

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

07.05.2018 nr 2

Algus kell 15.30, lõpp kell 17.00

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

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

PÄEVAKORD:

1. Bevatsizumab (Lisa 1. Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi taotlus ravimi **bevatsizumab** lisamiseks emakakaelakasvajate kemoteraapiakuurile Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus, meditsiinilise efektiivsuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Bevatsizumab (Lisa 2. Eesti Onkoloogide Seltsi taotlus ravimi **bevatsizumab** lisamiseks munasarjakasvajate kemoteraapiakuurile Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus, meditsiinilise efektiivsuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Nab-paklitakseel (Lisa 3. Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlus ravimi **nab-paklitakseeli** lisamiseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, meditsiinilise efektiivsuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Ekulizumab (Lisa 4. Eesti Nefroloogide Seltsi taotlus ravimi **ekulizumab** lisamiseks Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, meditsiinilise efektiivsuse hinnang, kulutõhususe hinnang)

1. BEVATSIZUMAB

Taotlus: Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts on esitanud taotluse ravimi bevatsizumab lisamiseks tervishoiuteenuse 326R (emakakaelakasvajate kemoteraapiakuur) koosseisu. Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidel, kellele ei saa manustada platinapreparaati sisaldavat ravi püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

- tsisplatiini monoterapia (kombinatsioonis kiiritusraviga);
- paklitakseeli kombinatsioon platinapreparaatidega;
- tsisplatiini kombinatsioon ifosfamiidiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Emakakaela vähk on Eesti naistel esinevate pahaloomuliste kasvajate hulgas sageduselt 7. kohal¹. Eesti Vähiregistris on 2012. aastal registreeritud 203 emakakaelavähi esmasjuhtu², millest 70 olid naaberorganite haaratusega või kaugmetastaasidega.

Seltsi hinnangul ja täpsete andmebaaside puudumisel on bevatsizumabi vajavate püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomiga patsientide arv ligikaudu 20.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Alternatiiv on paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsioon ilma bevatsizumabita.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud III faasi uuring GOG 240 võrdles keemiaravi koos või ilma bevatsizumabita püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel I rea ravina. Uuringus osales 452 patsienti, kellest randomiseeriti 225 isikut kemoterapia (tsisplatiin+paklitakseel; 114 isikut (CP) või topotekaan+paklitakseel; 111 isikut (TP)) ning 227 kemoterapia+bevatsizumab ravile (vastavalt 115 isikut CP+B ning 112 isikut TP+B).

Esmane tulemusnäitaja oli elulemus, teised tulemusnäitajad olid ravivastuse määr ja progressioonivaba perioodi mediaan. Mõlemat keemiaravi skeemi saanud haigete liitmisel pikendas bevatsizumabi lisamine keemiaravile haigete elulemust 3,5 kuud (16,8 kuud vs 13,3 kuud; HR 0,77, 95% UV 0,62 – 0,95, p=0,007). Alagruppide lõikes CP+B vs CP pikendas bevatsizumabi lisamine haigete elulemust 3,2 kuud (17,5 kuud vs 14,3 kuud, HR 0,68, 95% UV 0,48 – 0,97). TP+B vs TP võrdluses pikendas bevatsizumabi lisamine haigete elulemust 3,5 kuud (16,2 kuud vs 12,7 kuud), mis ei olnud eraldi võttes statistiliselt oluline (HR 0,74, 95% UV 0,53 – 1,05).

Kui võrreldi CP ja CP+B vs TP ja TP+B efektiivsuse näitajaid, ilmnis tsisplatiini sisaldavatel raviskeemidel parem progressioonivaba perioodi mediaan 7,6 kuud vs 5,7 kuud, HR 1,39 (95% UV 1,09 – 1,77), kuid elulemuse erinevus 15 kuud vs 12,5 kuud jäi statistiliselt ebaoluliseks, HR 1,20 (99% UV 0,82 – 1,76).

Kõrvaltoimetest esines bevatsizumabi saanud haigetel vaid keemiaraviga võrreldes rohkem hüpertensiooni (raskusaste 2; 25% vs 2%), trombemboolilisi tüsistusi (raskusaste 3; 8% vs 1%) ja gastrointestinaalseid fistleid (raskusaste 3; 3% vs 0%). Hiljem avaldatud analüüsis³ täpsustati, et mõningane kasv kõrvaltoimete esinemises bevatsizumabi lisamisel ei halvendanud oluliselt patsiendi tajutavat elukvaliteeti.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Uuringus GOG 240 ilmnunud ravikestuste mediaanide põhjal kujuneb võrreldavate raviskeemide mediaanseks kogumaksumuseks paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsiooni korral 848,82 eurot ja bevatsizumabi lisandumisel kolmanda komponendina ... eurot.

Puuduvad andmed emakakaelakasvaja patsientide elukvaliteedi kohta, bevatsizumabi kulutõhusus võidetava eluaasta kohta (ICER/LYG) on ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

... eurot.

Diskussioon

¹ file:///C:/Users/getter_hark/Downloads/10518-Article%20Text-7316-1-10-20141211.pdf

² <http://www.tai.ee/tegevused/registrid/vahiregister>

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479218/>

Arutleti ravimi vajaduse üle. Tuginedes Eesti Vähiregistri andmetele, prognoosib taotleja, et 2012. a registreeritud 70-st naaberorganite haaratuse või kaugmetastaasidega emakakaelavähi esmasjuhust vajaks ravi bevatsizumabiga 20 patsienti. Komisjoni hinnangul ei ole selge, miks ülejäänud 50 patsienti potentsiaalsed ravivajajad ei võiks olla. Alternatiivina on tervishoiuteenuste loetelu kaudu patsientidele hüvitatud paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsioon. Bevatsizumabi lisamine olemasolevale raviskeemile pikendab uuringu GOG 240 andmetel patsientide elulemuse mediaani 3,2 kuu võrra, kõrvaltoimetest esines kolmanda komponendi lisamisel raviskeemi rohkem hüpertensiooni, proteiinuuriat, trombemboolilisi tüsistusi ja verejookse, mis on ohjavad tavapäraste ravimeetoditega.

Ravimi kulutõhususe üle arutledes nentis komisjon, et teada on vaid bevatsizumabi kulutõhusus võiditava eluaasta kohta ja ICER/LYG 40 000 eurot aktsepteerimine oleks ebatavaline kohtlemine võrreldes teiste vähipaikmete ja ravimitega, mille kulutõhusus ei ületa 40 000 eurot ühe kvaliteetse eluaasta kohta (ICER/QALY). Arutati, kas oleks võimalik leida andmeid elukvaliteedi kohta ning vaadati teiste riikide hinnanguid. Esmapilgul leiti, et Šotimaa on kasutanud andmeid, mis on saadud omakorda Kanada hinnangust ning järeldati, et tuleb kontrollida, kust andmed algselt pärinevad ning usaldusväärsete andmete korral võtta arvutustes aluseks samad näitajad.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et ravimi efekt on mõõdukas, ent aktsepteeritav ravi on patsientidele ka praegu kättesaadav. Kuna ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta on teadmata, tuleb see teiste riikide andmetele tuginedes leida ning ravimi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu ei tohiks ICER/QALY olla suurem kui 40 000 eurot.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ei ületa 40 000 eurot.

2. BEVATSIZUMAB

Taotlus: Eesti Onkoloogide Selts taotleb uue raviskeemi lisamist tervishoiuteenuse 325R (munasarjakasvajate kemoterapiakuur) koosseisu. Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

- paklitakseeli monoterapia;
- dotsetakseeli monoterapia;
- karboplatiini monoterapia munasarjakartsinoomi retsidiivi korral enam kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platinapreparaadi kombinatsioonravist;
- topotekaani monoterapia munasarjakartsinoomi retsidiivi korral vähem kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platinapreparaadi kombinatsioonravist.

Taotleja andmetel on Eestis realselt kasutusel lisaks eelnevale liposomaalse doksorubitsiini (PLD), etoposiidi ning gemtsitabiini monoravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Munasarjavähk on üks kõige sagedasemaid günekoloogilisi vähkkasvajaid Euroopas, Põhja-Ameerikas ja teistes arenenud riikides, olles naistel vähi esinemissageduselt 8. kohal ja vähisurmades 7. kohal.

Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel igal aastal 150 - 180 uut haigusjuhtu, millest 75% avastatakse juba kaugelearenenud staadiumis. Kui I staadiumis avastatud munasarjavähi 5-aasta haigusvaba elulemus on 88,9%, siis III staadiumis avastatud haiguse puhul on see 25%. Munasarjavähi korral esineb sageli peritoneaal-kartsinomatoos ehk kasvaja metastaatiline külvlõõgkõhukelmele, mis omakorda soodustab astsiidi teket. Astsiit esineb 20-40% munasarjavähiga patsientidest haiguse diagnoosimisel. Haiguse arenedes tekib astsiit mingil ajahetkel 89% patsientidest.

Seltsi hinnangul ja täpsete andmebaaside puudumisel on bevatsizumabi vajavate, plaatina-resistentse taastekkinud munasarjavähiga patsientide arv ligikaudu 20.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Alternatiiv on paklitakseeli monoterapia.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotluse aluseks on juhuslikustatud III faasi pimendamata uuring AURELIA, mis hindas bevatsizumabi lisamist uurija poolt valitud keemiaravile (paklitakseel, liposomaalne doksorubitsiinpegool (PLD) või topotekaan) plaatina-resistentse vähem kui 6 kuu jooksul taastekkinud munasarjavähiga patsientidel (ECOG 0-2), kes olid eelnevalt saanud maksimaalselt kuni 2 keemiaravi skeemi ja ei olnud eelnevalt ravitud bevatsizumabiga. Uuringus osales 361 patsienti, kellest randomiseeriti 182 isikut kemoterapia ning 179 kemoterapia+bevatsizumab ravile.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan (*progression free survival*, PFS), teised tulemusnäitajad olid ravivastuse määr, elulemus ja ohutus. 128-st isikust kemoterapia grupis jätkus pärast progressiooni monoravi bevatsizumabiga 69-l isikul. Uuringu esmane tulemusnäitaja, hinnatuna nii sõltumatu komitee kui uurija poolt:

- PFS mediaan kogu uuringu populatsioonis hinnatuna sõltumatu komitee poolt (*independent-review committee*; IRC) paranes bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 4,2 kuu võrra – 3,9 vs 8,1 kuud (HR 0,484; 95% UV 0,370 - 0,632; $p < 0,0001$).
- PFS mediaan kogu uuringu populatsioonis hinnatuna uurija poolt paranes bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 3,4 kuu võrra – 3,4 vs 6,8 kuud (HR 0,384; 95% UV 0,300 - 0,491; $p < 0,0001$).

PFS alagruppides:

- bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga pikendas PFS mediaani 5,3 kuu võrra – 3,9 vs 9,2 kuud (HR 0,47, 95% UV 0,31-0,72);
- bevatsizumab kombinatsioonis topotekaaniga pikendas PFS mediaani 4,1 kuu võrra – 2,1 vs 6,2 kuud (HR 0,28; 95% UV 0,18-0,44);
- bevatsizumab kombinatsioonis PLD-ga pikendas PFS mediaani 1,6 kuu võrra – 3,5 vs 5,1 kuud (HR 0,53; 95% UV 0,36 - 0,77).

AURELIA uuringusse värbamisel esines astsiit 31% patsientidest (n=113). PFS mediaan astsiidiga patsientidel: 2,3 vs 5,6 kuud (HR 0,40; 95% UV 0,26 - 0,60; $p < 0,001$) – bevatsizumab lisamisel pikenes PFS mediaan 3,1 kuud.

Kõrvaltoimetest esines bevatsizumabi saanud haigetel vaid keemiaravi saanutega võrreldes rohkem hüpertensiooni (raskusaste ≥ 2 ; 20% vs 7%), proteinuuriat (2% vs 0%), gastrointestinaalseid perforatsioone ja fistuleid (raskusaste ≥ 2 ; 2% vs 0%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Võrreldes alternatiivi, paklitakseeli monoraviga, kujuneb uuringus ilmnenud ravikestuste mediaanide põhjal võrreldavate raviskeemide mediaanseks kogumaksumuseks monoravi korral 167 eurot ja paklitakseel koos bevatsizumabi korral ... eurot.

Kulutõhususe leidmiseks kasutas haigekassa lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, tuginedes eespool toodud uuringu AURELIA tulemusandmetele ning SMC (*Scottish Medicines Consortium*) hinnangus kasutatud elukvaliteedi koefitsientidele ja sai ICER/QALY väärtuseks ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi efektiivsuse üle. Eesti Onkoloogide Selts kirjeldab taotluses, et kaugelearenenud munasarjavähi süsteemse ravi korral loetakse rahvusvaheliste erialaekspertide konsensuse alusel kliiniliselt oluliseks muutuseks PFS mediaani pikenemist 4 kuu võrra ja riskitiheduste suhteks (HR, hazard ratio) vähemalt 0,7 (progressiooni riski vähenemine 30%) võrrelduna standardraviga. Uuringu AURELIA tulemuste kohaselt oli progressioonivaba perioodi mediaani erinevus kogu uuringu populatsioonis hinnatuna sõltumatu komitee poolt piiripealselt oluline ehk 4,2 kuud; hinnatuna uurija poolt 3,4 kuud. Uuringus oli lubatud progressioonijärgne ravivahetus keemiaravirühmast bevatsizumabile, mistõttu komisjoni hinnangul ei ole teisese tulemusnäitaja, elulemuse ja selle alagrupi analüüsi tulemused usaldusväärsed. Seda enam, et elulemuse paranemine kogu uuringu populatsioonis oli statistiliselt mitteoluline, ei saa öelda, et mõnes alagrups on vastav näitaja statistiliselt oluline.

Ravimi majandusliku põhjendatuse üle arutledes nentis komisjon, et kulutõhusus on halb ja ebakindel. Kaasnev eelarvemõju on suur.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus efektiivsema ravi järele taotletaval näidustusel on olemas, progressioonivaba perioodi mediaani pikenemine on kliiniliselt piiripealselt oluline ja tõenäoliselt paraneb ka elulemus, aga kuna võrdlusrühma patsiendid vahetasid uuringu käigus ravimit, ei ole elulemuskasu suurus selge. Komisjon leiab, et kulutõhusus ei tohiks ületada teiste sarnaste näitajatega (efektiivsus ja vajadus) ravimite kulutõhususe määra, mis on olnud kuni 40 000 eurot kvaliteetselt elatud eluaasta kohta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr jääb alla 40 000 euro piiri.

3. NAB-PAKLITAKSEEL

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste (ing k *albumine bound paclitaxel nanoparticles*) kasutuselevõttu kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease kaugelearenenud adenokartsinoomi raviks üle 18 aastastel patsientidel. Eesti Onkoteraapia Ühing soovib lisada nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kompleksteenusesse (biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur) esmavaliku ravina patsientidele, kes ei talu FOLFIRINOX raviskeemi oma üldseisundi või kõrvaltoimete tõttu.

Erinevalt FOLFIRINOX raviskeemist on nab-paklitakseel koos gemtsitabiiniga taotleja hinnangul näidustatud ka üle 75-aastastele patsientidele, kelle üldseisund võib olla halvem (ECOG 2).

Praegu tervishoiuteenuste loetelu või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

- gemtsitabiini monoterapia: pankrease kartsinoomi adjuvantne ravi ning 1. rea palliatiivne ravi, kui patsient talub gemtsitabiini;

- FOLFIRINOX raviskeem: kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne 1. rea ravi heas üldseisundis haigel (ECOG 0-1);
- gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi. Kolangiokartsinoomi ja papilla Vater'i vähi palliatiivne ravi;
- gemtsitabiini kombinatsioon oksaliplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi, kuid tsisplatiin on vastunäidustatud;
- gemtsitabiini kombinatsioon erlotiniibiga: lokaalselt kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi ning kellel haigus ei ole veel mõjutanud üldseisundit;
- soodusravimite loetelus kapetsitabiini sisaldavad preparaadid kasutamiseks nii monoterapiana kui kombinatsioonis (gemtsitabiiniga) biliopankreatilise süsteemi kasvajate adjuvantraviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pankrease vähi kuratiivne ravi on kirurgiline, seda saab teostada vaid haiguse I - II staadiumis, enamuse juhte diagnoositakse kaugelearenenud vormina, kus rakendatakse vaid palliatiivset ravi. Metastaatilise haiguse korral on elulemuse mediaan 2 kuni 6 kuud. Efektivseimaks raviskeemiks palliatiivses ravis on FOLFIRINOX skeem, mis parandab elulemust võrreldes gemtsitabiiniga 4,3 kuu võrra.

Taotleja prognoosib ravi vajavate patsientide arvuks 50.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Alternatiiv on gemtsitabiin monoravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Pankrease metastaatilise kartsinoomi korral on ravimit uuritud ühes III faasi uuringus, kus nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kasutamist võrreldi gemtsitabiini monoraviga. Uuringu andmetel pikendab nab-paklitakseeli kombinatsioonravi gemtsitabiin monoraviga võrreldes elulemuse mediaanväärtust 2,1 kuu võrra (8,7 versus 6,6 kuud, $p < 0,001$) ja progressioonivaba perioodi mediaanväärtust 1,8 kuu võrra (5,5 versus 3,7 kuud, $p < 0,001$). Ravi kestuse mediaanid olid vastavalt 3,9 kuud vs 2,8 kuud.

42% patsientidest olid üle 65 a. vanused, ei ole teada, kui suur osa patsientidest olid üle 75 a. vanad. Üldseisund Karnofsky indeksi (*Karnofsky performance score*, KPS) järgi oli vahemikus 70 - 100 (valdavalt ehk 76% oli indeks vahemikus 80-90, indeksiga 70 oli uuringus 7% patsientidest).

Patsientide elulemus pikeneb nii sooritusvõime indeksiga 70-80 kui ka 90-100. Patsientide alagruppide *post hoc* analüüsis oli KPS skooriga 70-80 patsientide grupis nab-paklitakseeli + gemtsitabiiniga elulemuseks 7,6 kuud ning gemtsitabiiniga 4,3 kuud (vahe 3,3 kuud). Uuringust ei selgu, kas ka halva sooritusvõime korral (Karnofsky indeks ≤ 70 või ECOG ≥ 2 ehk taotletav sihtgrupp) on ravimil elulemust parandav toime. Uuringust ei ilmne, et nab-paklitakseel + gemtsitabiin kombinatsioonravi oleks sellel patsiendigrupil efektiivsem kui gemtsitabiin monoravi.

Kõrvaltoimetest esines nab-paklitakseeli saanud patsientidel rohkem neutropeeniat (38% vs 27%), leukopeeniat (31% vs 6%), nõrkust (17% vs 7%) ja perifeerset neuropaatiat (17% vs 1%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Üks ravitsüklil taotletava raviga maksab ... eurot, alternatiivi (gemtsitabiin monoravi) üks ravitsüklil maksab ravikindlustusele 76,89 eurot.

Usaldusväärset kulutõhususe analüüsi üle 75 a. ja halvas seisundis patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõenduspõhised andmed ravi kestusest spetsiifiliselt selles grupis. Kulutõhusust saab hinnata võttes aluseks kogu III faasi uuringu patsientkonna andmed ravi kestuse kohta:

III faasi uuringu kõikide patsientide alusel ICER/LYG (nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin) ... eurot

Arvestades KPS 70-80 skooriga patsientide elulemuskasu III faasi uuringu kaugtulemustest ICER/LYG (nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin) eurot

Arvestades ravikestuseks 6 kuud nab-paklitakseeliga (Girdano jt) kõikide patsientide elulemuskasuga on ICER/LYG (nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin) ... eurot

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

50 patsiendi korral sõltuvalt ravi kestusest (erinevatel andmetel 4 - 6 ravitsüklit) on potentsiaalne lisakulu aastas kuni ... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse üle. Efektiivseimaks raviskeemiks palliatiivses ravis on FOLFIRINOX skeem, mida eelistatult kasutatakse, ent taotleja hinnangul on ravi üsna raskesti talutav ja esineb katmata ravivajadus patsientide hulgas, kes ei talu FOLFIRINOX skeemi üldseisundi või kõrvaltoimete tõttu. Praegu kasutatakse sellistel patsientidel gemtsitabiini monoteeraapiat, nab-paklitakseeli lisamine pikendab uuringu andmetel elulemuse mediaani 2,1 kuu võrra. Komisjon arutles uuringus osalenud patsientide kriteeriumide üle, nimelt oli valdava osa uuringupopulatsiooni üldseisund Karnofsky indeksi järele vahemikus 80-90, mis vastab ECOG skaalal 1 või 2. Taotluse kohaselt on aga katmata vajadus patsientidel, kelle üldseisund on kehvem (ECOG skaalal üle 2), uuringud selle populatsiooni kohta puuduvad. Reeglina, mida kehvem üldseisund on, seda halvem on igasugune ravitaluvus. Nab-paklitakseeli lisamine gemtsitabiinile põhjustab kõrvaltoimetena rohkem leukopeeniat, neutropeeniat, nõrkust ja perifeerset neuropaatiat, mis elukvaliteeti vähendavad. Komisjon tutvus ravijuhenditega, kus nii Euroopa ravijuhend (ESMO) kui Ameerika ravijuhend (NCCN) soovivad kasutada gemtsitabiini + nab-paklitakseeli valitud patsientidel, kellel on kõrgeast tuumorikoormusest tulenev halb toimetulekustaatus. Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on mõõdukas, kliiniline efekt on uuritud tervematel patsientidel minimaalne ja taotletaval rühmal ebaselge.

Ravimi kulutõhususe üle arutledes nõustus komisjon, et usaldusväärset kulutõhususe analüüsi üle 75 a. ja halvas seisus patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõenduspõhised andmed ravi kestusest ja efektiivsusest spetsiifiliselt selles grupis. Puuduvad andmed elukvaliteedi kohta, mistõttu usaldusväärseim lähenemine komisjoni hinnangul on võtta aluseks kõikide patsientide elulemuskasu 2,1 kuud, ravikestusega 6 kuud ning saadud kulutõhususe näitaja võidetud eluaastate kohta on ... eurot. Arvestades, et saadud ICER/LYG iseloomustab patsiente, kelle mediaanvanus on 63 a., on ravimi kulutõhusus taotletaval sihtgrupil väljendatud kvaliteetsete eluaastate kohta kindlasti ebasoodsam. Kuna ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta on teadmata, tuleb see teiste riikide või kirjanduse andmetele tuginedes leida ning ravimi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu ei tohiks ICER/QALY olla suurem kui 40 000 eurot.

Komisjonis tekkis arutelu, kas vähihaiguste korral on põhjendatud elu pikendamine või haiguse progressiooni edasilükkamine paari kuu võrra, kui sellega kaasnev mõju elukvaliteedile on teadmata.

Küsimus pandi hääletusele, kaks liiget olid vastu ravimi lisamisele tervishoiuteenuste loetellu ka soodsa kulutõhususe korral põhjendusel, et ravimi kliiniline kasu on minimaalne, kõrvaltoimed märkimisväärsed ja pole teada, kas elukvaliteet paraneb või vähemalt püsib samal tasemel. Vastu olnud liikmete hinnangul peaks nii väikese elulemuskasu korral olema lisandunud elukuud hästi talutavad ja ravi elukvaliteeti tõstma. Viis liiget olid ravimi loetellu lisamise poolt.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et taotletava ravimi efekt on väike uuringupopulatsioonis ja ebaselge taotletavas sihtgrupis, ent vajadus ravimi järele on olemas. Hääletuse tulemusel soovib komisjon ravimi tervishoiuteenuste loetellu lisada juhul, kui ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta (ICER/QALY) on vähem kui 40 000 eurot.

Komisjoni arvamus (lihthäälte enamus)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr kvaliteetselt elatud eluaasta kohta jääb alla 40 000 euro piiri.

4. EKULIZUMAB

Taotlus: Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi ekulizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Ravi ekulizumabiga on eluaegne, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

Terapeutiline plasmavahetus, hemodialüüs, neeru siirdamine.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

aHUS-i korral on tegemist harvaesineva geneetilise haigusega, mis avaldub peamiselt lastel ja noortel inimestel. aHUS levimusmäär on 1 - 9 /1 000 000⁴, haigusele on iseloomulik mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia, trombotsütopeenia ja ägeda neerupuudulikkuse samaaegne esinemine. Neerukahjustus on progresseeruv ja viib suure tõenäosusega lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, mis toob kaasa pideva dialüüsi ja/või neeru siirdamise vajaduse. Lisaks põhjustab haigus teiste organite nagu aju, seedetrakt, maks, kopsud ja/või süda kahjustusi⁵. aHUS globaalsesse registrisse⁶ on kantud 16 riigist kokku 516 patsienti, kellest 315 on täiskasvanud ja 201 alla 18 aastased.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Otsesed alternatiivsed ravimeetodid puuduvad. Aastaid oli standardraviks terapeutiline plasmavahetus, millega mõningatel juhtudel on saavutatud remissioon, kuid enamasti järgneb sellele haiguse taasägenemine ning neeru ja teiste organite kahjustuse progresseerumine. Kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi korral teostatud neerusiirdamise juhtudel on haiguse taastekke tõenäosus ca 50%. Teatud juhtudel võib vajalik olla nii neeru kui ka maksa siirdamine, mida soovitatakse juhul kui ekulizumab pole kättesaadav, aga ka sellele järgneb suure tõenäosusega haiguse taastekke.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kahes prospektiivses kohortuuringus⁷ said kokku 37 patsienti vanuses 12 a ja enam ekulizumabi. Esimeses uuringus osales 17 neerukahjustuse ja trombotsütopeeniaga patsienti ning teises uuringus 20 neerukahjustuse ja plasmavahetuse foonil mitte rohkem kui 25% vähenenud trombotsüütide arvuga patsienti. Esmane tulemusnäitaja oli esimeses uuringus trombotsüütide arvu muutus ning teises trombotsüütide mikroangiopaatiate vaba seisund. 26 ravinädala tulemusel tõusis esimeses uuringus

⁴ <http://www.orpha.net>

⁵ National Organization for Rare Disorders: <https://rarediseases.org/rare-diseases/atypical-hemolytic-uremic-syndrome/>

⁶ Licht C et al (2015). The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. BMC Nephrology 16:207.

⁷ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1208981>

trombotsüütide arv statistiliselt olulisel määral ning teise uuringu kohaselt oli 80% patsientidest trombotsüütlike mikroangiopaatiate vaba seisund. Uuringud tuvastasid, et sekkumisel haiguse varajasemas faasis olid tulemused GFR osas paremad. Eculizumabi seostati ka patsientide elukvaliteedi paranemisega (EQ-5D)⁸. Samade uuringute jätkuanalüüsil kahe aasta pärast (esimeses uuringus osalenute eculizumabi ravi mediaan oli 100 nädalat ja teises uuringus 114 nädalat) tuvastati, et eelnevalt saavutatud ravitulemused säilisid⁹. Kontrollgrupita II faasi uuringus¹⁰ said 41 täiskasvanud patsienti eculizumabi, esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutavad täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse 26. ravinädalaks. Esmase tulemusnäitaja saavutas 73% patsientidest. 24 patsienti 41-st said enne ravi algust dialüüsravi, 20 neist olid selle 26-ndaks ravinädalaks lõpetanud. Üksikjuhtumite ülevaate andmetel, milles kirjeldati 24 natiivneeru või siirdatud neeruga (10 isikut) patsientide ravi eculizumabiga, tuvastati, et 21 oli raviefekt positiivne - 8 patsiendil paranes neerufunktsioon osaliselt ning 10 täielikult¹¹. Sagedased kõrvaltoimed ravimi kasutamisel – peavalu, nasofarüingit, seljavalu, iiveldus. Väga sagedased kõrvaltoimed – peavalu, kõhulahtisus, hüpertensioon, ülemiste hingamisteede infektsioon, kõhuvalu, oksendamine, aneemia, köha, perifeersed tursed, uroinfektsioon, palavik.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi Soliris 10mg/ml 30ml pakendi hind on ... eurot. Haigekassale ei ole teada, mitu eluaastat eculizumabi raviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eestis oludes arvutada.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotluse kohaselt vajab Eestis ravi üks aHUS diagnoosiga täiskasvanud patsient, aastane ravikulu eculizumabiga on ... eurot. Lisaks vajab patsient neeru siirdamist.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. Tegemist on harvikaigusega, mille patogeneesimehhanismid on välja selgitatud, ent siiani kasutusel olevad alternatiivsed raviviisid – terapeutiline plasmavahetus ning maksa ja neeru üheaegne siirdamine, ei ole patogeneetiline ravi ning haiguse taasteke neerusiirikus 2. a jooksul on kõrge, 50 – 80%. Seega otsesed alternatiivsed ravimeetodid eculizumabile puuduvad. Vajadus ravimi järele on olemas, taotluse hindamise ajal on teada, et Eestis vajab ravi üks patsient, kellel on aHUS diagnoositud.

Ravimi efektiivsusest rääkides tõdes komisjon, et eculizumabiga ei ole teostatud ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut, on vaid prospektiivsed kohortuuringud või haigusjuhupõhised ülevaated, ent tulenevalt aHUS harvikaiguse staatusest ei ole paremaid andmeid niipea juurde tulemas. Inglismaa (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*) on leidnud, et kliinilise tõenduspõhisuse poolelt on ravimi limiteeringuks randomiseeritud kliiniliste uuringute puudumine, ent soovib ravimi kasutamist ametlikul näidustusel teatud tingimustel. Kanada ja Šotimaa, tulenevalt nõrgast tõenduspõhisusest ja suurest lisakulust, ei soovita ravimi kasutamist aHUS näidustusel.

Ravimi kulutõhususe osas puuduvad haigekassal andmed, mitu eluaastat ravimiga võidetakse ning mitu aastat ravi tuleb osutada. NICE hinnangul võidetakse eculizumabi raviga võrreldes standardraviga 10,14

⁸ Legendre CM et al (2013). Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 368:2169-218.

⁹ Licht C et al (2015). Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87(5): 1061–1073.

¹⁰ Fakhouri F et al (2013). Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Adult Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). *J Am Soc Nephrol* 24: 49A-50A.

¹¹ Zuber J et al (2012). Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology* 8, 643-657

täiendavat kvaliteetset eluaastat, ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on soovitatav jätkata raviga kogu patsiendi elu, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud. Komisjon arutles, kas selliste keeruliste üksikute juhtumite puhul ei oleks mõistlikum teha konkreetse patsiendi jaoks erakorralist otsust, ent järeldati, et see ei ole kooskõlas ravikindlustuse seadusega.

Komisjoni hinnangul võiksime eeskujuks võtta Austraalia, kus *Life Saving Drugs Program* kaudu rahastatavad ravimid peavad vastama kindlatele kriteeriumitele. Muuhulgas järgmistele nõuetele: puudub alternatiivne ravim või raviviis, ravimil peab olema tõendatud elulemist pikendav toime, ravimit ei rahastata tervishoiusüsteemi kaudu, sest kulutõhusus ei vasta tavapärastele normidele. Selliste ravimite hüvitamisel on nõue, et ravimi hind peab olema võrreldav eelnevalt sarnaste harvikaiguste raviks kompenseeritud ravimite hindadega, mis on kuni ... eurot aastas patsiendi kohta.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et kuigi ravimi kliiniline tõendus põhjus on nõrk, on vajadus ravimi järele olemas, sest puudub alternatiivne efektiivne ravi. Kuna ravimi kulutõhusus on teadmata, aga mõju ravikindlustuse eelarvele märkimisväärne, eriti kui patsiente juurde sugeneb, on ravimi lisamine tervishoiusteenuste loetellu põhjendatud juhul, kui patsiendi aastane maksumus ei ületa teiste sarnastel näidustusel kasutatavate ravimite aastast maksumust.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi aastane kulu patsiendi kohta ei ületa ... euro piiri.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija