

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

21.08.2018 nr 6

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.30

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Gerda Mälk (Sotsiaalministeerium)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Ain Kaare (Eesti Hematoloogide Selts)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei esine.

PÄEVAKORD:

1. Ravikuur daratumumabiga (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Ravikuur daratumumabiga kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
5. Kroonilise lümfotsütleukeemia keemiaravikuur (Lisa 5. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
6. Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi ehhinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini, vorikonasooli või isavukonasooliga (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, tootja vastuskiri);
7. Kõrgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiidi ja interleukiin-2-ga (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, tootja vastuskiri).

1. DARATUMUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenusena uue toimeaine daratumumab lisamist tervishoiuteenuste loetellu monoteerapiana retsidiveerunud ja refraktaarse hulgemüeloomi raviks täiskasvanutel, kelle eelnev ravi sisaldas proteasoomi inhibiitorit ja immunomodulaatorit ning kelle haigus on viimase ravi ajal progresseerunud.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Müeloomi ja plasmotsütoomi tsütostaatilise ravikuuri (kood 317R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

1) bortesomiibi ja glükokortikoidhormooni sisaldavad raviskeemid;

2) melfalaan või tsüklofosfamiid koos deksametasooniga retsidiivi raviks sõltumata vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusest.

Soodusravimite loetelu kaudu on kättesaadavad ravimid talidomiid, lenalidomiid, pomalidomiid ja panobinostaat. Pomalidomiid ja panobinostaat on näidustatud patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt kaks ravirida.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul on patsientide prognoos, kelle haigus on retsidiveerunud peale proteasoomi inhibiitorite ja immuunmodulaatorite kasutamist, väga halb, selliste patsientide elulemuse mediaan on vaid 8 kuud.

Patsientide arvuks prognoositakse järgneval neljal aastal 15 patsienti aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Pomalidomiid + deksametasoon, panobinostaat + bortesomiib + deksametasoon.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Daratumumabi monoterapia ohutust ja efektiivsust on uuritud kahes võrdlusrühmata I/II faasi (GEN501) ja II faasi (SIRIUS) uuringus. Uuringusse kaasati patsiendid progresseeruva/retsidiveerunud hulgimüeloomi diagnoosiga, kes olid varem saanud 2 kuni 3 ravirida (k.a. proteasoomi inhibiitori ja immuunomodulaatoriga).

Esmane tulemusnäitaja oli ravivastus. Uuringute koondatud tulemuste kohaselt oli ravivastuse määr 30,4% ning kestvus 8 kuud. Elulemuse ja progressioonivaba perioodi mediaanid olid vastavalt 20,5 ja 4 kuud.

Lisaks on taotleja esitanud nelja erineva kaudse võrdluse tulemused, mis näitavad, et mistahes alternatiivi kasutamisel ei küündi vähemalt kahele eelnevale raviskeemile (s.h. immunomodulaator ja proteasoomi inhibiitor) refraktaarse patsiendipopulatsiooni üldine elulemus üle 11,9 kuu (7 kuni 11,9 kuud). Meditsiinilise tõhususe hinnangus on toodud välja otseste võrdluste tulemused daratumumabi kombinatsiooniravi uuringtest, kuid üksi neist uuringutest pole jõudnud elulemuse mediaanini.

Peamised kõrvaltoimed (sulgudes 3. ja 4. astme kõrvaltoimed) olid väsimus 41,9% (2,0%), iiveldus 29,7% (0%), aneemia 28,4% (17,6%), seljavalu 27% (2,7%), kõha 25,7% (0%), trombotsütopeenia 21,6% (14,2%), ülemiste hingamisteede infektsioon 21,6% (0,7%), neutropeenia 20,9% (10,1%). Infusioonireaktsioone esines 48% patsientidest, kuid vaid 2,7% patsientidest esines ≥ 3 astme reaktsioone. 95,8% infusiooni reaktsioonidest esines esimese infusiooni ajal, hilisemate infusioonide ajal oli infusiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus väga harv.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale esitanud eespool viidatud uuringute andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina lenalidomiidi+deksametasooni. 20 aastase ajahorisondiga mudelis on leitud daratumumabist lisanduvaks kasuks ...eluaastat ning vastavaks täiendkulu tõhususe määraks ...

Kulutõhususe hinnangus, arvestades tootja viimast pakkumist, on leitud, et kulutõhusus võidetud eluaasta kohta (ICER/LYG) on vahemikus ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu ravikindlustuse eelarvele kuni ... eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon pöördus Eesti Hematoloogide Seltsi poole sooviga kaasata hematoloogiliste ravimite arutelu juurde komisjoniväline erialaekspert ning Eesti Hematoloogide Seltsi juhatuse liige, dr Ain Kaare nõustus eksperdina komisjoni töös osalema.

Arutleti ravimi efektiivsuse üle ning komisjonil tekkis küsimus, kas patsientide elulemuse mediaan, mis taotluse kohaselt on hetkel 8 kuud, oleks uue ravimiga 20 kuud ning miks ravivastuse kestus on uuringute andmetel oluliselt pikem kui saavutatud progressioonivaba perioodi mediaan. Ekspert selgitas, et kui ravivastus kaob, siis see ei võrdu koheselt patsiendi surmaga. Patsiendid saavad järgmisi ravimeid ning elulemuse mediaan 20 kuud nii kujuneb. Selgusetuks jäi, miks on progressioonivaba perioodi mediaan vaid 4 kuud, tavaliselt on see samas suurusjärgus ravivastuse kestusega. Tegemist on erinevate terminitega, ravivastuse kadumine ei tähenda automaatselt haiguse progresseerumist, aga esitatud uuringute andmetele tuginedes saabuks esmalt progressioon, kuigi ravivastus veel kestab. Dr Kaare selgitas, et kõikidel daratumumabiga läbiviidud uuringutel puudusid ka ravi lõpetamise kriteeriumid ehk patsiendid said ravi kuni progressioonini.

Kokkuvõttes järeldas komisjon, et ravimi efektiivsus- ja ohutusandmed pärinevad I/II faasi uuringutest, kus puudub võrdlusrühm ning ravimi efekt ei ole selge. Kulutõhususe näitaja võidetud eluaasta kohta jääb tõenäoliselt vahemikku ..., ent selle ümber on suur määramatus, tulenevalt otseste võrdluste puudumisest. Täna on reaalselt, kombinatsioonravi kasutamist kajastavad III faasi kliinilised uuringud publitseeritud, mistõttu otstarbekuse põhimõtetest lähtuvalt soovib komisjon lõpetada daratumumabi monoterapia taotluse menetlemise.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

2. DARATUMUMAB + BORTESOMIIB + DEKSAMETASOON

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi lisamist juba olemasolevale kombinatsioonravile bortesomiibi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravirea.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide arvaks ...

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Bortesomiib + deksametasoon, lenalidomiid + deksametasoon, pomalidomiid + deksametasoon, panobinostaat + bortesomiib + deksametasoon.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotlus põhineb III faasi kliinilisele uuringule CASTOR, kus müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe ravirea, randomiseeriti uuringuharudesse bortesomiib + deksametasoon ja daratumumab + bortesomiib + deksametasoon. Mõlemas uuringugrupis oli uuritavaid eelnevalt ravitud keskmiselt 2 ravireaga.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan, mis publitseeriti keskmise 7,4 kuu jälgimisperioodi põhjal. Võrdlusrühmas oli progressioonivaba perioodi mediaan 7,2 kuud. Eksperimentaalses grupis jälgimisaja jooksul vastava mediaanini ei jõutud. 12. kuul olid progressioonivabad 60,7% uuritavatest eksperimentaalgrupis ja 26,9% võrdlusrühmas (vahe 33,8%; HR 0,39 (95% UV 0,28 kuni 0,53; p <0,001).

Jätku-uuringus oli uuritavaid jälgitud keskmiselt 19,4 kuud. Progressioonivaba perioodi mediaan oli daratumumabi grupis 16,7 kuud ja võrdlusrühmas 7,1 kuud; HR 0,31 (95% UV 0,24 kuni 0,39; $p < 0,0001$). Jätku-uuringu tulemused põhinevad Ameerika Hematoloogide Assotsiatsiooni 2017. a kongressi abstraktide andmetel. Jätku-uuringus hinnati ka elulemust. Jälgimisaja 19,4 kuu jooksul üldise elulemuse mediaanini ei jõutud. Daratumumabi grupis suri 59 uuritavat 251-st (23,5%) ja kontrollgrupis 75 uuritavat 247-st (30,4%). Kui analüüsiti 24 kuu üldist elumust uuritavatel, kes olid saanud eelnevalt vaid ühe ravirea, siis eksperimentaalses grupis oli elulemus oluliselt parem (82%) võrdlusrühma uuritavate elumusest (65%). Vahe 17%, HR 0,46 (95% UV 0,24 kuni 0,89). Daratumumabi grupis oli statistiliselt oluliselt parem üldine ravivastus, mis saavutati 84%-l uuritavatest. Võrdlusrühmas saavutati üldine ravivastus 63%-l uuritavatest, $p < 0,0001$.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 10% eksperimentaalses grupis ja 9% võrdlusrühmas. Olulisemad kõrvaltoimed olid vastavalt trombotsütopeenia (46% vs 33%), aneemia (15% vs 16%) ja neutropeenia (14% vs 5%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud eespool viidatud uuringu andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina bortesomiib + deksametasooni.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Esimesel kolmel aastal kuni ... eurot.

Diskussioon ja komisjoni arvamus

Võrdlusravimiks on valitud bortesomiibi kombinatsioon deksametasooniga ning komisjon palus kirjeldada, kas see on kõige kohasem alternatiiv tänases kontekstis. Dr Kaare selgitas, et vastavad uuringud on disainitud pikka aega tagasi ning bortesomiib + deksametasoon ei ole tänases kontekstis kohane võrdlusravi. Seda põhjusel, et taotleti daratumumabi lisamist II raviritta lisaks bortesomiibile, ent juba täna on meil Eestis bortesomiib kättesaadav I ravireas kõikidele patsientidele, nii siirdamise näidustusega kui ilma. Taotluse näidustus on asjakohane vaid juhtudel, kus patsient saaks I ravireas talidomiidi ning II ravireas bortesomiibi kombinatsioonis daratumumabiga.

Arvestades uut infot tekkis komisjonil küsimus, kuhu ravim tänases kontekstis paigutuks. Vaadati uuringu CASTOR alarühmi, et hinnata, milline oli ravimi efekt patsientidel, kes said bortesomiibi I reas ning daratumumabi bortesomiibiga II ja hilisemas reas. 65,5% uuringu patsientidest olid varasemalt saanud bortesomiibi, 75,7% patsientidest immunomodulaatoreid ja 48,4% nii proteasoomi inhibiitoreid kui immunomodulaatoreid. Kahe aasta elulemus oli ravirühmas 82% ja võrdlusrühmas 65%, mis on üsna suur erinevus, ent tulenevalt vähestest surmade arvust, on usaldusvahemik selle ümber lai. Kindlasti ei saa öelda, et ravim bortesomiibi kasutamise järel enam ei toimiks. Dr Kaare lisas, et väidetavalt aitab daratumumab bortesomiibi refraktaarsusest üle saada, sest tegemist on teise toimemehhanismiga ravimiga. Ta tõi näite, kus raviridade järjestus võib reaalelus kujuneda järgmiselt: I reas bortesomiib, II reas lenalidomiid ning III ravireas bortesomiib kombinatsioonis daratumumabiga. Ravimi positsioneerumine sõltub mitmetest faktoritest, mh patsientide ravivastuse kestusest jms näitajatest. Ravimi kõrvaltoimed on eksperdi selgituste kohaselt monoklonaalsete antikehade tüüpilised esimese infusiooniga seotud kõrvaltoimed, reeglina on ravi läbiviidav ambulatoorsetes tingimustes ning infusiooniaeg lühike.

Majandusliku hindamise osas on tootja teinud pakkumise, mille kohaselt on ICER/LYG väärtus ... eurot. Elukvaliteedi kohta head infot ei ole, aga tõenäoliselt jääb ICER/QALY väärtus sellest kõrgemale. Lisakulu sõltub patsientide arvust, dr Kaare lisas, et ravimi paigutumisel II-III raviritta ei oleks patsiente rohkem kui 50 aastat.

Kokkuvõtlikult leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on olemas. Hulgimüeloom on ravimatu haigus ning mingil ajahetkel progresseeruvad kõik patsiendid ja vajavad järgmist ravi. Uuringusse olid kaasatud patsiendid, kes vastavad olukorrale Eestis ehk patsiendid, kes olid I ravireas saanud bortesomiibi. 24 kuu perspektiiv hulgimüeloomi puhul on arvestatav aeg, umbes sellises tempos keskmiselt haigetel muutused toimuvad. Suremuse erinevus 19,4 kuu jooksul oli 6,9%, elulemuse mediaani ei saavutatud. Komisjoni hinnangul ei ole niivõrd oluline mediaanide erinevuse täpne teadmine, vaid suurem surmade arv uuringus võimaldaks täpsemalt hinnata raviefekti erinevust. Suhtelise riski vahemik on samuti üsna lai, elulemuskasu suurus ei ole selge, aga kasu on väga tõenäoline. Kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta on üle aktsepteeritava lävendi ja ebatäpne, ent täpsemat ei ole praeguste andmete alusel võimalik leida. Komisjoni arvamus on tingimuslikult positiivne.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta ei ületa ... eurot.

3. DARATUMUMAB + LENALIDOMIID + DEKSAMETASOON

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb daratumumabi lisamist juba olemasolevale kombinatsioonravile lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravirea.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide arvuks esimesel neljal aastal vastavalt 68-185 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Lenalidomiid + deksametasoon, pomalidomiid + deksametasoon, panobinostaat + bortesomiib + deksametasoon.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotlus põhineb III faasi kliinilisele uuringule POLLUX, kus müeloomtõve patsiendid, kes olid saanud vähemalt ühe ravirea, randomiseeriti uuringuharudesse lenalidomiid + deksametasoon ja daratumumab+ lenalidomiid + deksametasoon.

POLLUX uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan (PFS). Võrdlusrühmas oli PFS 17,5 kuud, daratumumabi grupis 25,4 kuu jälgimisaja jooksul mediaanini ei jõutud. 24 kuul olid progressioonivabad 68% uuritavatest daratumumabi grupis ja 41% kontrollgrupis (vahe 27%; HR 0,41 (95% UV 0,31 kuni 0,53; p<0,0001).

POLLUX uuring näitas, et daratumumabi lisamine lenalidomiid + deksametasooni kombinatsioonravile vähendas haiguse progressiooni või surmlõpet jälgimisaja jooksul 22,5%. Daratumumabi grupis progresseerus või suri 53 uuritavat 286-st (18,5%) ja võrdlusrühmas 116 uuritavat 283-st (41%) (HR 0,37; 95% UV 0,27 kuni 0,52; p<0,001). Daratumumabi grupis oli statistiliselt oluliselt parem ravivastus, mis saavutati 92,9% -l (95% UV 89,2 kuni 95,6) uuritavatest. Võrdlusrühmas saavutati ravivastus 76,4%-l (95% UV 71,0 kuni 81,3) uuritavatest, p <0,01.

Ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu võrdselt 12%-l daratumumabi grupis ja 12%-l võrdlusrühmas. Olulisemad kõrvaltoimed esinesid vastavalt: neutropeenia (54% vs 40%), aneemia (16% vs 21%), trombotsütopeenia (14% vs 16%) ja kopsupõletik (12% vs 9%). Mõlemas rühmas leiti sekundaarseid kasvajaid 6%-l uuritavatest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale esitanud eespool viidatud uuringu andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina lenalidomiid + deksametasooni.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

... eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles patsientide prognoositava arvu üle. Dr Kaare selgitas, et prognoosi aluseks on võetud seni lenalidomiidiga aastas ravi alustanud patsientide arv, mis on 68, ja eeldatud, et kõik hakkaksid saama kombinatsioonravi daratumumabiga. Ravikestuse mediaan uuringu kohaselt on 16,8 kuud, seega patsientide arv esimeste aastate jooksul kumuleerub, ent mingil hetkel saavutab tasakaalupunkti, mil ravile lisanduvad ja ravilt lahkuvate patsientide arv on võrdne. Ravi lõpetamise kriteeriumid puuduvad, seetõttu võib ravi kestus olla veelgi pikem.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

4. BLINATUMOMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Täiskasvanute retsidiveerunud või refraktaarse ägeda lümfoblastleukeemia ravikuur blinatumomabiga, 1 vial“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine blinatumomab kasutamist täiskasvanud Philadelphia kromosoom-negatiivsetel B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsientidel, kelle haigus on retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast esmast remissiooni või retsidiveerunud <12 kuu jooksul pärast allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist või haigus ei ole allunud tsütotoksilisele keemiaravile.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

Ägeda lümfoidse leukeemia kemoterapiakuuri (kood 306R) teenus sisaldab NOPHO-ALL 2008 raviprotokolliga järgseid raviskeeme nii standardriski, keskriski kui ka kõrgriski patsientide raviks. Lisaks võimaldatakse sobivas seisundis patsientidele ka tüvirakkude siirdamist (teenus 8101 ja 8102).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge lümfoblastne leukeemia (ALL) on pahaloomuline progressiivne vereloomekoe haigus, millele on iseloomulik ebaküpsete leukotsüütide vohamine luuüdis ja/või perifeerias ning eeltoodust tulenevad sümptomid (väsimus, veritsused ja korduvad infektsioonid). Haiguse esinemissagedus Euroopas on 1,2 kuni 1,4 juhtu 100 000 isiku kohta aastas. Haigus esineb enam lastel kui täiskasvanutel, ALL diagnoosiga laste 5 aasta elulemus on ligikaudu 80%. Täiskasvanud ALL patsientide elulemuse mediaan on retsidiveerunud või refraktaarse haiguse korral 2-6 kuud ning 3-5 aasta elulemus alla 10%. Ravi eesmärgiks on eelkõige indutseerida piisava pikkusega remissioon, mis võimaldaks viia patsiendid tüvirakkude siirdamiseni.

Taotleja prognoosi kohaselt vajab ravi 1 täiskasvanud patsient aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Eestis on ägeda lümfoblastse leukeemiaga patsientidele kättesaadav teenus 306R, mis sisaldab kuure standardriskiga (4 kuuri), keskriskiga (5 kuuri) ja kõrgriskiga (6 kuuri) patsientidele. Lisaks võimaldatakse sobivas seisundis patsientidele ka tüvirakkude siirdamist.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi kliinilises uuringus TOWER randomiseeriti 405 täiskasvanud, eelnevalt intensiivselt ravitud B-eellasrakulise lümfoblastleukeemiaga patsienti, saama blinatumomabi või standard keemiaravi. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus.

Blinatumomabi grupis saavutatud elulemuse mediaan oli 7,7 kuud ja keemiaravi grupis 4,0 kuud (surma HR 0,71; 95% UV 0,55 kuni 0,93; $p=0,01$). Täieliku (34% vs 16%, $p<0,001$) ja osalise (44% vs 25%, $p<0,001$) remissiooni saavutas 12 nädala jooksul statistiliselt oluliselt enam patsiente blinatumomabi grupis kui keemiaravi grupis.

Kõige sagedasemad kõrvaltoimed blinatumomabi manustamise ajal on infusioonireaktsioonid (67,2%), infektsioonid (63,0%), palavik (59,8%), peavalu (34,4%), febriline neutropeenia (28%), perifeerne turse (25,9%), iiveldus (24,3%), hüpokaleemia (23,8%), kõhukinnisus (20,6%), aneemia (20,1%). Kolmanda ja raskema astme kõrvaltoimeid esines blinatumomabi grupis 87% ja kemoterapia grupis 92% patsientidest, surmavaid kõrvaltoimeid vastavalt 19% ja 17,4%, ravi katkestamise põhjustanud kõrvaltoimeid vastavalt 12,4% ja 8,3%. 24% kummastki grupist teostati vereloome tüvirakkude siirdamine, millest omakorda 25% patsientidest mõlemas grupis suri.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Arvestades II faasi kliinilise uuringu andmeid võidetud elukuude ja ravi kestuse kohta ning ravimi maksumust, leidis haigekassa ühe lisaeluaasta maksumuse, ICER/LYG 340 784,87 eurot.

Võttes aluseks Šotimaa ekspertide tuvastatud kvaliteetsete eluaastate koguse ning ravimi maksumuse arvutas haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuse, ICER/QALY 70 996,84 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu patsiendi kohta aastas, sõltuvalt teostatud ravikuuride arvust, on kuni 263 905,9 eurot.

Diskussioon

Esmalt selgitas ekspert, et äge lümfoblastne leukeemia on põhiliselt laste haigus, taotletaval ravimil laste näidustust ei ole. Rääkides ALL haigestumusest, on tegemist nn kahe sakiga haigusega, mil üks on lapseas ning teine üle 70 aastastel, mil tõuseb haigestumuse risk. Keskeas on tõenäosus haigestuda madal. Täiskasvanud patsiendid kuni vanuseni ca 55 aastat taluvad reeglina agressiivset keemiaravi ja on potentsiaalsed allogeense siirdamise kandidaadid. Üle 70 aastastel patsientidel ei saa tulenevalt üldseisundist rääkida agressiivsest keemiaravist ning veel vähem siirdamisest. Seega tegemist on ravimiga patsientidele vanuses 20 kuni 55 aastat ning on kaks sihtgruppi, need kes on retsidiveerunud või primaarselt refraktaarsed, eesmärk on viia patsient remissiooni, et võimalusel jätkata allogeense siirdamisega.

Arutleti ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Uuringu kohaselt on blinatumomabi ravigrupis saavutanud ravivastuse (osaline või täielik) kokku 78% patsientidest, kes on potentsiaalselt siirdamisele minevad ehk ligi 2 korda rohkem kui võrdlusgrupis (41%). Dr Kaare selgitas, et siirdamise resultaat on seda parem, mida vähem on haigust enne siirdamist. Miks ei realiseeru kahekordselt erinev ravivastuse tulemus siirdamiste arvus, ei ole selge, võimalik, et rolli mängivad teised faktorid, nt sobiva doonori olemasolu. Ka mujal maailmas tundub olevat siirdamisele jõudmise hulk 25% ümber (sh SMC). Kõrvaltoimed on ravimi spetsiifilised, nn tsütokiinitorm, mil suur hulk kasvajakasvaja hävib korraga, vabanevad tsütokiinid ning tekitavad infusiooniga seotud reaktsiooni. Eesti tingimustes ehk eesmärgiga viia patsiendid siirdamiseni, tehtaks 2 ravikuuri, mitte rohkem (kui efekti saadakse, siis siirdatakse, kui ei, siis raviga ei jätkata). See tähendaks kulu ühe patsiendi kohta ca 100 00 eurot.

Arutati, kas on võimalusi riskijagamiseks tootjaga ning kas on enne ravi alustamist võimalik hinnata/tagada doonori olemasolu. Sarnast riskijagamist on varem praktiseeritud, ent see paari aasta möödudes lõpetati. Lihtsustatult on tegemist olukorraga, kus EHK tasub nende patsientide ravi, kes

jõuavad siirdamisele ning tootja tasub patsientide eest, kes siirdamiseni ei jõua. Komisjoni liikmed jäid doonori eeltingimuseks seadmisele eriarvamusele, siirdamine sõltub väga paljudest faktoritest ning ei ole õige siduda siirdamisele pääsemist või mitte pääsemist tootjaga. Küll aga võiks kaaluda riskijagamist ravivastuse kaudu, teisisõnu võtaks EHK üle nende patsientide ravikulud, kes saavutavad ravivastuse ning on seega potentsiaalsed siirdamise kandidaadid. Lisaks pakuti välja 25% hinnalanguse küsimist tuginedes ravivastuse saavutanute osakaalule.

Kokkuvõttes on vajadus olemas, äge harv haigus, suure letaalsusega. Efektiivsuse osas on näidatud, et ravivastus on parem kui võrdlusravigil, ent ei ole selget tõestust, kas see realiseerub paremas elulemuses. Uuringu kohaselt peaks jõudma 2/3 patsientidest siirdamiseni, aga reaalne efektiivsus nende andmete põhjal välja ei tule. Võimalik, et uuringu kontekstis ei takistanud siirdamist mitte ravimi toime puudumine, vaid probleem oli doonori leidmises, haiguse akuutseks muutumises, vms. Alternatiivne keemiaravi on pigem ebaefektiivne.

Komisjon hääletas – 3 negatiivset häält ehk ei soovita ravimi soodustamist tulenevalt ebaselgest kliinilisest kasust. 4 positiivset häält tingimusel, et saavutatakse kulutõhusus suurusjärgus 40 000 eur/QALY SMC hinnangu alusel ning selle saavutamiseks võib kaaluda ka riskijagamise lahendusi tootjaga.

Komisjoni arvamus (lihthäälte enamus)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ei ületa 40 000 eur/QALY.

5. OBINUTUZUMAB

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

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuuri (kood 321R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 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 monoterapiat 2. ja enama rea ravina;
- 5) bendamustiini monoterapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- 6) R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kroonilise lümfoidse leukeemia (edaspidi KLL) levimus läänemaalmas on 4,2 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas ja tõuseb üle 80 aastaste hulgas 30 juhuni 100 000 elaniku kohta. Eestis diagnoositakse keskmiselt 70 juhtu aastas, vanuse mediaan diagnoosimise hetkel on 72 aastat. Enam kui 80% patsientidest on üle 60 aasta vanad, vaid 10% on nooremad kui 55 aastat. KLL patsientidest kuni 30% ei vaja kunagi ravi, neil ei ole KLLi sümptomeid. KLL on ravimatu haigus, v.a. allogeense vereloome

tüvirakkude siirdamise korral, mida teostatakse eeskätt noortele, oluliste kaasuvate haigusteta ning halva prognoosita haigetele. Taotleja prognoosib patsientide arvuks 15 patsienti aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Teenuse 321R raames saab juba kasutada CD20 antikeha, rituksimabi, ofatumumabi või obinutuzumabi kombinatsioonis kloorambutsiiliga, kuid teenuse kaalutud hind ei kata 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. Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud progressioonivaba perioodi mediaan.

Progressioonivaba perioodi mediaan oli esimese staadiumi järgselt kloorambutsiili monoterapia grupis 11,1 kuud, obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 16,3 kuud. Uuringu teises staadiumis randomiseeriti veel 193 patsienti saama obinutuzumabi koos kloorambutsiiliga või rituksimabi kloorambutsiiliga. Progressioonivaba perioodi mediaan oli teise staadiumi järgselt obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis 26,7 kuud ning rituksimab+ kloorambutsiil grupis 15,2 kuud. Hilisemate (2015 mai seisuga) 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.

Raskusastmega 3 ja raskemaid kõrvaltoimeid esines obinutuzumabi + kloorambutsiili grupis rohkem kui rituksimab+ kloorambutsiil grupis: 70% vs 55% patsientidest, sh infusiooniga seotud reaktsioonid 20% vs 4%, trombotsütoopenia 10% vs 3%, neutropeenia 33% vs 28%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Puuduvad uuringud, mis võrdleksid omavahel obinutuzumabi ja ofatumumabi. Kummagi toimeainega eraldi läbi viidud uuringute põhjal on progressioonivaba perioodi mediaan obinutuzumabiga 28,7 kuud ning ofatumumabiga 22,4 kuud, elulemuse paranemise erinevuse kohta ravimite osas andmeid ei ole.

Lähtuvalt eelnevast teostas haigekassa kaudse võrdluse (arvesse ei võetud kulusid kloorambutsiilile), saades ICER/PFSYG väärtuseks ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu kuni ... eurot.

Diskussioon

Dr Kaare selgitas, et krooniline lümfoidne leukeemia on väga heterogeenne haigus, 30% patsientidest ei vaja kunagi ravi. Tegemist on aeglase kuluga haigusega, mille puhul diagnoos ei võrdu kohese ravi alustamise vajadusega. Haigestumise mediaan on 72 aastat, paljudel juhtudel võibki piisata vaid ühest ravikuurist. Taotletav ravim võimaldab pikendada haigusvaba perioodi ehk lükata edasi progressiooni ja vajadust järgmise ravimi järele. Võrreldes rituksimabiga on tegemist järgmise põlvkonna monoklonaalse antikehaga.

Rääkides ravimi efektiivsusest ja alternatiividest, on hetkel KLLi patsientidele I ravireas 3 valikuvõimalust, sõltuvalt sellest kas patsient on heas üldseisundis, halvas üldseisundis või nende kahe vahel. Eksperdi sõnul oleks obinutuzumab näidustatud eelkõige halvemas seisundis, reeglina vanematele patsientidele. Juhul kui ravivastus oleks pikk ja kestav (36 kuud või enam), kasutataks sama kombinatsiooni uuesti. Kui ravivastus on lühike, siis vaadataks alternatiivseid võimalusi, nt bendamustiini kombinatsioon või doosi redutseerides fludarabiin tsüklofosfamiidiga. Komisjoni

hinnangul saab uuringutest teha järeldusi vaid võrdluses rituksimabiga, mille korral on tõendatud obinutuzumabi paremus. Samas põhjustas ravim märkimisväärselt enam kõrvaltoimeid, mis dr Kaare selgituste kohaselt on reeglina esimese infusiooniga seotud kõrvaltoimed ja tulenevad üheaegselt suure hulga rakkude hukkumisest. Nimetatud kolme ravimit hematoloogi sõnul omavahel järjekorda sättida ei ole praktiline, sest tuleb lähtuda iga patsiendi vajadustest ning sellest, millised ravimkombinatsioonid kättesaadavad on (nt ofatumumabil puudub kombinatsioon bendamustiiniga).

Müügiloahoidja on viidanud NICE hinnangule, kus leiti rituksimab olevat samaväärne ofatumumabiga ning on sellele tuginedes võrrelnud obinutuzumabi rituksimabiga. Küll aga puuduvad samaväärsust tõestavad võrdlusuuringud, seetõttu ei ole niivõrd kaudne võrdlus komisjoni hinnangul usaldusväärne. Kulutõhususe näitaja progressioonivabalt elatud eluaastate kohta, mis tootja viimase pakkumisega on ... eurot, ei kajasta ühtki usaldusväärset näitajat, sest ei ole teada, kuidas on haiguse progressioon ja elulemus seotud. On teada, et haiguse progresseerumisega ei kaasne koheselt surm. Tekkiv lisakulu 15 patsiendi korral on ... eurot.

Kokkuvõttes leiti, et vajadus ravimi järele on mõõdukas, aktsepteeritavad alternatiivid on kättesaadavad. Haigestumise mediaan on 72 aastat, seega tõenäoliselt ravim elulemust oluliselt ei pikenda, samas esineb 70% patsientidest kõrvaltoimeid (rituksimabiga võrreldes). Kulutõhusus ei ole teada ning lisakulu ei ole põhjendatud. Komisjoni soovitus on taotlust pakutud hinnaga mitte rahuldada, ent kuluminimeerimise korral võimaldab teenuse nimetus ravimit kasutada.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, lisada ravim tervishoiuteenuste loetellu kuluminimeerimise alusel.

6. SEENINFEKTSIOON

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 338R „Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini või vorikonasooliga, ühe päeva raviannus“ raames kasutatavate ravivalikute laiendamist preparaadiga isavukonasool. Isavukonasool on näidustatud invasiivse aspergilloosi raviks ja mukormükoosi raviks patsientidele, kellele amfoteritsiin B ei sobi.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Ravimiteenusena on patsientidele hetkel kättesaadav teenus 338R (Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiiriline ravi ehinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini või vorikonasooliga, ühe päeva raviannus), mille kaudu on patsientidele hüvitatud vorikonasool, liposomaalne amfoteritsiin ja anidulafungiin. Vorikonasooli suukaudsed ravimvormid on kättesaadavad 100% sooudsmääraga soodusravimite loetelu kaudu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul eksisteerib vajadus uute tõhusate ja paremini talutavate ravivõimaluste kasutuselevõtuks harvaesinevate eluohtlike infektsioonide - invasiivse aspergilloosi (edaspidi IA, RHK-10 järgi B44) ja mukormükoosi (edaspidi MM, RHK-10 järgi B46) - raviks Eestis. Seenevastaste ravimite kasutamist piiravad mitmed tõsised kõrvaltoimed, mis võivad endaga kaasa tuua ravi katkestamise vajaduse. Tihti on seenevastase preparaadi kasutamist piiravaks faktoriks asjaolu, et raskes seisundis patsiendid juba tarvitavad erinevaid ravimeid, mis omavad ebasoovitavaid koostoimeid soovitud raviga või on raskes seisundis patsiendil väljakujunenud neerupuudulikkus, mis omakorda kitsendab ravivalikut. Seetõttu on oluline erinevate ravivõimaluste olemasolu konkreetse patsiendi seisundist ning kaasuvast ravist lähtuvalt. Isavukonasooli näol on tegemist elupäästva raviga, mille kättesaadavaks

tegemine looks uue võimaluse MM raviks ning täiendava võimaluse IA raviks patsientidele, kellele ei sobi ravi praegu raviteenusel sisalduvate ravimitega.

Taotleja prognoosib, et IA ravi esmavalikuna kasutatakse edasi vorikonasooli, kuid pooltel juhtudel oleks vaja ravi talutavuse eesmärgil kasutada isavukonasooli ehk ravi vajavate patsientide arv oleks 4-5 aastast. Arvestades edasistel aastatel kasvu 10%, oleks neljandal aastal ravil 10 patsienti. Arvestused on tehtud seniste piiratud kogemuste põhjal, eeldades, et IA ravikuuri esimesel kolmel päeval kasutatakse i/v ravimvormi, misjärel viiakse patsient üle p/o ravile, mida ta saab 28 päeva. MM näidustusel prognoositakse 1 patsient aastaks ning taotleja eeldab, et ravi esimesel viiel päeval kasutatakse i/v ravimvormi, misjärel viiakse patsient üle p/o ravile, mida ta saab 55 päeva.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Seni on IA standardravim olnud vorikonasool, võrreldes isavukonasooliga on toksilisuse profiil sarnane, kuid osad kõrval- ja koostoimed on vorikonasoolil rohkem. Alternatiivina kasutatakse liposomaalset amfoteritsiin B-d, teatud juhtudel veel itrakonasooli, posakonasooli ja ehhinokandiini ning vajalik võib olla nakatunud kolde kirurgiline reseksioon.

MM ravi nõuab kohest seenevastast medikamentooset ravi, agressiivset kirurgilist sekkumist ja põhjuseks oleva(te) riskifaktori(te) korrigeerimist. *Mucorales spp* on oma olemuselt resistentsed kõigi enamkasutatavate seenevastaste ainete suhtes. Esmavaliku ravi on amfoteritsiin B (eelistatavalt liposomaalne vorm, et vähendada nefrotoksilisust, saadaval vaid intravenoossena), teised võimalused on posakonasool või amfoteritsiin B deoksükolaat.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Isavukonasooli ohtust ja efektiivsust IA patsientide ravis hinnati topeltpimedas III faasi kliinilises uuringus SECURE, võrdlusravimiks vorikonasool. Kaasati 516 patsienti (*intention to treat*, ITT, ravikavatsuslik populatsioon), kel esines tüve *Aspergillus* või muu filamentoosse seene põhjustatud invasiivne seenhaigus. Populatsiooni mTT (tõendatud või kahtlustatava IA diagnoosiga patsiendid; 123 patsienti isavukonasooli rühmas ja 108 patsienti vorikonasooli rühmas) üldist ravivastust ravi lõppedes hindas pimemetoodil sõltumatu andmete ülevaatuskomitee. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli mittehalmvus (*non-inferiority*) suuremuse osas päeval 42 patsientide seas, kes said vähemalt ühe annuse uuringuravimit (ravikavatsuslik valim).

42. päeval oli üldine suuremuse ravikavatsuslikus valimis isavukonasooli puhul 18,7% ja vorikonasooli puhul 22,2% (korrigeeritud ravierinevus -2,7%; 95% UV -12,9 kuni 7,5). Teisene tulemusnäitaja, ravivastus, oli isavukonasooli puhul 35% ja vorikonasooli puhul 39% (korrigeeritud ravierinevus 4,0; 95% UV -7,9 kuni 15,9). 96% patsientidest isavukonasooli ja 98% patsientidest vorikonasooli rühmast esinesid ravist tingitud kõrvaltoimed ($p=0,122$). Kõige sagedasemad olid seedetrakti häired (68% vs 69%) ning infektsioonid ja infestatsioonid (59% vs 61%). Organsüsteemides esinenud ravist tingitud kõrvaltoimetega patsientide osakaalud olid üldiselt sarnased. Isavukonasooliga ravitud patsientidel oli madalam esinemissagedus maksa ja sapiteede häirete (9% vs 16%, $p = 0,016$), silma kahjustuste (15% vs 27%, $p = 0,002$) ja naha või nahaaluskoe kahjustuste osas (33% vs 42%, $p = 0,037$). Võrdlusuuringud teiste seenevastaste ravimitega puuduvad.

Kliinilised andmed isavukonasooli kasutamise kohta MM ravis on piiratud. Saadaval on andmed ühest võrdlusrühmata prospektiivsest kliinilisest uuringust VITAL, mille käigus said 37 tõestatud või tõenäolise MM patsienti isavukonasooli põhivastuse või muude seenevastaste ravimite (peamiselt amfoteritsiin B) sobimatuse tõttu. Sõltumatu andmete ülevaatuskomitee poolt määratletud suuremuse patsientide üldpopulatsioonis 42. päeval oli 38%, 84. päeval 43%. VITAL uuringu ülevaatuskomitee hinnangul oli üldine ravilõpu edukusmäär 31%. Patsientidel, kes ei allunud või ei talunud eelnevat seenevastast ravi, oli suuremuse mõlemal ajahetkel 44% ning ravivastuse määr 31%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Otsese võrdlusuuringu andmetel on IA ravis isavukonasool ja vorikonasool võrreldava efektiivsusega ning sarnase hospitaliseerimise kestuse ja sagedusega, MM näidustusel on kaudsel võrdlusel isavukonasooli efektiivsus sarnane posakonasooli tulemustega teistes uuringutes, haigekassa teostas kuluminimeerimise analüüsi. IA näidustusel kaasneb isavukonasooliga võrreldes vorikonasooliga ... euro suurune lisakulu patsiendi kohta.

MM näidustusel kaasneb isavukonasooliga võrreldes posakonasooliga ... euro suurune lisakulu patsiendi kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

5 patsiendi ravi (5 AI ja 1 MM patsient) kokku toob lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele ... eurot aastas.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse üle. Ekspert selgitas, et taotletav ravim laiendaks patsientide valikuvõimalusi ning oleks üheks alternatiivseks ravivõimaluseks tänaste ravimite kõrval. Efektiivsusest ja ohutusest on uuringu andmetel samaväärne kui vorikonasool ning arstide eelistuse kohaselt kehtiks isavukonasoolile sarnane põhimõte - intravenoosne ravimvorm, millega ravi alustatakse, oleks kättesaadav tervishoiuteenuste loetelu kaudu ning ravi jätkamiseks vajaminev suukaudne ravimvorm apteegist soodusretsepti alusel. Lisaks selgitas dr Kaare, et rääkides invasiivsest seeninfektsioonist, siis peame silmas tõenäolist või võimalikku invasiivset seeninfektsiooni, kuna valdavatel juhtudel kasutatakse ravimit olukordades, kus ravi on empiiriline, sest puudub mikrobioloogiline diagnostika. Ajaks, mil saame mikrobioloogilise diagnostika tulemuse, on reeglina ravi alustada hilja, seega alustatakse empiirilist ravi patsiendi sümptomite alusel.

Meditiinilise eksperdi kirjalikus hinnangus on välja toodud, et erinevalt vorikonasoolist ei vaja isavukonasool seerumi taseme monitoorimist. Komisjoni hinnangul ei pruugi see olla eelis, sest seerumi taseme monitoorimisega saame adekvaatselt hinnata ravimi mõju. Ekspert tõi näitena patsiendi, kellel väga hea neerufunktsiooni korral võib olla tavadoosis vorikonasooliga plasmakontsentratsioon madal, mis tähendab, et ravim ka toimet ei avalda.

Kokkuvõttes leiti, et head alternatiivid on täna olemas ja kättesaadavad, ravim on efektiivsusest ja ohutusest samaväärne olemasolevatega ning lisakulu ravikindlustuseelarvele ei ole põhjendatud. Komisjon soovib lisada intravenoosse ravimvormi tervishoiuteenuste loetellu kuluminimeerimise alusel, muutes vastavalt olemasoleva teenuse nime. Müügiloahoidja on esitanud soodusravimi taotluse suukaudsele ravimvormile ning komisjon toetab ravimi lisamist Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu juhul, kui see ei ületa vorikonasooli maksumust.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel lisada ravimi intravenoosne vorm tervishoiuteenuste loetellu kuluminimeerimise alusel ning suukaudne ravimvorm soodusravimite loetellu tingimusel, et isavukonasooli ühe ravipäeva maksumus ei ületa vorikonasooli ühe ravipäeva maksumust.

7. BEETADINUTUKSIMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Kõrgriski neuroblastoomi immuunravi beetadinutuksimabi, isotretinoiini ja interleukiin-2-ga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletava teenuse eesmärk on kõrgriski neuroblastoomi siirdamisjärgse retsidiivi tõenäosuse vähendamine ja sellega üldise elulemuse pikendamine.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Kõrgriski neuroblastoomi ravi sisaldab induktsioon-keemiaravi, millele järgneb primaarse kasvaja kirurgiline eemaldamine ja seejärel müeloablatiivne keemiaravi koos autoloogsete vereloome tüvirakkude siirdamisega. Järgneb säilitusravi, milleks kasutatakse kirjanduse andmetel nii isotretinoiini kui ka immuunravi. Toimeaine isotretinoiin kuulub haigekassa ravimite loetellu ning see on taotletava teenuse näidustusel kättesaadav 50% soodusmääraga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Neuroblastoom on neuroendokriinne kasvaja, mida iseloomustab ilmnemine noores eas: 90% kasvajatest tekib alla 10-aastastel lastel ja vanuse mediaan diagnoosimisel on 18 kuud. Neuroblastoom on väga heterogeenne haigus, 50% juhtudest on tegemist kõrge riskiga ning kaugelearenenud haigusjuhtudega, mille pikaajaline elulemus on äärmiselt halb, neuroblastoom moodustab 13% kõikidest kasvajaga seotud surmajuhtudest vanuserühmas alla 15 eluaastat.

Taotleja prognoosi kohaselt vajab Eestis ravi 1 patsient aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Isotretinoiin.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Euroopa Raviameti hindamisaruande järgi on beetadinutuksimabil sama aminohapete järjestus kui dinutuksimabil, nimetatud toimeaineid toodetakse erinevates rakuliinides erineva tootmisprotsessi järgi, kuid toimeained ei erine märkimisväärselt ohutuse ega efektiivsuse poolest, seetõttu ei pea Euroopa Raviamet beetadinutuksimabi uueks toimeaineks ja taotleja hinnangul on dinutuksimabi kasutamisel saadud tulemused üheselt üle kantavad beetadinutuksimabile.

III faasi randomiseeritud uuringusse kaasati 226 kõrgriski neuroblastoomiga patsienti, kellel oli vähemalt osaline ravivastus peale induktsioonravi, kellel oli teostatud autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine ja radioteraapia. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama standardravi (6 ravikuuri isotretinoiiniga) või immuunravi (6 ravikuuri isotretinoiiniga ja samaaegselt 5 kuuri dinutuksimabiga koos granulotsüütide ja makrofaagide kolooniat stimuleeriva faktori ja interleukiin-2-ga). Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sündmusvaba elulemus, peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli elulemus.

3-aastase jälgimisperioodi jooksul oli sündmusvaba elulemuse määr standardravi grupis 48,1% (95% UV 38,4 kuni 57,8) ja immuunravi grupis 62,9% (54,0 kuni 71,9), sündmusvaba elulemuse määra erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,1016$). Elulemuse määr sama jälgimisperioodi jooksul oli standardravi grupis 67,4% (95% UV 58,3 kuni 76,5) ja immuunravi grupis 78,8% (95% UV 71,2 kuni 86,4), ka elulemuse määra erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,0634$).

Ravimitootja esitas NICE'ile kohandatud kaudse võrdluse, kasutades andmeid isotretinoiini efektiivsuse kohta uuringust ANBL0032¹ ja beetadinutuksimabi kohta uuringu APN311-302² mõlemast harust. Võrdluse tulemused näitasid, et beetadinutuksimab parandas võrreldes isotretinoiiniga nii üldist kui ka sündmusvaba elulemust, 5,8-aastase jälgimisperioodi sündmusvaba elulemuse HR 0,68 (95% UV 0,62 kuni 0,80) ja üldise elulemuse HR 0,63 (95% UV 0,54 kuni 0,86). HR väärtused on leitud eeldusel, et andmed järgivad eksponentsiaalset jaotust, mis ei ole NICE'i hinnangul tõenäoline. Samuti märgiti, et analüüsis pole arvesse võetud eelnevat konsolideerivat ravi, mis oli kahes uuringus erinev ning võib tulemusi kallutada. Kaudse võrdluse järgi on 3 aasta elulemus eelneva raviga täieliku ravivastuse saanud

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20879881>

² http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003918/WC500227724.pdf

patsientide rühmas, kes said beetadinuksamabi kombinatsioonis isotretinoiiniga, 71%, isotretinoiini korral on elulemus 3-aastase jälgimisperioodi jooksul uuringu ANBL0032 andmetel olnud 67%.

Taotletav ravi põhjustab mitmeid kõrvaltoimeid, millest kõige sagedasemad on pürektsia, valu, ülitundlikkus, oksendamise, kõhulahtisus, kapillaarlekke sündroom ja hüpotensioon.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassa viis taotletava teenuse kohta läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi kõrgriski neuroblastoomiga patsientide populatsioonis võrreldes isotretinoiiniga. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv ($\Delta QALY=2,70$) taotletava teenuse korral pärineb NICE'i vaheraporti materjalidest. Teenuse kulutõhusus jääb sõltuvalt manustamisest koos või ilma IL-2-ta vahemikku ...kuni ... eurot/QALY, sõltuvalt lapse vanusest ja kehapindalast, NICE on kasutanud kulude hindamiseks 3 aastase lapse kehapindala $0,63 \text{ m}^2$, 5 aastase lapse kehapindala on umbes $0,78 \text{ m}^2$.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

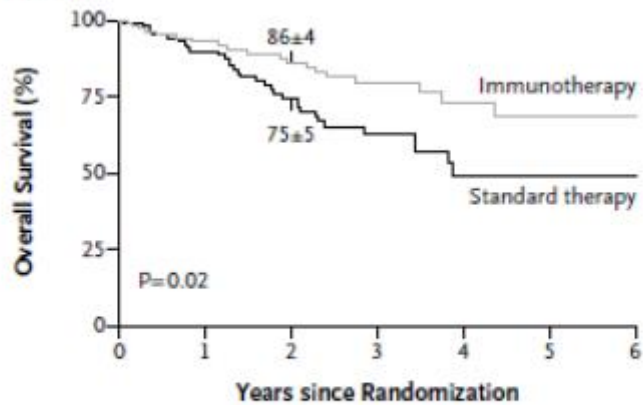
Ühe patsiendi aastane lisakulu ravikindlustuse eelarvele on kuni ... eurot. Lisakulu võib oluliselt suureneeda, kui ravi vajavad suurema kehapindalaga ja/või vanemad patsiendid.

Diskussioon

Dr Kaare selgitas, et esmalt on teenust taotletud kahel näidustusel, esiteks kõrgriskiga neuroblastoomi raviks 12-kuustel ja vanematel patsientidel, kes on varem saanud induktsioon-keemiaravi, millega on saavutatud vähemalt osaline ravivastus, ning kes on seejärel saanud müeloablatiivset ravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega; teiseks taastekkinud või refraktaarne neuroblastoom koos residuaalse haigusega või ilma. Enne taastekkinud neuroblastoomi ravimist peab iga aktiivselt progresseerunud haigus olema stabiliseeritud muude sobivate ravimeetodite abil. Ekspert lisas, et kehtib ainult säilitusravi näidustus, teisel näidustusel Eestis patsiente ei ole ning kordusravi selle ravimiga ei ole näidustatud. Kui patsient on saanud säilitusravi ning tekib retsidiiv, siis retsidiivi raviks dinuksamabi enam ei kasutata. Rääkides neuroblastoomist, on tegemist närvisüsteemi kasvajaga, mis lastel on sageduselt ajukasvajate ja lümfoblastleukeemia järel esiotsas. Harvikaigus, väga heterogeenne, sõltudes vanusest ning riskigrupist, kuhu laps kuulub. Eestis on ilma immuunravita ravitud patsiendid kõik surnud haiguse progressiooni tõttu. 2 patsienti on saanud immuunravi, ent see on juhtunud üsna hiljuti ning on veel vara järeldusi teha, lühike aeg ning väike kogemus. Ekspert juhtis tähelepanu, et Laste Vähi ja Leukeemia Grupi neuroblastoomi huvigrupp (*Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Neuroblastoma Special Interest Group (SIP)*) on SIOPEN kõrgriski neuroblastoomi uuringu lõppemisel koostanud deklaratsiooni, mille järgi peetakse isotretinoiini ja immuunravi kombinatsiooni standardraviks kõrgriski neuroblastoomiga patsientidel müeloablatiivse ravi järel. Ravi soovitatakse läbi viia SIOPEN HR-NBL-1 protokoll järgi ilma IL-2 lisamiseta. Dr Kaare sõnul lisatakse interleukiin-2 raviskeemi dinuksamabi toime potentseerimiseks.

Hinnati ravimi efektiivsusnäitajaid ja ohutust. 3-aastase jälgimisperioodi jooksul oli elulemuse määr standardravi grupis 67,4% (95% UV 58,3 kuni 76,5) ja immuunravi grupis 78,8% (95% UV 71,2 kuni 86,4), erinevus ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,0634$). Sellest paistab võimalik 3 aastase elulemuse erinevus 11,4%, mille ümber on lai usaldusvahemik. Dr Kaare lisas, et uuringu elulemuskõveral on näha, et neljandast aastast tekib platoo, mis jääb kestma, selgitades, et kui retsidiiv tekib, siis suure tõenäosusega tekib see 3 aasta jooksul:

B Overall Survival



No. at Risk

Immunotherapy	113	77	59	37	20	10	3
Standard therapy	113	79	51	26	12	9	1

Uuring ANBL0032. 2 aasta üldine elulemus immuunravi vs standardravi grupis.

Ravimil on kasvaja spetsiifilised kõrvaltoimed, antigeen on ekspresseeritud närvilõpmetel, millele antikeha toimib ning see põhjustab neuropaatilist valu. Raviks on valuvaigistav ravi, eksperdi sõnul see ei põhjusta jäädavat kahju. Peamine probleem on sensoorne neuropaatia ning ei kaasne motoorsete funktsioonide langust (nt lihasnõrkusega voodisse jäämine).

Kokkuvõttes: 1) ravimi toime täpne suurus ei ole selge, ent tõenäoline elulemuskasu kolme aasta on ca 10%, 2) on tegemist pediatrilise harvikaiguse ja orbravimiga, 3) hea alternatiiv puudub ja ravim on standardravina aktsepteeritud rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhises, 4) oluliselt täpsemate andmete saamine ravi elulemuskasu osas ei ole tõenäoline. Vajadus on väga suur, tegemist on väga halva prognoosiga harva esineva lastehaigusega, ravitavate hulk on väga väike ja eelarvemõju on prognoositav.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija