

## EESTI HAIGEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS

<b>1. Taotluse algataja</b>	
Organisatsiooni või ühenduse nimi	<i>Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts</i>
Postiaadress	<i>Puusepa 2, 51014 Tartu</i>
Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel. 5189319, faks 73186519</i>
E-posti aadress	<i>Pille.Taba@kliinikum.ee</i>
Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>Pille Taba</i>

<b>2. Teenuse nimetus, kood ja kohaldamise tingimus(ed)</b>	
2.1. Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi Sclerosis multiplex'i korral, 4-nädalane kuur
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loetelus ( <i>edaspidi</i> loetelu) olemasoleva teenuse korral	346R
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Sclerosis multiplex`i</i> ravi alemtuzumabiga
2.4. Ettepaneku eesmärk	<p>Uue tervishoiuteenuse (<i>edaspidi</i> teenuse) lisamine loetellu<sup>1</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmine<sup>2</sup></p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmine<sup>3</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmine<sup>4</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust<sup>5</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmine<sup>6</sup></p> <p><input type="checkbox"/> Muu (selgitada)</p> <p>Teenuse kohaldamise põhjuseks on rahastamise mõttes olulised manustamisekeemide erinevused 346R koodis seni sisalduvate teenuse ja taotluse objektiks oleva ravimi vahel.</p>

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1- 3 ning 10.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-3 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-3, 7, 11 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

2.5. Peatükk loetelus, kus teenus peaks sisalduma

- Üldarstiabi
- Ambulatoorne eriarstiabi
- Meditsiiniseadmed ja ravimid
- Statsionaarne eriarstiabi
- Uuringud ja protseduurid
- Operatsioonid
- Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid
- Veretooted ja protseduurid veretoodetega
- Hambaravi
- Kompleksteenused
- Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

### 3. Tõendus põhisis ja näidustused

3.1. teenuse osutamise meditsiinilised näidustused ja vajadus teenuse osutamiseks;

Teenuse osutamise meditsiiniliseks näidustuseks on ägenemiste ja remissioonidega kulgeva Sclerosis multiplexi (SM) ravi (ingl relapsing remitting multiple sclerosis, RRMS) täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt tõestatud aktiivne haigus.

3.2. teenuse tõendus põhisis avaldatud kliiniliste uuringute alusel taotletud näidustuste lõikes;

Taotletava teenuse lisamine SMi ravi teenuskoodile põhineb 3 randomiseeritud, aktiivse võrdlusravimiga, hindajale pimemeetodil ägenemiste ja remissioonidega SM-iga patsientidel läbiviidud kliinilisel uuringul, mis olid aluseks ravimi SMi näidustusel registreerimiseks:

1. CARE-MS I: III faasi uuring, milles võrreldi alemtuzumabi ja interferooni  $\beta$  1a ( IFNB-1a) efektiivsust eelnevalt ravimata aktiivse SM-ga patsientidel. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 2012. 380(9856): 1819-1828<sup>1</sup>.
2. CARE-MS II: III faasi uuring, milles võrreldi alemtuzumabi ja IFNB-1ga efektiivsust eelneva ravi suhtes ebapiisava ravivastusega (vähemalt 1 ägenemine pärast vähemalt 6-kuulist ravi IFNB-1ga või glatirameeratsetaadiga) ägenemiste ja remissioonidega SM ravis. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 2012. 380(9856): 1829-1839<sup>2</sup>.
3. CAMMS223: II faasi uuring, mis hindas alemtuzumabi ohutust ja efektiivsust RRMS-iga patsientidel 5 aasta jooksul. Coles AJ, Fox E, Vladoic A, Gazda SK, Brinar V, et al. (2012a) Alemtuzumab more effective than interferon (beta)-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. Neurology. 78(14): 1069-1078<sup>3</sup>.
4. CADTH: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health pooli ägenemiste ja remissioonidega SMi ravijuhendi koostamiseks teostatud analüüsil „Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis“. Oktoober 2013. Volume 1, Issue 2B<sup>4</sup>.  
Kuigi ravijuhendis „Recommendations for Drug Therapies for RRMS“ Therapeutic Review. October 2013, Volume 1, Issue 2C on kajastatud vaid selleks ajaks Kanadas registreeritud ravimeid, ja võrdluse analüüsis arvestatud ka uuemate ravimitega, mille uuringud olid selleks ajaks juba avaldatud (s.h. alemtuzumab). Kuna otsesed võrdlusuuringud on alemtuzumabil olemas vaid Rebif'iga, kasutame antud erapooletu ja hea kvaliteediga NMA (network meta-analüüsi) tulemusi alemtuzumabi võrdlemisel teiste alternatiivsete ravimitega nii kliiniliselt kui kuluefektiivsuse analüüsi koostamisel.

Originaalartiklid on lisatud taotlusele elektroonselt.

<i>Jrk nr.</i>	<i>Uuringu autori(te) nimed</i>	<i>Uuringu kvaliteet<sup>7</sup></i>	<i>Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiseloostus</i>	<i>Uuritava teenuse kirjeldus</i>	<i>Esmane tulemus, mida hinnati</i>	<i>Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati</i>	<i>Alternatiiv(id) millega võrreldi</i>	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>	
1	J.A.Cohen, A.J.Coles et al	B	581 patsienti. Eelnevalt ravimata (v.a. kortokosteroidid) SM-ga patsienti, kellel viimase 2 aasta jooksul oli >2 haiguse ägenemist ning neist >1 viimasel aastal,	.Alemtuzumabi infusioonid (inf.) 12 mg/ päevas esmane ravikuur 5 järjestikusel päeval (koguannus 60mg); teine ravikuur 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg), manustatuna 12 kuud pärast esmast ravikuuri	Ägenemiste arv aastas  Puude püsiv süvenemine	Ilma ägenemisteta patsientide proportsioon, EDSS (puude raskuse hindamise skaala) muutus, MRT (magnetresonants-tomograafia) leid	S/c IFNB-1a 44 µg/päevas 3 korda nädalas /c IFNB-1a 44 µg/päevas 3 korda nädalas	
2	A.Coles, C.Twyman et al <sup>2</sup> .	B	840 patsienti. Eelneva ravi suhtes ebapiisava ravivastusega patsiendid (>1 ägenemine IFNB-1-ga või glatirameeratsetaadi ga ravi foonil peale >6-kuulist ravi) , kellel viimase 2 aasta jooksul oli >2 haiguse ägenemist ning neist >1 viimasel aastal	Alemtuzumab inf. 12 või 24 mg/p esmane ravikuur 5 järjestikusel päeval teine ravikuur 3 järjestikusel päeval manustatuna 12 kuud pärast esmast ravikuuri.	Ägenemiste arv aastas  Puude püsiv süvenemine	Ilma ägenemiseta patsientide proportsioon, EDSS muutus, MRT leid	S/c IFNB-1a 44 µg/päevas 3 korda nädalas	
3	A.Coles, D.Alastair S.Compston et al <sup>3</sup> .	B	334 patsienti Eelnevalt ravimata aktiivne SM, EDSS <3, haiguse kestvus >3a	Alemtuzumab inf: 12 või 24 mg/p 5 järjestikusel päeval Ja 3 järjestikusel päeval 12. ja vajadusel ka 24. kuu pärast	Äastane ägenemiste arv Puude püsiv süvenemine	MRT Ohutus ja kõrvaltoimed	S/c IFNB-1a 44µg/päevas 3 korda nädalas	
4	CADTH <sup>4</sup>	A	Süstemaatiline ülevaade/ metaanalüüs	Kokku 30 randomiseeritud uuringut/ 16998 pt.	Teadaolevad SM kulgu mõjuvad ravimid vs platseebo ja ravimid omavahel	Ägenemiste arv, püsiv puude süvenemine	EDSS, MRT, Ohutus, elukvaliteet, Kuluefektiivsus	Teadaolevad SM kulgu mõjutavad ravimid vs platseebo ja ravimid omavahel (s.h natalizumab, fingolimod)

Märgitakse järgmiselt:

A – tugevalt tõendus põhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõendus põhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

<b>Uuringute 1 ja 2 uuringuplaan ja lähtenäitajad</b>		
	<b>Uuring 1</b>	<b>Uuring 2</b>
<b>Uuringu nimi</b>	CAMMS323 (CARE-MS I) <sup>1</sup>	CAMMS32400507 (CARE-MS II) <sup>2</sup>
<b>Uuringuplaan</b>		
Haiguse anamnees	SM patsiendid, aktiivse haigusvormiga – patsientidel peab olema vähemalt 2 ägenemist viimase 2 aasta jooksul	
Jälgimisperiood	2 aastat	
Uuringupopulatsioon	Eelnevalt ravimata patsiendid	Eelneva ravi suhtes ebapiisava ravivastusega patsiendid *
<b>Lähtenäitajad</b>		
Keskmine vanus (aastat)	33	35
Haiguse keskmine/mediaanne kestus	2/ 1,6 aastat	4,5/ 3,8 aastat
SM eelneva ravi keskmine kestus (≥1 ravimit)	Puudub	36 kuud
%, kes olid saanud ≥2 eelnevat SMi ravikuuri	Ei ole kohaldatav	28%
EDSS skoori keskmine lähteväärtus	2,0	2,7

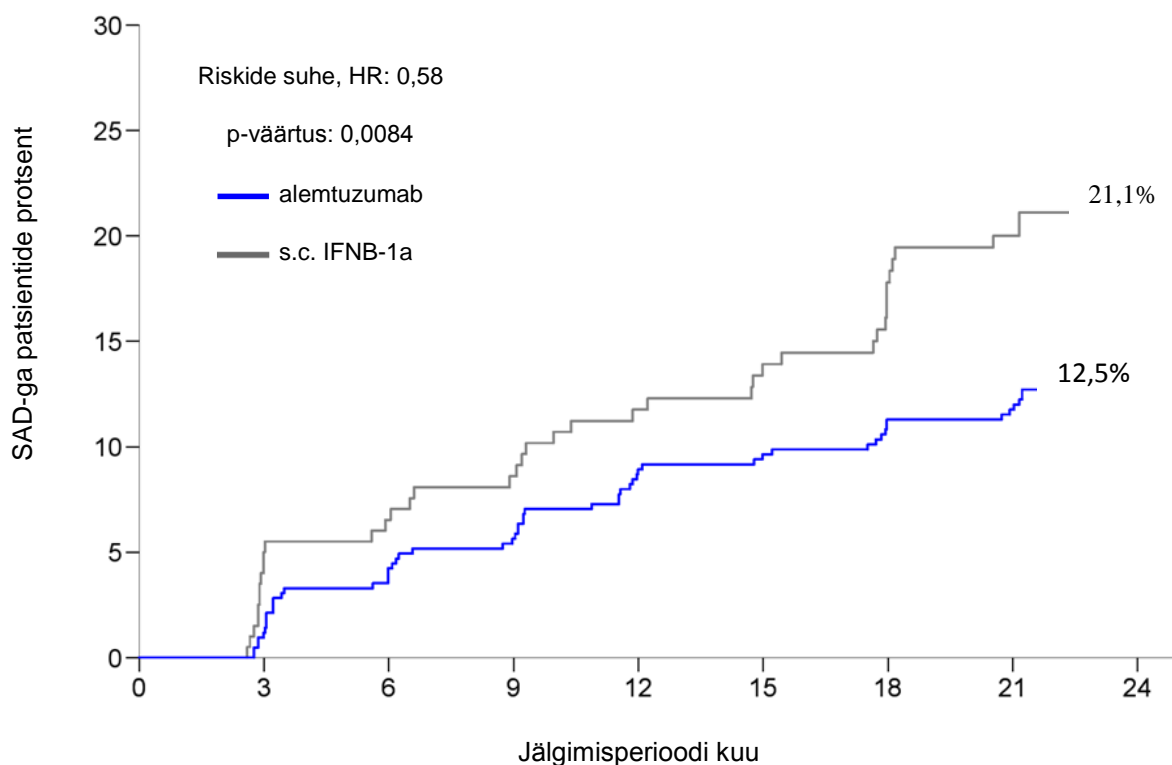
\* Määratletud patsientidena, kellel on olnud vähemalt 1 ägenemine pärast vähemalt 6-kuulist ravi IFNB-1aiga või glatirameeratsaadiga. (Alemtuzumab SPC)

<b>Uuringute 1 ja 2 olulised kliinilised ja MRT-tulemused</b>				
	<b>Uuring 1</b>		<b>Uuring 2</b>	
<b>Uuringu nimi</b>	CAMMS323 (CARE-MS I) <sup>1</sup>		CAMMS32400507 (CARE-MS II) <sup>2</sup>	
<b>Kliinilised tulemusnäitajad</b>	<b>ALEMTUZUMA B 12 mg (N = 376)</b>	<b>SC IFNB-1a (Rebif) (N = 187)</b>	<b>ALEMTUZUMA B 12 mg (N = 426)</b>	<b>SC IFNB-1a (Rebif) (N = 202)</b>
Ägenemiste määr <sup>1</sup> Ägenemiste arv aasta kohta (95% CI)	0,18 (0,13; 0,23)	0,39 (0,29; 0,53)	0,26 (0,21; 0,33)	0,52 (0,41; 0,66)
Sageduste suhe (95% CI) Riski vähenemine	0,45 (0,32; 0,63) 54,9 (p < 0,0001)		0,51 (0,39; 0,65) 49,4 (p < 0,0001)	
Puue <sup>2</sup> (Puude püsiv süvenemine ] ≥6 kuud <sup>1</sup> Patsiendid, kellel on 6 kuu jooksul püsivalt süvenenud puude aste (95% CI)	8,0% (5,7; 11,2)	11,1% (7,3; 16,7)	12,7% (9,9; 16,3)	21,1% (15,9; 27,7)
Riskide suhe (HR) (95% CI)	0,70 (0,40, 1,23) (p = 0,22)		0,58 (0,38, 0,87) (p = 0,0084)	
Ilma ägenemiseta patsiendid 2. aastal (95% CI)	77,6% (72,9; 81,6) (p < 0,0001)	58,7% (51,1; 65,5)	65,4% (60,6; 69,7) (p < 0,0001)	46,7% (39,5; 53,5)
EDSS skoori muutus, võrreldes algväärtusega 2. aastal Hinnanguline (95% CI)	-0,14 (-0,25; -0,02) (p = 0,42)	-0,14 (-0,29; 0,01)	-0,17 (-0,29; -0,05) (p < 0,0001)	0,24 (0,07; 0,41)
<b>MRT-tulemused (0...2 aastat)</b>				
MRT-T2 kollete ruumala mediaanne protsentuaalne muutus	-9,3 (-19,6; -0,2) (p = 0,31)	-6,5 (-20,7; 2,5)	-1,3 (p = 0,14)	-1,2
Uute või suurenevate T2-kolletega patsiendid 2. aastal	48,5% (p = 0,035)	57,6%	46,2% (p < 0,0001)	67,9%

Gadoliiniumiga kontrasteeruvate kolletega ( Gd+ ) patsiendid 2. aastal	15,4% (p = 0,001)	27,0%	18,5% (p < 0,0001)	34,2%
Uute madala tihedusega T1-kolletega patsiendid 2. aastal	24,0% (p = 0,055)	31,4%	19,9% (p < 0,0001)	38,0%
Aju parenhüümifraktsiooni mediaanne protsentuaalne muutus	-0,867 (p < 0,0001)	-1,488	-0,615 (p = 0,012)	-0,810
<p>1 Esmased tulemusnäitajad: ägenemiste arv aastas ja püsiv puude süvenemine. Uuring oli edukas, kui saavutati vähemalt üks kahest esmasest tulemusnäitajast.</p> <p>2 Aeg puude püsiva süvenemise (ingl <i>sustained accumulation of disability</i>, SAD) tekkeni oli määratletud vähemalt 1-punktilise tõusuna EDSS skaalal (ingl <i>expanded disability status scale</i>, EDSS) EDSS skoori lähteväärtusest <math>\geq 1,0</math> (1,5-punktiline tõus patsientidel, kelle EDSS skoori lähteväärtus oli 0), mis püsis 6 kuud.</p>				

Mõlemas uuringus vähendas alemtuzumab võrreldes Rebifiga oluliselt haiguse ägenemise riski: CARE-MSI<sup>1</sup> uuringus 54,9% (p<0,0001) ning CARE-MSII<sup>2</sup> uuringus 49,4% (p<0,0001)

Puude püsivat süvenemist >6 kuud ( 6kuud SAD) oli mõlemas uuringus harvem alemtuzumabi kui Rebif-iga ravitud patsientidel. CARE-MSI uuringu erinevus 8% vs 11,1% ei olnud statistiliselt oluline (p=0,22). EMA CHMP hinnangul võis see olla tingitud eeldatavast väiksema puude esinemisriskiga Rebif grupis (eeldatud 20%, tegelik 11%), mistõttu jäi patsientide arv uuringus statistilise olulisuse erinevuse tõestamiseks ebapiisavaks. CARE-SMII uuringus alemtuzumab vähendas 6 kuu püsiva puue süvenemise riski võrreldes Rebifiga (12,5% vs 21,1%), erinevus 58% (p=0,0084)



Joonis: Aeg puude 6-kuulise püsiva süvenemiseni uuringus 2

## Ägenemise raskus

Kooskõlas toimega ägenemiste arvule näitasid uuringu 1 (CAMMS232) täiendavad analüüsid, et alemtuzumabiga annuses 12 mg/päevas ravitud patsientide hulgas oli oluliselt vähem raskeid ägenemisi (vähenemine 61%,  $p=0,0056$ ) ja oluliselt vähem ägenemisi, mis vajasis steroidravi ( vähenemine 58%,  $p<0,0001$ ), võrreldes IFNB-1a-ga.

Uuringu 2 (CAMMS32400507) täiendavad analüüsid näitasid, et alemtuzumabiga annuses 12 mg/päevas ravitud patsientide hulgas oli oluliselt vähem raskeid ägenemisi (vähenemine 48%,  $p=0,0121$ ) ja oluliselt vähem ägenemisi, mis vajasis steroidravi ( vähenemine 56%,  $p<0,0001$ ) või hospitaliseerimist (vähenemine 55%,  $p=0,0045$ ), võrreldes IFNB-1a-ga.

Puude püsiv vähenemine (ingl sustained reduction of disability)

Aeg püsiva puude vähenemise alguseni oli määratletud vähemalt 1-punktilise langusena EDSS skaalal. EDSS skoori lähteväärtusest  $\geq 2$ , mis püsis vähemalt 6 kuud. Uuringus 2 saavutas püsiva puude vähenemise 29% alemtuzumabiga ravitud patsientidest, kuid selle tulemuseni jõudsid ainult 13% subkutaanse IFNB-1a-ga ravitud patsientidest. Erinevus oli statistiliselt oluline ( $p=0,0002$ ).

## CARE-MSII uuringus oli täheldatud ka puue raskusaste vähenemist<sup>2</sup>

EDSS skaala skoor vähenes lähteväärtusega võrreldes keskmiselt 17%, mis oli statistiliselt oluline ( $p<0,0001$ ), samas kui Rebif saanud patsientidel oli EDSS skoor tõusnud 24%.

Sellest saab järelda (Assessment report EMA/563018/2013, lk 75), et alemtuzumab mitte ainult ei vähenda haiguse progreeserumise riski vaid on ka võimalus puude vähenemiseks ravi foonil. Erinevus EDSS skoori keskmistes väärtustes oli statistiliselt oluline juba 6 kuu möödudes ning püsis kogu 2 aastase uuringu perioodi vältel.

Aeg püsiva puude vähenemise alguseni oli määratletud vähemalt 1-punktilise langusena EDSS skaalal skoori lähteväärtusest  $\geq 2$ , mis püsis vähemalt 6 kuud.

Uuringus CARE-MSII saavutas püsiva puude vähenemise 29% alemtuzumab ravitud patsientidest, kuid selle tulemuseni jõudsid ainult 13% IFNB-1a-ga ravitud patsientidest. Erinevus oli statistiliselt oluline ( $p=0,0002$ ).

2. faasi uuring CAMMS223<sup>3</sup> hindas alemtuzumabi ohutust ja efektiivsust ägenemiste ja remissioonidega SM patsientidel 5 aasta jooksul. Patsientide EDSS-skoor oli 0...3,0, neil oli olnud vähemalt 2 SM ägenemist kahe eelneva aastal jooksul ja neil esines  $\geq 1$  gadoliiniga kontrasteeruv kolle. Patsiendid ei olnud varem SM ravi saanud. Patsiente raviti alemtuzumab 12 mg/päevas või 24 mg/päevas, manustatuna üks kord päevas uuringu alguskuul (kuu 0) 5 päeva ja 12. kuul 3 päeva, või subkutaanse IFNB-1a-ga, manustatuna subkutaanselt annuses 44  $\mu$ g 3 korda nädalas 3 aasta jooksul. Nelikümmend kuus patsienti said kolmanda ravikuuri alemtuzumab 12 mg/päevas või 24/mg päevas 24. kuu 3 päeval.

3. aastaks oli alemtuzumab vähendanud 6 kuu püsiva puude riski 76% võrra (riskide suhe, HR 0,24 [95% CI: 0,110; 0,545],  $p<0,0006$ ) ja vähendanud ägenemiste arvu aastas (ingl annualised relapse rate, ägenemiste arv) 67% võrra (määra suhe 0,33 [95% CI: 0,196; 0,552],  $p<0,0001$ ), võrreldes subkutaanse IFNB-1a-ga (vt. SmPC).

Alemtuzumab 12 mg/päevas olid EDSS-skoorid (algväärtusega võrreldes paranenud) oluliselt madalamad, võrreldes IFNB-1a-ga ( $p<0,0001$ ).

5. aastaks oli alemtuzumab vähendanud püsiva puude riski 69% võrra (riskide suhe, HR 0,31 [95% CI: 0,161; 0,598],  $p=0,0005$ ) ja vähendanud ägenemiste määra 66% võrra (määra suhe 0,34 (95% CI: 0,202; 0,569),  $p<0,0001$ ), võrreldes subkutaanse IFNB-1a-ga.

On käimas alemtuzumab kliiniliste uuringute CAMMS223, CARE-MSI ja CARE-MSII avatud jätku-uuring, milles osaleb 1015 patsienti, kes on eelnevalt ravitud alemtuzumab ja 305 patsienti, keda raviti IFNB-1a-ga.

SM aktiivsuse püsimise korral saavad jätku-uuringus osalevad patsiendid täiendavat ravi alemtuzumabiga. EMA-se registreerimise protsessi käigus esitatud esialgsetel andmetel (31.detsember 2011 seisuga), sai täiendavat ravi alemtuzumabiga 199 varem alemtuzumabiga ravitud patsientidest ja 297 IFNB-1a ga ravitud patsientidest. Üle 80% CARE –MSI ja 20% CARE-MSII uuringutesse kaasatud patsientidest kolmandat alemtuzumab ravikuuri ei vajanud<sup>5</sup>. Esialgsete andmete analüüs näitab, et peale täiendavat ravi alemtuzumabiga „Rebifi grupi“ patsientide ägenemiste arv vähenes võrreldes eelnevate uuringutega. CHMP hindas seda (Assessment report EMA/563018/2013, lk 72) kui täiendavat tõendust alemtuzumabi efektiivsusest ka hilisemas staadiumis SM patsientide ravis. Täiendava(te) kuuri(de)na manustatakse alemtuzumabi 12 mg/päevas 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg) vähemalt 12 kuud pärast eelnevat ravikuuri. Jätku uuringu esimesel aastal oli aastane ägenemiste arv 0,13 nii CARE-MSI kui CARE-MSII uuringute patsientidel<sup>6</sup>. Keskmine EDSS skoor muutus esimese jälgimisuuringu aastaga CARE-MSI patsientidel 1.8st kuni 1.9ni (uuringu lähteväärtus 2.0; 24. kuu:1.9) ja CARE-MSII patsientidel 2.5 kuni 2.6 (uuringu lähteväärtus 2.7 ja 24. Kuu 2.6)<sup>6</sup>.

Ohutusprofiil täiendavate kuuridega oluliselt ei muutunud.

## CADTH „Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis“<sup>4</sup>. (lkVii)

Randomiseeritud kontrolliga uuringud (RCTs) eelnevalt määratletud haigust modifitseerivate ravimitega ägenemiste ja remissioonidega SM puhul leiti elektroonilistest andmebaasidest kahe sõltumatu uurija poolt, kes hindasid artiklite täispublikatsioone artiklite viimaseks valikuks. RCTs kaasamist analüüsi kaaluti kui need võrdlesid omavahel vähemalt kahte ravimit ning teavitasid ravi efektiivsuse ja

ohutusega seotud tulemustest. Protokollis määratletud ravimid olid interferoon beeta-1a ja interferoon beeta-1b, glatirameratsetaat, natalizumab, fingolimood, dimetüülfumaraat, teriflunomiid ja alemtuzumab.

Kokku identifitseeriti 30 randomiseeritud kontrolliga uuringut haiguse kulgu modifitseerivate ravimitega, mis vastasid meta -analüüsi kaasamiseks kõlblikuse kriteeriumitele. Analüüsis oli kasutatud nii otsest kui kaudset võrdlust.

Aastase ägenemiste määra (“annual relapse rate”) vähendamise osas saadi otseste ja kaudsete hindamismeetodidega sarnased tulemused.

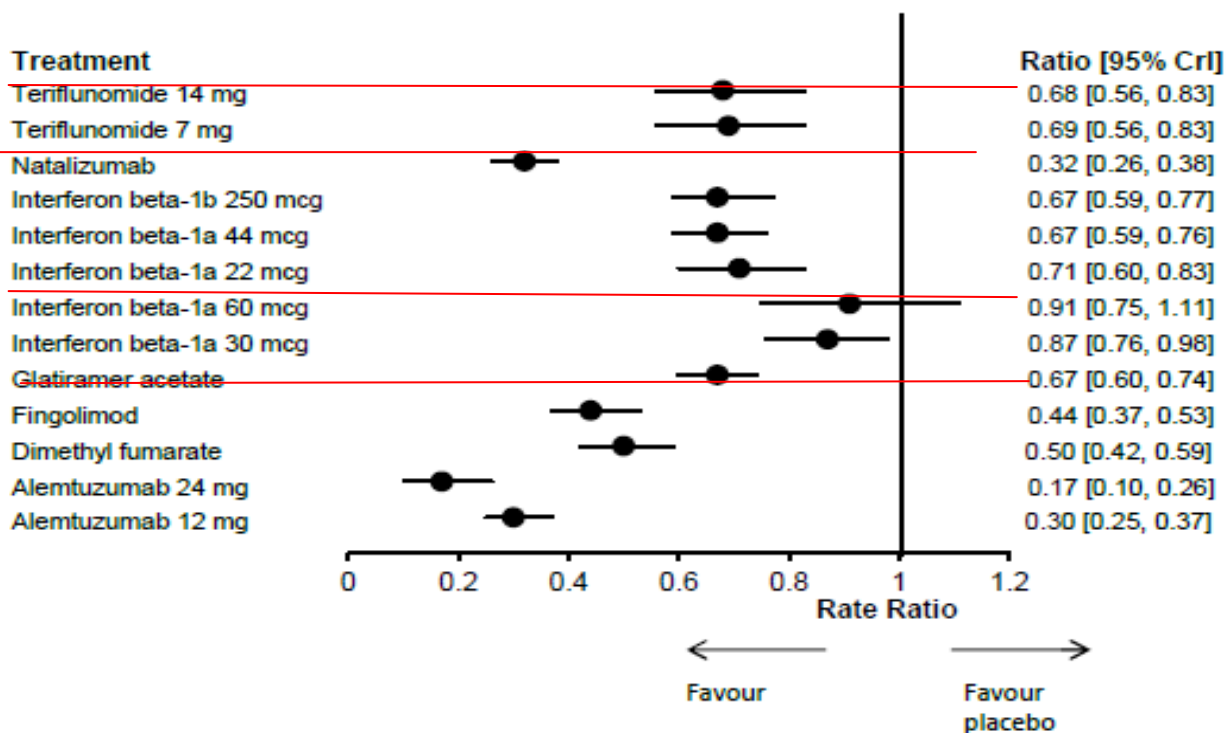
Tuginedes NMA-le ( network meta-analysis) oli suurim toime alemtuzumabil ja natalizumabil, vähendades ägenemiste arvu platseeboga võrreldes ligikaudu 70%. Fingolimood ja dimetüülfumaraat olid sarnase toimega, vähendades ägenemiste arv platseeboga võrreldes umbes 50% võrra. Interferoonid, glatirameeratsetaat ja teriflunomiid tunduvad olevat üksteisele sarnase toimega, vähendades ägenemiste arvu platseeboga võrreldes ligikaudu 30%. Intramuskulaarne interferoon beeta-1a oli kõikidest toimeainetest väiksema aktiivsusega .

Platseeboga võrreldes näitasid kõik ravimid püsiva puude süvenemise riski vähendamise trendi. Eeldatav mõju oli kõige suurem alemtuzumabi ja natalisumabiga, seejärel dimetüülfumaraadi ja beeta-1b interferooniga ja madalaim interferoon beeta-1a, glatirameeratsetaadi ja teriflunomiidiga. Samas oli usaldusväärsusintervall lai ning kõikide ravimite vahel puhul oli märkimisväärne usaldusväärsusintervalli kattumine.

Kliinilise efektiivsuse võrdlemise tulemused originaalartiklist võetud graafikutena:

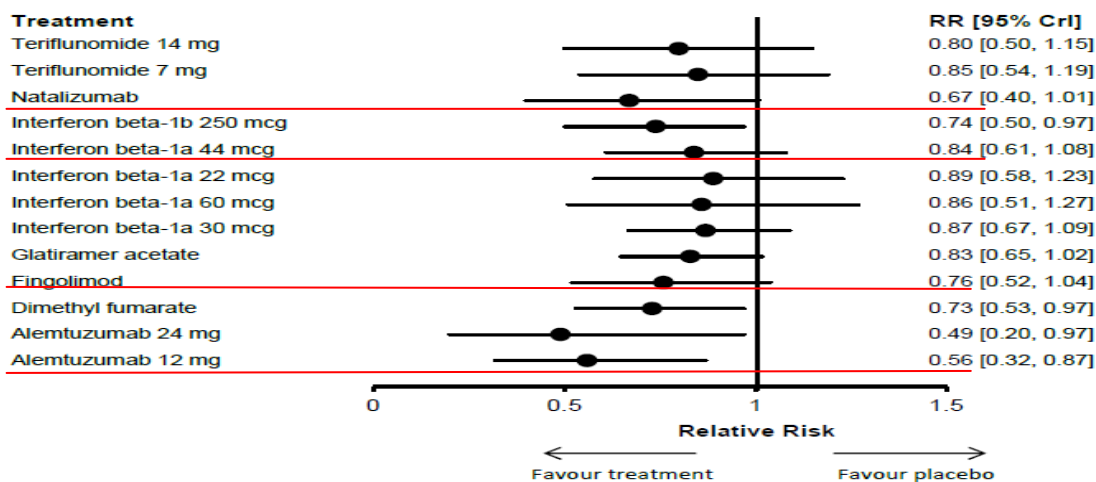
(CADTH<sup>4</sup> lk. 44)

**Figure 4: Relative Annualized Relapse Rate for Different Treatment Strategies Compared With Placebo**





**Figure 6: Relative Risk of Sustained Disability Progression for Different Treatment Strategies Compared With Placebo**



CrI = credible interval; mcg = microgram; mg = milligram; RR = relative risk.

### 3.3. Teenuse sisaldumine punktis 3.1 esitatud näidustustel Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes;

Taani sclerosis multiplex'i ravijuhend soovib kasutada alemtuzumabi esmavaliku preparaadina kõrge aktiivusega haiguse korral ning JC viirus (JCV) positiivsetel patsientidel kes on varasemalt saanud immuunsupreeseerivat ravi. Teise valiku ravimitena soovitatakse kasutada JCV positiivsetel patsientidel kas fingolimoodi või alemtuzumabi. Teistes Euroopa ravijuhistes alemtuzumabi ei käsitleta kuna ravim sai Euroopa Liidus alles hiljuti registreeritud ning registreerimise protsess Ameerika Ühendriikides pole veel lõppenud.

### 3.4. Teenuse osutamise kogemus maailmapraktikas ja Eestis punktis 3.1 esitatud näidustuste lõikes;

Sclerosis Multiplex'i (SM) on kesknärvisüsteemi krooniline autoimmuunne põletikuline haigus, mis põhjustab puude teket noortel täiskasvanutel. SM'i ravis eristatakse peamiselt kolme raviviisi: ägenemiste ravi, haiguse kulgu mõjutav ravi ning sümptomaatiline ravi. SM on progresseeruv haigus, mis põhjustab puude teket ja süvenemist. Puude raskus on tänu haiguse heterogeensusele väga varieeruv ning praegu ei ole võimalik ennustada haiguse kulgu selle alguses (Tremlett 2010). Haiguse diagnoosimise ajal on umbes 85% SM patientidest on ägenemiste ja remissioonidega SM (ägenemistega kulgev sclerosis multiplex) kulg aga umbes 25 aastaga muutub 90% neist haigus sekundaarselt progresseeruvaks SMks (Noseworthy 2000).

Esmane SMi ravi eesmärk on võimalikult vara pidurdada puude süvenemist ning stabiliseerida patsiendi seisundit ning vähendada ägenemiste hulka ja raskust. (Chaudhuri 2005; Deutsche Gesellschaft für Neurologie 2008) Ravijuhised soovitavad alustada raviga õigeaegselt enne kui puue on muutunud sügavaks (NICE 2003).

Alemtuzumab kuulub haiguse kulgu mõjuvate ravimite hulka. Alemtuzumab on rekombinantne DNA-põhine humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis on suunatud rakupinna glükoproteiini CD52 vastu. Alemtuzumab seondub rakupinna antigeeni CD52-ga, mida leidub palju T- (CD3+) ja B-lümfotsüütidel (CD19+) ning vähem loomulikel tapjarakkudel, monotsüütidel ja makrofaagidel. Neutrofiilidel, plasmarakkudel ja luuüdi tüvirakkudel on CD52 vähe või üldse mitte. Alemtuzumab toimib antikehast sõltuva rakkude tsütolüüsi ja komplemedi vahendatud lüüsi kaudu pärast seondumist T- ja B-lümfotsüütide rakupinnale. Mehhanismi, mille kaudu alemtuzumab SMle ravitoimet avaldab, ei ole täielikult välja selgitatud. Uuringud viitavad siiski immuunmoduleerivale toimele lümfotsüütide kulutamise ja taastekke kaudu. Tsirkuleerivate B- ja T-rakkude arvu langus alemtuzumab toimel ja sellele järgnev repopulatsioon võib vähendada ägenemiste tekke võimalust, mis lõpuks aeglustab haiguse progresseerumist.

Haiguse kulgu modifitseerivad ravimid maailmas:

Toode	Kasutusel Ameerika Ühendriikides	Kasutusel EU
IFNB-1b (Betaseron®/ Betaferon®)	1993	1995
IFNB-1a (Avonex®)	1996	1997
Mitoksantroon (Novantrone®)	2000	Ei ole registreeritud SM näidustust EU-s
IFNB-1a (Rebif®)	2002	1998
Natalizumab (Tysabri®)	2006	2006
IFNB-1b (Extavia®)	2009	2008
Fingolimood (Gilenya®)	2010	2011
Teriflunomiid (Aubagio®)	2012	2013
BG-12/ dimetüül fumarat (Tecfidera®)	2013	Ei ole saadaval
Alemtuzumab	Ei ole saadaval	2013 – Saksamaal, Norras, Rootsis, Soomes ja Taanis

Haiguse kulgu mõjutavad ravimid vähendavad ägenemiste arvu ja raskust, uute kollete teket pea- ja seljaajus ning haiguse progresseerumist. Haiguse kulgu modifitseerivaid ravimeid (interferoonid ja glatirameeratsetaat) on Eesti Haigekassa poolt kompenseeritud alates 2003. aastast. Aastas saab nendega ravi umbes 550 patsienti.

Teise valiku ravimina kasutatakse natalizumabi või fingolimoodi. Natalizumab on Eestis Haigekassa tervishoiuteenuste hinnakirjas alates 2013. aasta jaanuarist aastaga saab ravi 19 patsienti ning fingolimoodi lisamist oodatakse 2014.aasta jaanuarist.

Vastavalt eesti ravijuhisele, alustakse ravi esmavaliku ravimitega. Esmavaliku ravimid on interferoonid ja glatirameeratsetaat. Ravimi efektiivsust saab hinnata vähemalt 6 kuud kestnud ravi järel. Esmavalikuna kasutatud ravimi ebaefektiivsuse korral ravi muudetakse teisele esmavaliku ravimile. Teise valiku ravimid on näidustatud sel juhul, kui haigus ei allu kahele esimesele valiku ravimitele (on kasutatud vähemalt 2 ravimit kokku vähemalt 1 aasta jooksul).

Kõik alemtuzumabi uuringud olid tehtud võrdluses aktiivse raviga, interferooniga või glatirameeratsetaadiga, nii eelnevalt ravimata (CARE-MSI) kui ebapiisava ravivastusega (pärast vähemalt 6-kuulist ravi, CARE-MSII) patsientidel. Oluliseks CARE-MSII uuringu tulemuseks, mis eristab alemtuzumabi teistest SM kulgu muutuvatest ravimitest, oli statistiliselt oluline puude raskuse vähenemine alemtuzumab ravi foonil

Interferoonidega, glatirameeriga ja natalizumabiga võrreldes on alemtuzumabi kasutamine patsientidele tunduvalt mugavam, mis võib oluliselt mõjutada ravisoostumust. Alemtuzumabi manustatakse veenisiste infusioonide kaudu kuuridena: esimesel aastal 12 mg/päev 5 järjestikusel päeval (koguanus 60 mg), teisel aastal 3 järjestikusel päeval (koguanus 36mg). Ägenemiste esinemisel saab ka järgmistel aastatel ravi korrata (12 mg/päev 3 järjestikusel päeval üks kord aastas). Jätku-uuringu andmetel enamusel patsientidest (>80%) jääb haigus 3...5 a. perioodis inaktiivseks ning täiendavaid ravikuure vajavad vaid alla 20% patsientidest. Ohutuse poolest on alemtuzumab piisavalt uuritud, kuna eelnevalt oli aastaid suuremates annustes kasutatud hematoloogilistel patsientidel.

Alemtuzumab on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM raviks patsientidel, kellel on kliiniliselt tõendatud aktiivne haigus. Eestis plaanitakse ravimit kasutada nendel SM patsientidel, kellel haigus pole allunud kahele esmavaliku ravimile, s.t.

ägenemised jätkuvad immunomoduleriva ravi foonil.

### 3.5. Meditsiinilise tõenduspõhisuse võrdlus Eestis ja rahvusvaheliselt kasutatavate alternatiivsete tervishoiuteenuste, ravimitega

	<b>IM IFNB-1a 30µg (Avonex)</b>	<b>IFNB-1b 250µg (Betaferon/ Extavia)</b>	<b>SC IFNB-1a 44µg (Rebif)</b>	<b>Glatirameer atsetaat (GA, Copaxone)</b>	<b>Natalizumab (Tysabri)</b>	<b>Fingolimood (Gilenya ) 0.5mg</b>	<b>Alemtuzumab (Lemtrada)****</b>
<b>Aastase ägenemiste määra (ägenemiste arv)vähendamine</b>	32%**, 18%*** vs. platseebo	30% vs. platseebo	32% vs. platseebo	29% vs. platseebo	67% US 68% EU vs. platseebo	54% vs. platseebo (52% vs. Avonex)	49-55% vs. Rebif 44mcg
<b>Puude püsiva süvenemise pidurdumine*</b>	37% vs. platseebo	Ilma olulise efektita	30% vs. platseebo	Ilma olulise efektita	42-54% vs. platseebo	30% riski vähenemine 3 kuu püsiva puude vs. platseebo ja vs. Avonex ning 37% riski vähenemine 6 kuu püsiva puude vs. platseebo	30 - 42% vs. Rebif 44mcg
<b>MRI (kollete vähenemine)</b>	<b>Gd+ kollete arv teiseks aastaks:</b> Avonex: 0.8 platseebo : 1.6 (*50% vähenemine) <b>T2 kollete muutus uuringu algusest 2. aastaks:</b> Avonex: -13.2% platseebo : -6.5%	<b>Muutuse % MRI kollete keskmises alas:</b> Betaferon: -0.9% platseebo : 21.4%	<b>Gd+ kollete arv pärast 9 kuu möödumist:</b> IFN: 1.3 platseebo : 8.0 (*vähenemine : 84%) <b>muutus % T2 kollete alas 2. aastaks:</b> Rebif: -3.8** platseebo : 11%	<b>Gd+ kollete arv pärast 9 kuu möödumist:</b> GA: 11 platseebo : 17 (*35% vähenemine) <b>T2 kollete maht (9kuud):</b> GA: 3.0ml platseebo : 4.7ml (*42% vähenemine)	92% (Gd <sup>+</sup> 24m) 83% (T <sub>2</sub> 24m)	<b>Keskmine uute või suurenenud T2 kollete hulk:</b> Fingolimood vs. platseebo : 2.5 vs. 9.8 (*74% vähenemine) Fingolomod vs. Avonex: 1.7 vs. 2.6 (*38% vähenemine) <b>Keskmine Gd+ kollete hulk:</b> Fingolimood vs. platseebo: 0.2 vs. 1.1 (*82% vähenemine) Fingolimood vs. Avonex: 0.2 vs. 0.5 (*60% vähenemine)	<b>Uute või suurenevate T2 kolletega patsiente 2.aastal</b> Suhe 0,84-0,68 % Vs. Rebif <b>Gd+ 2. aastal</b> Suhe 0,57-0,54% vs Rebif 44mcg

Allikad: Avonex: (Jacobs 1996; Biogen Idec 2006); Betaferon: (Bayer HealthCare Pharmaceuticals 2013); Rebif: (EMD Serono 2013); Copaxone: (Johnson 1995; Teva Neuroscience 2009); Tysabri: (Biogen Idec 2011; Polman 2006); Fingolimood: (Kappos 2010b; Novartis Pharmaceuticals Corporation 2012);

\*Kogu puude süvenemise pidurdumine, ägenemiste sagedus ja MRI kollete vähenemine oli arvatud ves platseebo; \*\*Teiseks aastaks; \*\*\*Intent to treat andmed arvatud kasutades kõikide patsientide kõiki andmeid kogu uuringu aja vältel

\*\*\*\*CARE-MSI ja CARTE-MSII andmed

### Alemtuzumabi alternatiiviks teise valiku ravimina on natalizumab ja fingolimood

Eestis kasutatakse natalizumabi teise valiku ravimina patsientidel, kellel vaatamata ravile kahe esimese valiku ravimiga (betainterferoon ja glatirameer atsetaat) on viimase aasta jooksul esinenud kaks, olulist puuet põhjustanud, SM ägenemist

Natalizumabi kasutamise probleemiks Eestis on kõrge JCV levik (esineb spetsialistide hinnangul ~80-90% populatsioonist), mis soodustab progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia teket natalizumab ravi foonil.

2014.aastast on haigekassa poolt oodata ka fingolimoodi kompenseerimist teise valiku ravis, samade piirangutega nagu natalizumabi kasutamisele.

Erinevalt alemtuzumabist on kõik natalizumabi uuringud tehtud võrreldes platseeboga. Neist ühes uuringus oli natalizumab kasutatud monoteerapiana ja 2 - ravimite kombinatsioonis betainterferooniga või glatirameeriga. Tänapäevaks ei ole tõestatud, et kombinatsiooniravil oleks monoteerapiaga võrreldes eeliseid.

Fingolimoodil on 2 võrdlusuuringut vs platseebot ja 1 võrdlusuuring vs. interferon beta-1a 30mcg i/m.

### **Uuringud võrreldavatel ravimitel**

<b>Uuringu nimetus</b>	<b>Teenusest saadav tulemus</b>	<b>Natalizumab</b>	<b>Platseebo</b>
C.Polman, P.Coonor et al. AFFIRM <sup>7</sup>	ägenemiste arv	0,27 (1a.) , 0,23 (2a.)	0,78 (1a.) 0,73(2.a)
	ägenemisteta (2 aastat)	0,67	0,41
	püsiva puude	0,17	0,29
<b>CADTH „Therapeutic Review. CC and CEA ägenemiste ja remissioonidega SM“<sup>4</sup></b>	<i>ägenemiste arv riski suhe vs. platseebo</i>	<i>0,32 (95%CI 0,26..0,38)</i>	
	<i>püsiva puude riski suhe vs. platseebo</i>	<i>0,67 (95%CI 0,40...1,01)</i>	
	<b>QALY vs platsebo</b>	<b>11,580</b>	
		<b>Fingolimod</b>	<b>Vs interferon beta -1a i/m 30mcg</b>
J.Cohen, F.Barkhof et al TRANSFORMS <sup>8</sup>	ägenemiste arv	0,16  (s.h ravinaiivsetel patsientidel 0,15 ja eelnevalt ravi saanud patsientidel 0,26)	0,33
	ägenemisteta ( 1 a)	0,82	0,70
	püsiv puue	0,08	0,1
		<b>Fingolimod</b>	<b>Platseebo</b>
L Kappos, E Radue et al FREEDOMS <sup>9</sup>	ägenemiste arv	0,18	0,4
	ägenemisteta ( 2 a)	0,70	0,45
	püsiva puude	0,18	0,24
<b>CADTH „Therapeutic Review. CC and CEAÄGENEMISTE JA REMISSIOONIDEGA SM“<sup>4</sup></b>	<i>ägenemiste riski suhe vs. platseebo</i>	<i>0,44 (95% CI 0,37...0,53)</i>	
	<i>püsiva puude riski suhe vs. platseebo</i>	<i>0,76 (95%CI 0,52...1,04)</i>	
	<b>QALY vs platsebo</b>	<b>11,422</b>	

**NB! Esitame vaid tõsised kõrvaltoimed, kuna mittetõsised ei ole nii elukvaliteedi kui finantsilisest aspektist olulised.**

Uuringu nimetus	Teenuse tõsised kõrvaltoimed ja tüsistused	Natalizumab 300mg N (%)	Platseebo
1.C.Polman, P.Coonor et al. AFFIRM <sup>7</sup>	Tõsised kõrvaltoimed Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu SM ägenemine Tõsised ülitundlikusreaktsioonid s.h anafülaktilised Tõsised infektsioonid s.h. progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia	119 (19) 13(6) 13(6)8 (1,3) 5 (1) 2 (<1%)	75 (24) 13 (4) 41 (13) 0 0
		<b>Fingolimod 0,5mg</b> N ( %)	<b>Interferon beta1a30mcq IM</b>
2.J.Cohen, F.Barkhof et al TRANSFORMS <sup>8</sup>	tõsine kõrvaltoime Ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu Infektsioonid Tõsine bradükardia AV blokaad I-II	30(7,0) 24(5,6) 1 (0,2) 2(0,5) 2 (0,4)	25(5,8) 16(3,7) 3(0,7)
		<b>Fingolimod 0,5mg</b> N ( %)	<b>Platseebo</b>
3.L Kappos, E Radue et al FREEDOMS <sup>9</sup>	Tõsine kõrvaltoime Ravi katkestamine kõrvaltoime tõttu Uroinfektsioonid Tõsine bradükardia SM ägenemine Valu rinnus	43(10,1) 32(7,5) 2 (0,5) 4 (0,9) 4 (0,9) 4(0,9)	56(13,4) 32(7,7) 1(0,2) 1(0,2) 2(0,5)

3.6. Teenuse seos kehtiva loeteluga, sh uue teenuse asendav ja täiendav mõju kehtivale loetelule;

*Teenus on kehtivas loetelus koodiga 346R, mis sisaldab 4 nädalat bioloogilist ravi natalizumabiga 300mg (2.liini ravina ,13 juhtu patsiendi kohta aastas, 2013.a - 250 infusiooni). 2014.aastast on oodata fingolimodi lisandumist.*

*Alemtuzumab oleks alternatiiviks ravile natalizumabiga ja fingolimoodiga.*

3.7. Teenuse seos erinevate erialade ja teenuse tüüpidega;

Teenust osutavad Sclerosis multplexi keskused, kus on kogemus immunomoduleerivate ravimite kasutamisel SM patsientidel. Teenuse osutamise aluseks on kolme neuroloogi allkirjaga konsiiliumi otsus.

#### 4. Teenusest saadav tulemus ja kõrvaltoimed

4.1.teenuse oodatavad ravitulemused ning nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiividega (ravi tulemuslikkuse lühi- ja pikaajaline prognoos):

Ägenemiste ärahoidmise poolest olid alemtuzumabi 2 aasta ravitulemused sarnased natalizumabiga. Puude püsivalt prognoosimise riski vähendamise suhtes oli alemtuzumab efektiivsem. CARE-MSII uuringus alemtuzumabiga ravitud patsientidel täheldati ka statistiliselt olulist puue raskusaste vähenemist võrreldes uuringu alusega, mis püsis kogu uuringu lõpuni. Seoses manustamise mugavusega pakub alemtuzumab patsientidele lisaks ka olulist elukvaliteedi paranemist. Alemtuzumabi manustatakse veenisiseselt infusioonina kuuridena: esimesel aastal 12 mg/päev 5 järjestikusel päeval (koguanus 60mg), teisel aastal 3 järjestikusel päeval (koguanus 36mg). Vajadusel (aktiivseks jäänud haiguse korral) saab ka järgmistel aastatel ravi korrata (12 mg/päev 3 järjestikusel päeval üks kord aastas). Jätku -uuringu andmetel jääb haigus enamusel patsientidest (>80%) peale teist ravikuuri kolmeks järgneva aastaks inaktiivseks ning täiendavaid ravikuure vajavad vaid alla 20% patsientidest. Alemtuzumab on fingolimoodist efektiivsem, kuid samas fingolimoodi manustatakse tabletidena suukaudselt, mis võib olla patsiendile mugavam.

Kuna otsesed võrdlusuuringuid alemtuzumabi ja alternatiivsete ravimite vahel puuduvad, nende efektiivsuse võrdlemiseks on vaja kaudset võrdlusanalüüsi. Oma taoluses alternatiivide võrdlemisel lähtume 2013.a CADTH poolt korraldatud NMA tulemustest ning antud tabelis esitame CADTH analüüsist saadud alemtuzumabi tulemused võrreldes platseeboga.

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenusest saada tulemus</b>	<b>Taotletav teenus Alemtuzumab</b>	<b>Interferon beta 1a s/c44mcg</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
1	ägenemiste arv	0,18	0,39
	ägenemisteta	0,78	0,59
	püsiv puue	0,08	0,11
2	ägenemiste arv	0,26	0,52
	ägenemisteta	0,65	0,47
	püsiv puue	0,13	0,21
3	ägenemiste arv	0,11	0,36
	ägenemisteta	0,77	0,52
	püsiv puue	0,08	0,26
4	ägenemiste arv riski suhe vs. platsebo	0,3 (95% CI 0,25.... 0,37)	0,67 (95%CI 0,59..0,76)
	püsiva puude riski suhe vs. platsebo	0,56 (95%CI 0,32...0,87)	0,84 (95%CI 0,61...1,08)
	<b>QALY vs platsebo</b>	<b>11,759</b>	<b>11,262</b>

4.2. teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused, nende võrdlus punktis 3.2 esitatud alternatiivide kõrvaltoimetega:

**NB! Esitame vaid tõsised kõrvaltoimed, kuna mittetõsised ei ole nii elukvaliteedi kui rahalisest aspektist olulised.**

<b>P 3.2. tabeli uuringu jrk nr.</b>	<b>Teenuse kõrvaltoimed ja tüsistused</b>	<b>Taotletav teenus Alemtuzumab 12mg</b>	<b>S/c IFNB-1a 1a 44µg/päevas 3 korda nädalas</b>
1	Tõsine kõrvaltoime	98(0,13)	330,0 (9)

	Infusiooniga seotud reaktsioonid	12(0,03)	NA
	Infektsioonid	7(0,02)	2(0,01)
	ITP	3(0,01)	NA
	Agranulotsütoos	2(0,01)	NA
	Kilpnäärmehaigused	4(0,01)	NA
	Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu	5(0,01)	11(0,06)
2	Tõsised kõrvaltoimed	138(0,16)	77(0,21)
	Infusiooniga seotud reaktsioonid	12(0,03)	5(0,03)
	Infektsioonid	16(0,04)	3(0,01)
	ITP	3(0,01)	0
	Kilpnäärmehaigused	2(<0,01)	0
	Ravi katk. AE	14(0,03)	15(0,07)
3	Infusiooniga seotud reaktsioonid	2(0,02)	NA
	Infektsioonid	3(0,03)	2(0,02)
	ITP	2(0,02)	1(0,01)
	Kilpnäärmehaigused	1(0,01)	0
	Ravi katk. AE	2(0,02)	13(0,12)

4.3. punktis 4.2. ja 3.5 esitatud kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi kirjeldus (kasutatavad tervishoiuteenused ja/või ravimid (k.a ambulatoorsed ravimid));

Alemtuzumab (vastavalt SmPC)

Ravi alemtuzumab ravi võib põhjustada autoantikehade teket ja suurendada riski autoimmuunse tekkemehhanismiga seisundite tekkeks.

ITP (idiopaatiline trombotsütopeeniline purpur, hüübimishäire) raskeid juhte täheldati ligikaudu 1% SMga patsientidest, keda raviti kontrollitud kliinilistes uuringutes. SMga patsientide kontrollitud kliinilises uuringus tekkis ühel patsiendil ITP, mida ei avastatud enne vere igakuise kontrolli nõuete rakendamist ja patsient suri intratserebraalse verejooksu tagajärjel. ITP algas tavaliselt 14...36 kuud pärast esmakordset manustamist.

On esinenud nefropaatiad, k.a basaalmembraanivastast glomerulonefriiti (anti-GBM haigus) SM kliinilistes uuringutes 0,3% patsientidest ja see tekkis üldiselt 39 kuud pärast alemtuzumabi viimast manustamist. Kliinilistes uuringutes oli 2 anti-GBM haiguse juhtu. Mõlemad juhud olid tõsised, avastati varakult kliinilise ja laboratoorse kontrolli käigus ning lõppesid pärast ravi positiivselt.

Autoimmuunseid kilpnäärmehäireid täheldati 48 kuu jooksul pärast alemtuzumabi esimest manustamist hinnanguliselt 36% patsientidest. Kilpnäärme probleeme esines sagedamini varasemate kilpnäärmehäiretega patsientidel. Täheldatud autoimmuunsete kilpnäärmehäirete hulka kuulusid hüpertüreoidism ja hüpötüreoidism. Enamik juhte olid kerge kuni keskmise raskusega. Enne müügiloa väljastamist tekkis tõsiseid juhte < 1% patsientidest ja ainult Basedowi tõbi, hüpertüreoidism ja hüpötüreoidism tekkisid rohkem kui 1 patsiendil. Enamik kilpnäärme juhte said tavapärasest medikamenooset ravi.

Harva esinesid teised autoimmuunsed tsütopeenid, nt neutropeenia, hemolüütiline aneemia ja pantsütopeenia. Enamikul SMga patsientidest tekkisid alemtuzumabi manustamise ajal ja/või kuni 24 tunni jooksul pärast manustamist kerged kuni keskmised infusiooniga seotud reaktsioonid. Tõsised reaktsioonid tekkisid 3% patsientidest. Ravi katkestamist vajava anafülaksia või tõsiste reaktsioonide teke oli väga harv.

SM kliinilistes uuringutes kestusega kuni 2 aastat tekkisid infektsioonid 71% patsientidest, keda raviti alemtuzumabiga annuses 12 mg, võrreldes 53% patsientidest, keda raviti naha alla manustatava interferoon beeta-1a-ga (IFNB 1a) annuses 44 µg 3 korda nädalas. Tõsised infektsioonid tekkisid 2,7% alemtuzumab ravitud patsientidest (muuhulgas apenditsiit, gastroenteriit, pneumoonia, herpes zoster ja hambainfektsioonid). Infektsioonid olid üldiselt tüüpilise kestusega ja taandusid tavapärase medikamentoosse raviga. Tõsised varicella zoster viirusinfektsioonid, k.a esmane varicella ja varicella zoster reaktiivatsioon, tekkisid kliinilistes uuringutes 0,3% patsientidest.

### Natalizumab (vastavalt SmPC)

Infusiooniga seotud reaktsioonid mis tekib infusiooni ajal või ühe tunni jooksul pärast infusiooni lõppu tekkisid 23,1% SM patsientidest. Ülitundlikkusreaktsioonid esinesid kuni 4% patsientidest (s.h. anafülaktilised reaktsioonid tekkisid vähem kui 1% patsientidest). Ligikaudu 6% patsientidest tekkisid püsivad natalizumabi vastased antikehad, mis olid seotud natalizumabi tõhususe olulise vähenemisega ja ülitundlikkusreaktsioonide sageduse suurenemisega. Arvestades, et püsivate antikehadega patsiendil võib raviefektiivsus olla vähenenud ning ülitundlikkus- või infusioonireaktsioonide sagedus suurenenud, tuleb püsivate antikehade tekkides ravi katkestada. On teatatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) juhtudest. PML põhjustab tavaliselt rasket puuet ja/või võib lõppeda surmaga. Natalizumabi ravi seostati tsirkuleerivate lümfotsüütide, monotsüütide, eosinofiilide, basofiilide ja tuumaga erütrotsüütide arvu tõusuga. Nende arv suurenes algnäitajalt üksikute rakutüüpide osas 35% kuni 140%, kuid keskmine rakkude arv jäi normi piiridesse. On täheldatud vähest hemoglobiini, hematokriti ja punaste vereliblede arvu langust. Kõik hematoloogiliste parameetrite muutused taaspöördusid ravieelsetele väärtustele üldjuhul 16 nädalaga viimasest natalizumabi annusest ega põhjustanud kliinilisi sümptomeid.

PML-iga patsientidel tekib pärast natalizumab ravi katkestamist ja ravi plasmavahetusega, immuunsuse taastumise põletikuline sündroom (IRIS). Arvatakse, et IRIS tekib seoses immuunfunktsiooni taastumisega. Patsienti tuleb hoolikalt jälgida IRIS-e tekkimise suhtes, pärast ravi katkestamist natalizumabiga. PML võib tekkida mõne päeva kuni mitme nädala möödumisel plasmavahetusest.

### Fingolimood (Vastavalt SmPC)

0,4% patsientidest esines kollatähni turse. Mõnel patsiendil esines nägemisteravuse langus, kuid enamasti oli see asümptomaatiline ja paranes iseenesest pärast ravi katkestamist. Ravi alustamine fingolimoodiga põhjustab südame löögisageduse mõõduvat vähenemist ja seda võib seostada ka antrioventrikulaarse ülejuhte aeglustumisega, sealhulgas on üksikjuhtudel esinenud isoleeritud mõõduvat täielikku AV-blokaadi.

Annustamisjärgsete bradükardiaga seotud sümptomite tekkimisel tuleb alustada asjakohase kliinilise käsitlusega ning jätkata jälgimist kuni sümptomite taandumiseni. Kui ravi katkestatakse enam kui 2 nädalaks, võivad toimed südame löögisagedusele ja atrioventrikulaarsele ülejuhtele uuesti tekkida ravi taasalustamisel fingolimood'ga ning kehtivad samad ettevaatusabinõud nagu ravi alustamisel.

Transaminaaside tõus esines 2% patsientidest peamiselt esimese 12 kuu jooksul. Hiljutised (st viimase 6 kuu jooksul esinenud) transaminaaside ja bilirubiini tasemed peavad enne ravi alustamist fingolimoodiga olema kättesaadavad. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb jälgida transaminaaside taset ravi ajal kuudel 1, 3, 6, 9 ja 12 ning seejärel perioodiliselt. Kui transaminaaside tase tõuseb 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb rakendada sagedasemat jälgimist, sh tuleb jälgida ka bilirubiini ja aluselise fosfataasi taset seerumis. Kui korduvalt tekib maksa transaminaaside taseme tõus 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleb ravi fingolimoodiga katkestada ja taasalustada alles siis, kui maksa transaminaaside väärtus on normaliseerunud. Seerumi transaminaaside tase muutus uuesti normaalseks umbes 2 kuud pärast ravi katkestamist.

Fingolimoodi peamine farmakodünaamiline toime on annusest sõltuv perifeersete lümfotsüütide arvu vähenemine 20...30%-ni esialgsest väärtusest. Selle põhjuseks on lümfotsüütide pöörduv sekvestratsioon lümfoidkoos.

Fingolimoodi eliminatsioon pärast ravi lõpetamist võib kesta kuni kaks kuud ja seetõttu tuleb patsiente infektsioonide suhtes jälgida kogu selle aja kestel. Patsientidele peab selgitama, et nad peavad ravi ordineerinud neuroloogi informeerima kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist tekkivatest infektsioonisümptomitest.

### Interferon beta 1a s/c (Rebif, Avonex) (Vastavalt SmPC)

Kõige sagedamaks kõrvaltoimeks on gripilaadse sündroomi sümptomaatika.

On teada, et SM'iga patsientidel, aga ka seoses interferoonide kasutamisega, esineb tavalisest suurema sagedusega depressiooni ning enesetapumõtteid.

On täheldatud nekroosi süstekohal.

Sageli on täheldatud maksa transaminaaside suurenemist. Rebif võib põhjustada rasket maksakahjustust, sealhulgas ägedat maksapuudulikkust. Suurem osa raske maksakahjustuse juhtudest tekkis ravi esimese kuue kuu jooksul. Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. Kui ALT aktiivsus on suurem kui 5 korda üle normi ülemise piiri, tuleks kaaluda Rebifi annuste vähendamist. Kui ensüümi aktiivsus normaliseerub, võib annust järk-järguliselt suurendama hakata. Nendel patsientidel, kellel on anamneesis märkimisväärne maksahaigus, esineb käesoleval hetkel maksahaiguse kliiniline sümptomaatika, kes



kuritarvitavad alkoholi või kellel esineb seerumi ALT aktiivsuse suurenemine (rohkem kui 2,5 korda üle normi ülemise piiri), tuleb Rebif-ravi alustada ettevaatusega. Rebif-ravi tuleb katkestada, kui ilmnevad ikterus või teised maksa funktsioonihäirete sümptomid.

On esinenud muutusi laboratoorses analüüsis. Seetõttu on Rebif-ravi ajal lisaks sellistele laborianalüüsidele, mis on tavaliselt vajalikud SM patsientide jälgimiseks, soovitatav maksaensüümide aktiivsuse monitoorimine ning leukotsüütide koguarvu, valemi ning trombotsüütide arvu määramine regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast Rebif-ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt.

Rebif-ravi saavatel patsientidel võib mõnikord häiruda kilpnäärme funktsioon või süveneda olemasolev patoloogia. Seetõttu on soovitatav enne ravi algust hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhul, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. Kui funktsiooninäitajate algväärtused on normi piires, ei ole rutiinne testimine vajalik, aga juhul kui tekivad kilpnäärme düsfunktsioonile viitavad nähud, tuleb uuringuid korrata.

Harva esineb raske neeru- ja maksapuudulikkus ning tugev luuüdifunktsiooni pärsitus.

Ettevaatus ning hoolikas jälgimine on vajalikud beeta-1a-interferooni manustamisel raske neeru- ja maksapuudulikkusega patsientidele ning neile patsientidele, kellel on luuüdifunktsioon tugevasti pärsitud.

Neutraliseerivad antikehad

Vereseerumis võivad tekkida beeta-1a-interferooni vastased neutraliseerivad antikehad. Antikehade tekkesagedus ei ole praeguseks täpselt määratletud. Kliinilised andmed näitavad, et beeta-1a-interferooni vastased antikehad tekivad 24...48-kuulise ravi järel Rebif 22 mikrogrammiga umbes 24% patsientidest. On näidatud, et antikehade olemasolu nõrgendab farmakodünaamilist vastust beeta-1a-interferoonile (beeta-2-mikroglobuliin ja neopteriin). Kuigi antikehade induktsiooni kliiniline tähtsus ei ole veel lõplikult välja selgitatud, on selliste neutraliseerivate antikehade tekkega seotud ravimi efektiivsuse vähenemine, mis avaldub kliinilistes ja MRI parameetrites. Kui patsient reageerib Rebif-ravile halvasti ning tal esinevad neutraliseerivad antikehad, peab raviarst Rebif-ravi jätkamisega seotud kasu/riskide tasakaalu uuesti hindama.

4.4. taotletava teenuse osutamiseks ja patsiendi edasiseks jälgimiseks vajalikud tervishoiuteenused ja ravimid (s.h ambulatoorsed) vm ühe isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni ning võrdlus punktis 3.5 nimetatud alternatiividega kaasnevate teenustega;

#### Alemtuzumab

Atsükloviiri 200 mg x2 päevas esimesest ravipäevast kuni vähemalt 1 kuu peale ravikuuri lõppu  
Premedikatsiooni antihistamiinide ja antipüretikumidega.

Patsiendi jälgimine 2 tundi pärast infusiooni.

Hemogramm (enne ravi alustamist ja seejärel kuuajaste intervallidega)	– 12 korda aastas (4 a)
Kreatiini tase seerumis (enne ravi alustamist ja seejärel kuuajaste intervallidega)	– 12 korda aastas (4a)
Uriinianalüüs koos mikroskoopiaga (pärast ravi iga 3 kuu järel)	- 4 korda aastas (4a)
Kilpnäärme funktsiooni test, nt kilpnääret stimuleeriva hormooni taseme määramine (enne ravi-alustamist ja seejärel iga 3 kuu tagant)	-4 korda aastas(4a)

#### Natalizumab

JC-viiruse vastaste antikehade testimine enne ravi alustamist ja iga 6 kuu järel - 2 korda aastas ravi jooksul  
MRT-uuring enne ravi alustamist ja rutiinselt üks kord aastas. -1 kord aastas ravi jooksul

#### Fingolimood

Kõiki patsiente tuleb bradükardia tunnuste ja sümptomite suhtes jälgida 6 tunni vältel koos igatunniste südame löögisageduse ja vererõhu mõõtmistega. Selle 6 tunni jooksul on soovitatav pidev (reaalajas) EKG jälgimine.

Kui esimese annusega seotud jälgimise jooksul vajab patsient farmakoloogilist sekkumist, on vajalik üle öö jälgimine tervishoiuasutuses.

Transaminaasid ja bilirubiin enne ravi alustamist ja ravi ajal kuudel 1, 3, 6, 9 ja 12 ning seejärel perioodiliselt – 6 korda 1 aastas ja edasi 4 korda aastas.

Kliinilise vereanalüüs enne ravi alustamist ning ravi vältel periooditi kliinilise hindamise järgi ning infektsiooninähtude ilmnemisel. ~2 korda aastas

#### Interferon beta 1a s/c

Kliiniliste sümptomite puudumisel tuleb seerumi ALT aktiivsust määrata enne ravi alustamist, 1., 3. ja 6. ravikuul ning seejärel perioodiliselt. - 4 korda 1. a. ja edasi 2 korda aastas

Rebif-ravi ajal on soovitatav valgevererakkude koguarvu ja valgeverre valemi ning trombotsüütide arvu määramine

regulaarsete intervallidega (1, 3 ja 6 kuud) pärast ravi alustamist ning seejärel kliiniliste sümptomite puudumisel perioodiliselt. ~4 korda 1. a. ja edasi 2 korda aastas  
 Enne ravi algust on soovitatav hinnata kilpnäärme funktsiooni ning juhu, kui esineb funktsioonihäireid, tuleb vastavaid uuringuid korrata ravi käigus iga 6...12 kuu möödumisel. – 1 kord

4.5.teenuse võimalik väär-, ala- ja liigkasutamine; teenuse optimaalse ja ohutu kasutamise tagamiseks teenusele kohaldamise tingimuste seadmise vajalikkus;

Raviteenust osutakse spetsialiseeritud SM keskuste baasil. Uuringute alusel tuleb alemtuzumabi manustada esimesel aastal 5 viaali, teisel aastal 3 viaali ja järgmistel aastatel vajaduse korral (kui haigus jääb aktiivseks) 1 ravikuur (3 viaali) aastas. Kolmandat ravikuuri peale CARE-MSI ja CARE-MSII uuringute lõpetamist vajas 19,5% patsientidest<sup>5</sup>. Jätku-uuring on alles käimas ja esimese jälgimisuuringu aasta esialgsed tulemused avaldati 2013.a Ameerika Neuroloogia Akadeemia kongressil. 2013.a juuniks saab 70%-l patsientidest täis juba neljas aasta. Esialgsetele andmetele tuginedes võib oletada, et 4. aastal vajab täiendavat ravi alemtuzumab 14,6% patsientidest<sup>6,10</sup> ja viiendal aastal ~7%<sup>10</sup>. Keskmiselt ühele patsiendile kulub 9.23 viaali.

Teenuse väärkasutamist ei ole ette näha

4.6. patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele;

Alemtuzumabi on uuritud aktiivses faasis ägenemiste ja remissioonidega SM patsientidel. Tõenäoliselt, madala aktiivsusega haiguse puhul oleks alemtuzumabi kasu/riski suhe madalam.

## 5. Vajadus

### 5.1. Eestis teenust vajavate patsientide arvu hinnang (ühe aasta kohta 4 aasta lõikes), kellele on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuste lõikes:

Arvestades SM levimust lähipiirkonnas, sh Soomes, võib oletada, et SM esinemissagedus on Eestis umbes 100...110/100 000 elaniku kohta ehk meil on umbes 1300...1500 SM põdevat inimest. Diagnoosimise hetkel kulgeb ~ 85... 90%-l patsientidest haigus ägenemiste ja remissioonidega. 25 aasta pärast on ~ 90% patsientidest muutunud haigus sekundaarse progresseerumisega SM. Kuni 15%-l patsientidest on primaarselt progresseeruv haigus. Kokku ägenemistega ja remissioonidega kulgev SM on umbes 55%-l patsientidest. Esmalt ravitakse patsiente interferoonidega või/ ja glatirameratsetaadiga. Esimese valiku ravimeid kasutab ~550 patsienti. Teise valiku ravimeid (kui SM jääb aktiivseks vaatamata ravile esimese valiku ravimitega) vajab kokku arvestuslikult umbes 100 patsienti. Arvestades, et on olemas praegu üks ja loodetavasti alates 2014 aastast kaks teise valiku ravimit; oleks alemtuzumabile planeeritav patsientide arv esimesel aastal 20 patsienti. Järgmistel aastatel ilma ravimi vajaduse suurendamiseta (täiendavate ravikuuride vajadus väheneb) võiks lisanduda ~8 kuni 10 uut patsienti, jõudes viiendal aastal 60 patsiendini.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal $t^*$ 2015	Patsientide arv aastal $t+1$ 2016	Patsientide arv aastal $t+2$ 2017	Patsientide arv aastal $t+3$ 2018
1	2	3	4	5
<i>bioloogiline ravi teine valik</i>	20	28	40	50

\* $t$  – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta

### 5.2. teenuse mahu prognoos ühe aasta kohta 4 järgneva aasta kohta näidustuste lõikes:

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal $t$ 2015	Teenuse maht aastal $t+1$ 2016	Teenuse maht aastal $t+2$ 2017	Teenuse maht aastal $t+3$ 2018
1	2	3	4	5
<i>bioloogiline ravi alemtuzumab</i>	100 viaali	100 viaali	96 viaali	101 viaal

	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022		
	20	20	4	3	2					
	100	60	12	9	6					
		8	8	2	1	1				
		40	24	6	3	3				
			12	12	3	2	1			
			60	36	9	6	3			
				10	10	2	1	1		
				50	30	6	3	3		
					10	10	2	2	1	
					50	30	6	6	3	
						11	11	3	2	1
						55	33	9	6	3
							11	11	3	2
							55	33	9	6
<b>viaale</b>	<b>100</b>	<b>100</b>	<b>96</b>	<b>101</b>	<b>98</b>	<b>100</b>	<b>100</b>			

- antud aastas ravi alustajate arv
- viaalide arv

## 6. Taotletava teenuse kirjeldus

6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba, vm);

Ravi viiakse läbi päevastatsionaaris tilkinfusioonina

6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsiendid peavad saama premedikatsiooni kortikosteroidiga vahetult enne alemtuzumabi manustamist iga ravikuuri esimesel 3 päeval. Kliinilistes uuringutes said patsiendid enne alemtuzumabi ravi 1000 mg metüülprednisolooni iga alemtuzumabi ravikuuri esimesel 3 päeval.

Lisaks võib kaaluda premedikatsiooni antihistamiinidega enne alemtuzumabi manustamist

6.3. teenuse osutamise kirjeldus tegevuste lõikes;

Ravi alemtuzumabiga peab alustama ja jälgima SMga patsientide ravis kogenud neuroloog. Spetsialistid ning vahendid kõige sagedamini esinevate kõrvaltoimete (eriti autoimmuunhaiguste ja infektsioonide) diagnoosimiseks ja ravimiseks peavad olema kättesaadavad. Saadaval peavad olema vahendid ülitundlikkuse ja/või anafülaktiliste reaktsioonide raviks.

Annustamine

Alemtuzumab soovituslik annus on 12 mg/päevas, manustatuna intravenoosse infusioonina 2 ravikuurina.

Esmase ravikuuri: 12 mg/päevas 5 järjestikusel päeval (koguannus 60 mg)

Teine ravikuur: 12 mg/päevas 3 järjestikusel päeval (koguannus 36 mg), manustatuna 12 kuud pärast esmast ravikuuri.

Vahelejäädud annuseid ei tohi manustada plaanilise annusega samal päeval.

Manustamisviis

Alemtuzumabi tuleb enne infusiooni lahjendada. Lahjendatud lahust tuleb manustada intravenoosse infusioonina ligikaudu 4 tunni jooksul.

Alemtuzumabi infusiooni ajal ja 2 tundi pärast infusiooni on soovitatav patsiente infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes jälgida.

<b>7. Nõuded teenuse osutajale</b>
7.1. teenuse osutaja (regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst, vm); Teenuse osutajaks on piirkondliku või keskhaigla neuroloogia osakond, mis vastavad spetsialiseeritud ravikeskuse nõuetele ja kus töötavatel spetsialistidel on kogemus Sclerosis multiplex'i diagnoosiga patsientide ravimisel ning on võimalik korraldada patsiendi jälgimine ravimi manustamise järel.
7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus; Spetsialiseeritud neuroloogia osakonna päevastatsionaar
7.3. personali (täiendava) väljaõppe vajadus; Ravi viib läbi erialaväljaõppega personal (neuroloog, bioloogiliseravi alase täiendõppe läbinud meditsiiniõed)
7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks; vastavad andmed puuduvad
7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele. Vajalik on kvalifitseeritud neuroloogi ja neuroloogiaõde olemasolu. Ravi osutavas tervishoiuasutuses peab olema tagatud patsientide jälgimine ravi tüsistuse osas.

<b>8. Kulutõhusus</b>
8.1. teenuse hind; hinna põhjendus/selgitused; Kulutõhususe analüüsis kasutame CADTH uurimusliku (kaasarvatud n.n.“ emergin/arengu-“ ravimitega) analüüsi tulemused ravikasulikkuse osas (CADTH raport lk 67-68).  Kulude arvutamisel kasutame kohalikud andmed.  Kuna Kanadas glatiramer atsetaat on 1 liini immuunmodulaatoritest odavam, CADTH kulu-efektiivsuse analüüsis, kasutati teda kulu-efektiivsuse hindamisel referents ravimina. Meie analüüsi jaoks pole see oluline, kuna võtame arvesse iga eraldi ravimiga saadud QALY-de arvu vs platseebo
<b>TEENUSE KASULIKKUS CADTH KULU-EFEKTIIVSUSE ANALÜÜSI ALUSEL (lk67,68) <sup>4</sup></b>
<u>All esitatud tabelist leiame, et ravitud patsiendid vs ravi mitte saavad patsiendid</u>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rebifiga 44mcg - 11,262 QALY;</li> <li>• Fingolimoodiga - 11,422 QALY</li> <li>• Natalizumabiga - 11,580 QALY</li> <li>• Alemtuzumab – 11,759 QALY</li> </ul>

**Table 28: Results of Exploratory Deterministic Cost-Effectiveness Analysis Including Emerging Treatments**

Treatment	Total Cost	Total QALYs	versus glatiramer acetate			Sequential ICUR
			Incremental Cost	Incremental QALYs	ICUR	
Glatiramer acetate (Copaxone)	\$321,589	11.272	ref	ref	ref	
Interferon beta-1b (Extavia)	\$333,923	11.376	\$12,334	0.104	\$118,242	\$118,242
Alemtuzumab 24 mg <sup>a</sup>	\$490,468	11.906	\$168,879	0.634	\$266,553	\$295,783
<b>Dominated Treatments</b>						
Interferon beta-1b (Betaseron)	\$347,292	11.376	\$25,703	0.104	\$246,411	Dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia)
Interferon beta-1a 22 mcg (Rebif)	\$349,937	11.187	\$28,348	-0.085	Dominated	Dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Interferon beta-1a (Avonex)	\$357,658	11.167	\$36,069	-0.105	Dominated	Dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate

**Table 28: Results of Exploratory Deterministic Cost-Effectiveness Analysis Including Emerging Treatments**

Treatment	Total Cost	Total QALYs	versus glatiramer acetate			Sequential ICUR
			Incremental Cost	Incremental QALYs	ICUR	
Dimethyl fumarate (Tecfidera)	\$361,688	11.442	\$40,099	0.170	\$236,518	Extendedly dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and alemtuzumab 24 mg
Teriflunomide oral 7 mg <sup>p</sup>	\$375,361	11.244	\$53,772	-0.028	Dominated	Dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Teriflunomide oral 14 mg <sup>p</sup>	\$375,782	11.299	\$54,193	0.027	\$2,037,065	Dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia)
Interferon beta-1a 44 mcg (Rebif)	\$377,759	11.262	\$56,170	-0.010	Dominated	Dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and glatiramer acetate
Fingolimod (Gilenya)	\$416,414	11.422	\$94,825	0.150	\$632,608	Extendedly dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and alemtuzumab 24 mg
Natalizumab (Tysabri)	\$482,436	11.580	\$160,847	0.308	\$522,472	Extendedly dominated by interferon beta-1b 250 mcg (Extavia) and alemtuzumab 24 mg
Alemtuzumab 12 mg <sup>a</sup>	\$490,896	11.759	\$169,307	0.487	\$347,578	Dominated by alemtuzumab 24 mg

**QALY gain ALEMTUZUMAB vs ALTERNATIIVSED ravimid:**

- Rebif 44mcg + 0,497 QALY,
- Fingolimod 0,5mg + 0,337 QALY
- Natalizumab 300mg +0,179 QALY

**TEENUSEGA SEOTUD KULUD:**

**Alemtuzumabi annustamisskeemi tõttu, millega suurem osa kulutusest tekib esimesl aastal ja toime kestab 5 aastat ja võimalik, et isegi pikemat aega, peame arvestama vähemalt 5 aastast ravimite kasutamist ka alternatiivsetel ravimitel.**

Üle 5 aastase ravimite kasutamise efektiivsust pole spetsiaalselt uuritud. Võib vaid väita, et tänapäevastest teadmistest lähtuvalt kasutatakse ravimit nii kaua, kuni see toimib. Kui ravimi toime lõpeb, siis saab seda välja vahetada järgmise alternatiivse ravimi vastu. Antud juhul eeldame, et kui natalizumabi efektiivsus ammendub 5 aastasel perioodil viiakse patsienti üle fingolimoodile ja ka vastupidi, mis tähendab, et ravimiga seotud kulu ei muutu (*lisanduvad ravialustamisega seotud kulu, kuid nende täpsemaks arvestamiseks andmed puuduvad*). Rebifi toime ammendumisel viiakse patsiente üle kallimale ravimile: glatirameer, fingolimood või natalizumaab (*sellisel juhul kulud ravimile kasvavad, kuid kulu-tõhususe analüüsis pole seda kajastatud, kuna arutamiseks vajalikud täpsemad andmed puuduvad*).

**Teenuse suuremaks kulu allikaks on ravimiostuga seotud kulud:**

- **Rebifi** viie aasta maksumus – **36 942 eurot**
  - aastas (44mcg 3 süsti nädalas) – 7 388,42 eurot ;
- **Natalizumabi** viie aasta maksumus – **84 313 eurot**
  - aastas – 16 862,56 eurot (teenuse kood 346R hinnaga 1297,12 euro x 13 korda aastas);
- **Fingolimoodi** viie aasta maksumus – **84 313 eurot**
  - aastas 16 862,56 eurot (Haigekassa soovitusel arvestame 346R teenuse hinda);
- **Alemtuzumabi** viie aasta maksumus – viaali hind haiglale (koos hulгимүүа juurdehindlusega ja KM-ga) on
  - 1.a. vajadus 5 viaali –
  - 2.a. vajadus -3 viaali -
  - 3.a. ~20% patsientidest vajavad 3 viaali, 4.a. ~14,6% vajavad 3 viaali, 5.a ~7% vajavad 3 viaali, mis teeb keskmiseks <sup>5,6,10</sup>
  - 3...5. a. perioodi ravimi maksumuseks ( 3 viaali x 0,416) –

**TEENUSEGA SEOTUD 5.A KULUD KOKKU**

Kulud	alemtuzumab	Interferon beta 1a s/c	natalizumab	fingolimod
Ravimile		36 942	84 313	84 313
Kaasnevad kulud (vt. 8.2)	623	105	4 442	167
<b>Kulud kokku EUR</b>		<b>37 047</b>	<b>88 755</b>	<b>84 480</b>

**ALEMTUZUMABI KULUTÕHUSUS VS ALTERNATIIVSED RAVIMID**

alemtuzumab	Interferon beta 1a s/c	natalizumab	fingolimod
QALY gain	0,497	0,179	0,337
Täiendav kulu vs alternatiiv (euro)		-14 491	-10 216
<b>ICER/QALY</b>	<b>eurot</b>	<b>Dominmeerib vs natalizumab</b>	<b>Domineerib vs fingolimod</b>

PS. Kuigi täpsemaid arvestusi pole tehtud ainult glatirameri hinnast lähtudes siis hinnaga /28 päeva ( 5 aasta kulu - ) - ja CADTH tulenevalt GALY de arvust ( QALY gain 0,487) võib järeldada, et alemtuzumab vs glatirameratsetaat **ICER/QALY on ~30 776 EUR, mis tähendab, et alemtuzumab on ka esmavaliku ravimina kasutatava glatiramerile kulutõhus alternatiiv.**

8.2. Teenuse osutamisega kaasnevate teenuste ja soodusravimite, mis on nimetatud p 4.4, isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni esitatud kulude võrdlus alternatiivsete teenuste kuludega isiku kohta kuni vajaduse lõppemiseni;

- Kõikide võrreldavate ravimitega uuringutes iga eraldi võetud tõsise kõrvaltoime sagedus oli enamasti <1%, mis planeeritud patsientide arvust lähtuvalt (20pt), teeb nende esinemise riski nulli lähedaseks, eriti kui kasutatakse meetmeid kõrvaltoimete ennatamiseks.
- Arvestame järgmised kaasnevad kulud ( 1pt /5 a)

Nimetus	Kood	Hind	alemtuzumab		natalizumab		fingolimod		Interferon beta 1a s/c	
			kogus	kulu	kogus	kulu	kogus	kulu	kogus	kulu
Päeva statsionar	3075	38,93	9,26	360,49	65	2530,45	1	38,93	1	38,93
atsükloviir	400mg N30	19,02	2,42	46,03						
prednisoloon	1000mg x3	23,85x3	2,42	173,15						
hemogramm	66201	2,43	48							
Holter monitoorimine	6326	29,50					1	29,50		
hemogramm	66202	2,70					10	27	12	32,4
MRT	79253+ 79330	224,13+ 158,24			5	1120,65+ 791,2				
oftalmoloog	3002	15,32					1	15,32		
kreatiniin	66102	1,20								
Maksa transaminaasid	66106	1,30					22	28,6	12	15,6
bilirubiin	66103	1,24					22	27,28	12	14,88
kilpnäärme uuring	66706	5,54	16							
Uriini mikroskoopiline uuring	66208	2,72	16	43,52					1	2,72
Kulu kokku				623,19		4442,3		166,63		104,53

8.3. Ajutise töövõimetuse hüvitise kulude muutus ühe raviepisoodi kohta tuginedes tõendus põhistele

uuringutele võrreldes alternatiivsete teenustega;  
Spetsiaalseid uurimisi pole teostatud.

Arvestades, et bioloogilist ravi pakutakse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SMga patsientidele, on tegemist suhteliselt noorte ja töövõimeliste patsientidega.

Kõige vähem segab tööl käimist fingolimod, mis vajab kindlat töölt vabastamist üheks päevaks ravi alustamisel.

Natalizumabi patsiendid vajavad töölt vabastamist infusiooni päeval ( iga 28 päeva tagant).

Alemtuzumabi patsiendid vajavad töölt vabastamist 5 järjestikulisel päeval esimesel aastal ning aasta hiljem veel kolmel järjestikulisel päeval. Edaspidi – vastavalt täiendavate ravikuuride vajadusele ( maksimaalselt 3 päeva aastas).

Kuigi Rebifi patsient süstib endale iseseisvalt 3 korda nädalas, mõjutab antud ravim kõige rohkem patsiendi töövõimet, sest ravimi manustamine on tihti seotud gripilaadsete reksioonidega

8.4. patsiendi poolt tehtavad kulutused võrreldes alternatiivsete teenuste korral tehtavate kuludega  
Ei ole asjakohane. SM patsiendi omaosalust nõudvat kulutused ei ole antud teenustega otseselt seotud.

## 9. Omaosalus

9.1. hinnang patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult  
Ei ole asjakohane

10. Esitamise kuupäev	29.12.2013.a.
11. Esitaja nimi ja allkiri	Pille Taba

## 12. Kasutatud kirjandus

1. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 2012. 380(9856): 1819-1828.
2. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 2012. 380(9856): 1829-1839.
3. Coles AJ, Fox E, Vladic A, Gazda SK, Brinar V, et al. ALEMTUZUMAB ohutust ja efektiivsust ÄGENEMISTE JA REMISSIOONIDEGA SM-iga patsientidel 5 aasta jooksul. Alemtuzumab more effective than interferon (beta)-1a at 5-year follow-up of CAMMS223 Clinical Trial. Neurology 2012 78(14): 1069-1078.
4. CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) „Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis“. Oktoober 2013. Volume 1, Issue 2B.
5. E.Havrdova et al. Alemtuzumab has durable efficacy in ÄGENEMISTE JA REMISSIOONIDEGA SM patients: CARE-MS extension . Presented at the 7th World Congress on Controversies in Neurology (CONy) April 11-14, 2013, Istanbul, Turkey.
6. E.Fox et al. Durable Efficacy of Alemtuzumab in ÄGENEMISTE JA REMISSIOONIDEGA SM Patients who



participated in the CARE-MS Studies: Three Year Follow-Up (S41.001). Neurology February 12,2013;80(Meeting Abstracts 1):S41.001

7. C.Polman et al. A Randomised Placebo Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2006;354:889-910.
8. J.Cohen et al. Oral Fingolimod or I/M Interferon for Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010;362:402-15.
9. L.Kappos et al. A Placebo Controlled Trial of Oral Fingolimod in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 2010;362:387-401. E.Fox et al. Durable Efficacy of Alemtuzumab in ÅGENEMISTE JA REMISSIOONIDEGA SM patients who participated in CARE-MS Studies: Three Year Follow-Up(S41.001) Neurology. February 12,2013;80(Meeting Abstracts 1):S41.001
10. Data on file (andmete avaldamist on oodata 2014.a )