

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *MS Teams* 'i vahendusel

02.09.2021 nr 6

Algus kell 16.45, lõpp kell 17.15

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (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: Eesti Lasteneuroloogide Seltsi esindaja
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed ning kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Risdiplaam (Lisa 9. Roche Eesti OÜ taotlus ravimi **Evrysdi** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused).

1. RISDIPLAAM

Taotlus: 100% 5q spinaalse lihastroofia (SMA) raviks patsientidel alates 2 kuu vanusest, kellel on I, II või III tüüpi SMA kliiniline diagnoos või üks kuni neli SMN2 koopiat.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja andmetel on Eestis 18 SMA diagnoosiga last (jagunemine alamtüüpide järgi: SMA1 - 3, SMA2 - 7, SMA3 - 8). Igal aastal sünnib Eestis eeldatavalt 1-2 SMA diagnoosiga patsienti. Taotleja on prognoosinud, et esimesel aastal on ravil 18, teisel aastal 19 ning kolmandal 20 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Senine parim toetav ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine ravi: hingamisfunktsiooni toetamine (mitteinvasiivne ventilatsioon, trahheostoom, aspiraatorravi), toitumise abi, ortopeedilised abivahendid, funktsioone säilitav füsioteraapia ning mitmed teised toetavad meetmed.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

FIREFISH on avatud disainiga kaheosaline uuring, milles hinnati risdiplaami efektiivsust, ohutust, farmakokineetikat ja farmakodünaamikat sümptomaatilistel I tüüpi SMA-ga imikutel, kellel oli geneetiliselt kinnitatud haigus kahe SMN2 geeni koopiaga ja kes olid uuringusse kaasamisel 1-7 kuu vanused.

4 patsienti said ravi madalas annuses (annust suurendati 12. ravikuuks 0,08mg/mg/päevas ning 17 patsienti kõrges annuses (annust suurendati kuni 0,2 mg/kg/päevas)

FIREFISH uuringu I osasse, mille eesmärk oli leida sobiv risdiplaami doos, ning hinnata ravimi efektiivsust, kaasati 21 patsienti.

Patsientide mediaanvanus SMA sümptomite tekkel oli 2,0 kuud (vahemik: 0,9 – 3,0 kuud), diagnoosimisel 3,0 kuud (vahemik: 0,9 – 5,4 kuud) ja uuringusse kaasamisel 6,7 kuud (vahemik: 3,3 – 6,9 kuud). Mediaanaeg sümptomite tekkest kuni esimese raviannuseni oli 4,0 kuud (vahemik: 2,0 – 5,8 kuud). Uuringu tulemusi võrreldi haiguse eeldatava loomuliku kuluga (kirjanduse põhjal).

Tulemused:

- 24-kuuse jälgimisaja jooksul ei saavutatud risdiplaami kõrgemat doosi saanud kohordis (n=17) elulemuse mediaani – 88% lastest olid elus ning ei vajanud püsivat ventilatsiooni. Haiguse tavapärase kulu andmete põhjal SMA-ga imikud, kellel oli 2 SMN2 koopiat, surid või hakkasid püsivat ventilatsiooni vajama mediaanvanuses 10,5 kuud (vahemik 8,1-13,6 kuud);
- 12 kuud peale risdiplaamiga ravi alustamist suutis iseseisvalt vähemalt 5 sekundit istuda 7/17-st (41%) lapsest ja 24 kuud peale ravi alustamist 10/17-st (59%) lapsest. Loomuliku kulu korral ei hakka 1. tüüpi SMA-ga lapsed kunagi istuma;
- HINE-2 skaala alusel hinnatuna saavutas 24. kuul ravitulemuse 13 patsienti 17-st (76%). Ravitulemuse saavutanuks loeti lapsed, kelle motoorse arengu tähistest on suurem hulk neid, mis on paranenud kui neid, mis on halvenenud. Paranemiseks loeti ≥ 2 punktilist suurenemist jalgadega pötkimise võimes, ≥ 1 punktilist suurenemist peakontrollis, pööramises, istumises, roomamises, seismises või kõndimisel. Halvenemiseks loeti samade näitajate sama suurt vähenemist.
- CHOP-INTEND skooris saavutas 24. ravikuuks 12 last 17-st (71%) ≥ 40 punkti, 14-l lapsel 17-st (82%) suurenes CHOP-INTEND skoor ≥ 4 punkti võrreldes algtaasemega.
- kõik 14 last, kes olid suurema annuse kohordist uuringu 24. kuuks elus, olid võimelised neelama ning 12 last said kogu oma toidu suu kaudu (1 laps vajas lisatoitmist toitmissondi kaudu ja 1 laps sai kogu toidu toitmissondi kaudu);

Ohutus:

- kõrvaltoimeid hinnati kõigil uuringu esimesse ossa kaasatud 21-l patsiendil. Kõigil lastest oli vähemalt üks kõrvaltoime, 15-l 21-st tõsine kõrvaltoime. Esimese 12 kuu jooksul oli kokku 20 rasket kõrvaltoimet, järgmise 12 kuu jooksul 10;
- FIREFISH I osas suri 24-kuulise raviperioodi ajal neli last. Kõik neli last surid SMA-ga seotud respiratoorsete komplikatsioonide tõttu.

FIREFISH uuringu II osasse kaasati 41 1-7 kuu vanust I tüüpi SMA-ga patsienti.

Patsientide mediaanvanus SMA sümptomite tekkel oli 1,5 kuud (vahemik: 1 – 3 kuud), haiguse kestuse mediaanaeg oli 3,4 kuud (vahemik 1 – 6 kuud). CHOP-INTEND skoori mediaan oli 22,0 punkti võimalikust 64-st (vahemik: 8,0 – 37,0) ja HINE-2 skoori mediaan 1,0 punkti (vahemik: 0,0 – 5,0).

Tulemused:

- toeta 5 sekundit istuda suutis 12. ravikuuks 12/41 (29%) lapsest, 24. ravikuuks 25/41 (61%) lapsest;
- toeta 30 sekundit istuda suutis 12. ravikuuks 7/41 lapsest (17%), 24. ravikuuks 18/41 lapsest (44%);

- CHOP-INTEND skoori ≥ 40 punkti saavutas 12. ravikuuks 56% ja 24. ravikuuks 76% patsientidest. Seejuures suurenes skoori mediaanväärtus uuringu algusega võrreldes 20 punkti 12. ravikuuks ja 27 punkti 24. ravikuuks;
- 85% (35/41) lastest saavutas HINE-2 skaalal varem kokkulepitud kriteeriumide alusel ravivastuse;
- 24. ravikuul oli elus 38/41 (93%) lapsest ning püsiva ventilatsioonita 34/41 (83%) lapsest. 38-st elus olevast lapsest 36 (95%) suutis neelata ning 35 said hakkama suu kaudu söömisega;
- haiguse loomuliku kulu korral on hospitaliseerimiste arv ühe patsiendiaasta kohta oluliselt kõrgem (4,2-7,6) kui FIREFISH uuringu 2. osas risdiplaamravi foonil kirjeldatud (0,94-1,30). Kolmandik risdiplaamravi saanud patsientidest ei vajanud kahe aasta jooksul hospitaliseerimist;
- II osas suri 24-kuulise raviperioodi jooksul 3 last, neist 2 pneumoonia ja 1 ägeda hingamispuudulikkuse tõttu.

SUNFISH oli mitmekeskuseline kaheosaline randomiseeritud patseebokontrolliga topeltpimendatud uuring. SUNFISH uuringu I osa eesmärk oli hinnata risdiplaami ohutust, talutavust, farmakokineetikat ja farmakodünaamikat. Uuringusse kaasati 2-25-aastased patsiendid, kellel oli II või III tüüpi SMA.

Hindamaks risdiplaami mõju motoorsele funktsioonile, analüüsiti võrdlusena andmeid prospektiivsest longitudinaalsest haiguse loomuliku kulu uuringust NatHis-SMA (81 patsienti, vanus 2-30 aastat; 53 patsiendil oli II tüüpi SMA ja 28-l patsiendil III tüüpi SMA) ja platseebogrupi andmeid topeltpimedast randomiseeritud platseebokontrolliga olesoxime 2. faasi uuringust (57 patsienti, vanus 3-25 aastat; 39-l patsiendil oli II tüüpi SMA, 18-l patsiendil III tüüpi SMA).

Tulemused:

- 12 kuud peale risdiplaamiga ravi alustamist oli MFM32 skoori keskmine suurenemine 2,66 punkti (SD=3,70); ≥ 3 punktilise muutuse MFM32 skooris saavutas 12. ravikuuks 25 patsienti (58%, 95% UV 42% – 73%) ja 24. ravikuuks 54 % patsientidest, seega MFM32 skooris saavutatud suurenemine jäi püsima;
- NatHis-SMA uuringus vähenes MFM32 skoor 12 kuuga keskmiselt 1,44 punkti (SD=3,68); ≥ 3 punktilise muutuse MFM32 skooris saavutas 12. kuuks 3 patsienti (7,6%, 95% UV=2%-21%);
- NatHis-SMA ja Olexosime 2. faasi uuringu sobitatud välist võrdlusgruppi kasutades leiti, et ≥ 3 punktilise muutuse MFM32 skooris saavutas 12. kuul ja 24. kuul vastavalt 56% ja 54% risdiplaami grupi patsientidest ning 24% ja 17% välise võrdlusgrupi patsientidest.

SUNFISH uuringu II osasse kaasati 180 patsienti (120 patsienti risdiplaami grupis ja 60 patsienti platseebo grupis), kellel oli diagnoositud II tüüpi SMA või III tüüpi SMA ja kes ei suuda üle 10 minuti abita kõndida.

Tulemused:

- MFM32 skoori keskmine muutus algtasemega võrreldes oli 12. ravikuuks 1,36 (95%UV 0,61 – 2,11) risdiplaami ja -0,19 ((95%UV -1,22 – 0,84) platseebo grupis ning 24. ravikuuks risdiplaami grupis keskmiselt 1,83 punkti. 12. ravikuuks oli risdiplaami ja platseebogrupi MFM32 skoori keskmise muutuse erinevus 1,55 punkti (p=0,0156);
- patsientide osakaal, kes saavutasid 12. ravikuuks MFM32 skoori stabiliseerumise (≥ 0): 69,6% risdiplaami grupis ja 54,2% platseebo grupis (OR=2,00, 95%UV 1,02 – 3,93, p=0,0430);
- patsientide osakaal, kes saavutasid 12. ravikuuks MFM32 skoori paranemise (≥ 3): 38,3% risdiplaami ja 23,7% platseebo grupis (OR=2,35, 95%UV 1,01 – 5,44, p=0,0469).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja selgituste kohaselt puuduvad toetava ravi kulude kohta Eestis piisavad andmed, mistõttu pole võimalik hinnata risdiplaami kulutõhusust Eesti kontekstis.

Kuigi ravi risdiplaamiga on alternatiividest soodsam, on see endiselt kõrge – sõltuvalt patsiendi vanusest ja kehakaalust (< 2 aastane 5 kg kuni ≥ 2 aastat ja ≥ 20 kg) vahemikus ... - ... eurot aastas.

Potentsiaalne lisakulu:

Aasta	SMA tüüp	Patsientide arv	OP arv	Eelarvemõju (€)	Eelarvemõju kokku (€)
1. aasta	1	3
	2	2 (alla 20 kg)	
		5 (üle 20 kg)	
	3	8	
2. aasta	1	4
	2	2 (alla 20 kg)	
		5 (üle 20 kg)	
	3	8	
3. aasta	1	4
	2	3 (alla 20 kg)	
		5 (üle 20 kg)	
	3	8	

Alternatiivse ravimi müügiloa hoidja on rahvusvahelistele epidemioloogilistele andmetele tuginedes hinnanud, et täiskasvanud patsiente võiks olla sama palju kui lapsi. 18 täiskasvanud patsiendi ravi rahastamine tooks taotletud hinna juures lisakulu ... eurot aastas ning seda ebaselge kasu kontekstis

Positiivse rahastusotsuse korral tuleks kaaluda ravimi rahastust geneetiliselt kinnitatud kliinilise SMA diagnoosiga patsiendil, kellel on määratud SMN2 geenikoopiate arv ja kelle suhtes on raviotsuse teinud arstide eksperdikomisjon (2 lasteneuroloogi ja geneetik) ning patsient on SMA ravimise kogemusega lasteneuroloogi või neuroloogi jälgimisel.

Samuti tuleks koostöös ekspertidega kokku leppida ravi lõpetamise kriteeriumid (nt SMA1 korral püsiventilatsiooni vajaduse teke, SMA2-3 korral mootorsete funktsioonide kliiniliselt oluline halvenemine).

Diskussioon

Eksperti kommentaarid (hõlmab ka haiglaravimite komisjoni koosolekul käsitletud onasemnogeen abeparvoveki ja nusinerseeni taotlusi):

Arutluse all olevatest SMA ravimitest on geeniravi puhul kogemus kõige lühiajalisem. Kirjanduse järgi kasutavad patsiendid ka peale geeniravi saamist risdiplaami või nusinerseeni. Kõik täna arutlusel olevad SMA ravimid on haigust modifitseerivad, mitte tervistavad ravimid. Nusinerseeni kasutamise osas on maailmas kõige laialdasem ja pikaajalisem kogemus. Samas on nusinerseeni kasutamise miinuseks manustamisega seotud tehnilised probleemid. Efektiivsuse osas on nusinerseen ja risdiplaam suhteliselt sarnased. SMA2-3 puhul on ravimist oodatav kasu mootorsete funktsioonide paranemine - kui laps ei saa kirjutada, siis ravi abil võiks ta hakata kirjutama. Väga palju sõltub efekt sellest, kudas raviga alustatakse. Tõenäoliselt on kõige parem efekt presümpomaatiliste patsientide ravil, siis on lootust, et lapse areng on lähedane eakohasele. Samas ka teatud funktsiooni säilimist või halvenemise aeglustumist peetakse raviefektiivsuse näitajaks. SMA2 vormi korral sõltub haiguse progresseerumise kiirus SMN2 koopiate arvust ja see võib omakorda mõjutada ravitulemust. SMA1 puhul on ravi efekti hindamine väga keeruline. Neid patsiente, kes Eestis praegu SMA ravi saavad, testimine me iga kahe kuu tagant. Kui efekt on minimaalne või seisund on stabiilne, siis on väga raske ravimist saadavat kasu

hinnata. Millised võiksid olla ravi lõpetamise kriteeriumid, on eetiline dilemma ja õiget vastust sellele ei ole. Eestis on meil kogemus ühe patsiendiga, kes on saanud geeniravi, üks patsient ravimuuringu saab ravi nusinerseeniga ning 5-6 patsienti saavad programmi raames risdiplaami. Nusinerseeni saaval patsiendil (SMA2) on efekt olemas. Patsiendil on aasta jooksul olnud ainult üks kord ülemiste hingamisteede infektsioon, ta on muutunud aktiivsemaks ning on hakanud ise kirjutama ja joonistama. Risdiplaami saavatest patsientidest on üks SMA1 ja ülejäänud SMA2. SMA1 patsient on ravi foonil vabanenud sonditoitumisest, ta on muutunud motoorselt aktiivsemaks, kuid areng ei vasta eakaaslaste arengule. Väiksematel SMA2 patsientidel näeme päris ilusat arengut, mis küll ei vasta eakaaslaste arengule, aga positiivne efekt on olemas. 15-aastase patsiendi sõnul on oluliselt paranenud tema käte tugevus. Eesti kontekstis on valim muidugi väga väike. Tehniliselt oleks geeniravi võimalik teha ka Eestis. Praegu hindame me skooride alusel iga kahe kuu tagant neid lapsi, kes Eestis SMA ravi saavad. Kindlasti on võimalik paika panna ka ravi lõpetamise kriteeriumid, kuigi see saab olema väga keeruline. Maailmas peetakse SMA1 patsiente kõige prioriteetsemaks, keda tuleks kindlasti ravima hakata. Kui vastsündinute skriininguga patsiendid välja selgitada, siis see annaks kõikide SMA tüüpidega patsientidel kõige parema tulemuse.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles kasutatavate skaalade ja ravimi efektiivsuse üle. Komisjon tõdes, et vaadates, kui mitut tunnust skaalal 0-4 hinnatakse, siis skoori (CHOP-INTEND) muutus 4 punkti võrra, mida peetakse kliiniliselt oluliseks, võib praktikas väljenduda väga väikese efektina. Samas on teada, et ilma ravita vähenevad skoorid kiiresti. Tõdeti, et ei ole teada, kui kaua SMA patsiendid ravi foonil elavad. Arutlusel all olevatest SMA ravimitest on kõige pikaajalisem kogemus nusinerseeniga.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Harva esinevate haiguste puhul on komisjon olnud ka varasemalt olukorras, kus majandusanalüüs on kas väga ebasoodne ja ebakindel või pole majandusanalüüsi üldse esitatud. Sellistel puhkudel on väga harva esinevate haiguste puhul peetud maksimaalselt aktsepteeritavaks 300 000 eurost aastast kulu. Antud juhul ei ole tegemist ultra-harvik haigusega, vaid patsiente on prognoositud ligi 30. Komisjon peab sellises situatsioonis maksimaalselt 100 000 eurost aastase ravi maksumust vastuvõetavaks.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on suur. Ravimist saadav kasu on küll mõneti ebakindel, kuid teatud efekti on uuringutes näidatud. Arvestades haiguse raskust ning patsientide hulka peab komisjon taotluse rahuldamis põhjendatuks, kui ühe patsiendi aastane ravi ei ületa 100 000 eurot.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et patsiendi ravi ei maksa üle 100 000 euro aastas. Ravimi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid tuleb kehtestada erialaseltisiga konsulteerides.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija