

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Skype for Business* vahendusel

19.05.2020 nr 1

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.35

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Raul-Allan Kiivet (Tartu Ülikool)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)  
Eesti Hematoloogide Seltsi (EHS) esindaja  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur inotuzumabosogamitsiiniga (Lisa 1. Taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga (Lisa 2. Taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. T-rakklümfoomi kemoimmunoteraapia, taotletakse brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooni esmavaliku raviks (Lisa 3. Taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga (Lisa 5. Taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja kommentaarid);
5. Daratumumabi kombinatsioon bortesomiibi, talidomiidi ja deksametasooniga induktsioon- ja konsolideerimisfaasis hulgemüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kellele on näidustatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentratsiooniga (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang).

### 1. INOTUZUMABOSOGAMITSIIN

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb tervishoiuteenuste loetellu uue teenuse „Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur inotuzumabosogamitsiiniga, üks ravipäev“ lisamist. Teenuse sihtrühm on järgmine (CD-22pos):

- retsidiveeruv või refraktaarne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (ALL);
- retsidiveeruv või refraktaarne B-eellasrakuline Philadelphia kromosoom positiivne (Ph+) ALL - patsientidele, kellel eelnev ravi on vähemalt ühe türosiini kinaasi inhibiitoriga ebaõnnestunud.

## **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

ALL kuulub harvikaiguste kategooriasse ning seda esineb enam lastel (80% leukeemiatest) kui täiskasvanutel (20% täiskasvanutel esinevatest ägedatest leukeemiatest, esinemissagedus 1,2-1,4/100 000 isiku kohta aastas. Täiskasvanud ALL patsientide elulemuse mediaan retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral on 2-6 kuud, 3-5 aasta elulemus <10%.

Taotleja hinnangul on Eestis igal aastal üks inotuzumabi ravi vajav isik.

### **Alternatiivne ravi:**

Philadelphia kromosoom positiivsetel (Ph+): 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoteraapiakuur“, mis sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokolli järgseid raviskeeme nii standardriski (4 kuuri), keskriski (5 kuuri) kui ka kõrgriskiga (6 kuuri) patsientidele. Lisaks on läbi soodusravimite nimekirja Ph+ ägeda lümfoidse leukeemiaga patsientidele 100% soodustusega kättesaadav türosiinkinaasi inhibiitoritest imatiniib.

Philadelphia kromosoom negatiivsetel (Ph-): 306R ning täiskasvanute puhul ka 395R „Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev“, kui haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüviraku siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

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

III faasi avatud disainiga randomiseeritud kliiniline uuring (INO-VATE, NCT01564784) viidi läbi täiskasvanud retsidiveerunud või refraktaarse ( $\geq 5\%$  blaste luuüdis) CD22pos ALL-iga patsientidega (n=326). Lõplikku analüüsi kaasati esimesed 218 randomiseeritud patsienti (inotuzumabosogamitsiin, n=109 ja standard kemoteraapia, n=109). Standardkeemiaravi patsientidele ordineeriti üks kolmest r/r ALL patsientide ravis kasutatavast kõige levinuimast raviskeemist: FLAG, HIDAC (kõrgdoosis tsütarabiin) või tsütarabiin + mitoksantroon. Esmasteks tulemusnäitajateks olid täielik remissioon/täielik remissioon mittetäieliku hematoloogilise paranemisega (CR/CRi) ja elulemus (OS).

### **Tulemused:**

CR: uuringuravimi grupis kõrgem (80,7%, 95% CI: 72-88) kui standardravi grupis (33,3%, 95% CI: 24-44);  $p < 0,001$ . Ph+ oli CR inotuzumabi grupis 78,6% ja keemiaravi grupis 44,4%, erinevus gruppide vahel (34,1%  $p = 0,08$ ) ei olnud statistiliselt oluline.

OS: uuringuravimi grupis 1 kuu pikem (inotuzumabosogamitsiini 7,7 kuud vs standardravi grupis 6,7 kuud), HR 0,77 (97,5% CI: 0,58-1,03;  $p = 0,04$ ), mis ei olnud statistiliselt oluline (eeldelineeritud p-väärtuse 0,0208 suhtes). 24-kuu elulemuse määr oli 22,8% vs 10,0% (HR=0,75; 97,5% CI: 0,57-0,99,  $p = 0,0105$ ). PH- üldise elulemuse HR=0,68 (97,5% CI, 0,51-0,92) ja PH+ hulgas elulemuse erinevust ei täheldatud.

PFS mediaan oli uuringuravimi grupis 3,2 kuud pikem (5,0 kuud) standardravi grupist (1,8 kuud), HR 0,45 (97,5% CI: 0,34-0,61);  $p < 0,001$ .

2019 publitseeritud eelmise uuringu uuemad jälgimisandmed ( $\geq 2$  aastat *follow-up*): CR: inotuzumabi rühmas 73,8% vs keemiaravi rühmas 30,9%  $p < 0,0001$ ; PH+ inotuzumabi rühmas 72,7% vs keemia 55,6%, vahe 17,2%  $p = 0,1075$ . PH- puhul 73,9% vs 25,9%, vahe 48%  $p < 0,0001$ .

OS: inotuzumabi rühmas 7,7 vs 6,2 HR= 0,75 (97,5% CI: 0,57-0,99) *1-sided* P = 0,0105; PH+ 8,7 vs 8,4 kuud, HR=1,17 (0,58-2,34), PH- 7,4 kuud vs 5,9 kuud, HR=0,68 (0,51-0,92). < 55a oli OS 8,6 kuud vs 8,0 kuud HR=0,67 (0,47-0,95), üle 55a ei olnud see statistiliselt oluline. Patsiendid, kes said tüvirakkude siirdamist peale inotuzumabi ravi oli OS märgatavamalt pikem 12,6 kuud vs 7,1 kuud, HR 0,55 (0,32-0,95), kui nendel kes tüvirakke ei saanud.

Vahetult pärast CR/CRi saavutamist jõudis tüvirakkude siirdamisele 39,6% vs 10,5% patsientidest (n=326) P <0,0001.

### **Ohutus:**

Tõsiste kõrvaltoimete osakaal oli mõlemas grupis sarnane (48% vs 46%), sagedaseim febriline neutropeenia (inotuzumabosogamitsiin 12% vs standardravi 18%). Maksa toksilisus avaldus rohkem inotuzumabosogamitsiiniga ravitud patsientide hulgas - aspartaat aminotransferaaside tõus (20% vs standardravi 10%), hüperbilirubineemia (15% vs 10%) jaalaniini transferaasi tõus (14% vs 11%). Venooklusiivne haigus tekkis enam inotuzumabosogamitsiiniga ravitud patsientidel 11% vs 1%. 5. astme kõrvaloimeid tekkis inotuzumabosogamitsiiniga ravitud patsientidel enam (17, 4 fataalset) vs standardravi (11, 2 fataalset).

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

Müügiloa hoidja on esitanud kaks majandusanalüüsi: kuluvähendamise analüüsi (võrdlus blinatumomabiga) ja lihtsustatud kulutõhususe analüüsi (võrdlus keemiaraviga, skeemid: FLAG, HIDAC ja tsütarabiini+mitoksantroon).

Kuluvähendamise analüüsi kohaselt maksab ravi inotuzumabiga kokku ... eurot ning ravi blinatumomabiga kokku ... eurot, vahe ... eurot (blinatumomabi ravi on soodsam). EHK on analüüsis leidnud mitmeid küsitavusi, kordusanalüüsi põhjal on inotuzumabi ravi võrreldes blinatumomabi raviga ... eurot kallim.

Lihtsustatud kulutõhususe analüüsis üle kolme keemiaravi skeemi (FLAG, HIDAC ja tsütarabiini ja mitoksantrooni kombinatsioon) on aluseks võetud Iirimaa hindamisprotsessis tuvastatud kvaliteetsete eluaastate arv 1,226 (diskonteerimise määr 5%), millega on leitud ICER/QALY väärtuseks ... eurot.

EHK tähelepanekud esitatud analüüsi osas:

- Iirimaa poolt tuvastatud eluaastate koguse kasutamine käesoleval juhul üle kolme skeemi kulutõhususe leidmiseks on väga ebakindel, kuivõrd Iirimaa hindamisprotsessis kasutati majandusmudelis võrdlusena keemiaraviskeemi FLAG-IDA (uuringus seda raviskeemi ei kasutatud), mille pinnalt Iirimaa kvaliteetsete eluaastate väärtuse tuvastas;
- MLH on teinud vea FLAG skeemi kulu arvutamisel (jättes arvestamata tsütarabiini kulu) ning ka ravimi kogused ei vasta uuringus kasutatutele ning hinnad ei vasta üheselt praegu kompenseeritavatele hindadele;
- inotuzumabi jagamine patsientide väikese arvu tõttu ei ole võimalik, seega tuleb korrigeerida kasutatavate viaalide arvu (st 12 viaali).

Kordusanalüüsis sai EHK ICER/QALY väärtuseks ... eurot. Võrdluses blinatumomabiga on kulud minimeeritud, kui inotuzumabi pakendi hind haiglaapteegile oleks ... €, mille juures jääb ICER/QALY vs keemiaravi ... € juurde.

### Potentsiaalne lisakulu:

Lisakulu ühe täiskasvanud patsiendi kohta, kui inotuzumab asendab ravi blinatumomabiga (PH-) on ... eurot ning lisakulu ühe täiskasvanud patsiendi kohta, kui inotuzumab asendab keemiaravi (PH+) on ... eurot.

## **Diskussioon**

**EHS:** *Eksperit selgitas, millised on inotuzumabi ja blinatumomabi erinevused. Toimeainetel on erinev toimemehhanism. Üks on bispetsiifiline CD19 vastane antikeha ja teine on CD22 vastane antikeharavimi konjugaat. Blinatumomab ei ole kasutatav, kui edasises ravis on planeeritud CD19 põhine CAR-T ravi. Seega kasutatakse ravimeid erinevatel patsientidel, kuigi ravimite näidustused on sarnased. Inotuzumabi põhiliseks näidustuseks on allogeense siirdamise või CAR-T raviga jätkamise eelselt kasutamiseks, kui haigus on kemorefraktaarne ja keemiaraviga ei ole võimalik sildamist läbi viia. Inotuzumabil on ainult täiskasvanute näidustus, kuigi seda kasutatakse ka lastel. Eksperdi sõnul kasutatakse inotuzumabi tulenevalt taotletud sihtrühmast (enne allogeenset siirdamist või enne CAR-T ravi) reeglina lastel või noortel täiskasvanutel. Varsti peaks inotuzumabile lisanduma ka laste näidustus. Eestis on inotuzumabi kasutatud kahel korral ja mõlemad on olnud lapsed. Blinatumomabi on kasutatud ühel korral ja siis oli tegemist noore täiskasvanuga. Mõlema toimeainega patsiendid ravi ei saa, st patsienti, kes on saanud inotuzumabi enam blinatumomabiga ei ravita ja vastupidi. Toimeainetel on põhjendatud sarnane hinnatase.*

Komisjoni hinnangul on inotuzumabi hüvitamist taotletud sarnasel sihtrühmal blinatumomabiga, mida haigekassa täiskasvanud patsientidele juba hüvitab. Neid toimeaineid peaks käsitlema võrselt, st et kõrgem hinnatase inotuzumabi puhul ei ole põhjendatud.

Komisjon nentis, et vajadus ravimi järele on olemas ning inotuzumabi hüvitamine on põhjendatud, kui ravi maksumus ei ületa blinatumomabi maksumust ning kulutõhususe näitaja võrreldes keemiaraviga jääb kulutõhusale tasemele (st ICER/QALY  $\leq$  40 000 €).

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemele, mis ei ületa blinatumomabi hinda ning jääb keemiaraviga võrreldes kulutõhusale tasemele.

## **2. BLINATUMOMAB**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb tervishoiuteenuse 395R „Retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, üks ravipäev“ sihtgrupi muutmist.

Taotluse kohaselt soovitakse edaspidi blinatumomabi kasutada lastel alljärgnevatel näidustustel:

- laste raviks, kellel on B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia esimeses või teises täielikus remissioonis kui minimaalne residuaalne haigus (MRD) on 0,1% või rohkem. Eeltoodud näidustus on ravimi Blincyto müügiloaga kinnitatud üksnes täiskasvanutele. Täiendavate andmete puudumise tõttu ei ole antud taotletavat näidustust võimalik lastel hinnata;
- 1-aastaste või vanemate laste raviks, kellel on Philadelphia kromosoom-negatiivne CD19-positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia, mis on refraktaarne või retsidiveerunud pärast vähemalt kahte eelmist ravi või retsidiveerunud pärast eelnevat allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

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

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

Haigus esineb enam lastel (80% leukeemiatest), sealjuures tekib 10%-15% neist relaps. Hematopoeetilist tüvirakkude siirdamist peetakse ainsaks tervistavaks ravivõimaluseks r/r ALL-iga patsientidel. Eesti Vähiregistri andmeil oli Eestis 2017a (vanusegrupis 0-19) 8 ägeda lümfoblastleukeemia esmasjuhtu, neist 7 (87,5%) alla 10-aastaste laste hulgas.

Taotleja hinnangul on Eestis aastas üks retsidiveerunud või refraktaarse Philadelphia kromosoom negatiivse B-eellasrakulise ALL-iga lapspatsient, kes vajaks ravi taotletava ravimiga.

#### Alternatiivne ravi:

Ägeda lümfoblastse leukeemiaga lapspatsientidele on kättesaadav teenus 306R „Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“, mis sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokolliga järgseid raviskeeme nii standardriski (4 kuuri), keskriski (5 kuuri) kui ka kõrgriski (6 kuuri) patsientide raviks. Lisaks võimaldatakse sobivas seisundis patsientidele ka tüvirakkude siirdamist (teenus 8101 ja 8102).

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

Taotleja on esitanud avatud disainiga I/II faasi kliinilise uuringu ning selle 24-kuu jälgimisperioodi andmed.

Ravimi ohutust ja efektiivsust r/r B-eellasrakulise ALL-iga lastel (vanuses <2a-17a) hinnati I faasis (annuse leidmine, n=49) ning II faasis (leitud annusega, n=44). Uuringus osalesid patsiendid, kellel esines luuüdis >25% blaste ning kellel oli teine või järgnev luuüdi relaps või mistahes luuüdi relaps pärast allogeenset tüvirakkude siirdamist või standard induksioonijärgne ravirefraktaarsus.

**Tulemused:** Tulemuste kohaselt saavutas 70 patsiendist 27 (39%; 95% CI: 27%-51%) täieliku remissiooni blinatumomabi kahe esimese ravitsükliga.

Kõrvatoimed esinesid kõigil ravitud patsientidel, sealjuures kõige sagedamini (üle 5%) esinevaid  $\geq 3$ . astme kõrvaltoimeid esines 87% patsientidest: aneemia, trombotsütopeenia, febrilne neutropeenia ja neutropeenia, hüpokaleemia,alaniini või aspartaadi aminotransferaaside tõus, pürektsia, leukopeenia, tsütokiinide vabanemise sündroom trombotsüütide, neutrofiilide või valgete vereliblede arvu vähenemine, hüpertensioon. Fataalseid juhte esines 7% (sepsis, seeninfektsioon, respiratoorne puudulikkus, hulgiorganpuudulikkus, trombotsütopeenia).

Eelkirjeldatud uuringu 24-kuu jälgimisaja *follow-up* tulemused:

Elulemuse mediaan 7,5 kuud (95% CI: 4,0-11,8), uuringualustest oli elus 31,4% (n=22). Täieliku MRD vastuse korral oli elulemuse mediaan 14,6 kuud, MRD vastuse puudumise korral 5,7 kuud.

Allogeense tüvirakkude siirdamise blinatumomabi ravi järgselt läbis 35,7% (n=25) patsientidest, sealhulgas 13 täieliku remissiooni saanud patsienti kui ka 12 patsienti kelle haigus blinatumomabi ravile ei reageerinud. Blinatumomabi ravi järgselt täieliku ravivastuse saavutanute hulgas (n=27) puudus suuremuses erinevus tüvirakke saanud ja mittesaanute vahel (OR=1,26; 95% CI: 0,47-3,42).

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

Müügiloa hoidja esindaja on haigekassale esitanud lihtsustatud kulutõhususe arvutuse, mille kohaselt pediaatriliste patsientide puhul on ICER/QALY=... € (arvestatud kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate arvu 4,26), ravi keskmiseks maksumuseks kujuneb müügiloa hoidja esindaja hinnangul ... eurot.

Võttes aluseks 10a patsiendi (mediaanvanus uuringus, keha pindala 1,24) ja Kanada ekspertide poolt täiendavas analüüsis tuvastatud minimaalse kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate hulga (1,11) ning ravimi hinna, on alla 45kg laste puhul ICER/QALY ... eurot ja üle 45kg laste puhul ICER/QALY ... eurot.

Võttes aluseks müügiloa hoidja poolt esitatud I/II faasi kliinilise uuringu keskmist kumulatiivset doosi (I tsükkel 288,414 mcg ja II tsükkel 373,436 mcg) ning Kanada ekspertide poolt täiendavas analüüsis tuvastatud minimaalset kvaliteedile kohandatud võidetud eluaastate hulka (1,11) on ICER/QALY ... eurot

### Potentsiaalne lisakulu:

Ravimi kulu ravikindlustusele 1 patsiendi kohta:

	kaks tsükliit (alla 45kg)*	kaks tsükliit (üle 45kg)	Uuringu absoluutse keskmise kumulatiivse doosiga (kaks tsükliit)
mcg	954,8	1435	661,85**
täiskasvanuliste arv	25	38	18
<b>Kulu ravimile (€)</b>	██████████	██████████	██████████

\* ravimi kulu põhineb 10a lapse BSA-I (patsientide mediaanvanus I/II faasi kliinilises uuringus)

\*\* absoluutne keskmine kumulatiivne doos uuringus I tsükkel 288,414 mcg (n=70) ja II tsükkel 373,436 mcg (n=23)

### Diskussioon

**EHS:** Ravi eesmärgiks on indutseerida piisava pikkusega remissioon, mis võimaldaks viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni. Kui blinatumomab (täiskasvanutele) teenuste loetellu lisandus, siis jõudsi kokkuleppeni, et ravimit ei hüvitata kogu näidustuse piires, vaid sildamisel allogeenseks siirdamiseks või CAR-T -iks, kus kasutatakse kahte ravikuuri. Sellise lahendusega oleme nõus ka laste puhul, sest kasutamise näidustus on sama.

Komisjon nentis, et täiskasvanutele on blinatumomab taotletud näidustusel kättesaadav. Käesoleval aastal on olnud juhus, kus ravi vajab 16 aastane patsient, kuid vastavalt teenuse rakendustingimustele, ei ole blinatumomab lastele hüvitatud. Komisjon arutles, kas ravi piiramine täiskasvanutega on põhjendatud, sest haigus algab lapseas.

Haigekassa esindaja selgitas, miks on haigekassa leitud majandusanalüüsi tulemus nii erinev müügiloa hoidja poolt leitud. Haigekassa on lähtunud konservatiivsemast kvaliteedile kohandatud eluaastate võidust (sarnaselt Kanadale) ning ühtlasi on haigekassa kasutanud erinevaid lähenemisi ravimi keskmise annuse arvutamisel (vastavalt SPC-le ja vastavalt kumulatiivsele keskmisele doosile uuringus). Komisjon arutles, kuidas suhestub laste puhul leitud kulutõhususe näitaja täiskasvanute puhul leitud. Haigekassa esindaja tuletas meelde, et täiskasvanute puhul saadi läbirääkimiste teel kulutõhususe näitaja piiripealselt 40 000 euro juurde.

Komisjoni hinnangul peaks ravimi hüvitamise eelduseks olema see, et kulutõhususe näitaja oleks ka üle 45 kg laste puhul aktsepteeritav ehk kulutõhusus jääks kokkuvõttes 30 000 ja 50 000 vahele. Täiskasvanute puhul kehtib kokkulepe, et üle kahe kuuri patsiendile ei tehta, seda tuleks rakendada ka laste puhul.

### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemele, mille juures kulutõhususe näitaja on sõltuvalt kehakaalust vahemikus 30 000 - 50 000 €/QALY.

## 3. BRENTUKSIMABVEDOTIIN

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Perifeerse nodaalse T-rakklümfoomi esmavaliku ravi brentuksimabvedotiini ja keemiaravi kombinatsiooniga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Praegu on brentuksimab kättesaadav hilisemas ravireas.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Perifeersed T-rakklümfoomid (PTCL) moodustavad Euroopas ja USA-s umbes 10% kõikidest mitte-Hodgkini tüüpi lümfoomidest. Kõige sagedasemad T-rakklümfoomi alatüübid on perifeersed nodaalsed T-rakklümfoomid:

- perifeerne T-rakklümfoom, teisiti täpsustamata
- angioimmuunoblastne T-rakklümfoom
- anaplastne suurrakklümfoom, ALK positiivne
- anaplastne suurrakklümfoom, ALK negatiivne

5-aasta elulemus on nende alatüüpide puhul 35-45%, veidi parema prognoosiga on ALK positiivne anaplastne suurrakklümfoom, mille 5-aasta elulemus võib ulatuda 70%.

Taotleja prognoosib, et aastas vajab ravi 6 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Taotletud teenuse alternatiiviks on ravi CHOP või CHOP analoogi kombinatsiooniga, mida haigekassa hüvitab läbi tervishoiuteenuste loetelu raviteenuse „308R – Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“ raames.

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

Brentuksimabvedotiini efektiivsust ja ohutust perifeerse T-rakklümfoomi ravis hinnati topelt-pimesas, randomiseeritud, kontrollitud III faasi uuringus ECHELON-2. Uuringusse kaasati eelnevalt ravimata kaugelearenenud perifeerse CD30+ T-rakklümfoomiga täiskasvanud patsiendid, kes jagati (452 patsienti, 1:1) ravi alusel kahte rühma: BV+CHP (brentuksimabvedotiin, tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, prednisoloon) või CHOP (tsüklofosfamiid, doksorubitsiin, vinkristiin, prednisoloon). Planeeritud ravikuuride arv oli uurija valikul 6 või 8 ning konsolideeriv autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine või kiiritusravi olid lubatud. Suur osa uuringus osalejatest olid süsteemse anaplastse suurrakklümfoomiga patsiendid (ALK-pos 78% ja ALK-neg 22%).

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus, teiseks tulemusnäitajaks oli elulemus.

#### **Tulemused:**

PFS mediaanväärtus oli BV+CHP rühmas 27,4 kuud pikem – vastavalt 48,2 kuud (95% CI 35,2- pole määratav) vs 20,8 kuud (95% CI 12,7- 47,6), riskisuhe 0,71 (95% CI 0,54-0,93, p=0,011). 3-aasta progressioonivaba elulemus oli 57,1% (CI 95% 49,9-63,7) ja 44,4% (CI 95% 37,6- 50,9) BV+CHP kasuks ning ravi BV+CHP-ga vähendas võrreldes CHOP-ga progressiooni suhtelist riski 29%.

42-kuulise mediaan-jälgimisaja jooksul kummaski rühmas veel elulemuse mediaanaega ei saavutatud, kuid leiti, et BV+CHP vähendas võrreldes CHOP-ga surma suhtelist riski 34% võrra, riskisuhe 0,66 (95% CI 0,46- 0,95), p=0,0244.

Kõrvaltoimete sagedus ja tõsidus olid gruppides sarnased, kõige sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid iiveldus, kõhulahtisus, perifeerne neuropaatia, kõhukinnisus, väsimus ja aneemia. Ravi katkestamisi ning surmasid oli mõlemas rühmas võrdselt.

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

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles on modelleeritud BV+CHP ja CHOP raviskeemi eeldatavad kulud ja efektiivsusnäitajad 45 aastasele ajahorisondile, eeldades, et patsiendid elavad maksimaalselt 100-aastaseks.

Baasanalüüsi järgi on BV+CHP ravi CHOP ravist ... £ kallim ja annab 1,41 QALY, mis teeb ICER QALY väärtuseks ... £ ehk ... €. BV+CHP ICER võidetud eluaastate kohta oli ... £ ehk ... €.

Peale sensitivsusanalüüsi leiti, et kõige rohkem tõstis ICER QALY väärtust:

- kui arvestati, et patsiendid saavad ravi 6 tsükli asemel 8 tsükli – ICER QALY tõusis 49% ehk tulemuseks saadi ... £ ehk ... eurot;
- kui OS ja PFS modelleerimiseks kasutati eksponentsiaalse jaotuse asemel vastavalt Gompertz ja gamma jaotust – ICER QALY tõusis 46% ehk tulemuseks saadi ... £ ehk ... eurot.

Haigekassa hinnangul on mudeli kitsakohaks liiga pikk ajahorisont (45 aastat). Kuna majandusanalüüsis kirjeldatud mudelit haigekassale ei esitatud, puudub haigekassal võimalus mudeli ajahorisonti iseseisvalt muuta ja selle mõju ICER QALY väärtusele kontrollida.

MLH on EHK tagasisidet arvestades teinud võrdleva tabeli erinevate ajahorisontide mõju kohta täiendkulu, täiendavate QALY-de ja ICER väärtusele:

Time horizon	Incremental cost	Incremental QALYs	ICER
45 years	██████████	1,41	██████████
20 years	██████████	1,17	██████████
15 years	██████████	0,97	██████████

Haigekassa hinnangul saab BV+CHP kombinatsioonravi pidada kulutõhusaks siis, kui brentuksimabvedotiini ühe viaali hind langeks ...%. Allahindluse arvutamisel lähtus haigekassa ICER QALY väärtusest ... eurot, mis saadi, kui ECHELON-2 uuringu tulemused modelleeriti 15-aastasele ajahorisondile, kasutades Gompertz ja gamma jaotust.

#### Potentsiaalne lisakulu:

6 patsiendi korral kaasneb lisakulu ... eurot.

#### Diskussioon

**EHS:** *Praegu on brentuksimab kättesaadav monoravina retsidiveerunud ja refraktaarse haiguse korral. Brentuksimabi võib pidada keskmiselt efektiivseks ravimiks sarnaste hematoloogiliste kasvajate ravist et on olemas oluliselt efektiivsemaid ravimeid, aga ka oluliselt ebaefektiivsemaid, kuid hinnalt sama kalleid ravimeid.*

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Elulemuse mediaani ei ole uuringus saavutatud, kuid surma risk vähenes brentuksimabiga 34% ning progressiooni risk 29% võrra.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Nenditi, et pole üheselt selge, millist modelleerimise viisi on korrektne esitatud majandusanalüüsis kasutada, aga erinevate jaotuste korral saadud väga suur erinevus ICER/QALY väärtustes näitab tulemuste ebakindlust. Ühtlasi nenditi, et MLH poolt kasutatud 45 aastane ajahorisont on liiga pikk. Varasemalt haigekassale esitatud brentuksimabvedotiini majandusanalüüside korral on haigekassa eksperdid pidanud oluliseks kasutada mudelis 10-aastast ajahorisonti (algse 40 aasta asemel), kuna praegusel juhul on tegemist brentuksimabvedotiini kasutamisega esimeses reas, sobiks tulemuste modelleerimiseks 15-aastane ajahorisont.

Komisjon ei olnud ravimi hüvitamise osas ühel arvamusel ning korraldati hääletus.

Üks komisjoni liige ei soovitanud taotlust rahuldada, sest majandusanalüüs on väga ebakindel. Ülejäänud 7 komisjoni liiget olid tingimuslikult positiivsed ehk soovitasid taotluse rahuldada tingimusel, et konservatiivseid (st ülalkirjeldatud haigekassa poolt kasutatud) eeldusi kasutades jääb täiendkulu tõhususe määr 40 000 euro juurde ehk ravimi hind langeb ca ...%.

#### Komisjoni arvamus (lihthälteenamus)



Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemele, mille juures konservatiivseid eeldusi kasutades jääb täiendkulu tõhususe määr 40 000 euro juurde (st ravimi hind langeb ca ...%).

#### 4. POLATUZUMAB

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Teenus sisaldaks toimeaine polatuzumabvedotiin kasutamist kombinatsioonis rituksimabi ja bendamustiiniga (skeem: Pola-BR) vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilikel refraktaarse/retsidiveerunud difuusse B-suurrakkklümfoomiga (r/r DLBCL) patsientidel. Taotlusega soovitakse Pola-BR skeemi lisada teise ja/või enamasse raviritta.

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

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

Eestis oli Vähiregistri andmeil Mitte-Hodgkini lümfoomide (Non-Hodgin Lymphoma, NHL) esmasjuhte 2017. aastal 204. Difuusne B-suurrakkklümfoom (DLBCL) moodustab ligikaudu 25% (taotleja hinnangul Eestis ~ 60%) uutest NHL-idest. Esmavaliku ravi korral on 5-aasta elulemuse määr nendel patsientidel ligikaudu 60-70%, kuid kuni pooled (20-50%) patsientidest muutuvad ravile allumatuks või tekib neil retsidiiv (nn r/r DLBCL patsiendid).

Taotleja hinnangul vajab taotletud teenusega Eestis ravi 18 patsienti aastas. EHK on seisukohal, et potentsiaalselt on r/r DLBCL patsiente aastas 60.

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

DLBCL patsientidele kättesaadav teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“, mis sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga;
2. teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (RB);
3. kolmanda valiku ravi: piksantroon.

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

Taotletava ravimiga on läbi viidud avatud disainiga mitmekeskuseline randomiseeritud Ib/II faasi kliiniline uuring (GO29365), milles hinnati rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis polatuzumabvedotiiniga (skeem Pola-BR, n=40) või ilma polatuzumabvedotiini lisamiseta (skeem BR, n=40) kokku 80 täiskasvanud patsiendil. Uuringusse kaasati patsiendid kes ei olnud tüvirakkude siirdamiseks sobilikud kandidaadid või kellel oli autoloogsete tüvirakkude siirdamine ebaõnnestunud (ECOG 0-2, perifeerse neuropaatia hinne ≤1). Eelnevate raviridade mediaan oli mõlemas grupis 2. Eelmisele ravile refraktaarseid oli Pola-BR grupist 75%, BR grupis 85%.

Tüvirakkude siirdamiseks sobimatuse peamised põhjused olid: vanus (40%), päästeraviga saavutatud ebapiisav ravivastus (26%), eelnev ebaõnnestunud siirdamine (20%). Kliiniline uuring ei ole lõppenud.

##### **Tulemused jälgimisaja mediaaniga 27-kuud:**

CR: sõltumatu hindamiskogu hinnangul saavutas Pola-BR rühmas CR 16 patsienti (40%), BR rühmas 7 patsienti (17,5%), erinevus 22,5% (95% CI: 2,62-40,2; p=0,026);

PFS mediaan: sõltumatu hindamiskogu hinnangul Pola-BR kohordis 9,5 kuud ning BR kohordis 3,7 kuud (HR= 0,36; CI: 0,21-0,63; p<0,001). Subgruppide analüüsil:

- eelnevalt 1 ravirida saanutel: Pola-BR kohordis PFS mediaan 13,6 kuud, BR kohordis 4,7 kuud, HR=0,29 (CI: 0,10-0,88);
- eelnevalt  $\geq 2$  ravirida saanutel Pola-BR kohordis PFS mediaan 7,4 kuud, BR kohordis 3,2 kuud HR=0,42 (CI: 0,22-0,78);

OS mediaan: uurijate hinnangul Pola-BR kohordis 12,4 kuud ja BR kohordis 4,7 kuud, HR=0,42 (CI:0,24-0,75); p=0,002. Subgruppide analüüsil:

- eelnevalt 1 ravirida saanutel: Pola-BR kohordis OS mediaan ei ole publikatsioonis antud, BR kohordis 5,9 kuud, HR=0,28 (CI: 0,08-0,92);
- eelnevalt  $\geq 2$  ravirida saanutel Pola-BR kohordis OS mediaan 11,5 kuud ja BR kohordis 3,8 kuud, HR=0,47 (CI: 0,25-0,89).

**Ohutus:** Raskeid kõrvaltoimeid ( $\geq 3$ . aste) esines Pola-BR ravi saanud patsientidel enam kui BR ravi saanutel (84,6% vs 71,8%). Rasketest kõrvaltoimetest esines Pola-BR rühmas enam aneemiat ja trombotsütopeeniat.

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

Müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb uuringu GO29365 andmetel. Müügiloa hoidja on leidnud, et polatuzumabvedotiini lisamisega BR kombinatsioonile võidetakse tüvirakkude siirdamisele sobimatute r/r DLBCL patsientide ravis ... kvaliteetset eluaastat, ICER/QALY ... eurot (45 a ajahorisont, 5% diskonteerimise määr, uuringu üldpopulatsioon).

Haigekassa hinnangul on mudelis mitmeid kitsaskohti:

- esitatud matemaatiline ekstrapolatsioon põhineb lühikese jälgimisaja andmetel, mudelis loetakse kaks aastat remissioonis olnud patsiendid tervistunuks; puuduvad tõendus põhised andmed, mis eeltoodut kinnitaks. Antud asjaoludele viitab mh ka NICE. Lisaks eeltoodule on EUnetHTA hinnangul uuring kui ka selle tulemused kõrge kallutatuse riskiga;
- mudel põhineb eeldusel, et Eestis on BR skeem kättesaadav teises ja igas järgnevas ravireas, kuid kehtiva TTL kohaselt on BR skeem Eestis kättesaadav üksnes 2. ravireas;
- mudeli kohaselt kasutatakse ravim nii 30 mg kui ka 140 mg viaali. Müügiluba on antud üksnes 140mg viaalile - väiksema viaali lisamine mudelisse aitab vähendada raisku läinud ravimi kulu ning kallutab seeläbi saadud majandustulemust soodsamas suunas;
- mudel arvestab uurijate hinnatud progressioonivaba elulemuse andmeid, mitte sõltumatu hindamiskogu (IRC) andmeid progressioonivaba elulemuse osas.

Muutes mudeli sisendeid (5 a ajahorisont, IRC tuvastatud PFS ning üksnes 140 mg viaal) on ICER/QALY ... eurot (võidetakse ... QALY). Selleks, et mudelis saada ICER/QALY 40 000 eurot, peaks hind langema ...%.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Eeldades, et Pola-BR kasutamisega ei lisandu uusi ravijuhte, on lisakulu II raviliinis 60 patsiendi korral ...-... eurot. Kuna patsientide arvu osas valitseb kolmandas raviliinis ebakindlus ei ole võimalik täit lisakulu arvestust III raviliinis välja tuua (lisakulu 1 patsiendi kohta ... eurot).

## **Diskussioon**

**EHS:** Eksperti sõnul on rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioon antud näidustusel Eestis rahastatud ja kasutusel ning vanemaealistel standardraviks. Ekspert selgitas patsientide arvu prognoosi, mille osas on haigekassal ja taotlejal erinev nägemus. Eksperti hinnangul on taotleja prognoositud 18 patsienti pigem ülehinnatud. Prognoosi kohaselt peaks Tartus olema 6 sihtrühma kirjeldusele vastavat patsienti, kuid tegelikult on selliseid patsiente pika aja jooksul olnud Tartus ainult 1. Ravi eesmärk on tervistumine, mitte pelgalt eluea pikendamine. Enne viit-kuut aastat ei ole võimalik patsienti tervistunuks lugeda. Agressiivne lümfoom kipub retsidiveeruma kahe aastaga. Eksperti sõnul tehakse kolmanda rea ravina praegu kõike, mida võimalik, st kindlat ravistandardit ei ole. Ühe valikuna on kolmandas reas rahastatud piksantroon. Kolmanda rea ravi on palliatiivse suunilusega, sest teise retsidiivi järgselt seda haigust eriti ravida ei saa.

Komisjon nentis, et polatuzumabi uuringus osales vähe patsiente ning uuring oli lühiajaline, ühtlasi on see veel pooleli. Efekti suurus näib olevat märkimisväärne, aga ebakindlus selle juures on suur. Toodi välja, et NICE ei soovitanud polatuzumabi esialgu rahastada üldises korras ega ka vähiravi fondi raames. Arutleti EUnetHTA märkuse üle, et uuringul on suur kallutatuse risk ja leiti, et uuring, kui see ükskord lõpeb, on üsna tavapärase usaldusväärusega. Arutleti ka patsientide arvu prognoosi üle. Haigekassa on taotleja prognoosi pidanud alahinnatuks. Samas komisjoni nõustanud eksperti hinnangul on taotleja prognoos isegi ülehinnatud.

Arutleti esitatud majandusanalüüsi üle. Nenditi, et kuna OS on uuringus alla aasta, siis on majandusanalüüsis kasutatud 45-aastane ajahorisont liiga pikk ning selle kasutamisel saavutatakse ülehinnatud tervisevõit. Haigekassa poolt kasutatud 5-aastast horisonti pidas komisjon sobilikumaks. Nenditi, et ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on väga suur.

Kuna lisakulu on väga suur, siis soovib komisjon efektiivsuse andmetes ja ka majandusanalüüsis näha suuremat kindlust ning seega ära oodata käimasoleva uuringu lõplikud tulemused.

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

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel tulenevalt ebakindlatest efektiivsuse andmetest ning suurest lisakulust taotlust rahuldada.

## **5. DARATUMUMAB**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb raviskeemi daratumumab + bortesomiib + talidomiid kasutamise laiendamist hulгимüeloomi patsientide tüvirakkude siirdamise induktsiooni ja konsolideerimisfaasi raviskeemi.

Praegu on daratumumab Eestis kasutusel kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga palliatiivses ravis patsientidel, keda on eelnevalt ravitud bortesomiibil põhineva raviskeemiga ja immunomodulaatoril põhineva raviskeemiga.

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

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

Suhteliselt harva esineva haigusena on hulгимüeloom nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas loetud harvikaiguseks. Esinemissagedus maailmas on 3–4 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas. Mediaanvanuseks diagnoosimise hetkel on 68–73 eluaastat. Müeloomipatsientide keskmiseks elulemuseks on varasematel aastatel olnud 3-5 aastat.

Aastaseks patsientide arvuks taotletava raviskeemiga võib kujuneda 17-25.

### Alternatiivne ravi:

Praegu on Eestis siirdamise näidustusega hulгимüeloomi patsientide standardne esmaliini induktsioonravi 4-6 ravikuuri VTD (bortesomiib + talidomiid + deksametasoon) või VCD (bortesomiib + tsüklofosfamiid + deksametasoon) skeemid, millele järgneb autoloogsete perifeerse vere tüvirakkude kogumine ja siirdamine. Patsiendid, kes on läbinud tüvirakkude siirdamise ja konsolideeriva ravi, ei saa pärast seda mingit spetsiifilist (säilitus)ravi kuni haiguse progresseerumiseni.

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

Daratumumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud käimasolevas uuringus CASSIOPEIA, mille vahekokkuvõtte andmetele jälgimisajaga 18,8 kuud käesolev taotlus tugineb. Tegemist on randomiseeritud, avatud, 2 harulise, mitmekeskuselise uuringuga esmasdiagnoositud hulгимüeloomi patsientidel, kes olid kõrgdoosis keemiaraviks ja autoloogseks siirdamiseks sobilikud. Uuringusse kaasati 1085 osalejat, kes randomiseeriti 1:1 D-VTD ja VTD ravirühmadesse induktsioon- ja konsolidatsioonravis.

### **Tulemused:**

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli nn range täielik ravivastus (sCR), mida hinnati 100 päeva pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist. See näitas, et D-VTD grupis saavutas suurem hulk patsiente 157 (29%) range täieliku ravivastuse kui VTD grupis 110 (20%), koefitsientide suhe = 1,60; 95% CI, 1,21-2,12; p=0,0010.

Progressioonivaba (PFS) ja elulemuse (OS) mediaanini ei jõutud. PFS HR 0,47; 95% CI 0,33-0,67, p<0,0001. Uuring näitas, et progressioonivaba elulemuse tõenäosus 18 kuul oli statistiliselt oluliselt parem (93%, 95% CI 90-95) D-VTD grupis võrreldes VTD grupiga (85%, 95% CI 81-88).

MRD (minimaalne residuaalne haigus) negatiivseid patsiente oli pärast konsolidatsiooni 346 (64%) D-VTD grupis ja 236 (44%) VTD grupis, p<0,0001.

Elulemuse mediaanini ei jõutud, kuid 18 kuuga registreeriti 46 surma (14 vs 32, HR 0,43, 95% CI 0,23–0,80). Uuringu alusel paranes patsientide elukvaliteet (patsientide funktsionaalne staatus, sümptomid ja heaolu) mõlemas uuringu grupis. D-VTD grupi patsientidel vähenesid rohkem valud ning paranesid kognitiivne ja emotsionaalne funktsioneerimine võrreldes VTD-ga.

### **Ohutus:**

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed (>20%) randomiseeritud uuringutes olid infusioonireaktsioonid, neutropeenia, trombotsütopeenia, lümfopenia, kõhukinnisus, asteenia, infektsioonid, iiveldus, palavik, paresteesia, stomatiit. Lisaks täheldati bortesomiibi kombinatsiooni kasutamisel sageli perifeerset turset ja perifeerset sensoorset neuropaatiat. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 47% -l D-VTD saanud patsientidest (samuti 47% -l VTD-ravi saanud patsientidel). Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed (klass  $\geq 3$ ) D-VTD-rühmas olid neutropeenia (4%), kopsupõletik (4%), palavik (3%) ja kopsuarteri emboolia (1%).

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

MLH esindaja on esitanud haigekassale kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid CASSIOPEIA uuringust. Samuti võimaldab mudel kaudse võrdluse abil kõrvutada D-VTD-d ja VCD-d. Toetudes põhiuuringu 18,8 kuu pikkusele jälgimisajale, on müügiloahoidja ekstrapoleerinud matemaatiliselt (toetudes võrdlusravi skeemide osas ka teistele uuringutele) oodatavaid tulemusi 30-aastase ajahorisondini. Tulemuste ja kulude diskonteerimismääraks on mudelis võetud 3,5%. Mudel näitab, et daratumumabi lisamisega võidetakse 3,8 QALY-t. Elulemuse mediaaniks ennustab mudel daratumumabiga 17,35 aastat ning ilma 10,86 aastat. Daratumumabi kulutõhususeks leiti VTD raviga võrreldes ... €/QALY.

Haigekassa peab mudeli suureks nõrkuseks alusandmete lühikest jälgimisaega. Reaalselt pole uuringus jõutud ei PFS ega OS mediaanini. Haigekassa hinnangul pole võimalik olemasolevate andmete pealt usaldusväärset pikka perspektiivi arvestavat kulutõhusust leida.

Ühe patsiendi ravi arvestuslik ravimikulu taotletava raviskeemiga ... €. Ilma daratumumabita on induktsioon- ja konsolideeriva ravi maksumus 5 159 €, seega oleks daratumumabi kasutuselevõtuga kaasnev lisakulu ... € ühe patsiendi kohta.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul võiks daratumumabi kasutada aastas 17-20 patsiendi induktsioon- ja konsolideerivas ravis. Meditsiinilise tõhususe hinnangus on leitud, et neid patsiente võiks olla aastas ligikaudu 25. Seega võib daratumumabi kasutuselevõtuga kaasnev aastane lisakulu küündida ... kuni ... euron.

#### Diskussioon

**EHS:** *Ekspert selgitas, mille poolest erineb uuringus esmaseks tulemusnäitajaks olnud „range täielik ravivastus“ tavapäraselt kasutatavast „täielikust ravivastusest“. Tegemist on täieliku ravivastusega, mida on hinnatud veelgi sensitiivsemate meetoditega. Kasutatakse luuüdist plasmarakkude immuunfenotüüpiseerimist. Mida parem on ravivastus, seda paremad on ka siirdamisjärgsed tulemused, seda on näidatud mitme haiguse puhul. Eksperti sõnul on kõikidest hematoloogide esitatud taotlustest selle taotluse puhul patsientide arv kõige suurem ning võib 25 juurde jääda.*

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Komisjon nentis, et efekt progressioonivaba perioodi osas on võrreldes standardraviga väike. Majandusanalüüsis on see pikas perspektiivis õnnestunud modelleerida suureks QALY-de võiduks. Progressioonivaba perioodi pikenedamine on tõestatud, aga ka võrdlusravi annab häid tulemusi. Antud sihtrühmas on kasutusel kaasaegsed raviskeemid, millest daratumumab on siiski veidi parem. Kuna uuring on pooleli, siis peab komisjon vajalikuks oodata ära uuringu lõplikud tulemused.

Komisjon arutles majandusanalüüsi üle. Daratumumab on praegu kättesaadav 2.-3. ravireas, ei ole kindel, kas seda on ka majandusanalüüsis arvesse võetud. Uuringust ei ole teada pikaajalisi efektiivsuse andmeid, seega on majandusanalüüsis küllaltki palju modelleeritud. Tulenevalt ebakindlast efektiivsuse andmetest ei ole võimalik kulutõhusust usaldusväärset hinnata. Daratumumabi lisamisel raviskeemi tõuseb ühe patsiendi ravi maksumus ca ... eurot ning kogu lisakulu on olenevalt patsientide arvust ... eurot. Lisakulu suurust silmas pidades, peaks komisjoni hinnangul olema ravimist saadava kasu suurus olema väga kindel.

#### Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimi efektiivsuse andmed ja sellest tulenevalt ka majandusanalüüsi andmed on ebakindlad ning ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on väga suur.

## 6. rVWF

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentratsiooniga, 650 toimeühikut“ lisamist tervishoiuteenuste nimekirja.

Taotluse eesmärgiks on tagada veritsuse profülaktika ja ravi von Willebrandi tõvega patsientidele, kes ei talu plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentrati, aga ka olukorras, kus eelpoolnimetatud ravim tõstab liigselt VIII hüübimisfaktori taset, mis põhjustab tromboosiriski.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Von Willebrandi tõbi (VWt) on põhjustatud von Willebrandi faktori (VWF) kvantitatiivsest või kvalitatiivsest puudulikkusest. Raskete veritsuste ja suurte operatsioonide korral on piisava VWF taseme saavutamiseks vajalik manustada suhteliselt lühikeste intervallidega suuri faktorikontsentradi annuseid. Kuna FVIII püsib veres kauem kui VWF, lisaks toodetakse ka endogeenselt VIII hüübimisfaktorit, siis hakkab selle tase tõusma, põhjustades suurenenud tromboosiriski. Taotleja prognoosib, et aastas võib ravi rVWF-iga vajada 2-3 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Plasmapõhine von Willebrandi faktor + VIII hüübimisfaktor ja desmopressiin. Ravimiregistri andmetel on registreeritud ka plasmapõhine VWF sisaldav preparaat Willfact.

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

**III faasi prospektiivses randomiseeritud uuringus (Gill JC et al, 2015) hinnati rVWF-rFVIII ja rVWF hemostaatilist efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat raske VWt-ga patsientide vajaduspõhise ravi korral.** Uuringusse kaasati 4 rühma kokku 49 patsienti ja ravi said 37 patsienti. RVWF-i esimene annus manustati koos rFVIII-ga, et tagada kohene FVIII:C hemostaatiline tase, edasi manustati ainult rVWF, kui FVIII:C terapeutiline tase oli säilinud. Vajaduspõhise ravi efektiivsust hinnati kokku 12 kuu vältel. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli verejooksuepisoodide kontrolli määr, mis oli määratletud kui patsientide arv, kellel keskmine hemostaatilise efektiivsuse hindamise skoor oli <2,5.

**Tulemused:** Efektiivsuse suhtes hinnati kokku 192 rVWF-iga ravitud verejooksuepisoodi (122 kerget, 61 mõõdukat, 7 rasket, 2 teadmata raskusastmega). Kõikide verejooksude ravi oli edukas, üldine ravi edukuse määr patsiendi tasemel oli 100% (n = 22; Clopper-Pearson test, 90% CI: 87.3-100.0). Kõigi 192 verejooksu ravi (100%; Clopper-Pearson test, 95% CI: 98,1-100,0%) hinnati kas suurepäraseks (96,9%, 186/192) või heaks (3,1%, 6/192). Ühest infusioonist piisas 157 verejooksu raviks (81,8%; mediaan 1; vahemik 1-4 infusiooni). Raskete verejooksude korral oli infusioonide mediaan 2 (vahemik 1-3).

III faasi prospektiivses, avatud, kontrollrühmata uuringus (Peyvandi F, et al 2019) hinnati rVWF efektiivsust ja ohutust (manustamisel koos rFVIII-ga või ilma) raske VWt-ga patsientide profülaktilise ravi korral enne kirurgilisi operatsioone. Uuringusse kaasati 15 patsienti (vanuses  $\geq 18$  eluaasta), kellel oli tegemist mistahes tüüpi raske VWt-ga, ja kellel oli kavas plaaniline operatsioon. 12–24 h enne operatsiooni manustati intravenoosselt rVWF-i 40–60 TÜ/kg. Kui soovivad FVIII:C väärtused olid 3h enne operatsiooni saavutatud, manustati 1–2 h enne operatsiooni alustamist ainult rVWF-i. Kui FVIII:C eesmärkväärtusi ei olnud saavutatud, manustati 1–2 h enne operatsiooni alustamist rVWF-i koos rFVIII-ga. Operatsiooni järgselt jälgiti patsiente 14 päeva vältel ning säilitati VWF:RCo ja FVIII:C minimaalsed eesmärkväärtused.

**Tulemused:** Üldine hemostaatiline efektiivsus hinnati suurepäraseks või heaks 100% patsientidest (n=15/15) (90% CI, 81,9–100). Ka operatsiooniaegne hemostaatiline efektiivsus hinnati suurepäraseks või heaks 100% patsientidest (n=15/15) (90% CI, 81,9–100). Operatsioonidega seoses said patsiendid kokku 104 rVWF infusiooni: 93 infusiooni (89,4%) ainult rVWF ja 11 infusiooni (10,6%) koos rFVIII-ga.

Kokku teatati 6 patsiendil 12 raviga seotud kõrvalnähtu: akne, süvaveeni tromboos, divertikuliit, uimasus, nahakuivus, peavalu, liigeste turse, nasofarüngiit, vaagnapiirkonna valu ja perifeersed tursed. Neist kaks kõrvalnähtu olid tõsised (divertikuliit ja süvaveeni tromboos).

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

MLH ei ole kuluefektiivsuse analüüsi esitanud, sest neil puudub sobiv mudel, millega oleks võimalik hinnata Veyvondi kuluefektiivsust taotletava teenuse objektiks olevatel patsientidel ehk patsientidel, kes ei talu ravimeid, mis sisaldavad plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentrati ja patsientidel, kellel on oht von Willebrand faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentradiiga liiga kõrge VIII hüübimisfaktori taseme tekkeks, mis põhjustab tromboosiriski ehk patsientidele, kellel muu ravivõimalus puudub.

Ravijuhu kohta on kulu rVWF-iga ... €, teenuse „100 toimeühikut Willebrandi faktorit sisaldav annus“ kulu 1502,28 €. Euripid andmebaasi andmetel on kulu plasmapõhist VWF-i sisaldava ravimiga Willfact vahemikus 2738 – 2970 €.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosi kohaselt oleks kulu esimesel ja teisel aastal ... € (2 patsienti) ning kolmandal aastal ... € (3 patsienti). Konservatiivsematel eeldustel võib teenuse kogukulu kolme patsiendi korral küündida ... euron, millele lisandub vastavalt vajadusele FVIII manustamise kulu.

#### Diskussioon

**EHS:** *Eksperti sõnul ei ole plasmapõhist VWF sisaldavat preparaati (Willfact) Eestis turustatud. Teadaolevalt on üks von Willebrandi tõvega patsient, kellel on mõlema plasmapõhise preparaadi vastu allergia ning see ajendas hematolooge antud taotlust esitama. Patsientide sihtrühm on piiritletud nendega, kellel plasmapõhised preparaadid ei sobi allergia tõttu ning nendega, kes vajavad väga massiivset ülekannet operatsiooni või veritsuse tõttu, mis tõstaks VIIIF taseme liiga kõrgele. Tromboosirisk on reaalne oht suurte operatsioonide (nt polütraumade, maksa või südame lõikuste) puhul. Liigese proteesimise on eksperti sõnul saanud teostada ka kombinatsioonpreparaati kasutades (VWF+ VIIIF). Põhilise sihtrühmana toob ekspert välja siiski patsiendid, kes plasmapõhist preparaati ei talu ehk kellele alternatiive pole pakkuda.*

Komisjon arutles vajaduse üle taotletava ravimi järele. Komisjoni hinnangul on olukord harv ning patsientidel, kes plasmapõhist preparaati ei talu, alternatiiv praegu puudub. Patsientide sihtrühmas, kellele VIIIF ei saa tromboosiriski tõttu manustada, peab arst otsustama, kas patsiendil esinev veritsus või operatsioon on piisavalt massiivne, et vajalik on manustada VWF ilma VIIIF komponendita (otsus seega subjektiivne). Millised on need lõikused, kus kombinatsioonravimit tuleks manustada nii palju, et tekib reaalne trombirisk, ei ole prospektiivselt defineeritav. Imselt hakkaksid arstid eelistama pigem monopreparaati. Komisjoni hinnangul ei ole tõendatud rekombinantse preparaadi paremus kasutusel oleva plasmapõhise kombinatsioonravimi ees, sest uuringutes neid otseselt võrreldud ei ole.

Komisjon nentis, et ravim on oluliselt kallim plasmapõhisest kombinatsioonpreparaadist ning see pole kuidagi põhjendatud. Kuna vajadus rekombinantse monopreparaadi järele on olemas, siis toetab komisjon taotluse rahuldamis kirjeldatud sihtrühmal, kui ravimi hind langeb oluliselt. Komisjoni hinnangul tuleks hinnavõrdlusel lähtuda plasmapõhise monopreparaadi (Willfact) hinnast teistes Euroopa riikides.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb plasmapõhise VWF sisaldava preparaadi Willfact hinnatasemele.

Juhataja

Protokollija