väga laialdane maksa- ja/või luuhaaratus ning neerupuudulikkus võivad olla PRRT vastunäidustuseks.
 - P-NET korral ei ole PRRT, sihtmärkravi (everoliimus, sunitiniib) ja/või keemiaravi optimaalne järjekord selge/kindlalt määratud. Valikut tehes arvestatakse patsiendi haiguse senise kuluga, ravimite kõrvaltoimete profiiliga ning ravi kättesaadavusega. Eelistama peaks PRRT varasemat kasutamist, kuna eelnev sihtmärkravi ja/või keemiaravi suurendavad kõrvaltoimete riski.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. Eelmisel arutelul tõdes komisjon, et taotletud ravile on alternatiiv everoliimuse näol olemas, millega otseseid võrdlusandmeid esitatud ei ole, kuid mille hind on taotletud ravist oluliselt soodsam. Komisjoni hinnangul ei ole praegu selge, milline hakkaks olema ravi järjekord, kui luteetsium oleks kättesaadav ning mille põhjal arstid selle otsuse teevad. Ühtlasi nentis komisjon, et luteetsiumi kasutamise efektiivsuse kohta everoliimuse järel ei ole andmeid esitatud. Komisjon pidas teadmisi ravimi kasutamise kliinilisest kasust taotletud sihtrühmal väga põgusaks ning soovis küsida täiendavaid andmeid seltsilt ning müügiloa hoidjalt. Paluti täpsustada, milline on kliiniline kasu võrreldes everoliimusega II ravireas kasutamisel ning milline on kliiniline kasu võrreldes platseeboga everoliimuse järel kasutamisel. Samuti pidas komisjon vajalikuks täpsustada, mille alusel

otsustataks luteetsiumi rahastamise järgselt, millist preparaati II reas kasutada ning paluda müügiloa hoidjal täiendada taotlust majandusanalüüsiga, mis võrdleks taotletud ravi platseeboga III ravireas.

10.09 arutelu:

Komisjon arutles ekspertide tagasiside üle. Selts kinnitas, et otseselt võrdlevaid uuringuid isotoopravi ja märklaudravi vahel ei ole tehtud teises ega ka kolmandas liinis ning on viidanud kaudsetele isotoopravi ja everoliimuse võrdlustele II ravireas. Tagasisidest nähtub, et kesksuole NET-i puhul oleks isotoopravi eelistatud, aga teistel juhtudel kindlaid soovitusi ei ole, kumba preparaati eelistada. Majandusanalüüsi PRRT kasutamisest III reas ei ole müügiloa hoidja esitanud.

Komisjon nentis, et everoliimuse ja PRRT hinnaerinevus on märkimisväärne. Kulutõhususe number tugineb kaudsele võrdlusele ja kätkeb üsna palju ebakindlust, aga täpsemaks seda ei saa, sest uut uuringut ilmselt ei plaanita. Eelarvemõju on samuti märkimisväärne, ca miljon eurot. Kuna majandusanalüüsis on palju ebakindlust, siis peaks komisjoni hinnangul lähtuma konservatiivsetest eeldustest ning ka P-NET puhul peaks ravim olema kulutõhusa hinnatasemega.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et Lutathera hind langeb tasemele, mille juures kulutõhususe näitaja jääb (kõikide paikmete puhul) konservatiivsetel eeldustel 40 000 euro piiresse.

4. KAPLATSIZUMAB

Jätk 13.08.2020 arutelule.

Erialaeksperti tagasiside:

Kaplatsizumab ja rituksimabi toime sihtmärk on erinev, sellest tulenevalt puuduvad täna otsesed võrdlusuuringud kaplatsizumabi ja rituksimabi vahel aTTP ravis.

Kaplatsizumabi toimemehhanismiks on blokeerida interaktsiooni trombotsüütide ja von Willebrandi faktori vahel, omades kohest efekti vereliistakute kuhjumisele ja aidates mikrovaskulaarne tromboos kiiresti kontrolli alla saada. Rituksimab sihib B rakkude populatsiooni ja vähendab inhibeerivate autoantikehade teket. Rituksimab mõjub autoimmuun-protsessile, kuid mitte kuhjunud vereliistakutele, mis põhjustab mikrovaskulaarset tromboosi. Rituksimabi mõju ei ole kohene ja see võtab aega umbes 2 nädalat. Rituksimab võib aidata kontrollida autoimmunhaigust, kuid ei oma mõju haiguse akuutsele faasile, mil suremus on kõrgem. Võttes arvesse eelnevat, siis kaplatsizumab ja rituksimabi toime ei ole omavahel võrreldavad.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. Eelmisel korral arutas komisjon alternatiivsete ravivõimaluste üle. Ravijuhendites on plasmavahetuse ja steroidravi järel soovitatud ka rituksimab. ATTP näidustus rituksimabil siiski puudub ning Eestis see rahastatud ei ole. Komisjon hinnangul on vaja teada vähemalt kaudset võrdlust toimeainete efektiivsusest, sest 100 kordne hinnaerinevus peab olema selgelt põhjendatud.

10.09 arutelu:

Komisjonile jääb arusaamatuks, kui oluline on rituksimabi puhul spetsialisti poolt välja toodud ajafaktor. Kuna haiguse akuutses faasis kasutatakse plasmavahetust, siis ei pruugi komisjoni hinnangul rituksimabi toime viibimine väga oluline probleem olla. Kaplatsizumabi olulisim efekt on haiglaravi päevade ja plasmavahetuse päevade ning kasutatud vereplasma mahu vähendamine, mis tuli uuringust

selgelt välja. Komisjon nentis, et kaplatsizumabi kulutõhususe tase on väga ebasoodne ning raviga kaasnev lisakulu on märkimisväärne. Komisjon soovib tervishoiuteenuste loetelu täiendada uue teenusega, mis võimaldaks rituksimabi kasutada ilma täiendavate piiranguteta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust praegu mitte rahuldada, oodata ära poolelioleva post-HERCULES uuringu tulemused ning arutada taotlust seejärel uuesti komisjonis.

5. ALFAVELMANAAS

Jätk 13.08.2020 arutelule.

Uus hinnapakkumine:

Ühe täiskasvanud patsiendi aastane ravi maksab ... eurot ja ühe kuni 20 kg kaaluva lapspatsiendi aastane ravi alfavelmanaasiga maksab ... eurot, millele lisanduvad ravimi manustamisega seotud kulud (7846,03 eurot).

Kahe patsiendi puhul jääb võimalik lisakulu haigekassa eelarvele seega ... eurot aastas.

Erialaeksperti tagasiside:

Diagnoosimine:

- esmane diagnostika kliinilise kahtluse korral on uriini oligosahhariidide kvantitatiivne analüüs õhukese kihi kromatograafilisel meetodil (TÜ K ÜL Kliinilise geneetika keskuse ainevahetushaiguste laboris);
- ensüümi happelise alfa-mannosidaasi aktiivsuse määramine fibroblastidest/ leukotsüütidest (Hollandis);
- molekulaargeneetiline analüüs geeni *MAN2B1* bialleelse mutatsiooni määramine (TÜ K ÜL Kliinilise geneetika keskuse molekulaargeneetika laboris).

Siirdamise eelselt ja järgselt kasutamisest:

- praegu puuduvad uuringud ja kogemus Lamzede kasutamise ja siirdamise seostest, samas ei ole kuskil kirjas, et ensüümasendusravi kasutamine enne või pärast siirdamist oleks vastunäidustatud. Vastupidi, teaduslikust vaatepunktist - oligosahhariidide taseme alandamine vereplasmas ja kogu keha rakkudes võiks enne siirdamist anda positiivse tulemuse. Eriti võiks arvestada, et ensüümravi on patsiendile väiksema terviseriskiga kui siirdamine.

Ravitulemuste hindamisest:

Harmatz kaasautoritega (Harmatz *et al*, 2018) soovivad esmast ravi tulemust hinnata 12 kuu möödudes. Pikemaajalisema ravimi kasutamine annab parema efekti. Ravi efektiivsust soovib autor hinnata:

- Hinnang mootorikale võrdlus lähteandmetega enne ravi alustamist:

a) 6MWT (6 minutiga läbitud meetrite arv)

b) 3MSCT (3 minutiga tõustud trepiastmete arv)

c) FVC% (spirograafial forsseeritud vitaalkapatsiteet)

d) Jäme- ja peenmotoorikale hinnang (BOT-2 =Bruininks-Oseretsky test)

- Biomarkerite määramine – oligosahhariidide tase võrdlus lähteandmetega enne ravi alustamist

IgG tase

- Elukvaliteedi muutus küsimustiku alusel:

üldine patsiendi enesetunne, valu vähenemine.

Ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid:

- Igale diagnoositud patsiendile on näidustatud ravi Lamzedega ja selle mõju on positiivne. Alfa-mannosidoos on progresseeruva kuluga haigus ja näidustust ravi lõpetamiseks ei ole. Ainus ravi lõpetamise näidustus on patsiendi seisundi kiire halvenemine ja raviefekti puudumine. Analoozne probleem võib tekkida luuüdi siirdamise järgselt kui patsiendil arenes kuulmislangus.

Ensüümasendusravi alustamine võimalikult varakult aitab haiguse progresseerumist pidurdada. Vastuargumente integreeritud ravile ei ole. Siirdamine on keeruline protseduur ja tulemused ei ole alati positiivsed.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. Praegu kättesaadav parim toetav ravi leevendab patsientide kaebusi, kuid prognoosi ei paranda. Eestis mitteteostatav vereloome tüvirakkude siirdamine on oluliselt soodsam kui ravi alfavelmanaasiga ning ühele patsiendile on haigekassa seda välisravi korras võimaldanud. Haigekassa esindaja tegi ülevaate, mida on antud ravimi osas otsustanud teised riigid. Ravimit on hinnanud vähesed rahvusvahelised eksperdid (Inglismaa ja Norra), kes on leidnud, et ravim on eksklusiivse hinnaga, ebakindla ja -soodsa kulutõhususega ning märkimisväärse eelarvemõjuga. Samas kompenseerib haigekassa juba sarnaseid ravimeid, st harva esinevate lüsosomaalsete ladestushaiguste ravi, kus elulemuskasu ei ole näidatud ning efekti hindamine põhineb surrogaatnäitajatel. Kulutõhusat hinnataset nende ravimite puhul pole olnud võimalik saavutada ning haigekassa on lähtunud ravimi aastasest maksumusest, mis ei tohi patsiendi kohta ületada 300 000 eurot. Komisjon soovitas haigekassal täpsustada seltsiga ravi alustamise, lõpetamise ning hindamise kriteeriumid ning pidada müügiloa hoidjaga läbirääkimisi saavutamaks hinnatase, mille juures langeb ka täiskasvanud patsientide puhul aastase ravi maksumus 300 000 euroni. Seejärel arutada komisjonis taotlust uuesti.

10.09. arutelu:

Komisjon nentis, et müügiloa hoidja tehtud hinnapakkumine ei vasta komisjoni poolt seatud tingimustele. Varasemalt on sarnastel juhtudel aktsepteeritud 300 000 eurost aastase ravi maksumust, mis on väga kõrge tase ning seda on aktsepteeritud ainult väga harva esinevate haiguste puhul. Komisjon tõdes, et ravimi hinnas ei saa järeleandmisi teha ning aastase ravi maksumus ei tohi ka täiskasvanud patsientide puhul ületada 300 000 eurot.

Komisjon hinnangul vajaksid eksperdi poolt pakutud ravi hindamise kriteeriumid täpsustamist - kuidas saavad eksperdid aru, et ravimist on kasu olnud, kas testide tulemused peaksid paranema või jääma samaks. Kui raviefekti puudumine on defineeritav, siis kuidas spetsialistid seda täpselt kirjeldavad.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ka täiskasvanute puhul ei ületa aastase ravi maksumus 300 000 eurot ning leppida spetsialistide abiga kokku ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija