

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

08.07.2020 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.30

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)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts, *Skype*)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet, *Skype*)  
Eesti Onkoterapia Ühingu (EOÜ) esindaja  
Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Seltsi esindaja  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi esimese rea ravis (Lisa 1. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang);
2. Adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga HER2-positiivse II-III staadiumi patsiendil, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (Lisa 2. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, MLH lisaandmed, kulutõhususe hinnang);
3. Neuroendokriinkasvajate ja akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga (Lisa 3. Taotlus, kulutõhususe hinnang, EHK memo);
4. Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikeha dupilumabiga (Lisa 4. Taotlus ja selle lisad, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang);
5. Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral (Lisa 5. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Silmasisene ranibizumabi süst enneaegsus retinopaatia raviks (Lisa 6. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

### 1. ATESOLIZUMAB + NAB-PAKLITAKSEEL

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühingu taotleb teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoteraapia 4-nädalane ravikuur)“ raames raviskeemi atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga kasutamiseks PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse (*triple-negative breast cancer*, TNBC) rinnavähi esimese rea raviks (st ei ole saanud eelnevat süsteemravi metastaatilise haiguse raviks) täiskasvanud patsientidele, kelle PD-L1 ekspressioon on kasvajat infiltreerivatel immuunrakkudel  $\geq 1\%$ .

## Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Rinnavähkidest on 12-15% kolmiknegatiivse alatüübiga, mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja millel puudub HER2-retseptori üleekspressioon. Kliiniliselt on TNBC agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Metastaatiline haigus on ravimatu ning elulemuse mediaan on keemiaraviga 12-18 kuud. Prognoositud patsientide arv on 10-16 patsienti aastas.

### Alternatiivne ravi:

Standardraviks Eestis on keemiaravi kombinatsioonid (teenus 228R).

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

Atesolizumabi kombinatsioonis nab-paklitakseeliga on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga kliinilises uuringus IMpassion-130. Uuringus osales 902 metastaatilise või lokaalselt levinud radikaalselt mitteravitava kolmiknegatiivse rinnavähiga patsienti. Patsiendid olid heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) ning võisid olla saanud süsteemravi vaid varasema neoadjuvantse või adjuvantse ravi raames (lõpetatud > 12 kuud enne randomiseerimist). Uuringu patsiendid randomiseeriti kahte rühma (1:1):

- atesolizumab + nab-paklitakseel (451pt)
- platseebo + nab-paklitakseel (451 pt)

Esmased tulemusnäitajad olid PFS ja OS uuringu üldpopulatsioonis (ITT) ja PD-L1-positiivsete populatsioonis.

**Tulemused:** Uuringu valimis saavutati atesolizumabiga võrreldes nab-paklitakseeliga progressioonivaba perioodi (PFS, hinnatud uurija poolt) erinevus 1,7 kuud (7,2 vs 5,5 kuud; HR=0,80; 95% CI: 0,69-0,92; p=0,002) ning elulemuse (OS) erinevus 2,3 kuud (tulemus ei olnud statistiliselt oluline, 21 vs 18,7 kuud; HR=0,86; 95% CI: 0,72-1,02; p=0,078).

Uuringu eelselt määratletud PD-L1-positiivsete patsientide alagrupis (PD-L1+, 41% uuringupatsientidest) oli PFS erinevus 2,2 kuud (7,5 vs 5,3 kuud; HR=0,63; 95% CI: 0,5-0,8; p<0,0001) ning OS erinevus 7 kuud (25 vs 18 kuud; HR=0,71; 95% CI: 0,54-0,94). PD-L1 negatiivsete patsientide alagrupis ei olnud PFS ja OS gruppide vahel statistiliselt olulist erinevust. Elukvaliteedi osas ei ilmnunud uuringu gruppide vahel erinevust hinnatuna EORTC QLQ-C30 ja QLQ-BR23 küsimustike alusel.

**Ohutus:** 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines rühmiti vastavalt 49,4% vs 42,8%. Raviga seotud surmajuhte esines atesolizumab + nab-paklitakseel rühmas 2: atesolizumabiga seotud autoimmuunne hepatiit ja nab-paklitakseeliga seotud septiline šokk. Platseebo + nab-paklitakseel rühmas esines üks raviga seotud surmajuht: maksapuudulikkus.

Käimas on uuring IMpassion131, mis hindab atezolisumabi kombinatsioonis 1 kord nädalas paklitakseeliga võrdluses 1 kord nädalas paklitakseeliga (uuringu lõpp on kavandatud 30.01.2021).

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

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud A+nP kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb peamiselt IMpassion-130 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 35-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis võrreldi omavahel A+nP võrreldes nab-paklitakseeliga, paklitakseeliga ning dotsetakseeliga.

MLH baasstsenaariumi analüüsi tulemused:

	A+nP	nP	paklitakseel	dotsetakseel	A+nP vs. nP	A+nP vs. paklitakseel	A+nP vs. dotsetakseel
Eluaastad	2.586	1.792	1.692	1.656	0.794	0.894	0.930
QALYd	██████	██████	1.135	1.108	██████	██████	██████
Kulu (€)	██████	██████	3 966	3 909	██████	██████	██████
ICER <sub>LYG</sub> (€)					██████	██████	██████
ICER <sub>QALY</sub> (€)	-	-	-	-	██████	██████	██████

Haigekassa tegi järgmised muudatused:

- kasutas sarnaselt teistele rahvusvahelistele hinnangutele 15 aastast ajahorisonti ja eeldust, et elukvaliteet on nii PFS kui PD perioodil uuringugrupiti sarnane (vastavalt 0,726 ja 0,65);
- võttis arvesse MLH täiendavat allahindlust ...% (mida oli ka MLH oma analüüsis juba arvesse võtnud)

EHK kordusanalüüsi tulemused:

	A+nP	nP	paklitakseel	dotsetakseel	A+nP vs. nP	A+nP vs. paklitakseel	A+nP vs. dotsetakseel
Eluaastad	2.585	1.792	1.692	1.656	0,793	0,893	0,925
QALYd	██████	██████	1,142-1,214	1,114	██████	██████	██████
Kulu (€)	██████	██████	3 966	3 909	██████	██████	██████
ICER <sub>LYG</sub> (€)					██████	██████	██████
ICER <sub>QALY</sub> (€)					██████	██████	██████

UK ja Rootsi eksperdid pidasid kohaseks paklitakseeli efektiivsuse andmetena kasutada IMpassion130 kontrollgrupi (nab-paklitakseeli) tulemusi, seega võiks eeldada, et kvaliteetsete eluaastate hulk on nab-paklitakseeli kui paklitakseeli grupis ühesugune (...) ning tõenäolisem kulutõhusus võrdluses paklitakseeliga on seega pigem ... eurot.

#### Potentsiaalne lisakulu:

4-nädalase ravi maksumus atezolizumabiga on ... eurot ning nab-paklitakseeliga ... eurot, kombinatsioonravi kogumaksumus on ... eurot. Ravi maksumus nab-paklitakseeliga on ... eurot ja paklitakseeliga 315 eurot.

10-16 patsiendi ravi rahastamine tooks kaasa lisakulu aastas võrreldes nab-paklitakseeliga ... - ... eurot, võrreldes paklitakseeliga ... - ... eurot.

Kui arvestada, et A+nP asendaks teenuse 228R (230,38 eurot) kasutust, tähendaks see lisakulu eelarvele ... - ... eurot.

#### Diskussioon

**EOÜ:** Rinnavähk jaotub lokaalseks/lokoregionaalseks, kus kasutatakse kuratiivsel eesmärgil kolme erinevat ravimeetodit: kirurgiat, süsteemravi (keemiaravi, HER2 vastast sihtmärkravi, hormoonravi) ja kiiritusravi. Teine alarühm patsientidest on tervistavalt mitte ravitavad, ehk neil on kaugsiirded või on neil mitteresetseeritav lokaalselt levinud kasvaja. Rinnavähkidest 12-15% on kolmiknegatiivse alatüübiga, st kasvaja ei ekspresseeri hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptreid) ja puudub HER2-retseptori üle-ekspressioon. Kolmiknegatiivne rinnavähk on rinnavähkidest halvima prognoosiga. Selles sihtrühmas ei ole innovatsiooni ravivõimalustes toimunud. BRCA-positiivsete

alarühmas on efektiivne ravi olemas, aga neid patsiente on ainult 10%. Vaid 40% kolmiknegatiivse rinnavähiga patsientidest kvalifitseeruksid taotletavale ravile, sest patsiendid on eelselekteeritud PD-L1 positiivsuse alusel.

Üldpopulatsioonis atesolizuamb + nab-paklitakseel ravi märgatavat paremust keemiaravist ei näidanud, aga PD-L1+ patsiendid said kliiniliselt olulise kasu: elulemuse mediaan oli 25 kuud vs 18 kuud. Uuringus on atesolizumab kombineeritud nab-paklitakseeliga, mitte meil standardraviks oleva paklitakseeliga. Nab-paklitakseel valiti seetõttu, et tegemist on uue põlvkonna ravimiga, mis ei vaja nii palju premedikatsiooni immuunvastust allasuruva deksametasooniga. Praegu on siiski käimas ka uuring, kus atesolizumab on kombineeritud paklitakseeliga (IMpassion131) ning esmase info põhjal on tulemused võrdväärsed atesolizuamb + nab-paklitakseel tulemustega. Ka pembrolizumabiga on KEYNOTE 355 seni avaldatud tulemuste alusel saavutatud progressioonivaba elulemuse osas positiivseid tulemusi.

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Komisjon tõi välja, et elulemuse osas oli tegemist negatiivse uuringuga, millel oli positiivse tulemusega alarühm. Taotletud sihtrühmal ehk PD-L1+ populatsioonis oli PFS kasu 2,2 kuud ja OS kasu 7 kuud. Elulemuse kasu usaldusvahemik on väga lai, seega tulemus ei ole väga täpne, aga elulemuse kasu on selgelt olemas ja seda võib pidada kliiniliselt oluliseks. Praegu on neil patsientidel kasutada ainult keemiaravi. Komisjon arutles, kas atesolizumab + nab-paklitakseel kombinatsiooni asemel võiks kasutada atesolizumab + paklitakseel kombinatsiooni, kuigi viimasel vastav näidustus puudub. Ka teistel riikidel on tekkinud küsimus, et kas ja mille poolest nab-paklitakseel paklitakseelist parem on. Ravi maksumus nab-paklitakseeliga on ... eurot ja paklitakseeliga 315 eurot, seega hinnaerinevus on suur. Kopsuvähi ravis on nab-paklitakseeli paremust paklitakseelist uuritud ning erinevust ei leitud. Rinnavähi puhul on atesolizumab + paklitakseel uuring praegu käimas ning tulemused peaksid selguma järgmise aasta alguses. Vastavalt komisjoni nõustanud eksperdi tagasisidele ei ole ka arstide jaoks see suur mure, et atesolizumab + paklitakseelil taotletav näidustus puudub.

Konservatiivsemaid eeldusi kasutades ei ole taotletav ravi praegu kulutõhus. Komisjon soovib taotluse rahuldada, kui konservatiivsetel (haigekassa poolt kasutatud) eeldustel langeb täiendkulu tõhususe määr 40 000 euro juurde. Kuna nab-paklitakseeli ja paklitakseeli hinnad erinevad oluliselt, soovib komisjon põhjendamata lisakulu vältimiseks lähtuda teenuse hinna kalkuleerimisel atesolizumab + paklitakseel kombinatsioonravi hinnast.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et kulutõhususe näitaja jääb konservatiivseid eeldusi kasutades 40 000 euro piiresse. Komisjon soovib teenuse hinna kujundamisel lähtuda paklitakseeli hinnast.

## **2. TRASTUZUMABEMTANSIIN**

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava trastuzumabemtansiini (edaspidi T-DM1) hüvitamise laiendamist HER2-positiivse II-III staadiumis rinnavähiga patsiendile, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga).

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

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

Eesti Vähiregistri andmetel on rinnanäärme vähk kõige sagedasem vähidiagnoos Eesti naistel ja jätkuvalt on kõrge lokaalselt levinud rinnavähi osakaal – 48%. Rinnavähkidest 15-20% on HER2-positiivsed, ehk agressiivsemad, ravile halvasti alluvad ja lühema elulemusega kui HER2-negatiivsed vähid. HER2-positiivsed rinnavähid annavad kirurgilise ravi järgselt ka enam retsidiive. Eeldatav patsientide hulk on taotleja hinnangul 20-28 patsienti aastas.

#### Alternatiivne ravi:

Praegune HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravi on trastuzumab 1 aasta (18 tsükli) vältel (teenus 229R).

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

T-DM1 on taotletud näidustusel uuritud III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus KATHERINE võrdluses trastuzumabiga 1486-l patsiendil (randomiseeriti 1:1). Ravimi efektiivsust hinnati HER2+ varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel oli invasiivne jääkkasvaja (s.o patsiendid, kes ei saavutanud patoloogilist täielikku ravivastust rinnas ja/või regionaalsetes aksillaarsetes lümfisõlmedes) pärast keemiaravi ja HER2 vastast ravi sisaldanud preoperatiivse süsteemse ravi lõppu (sh 18% patsientidest olid ravi saanud kombinatsioonis pertuzumabiga).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba perioodi pikkus (*Invasive Disease Free Survival*, iDFS), mis oli määratletud kui ajavahemik randomiseerimisest kuni esmakordse ipsilateraalse invasiivse rinnanäärmevähiga taastekke, ipsilateraalse lokaalse või regionaalse invasiivse rinnanäärmevähiga taastekke, kaugmetastaaside tekke, kontralateraalse invasiivse rinnanäärmevähiga tekke või mis tahes põhjusel surmani.

**Tulemused:** 3-aasta iDFS määr esimese vaheanalüüsi andmetel (25.07.2018, saadud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal) oli T-DM1 grupis 88,3% ja trastuzumabiga 77%. T-DM1 kasutamisel vähenes haiguse taastekke ja surma suhteline risk 50% (HR=0,50, 95% CI: 0,39-0,64, p<0,0001), absoluutne risk vähenes 11,3% võrra. 3-aasta haigusvaba elulemuse määr oli vastavalt 87,41% vs 76,9% (HR=0,53; 95% CI: 0,41-0,68 p<0,0001). 5-aasta elulemuses ei olnud uuringugruppide vahel statistilist olulist erinevust: 92,1% vs 86,8% (HR=0,70; 95% CI: 0,47-1,05; p<0,0848; saadud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal).

Järgmine vaheanalüüs on kavandatud juuliks 2020 ja lõplikud andmed avaldatakse pärast 10-aastast jälgimisperioodi aastal 2023.

**Ohutus:** T-DM1 raviga esines rohkem kõrvaltoimeid (98,8% vs 93,3%), samuti esines enam 3.-4. astme kõrvaltoimeid (25,7% vs 15,4%) ja raskeid kõrvaltoimeid (12,7% vs 8,1%). Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist oli samuti enam T-DM1 grupis (18,0 % vs 2,1%).

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

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud T-DM1 majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb KATHERINE uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 51-aastasest perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis leiti, et T-DM1-ga võidetakse võrreldes trastuzumabiga ... eluaastat ja ... QALY-t, ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... eurot.

Kasutades eeldust, et elukvaliteet on grupiti erinev (tuginedes EQ-5D KATHERINE andmetele) ning eeldades, et raviefekt hakkab vähenema peale 4 aastat ja kaob 7 aastaks (sarnast eeldust kasutas ka TLV oma hinnangus), tõuseb kulutõhusus ... euroni (võidetakse ... QALY-t, ... LYG-i).

Tundlikkuse analüüsid jäi ravimi kulutõhusus vahemikku ... – ... eurot (10-aastase ajahorisondi korral kuni ... eurot), sh mõjutab analüüsi tulemusi iDFS ekstrapoleerimise funktsiooni valik. Kui T-DM1

maksumus oleks samaväärne T-DM1 maksumusega metastaatilises ravis, jääks ravimi kulutõhusus aktsepteeritavasse suurusjärku (kuni 20 000 eurot).

#### Potentsiaalne lisakulu:

20 - 28 patsiendi 10,5 ravitsükli rahastamine tähendab lisakulu ... - ... eurot. Maksimaalse T-DM1 14 ravitsükli rahastamine võrreldes trastuzumabi tavapärase 18 ravitsükliga, tähendaks 20 - 28 patsiendi korral lisakulu ... - ... eurot.

Eelduslikult kaasneks kokkuvõttes 3 patsiendi metastaatilise ravi arvelt 219 767 euro ulatuses, seega kokkuvõttes kaasneks T-DM1 rahastamisega adjuvantravis lisakulu haigekassa eelarvele ... eurot.

#### Diskussioon

**EOÜ:** *Antud taotlus hõlmab sihtrühma, kelle ravi eesmärgiks on tervistumine. Tegemist on noorte patsientidega. Praegu saavad patsiendid süsteemravi (keemiaravi + sihtmärkravi HER2 vastaste antikehadega) seejärel neid opereeritakse ja kiiritatakse ning sellele järgneb standardina aasta aega trastuzumabi monoravi. Praeguse raviga suudame neljast patsiendist kolm terveks ravida, üks patsient paraku retsidiiveerub või metastaseerub, millele järgneb eluaegne ravi. Uuringus on trastuzumab asendatud uuema põlvkorra preparaadi trastuzumabemtansiiniga. See tähendab, et trastuzumabile on lisatud väga tugev keemiaravi preparaat DM1, mida tavatingimustes inimesele manustada ei saaks, sest see oleks liiga toksiline. Kuna aga keemiaravi komponent on antikehaga seotud, siis see toimib ainult vähirakkudes. Trastuzumabemtansiin on praegu rahastatud metastaatilise haiguse ravis.*

*Uuringus pikenes haigusevaba periood trastuzumabemtansiiniga poole võrra, neid tulemusi võib väga heaks pidada. 5-aasta elulemuse vahe ei ole veel statistiliselt oluline, aga tuleb arvestada sellega, et metastaatilise haiguse ravis on meil kättesaadavad väga head ravivõimalused. Trastuzumabemtansiiniga esineb rohkem kõrvaltoimeid kui trastuzumabiga. Kliinilises praktikas ei ole need kõrvaltoimed siiski rasked, peamiselt näeme me trombotsüütide arvu vähenemist ja maksaensüümide tõusu. Ravi katkestamist nii palju praktikas ei esine kui uuringus. Uuringutes on rangemad kriteeriumid, millal ravi katkestama peab ja kliinilises praktikas on katkestajaid tunduvalt vähem. Kui kõrvaltoimed ei ole kardiovaskulaarset tüüpi, siis jätkaksime katkestajatel ravi trastuzumabiga. mis on ka oluliselt soodsam.*

Komisjon järeldas spetsialisti jutust, et vajadus parema ravivõimaluse järele on antud sihtrühmal suur, sest need haiged on võimalik terveks ravida. Haigusevaba perioodi pikkuses on viimaste andmete põhjal oluline erinevus. Elulemuses statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel ei ole, kuid 5-aasta elulemuse paranemise trend on üsna optimistlik. Uuringu järgmine vaheanalüüs on varsti valmimas, kuid lõplikud andmed selguvad alles kolme aasta pärast. Vastavalt spetsialisti selgitustele on metastaatilise haiguse ravi väga hea ning seetõttu ei pruugi ka järgmistes analüüsides elulemuse erinevus statistiliselt oluline olla. Komisjon tõdes, et ravi katkestajate hulk erines uuringus rühmade vahel väga olulisel määral (18% vs 2%).

Komisjon nentis, et varasemalt on taolisel sihtrühmal aktsepteeritud kulutõhususe näitajat, mis jääb 20 000 piiresse. Komisjoni hinnangul ei tohiks trastuzumabemtansiini hind adjuvantravis olla kallim kui sama ravimi hind metastaatilise haiguse ravis. Kui preparaadi hind langeks taotletud näidustusel samale tasemele, millega see on hüvitatud metastaatilise haiguse raviks, jääks kulutõhususe määr 20 000 euro piiresse, mida võib aktsepteeritavaks pidada.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemeni, millega see on praegu kättesaadav metastaatilise rinnavähi ravis ning mis tagaks maksimaalse kulutõhususe näitaja 20 000 eurot/QALY.

### 3. PIKATOIMELISED SOMATOSTATIINI ANALOOGID

**Taotlus:** Eesti Onkoteraapia Ühing ja Eesti Endokrinoloogide Selts taotlevad teenuste 363R (Neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur) ja 339R (Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur) kohaldamise tingimuste muutmist.

Praegu peab teenustele 363R ja 339R eelnema alati ravi lühitoimelise somatostatiini analoogiga.

Pikatoimelise oktreotiidi ravi alguses tuleb kahe nädala jooksul subkutaanselt manustada lühitoimelist oktreotiidi, sest pikatoimelise ravimi piisav kontsentratsioon saavutatakse alles 7 päeva pärast. Pikatoimelise lanreotiidi maksimaalne kontsentratsioon saavutatakse aga koheselt (umbes 1 päev pärast manustamist) ning seetõttu pole lühitoimelise somatostatiini analoogi kasutamine lanreotiidi ravi alguses põhjendatud.

Taotlejad soovivad muuta tervishoiuteenuse tingimusi järgnevalt:

- „Haigekassa võtab koodiga 363R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas; oktreotiidi kasutamisel tingimusel, et pikatoimelisele ravimile eelneb ravi lühitoimeliste somatostatiini analoogidega.“
- „Haigekassa võtab koodiga 339R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas; oktreotiidi kasutamisel tingimusel, et pikatoimelisele ravimile eelneb ravi lühitoimeliste somatostatiini analoogidega.“

Lisaks taotletakse lanreotiidi ja oktreotiidi LAR soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavaks tegemist samadel tingimustel nagu need on tervishoiuteenuste loetelus.

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

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

Mõlema haiguse näol on tegemist üldjuhul pikaajalise haigusega. Ravi saamiseks tulevad patsiendid iga 4 nädala järel vastavasse keskusse, kus õde teostab ravi protseduuri. Paljudele patsientidele on selline ravikorraldus väga koormav. Patsientide arv Eestis oli 2019. a:

363R 51 patsienti

339R 85 patsienti

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

Hinnatud ravimite lisandumisel tervishoiuteenuste loetellu.

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

Varasemalt on nende teenuste kulutõhusust hinnatud. Kuna taotletud teenuste hinnad uuemate rakendustingimuste korral ei muutu ning lisakulu sellega ei kaasne, pole kulutõhususe hindamine vajalik.

##### Potentsiaalne lisakulu:

Teenuste 363R ja 339R rakendustingimuste muutmine taotlejate poolt soovitud kujul ei too kaasa suuremat patsientide arvu ja teenuste kallinemist, seega lisakulu ei kaasne.

Aastane kogukulu haigekassale haiglaravi korral vs haiglaravi ja koduse ravi korral:

	Teenus 363R	Teenus 339R

<b>Patsientide arv kokku (2019. a andmed)</b>	51	85
<b>Patsientide osakaal kodus (%)</b>	50%	50%
<b>Patsientide arv, kes on kodusel ravil</b>	26	43
<b>Koduse ravi kulu ühe patsiendi kohta</b>	8 001,72 €	10 025,26 €
<b>Haiglaravi kulu ühe patsiendi kohta</b>	8 058,16 €	10 086,28 €
<b>Kulu haigekassale, kui kodune ravi ei ole kättesaadav</b>	410 966,16 €	857 333,80 €
<b>Kulu haigekassale, kui kodune ravi on kättesaadav</b>	409 498,72 €	854 709,94 €
<b>Rahaline erinevus</b>	<b>1 467,44 €</b>	<b>2 623,86 €</b>
<b>Kokkuvõid</b>		<b>4 091,30 €</b>

### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada lanreotiidi ja oktreotiidi sisaldavad preparaadid ka soodusravimite loetellu.

## 4. DUPILUMAB

**Taotlus:** Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidi korral, interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva antikehaga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Teenuse raames soovitakse kasutada toimeainet dupilumab patsientidel, kellel esinevad sümptomid vaatamata maksimaalsele medikamentoosle ja korduvale kirurgilisele ravile ning kes seetõttu vajavad korduvaid süsteemse kortikosteroidravi kuure.

Ravi dupilumabiga alustatakse kõrva-nina-kurguarstidest koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:

- patsiendil on raskesti ravile alluv krooniline polüpoosne sinusiit, s.t esineb sümptomaatika vaatama rakendatud maksimaalsele medikamentoosle ravile (intranasaalne steroid + ninaloputus);
- viimase 2 aasta jooksul on teostatud vähemalt 2 endoskoopilist operatsiooni kroonilise polüpoosse sinusiidi tõttu;
- patsiendil on süsteemse steroidi vajadus vähemalt kahel korral aastas viimase 2 aasta jooksul;
- patsiendil on 2. tüüpi põletiku tunnused (retsidiveeruv polüpoos) ja/või kaasuva haigusena astma.

16. nädalal hinnatakse patsiendi ravivastust 3 kriteeriumi alusel:

- SNOT-22 skoori püsimine samal tasemel või kliiniliselt oluline tõus võrreldes ravieelse tasemega;
- endoskoopiliselt hinnatud polüüpide püsimine samal tasemel või suurenemine võrreldes ravieelse tasemega;
- 2 või enam lühiajalist süsteemse kortikosteroidi kuuri viimase raviaasta jooksul, 16. nädalal süsteemse kortikosteroidi kasutamise püsimine samal tasemel või kasutamise suurenemine võrreldes ravieelse perioodiga



Ravivastus loetakse puudevaks kui esineb vähemalt kaks tingimust kolmest. Puuduva ravivastuse korral ravi lõpetatakse. Ravivastuse hindamine peaks toimuma vähemalt üks kord aastas.

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

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

Rinosinusiit on nina ja ninakõrvalurgete põletik, mille korral esineb ninakinnisus/turse ja/või eritis ninast, lisanduda võib lõhnatundlikkuse vähenemine/kadumine ja/või survetunne/valulikkus näo piirkonnas. Rinosinusiiti loetakse krooniliseks, kui sümptomid on kestnud kauem kui 12 nädalat.

Kirurgilise ravi järgselt taastekivad polüübid ca 48% patsientidest ja on vajadus korduvaks kirurgiliseks raviks. Teenuse kasutamise eesmärk on vähendada suukaudsete kortikosteroidide kasutamist ja kirurgiliste sekkumiste arvu.

Taotleja on prognoosinud dupilumab-ravi vajavate patsientide arvuks esimesel aastal 20 ja 10 uue patsiendi lisandumist igal järgneval aastal.

#### **Alternatiivne ravi:**

Taotleja ja meditsiinilise eksperdi hinnangul on taotletaval sihtgrupil ravivalikud ammendunud ja alternatiivid bioloogilisele ravile puuduvad.

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

Kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus LIBERTY NP SINUS-24 ja LIBERTY NP SINUS-52 hinnati dupilumabi efektiivsust ja ohutust kahepoolse raske mitte kontrolli all oleva kroonilise polüüpidega rinosinusiidiga (KRSwNP-ga) patsientidel, kel esinesid sümptomid vaatamata intranasaalsete kortikosteroidide kasutamisele ja kes olid kasutanud süsteemseid kortikosteroidide eelneva kahe aasta jooksul või saanud eelnevalt sinonasaalset kirurgilist ravi.

Uuringus SINUS-24 said patsiendid lisaks standardravile (mometasoonfuroaat 100 µg kumbagi ninasõõrmesse 2 korda päevas) kas 300 mg dupilumabi (n=143) või platseebot (n=133) iga 2 nädala tagant 24 nädalat, uuringus SINUS-52 kas 300 mg dupilumabi (n=150) või platseebot (n=153) iga 2 nädala tagant 52 nädalat või 300 mg dupilumabi iga 2 nädala tagant 24 nädalat ja seejärel ülejäänud 28 nädalat iga 4 nädala tagant (n=145).

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid mõlemas uuringus muutus 24. nädalaks võrreldes lähteväärtusega ninapolüüptide skooris (NPS) ja ninakinnisuse/obstruktsiooni skooris.

#### **Tulemused:**

	SINUS -24				SINUS -52					
	Platseebo (n=133)		Dupilumab 300 mg iga 2 nädala järel (n=143)		Platseebo (n=153)		Dupilumab 300mg iga 2 nädala järel (n=295)		LS keskmine erinevus vs platseebo (95% CI)	
<b>24-nädala esmased tulemusnäitajad</b>										
Skoorid	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus		Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	Keskmine lähteväärtus	LS keskmine muutus	
NPS	5,86	0,17	5,64	-1,89	-2,06 (-2,43; -1,69)	5,96	0,10	6,18	-1,71	-1,80 (-2,10; -1,51)
Ninakinnisus	2,45	-0,45	2,26	-1,34	-0,89 (-1,07; -0,71)	2,38	-0,38	2,46	-1,25	-0,87 (-1,03; -0,71)

LS – vähimruutude keskmine

Kõik p-väärtused <0,0001

Kahe uuringu kogumis hinnati ka nende patsientide osakaalu vähenemist, kes vajasisid raviperioodi jooksul päästeravi süsteemsete kortikosteroididega ja/või sinonasaalset kirurgiat: dupilumabi rühmas oli neid patsiente 9,6% ja platseeborühmas 33,9%, riskitiheduste suhe (HR) 0,243 (95% CI: 0,169-0,351, p-väärtus <0,0001). Raviperioodi jooksul vajas süsteemseid kortikosteroide 9,4% vs 30,8% patsientidest (HR 0,261; 95% CI: 0,179-0,379) ja kirurgilist ravi 1,1% vs 7,7% patsientidest (HR 0,174; 95% CI: 0,066-0,462).

Uuringus SINUS-24 hinnati raviefekti püsivust pärast dupilumabi manustamise katkestamist – ravi toime aja jooksul vähenes. Uuringus SINUS-52 paranesid ravitulemused püsivalt kuni 52. nädalani. Eelnevat arvesse võttes on vajalik pidev ravi.

**Ohutus:** kõrvaltoimeid esines 74% patsientidest platseeborühmas ja 69% patsientidest dupilumabi rühmas. Samuti esines platseeborühmas rohkem raskeid kõrvaltoimeid, vastavalt 6% vs 3% ja ravi kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist 5% vs 3%.

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

Ravimi müügiloo hoidja esindaja on esitanud haigekassale lihtsustatud majandusliku analüüsi dupilumabi kasutamise kohta KRSwNP näidustusel. Analüüs tugineb uuringute SINUS-24 ja SINUS-52 tulemusele, mille järgi väheneb dupilumab-raviga sinonasaalset operatsiooni vajavate patsientide osakaal 83%, ja haigekassa statistikaline endoskoopilise sinonasaalse kirurgia teenuste osutamise kohta. Arvutatud on kaheaastane dupilumab-ravi kulu patsientidel, kellele osutati analüüsi järgi kolm või enam kirurgilist teenust (22 patsienti), ja lõikuste ärahoidmisest tingitud sääst. Analüüsi järgi on ühe dupilumab-raviga välditud operatsiooni lisakulu ... eurot.

Haigekassa leidis kordusanalüüsis, et 16 patsiendi kohta hoitakse kolme aasta jooksul ära ~21 operatsiooni, millest tuleneks sääst 16 954 eurot. Samal ajal saaksid dupilumab-ravi tõenäoliselt enamus vähemalt 2 operatsiooniga patsientidest ehk 60 isikut, kelle kolmeaastane ravi dupilumabiga maksaks ... eurot. 60 patsiendi dupilumab-raviga kaasnev lisakulu kolme aasta kohta oleks ... eurot, seega on lisakulu ... eurot sama perioodi jooksul ühe operatsiooni vältimiseks.

### Potentsiaalne lisakulu:

Dupilumabi hüvitamine 20-50 patsiendile tooks kaasa lisakulu ca ...-... eurot I-IV aastal.

### Diskussioon

**Eesti Kõrva-Nina-Kurguarstide ja Pea- ja Kaelakirurgide Selts:** *NPS skoori tulemus saadakse endoskoopilisel hindamisel lähtudes sellest, kui suured on polüübid ja kuhu need ninakäikudes ulatavad. Ninakinnisuse/obstruktsiooni skoor põhineb rinomanomeetrial, millega mõõdetakse tippvoolukiirust ja jälgitakse selle paranemist. Vastavalt uuringu tulemustele väheneb dupilumabiga 70-80% korduskirurgia vajadus. Taotletud ravi alustamise kriteeriumites on dupilumabiga ravi alustamise üheks tingimuseks pakutud seda, et kahe viimase aasta jooksul peaks olema teostatud vähemalt kaks operatsiooni. Värskes EPOS 2020 Euroopa ravijuhendis, mis ei olnud taotluse esitamise ajal veel ilmunud, on dupilumabiga ravi soovitatud, kui teostatud on ESS operatsioon (st pole aastast kahe operatsiooni nõuet nagu meie taotluses). Sealjuures on dupilumabi tõendus põhise tase juhendis Ia. Seega on värske ravijuhendiga võrreldes meie pakutud tingimused isegi piiravamad. Veel ei ole tehtud ka pädevaid uuringuid, mis näitaks, et dupilumab toimib hästi operatsiooni ennetamisel. Eeldatavasti on sellised uuringud varsti siiski tulemas.*

*Kui operatsiooni järgselt tekib vähem kui aasta jooksul seisundi halvenemine, st polüübid taastekivad ning SNOT 22 küsimustiku järgi on patsiendi enesetunne olulisel määral langenud, siis määratakse*

steroidikuur. Soovitatakse küll mitte üle ühe kortikosteroidravi kuuri aastas teha, kuid kohati on siiski vaja teha ka 2-3 kuuri aastas. Reeglina on see kahenädalane kuur. Steroidravi efekt on tavaliselt võrdlemisi lühiajaline. Me ei tahaks ka opereerida patsienti sagedamini kui kord aastas, aga teinekord on see siiski vajalik, sest kõrvaltoimete tõttu pole võimalik rohkem hormoonravi kuure teha. Iga operatsiooniga kaasnevad riskid ning seda eriti korduslõikusega, ühtlasi kaasneb umbes kuu aega taastumisperioodi. Sageli annab operatsioon hea tulemuse, st taastub ninahingamine, väheneb survetunne ja valulikkus ning taastub lõhnataju, kuid mitte kõigil patsientidel. Antud haigust välja ravida ei saa, kuid raviga on võimalik haigus suhteliselt hästi kontrolli alla saada. Väike grupp kroonilise polüüpiidiga rinosinusiidi patsientidest, kes on defineeritud taotluses esitatud kriteeriumitega, ei saa head abi ka maksimaalsest medikamentoosest ja kirurgilisest ravist. Korduslõikusi piirab patsiendi kurnatus, steroidravi kõrvaltoimed ning meil ei ole neile pakkuda täiendavat ravi. Paljudel sellistel patsientidel oleks abi ravist dupilumabiga. Dupilumab on hästi talutatav, raskeid kõrvaltoimeid, peale harva esineva ülitundlikkusreaktsiooni, esinenud ei ole.

Komisjon nentis, et vajadus täiendada ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmal suur. Lõputu kirurgia ei ole patsientidele vastuvõetav ega mõistlik ning hormoonravi kuuride puhul on kasutatavad annused kõrged, millega kaasnevad ka olulised kõrvaltoimed. Komisjoni hinnangul on uuringus kasutatud skooride alusel väga raske ravi tulemusi hinnata, sest pole teada, kuidas need elukvaliteedi näitajatega korreleeruvad. Nenditi, et dupilumabi kasutamisel vajab vähem inimesi korduslõikusi ning hormoonravi kuure. Patsientide arv on komisjoni hinnangul kumuleeruv, sest patsiendid kasutaksid dupilumabi aastaid.

Komisjoni hinnangul ei ole esitatud majandusanalüüs usaldusväärne. Kuna tegemist on väga pika, ilmselt eluaegse raviga, siis on kulu ravimile väga suur. Samas ärahoitava operatsiooni kulu ei ole kuigi suur. Teiste riikide hüvitamisotsused ei ole haigekassa esindaja sõnul veel avaldatud. Teaduskirjandusest on leitavad mõned kulutõhususe analüüsid, seega peaks müügiloa hoidjal olema võimalik esitada tervisekasu väärtuseid arvestav kulutõhususe analüüs (dupilumab vs korduv immuunravi) ka taotletud sihtrühmal, ehk patsientidel, kellel kirurgia ei ole enam mõistlik. Arvestades märkimisväärset lisakulu, ei toeta komisjon taotluse rahuldamist ilma usaldusväärse kulutõhususe analüüsita.

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

Komisjon soovib haigekassal pöörduda ravimi müügiloa hoidja poole palvega esitada usaldusväärne majandusanalüüs ning arutada analüüsi laekumisel taotlust uuesti komisjonis.

## **5. LANADELUMAB**

**Taotlus:** Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts taotleb uue ravimiteenuse „Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300mg“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine lanadelumab kasutamist päriliku angioödeemi (HAE) tüüp 1 ja 2 pikaajalises profülaktilises ravis 12-aastastel ja vanematel patsientidel juhul kui patsiendil esineb enam kui üks haigushoog kuus või kui patsiendi haigushoog põhjustavad olulise elukvaliteedi languse.

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

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

Päriliku angioödeemi (HAE) näol on tegemist harvaesineva autosoomse dominantse haigusega, mille varajane diagnoosimine ja ravi on hädavajalikud. Geneetiliselt on tuvastatud HAE erinevad vormid:

- 1) C1-INH vaegusest tingitud HAE (tüüp 1 HAE, HAE-1);
- 2) C1-INH talitlushäiretest tulenev HAE (tüüp 2 HAE, HAE-2);
- 3) F12 geeni mutatsiooniga HAE (HAE-FXII);
- 4) Angiopoietiin-1 geeni mutatsiooniga HAE (HAE-ANGPT1)
- 5) HAE mutatsiooniga plasminogeeni geenis (HAE-PLG)

Hinnanguliselt on HAE levimus 1/50 000, sealjuures moodustab HAE-1 vorm 85% kõigist HAE vormidest ning HAE-2 esineb 15% HAE juhtudest. Taotleja hinnangul on Eestis esimesel aastal 5 patsienti ning igal järgneval lisandub u 2 patsienti (4. aastal patsiente kokku 11). Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu koostanud eksperdi hinnangul on Eestis tõenäoliselt HAE aladiagnostitud ning HAE levimuse uuringute põhjal võiks Eestis kokku olla 20-30 patsienti (kõik ei vaja profülaktilist ravi).

#### Alternatiivne ravi:

HAE-1/2 patsientidele on kättesaadav teenus 367R „Päriliku ja omandatud angioödeemi medikamentoosne ravi, üks annus“. Teenus katab nii atakipõhise kui ka profülaktilise ravi intravenoosel teel manustatava C1-inhibiitoriga.

Pikaajalise profülaktilise ravimina on võimalik HAE patsientidel kasutada teenuse raames:

- Cinryze (C1-inhibiitor) – manustatakse veenisiseses süstena lastele vanuses 6 – 11 eluaastat annuses 500 TÜ ning täiskasvanutele vastavalt 1000 TÜ iga 3-4 päeva järel. Annuseid ja annustamise sagedust kohandatakse vajadusele. Rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel kasutada äärmise ettevaatusega.
- Berinert (C1-inhibiitor) – müügiloata ravim, manustatakse veenisiseses süstena kõikidele kehakaaludele kohandatud annuses 10-20 TÜ/kg/doors 1-2 korda nädalas. Rasedatel ja rinnaga toitvatel emadel kasutada äärmise ettevaatusega.

Lisaks on Haigekassa erandkorras üksikute juhitud hüvitanud androgeeni (danasool).

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

Taotletava ravimiga on läbi viidud kolmanda faasi randomiseeritud mitmekeskuseline topeltpime paralleelrühmaga platseebo kontrollitud kliiniline uuring (HELP), kus uuriti lanadelumabi efektiivsust profülaktilise ravimina HAE atakkide ennetuses võrrelduna platseeboga. Uuringus osales kokku 125  $\geq$ 12-aastast HAE tüüp I või II põdevat patsienti.

Osalejad randomiseeriti suhtes 2:1 lanadelumabi (n=84) vs platseebo (n=41), sealjuures lanadelumabi grupi patsiendid randomiseeriti täiendavalt suhtes 1:1:1 vastavalt raviskeemile: 150 mg iga 4 nädala järel (n=28), 300 mg iga 4 nädala järel (n=29) või 300 mg iga 2 nädala järel (n=27). Patsientidele manustati 26 nädala jooksul kokku 13 doosi subkutaanseid süsteid, ravi viis lõpule 113 patsienti (90,4%). Uuringu ajal avaldunud HAE atakke raviti C1-inhibiitori, ikatibanti või ekallantiidiga.

Esmane tulemusnäitaja oli uurijate poolt kinnitatud HAE atakkide arv uuringuperioodil.

**Tulemused:** kõik uuringuravimiga ordineeritud skeemid olid platseebost efektiivsemad ( $p < 0,001$ ). Kui keskmine atakkide arv kuus oli platseebogrupis 1,97 (95% CI: 1,64-2,36), siis uuringuravimit saanud gruppides 0,48 (150 mg q4w), 0,53 (300 mg q4w) ning 0,26 (300 mg q2w). Keskmine erinevus platseebost seega: 150 mg q4w -1,49 (95% CI: -1,90 kuni -1,08), 300 mg q4w -1,44 (95% CI: -1,84 kuni -1,04) ning 300 mg q2w -1,71 (95% CI: -2,09 kuni -1,33).

Akuutset ravi vajavaid atakke esines lanadelumab 300 mg q2w grupis keskmiselt 0,21 (95% CI:0,11-0,40) ja platseebogrupis 1,64 (95% CI: 1,34-2,00). Mõõdukaid/raskeid atakke esines lanadelumabi 300 mg q2w grupis keskmiselt 0,20 (95% CI: 0,11-0,39) ja platseebogrupis 1,22 (94% CI: 0,97-1,52). Patsientidest kes said 300 mg q2w oli märkimisväärses osas uuringuperioodil atakivabad (44,4% vs 2,4% platseebo).

Suurem osa patsientidest, keda raviti lanadelumabiga (65,4% 150 mg q4w p=0,047; 63% 300 mg q4w p=0,07 ja 80,8% 300 mg q2w, p=0,001) saavutas küll minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse elukvaliteedi üldises skooris, kuid grupis 300 mg q4w ei olnud saadud tulemus statistiliselt oluline ning ka grupis 150 mg q4w oli see piiripealne.

**Ohutus:** Kõrvaltoimetest esinesid uuringuravimiga ravitud patsientide seas peamiselt süstekoha punetus, kuid esines ka raskeid kõrvaltoimeid (4,8% vs platseebo 0%), skeemi 300 mg q4w saanutest 10,3% (püelonefriit, meniski vigastus, II-tüüpi bipolaarne häire) ning skeemi 300 mg q2w saanute hulgas ühel juhul kateetri koha infektsioon.

Jätku-uuring HELP OLE: esitatud on avatud jätku-uuringu esialgsed tulemused (avalikustatud abstraktidena). HELP OLE on kolmanda faasi uuring, mille käigus hinnati lanadelumabi pikaajalist ohutust ja tõhusust HAE ägedate atakkide ennetamises. Uuringus osales 212 patsienti (109 neist ületanud HELP uuringust). Patsiendid osalesid uuringus kestvusega  $\geq 12$  kuu (n=193) ja  $\geq 24$  kuu (n=27).

Esialgsete uuringutulemuste kohaselt väheneb lanadelumabi kasutamisel keskmine atakkide arv kuus (uutel patsientidel 82%, HELP patsientidel 91,6%), akuutset ravi vajavate atakkide arv (uutel patsientide puhul ei ole teada N/A, HELP patsientidel 92,6%), mõõdukate/raskeid atakkide esinemine (uutel patsientidel 76,5%, HELP patsientidel 90,5%). Sealjuures  $\geq 50\%$  olid regulaarse ravi ajal atakivabad 3 kuud pärast esimest annust.

Esmased ohutusprofili andmed näitavad, et 95% patsientidest esinevad kerged ja mõõdukad kõrvaltoimed (enamasti süstekoha valulikkus, erüteem), sealjuures raskeid kõrvaltoimeid või surmasid ei esine.

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

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb HELP uuringu andmetel. Tegemist on kohort mudeliga, mis on välja töötatud esitamiseks NICE-le ning mis on kohaldatud Eesti oludele. Tootja on leidnud kulujagamise skeemita täiendkulu tõhususe määraks (ajahorisont 60 aastat), võrrelduna C1-inhibiitoriga, ICER/QALY=... £ (... eurot), seejuures võidetakse 0,71 kvaliteetselt eluaastat.

EHK tähelepanekud:

- tulemused põhinevad kaudselt võrdlusel;
- elukvaliteedi hinnangud mudelis ei põhine põhiuuringu (HELP) andmetel
- mudel eeldab, et teise aasta lõpuks on lanadelumabi madalama sagedusega skeemile (300 mg iga 4 nädala järel) üle läinud 80% patsientidest. Tegemist on väga optimistliku osakaaluga ning kui seda Eestile esitatud mudelis langetada 5% võrra, on ICER/QALY= ... eurot. CADTH alandas oma hinnangus selliste patsientide osakaalu 0%-ni. Kui kasutada Eestile esitatud mudelis vaid annust 300 mg iga 2 nädala järel on ICE/RQALY=... eurot;
- mudel eeldab Eesti oludes Cinryze kasutamist 100%, Berinert 0%. Võttes aluseks Eesti praktika (Cinryze 0%, Berinert 100%) ning parandades Berinerti hinda, jättes seejuures lanadelumabi manustamise sageduse proportsioonid tootja poolt määratuks, on ICER/QALY= ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades müügiloa hoidja pakutud kulujagamise skeemi (haigekassa maksab ühes kalendriaastas maksimaalselt 16 viaali eest ühe patsiendi kohta), oleks ravimi kulu ravikindlustusele 1 patsiendi raviaasta kohta järgmine:

	Lanadelumab		C1 inhibiitor
	300mg q2w	300mg q4w	1500Ü iga 4p tagant
Kordi	26	13	91
HK kulu ilma skeemita, €	██████████	██████████	265 564,88
HK kulu koos skeemiga, €	██████████	██████████	<del>██████████</del>
MLH tasub	██████████	██████████	<del>██████████</del>

Lisakulu ühe patsiendi kohta aastas on seega ... €, müügiloa hoidja kulujagamise skeemi rakendudes haigekassale skeemi 300mg iga 2 nädala järel rakendamisel lisakulu ei teki, kui lanadelumabi ordineeritakse neile patsientidele, kel muidu profülaktilises ravis oleks kasutatud C1-inhibiitorit.

Kulude võrdlus alternatiiviga (aasta kohta):

Teenus	Ravi maksumus 1 patsient (€)	Esimene aasta 5 patsienti, (€)*	Neljas aasta 11 patsienti (€)*
Lanadelumab 300mg q2w	██████████ €	██████████ €	██████████ €
C1 inhibiitor	265 564,88 €	1 327 824,38 €	2 345 472,66 €
Lisakulu, skeemita	██████████ €	██████████ €	██████████ €
Lisakulu, skeemiga	ei tulene		

### Diskussioon

Komisjon nentis, et taotletav ravim ei ole eeldatavasti kehvem juba rahastatavatest alternatiivsetest toimeainetest. Ravimi müügiloa hoidja on pakkunud kulujagamise skeemi, mis neutraliseerib tekkiva lisakulu ehk lanadelumabi hüvitamisega haigekassale lisakulu ei tekiks. Komisjoni hinnangul võib eeldada, et eluaegset süsteravi alustatakse ainult äärmisel vajadusel, seega võib eeldada, et prognoositust rohkem patsiente ravi ei alusta.

### Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravi maksumus ei ületa juba hüvitatavate alternatiivsete preparaate maksumust.

## 6. RANIBIZUMAB

**Taotlus:** Eesti Oftamoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mille eesmärgiks on muuta ranibizumab (Lucentis) kättesaadavaks enneaegsusretinopaatia (*Retinopathy of Prematurity, ROP*) korral.

Teenuse rahastamist taotletakse:

- I tsooni 2+, 3+ staadiumi ROP korral;
- II tsooni 2+, 3+ staadiumi ROP korral;
- APROP ehk agressiivse posterioosse enneaegsusretinopaatia korral.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

ROP on silma võrkkesta vasoproliferatiivne haigus, mille suurimateks riskiteguriteks on lapse madal sünnikaal (alla 1500g) ja gestatsiooniaeg (sünd enne 32 täisrasedusnädalat). Retinopaatia on progresseeruv haigus, millel on 5 staadiumi. Kaasvalt võib patsientidel esineda Plus haigus, mille korral võrkkesta veresooned muutuvad looklevaks ja laienevad. See viitab haiguse agressiivsusele.

Taotleja prognoosib, et igal aastal vajaks ranibizumabi ravi 3-5 ROP patsienti. Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu koostanud eksperdi hinnangul võib patsientide arv olla tegelikkuses mõnevõrra suurem, sest patsientide andmed põhinevad ainult ITK Silmakliiniku statistikal. Osa ROP ravist toimub ka Tartu Ülikooli Kliinikumis.

#### Alternatiivne ravi:

Ravi esmavalikuks on silmapõhja laserravi (teenus 7807). Kui laserravi pole kättesaadav, kasutatakse alternatiivina ka silmapõhja külmutusravi ehk krüoteraapiat, kuid taotleja sõnul pole seda tänu laserravi tulekuga enam Eestis kasutatud.

Agressiivse kuluga ROP ehk Plus haigusega ROP korral kasutatakse toetava ravimeetodina anti-VEGF (vascular endothelial growth factor inhibitor) ravimi silmasisesid süste. Eestis kasutatakse selleks bevatsizumabi. Taotleja sõnul on seni ROP ravis kasutatud bevatsizumabi süste kodeeritud teenuse 7271 (intravitreaalne ravimi manustamine, piirhind 58,61 eurot) alla.

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

Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust ROP ravis on hinnati avatud, randomiseeritud ja kontrollitud III faasi kliinilise uuringus RAINBOW. Uuringusse kaasati enneaegsed imikud, kelle sünnikaal oli alla 1,5 kg ning kellel oli diagnoositud bilateraalne I tsooni 1+, 2+, 3 või 3+ või II tsooni 3+ raskusastmega ROP või APROP. Uuringusse ei võetud imikuid, kellel oli diagnoositud II tsooni 2+ raskusastmega ROP, sest uuringu läbiviijate sõnul on nende patsientide ravi mõnes riigis vastuoluline. Kokku randomiseeriti uuringusse 225 enneaegset imikut, kes jagati (1:1:1) kolme ravigrupi:

- esimest gruppi raviti ranibizumabi intravitreaalse süstiga mõlemasse silma annuses 0,2mg;
- teist gruppi raviti ranibizumabi intravitreaalse süstiga mõlemasse silma annuses 0,1mg;
- kolmandat ehk võrdlusgruppi raviti laserraviga.

Patsiente jälgiti kokku 24 nädalat ning uuringu peamiseks eesmärgiks oli näidata 0,2 mg ranibizumabi paremust ROPi ravis laserravi ees. Ravi loeti edukaks kui patsiendil polnud enam aktiivset retinopaatiat, puudusid ebasoodsad struktuursed muutused silmas ning puudus vajadus teise raviviisi järele 24. ravinädalal või selle jooksul.

**Tulemused:** Laserravi oli edukas 66%-l patsientidest, 0,1 mg ranibizumabi ravi oli edukas 75%-l patsientidest ning 0,2 mg ranibizumabi ravi oli edukas 80%-l patsientidest.

Võrreldes omavahel I ja II tsooni ROP patsiente olid ravi tulemused paremad II tsooni patsientide hulgas – vastavalt 70%-l, 78%-l ja 88%-l patsientidest oli ravi edukas.

Šansside suhe (OR) 0,2 mg ranibizumabi ja laserravi rühma vahel oli 2,19 (95% CI: 0.99–3.26, p=0.051), 0,1 mg ranibizumabi ja laserravi rühma vahel OR=1,57 (95% CI: 0.76–4.82) ja 0,2 mg ranibizumabi ja 0,1 mg ranibizumabi vahel OR=1,35 (95% CI: 0.61-2.98).

Ebasoodsaid struktuurseid muutusi esines peale ravi ühel patsiendil (1,4%) 0,2 mg ranibizumabi rühmast, viiel patsiendil 0,1 mg ranibizumabi rühmast (6,6%) ja seitsmel patsiendil (10%) laserravi rühmast. Surm ja kõrvaltoimed (tavalised ja rasked) jagunesid kolme rühma vahel ühtlaselt. Kokkuvõtvalt leidsid uuringu autorid, et 0,2 mg ranibizumabi kasutamine ROP ravis on sama efektiivne ja ohutu kui laserravi või isegi parem ning ranibizumabiga seostati paremaid lühiajalisi tulemusi.

Suuremahulisi uuringuid, mis võrdleksid omavahel ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsust ROP ravis, veel läbiviidud ei ole. Samas leiab teaduskirjandusest väiksemate uuringute tulemusi, kus on omavahel võrreldud ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsust I tüüpi ROP ravis. Erinevusi ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsuses nende uuringutega ei leitud.

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

Ravimi Lucentis müügiloa hoidja haigekassale kulutõhususe analüüsi ei esitanud, sest patsientide arv on väga väike ning mudeli väljatöötamise kulud märkimisväärselt suuremad kui haigekassa aastane ravikulu ranibizumabile.

Ühe patsiendi ROP ravi ranibizumabiga maksaks haigekassale 1053,89 eurot. ROP ravi bevatsizumabiga maksab haigekassale kokku 79,79 eurot. Hinnavõrdlusest selgub, et ranibizumabi ühe manustamiskorra hind on ca 13 korda kõrgem kui bevatsizumabiga. Samas pole andmeid, mis viitaksid, et ranibizumabist saadav kasu oleks võrreldes bevatsizumabiga ROP ravis oluliselt parem. Seetõttu leiab haigekassa, et praeguste andmete juures ei saa ranibizumabi kasutamist ROP ravis hinnata kulutõhusaks.

#### **Potentsiaalne lisakulu:**

Arvestades taotleja patsientide arvu prognoosi tasuks haigekassa igal aastal ranibizumabi ravi eest 7 377,23 eurot. Arvestades, et praegu on ROP ravis kasutatud bevatsizumabi süste kodeeritud teenuse 7271 alla (piirhind 58,61 eurot) alla, oleks uue teenusega kaasnev lisakulu 6 966,96 eurot.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles alternatiivsete ravivõimaluste üle. Kuigi bevatsizumabil vastavat näidustust pole, siis on see taotletud sihtrühmal praegu kasutusel. Bevatsizumabi ja ranibizumabi samaväärsus on täiskasvanute puhul kliiniliste uuringutega tõendatud. Bevatsizumabi silmasiseseid süste saavad aastas 4000-5000 täiskasvanud patsienti. Kuna bevatsizumab ei ole pakendatud antud näidustuse puhul sobivasse viaali, siis tehakse ümberpakendamine, mis võib teoreetiliselt suurendada infektsiooniriski.

Kokkuvõttes nenditi, et ei ole tõendatud ranibizumabi meditsiinilised eelised Eestis kasutusel oleva alternatiivi ees ning hinnaerinevus alternatiivse preparaadiga on väga suur (13 kordne).

Komisjoni liikmete arvamused ravimi hüvitamise põhjendatuse osas lahknesid ning korraldati hääletus.

Hääled jagunesid järgnevalt: 7 negatiivset häält ja 1 positiivne hääl. Positiivselt hääletanud komisjoni liige põhjendas on seisukoha sellega, et erinevalt kasutatavast alternatiivist on ranibizumabil registreeritud taotletav näidustus ning ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu ei ole väga suur.

#### **Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)**

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest taotletava ravimi paremus alternatiivi ees ei ole tõendatud ning seetõttu pole ka suur hinnaerinevus ega kaasnev lisakulu põhjendatud.

Alar Irs  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija