

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

19.06.2019 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.00

Juhatas: Alar Irs (Raviamet, telefonikonverents)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium, telefonikonverents)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Kutsutud: Ain Kaare (Tartu Ülikooli Kliinikum, EHS, telefon)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Ravikuur brentuksimabvedotiiniga CD30+ Hodgkini lümfoomi raviks (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, lisaandmed, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside KTH-le);
2. KNS lümfoomi immunokemoterapia ravikuur, taotletakse rituksimabi ja tiotepa lisamist praegusele ravile (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, lisaandmed, kulutõhususe hinnang);
3. Retsidiveerunud rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, lisaandmed, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside KTH-le);
4. Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur, taotletakse obinutuzumabi lisamist teenuse koosseisu (Lisa 4. Taotlus, kulutõhususe hinnang, 21.08.2018. a haiglaravimite komisjoni koosoleku protokoll väljavõte);
5. Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, taotletakse teenuse laiendamist ägeda müeloidse leukeemia raviks (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, lisaandmed, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside KTH-le).

### 1. BRENTUKSIMABVEDOTIIN

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial“ raames ravimi brentuksimabvedotiin (BV) rahastamist konsolideerivaks raviks CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidele autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise (ASCT) järgselt, kui patsiendil on peale ASCT kõrgenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk ( $\geq 2$  riskifaktorit).

Riskifaktoriteks, mille esinemisel on siirdamisjärgse retsidiveerumise risk suurem, loetakse:

- primaarne refraktaarne haigus;
- retsidiivi teke <12 kuud peale esmavaliku ravi lõppu;

- ekstranodaalne haaratus siirdamiseelse nn päästva keemiaravi alustamisel;
- osaline ravivastus või stabiilne haigus kõige viimasele siirdamiseelsele nn päästvale keemiaravikuurile;
- B-sümptomid siirdamiseelse retsidiivi ajal;
- siirdamiseelselt 2 või enama nn päästva raviskeemi kasutamine.

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

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:** Eesti Vähiregistri andmetel on Eestis ajaperioodil 2007-2014 diagnoositud keskmiselt 37 uut Hodgkini lümfoomi juhtu aastas. 1- ja 5- aasta suhteline elulemus on vastavalt 88% ja 83%. Igal aastal on keskmiselt 4-5 Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsienti, kes vajavad autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist. Tuginedes ASCT statistikale prognoosib taotleja, et Eestis on konsolideerivaks raviks sobivaid patsiente aastas 2-3.

Alternatiivne ravi: seisundi jälgimine koos parima toetava raviga. Kui haigus retsiveerub ja patsient on heas üldseisundis on kättesaadav ravi BV-ga (370R), pembrolizumab (248R) ja allogeenne tüvirakkude siirdamine.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:** Taotlus põhineb randomiseeritud, platseebo-võrdlusega, topeltpimedale III faasi kliinilisele uuringule AETHERA ja uuringu jätkuanalüüsidele. Uuringus randomiseeriti kõrge riskiga või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi patsiendid 30-45 päeva peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist kas ravigrupi brentuksimabvedotiiniga või platseebo rühma. 165 uuritavat randomiseeriti brentuksimabvedotiini ravi rühma ja 164 patsienti said ravi platseeboga. Keskmine uuritavate jälgimisaeg oli 30 kuud. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli sõltumatu komisjoni poolt hinnatud progressioonivaba perioodi pikkus (PFS). Teisesed tulemusnäitajad olid elulemus, uurija poolt hinnatud PFS ja ohutus.

Tulemused: Esmane tulemusnäitaja, sõltumatu komisjoni poolt hinnatud PFS mediaan oli BV-grupis 42,9 kuud vs platseebogrupis 24,1 kuud (HR=0,57; 95% CI 0,4-0,81; p=0,0013) (vahe 18,8 kuud). Teisene tulemusnäitaja, uurija poolt hinnatud PFS mediaan, ei olnud BV-grupis saavutatud ja oli platseebogrupis 15,8 kuud. Elulemuses analüüsi teostamise hetkel erinevust ei leitud: surmade arv BV grupis oli 17% vs platseebogrupis 16%, mediaan polnud saavutatud veel kummaski uuringuhaaras. Samuti ei täheldatud erinevusi elukvaliteedis ravigrupi ja platseebogrupi vahel.

Uuringu *post hoc* analüüside tulemused (3 aastat pärast järelkontrolli) viitavad kliinilisele kasule kahe või enama riskiteguriga patsientidel, aga iga individuaalse riskiteguri põhjal eraldi erinevust ei ilmnenud. Patsientidel, kellel riskitegurite arv  $\geq 2$ , oli PFS-i stratifitseeritud riskisuhe sõltumatu komisjoni andmetel **0,49 (95% CI: 0,34-0,71)**; **PFS mediaan vastavalt 42,9 kuud vs 12,3 kuud (vahe 30,6 kuud)**; **PFS-i stratifitseeritud riskisuhe uurija andmetel 0,41 (95% CI: 0,29-0,58)**; PFS mediaan ei olnud BV-alagrupis saavutatud ja oli 9,7 kuud platseebogrupis; elulemuses erinevust ei leitud (surmade osakaal BV grupis 16% vs platseebogrupis 18%).

AETHERA uuringu 5-aastase jälgimisperioodi andmetel (st. 5 aastat peale viimase patsiendi uuringusse kaasamist) ei ole uurija poolt hinnatud PFS mediaan uuringu kogupopulatsioonis BV rühmas saavutatud, võrrelduna 15,8 kuuga platseeborühmas (HR 0,521; 95% CI 0,379-0,717),  $\geq 2$  riskiteguriga patsientidel ei ole uurija poolt hinnatud PFS mediaan BV rühmas saavutatud, võrrelduna 9,7 kuuga platseeborühmas (HR 0,424; 95% CI 0,302-0,596). Surmajuhte on BV-grupis 40 ja platseebogrupis 37, lõplikke elulemuse andmeid on oodata peale 2020. aastat.

Sagedamini esinevad kõrvaltoimed olid perifeerne sensoorne neuropaatia ja neutropeenia. 23%-l brentuksimabvedotiini saanud patsientidest tuli ravi neuropaatia tõttu katkestada, 31% vajasis doosi redutseerimist või ravi edasilükkamist.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:** Ravimi müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse BV kasutamist ACST järgses konsolideerivas ravis võrreldes parima toetava raviga (BSC) eluea perspektiivis. Taotletavas sihtgrupis ehk  $\geq 2$  riskiga patsientidel võidetakse ... QALY-t ja ICERQALY=... £ (~... eurot).

Taotleja on teinud ettepaneku alternatiivina kasutada kulutõhususe hindamisel mudeli seadistust, kus esimese 24 kuu tulemused on sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud ning seejärel kogu edasine periood uurija poolt hinnatud ja ekstrapoleeritud. Kasutades seda koos eeldusega, et 8% BV patsientidest saavad ravi allogeense siirdamisega (uuringu andmetel oli sai allogeenset tüvirakkude siirdamist 7% BV patsientidest), võidetakse ... QALY-t ja ICERQALY= ... £ (... eurot).

EHK hinnangul suurendab uurija poolt hinnatud ja BV rühma tulemusi soosivate tulemuste ekstrapoleerimine eluea perioodile tulemuste ebakindlust ja seda tõendamata elulemuskasu kontekstis.

EHK kordusanalüüsi tulemusel (arvestades MLH pakkumist) on BV kulutõhusus (sõltumatu hindamiskomitee seadistus) võrreldes BSC-ga, ICERQALY= ... eurot.

**Potentsiaalne lisakulu:** rahastades BV varasemas ravireas tähendab see maksimaalselt 12-8=4 BV ravikuuri enam (MLH pakkumise kohaselt tasub EHK maksimaalselt 12 ravikuuri eest, ülejäänud nii konsolideerivas kui vajadusel progresseerumisel tagab MLH. EHK 2017-2018. a andmetel oli Eesti retsidiveerunud/refraktoorse patsientide BV-ravi mediaankestus 8 ravikuuri, maksimaalselt lubatud 16), kuid ka potentsiaalset säästu nii pembrolizumabi kui allogeense siirdamise arvelt. Prognoositud 3 patsiendile ravi kättesaadavaks tegemisega riskirühma patsientidele varasemas ravireas võiks kokkuvõttes kaasna lisakulu ... eurot.

## **Diskussioon**

**Dr Ain Kaare selgitused:** Brentuksimabvedotiini kasutamise kõige olulisem eesmärk on vältida allogeense siirdamise tegemist, millel on suur komplikatsioonide risk. Elulemuse kasu pole küll seni tõendatud, kuid oluline on ka elukvaliteedi paranemine. 85% platseeborühmas olnud patsientidest, kellel haigus progresseerus, said hilisemalt ravi brentuksimabvedotiiniga. Lisaks teostati platseeborühmas oluliselt rohkem allogeenset siirdamist. Seega on uuringu disain selline, et elulemuses ei saagi erinevust näidata, sest kõik patsiendid saavad varem või hiljem ravi brentuksimabiga.

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Komisjon nentis, et taotletava ravimiga ei ole elulemuse kasu tõendatud. Arutleti selle üle, mille põhjal on leitud majandusanalüüsis kasutatud võidetud kvaliteetsete eluaastate arv. Nenditi, et ka progressioonivaba perioodi pikkus on elukvaliteediga seotud. Samas pidas komisjon küllalt suurt QALYde arvu ebakindlaks, sest uuringus oli ravimi toksilisus pigem suur - brentuksimabi rühmas vajasis 31% patsientidest doosi redutseerimist või ravi edasilükkamist ning 23%-l brentuksimabi saanud patsientidest tuli ravi neuropaatia tõttu katkestada. Nenditi, et majandusanalüüsis tulemusi pika aja peale ekstrapoleerides saaks elulemuse kasu arvestada, kui praegused andmed näitaksid trendi elulemuse paranemises, aga tulemused ei näita seda. Samas selgitas dr Kaare, et uuring ei saanudki elulemuse kasu näidata, sest kõik patsiendid, kes progresseerusid, said uuritavat ravi. Komisjon nentis, et ravimi efekti kirjeldab umbes kolmekordne erinevus PFS-is, mida võib pidada suureks erinevuseks. Paremaid andmeid efektiivsuse osas ilmselt oodata ei ole. Dr Kaare selgituste kohaselt on ravim vajalik eelkõige allogeense siirdamise edasilükkamiseks, millega kaasnevad suured riskid.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Haigekassa esindaja selgitas, et taotleja esitatud majandusanalüüsi mudelis on võimalik kasutada mitmeid seadistusi, kuidas tulemusi hinnata ja modelleerida. On võimalik valida selline seadistus, mis arvestab uurija poolt hinnatud tulemusi ning on võimalik valida selline seadistus, mis arvestab sõltumatu hindamiskomitee hinnatud tulemusi. EHK kordusanalüüsis on kõik tulemused sõltumatu hindamiskomitee seadistuses, ka edasine tulemuste ekstrapoleerimine. Taotleja on teinud ettepaneku kasutada esimese 24 kuu osas sõltumatu hindamiskomitee seadistust ning edasi uurija seadistust, ehk selline analüüs on vähem konservatiivne. Taotleja põhjendab ettepanekut sellega, et uuringus peale paari aastat sõltumatu hindamiskomitee enam tulemusi ei hinnanud ja edasi hindas tulemusi ainult uurija. EHK vaatas kordusanalüüsis ka pikka perspektiivi, ehk ekstrapoleeris juba kahe aasta pealt sõltumatu hindamiskomitee poolt hinnatud tulemusi. Uurija hinnatud tulemused olid ravimi efekti osas positiivsemad, kui algsel topelt-hinnatud perioodil ilmnunud tulemused. Kui uurija tulemusi edasi ekstrapoleerida, siis need näitavad ravimi efekti kokkuvõttes paremana. Ravimi hüvitamisega kaasneks suhteliselt mõõdukas lisakulu ja suhteliselt suur kulutõhususe näitaja. Kulu patsiendi kohta ei ole väga suur. Taotleja on juba teinud täiendava hinnapakumise – ravikuure saab teha 16, millest 12 eest tasuta haigekassa ja ülejäänud eest tootja. Haigekassa hinnang majanduslikule analüüsile on võimalikult konservatiivne, tegelikult võib tulemus olla positiivsem. Ravimi müügiloo hoidja on saanud oluliselt soodsama tulemuse. Taotlus puudutab kolme patsienti ja inimeste elukvaliteet paraneks oluliselt. Kulutõhusus jääb tõenäoliselt vahemikku ... - ... eurot.

Komisjon tõdes, et vajadus allogeenset siirdamist edasilükkava ravi järele on olemas. Ravimist saadav kasu progressioonivaba perioodi pikendamise näol on suur. Ravimi kulutõhusus on ebakindel, kuid jääb tõenäoliselt vahemikku ... - ... eurot. Ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on mõõdukas. Eelnevat arvestades peab komisjon ravimi hüvitamist põhjendatuks.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

## **2. RITUKSIMAB+TIOTEPA**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „KNS lümfoomi immunokemoteraapia ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. KNS lümfoomi praegune ravi põhineb kõrgdoosis metotreksaadil ja tsütarabiinil, viimastele taotletakse rituksimabi ja tiotepa lisamist. KNS lümfoomi ravi sisaldab endas induktsiooni ja konsolidatsioonifaasi. Käeoleva taotluse sisuks on induktsioonraviks kasutatav immunokemoteraapia.

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

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:** Kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom on harvaesinev mitte-Hodgkini lümfoomi ekstranodaalne vorm. Primaarse KNS lümfoomi esinemissagedus on 0,47-0,5 juhtu 100 000 inimese kohta aastas, sagedades vanuses üle 65 a. Patsientide elulemus ravimata juhtudel jääb mõne kuu piiresse. EHS hinnangul on taotletavat ravikuuri vajavate patsientide arv 10 aastas.

Alternatiivne ravi: Tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastab haigekassa mitte-Hodgkini lümfoomi diffuusse B-suurrakkvormi raviks teenust 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“, milles on diffuusse B-suurrakk lümfoomi raviks kirjeldatud järgnevad raviskeemid:

- esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon;
- esimese valiku ravi: tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga;
- esimese valiku ravi: EPOCH skeemi kombinatsioon rituksimabiga;

- teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;
- kolmanda valiku ravi: piksantroon

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:** Esitatud on randomiseeritud II faasi uuring (IELSG-32 MATRix), kuhu kaasati 227 primaarse KNS lümfoomiga patsienti, kes kõik said 4 ravikuuri vastavalt I randomiseerimisele kas kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiiniga (grupp A), kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini ning rituksimabiga (grupp B) või kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini ning rituksimabi ja tiotepaga (grupp C). Järgnes II randomiseerimine konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega versus aju kiiritusravi. Käesolev taotlus puudutab ainult induktsioonravi ehk I randomiseerimise tulemusi.

Tulemused: 30 kuulise jälgimisaja mediaani järgselt oli grupis A täieliku remissiooni tase 23%, grupis B 30% ja grupis C 49% ning üldise ravivastuse määr vastavalt 53%, 74% ja 87%. Grupp C oli oluliselt aktiivsem kui grupp A (P=0,00001) või grupp B (P=0,053). Kahe aasta progressioonivabade patsientide proportsioon oli grupis A 36%, grupis B 46% ja grupis C 61% ning elulemus vastavalt 42%, 56% ja 69%.

Kõrgdoosis metotreksaadi-tsütarabiini-rituksimabi-tiotepa grupis täheldati küll suuremat hulka 4. astme hematoloogilist toksilisust neutropeenia (C- 56% vs B- 50% vs A- 44%) ja trombotsütopeenia (C- 73% vs B- 59% vs A- 52%) näol, kuid infektsioosseid tüsistusi ei esinenud sagedamini, samuti mittehematoloogilist toksilisust võrreldes gruppidega A ja B.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:** Patsiendid saavad kokku 4 ravikuuri 21 päevase vahega, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks 17 763,22 eurot. Ravi maksumus taotletava teenusega on 1,6-3,3 korda (sõltub teenuse 308R ravikuuride arvust) kallim, kui haigekassa poolt hetkel rahastatud teenus 308R ning 2,5-5 korda kallim kui teenuse 308R raames kasutatav kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini kombinatsioon.

Olemasolevate andmete põhjal pole võimalik kindlapõhjalist lihtsustatud kulutõhususe analüüsi teostada, seega pole taotletava ravikuuri kulutõhusus Eesti oludes teada.

Potentsiaalne lisakulu: Eesti Hematoloogide Selts prognoosib lähtuvalt senisest kliinilisest praktikast, et taotletavat ravikuuri vajavate patsientide arv on 10 patsienti aastas.

Lisakulu suurus sõltub sellest, mitut teenuse 308R kuuri taotletav teenus asendab:

<b>aasta t* 2020</b>	
<b>Patsiente</b>	10
<b>Maht (kuuride arv)</b>	40
<b>Kulu (€)</b>	177 632,20
<b>Lisakulu (€) (8 kuuri teenusega 308R)</b>	69 157,80
<b>Lisakulu (€) (4 kuuri teenusega 308R)</b>	123 395,00

## Diskussioon

**Dr Kaare selgitused:** Tervishoiuteenuste loetelus KNS lümfoomi teenust praegu kirjeldatud ei ole, sest ravi standard puudub. Ta selgitas, et juba praegu kasutatakse antud näidustusel taotletavat raviskeemi ning kodeeritakse teenust 308R. Hinnaerinevuse katab haigla. Varem kasutasid arstid kõrgdoosis metotreksaadi ja tsütarabiini kombinatsiooni. Dr Kaarel paluti selgitada, mis on tiotepa roll raviskeemis arvestades seda, et uuringus ei ilmnenud tulemusnäitajates statistiliselt olulist erinevust grupi B (kõrgdoosis metotreksaat + tsütarabiin + rituksimab) ja grupi C (kõrgdoosis metotreksaat + tsütarabiin + rituksimab + tiotepa) vahel. Dr Kaare selgitas, et tiotepa on üks väheseid tsütostaatikume, mis läbib hematoentsefaalbarjääri suhteliselt mõistlike dooside juures. Metotreksaadi ja tsütarabiini annused peavad hematoentsefaalbarjääri läbimiseks olema väga kõrged. KNS lümfoomiga patsientide puhul on eesmärk igal võimalikul juhul retsidiveerumist vältida, sest retsidiivi jaoks ei ole mingit head alternatiivi pakkuda. Kõik vähegi toimivad ravimid on esmavalikuna juba ära kasutatud. Dr Kaare selgitas, et praegu kasutatakse ühes tsükli kahte rituksimabi annust.

Komisjon arutles taotletava raviskeemi vajaduse ning efektiivsuse üle ning tiotepa rolli üle taotletud skeemis. Nenditi, et rituksimabi saab juba praegu erinevates skeemides kasutada. Antud taotluse raames tuleb seega võrrelda uuringu B ja C rühma, ehk tiotepa lisaväärtust. Kuivõrd uuringus rühma B ja C vahel statistiliselt olulist vahet ei ole, siis tekib küsimus, miks tiotepat vaja on. Vastavalt dr Kaare selgitustele läbib tiotepa mõõdukate annuste juures hematoentsefaalbarjääri, ent uuringu andmetel KNS-i jõudnuna lisaväärtust ei anna. Uuringu põhjal on tõenäoliselt tiotepa lisamisest kasu, aga see ei vasta komisjoni tavalisele standardile statistilise olulisuse osas. Grupi B ja C võrdluses on täieliku remissiooni HR (*Hazard ratio*) 0,61 ning usaldusvahemik 0,4-0,94. Üldise ravivastuse HR on 0,89 ning usaldusvahemik 0,76-1,03. Elulemuses on grupi B vs C HR 0,78 ja usaldusvahemik 0,48-1,26. Arutleti ravimi toksilisuse üle ning selle üle, kas skeemis on mürgine tiotepa või rituksimab. Nenditi, et erinevus on 4. astme trombotsütopeenias, kuid mitte neutropeenias.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Haigekassa esindaja selgitas, et teiste riikide hinnanguid ei ole leitud ning kulutõhususe analüüsi müügiloa hoidjalt pole võimalik küsida, sest tegemist on geneeriliseks muutunud toimeainega. Kui vaadata taotluse aluseks toodud uuringut, siis seal kasutati rituksimabi neli kuuri, aga raviarvetelt on näha, et pigem tehakse kaheksa kuuri, mida kinnitas ka dr Kaare. Lisakulu sõltub sellest, mitu kuuri teenust 308R tehakse, varieerudes 69 000 euro ja 123 000 euro vahel. Nenditi, et lisakulu on saadud info põhjal õigem arvutada 8 kuuri arvestusega ehk lisakulu on ilmselt 69 000 eurot. Rituksimabi ühe ravikuuri hind on 2500 eurot ja tiotepa komponent on 1100 eurot.

Kokkuvõttes nenditi, et ravimil on suhteliselt suur võimalik efekt, mis pole hästi tõendatud. Lisakulu on mõõdukas ning ravimi kulutõhusus pole teada. Komisjoni liikmete arvamused ravimi hüvitamise põhjendatuse osas lahkesid ning korraldati hääletus.

Hääled jagunesid järgnevalt: 3 negatiivset häält ja 5 positiivset häält.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

### **3. OBINUTUZUMAB (LÜMFOOM)**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Retsidiveerunud rituksimabile refraktaarse follikulaarse lümfoomi ravi obinutuzumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

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

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:** Follikulaarne lümfoom on B-lümfootsüütidest lähtuv indolentne mitte-Hodgkini lümfoom, mille diagnoosimise keskmine iga on 60

ning mille osakaal kõikidest mitte-Hodgkini lümfoomidest on ligi 20%. Indolentsed lümfoomid ei ole enamasti välja ravitavad, seetõttu üritatakse raviga pigem haigust kontrolli all hoida.

Taotleja võttis aluseks Ühendkuningriigi andmed lümfoomide esmashaigestumise, elulemuse ja levimuse kohta aastatel 2002-2014 ning eeldas, et Eestis on 36-42 follikulaarse lümfoomi esmashaigestumuse juhtu aastas. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hindaja arvab, et esmashaigestumus on mõnevõrra madalam. Lähtudes praktikast eeldab taotleja, et rituksimabile refraktoorseid patsiente on Eestis esimesel kompenseerimise aastal 5, teisel 10 ning kolmandal ja neljandal aastal 13.

Alternatiivne ravi: Tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastab haigekassa follikulaarse mitte-Hodgkini lümfoomi raviks teenust 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur“, mis sisaldab follikulaarse lümfoomi raviks järgnevaid raviskeeme:

- esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon;
- esimese valiku ravi: rituksimabi kombinatsioon CHOP või CVP-ga, säilitusravi rituksimabiga ja rituksimab kombinatsioon bendamustiiniga;
- teise valiku ravi: rituksimabi kombinatsioon bendamustiiniga ja rituksimabi kombinatsioon DHAP skeemiga;
- III–IV staadiumi teiste kemoterapeutikumide suhtes resistentse või retsidiveerunud follikulaarse lümfoomi monoravi rituksimabiga.

Follikulaarse lümfoomiga patsientidele, kes ei saavuta rituksimabiga raviefekti või kelle haigus progresseerub rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi kasutamise ajal või kuni 6 kuu jooksul pärast seda, efektiivsed Eestis rahastatud ravivõimalused puuduvad, alternatiiviks on parim toetav ravi.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:** esitatud on avatud mitmekeskuseline randomiseeritud III faasi kliiniline uuring GADOLIN/GAO4753g ja selle jätkuanalüüs. Uuringus hinnati 413 indolentse mitte-Hodgkini lümfoomiga (iNHL) patsienti, kellel puudus ravivastus või kelle haigus progresseerus rituksimabi või rituksimabi sisaldava raviskeemi (sealhulgas rituksimabi monoterapia osana induktsioon- või säilitusravist) kasutamise ajal või 6 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama kas ainult bendamustiini (B) või obinutuzumabi kombinatsioonis bendamustiiniga (G+B) kuue 28-päevase kestusega tsükli vältel. G+B rühma patsiendid, kelle haigus ei olnud induktsioonravi lõppedes progresseerunud, jätkasid säilitusravi obinutuzumabiga üks kord kahe kuu järel kahe aasta jooksul või kuni haiguse progresseerumiseni (ükskõik kumb saabub varem).

Tulemused: Progressioonivaba perioodi mediaan oli obinutuzumabi ja bendamustiini saanud patsientide 21,9 kuulise jälgimise järgselt veel saavutamata ning bendamustiini saanud patsientide 20,3 kuulise jälgimise järgselt 14,9 kuud ( $P=0,0001$ ), elulemuse statistiliselt olulist erinevust selleks hetkeks ei tuvastatud.

Jätkuanalüüs tuvastas, et progressioonivaba perioodi mediaan obinutuzumabi ja bendamustiini grupis oli 25,8 kuud ning bendamustiini monoterapia grupis 14,1 kuud ( $P<0,001$ ) (vahe 11, 7 kuud), follikulaarse lümfoomiga patsientide korral vastavalt 25,3 vs 14,0 kuud ( $P<0,001$ ) (vahe 11,3 kuud). Kombinatsioonravi paremus monoterapiast elulemuse osas oli selleks hetkeks statistiliselt oluline, riskitiheduse suhe kogu uuringu populatsioonis oli 0,67 ( $P=0,027$ ) ning follikulaarse lümfoomi korral 0,58 ( $P=0,0061$ ), elulemuse lõplikud tulemused veel selguvad.

3.-5. astme kõrvaltoimeid esines 68% kombinatsioonravi saanud patsientidel ning 62% bendamustiini monoterapiat saanud patsientidel.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:** Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb uuringu GADOLIN andmetel ja võrdleb obinutuzumabi ja bendamustiini kombinatsiooni,

millele järgneb obinutuzumabi monoterapia, bendamustiini monoterapiaga. Esitatud analüüsi baasstsenaariumi kohaselt võidetakse obinutuzumabi sisaldava raviga 1,16 eluaastat, ühe eluaasta maksumuseks on ... eurot ning 0,95 kvaliteetset eluaastat, ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks on ... eurot.

MLH on teinud täiendava püsiallahindlusega pakkumise, kui .....

Kasutades 10 aastast ajahorisonti ning muutes erinevaid parameetreid, saab haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... – ... eurot. Arvestades täiendavat hinnapakumist (...) saab haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu: Arvestades, et 13 patsienti saavad obinutuzumabi ja bendamustiini kombinatsiooni oleks kulu haigekassale kolmandal aastal ... eurot.

### **Diskussioon**

Komisjon tõdes, et ravimi järele on taotletud sihtrühmas suur vajadus, sest alternatiive ei ole. Ravimil on tõendatud efekt ka elulemuse parandamises. Kõrvaltoimetes bendamustiini monoterapiaga võrreldes märkimisväärseid erinevusi ei esinenud.

Haigekassa esindaja selgitas, et EHK tegi majandusanalüüsi mudelis erinevaid muudatusi ning lisaks ajahorisondile sõltub lõplik tulemus palju tulemuste tulevikku ekstrapoleerimise meetodikast. Haigekassa valis kõige konservatiivsema võimaluse tulemuste ekstrapoleerimiseks. Ravimi müügiloo hoidja täiendava hinnapakumise korral on kõige konservatiivsemate sisendite puhul kulutõhususe näitaja ... eurot QALY kohta. Ka täiendava hinnapakumiseta jääb ravimi kulutõhususe näitaja tõenäoliselt aktsepteeritava piiresse.

Komisjon pidas kokkuvõttes vajadust efektiivse ravivõimaluse järele suureks, ravimist saadavat kasu tõendatuks ning talutavust suhteliselt heaks. Ravim on ka konservatiivsemate eelduste kohaselt kulutõhus ning lisakulu 13 patsiendi korral aktsepteeritav.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

## **4. OBINUTUZUMAB (KLL)**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ muutmist nii, et see võimaldaks kasutada CD20 antikeha obinutuzumabi.

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

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:** Krooniline lümfoidne leukeemia on kõige levinum leukeemia liik, sagedusega 4,2:100 000 aastas. Üle 80 aastate seas on sagedus >30:100 000 aastas. Haigestumise mediaan-vanus on 72, umbes 10% patsientidest on alla 55 aasta vanused. Mediaan-elulemus pärast diagnoosimist varieerub 18 kuu ja rohkem kui 10 aasta vahel. Taotleja on prognoosinud 15 patsienti aastas.

### **Alternatiivne ravi:**

Hetkel sisaldab teenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ hinnaga 1570,54€ järgnevaid ravikuure:

1) rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;



- 2) rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
- 3) CD20 antikeha kombinatsiooni kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
- 4) rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või CD20 antikeha monoteeraapiat 2. ja enama rea ravina;
- 5) bendamustiini monoteeraapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- 6) R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav toimeaine kloorambutsiil.

Teenuse raames võib juba kasutada CD20 antikeha, kas rituksimabi või obinutuzumabi, kuid teenuse kaalutud hind ei kata ära obinutuzumabi maksumust.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:** Kaasuvate haigustega eelnevalt ravimata kroonilise lümfoidse leukeemiaga patsientidel viidi läbi III faasi avatud randomiseeritud uuring, milles patsiendid said kas ainult kloorambutsiili, obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga või rituksimabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga. Uuringu teises staadiumis randomiseeriti veel 193 patsienti saama obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga või rituksimabi kloorambutsiiliga.

Tulemused: Progressioonivaba perioodi mediaan oli esimese staadiumi järgselt kloorambutsiili monoteeraapia grupis 11,1 kuud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 16,3 kuud.

Progressioonivaba perioodi mediaan oli teise staadiumi järgselt obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,2 kuud. Hilisemate (2015. a mai) andmete põhjal oli progressioonivaba perioodi mediaan obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 28,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,7 kuud. Elulemuse mediaani polnud selleks hetkeks (39 kuud) veel saavutatud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis oli surnud 22% patsientidest ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 28% patsientidest.

59,4 kuulise jälgimisaja järgselt oli progressioonivaba perioodi mediaan obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 28,9 kuud ning rituksimab + kloorambutsiil grupis 15,7 kuud. Elulemuse mediaani polnud obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis veel saavutatud ning rituksimab + kloorambutsiil grupis oli see 73,1 kuud ( $p=0,0245$ ). Kahe ja viie aasta elulemuse määrad olid vastavalt 91% vs 84% ja 66% vs 57% (statistiliselt olulised erinevused).

Raskusastmega 3 ja raskemaid kõrvaltoimeid esines obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis rohkem kui rituksimab+ kloorambutsiil grupis (70% vs 55% patsientidel).

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:** Ravimi müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe hindamiseks Markovi mudeli, milles progressioonivaba perioodi ja ravi kestuse andmed pärinevad uuringust CLL11, aga aeg progressioonist surmani on mudeldatud uuringu CLL5 ja CLL8 põhjal. Mudeli baasstsenaariumi kohaselt võidetakse obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga võrreldes rituksimabi ja kloorambutsiili kombinatsiooniga 0,64 eluaastat ja 0,61 kvaliteedile kohandatud elusaastat, kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (ICER) on ... €.

Mudeli ajahorisondi lühendamine 10 aastale ning erinevate ekstrapoleerimise meetodite valik mõjutas tulemust minimaalselt, haigekassa sai ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks maksimaalselt ... eurot. Täiendava hinnapakumiseega oli ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot.

**Potentsiaalne lisakulu:** Lähtudes taotleja prognoosist, et ravi obinutuzumabiga vajab ca 15 patsienti aastas, oleks lisakulu ... eurot.

Täiendava hinnapakumise korral on ühe ravikuuri maksumus obinutuzumabiga ..., seega teenuse 321R koosseisu lisamise korral teenuse piirhind ei muutuks. Lisakulu tuleks ainult sellest, et obinutuzumabi kasutatakse patsiendi kohta ...

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Nenditi, et kõige suurem grupp selle haigusega patsiente on üle 80 aasta vana. Haigus esineb valdavalt eakatel, kuid ravimi kasutamine ei ole vanusega piiratud, ka nooremad patsiendid, kes on halvas üldseisus, võivad ravimit vajada. Progressioonivaba periood erineb kloorambutsiil + rituksimab rühmast poole võrra. Pikema jälgimisaja tulemused näitavad, et ka elulemuses on võimalik näidata väikest kasu. 5-aasta elulemuses on statistiliselt oluline 9%-line erinevus, sellise kasuga ravimeid väga palju ei ole. Kõrvaltoimeid on ravimil pigem palju.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Viimase hinnapakumise juures on ravimil ... Lisakulu on võrdlemisi väike.

Kokkuvõttes pidas komisjon ravimi hüvitamist põhjendatuks, sest taotletava ravimi järele on vajadus teatud patsiendirühmal olemas, ravim on tõendatult efektiivne, kulutõhus ning lisakulu ei ole suur.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

## **5. ASATSITIDIIN**

**Taotlus:** Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg“ kasutuse laiendamist ägeda müeloidse leukeemia (AML) raviks patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav.

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

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:** ägeda müeloidse leukeemia puhul diagnoositakse 3,7 esmasjuhtu 100 000 inimese kohta aastas üldpopulatsioonis; 13,7 esmasjuhtu diagnoositakse 100 000 inimese kohta aastas > 65 eluaastaste vanusegrupis (Euroopas). Keskmine vanus haigestumisel on 67 eluaastat. 5 aasta üldine elulemus > 65 aastaste vanusegrupis on 5% . Patsientide keskmine elulemus on 2-8 kuud. Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud aastas 10-15.

**Alternatiivne ravi:** AML patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi pole rakendatav, on alternatiiviks madalas doosis tsütarabiin (teenuse 305R raames) ning parim toetav ravi - asendusülekanded verekomponentidega, antibakteriaalne, antifungaalne, antiviraalne ravi. Rahvusvaheliselt kasutatakse ka detsitabiini, kuid ravimi rahastamise osas ei ole Eestis langetatud positiivset otsust.

Teenuse 305R piirhinna arvestuses ei ole ühtegi ravikuuri, mis vastaks täpselt taotleja poolt kirjeldatule.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:** Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust on AML näidustusel hinnatud kahes rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud võrdlusrühmaga, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus:

*Fenaux et al* 2009: uuringusse kaasati 358 patsienti, lisaks AML (112 patsienti; blastide osakaaluga 21%-30) patsientidele veel 2. keskastme ja kõrge riskiga MDS vastavalt IPSS skoorile (täna EHK poolt rahastatud sihtgrupp) ning modifitseerunud krooniline müelomonotsüüt leukeemiaga (mCMML) patsiendid.

Tulemused: Uuringus leiti, et asatsitidiini lisamisel primale toetavale ravile võrreldes uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (parim toetav ravi (BSC); tsütarabiin väikeses annuses + BSC, või standardne sissejuhatav keemiaravi + BSC) võidetakse täiendavalt 9,4 elukuud (24,46 kuud vs 15,02 kuud; HR= 0,58; 95% CI 0,43-0,77; p=0,0001). Samuti uuringu jätkuanalüüsis (*Fenaux et al 2010*) AML sihtgrupis (n= 113) leiti asatsitidiiniga 8,5-kuuline elulemuse kasu võrreldes tavaraviskeemiga (24,5 kuud vs 16,0 kuud; HR= 0,47; 95% CI, 0,28-0,79; p=0,005), elulemus oli statistiliselt oluliselt parem ka neil AML patsientidel, kellele ei olnud intensiivne keemiaravi näidustatud (24,5 kuud vs 16,4 kuud; HR=0,44 CI 0,25-0,77; p=0,004).

*Dombret et al 2015* (AZA-AML-001) uuringusse kaasati 488  $\geq 65$ -aastast patsienti, kellel oli äsja diagnoositud esmane või teisene AML, blaste lüüdis  $> 30\%$  ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud ning kes olid eelneva spetsiifilise ravita. Asatsitidiin + BSC võrreldi uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (BSC; tsütarabiin madalas annuses + BSC või intensiivne tavaraviskeemiaravi tsütarabiini ja antratsükliiniga + BSC).

Tulemused: Elulemuse mediaan asatsitidiiniga oli 10,4 kuud vs. tavaraviskeemiga 6,5 kuud, erinevus 3,8 kuud ei olnud statistiliselt oluline (HR= 0,85; 95% CI 0,69-1,03; p=0,1009), ühe aasta elulemuse määr vastavalt 46,5% vs 34,3%. Asatsitidiiniga ravitud patsientide elulemus oli 2,1 - 4,8 kuud (statistiliselt mitteoluliselt) pikem võrreldes vastavalt BSC (5,8 kuud vs 3,7 kuud) või madalaannuseline tsütarabiin + BSC (11,2 kuud vs 6,4 kuud) ning sarnane võrreldes intensiivne keemiaravi + BSC. Suure tsütogeneetilise riskiga patsientidel (samuti eelnevalt määratletud alarühm), kes said asatsitidiini võrreldes tavaraviskeemiga, oli elulemuse mediaan 3,2 kuu võrra statistiliselt oluliselt pikem (6,4 kuud vs 3,2 kuud; p= 0,0185).

Ravimi annuse vähendamist nõudvaid kõrvaltoimeid esines vastavalt 3.4%, 1.3%, ja 4.8% asatsitidiini, madalaannuseline tsütarabiin + BSC ja intensiivne keemiaravi + BSC grupis.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:** Ravimi müügiloa hoidja on haigekassale esitanud Markovi mudelil põhineva analüüsi, milles võrreldakse asatsitidiini kulutõhusust võrreldes tavaraviskeemidega eluea horisondis (10 aastat).

Analüüsis leiti, et asatsitidiiniga võidetakse võrreldes uurija poolt valitud raviskeemiga 0,278 eluaastat ja 0,186 QALY-t, ICERQALY=29 959 £ (34 752 €). Alagrupis, kus asatsitidiini efektiivsust võrreldi patsientidega, kes said ravi madalas doosis tsütarabiiniga (st. enim taotletava sihtgrupiga võrreldav sihtgrupp), võideti asatsitidiiniga 0,273 eluaastat ja 0,175 QALY-t, ICERQALY= 88 014£ (102 096 €). Tundlikkuse analüüsis jäi ravimi kulutõhusus alagrupianalüüsis vahemikku 54 721 – 236 524 £ (63 476 - 274 368 €).

Haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi, mis käsitleks 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML patsiente. Samas arvestades, et MDS näidustusel asatsitidiini kompenseerimise hindamisel oli põhiuuringuks sama uuring (*Fenaux et al 2009*), mille AML alagrupianalüüsis (*Fenaux et al 2010*) leiti võrreldav statistiliselt oluline elulemuskasu, on tõenäoline, et kulutõhusus antud sihtgrupil on sarnane MDS omaga.

Potentsiaalne lisakulu: Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks 15 patsiendi ravi rahastamine lisakulu ravikindlustuse eelarvele 283 217 - 424 825 eurot. Kui arvestada, et teenuse 361R laiendamisel väheneks teenuse 305R kasutus (kodeeritakse tsütarabiini kasutamisel), tähendaks see 15 patsiendi korral  $15 \cdot 869,85 \cdot 4,5 = 58 715$  euro suurust kokkuhoidu, ehk lisakulu oleks kokkuvõttes 224 502 - 366 110 eurot. Samas tuleb arvestada, et teenuse 305R maksumus võib ajas muutuda ning sellest lähtuvalt võib muutuda ka lisakulu prognoos.

MLH toetab asatsitidiini rahastamise piiramist 20-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML patsientidele. Meditsiinilise eksperdi selgituste kohaselt klassifitseeritakse kõik juhud blastide hulgaga >20% kui AML, seejuures ilma täpsema jaotuseta sõltuvalt blastide hulgast.

### **Diskussioon**

**Dr Kaare selgitused:** Hematoloogid ei ole 20-30% blastide piirangut taotlenud ning kliinilises praktikas selliseid alarühmi ei eristata. Uuringu läbiviimise ajal on kasutatud tollel ajal kehtinud klassifikatsiooni, kus ägedaks müeloidseks leukeemiaks loeti haigust siis, kui blastide hulk oli vähemalt 30%, tänapäeval on see piir 20% juures.

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Esimeses uuringus (*Fenaux et al 2009*) ei ole uuritavad ainult AML-i patsiendid. Uuringu tulemused on positiivsed, aga ei ole teada, kui hästi saab tulemusi üle kanda ainult AML-iga patsientidele, keda oli alla kolmandiku. Kõikide uuritavate patsientide hulgas näitas taotletav ravim 9,4 kuulist elulemuse kasu ning AML alarühmas 8,5 kuulist elulemuse kasu. Teine uuring (*Dombret et al 2015*), kuhu olid kaasatud patsiendid üle 30% blastide hulgaga, näitas kõikidel patsientidel 3,8 kuulist statistiliselt mitteolulist elulemuse erinevust, seega on tõendatud soodne trend. Teises uuringus oli liiga vähe uuritavaid statistiliselt olulise erinevuse tõestamiseks, kuid efekti suurus on mõlemas uuringus sarnane. Komisjoni hinnangul esinevad mõlemal uuringul teatud puudujäägid.

Arutleti rahastamise piiramist 20-30% blastide hulgaga patsientidele. Mõned teised riigid on hüvitamist sõltuvalt blastide osakaalust piiranud. Inglismaa ei soovita ravimi hüvitamist vanemaealistele ja üle 30% blastide rühmas. Austraalia on ravimi hüvitamist toetanud, kuid mainivad, et üle 30% blastide korral on ebaselge, mil määral on asatsitidiin efektiivsem kui tavaravi skeem. Uuringu tulemustest ja dr Kaare selgitustest lähtuvalt ei pidanud komisjon ravimi rahastamist sõltuvalt blastide hulgast põhjendatuks.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Selgitati, et väga väike erinevus võidetud eluaastates, kuid väga suur erinevus kulutõhususe näitajates võrreldud ravimite vahel tuleneb sellest, et nii ravikuuride pikkused kui ka ravimite hinnad on erinevad. Kogu uuringupopulatsioonis on kulutõhusus väga ebakindel ning lisakulu on suur. Nenditi, et peatselt registreeritakse asatsitidiini geneerik.

Kokkuvõttes ei pidanud komisjon taotluse rahuldamist seniste andmete põhjal põhjendatuks. Kliiniline ebakindlus on suur, taotletaval sihtrühmal ei ole tehtud veenvat uuringut. Kulutõhusus on samuti väga ebakindel ning ebasoodne. Lisakulu on märkimisväärne. Komisjon soovib rääkida ravimi müügiloa hoidjaga läbi ravimi hinnas.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)**

Komisjon soovib haigekassal teha ravimi müügiloa hoidjale ettepanek soodsama hinna pakkumiseks ning jätta taotluse menetlemine ootele.

Alar Irs  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija