

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

13.08.2020 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.30

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Peptiidretseptor-radionukliidravi (1 raviprotseduur) (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, MLH tagasiside, väljavõte TTL komisjoni koosoleku protokollist);
2. Radioligandravi ja neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur) (Lisa 2. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, väljavõte TTL komisjoni koosoleku protokollist);
3. Tsütomegaloviirusinfektsiooni profülaktika letermoviriga (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside);
5. Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti_CD20-ga, 6-kuuline ravikuur (Lisa 5. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur (Lisa 6. Taotlus ja taotluse lisa, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja lisainfo);
7. Alfa-mannosidoosi ravi alfavelmanaasiga, üks vial 10 mg (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside, memo: vastused müügiloa hoidjale).

1. LUTEETSIUM(177LU)OKSODOTREOTIID

Taotlus: Eesti Radioloogia Ühing taotleb koos Eesti Endokrinoloogia Seltsi, Eesti Nuklearmeditsiini Seltsi, Eesti Onkoloogide Seltsi ning Eesti Onkoterapia Ühingu Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetellu uue tervishoiuteenuse lisamist, mis kataks neuroendokriinkasvajate (NET) ravi 177Lu-ga märgistatud somatostatiini analoogiga (177Lu-DOTATATE) Lutathera®, peptiidretseptor radionukliiditeraapia (PRRT), mida kuni Lutathera registreerimisele järgnenud hinnatõusule kattis teenus koodiga 79468 Neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

NET haigestumus on u 5/100 000/aastas, levimus u 35/100 000/aastas, mis teeb Eesti kohta u 65 esmasjuhtu aastas ning Eestis peaks elama u 460 NET diagnoosiga patsienti. Gastrointestinaalsete NET (GI-NET) patsientide keskmine elulemus on u 56 kuud ja pankrease NET (P-NET) patsientidel u 24 kuud. Kaugleviku korral on aga NET patsientide keskmine elulemus u 12 kuud.

Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu ... patsienti, esimesel kahel aastal võib olla ravivajadus suurem (... patsienti).

Alternatiivne ravi:

Esmaraviks on rahastatud lanreotiid või oktreotiid teenuse 363R (Neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur) raames.

Somatostatiini analoogi foonil progresseerunud haigetele või haigetele, kellele on see vastunäidustatud, on soodusravimina kättesaadav everoliimus.

Taotleja soovib PRRT positsioneerida võrdse alternatiivina everoliimuse kõrvale, mille tulemusel tekiks 3 ravirida (SA -> everoliimus -> PRRT või SA ->PRRT -> everoliimus).

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad pankreasest lähtuva neuroendokriinkasvaja puhul everoliimuse alternatiivina ka sunitiniibi, kuid see ei ole Eestis rahastatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotletud sihtgrupil ei ole teostatud otsesest võrdlust kasutusel oleva alternatiiviga (everoliimus).

Randomiseeritud kontrollitud avatud III faasi uuringus NETTER-1 osales 229 SA ravi foonil progresseeruva kõrgelt diferentseerunud (G1 ja G2 kasvavad Ki67 indeksiga $\leq 20\%$) somatostatiinretseptor-positiivse kesksõole (kasvaja peensooles v distaalses koolonis) neuroendokriinse kasvajaga haiget.

116 patsienti said PRRT-d koos jätkuva prolungeeritud oktreotiidiga (30 mg iga 4 nädala järel), mis erineb taotletavast PRRT monoravist ning 113 patsienti kõrges doosis prolungeeritud oktreotiidi (SA, 60 mg iga 4 nädala järel), mis pole Eestis kasutatav alternatiiv.

Tulemused: uuring näitas PRRT + oktreotiidi paremust kõrgdoosis oktreotiidi ees. PFS mediaanid olid vastavalt 28,4 kuud ning 8,5 kuud; OS mediaan jäi PRRT + oktreotiidi grupis saavutamata, SA grupis oli see 27,4 kuud (uuring kestis 3 aastat).

Ohutus: ravimiga seotud kõrvaltoimeid (KT) esines 86% patsientidest PRRT rühmas ja 31% patsientidest oktreotiidi rühmas. 3. ja 4. astme KT esines rühmiti sarnaselt, kuid 3. või 4. astme neutropeeniat, trombotsütopeeniat ja lümfopeeniat esines PRRT rühmas vastavalt 1%, 2% ja 9% ning kontrollrühmas ei esinenud.

I-II faasi avatud ilma kontrollgrupita uuringus Erasmus uuriti 177Lu-DOTATATE efektiivsust ja ohutust peamiselt laiemal sihtgrupil (kopsu- ja gastroenteropankreatiliste neuroendokriinsete kasvajatega patsientidel), kuid eraldi analüüs viidi läbi ka pankreatiliste neuroendokriinkasvajatega patsientidel (N=133). Selle uuringu patsientidest 52% jätkas ravi somatostatiini analoogiga ning samas oli somatostatiini analoogiga eelnevalt ravitud vaid 84%.

Tulemused: P-NET patsientide keskmine PFS oli 30,3 kuud (95% CI: 24,3 – 36,3) ja OS 71 kuud (95% CI: 57,2 – 80,9).

Kesksöole NET patsientide (N=181) PFS mediaan oli 24 kuud (95% CI, 18–30 kuud) ja OS oli 46 kuud (95% CI: 32–60 kuud).

Terve ITT grupi (N=443) PFS oli 29 kuud (95% CI: 26–33 kuud) ning OS 63 kuud (95% CI: 55–72 kuud).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja (MLH) on esitanud hinnapakumise ja mudelarvutuse Lutathera kulutõhususe kohta, milles võrreldi PRRT-d kesksöole patsientide puhul oktreotiid LAR 60 mg- raviga ning GI-NETi ja P-NETi patsientide puhul everoliimuse ja oktreotiid LAR 60mg raviga (20-aastase ajahorisondiga).

Kesksöole NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (otsevõrdlus)

Lisakulu ... €; Lisakasu ... QALY; ICER ... €/QALY

GI-NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (kaudne võrdlus)

Lisakulu ... €; Lisakasu ... QALY; ICER ... €/QALY

GI-NET; PRRT vs everoliimus (kaudne võrdlus)

Lisakulu ... €; Lisakasu ... QALY; ICER ... €/QALY

P-NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (kaudne võrdlus läbi sunitiniibi uuringu NCT00428597)

Lisakulu ... €; Lisakasu ... QALY; ICER ... €/QALY

P-NET; PRRT vs kõrgdoosis oktreotiid (kaudne võrdlus läbi everoliimuse uuringu RADIANT-3)

Lisakulu ... €; Lisakasu ... QALY; ICER ... €/QALY

P-NET; PRRT vs everoliimus (kaudne võrdlus)

Lisakulu ... €; Lisakasu ... QALY; ICER ... €/QALY

EHK tähelepanekud:

- kasutatud 20-aastane ajahorisont on liiga pikk (peamise võrdlusuuringu andmed tuginevad väga lühikesele jälgimisajale ning elulemuse paranemise ulatus on kaudselt tuletatud; sarnaselt SMC hinnangule);
- analüüsi tulemused on Eesti tingimustes raskesti tõlgendatavad, kuna taotluse kohaselt pole kõrgdoosis oktreotiid Eestis kasutusel ning taotluse sihtrühm on patsiendid, kellel somatostatiini analoogi kasutamine on monoravina juba end ammendanud. Võrdlused everoliimusega tervikuna ning PRRT üldelulemuskasu kõikides võrdlustes on tuletatud kaudselt;
- samuti peab haigekassa kohasemaks võrrelda ravijärjestusi tervikuna, sest tõenäoliselt ei vahetaks PRRT ühtegi alternatiivset raviskeemi välja, vaid lisanduks olemasolevate raviskeemide vahele või järele.

Kui Rootsi hinnangu eeskujul vähendada ajahorisonti 7 aastale, näitab mudel Rootsi hinnangus kajastatud kliinilise kasu ulatusele sarnast tulemust (GI-NET PRRT võrdluses kõrgdoosis oktreotiidiga 0,80 QALY). Täiendkulu tõhususe määraks kujuneb GI-NETi puhul võrdluses kõrgdoosis oktreotiidiga ... €/QALY ning P-NETi puhul võrdluses everoliimusega ... €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

PRRT ravimi manustamine on piiratud nelja infusiooniga, millest igapähe maksumus raviasutusele on müügiloahoidja esindaja pakumise järgi ... €. Seega oleks ravimi kogumaksumus ühe patsiendi kohta ... €.

Tervikliku teenuse mudeli alusel lisanduks teenuse kirjelduse alusel PRRT igakordse protseduuriga patsiendi kohta 1 624,94 € väärtuses muud ressursikulu (tööjõukulu, tarvikud ja muud üldkulu komponendid vastavalt töömahule). Kokku oleks ühe manustamise hind koos ravimi- ja ressursikuluga ... € ning ravi kogumaksumus ... €.

PRRT ajal ning pärast seda võidakse jätkuvalt kasutada somatostatiini analoogi (v.a. koos everoliimusega). Nelja nädala ravi somatostatiini analoogiga maksab 986,61 € (12 826 € aastas).

... inimese ravi PRRT-ga maksab ... € ja ... inimese ravi ... € (lisandub ravi somatostatiini analoogiga vastavalt 128 000 € ja 192 000 €).

Diskussioon

Haigekassa hinnangul võib taotleja prognoositud patsientide arv olla alahinnatud, kuna 2018 aasta jooksul sai teenusega 363R (Neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga) ravi kokku 51 inimest. Ka ravimi müügiloa hoidja on prognoosinud patsientide arvu taotlusest suuremaks, I-III aastal vastavalt ..., ... ja ... patsienti. Taotletud sihtrühmal on somatostatiini analoogi kasutamise järel praegu kättesaadav everoliimus. Everoliimusega tehtud uuringutes oli elulemuse kasu piirpealselt statistiliselt oluline ning PFS kasu oli märkimisväärne, u 10 kuud. Komisjon tõdes, et taotletud ravile on alternatiiv everoliimuse näol olemas, millega otseseid võrdlusandmeid esitatud ei ole, kuid mille hind on taotletud ravist oluliselt soodsam. Ühe patsiendi ravi everoliimusega maksab ca ... eurot ning taotletud raviga ... €. Komisjoni hinnangul ei ole praegu selge, milline hakkaks olema ravi järjekord, kui luteetsium oleks kättesaadav ning mille põhjal arstid selle otsuse teevad. Tõenäoliselt kasutatakse peale somatostatiini analoogi everoliimust, sest selle manustamine on mugavam ning alles seejärel luteetsiumi. Samas nentis komisjon, et luteetsiumi kasutamise efektiivsuse kohta everoliimuse järel ei ole andmeid esitatud. Haigekassa statistika põhjal kasutasid eelmisel aastal antud näidustusel everoliimust 15 patsienti.

Komisjon arutles ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Nenditi, et teada on hinnanguline kulutõhusus everoliimusega võrreldes, mis jääb peaaegu aktsepteeritava piiresse, kuid samas on see kaudsete andmete abil tuletatud ning hõlmab palju ebakindlust. Komisjoni hinnangul oleks kõige informatiivsem kulutõhususe kalkulatsioon, mis võrdleks luteetsiumi kasutamist platseeboga everoliimuse järel. Kuna II ravireas kasutamise puhul ei ole kindlaid andmeid luteetsiumi paremusest everoliimusega võrreldes, siis tuleks lähtuda kulumineerimise analüüsist.

Kuivõrd teadmine ravimi kasutamise kliinilisest kasust taotletud sihtrühmal on komisjoni hinnangul väga põgus, tuleks küsida täiendavaid andmeid seltsilt ning müügiloa hoidjalt, milline on kliiniline kasu võrreldes everoliimusega II ravireas kasutamisel ning milline on kliiniline kasu võrreldes platseeboga everoliimuse järel kasutamisel. Samuti peab komisjon vajalikuks täpsustada seltsiga, mille alusel otsustatakse luteetsiumi rahastamise järgselt, millist preparaati II reas kasutada ning paluda müügiloa hoidjal täiendada taotlust majandusanalüüsiga, mis võrdleks taotletud ravi platseeboga III ravireas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkas otsustamise edasi ning palus haigekassal täiendava info saamiseks pöörduda seltsi ning ravimi müügiloa hoidja poole.

2. 177LU-PSMA-RLT

Taotlus: Eesti Radioloogia Ühing taotleb koos Eesti Nuklearmeditsiini Seltsi, Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi, Eesti Onkoloogide Seltsi ning Eesti Uroloogide Seltsiga Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus olevale tervishoiuteenusele (79468; Neuroendokriinkasvaja isotoopravi, I raviprotseduur) uue ravimikomponendi lisamist ja piirhinna korrigeerimist, et see kataks ka

eesnäärme kasvaja ravi ¹⁷⁷Lu-ga märgistatud prostata spetsiifilise membraaniantigeeniga (¹⁷⁷Lu-PSMA).

Praegu kehtiv EHK tervishoiuteenus 79468 sisaldab isotoopravi ¹³¹I-ga märgistatud metajodobensüülguanidiiniga (¹³¹I-MIBG).

Taotleja soovib lisada ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT seniste raviridade järele patsientidele, kellel täna kasutatakse parimat toetavat ravi, kuid kelle üldseisund võimaldaks veel rakendada aktiivravi – patsientidel, kellel haigus progresseerub kättesaadava standardravi foonil või on standardravi ammendunud või esineb talumatus standardravi suhtes.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis lisandub iga aasta ligikaudu üle 1000 uue eesnäärmevähi haigusjuhu ja tegemist on kõige sagedasema kasvajaga meestel ning haigestumine suureneb aasta-aastalt. Kastratsioonresistentne eesnäärmevähi on kauglearenenult seni ravimatu haigus, mille keskmine elulemus on 1-2 aastat.

Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu 10 esmast patsienti. 4. aastaks tõuseb patsientide arv sujuvalt 20-ni ning seejärel stabiliseerub.

Alternatiivne ravi:

Taotletud sihtrühmas on alternatiiviks parim toetav ravi.

Metastaatilises staadiumis on kättesaadavad abirateroon (kemoterapia eelselt ning järgselt), kemoterapia (dotsetakseel + prednisoloon, kabazitakseel + prednisoloon), ensalutamiid (kemoterapia järgselt patsientidele, kelle ravi on alustatud enne 01.01.2020) ning ²²³Ra-raadium.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud kuue uuringu tulemused, milles taotletud sihtgrupil (eelnevalt vähemalt kahe ravimiga ravitud või selleks vastunäidustatud patsiendid) kasutati erinevas eeldefineeritud kumulatiivse annuse piires (6,1-7,5 GBq ühe manustamiskorra kohta; 4- 8 manustamist või ka kuni haiguse progresseerumiseni) ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT-d.

Kuuest viidatud uuringust kolm olid originaaluuringud, millest kaks olid retrospektiivsed. Üheski uuringus polnud otsest kontrollgruppi. Peamise tulemusnäitajana mõõdeti PSA langust ning kinnitati seost PSA languse ning eluea pikenemise vahel.

Taotluses viidatud uuringutes näidati üle 50% PSA langust 21%-l patsientidest (ühes metaanalüüsis spetsiifiliselt välja toodud III rea patsientide alarühmas) kuni 57%-l patsientidest (ühes väikese valimiga – 30 patsienti – originaaluuringus. Selle tulemusnäitaja poolest on ¹⁷⁷Lu-PSMA-RLT võrreldav kabazitakseeliga, mille üle 50% PSA langusega patsientide määr jääb ligikaudu samasse suurusjärku (39-46%).

Alates 2018. aasta maist on käivitatud rahvusvaheline, prospektiivne, multitsentriline randomiseeritud III faasi kliiniline uuring (VISION, NCT03511664), kus hinnatakse ¹⁷⁷Lu-PSMA ravi progresseeruva PSMA-positiivse metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi patsientidel võrdluses parimat toetavat ravi saavate patsientidega. Kliinilisse uuringusse on plaanitud kaasata 750 patsienti, oodatav uuringusse värbamise lõpukuupäev on mai 2021 a.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tootjapoolset kulutõhususe hinnangut haigekassale laekunud ei ole.

Kuna puuduvad 177Lu-PSMA võrdlusuuringud mistahes alternatiivse raviviisiga, ei ole ka haigekassal usaldusväärset kulutõhususe analüüsi võimalik koostada. Kaudselt on taotluses hinnatud PSA languse põhjal 177Lu-PSMA efektiivsust sarnaseks kabasitakseeliga. Praegu on arvestuslik keskmine ravi maksumus ühe patsiendi kohta kabasitakseeliga (6 tsüklit) 17 178 €.

Seega, et 177Lu-PSMA kulud ei ületaks kabasitakseeli hinnataset, peaks kulud olema praegusega võrreldes umbes 2 korda madalamad. Antud juhul lisanduks 177Lu-PSMA aga kabasitakseeli järele, mitte selle asemele.

Potentsiaalne lisakulu:

177Lu-PSMA manustamiste keskmine arv on taotleja hinnangul 4, millest igaühe maksumus raviasutusele on taotleja andmetel 7 575,5 €. Kaasuva ressursikuluga on teenuse terviklik maksumus 9 230,46 €. Ravimi kogumaksumus ühe patsiendi kohta on keskmiselt 30 302 €.

10 inimese ravi 177Lu-PSMA-ga maksab 369 000 €, 20 inimese ravi 738 000 €.

Kui arvestada, et seni on mõningad patsiendid saanud 177Lu-PSMA-d läbi teenuse 79468 (2019. aastal 25 juhtu), siis nende maha arvestamisel jääks lisakuluks 10 inimese puhul (esimesel aastal) 187 000 € ning 20 inimese puhul (kolmandal aastal) 561 000 €.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Nenditi, et eesnäärmekasvaja ravi on Eestis hästi kaetud. Kabasitakseel on praegu üks viimaseid aktiivravi variante neil patsientidel. Metastaatilise haiguse raviks on kättesaadav suukaudne abirateroon, kui see ammendub, siis kasutatakse keemiaravi, üldjuhul dotsetakseeli. Selle ammendumisel on kasutada veel raadium ja kabasitakseel. Ravijuhendites on mainitud ka mitoksantroni, mis elulemust ei paranda, kuid vähendab valu sündroomi. Komisjoni hinnangul on antud taotluse puhul kliiniline situatsioon selline, et kõik rahastatud ravivõimalused on patsiendil ära proovitud, aga tema üldseisund võimaldaks veel midagi kasutada. Samas tuleb pahaloomulise kasvaja puhul ühel hetkel paratamatult teha otsus, et jätkatakse palliatsiooniga aktiivravi asemel.

Komisjon tõdes, et praegu on pooleli uuring, mis võiks anda rohkem informatsiooni ravimi efektiivsuse kohta taotletud sihtrühmal. Uuringusse on kaasatud patsiendid, kes on varasemalt ravitud abiraterooni või ensalutamiidi ning 1-2 taksaanide rühma kuuluva preparaadiga. Komisjon peab vajalikuks oodata ära poolelioleva uuringu tulemused. Taotlusega on esitatud kontrollrühmata uuringute tulemused, mille põhjal on raske hinnata, mida antud ravi juurde annab ning kuidas muudab patsientide elukvaliteeti.

Komisjon märkis, et taotluses kirjeldatud kaasuv ressursikulu tundub arusaamatult suur. Muu hulgas on radioloogi tööajaks ühe manustamise kohta arvestatud 625 minutit, mida komisjon peab tugevalt ülehinnatuks. Ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse kohta andmeid pole, sest kulutõhususe analüüsi esitatud ei ole. Ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on märkimisväärne. Kuna taotletud raviga ei ole PSA languse osas kabasitakseelist paremaid tulemusi saadud, siis ei ole ka kabasitakseelist kõrgem hinnatase komisjoni hinnangul põhjendatud.

Komisjon võttis arutelu kokku. Vaatamata laialdastele kättesaadavatele ravivõimalustele, on teatud hulk patsiente, kellele neist ei piisa ja kellel oleks vaja rakendada täiendavat ravi. Kliinilises efektiivsuse osas on andmed praegu ebakindlad ning kuna käimasolev uuring annaks täiendavat informatsiooni, siis peab komisjon vajalikuks enne otsuse langetamist oodata ära poolelioleva uuringu tulemused.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel oodata ära poolelioleva III faasi kliinilise uuringu tulemused ning arutada taotlust tulemuste laekumisel uuesti.

3. LETERMOVIIR

Taotlus: Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb uue teenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Teenuse eesmärk oleks tsütomegaloviirus (CMV) infektsiooni profülaktika CMV positiivsetel retsipientidel allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgselt.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tsütomegaloviirus infektsioon (CMV vireemia) ja tsütomegaloviirus haigus on olulised allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise järgsed komplikatsioonid. Mitmed uuringud on näidanud, et retsipientide CMV seropositiivsus on seotud siirdamisjärgse üldise elulemuse vähenemisega.

Taotleja hindab potentsiaalseks ravivajaduseks igal aastal ligikaudu 15 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Eestis allogeense vereloome tüvirakkude siirdamise korral CMV infektsiooni profülaktikat ei kasutata. CMV positiivseid retsipiente ja neid CMV negatiivseid retsipiente, kellele siiratud rakud pärinevad CMV positiivselt donorilt jälgitakse CMV viiruskoopiate hulga suhtes ning CMV reaktivatsiooni korral kasutatakse ennetavat ravi valgantsikloviiri, gantsikloviiri või foskarnetiga. Nimetatud ravimitel on olulised kõrvaltoimed, mis raskendavad nende kasutamist, ja võivad viia eluohtlike komplikatsioonide tekkeni.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud letermoviiri topeltpeimeda randomiseeritud kontrollitud kolmanda faasi uuringu andmed (kaks publikatsiooni), milles CMV seropositiivsetel patsientidel (570) on võrreldud 14 nädalat kestvat CMV profülaktikat letermoviiriga selle puudumisega (platseebo). Patsiendid randomiseeriti vastavalt suhtega 2:1. Esmase tulemusnäitajana jälgiti kliiniliselt olulise CMV infektsiooni teket ning suremust mistahes põhjusel. Patsiente jälgiti 48 nädalat pärast randomiseerimist.

Tulemused: esmase tulemusnäitajana defineeritud sündmus tekkis 24 nädala jooksul peale siirdamist 37,5% letermoviiri ja 60,6% platseeborühma patsientidest. Kliiniliselt oluline CMV infektsioon tekkis 16,0% letermoviiri ja 40,0% platseeborühma patsientidest. Ükskõik millisel põhjusel suremus 48 nädalaks oli 20,9% (95% CI: 16,2 – 25,6) letermoviiri rühmas ning 25,5% (95% CI: 18,6 – 32,5) platseeborühmas (P = 0,12).

Post hoc analüüsis vaadeldi eraldi ka 495 patsienti, kellel ei tuvastatud randomiseerimise hetkel CMV DNA-d. Mistahes põhjusel surma esines 48 nädala jooksul pärast randomiseerimist letermoviiri rühmas 23,8% (95% CI: 19,1–28,5%) võrrelduna platseebo rühmas 27,6%; (95% CI: 20,8–34,4%) (2-poolne log-rank test, P = 0,21).

Ohutus: kõrvaltoimete sagedus ja raskusaste oli kahe grupi vahel sarnane. Kummaski grupis ei esinenud ravimiga seotud surmajuhte. Võrreldes platseebogrupiga esines letermoviiri kasutamisel rohkem järgmisi olulisemaid kõrvaltoimeid: oksendamise (18,5%), turse (14,5%), düspnoe (8%), müalgia (5,1%), kodade virvendus või laperdus (4,6%),alaniin aminotransferaasi väärtuse suurenemine (3,5%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on viidanud Euroopa Raviameti poolt letermoviirile omistatud orbravimi staatusele ning palus vastavalt haruldaste haiguste ravimite menetlemises tehtavatele erisustele arvestada Ühendkuningriigi NICE hinnangus toodud (24 269 £/QALY). NICE ei ole avaldanud oma leitud tulemuste arvutuskäike ega mitmeid olulisi tulemeid.

Erinevad riigid on lähenenud letermoviiri hindamisele erinevalt. Ajahorisondina on aktsepteeritud 10-28 aastat, ning kliinilise kasu ulatusena on Šotimaa ja Kanada leidnud olevat 0,3 QALY-t. Tõenäoliseks ravi kestuseks 70 päeva (Kanada) kuni 83 päeva (Ühendkuningriik).

Kui võtta ravikestuse aluseks Ühendkuningriigis leitud 83 päeva, Šotimaa ja Kanada aktsepteeritud 0,3 lisanduvat QALY-t ning ravimi müügiloa hoidja konfidentsiaalset hinnapakumist haigekassale, kujuneb täiendkulu tõhususe määraks 47 209 €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi ravi letermoviiriga maksab sõltuvalt ravi kestusest (83-100 päeva) ... – ... €.

15 patsiendi ravi maksaks 212 000 – 256 000 €.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Uuringus on mõlemal rühmal olnud võimalus CMV aktiveerumisel kasutada viirusevastaseid ravimeid ehk platseeborühm on võrreldav meil praegu kehtiva olukorraga. Uuringuandmete põhjal ravim elulemust ei paranda. Elulemuses on näha numbrilist vahet 5%, kuid see ei olnud statistiliselt oluline. Vaadates kahe rühma tulemuste usaldusvahemikke, siis need kattuvad päris suures osas, st et ka elulemust parandavas trendis ei saa kindel olla. Olulist erinevust on seega näha vaid defineeritud sündmuste vähenemises. Komisjon arutles selle üle, kas asjakohasem oleks vaadata kogu uuringupopulatsiooni tulemusi või *post-hoc* analüüsi tulemusi. Kuna patsientidel, kellel tuvastati randomiseerimise ajal CMV DNA alustati ravi viirusvastaste ravimitega, siis on õigem vaadata *post hoc* analüüsi tulemusi. Samas ei ole need nii usaldusväärsed, kui põhianalüüsi omad. Komisjon nentis, et *post hoc* tulemused on nii statistiliselt kui ka numbriliselt kehvemad kui põhianalüüsi tulemused. Vajadus ravimi järele ei ole komisjoni hinnangul väga akuutne, aga on siiski olemas, sest antud patsiendid on haavatavas seisus.

Komisjon arutles ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. UK-s on saavutatud kroonilise haiguse puhul tavapärase kulutõhususe tase. Kuna tegemist ei ole elulõpuhaigusega ning olemas on ka alternatiivsed ravivõimalused, siis peab komisjon kohaseks kulutõhususe piirmääraks 20 000 eurot.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemeni, mille juures täiendkulu tõhususe määr ei ületa 20 000 eurot.

4. KAPLATSIZUMAB

Taotlus: Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravi kaplatsizumabiga omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpura (aTTP) korral“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Omandatud trombootiline trombotsütopeeniline purpura (aTTP) on ultra-haruldane haigus, millele on iseloomulik trombootiline mikroangiopaatia, trombotsütopeenia ja mikrovaskulaarne tromboos.

Võttes arvesse kliinilist kogemust, võib taotleja hinnangul esineda Eestis 1-2 juhtu aastas.

Alternatiivne ravi:

Taotletavale ravile on alternatiiviks kasutada plasmavahetust koos immunosuppressantidega ilma kaplatsizumabi lisamata.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kaplatsizumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud topelpimemeetodil platseebo-kontrolliga uuringus HERCULES, milles juhuslikustati omandatud trombootilise trombotsütopeenilise purpuri (aTTP) episoodiga patsiendid (145) suhtes 1:1 manustama kas kaplatsizumabi või platseebot lisaks igapäevastele vereplasma vahetustele ja immunosupressioonile (standardravi).

Enne uuringu esimest vereplasmavahetust said patsiendid ühe intravenoosse boolusinjektsioonina kas 10 mg kaplatsizumabi või platseebot. Sellele järgnesid igapäevased subkutaansed süstid 10 mg kaplatsizumabiga või platseeboga pärast iga vereplasmavahetuse lõpetamist kogu igapäevase vereplasmavahetuse perioodi vältel ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis ravi pikendada nädala kaupa maksimaalselt 4 nädalat koos immunosupressiooni optimeerimisega. Kui uuringuravimi kasutamise ajal ilmnis haiguse taasteke, viidi patsiendid üle avatud ravile kaplatsizumabiga. Neid raviti taas kogu igapäevase vereplasma vahetusperioodi lõpuni ja 30 päeva pärast seda. Kui selle raviperioodi lõpus oli tõendeid haiguse aktiivsuse püsimisest, võis avatud ravi kaplatsizumabiga pikendada nädala võrra, maksimaalselt 4 nädalat, optimeerides samas ka immunosupressiooni. Patsiente jälgiti 1 kuu pärast ravi lõpetamist.

Tulemused: topelpimemeetodi perioodil oli kaplatsizumabiga ravi mediaankestus 35 päeva. Mediaanaeg trombotsüütide arvu normaliseerumiseni kaplatsizumabiga võrreldes platseeboga oli 2,69 päeva (95% CI: 1,89 ... 2,83) vs 2,88 päeva (95% CI: 2,68 ... 3,56), $P = 0,01$. Kaplatsizumabiga ravitud patsiendid saavutasid igal ajahetkel 1,55 korda suurema tõenäosusega trombotsüütide arvu ravivastuse võrreldes platseeboravi saanud patsientidega.

Kaplatsizumabiga ravi tulemuseks oli 74% langus liittulemusnäitajas, mis koosnes aTTP-ga seotud põhjusel surnud patsientide (0/72; platseebo 3/73), aTTP ägenemisega patsientide (3/72; platseebo 28/73) või vähemalt ühe suure tromboembooliajuhuga patsientide (6/72; platseebo 6/73) osakaalust uuringuravi vältel ($p < 0,0001$).

aTTP taastekkega (ägenemine või relaps) patsientide osakaal kogu uuringuperioodil (k.a 28-päevane järelkontrolli periood pärast uuringuravimi manustamise lõppu) oli kaplatsizumabi rühmas 67% madalam (9/72; taasteke: 6/72) kui platseeborühmas (28/73, taasteke 0/73; $p < 0,001$).

Ravi kaplatsizumabiga vähendas vereplasmavahetusega päevade keskmist arvu, kasutatud vereplasma mahtu, intensiivraviosakonnas viibimise keskmist kestust ja haiglaravi keskmist kestust uuringuravi ajal.

		Platseebo	Kaplatsizumab
Vereplasmavahetusega päevade arv	Patsientide arv	73	71
	Keskmine (standardviga)	9,4 (0,81)	5,8 (0,51)
Kasutatud vereplasma maht (liitrid)	Patsientide arv	73	71
	Keskmine (standardviga)	35,93 (4,17)	21,33 (1,62)
Haiglaravi kestus (päevad)	Patsientide arv	73	71
	Keskmine (standardviga)	14,4 (1,22)	9,9 (0,70)
Aeg intensiivravi osakonnas (päevad)	Patsientide arv	27	28
	Keskmine (standardviga)	9,7 (2,12)	3,4 (0,40)

Ohutus: Uuringuperioodi jooksul teatasid kõrvaltoimest 68 (96%) patsienti kaplatsizumabi rühmas ning 66 (90%) patsienti platseebo rühmas. Raskeid kõrvaltoimeid raporteeriti 23 (32%) patsiendil kaplatsizumabi rühmas ja 12 (16%) patsiendil platseebo rühmas. 5 patsiendil kaplatsizumabi rühmas ja 9 patsiendil platseebo rühmas katkestati ravi kõrvaltoime tõttu. Veritsusega seotud kõrvaltoimeid esines 46 (65%) patsiendil kaplatsizumabi rühmas ja 35 (48%) patsiendil platseebo rühmas.

Käimas on post-HERCULES uuring, mille eesmärgiks on hinnata kaplatsizumabi pikaajalist ja korduva kasutamise ohutust ja efektiivsust ning aTTP pikaajalist mõju patsiendile. Uuringu planeeritav lõpp on 2020. aasta oktoobris.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, milles võrdleb kaplatsizumabi lisatuna standardravile (terapeutiline plasmavahetus koos immuunsupresseeriva raviga) standardraviga aTTP episoodiga patsientidel. Mudelis on kasutatud 60 aastast jälgimisperioodi ning 5% diskonteerimismäära.

Analüüsi tulemused on järgnevad:

...

Tundlikkuse analüüs näitas, et täiendkulu tõhususe määra (ICER/QALY) enim mõjutavateks parameetriteks on kaplatsizumabi hind, surma tõenäosus SoC-ga ning patsiendi vanus mudelisse sisenemisel. Tundlikkuse analüüsis jäi ICER/QALY vahemikku ... €– ... €.

EHK tähelepanekud:

- HERCULES uuringu otseselt võrdelevad andmed on lühiajalised, need tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (60 aastat), mis suurendab tulemuste ebakindlust;
- mudelis on eeldatud, et patsientide vanus mudelisse sisenemisel on 30 aastat, uuringus HERCULES oli patsientide vanuse mediaan 46 aastat;
- mudelis on eeldatud, et standardraviga on surma tõenäosus akuutse episoodi ajal 13,2% ning ägenemisi esineb 36,3% patsientidest. HERCULES uuringu andmetel suri SoC rühmas 3 patsienti (4,1%) TTP-ga seotud põhjustel ning ägenemisi esines 28 (38%) patsiendil.

Muutes patsientide vanust mudelisse sisenemisel vastavalt uuringule, kaasajastades tervishoiuteenuste kulud hetkel kehtiva loetelu hindadega ning lähtudes SoC rühma surma ja ägenemiste tõenäosuste puhul HERCULES uuringu tulemustest, langeb võidetud QALY-de arv 0,61-ni ning täiendkulu tõhususe määr tõuseb ... euroni QALY kohta.

Taotleja on vastusena haigekassale muutnud patsientide keskmist vanust (36) ning jätnud muud sisendid muutmata ning saanud tulemuseks ICER/QALY= ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Kahe patsiendi korral tekiks haigekassa ravikindlustuse eelarvele lisakulu minimaalselt ... eurot.

Kaplatsizumabi lisamisel vähenevad kulud vastavatele tervishoiuteenustele. Kokkuhoid ühe patsiendi kohta on ... eurot ning kahe patsiendi kohta ... eurot. Seega kaasneb kaplatsizumabi hüvitamisel lisakulu kahe patsiendi korral ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles alternatiivsete ravivõimaluste üle. Ravijuhendites on plasmavahetuse ja steroidravi järel soovitatud ka rituksimab. ATTP näidustus rituksimabil siiski puudub ning Eestis see rahastatud ei ole. Ravi rituksimabiga maksab suurusjärgus 2000-3000 eurot ning kaplatsizumabiga ca ... eurot. Samas on rituksimab ka praegu tervishoiuteenuste loetelu kaudu kasutusel sellistel näidustustel, mida sellel ametlikult ei ole. Arvestades rituksimabi laia kasutusala ning soodsat hinda, oleks komisjoni hinnangul põhjendatud lisada tervishoiuteenuste loetellu eraldi rituksimabi teenus, mida saaks piiranguteta kasutada. Sel juhul oleks rituksimabi võimalik kasutada ka erinevate harva esinevate haiguste ravis, kui sellest kasu võib olla. Tedaolevalt aTTP näidustusel rituksimabi ja kaplatsizumabi võrreldud ei ole.

Siiski oleks otsustamiseks vaja komisjoni hinnangul teada vähemalt kaudset võrdlust toimeainete efektiivsusest, sest ... kordne hinnaerinevus peab olema selgelt põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkas otsustamise edasi ja palus haigekassal küsida taotlejalt ning müügiloo hoidjalt täiendavaid andmeid rituksimabi ja kaplatsizumabi võrdlusest taotletud sihtrühmal.

5. RITUKSIMAB

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue teenuse „Autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi bioloogiline ravi anti-CD20-ga, 6-kuuline ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Teenuse rahastamist taotletakse keskmise ja raske haiguskuluga autoimmuunse pulmonaalse alveolaarse proteinoosi (aPAP) diagnoosiga haigetele, kellel on hingamispuudulikkus ja kahe kopsu totaalne lavaaž on osutunud ebaefektiivseks või on see tulenevalt üldseisundist või kaasuvatest haigustest esmase ravimeetodina vastunäidustatud. Anti-CD20 raviks on uuringutes kasutatud enamasti rituksimabi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kuni kolmandik PAP-iga patsientidest võivad olla asümptomaatilised. Teistel põhjustab gaasivahetuse häirimine progresseeruvat hingeldust, hüpokseemiat, raske kuluga haiguse korral tekib hingamispuudulikkus, mis võib põhjustada surma. PAP diagnoositakse enamasti 30.-60. eluaastates. PAP-i levimus on sõltuvalt riigist 4-40 juhtu miljoni elaniku kohta. aPAP-i 5 aasta elulemus alates diagnoosist neil patsientidel, kes saavad raviks kogu kopsu lavaaže, on 94%, ilma ravita 85%.

Patsientide arvuks on esimesel aastal prognoositud 1, teisel ja kolmandal aastal 2 ning neljandal aastal 3 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Kergeste sümptomitega patsientidel, kel pole viiteid olulisele füsioloogilisele häirele, jälgitakse sümptomeid, testitakse kopsufunktsiooni, hinnatakse hapnikuga varustatust ning tehakse rindkere röntgen.

Keskmise ja raske raskusastmega haiguse korral on vajalik agressiivsem ravi, mille nurgakivi on 1960. aastatest kogu kopsu lavaaž.

Raviefekt püsib keskmiselt 15 kuud, teistel andmetel oli 5-aastase perioodi jooksul protseduuride keskmine arv patsiendi kohta 2,5. Protseduuri sagedasemad kõrvaltoimed on palavik ja hüpokseemia. Olemasolevate andmete alusel parandab protseduur hapnikuga varustatust ja kopsufunktsiooni.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

II faasi avatud kontseptsiooni tõestavasse kliinilisse uuringusse kaasati kümme mõõdukate sümptomitega aPAP-iga patsienti. Rituksimabi kasutamine tugines hüpoteesile, et B-lümfotsüütide arvu vähendamine langetab GM-CSF-vastaste autoantikehade taset, mis läbi taastub surfaktandi lagundamine.

Rituksimabi manustati annuses 1000 mg 1. ja 15. ravipäeval, uuringu jälgimisperiood oli 6 kuud.

Tulemused: Ravim parandas hapnikuga varustatust seitsmel üheksast uuringusse jäänud patsiendist. Kopsulavaažide või koduse hapnikravi vajadus kadus neljal patsiendil seitsmest. Kodust hapnikravi vajajas edasi üks patsient ning kaks patsienti vajasisid kumbki üht kopsulavaaži protseduuri.

Paranes hapniku osarõhk arteriaalses veres (PaO₂): algväärtus 57 (45–67) mmHg, 3. kuul 69 (46–102) mmHg (p-väärtus 0,008) ja 6. kuul 74 (46–95) mmHg (p-väärtus 0,004). Vähenes alveo-arteriaalne hapnikugradient: algväärtus 49 (38–61) mmHg, 3. kuul 33 (5–39) mmHg (p-väärtus 0,010) ja 6. kuul 33 (5–49) mmHg (p-väärtus 0,006). Seejuures loeti märkimisväärseks alveo-arteriaalse hapnikugradiendi vähenemist vähemalt 10 mmHg võrra, mis antud juhul ka saavutati (erinevus -16 mmHg).

Rituksimab parandas kopsude totaalkapatsiteeti, kuid mitte teisi kopsufunktsiooni parameetreid ega ka 6-minuti kõnnitesti tulemust.

Ohutus: Enamus KT olid kerged. Kahel patsiendil esines ülemiste hingamisteede infektsioon, teisi infektsioone ei esinenud.

Retrospektiivses kohortuuringus, kuhu kaasati 13 patsienti, ei parandanud rituksimab kogupopulatsioonis 3., 6. ja 12. kuuks statistiliselt oluliselt ühtki valitud tulemusnäitajatest, kuigi indiviidi tasemel hinnatuna paranesid mõnedel patsientidel tulemused.

Hetkel on käimas uuring, mis hindab rituksimabi ohutust ja efektiivsust tsütokiinidevastaste autoantikehadega seotud haiguste ravis.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi rituksimabi kasutamise kohta aPAP-i raviks.

Haigekassa võrdles kopsulavaaži ja rituksimabi aastase ravi kulusid.

Kopsulavaažide aastane kogukulu sõltub protseduuri kordamise sagedusest. Uuringutes on raviefekti kestuse osas jõutud erinevatele tulemustele. Eestis ravi vajanud patsiendile viidi aasta jooksul läbi neli kogu kopsu lavaaži. Lisandub kulu kodusele hapnikravile. Ühe kogu kopsu lavaaži ja aastase hapnikravi maksumus on kokku ca 8615 eurot. Kui kopsulavaaži on vaja läbi viia neli korda aastas, maksab aastane ravi ca 29 258 eurot.

Aastane ravi rituksimabiga on ca 2 korda odavam kui ühe kopsulavaaži ja aastase hapnikravi maksumus. Nelja kopsulavaaži vajaduse korral aastas on rituksimabi maksumus ca 7 korda soodsam. Samas ei taga ravi rituksimabiga, et väheneb või kaob vajadus kopsulavaažideks või hapnikraviks.

Täpsemate andmete puudumise tõttu ei ole haigekassal võimalik usaldusväärset hinnata rituksimabi kulutõhusust aPAP-i ravis võrreldes kogu kopsu lavaažiga.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi aastane ravi maksab 3813,95 eurot.

Eeldades, et patsientidele osutatakse teenust neli korda aastas, pooltel juhtudel päevaravis ja pooltel juhtudel statsionaaris, on aPAP-i ravi rituksimabiga kulu haigekassale esimesel aastal 4 181 eurot, teisel ja kolmandal aastal 8 362 eurot ning neljandal aastal 12 543 eurot.

Ravi tulemusel võib neil patsientidel väheneda vajadus kogu kopsu lavaaži läbiviimiseks või koduseks hapnikraviks. Täpset eelarvemõju on puudulike andmete tõttu keeruline prognoosida.

Diskussioon

Komisjon arutles alternatiivse ravivõimaluse üle, milleks on kopsulavaaž. Selle protseduuri käigus pestakse alveoolidest välja lipoproteiinide rikas materjal, mis koosneb surfaktandi settest ja nekrootilisest raku jääkidest, kasutades selleks kokku kuni 40 liitrit füsioloogilist lahust. Protseuur viiakse läbi üldanesteesias kummalegi kopsule eraldi mõnepäevase kuni -nädalase vahega. Komisjon nentis, et protseuur on patsiendile äärmiselt ebameeldiv ning tüsistuste potentsiaal on suur. Rituksimab

vähendas uuringus kopsulavaažide ja koduse hapnikravi vajadust, mis on ravi peamine eesmärk. Ravi rituksimabiga on alternatiivsest ravist soodsam ning potentsiaalselt kulusäästev.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

6. DUPILUMAB

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue ravimiteenuse „Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur“ loetellu lisamist.

Dupilumabi hüvitamist taotletakse 2. tüüpi põletikust tingitud raske astma korral patsientidele, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel on >150 rakku/ μ L ja/või lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus on >25 ppb.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Raske astma on astma, mille korral kaasuvad haigused on stabiilsed ja kontrollitud ja mille raviks on tarvitatud ravimeid GINA astmelise ravijuhise 4.-5. astme ravi kohaselt etteantud maksimaalsetes annustes, piisava ravisoostumusega ning korrektse inhalatsioonitehnikaga, kuid mis ei ole siiski vastava raviga kontrollitud.

Taotleja prognoosib, et järgneval neljal aastal lisanduks dupilumab-ravile igal aastal 5 uut patsienti, esimesel aastal oleks kokku ravil 7 patsienti (2 patsienti vahetaksid olemasolevat ravi), teisel 12, kolmandal 17 ning neljandal 22 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Raske eosinofiilse astma raviks on kättesaadavad mepolizumab, reslizumab ja benralizumab teenuskoodiga 242R ning raske allergilise astma raviks omalizumab teenuskoodiga 345R.

Dupilumab on eelmistest astma korral kasutatavatest monoklonaalsetest antikehadest laiema spektriga sobides ravima nii allergilist (Th2-vahendatud), kui mitteallergilist eosinofiilset (ILC2-vahendatud) astmat kui ka nende segavorme (kõik koos 2. tüüpi astmat).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

24 - 52 nädalat kestnud kliiniliste uuringute (DRI12544, QUEST ja VENTURE) andmetel vähendab ravi dupilumabiga raske 2. tüüpi põletikulise astmaga patsientidel oluliselt astma ägenemisi (sh hospitaliseerimisi), parandab kopsufunktsiooni (forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorse mahtu, FEV1) ja elukvaliteeti ning võimaldab vähendada kasutatavate OKS annust (koos sellega ka viimaste kõrvaltoimeid ning ravi tüsistusi).

Kuigi dupilumab osutus efektiivseks kõikides uuritud patsientide alagruppides, siis olulisemad tulemused saavutati (sh. ägenemised vähenesid enam) uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide sisaldus veres või väljahingatava õhu fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) lähteväärtus oli kõrgem.

Otseseid võrdlusuuringuid dupilumabi ja teiste monoklonaalsete antikehade vahel astma ravis haigekassale teadaolevalt avaldatud ei ole. Publitseeritud võrgustik-metaanalüüsides on dupilumab võrreldes teiste bioloogiliste preparaatidega näidanud vähemalt samaväärset efektiivsust kopsufunktsiooni ja elukvaliteedi parandamisel ning astma ägenemiste vähendamisel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Arvestades metanalüüsidest tuvastatud asjaolu, et raske astma ravi kasutatavaid bioloogilisi ravimeid võib pidada efektiivsusest sarnasteks, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine.

Ühe patsiendi aastase ravi maksumus dupilumabiga on ... eurot, esimesel aastal arvestades kahekordset alustusannust ... eurot. Teenuse 242R (4-nädalane ravi) maksumus on 974,35 eurot, aastase ravi maksumus 12 666,55 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Eeldusel, et ravimi müügiloahoidjaga saavutatakse täiendav kokkulepe ja võrdlusravimite hinnad oluliselt ei muutu, lisakulu eelarvele ei teki.

Diskussioon

Ravimi müügiloa hoidja on täiendavalt esitanud võrgustik-metaanalüüsi tulemused, milles näidati dupilumabi paremust astma ägenemiste arvu vähendamisel võrreldes benralizumabi, mepolizumabi ja reslizumabiga ning kopsufunktsiooni parandamises võrreldes benralizumabi, reslizumabi ja omalizumabiga. Samas astma ägenemiste osas ei olnud statistiliselt olulist erinevust võrreldes omalizumabiga ning kopsufunktsiooni osas võrreldes mepolizumabiga. Samuti ei olnud tulenevalt andmete erinevusest või andmete puudumise tõttu võimalik analüüsida patsiendi poolt raporteeritavaid tulemusnäitajaid (astma kontroll, elukvaliteet) ega ohutusandmeid (kõrvaltoimete definitsioonid olid uuringuti erinevad). Komisjon nentis, et võrgustik-metaanalüüsi tulemused on pigem ebakindlad ning esitatud uuringute põhjal võib dupilumabi pidada teiste monoklonaalsete antiikehadega samaväärseks.

Haigekassa esindaja selgitas, et teiste toimeainete puhul on sõlmitud kokkulepped, et kui patsiendil on ravi alustamisel eosinofiilide arv perifeerses veres < 300 rakku/ μ l (mepolizumab, benralizumab) või < 400 rakku/ μ l (reslizumab), võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle edasise ravi eest tingimusel, et ekspertkomisjoni hinnangul on astma ravi tulemused kolme kuu möödumisel ravi alustamisest mepolizumabi või benralizumabiga või 16 nädala möödumisel ravi alustamisest reslizumabiga kliiniliselt oluliselt paranenud. Arvestades, et ka dupilumabiga saavutati paremaid tulemusi just kõrgema eosinofiilide arvuga patsientidel, on põhjendatud sarnase kokkuleppe rakendamine ka taotletava ravimi osas.

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele antud sihtrühmal ei ole väga suur, sest mitmed erinevad samaväärsed preparaadid on kättesaadavad. Varem on komisjon sellistel puhkudel eeldanud, et lisanduv samaväärne preparaat toob haigekassale säästu ehk on soodsam, kui teised hüvitatavad preparaadid. Katmata ravivajadust esineb komisjoni hinnangul vaid seetõttu, et kõik patsiendid ei pruugi eelarveliste piirangute tõttu praegu bioloogilist ravi saada, kuigi seda vajaksid. Kui ravimi hind langeb, on see kättesaadav suuremale hulgale patsientidele.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb ligikaudu ... %. Seejärel soovib komisjon läbirääkida ka teiste alternatiivsete toimeainete hind, et saavutada ühtlane hinnatase.

7. ALFAVELMANAAS

Taotlus: Eesti Meditsiinigeneetika Selts taotleb uue teenuse „Alfa-mannosidoosi ravi alfavelmanaasiga, üks vial 10 mg“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Alfa-mannosidoos (AM) on üliharuldane (levimus 1–2:1 000 000 elussünni kohta) geneetiline (autosoom-retsessiivne) lüsosomaalne ladestushaigus, millele on iseloomulik lüsosomaalse ensüümi alfamannosidaasi defitsiit, mis on põhjustatud MAN2B1 geeni patogeensetest muutustest. Alfamannosidaasi puudus põhjustab mannoosirikaste oligosahhariidide kuhjumist, põhjustades raku funktsiooni halvenemist ja apoptoosi, mis toob kaasa omakorda raskeid kliinilisi ilminguid.

Haigusel on erinevad raskusastmed:

- tüüp 1 ehk kerge vorm (avaldub lapseas pärast 10. eluaastat, ilma skeletimuutusteta, väga aeglaselt progresseeruv, elulemus täiskasvanueani);
- tüüp 2 ehk mõõdukas vorm (avaldub lapseas enne 10. eluaastat, skeleti muutustega, aeglaselt progresseeruv, ataksia tekkega vanuses 20-30 eluaastat, elulemus täiskasvanueani);
- tüüp 3 ehk raskekujuline vorm (avaldub imikueas, muutused skeletis, märkimisväärne kesknärvisüsteemi haaratus, varajane surm).

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis diagnoositud 2 patsienti: üks 2,5-aastane patsient jaanuaris 2020 ning 2016. aastal diagnoositud 46-aastane patsient, kelle seisund on praeguseks väga raske. 2,5-aastasele lapspatsiendile on haigekassa rahastanud välisravi korras vereloome tüvirakkude siirdamist.

Alternatiivne ravi:

Siiani on Eestis peamiseks ravivõimaluseks AM-ga patsientidel olnud sümptomaatiline ravi st liikumisabi, valu leevendamine, tegevusteraapia, füsioteraapia jne.

Alternatiivne ja suhteliselt laialt levinud ravi AM-i korral maailmas on vereloome tüvirakkude siirdamine. Vereloome tüvirakkude siirdamist AM-i korral ei ole võimalik teostada Eestis, kuna puudub selleks spetsiifilist väljaõpet saanud meeskond, küll aga on Eestis võimalik teostada protseduuri järgset järelravi ja jälgimist.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

AV efektiivsust ja ohutust on hinnatud järgmistel sihtgruppidel:

- täiskasvanud vanuses kuni 35 aastat (sh mehed ja naised);
- lapsed vanuses alates 6. eluaastast (sh poisid ja tüdrukud).

Viies kliinilises uuringus manustati AV kokku 33 patsiendile (20 meessoost ja 13 naissoost patsienti vanusevahemikus 6...35 aastat). Patsientide diagnoosimisel lähtuti sellest, kas AM aktiivsus vere leukotsüütides oli <10% normaalsest aktiivsusest. Uuringust jäeti välja kõige raskema, kiiresti progresseeruva fenotüübiga patsiendid (haiguse süvenemine ühe aasta jooksul ja kesknärvisüsteemi haaratus).

Tuvastati oligosahhariidide seerumikontsentratsiooni statistiliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga. Tulemused näitasid paranemist eelkõige alla 18 aasta vanustel patsientidel, üle 18 aasta vanustel patsientidel haigus pigem stabiliseerus.

AV pikaajalist efektiivsust ja ohutust uuriti kontrollrühmata avatud III faasi kliinilises uuringus (rhLAMAN-10) 33 patsiendil (19 lapsel ja 14 täiskasvanul, kes olid ravi alustamisel vanusevahemikus 6...35 aastat), kes olid varem osalenud AV uuringutes. Koostati integreeritud andmebaas, kuhu koondati kumulatiivsed andmed kõigist AV uuringutest.

Tulemused: Kuni viimase vaatluseni täheldati seerumi oligosahhariidisisalduse statistiliselt olulist vähenemist (-62,9% (n = 13; 95% CI:-85,8 kuni -40,0) AV-grupis ning - 55,7% (n = 9; 95% CI:-76,4 kuni -34,9 platseebogrupis). Kolme kuu möödudes täheldati 3MSCT keskmist paranemist +9,3% (P = 0,013), mis püsis ka viimasel vaatlusel statistiliselt oluline (+13,8%, P = 0,004).

Parameeter	Patsiendid n = 33	Keskmine tegelik algväärtus (standardhälve)	Viimane vaatlus muutus %-des võrreldes algväärtusega (standardhälve)	p-väärtus (95% usaldusvahemik)
Oligosahhariidide kontsentratsioon seerumis (µmol/l)	Kokku	6,90 (2,30)	-62,8 (33,61)	<0,001 [-74,7; -50,8]
3MSCT (astet/min)	Kokku	53,60 (12,53)	13,77 (25,83)	0,004 [4,609; 22,92]
6MWT (meetrit)	Kokku	466,6 (90,1)	7,1 (22,0)	0,071 [-0,7; 14,9]
FVC (% eeldatavast)	Kokku	84,9 (18,6)	10,5 (20,9)	0,011 [2,6; 18,5]

Ohutus: kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest (sh ülitundlikkus, iiveldus, oksendamine, püreeksia, külmavärinad, kuumatunne, halb enesetunne, urtikaaria, anafülaktoidne reaktsioon ja hüperhidroos) 9%-l patsientidest. Kliinilistes uuringutes esines ühel patsiendil äge neerupuudulikkus, mis võis olla seotud uuringuraviga. Äge neerupuudulikkus oli mööduka raskusega, mille tagajärjel uuringuravimi manustamine ajutiselt katkestati, ja see taandus täielikult 3 kuu jooksul. Ühel patsiendil teatati teadvusekaotusest, mida peeti seotuks uuringuravimiga ning mis taastus mõne sekundi pärast.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Esitatud kulutõhususe analüüsis Inglismaa kohta on leitud kaalutud kohordil ICERQALY= ... eurot (... eurot lastel vanuses 6-11 aastat, ... eurot 12-17-aastastel noorukitel ning ... eurot täiskasvanutel).

Saadud tulemuste vahetut ülekandmist Eesti oludesse ei võimalda meile pakutud ebasoodsam hinnatase ning ravi osutamiseks vajalike ja alternatiivsete teenuste tõenäoliselt erinev maksumus.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe täiskasvanud patsiendi aastane ravi AV-ga maksab ... eurot ja ühe kuni 20 kg kaaluva lapseni aastane ravi AV-ga maksab ... eurot, millele lisanduvad ravimi manustamisega seotud kulud ... eurot.

Kahe patsiendi puhul jääb võimalik lisakulu haigekassa eelarvele seega vahemikku 0,51-0,80 mln eurot aasta kohta.

Diskussioon

Komisjon arutles alternatiivsete ravivõimaluste üle. Praegu kättesaadav parim toetav ravi leevendab patsientide kaebusi, kuid prognoosi ei paranda. Eestis mittetoestatav vereloome tüvirakkude siirdamine on oluliselt soodsam kui ravi alfavelmanaasiga ning ühele patsiendile on haigekassa seda välisravi korras võimaldanud. Alfavelmanaas on näidustatud kerge kuni mööduka ehk tüüp 1 ja tüüp 2 alfaamannosidoosiga patsientidele. Komisjon nentis, et tegemist on keerulise ja harva esineva geneetilise haigusega, mille ravi alfavelmanaasiga on küsitava efektiga ning väga kallis. Tegemist on kord nädalas manustatava intravenoosse infusiooniga, mida tuleb tarvitada elu lõpuni. Arvestades eelnevat võib olla põhjendatud ravi kasutamine II reas ehk juhul, kui vereloome tüvirakkude siirdamine on tehtud ning see pole andnud piisavat efekti.

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 efekt põhineb surrogaatnäitajatel. Kulutõhusat hinnatset nende ravimite puhul pole olnud võimalik saavutada ning haigekassa on lähtunud ravimi aastasest maksumusest, mis ei tohi patsiendi kohta ületada ... eurot. Komisjoni hinnangul tuleks alfavelmanaasi puhul lähtuda samuti kulust ühe patsiendi kohta. Praegu maksab täiskasvanud patsiendi aastane ravi ... eurot, seega peaks ravimi hind langema selliselt, et ka täiskasvanute puhul jääks aastase ravi maksumus ... euro piiresse.

Komisjon nentis, et tervishoiuteenusele kehtivad rakendustingimused tuleks spetsialistide abiga täpsustada. Müügiloa hoidja on väitnud, et ravimit võiks kasutada nii siirdamise eelselt kui ebaõnnestunud siirdamise järgselt, seda tuleks komisjoni hinnangul spetsialistidega täpsustada. Muu hulgas vajaksid komisjoni hinnangul spetsialistide tagasisidet järgmised küsimused: kuidas ja mis vanuses antud haigust diagnoositakse; millal hinnata, kas ravist alfavelmanaasiga on kasu ja mille alusel; kas tuleks kehtestada ka ravi lõpetamise kriteeriumid?

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib 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 ... euron. Seejärel arutada komisjonis taotlust uuesti.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija