

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

10.09.2020 nr 7

Algus kell 14.45, lõpp kell 15.35

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-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa, *Skype*)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Siponimood (Lisa 6. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi Mayzent lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Apalutamiid (Lisa 7. Väljavõte 08.07.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, spetsialistide tagasiside).

### 1. SIPONIMOOD

**Taotlus:** 100%, (G35) rev neuroloogil konsiiliumi (kolme neuroloogi ühise) otsuse alusel sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosi aktiivse vormi, mida kinnitavad ägenemiste esinemise või piltidiagnostikal ilmnev põletikuline aktiivsus, raviks täiskasvanud patsientidel.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Hulgiskleroosi jagatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgevaks hulgiskleroosiks (RRSM), sekundaarselt progresseeruvaks hulgiskleroosiks (SPSM) ning primaarseks progresseeruvaks hulgiskleroosiks. Suurel osal RRSM-i patsientidest lõpuks areneb SPSM. SPSM-i järkjärguline süvenemine võib ilmneda koos täiendavate põletikuliste sündmustega või ilma nendeta.

Taotleja prognoosib spetsialistide andmete alusel, et esimesel aastal võiks siponimoodi ravi vajada 20 patsienti, teisel aastal 40 patsienti, kolmandal aastal 50 patsienti ja neljandal aastal 60 patsienti.

Haigekassa statistika alusel sai 2019. a hulgiskleroosi diagnoosiga ravi ca 1000 patsienti. Kui tugineda teiste riikide andmetele, võiks nendest 20-30% ehk ca 200-300 patsienti olla SPSM diagnoosiga. Nendest omakorda pooled ehk ca 100-150 patsienti võiksid olla aktiivse haiguskuluga, seega võib haigekassa hinnangul olla siponimoodi ravi vajavate patsientide arv alahinnatud.

### Alternatiivne ravi:

Hulgiskleroosi korral haigekassa soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavad beetainterferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid ja dimetüülfumaraat ning läbi haigekassa teenuste loetelu baasravi tsütostaatikumidega (tsüklofosfamiid, mitoksantroon; teenus 234R), ravi natalizumabi, okrelizumabi ja fingolimoodiga (teenus 346R) ning alemtuzumabi (teenus 349R) ja kladriibiiniga (teenus 253R).

Eelpool toodud ravimitest on SPSM-i raviks näidustatud vaid beetainterferooni sisaldavad ravimid. *Off-label* kasutatakse Eestis SPSM-i raviks ka mitoksantrooni.

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

Siponimoodi efektiivsust ja ohutust on uuritud topeltpimedas, kolmanda faasi, platseebo-kontrolliga, multikeskuselises uuringus EXPAND (Kappos *et al*, 2018). Uuringusse kaasati 18 – 60 aastased patsiendid, kellel oli diagnoositud SPMS. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas 2mg päevas siponimoodi või platseebot. Esimese kuue päeva jooksul tiitriti siponimoodi annus 0,25mg pealt 2mg-ni. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg 3-kuu kinnitatud puude progresseerumiseni (CDP).

**Tulemused:** 288 patsienti 1096-st (26%) said 3-kuulise CDP siponimoodi rühmas ning 173 patsienti 545-st (32%) platseebo rühmas (riskitiheduste suhe (HR) 0,79, 95% CI 0,65 – 0,95, p=0,013).

3-kuulise kinnitatud 25-jala kõnnitesti 20% halvenemises ei olnud rühmade vahel erinevust (HR 0,94, p=0,44). 6-kuulise CDP erinevus oli rühmade vahel 26% (HR 0,74, 95% CI 0,60 – 0,92, p=0,0058). Aastane relapside määr oli siponimoodiga väiksem kui platseeboga (0,07 vs 0,16), riski määr 0,45 95% CI 0,34 – 0,59, p<0,0001.

**Ohutus:** kõrvaltoimeid koges 89% siponimoodi ning 82% platseebo patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines vastavalt 18% ja 15% patsientidest. Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 8% ja 5% patsientidest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, nasofarüngiit, kuseteede põletik.

Uuringu jätkutulemused on esitatud posterettekandena (Kappos *et al*, 2020). Jätku-uuringus oli 2 gruppi – esialgses uuringus siponimoodi saanud patsiendid, kes jätkasid raviga ning algselt platseebot saanud patsiendid, kes hakkasid samuti saama siponimoodi. Jätku-uuringus osales 878 patsienti. Patsiente jälgiti kuni 5 aastat. Algselt siponimoodi saanud rühma patsientidel oli väiksem tõenäosus 3-kuuliseks kinnitatud puude progresseerumiseks (p=0,0064) ja 6-kuuliseks kinnitatud puude progresseerumiseks (p=0,0048) võrreldes platseebo rühma patsientidega. Jätku-uuringu tulemused viitavad varakult ravi alustamise positiivsele toimele.

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

Taotleja esitas haigekassale kulutõhususe analüüsi, kus siponimoodi kuluefektiivsust võrreldi fingolimoodiga. Mudeli tulud ja kulud diskonteeriti 5% määraga. Mudeli ajahorisont oli eluaegne (53 aastat). Mudelis kasutati EXPAND uuringust pärinevaid siponimoodi efektiivsusandmed (3- ja 6-kuu CDP, ARR) ning fingolimoodi osas tehti konservatiivne eeldus, et selle efektiivsus SPSM populatsioonis on samaväärne siponimoodile, sest otsesed uuringud siponimoodi ja fingolimoodi vahel puuduvad.

Võidetud eluaastates erinevust ei olnud (mõlemad ravid andsid 10,03 eluaastat). Võidetud QALY-de osas oli väike erinevus siponimoodi kasuks – 0,01 QALY-t enam, tulenevalt siponimoodi kõrvaltoimete väiksemast mõjust elukvaliteedile. Kulude võrdlemisel leiti, et siponimoodi ravi on 2 354 euro võrra

soodsam kui ravi fingolimoodiga. Kokkuvõttes leiti, et siponimoodi ICER/QALY on fingolimoodiga võrreldes dominantne.

Haigekassa tegi mudelis korrektuurid ning võrdles siponimoodi kuluefektiivsust beetainterferooniga ning parima toetava raviga. Valides siponimoodi võrdlusravimiks Extavia, sai haigekassa ICER/QALY väärtuseks ... € ning parima toetava ravi korral ... €

Kui lühendada ajahorisont 10 aasta peale, kujunevad järgmised ICER/QALY väärtused:

- ICER/QALY siponimood vs fingolimood: jätkuvalt võrreldes fingolimoodiga dominantne;
- ICER/QALY siponimood vs Extavia: ... €;
- ICER/QALY siponimood vs parim toetav ravi: ... €.

Fingolimoodil puudub näidustus SPSM-i raviks ning ühtegi otsest ega kaudset uuringut nende kahe võrdlemiseks SPSM ravis teostatud ei ole.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Esimesel neljal aastal tekib siponimoodi hüvitamisest lisakulu vastavalt ... eurot, ... eurot, ... eurot ja ... eurot (arvestades, et praegu on aktiivse SPSM-iga patsientidele kättesaadavad ravimid Extavia ja Betaferon).

Kui siponimoodi kasutajaid on kokku 100-150 patsienti, peaks ravikindlustus kandma lisakulu ...-... eurot.

#### Diskussioon

Komisjon arutles SPSM diagnoosimise ja ravimivajaduse üle. Enamikel juhtudel diagnoositakse SPSM tagasiulatavalt anamneesi alusel pärast järkjärgulist haiguse süvenemist, sest keeruline on vahet teha kas patsiendi seisundi halvenemine on tingitud relapsist või pidevast progressioonist. Interferoonid on SPSM puhul näidustatud ning lükkavad uuringuandmetel progressiooni üksjagu edasi. Komisjoni hinnangul on vastuseis küsimus, kas ja kui palju on siponimood parem beetainterferoonidest. See küsimus on tõstatunud ka Inglismaal, Kanadas ja Austraalias, kus on siponimoodi taotlus tagasi lükatud. Haiglates on kättesaadav ka mitoksantroon, aga kõrvaltoimete tõttu kasutatakse seda ilmselt ainult erijuhtudel ning pole antud juhul käsitletav alternatiivse ravivõimalusena.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Ajahorisondi lühendamine 10 aasta peale ei pruugi antud haiguse puhul põhjendatud olla. Jättes ajahorisont muutmata, on beetainterferooniga võrdluses kulutõhususe näitaja siiski väga ebasoodne, ligi ... eurot.

Komisjon võttis arutelu kokku. Pole teada, kuidas erineb siponimoodi efektiivsus beetainterferoonide omast, mis on SPSM puhul näidustatud ja soodustusega kättesaadavad. Seega pole teada ka siponimoodi kulutõhusus adekvaatse alternatiiviga. Esitatud mudel võimaldab küll võrdlust beetainterferooniga, aga ei ole selgitatud, millele võrdlus tugineb.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

## 2. APALUTAMIID

Jätk 08.07.2020 arutelule.

Erialaeksperti tagasiside:

Võrdlevat randomiseeritud uuringut apalutamiidi jätkuravide efektiivsuse ning ravimite parima/efektiivsema järjestuse kohta ei ole, kuid on olemas andmed Spartan uuringu (1201 patsienti, keskmine jälgimisaeg 52 kuud) tulemusnäitajatest MFS, PFS 2 (jätkuravi kasutamise järgselt) ja OS.

PFS 2 tulemusnäitaja võimaldab hinnata eesnäärmevähi patsientide ravitulemust raviteekonnal kui puuduvad metastaasid (nmCRPC) kuni progressioonini hilisema, juba metastaatilise haiguse (mCRPC) ravi järgselt. Metastaaside ilmnemisel (mCRPC) oli Spartan uuringus enim kasutatud ravim abirateroon koos prednisolooniga (125 patsiendil apalutamiid ravi järgselt), järgnes enzalutamiid (20 patsiendil) ja dotsetakseel (15 patsiendil). Lähtudes Spartan uuringu lõplikest tulemustest (esitatud ASCO 2020) oli OS 73,9 kuud ehk apalutamiidi lisamine ADT-le kõrge riskiga nmCRPC-ga patsientidel pikendas oluliselt sekundaarse progresseerumiseni kuluvat aega, PFS2 55,6 kuud. Seega kasu järgnevast ravist abiraterooni või enzalutamiidiga metastaatilise haiguse korral sisaldus neis tulemustes.

Kliinilises uuringus (COU-AA-302, abiraterooni efektiivsuse ja ohutuse hindamine keemiaravi eelsetel patsientidel mCRPC diagnoosiga) oli OS 34,7 kuud abirateroonravi saanud haigete grupis vs 33,4 kuud nendel patsientidel, kes said Spartan uuringus metastaseerunud haiguse tõttu abiraterooni. OS andmed on võrreldavad ning seega saab abiraterooni efektiivsusele viidata ka apalutamiidravi järgselt metastaatilise haiguse staadiumis (see on sarnane abiraterooni efektiivsusele ADT ravi järgselt). Kui komisjon otsustab siiski piirata hormoonravi kasutamise hilisemates raviridades (pre-või postkemoterapia), siis jääb kõrge riskiga mCRPC haigetele võimalus saada keemiaravi docetaxeliga (kui kaasuvad haigused seda võimaldavad). Docetaxel ravi järgselt on ainult luumetastaasidega haigetel piisavalt kõrge valuskoori ning valuravi ebaefektiivsuse korral rahastatud ravi Radium223-ga. See ravi ei sobi lümfisõlmede ja/või vistseraalsete metastaaside olemasolul. Nendele haigetele jääb ainult tsütostaatilise ravi võimalus (sobivuse korral). Seega võib osa patsiente jääda mCRPC haigusvormi kujunemisel üldse ilma edasiste ravivõimaluseta, kui docetaxel on mingil põhjusel vastunäidustatud või ravi tuleb katkestada talumatute kõrvaltoimete tõttu ning Radium223 ravi ei sobi rakendamiseks haiguse leviku tõttu.

Abirateroon/enzalutamiid ravi toetab ka EAU ravijuhis apalutamiidi ravi järgselt mCRPC haiguse kujunemisel kõrge riskiga haigetel.

## **Diskussioon**

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. Komisjon arutles kastratsioonresistentse eesnäärmevähi ravivõimaluste üle. Kõikide uute toimeainete nagu apalutamiid, abirateroon ja ensalutamiid eesmärk on viia hormooni süntees miinimumini. Kui see ravivõimalus ammendub esimeses reas apalutamiidiga, siis ei ole komisjoni hinnangul selge, mis on sarnase toime mehhanismiga ravimite kasutamise eesmärk edaspidi haiguse progresseerumisel ja metastaseerumisel. Teadaolevalt ei ole uuritud abiraterooni ja ensalutamiidi kasutamise mõju metastaseerunud haiguse ravis, kui varasemas ravireas on kasutatud apalutamiidi. Kuna tegemist on põhimõttelise otsusega, mis võib edaspidi oluliselt muuta kastratsioonresistentse eesnäärmevähi ravivalikuid, siis soovib komisjon ekspertide abiga täpsustada, kuidas näevad nad järgnevat ravi juhul, kui apalutamiid lisanduks taotletud näidustusel loetellu.

### **10.09 arutelu:**

Komisjon nentis, et jääb siiski ebakindlaks, mil määral toimib hilisemas ravireas ravim, millega sarnase toime mehhanismiga ravimi toime on varasemas reas juba ammendunud. Eksperti poolt viidatud posterettekande andmed PFS2 osas seda veenvalt ei näita, et abiraterooni efekt apalutamiidi järgselt kasutades püsiks sarnane. Apalutamiidi järgselt abiraterooni kasutamise keelamist metastaatilise haiguse faasis ei pea komisjon praeguste andmete põhjal siiski põhjendatuks. Komisjon tõdes, et

metastaatilise haiguse puhul on komisjon toimeainete järjest kasutamist piiranud, st kui üks preparaat on kasutatud, siis teist hormooniproduksiooni pärssivat ravimit enam kasutada ei tohi.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Ka abiraterooni ja ensalutamiidi puhul on komisjon metastaatilise haiguse puhul keemiaravi eelselt nõudnud, et kulutõhususe näitaja jääks 20 000 euro piiresse. Seega on varasemas ravireas 20 000 eurone ülempiir kulutõhususe näitajale veelgi enam põhjendatud.

**Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemele, mille juures kulutõhususe tase jääb 20 000 euro juurde.

Alar Irs  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija