

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 401

01.06.2023 nr 2

Algus kell 15.00, lõpp kell 16.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit, edastas seisukohad kirjalikult)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga, taotlus nr **1458** (Lisa 6. haiglaravimite komisjoni 09.06.2021 koosoleku protokollil väljavõte, tervisetehnoloogia hindamise raport TTH60, memo);
2. Pembrolizumab + lenvatiniib kaugelearenenud või retsidiveerunud endomeetriumi kartsinoomi raviks, taotlus nr **1499** (Lisa 7. Eesti Onkoloogide Seltsi taotlus ja lisaandmed, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidjate vastused kulutõhususe hinnangule);
3. Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga, taotlus nr **1556** (Lisa 8. Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Astma ravi tesepelumabiga, taotlus nr **1527** (Lisa 9. Eesti Kopsuarstide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. TISAGEENLEKLEUTSEEL

Taustainfo

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue tervishoiuteenuse „B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia ravi tisageenlekleutseeliga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu refraktaarsetele, siirdamisjärgselt retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia (r/r ALL) raviks lastele ja noortele täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (k.a.).

Müügiloa hoidja esitas Tervisekassa perspektiivist kulukasulikkuse analüüsi (kolmeosaline jaotatud elulemuse mudel), mis võrdles tisageenlekleutseeli kaudse võrdluse alusel blinatumomabiga ja päästekeemiaravi skeemiga FLA-IDA.

Tervisekassale esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 88 a, diskonteerimismäär 1,5%) leidis MLH täiendkulutõhususe (konfidentsiaalset pakkumust kohaldades):

- Tisageen vs päästekeemiaravi ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
5a horisont ja 5% diskontomäär: ICERQALY ... eurot (... QALY).
- Tisageen vs blinatumomab ICERQALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
5a horisont ja 5% diskontomäär: ICERQALY ... eurot (... QALY).

Tervisekassa koostas 13.05.2021 kulutõhususe ning ravikindlustuse eelarve mõju hinnangu, milles leidis tisageenlekleutseeli kulutõhususe määradeks (ICERQALY) vastavalt 5a ajahorisondiga:

- vs keemiaravi ... eurot (võidetakse ... QALY);
- vs blinatumomab ... eurot (võidetakse ... QALY);
- vs inotuzumab - teadmata

Hinnanguliseks lisakuluks ühe patsiendi kohta leidis Tervisekassa ... - ... eurot (sõltuvalt mida tisageenlekleutseel asendada hakkab). Patsientide hulga prognoosi (kuni 3 pts aastas) arvestades oleks lisakulu seega ~ ... - ... eurot.

Haiglaravimite komisjoni otsus

Haiglaravimite komisjon arutas taotlust 09.06.2021. Komisjon tõdes, et vajadus ravimi järele on selgelt olemas, aga kulutõhusus on väga ebasoodne ja ebakindel ning ravimi efektiivsusest on veel liiga vähe teada. Ravi efektiivsust/ohutust oli uuritud võrdlusrühmata II faasi uuringus, mille lõplikud tulemused polnud veel avaldatud. Senised andmed olid jälgimisaja mediaaniga 24 kuud. Komisjon soovitas oodata ära poolelioleva uuringu tulemused ning arutada seejärel tisageenlekleutseeli taotlust uuesti.

Tervisetehnoloogia hindamise raport¹

Tervisekassa tellis Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt tervisetehnoloogia hindamise raporti. Kuna analüüsi aluseks oleva ELIANA uuringu nüüdseks ligi kuue aasta ravitulemused lubavad pidada tisageenlekleutseelravi tervistavaks, eeldati TÜ analüüsis sarnaselt varem avaldatud kulutõhususe uuringutega, et peale vähemalt viieaastast sündmustevaba elulemust haigus enam ei progresseeru. Samas toonitati, et selle eelduse kinnitamiseks puuduvad pikemaajalised andmed, mistõttu arvestati analüüsis, et ka tervistunud r/r ALL-i patsientide elulemus on tavarahvastikuga võrreldes madalam. Samu eeldusi rakendati ka võrdlusrühmas.

Kulutõhusus

Raportis leiti, et Eesti andmetel kaasneb tisageenlekleutseelraviga täiendav ravimikulu (+... eurot), kuid kokku hoitakse ravi- (-... eurot) ja siirdamiskuludelt (-... eurot), seega oleks keskmine lisakulu patsiendi kohta ... eurot. Tisageenlekleutseelraviga võideti elua jooksul keskmiselt ... eluaastat ja ... kvaliteetset eluaastat patsiendi kohta. Täiendkulu tõhususe määr oli Eesti andmetel tehtud analüüsis ... eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta (ajahorisont 70 aastat). Arvestades, et lisakulu ilmneb esimestel ravijärgsetel aastatel, kujuneb täiendkulu tõhususe määraks 10-aastase ajaperspektiivi korral ... eurot ja 20-aastase ajaperspektiivi korral ... eurot lisanduva eluaasta kohta.

Eelarvemõju

Eelarve mõju analüüsis leiti, et tisageenlekleutseelraviga kaasneb võrreldes blinatumomabraviga aastane lisakulu ... – ... eurot. Lisakulu tuleneb eelkõige märkimisväärselt kõrgemast ravimikulust, ravi- ja siirdamiskulude arvelt saavutatakse tisageenlekleutseeli kasutades kulude kokkuhoid. Juhul kui

¹ https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2023-04/TTH60%20Tisageenlekleutseel_2023.04.26.pdf

tisageenlekleutseeli ravimikulu oleks 20% väiksem (... eurot), väheneks lisakulu rohkem kui 30% võrra, olenevalt stsenaariumist ... – ... eurole. Samas kui tüvirakkude siirdamist tuleb teha rohkematele tisageenlekleutseeli patsientidele (22% asemel 50%-le), siis suureneks lisakulu pea 30% võrra, ... – ... eurole.

Rahastusmudelitest

Raportis analüüsitakse ka erinevaid rahastusmudeleid ning leitakse, et kuna tisageenlekleutseelravi on ühekordne, siis on ravi pikemaajalise kasutamise seotud meetmed tisageenlekleutseeli puhul välistatud. Küll aga on tisageenlekleutseeli rahastamist võimalik seostada ravi eesmärkide saavutamise, leppides kokku raha tagastamise eesmärkide mitte saavutamise korral või seostades ravimi hinna ravi tulemuslikkusega. Raport toonitab, et teaduskirjanduse andmetele tuginedes võib patsiendi ravi lugeda ebaõnnestunuks juhul, kui patsiendi B-lümfotsüüdid taastuvad varem kui 12 kuud peale CAR-T-ravi. Samas loeti ELIANA uuringus ravi ebaõnnestunuks, kui patsiendi B-lümfotsüüdid taastusid varem kui 6 kuud peale CAR-T-ravi.

Tootmine haiglaerandina

Raportis on kirjeldatud ka taotletava ravimi tootmise tingimusi haiglaerandina ning leitud, et see on Eestis võimalik, kuigi sellise tootmise ülesehitamise tasuvus võib olla küsitav.

Diskussioon

Komisjon nentis, et peale taotluse eelmisel korral arutamist on vahepeal laekunud pooleli olnud uuringu lõplikud tulemused ning ühtlasi on Tartu Ülikool koostanud tervisetehnoloogia hindamise raporti.

Komisjon arutles taotletava ravimi tootmise üle haiglaerandina. Arstid näevad jätkuvalt vajadust isetootmise järele ka siis, kui see konkreetne ravim kättesaadavaks saab. Taolise tehnoloogia abil on tulevikus võimalik väga palju erinevaid hematoloogilisi haigusi ravida. Väljatöötamisel on palju sarnaseid ravimeid ja nende hinnad püsivad väga kõrgel, mis tähendab, et me ei jaksa neid kõiki kinni maksta. Seepärast peab jääma võimekus haiglatel neid ise toota, selleks on tehnoloogia ja aparaadid olemas.

Komisjon arutles ravimi rahastamise majanduslike aspektide üle. Tartu Ülikool on majandusanalüüsis kasutanud 70-a ajahorisonti, sest on tehtud eeldus, et vähemalt osade patsientide jaoks on see ravi tervistav. Komisjon peab taolist eeldust väga julgeks. Nenditi, et võidetud QALY-d on suhteliselt sarnased, mida teisedki riigid on leidnud. Komisjoni hinnangul on see ravim sobilik ka riskijagamise kasutamiseks.

Kokkuvõttes toetab komisjon taotluse rahuldamist, kui 20-a ajahorisondi kasutamisel jääb ICER/QALY 40 000 EUR piiresse.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse tisageenlekleutseeli rahastamiseks refraktaarse, siirdamisjärgselt retsidiveerunud või teise või hilisema retsidiiviga B-rakulise ägeda lümfoblastleukeemia (r/r ALL) raviks lastele ja noortele täiskasvanud patsientidel vanuses kuni 25 aastat (k.a.) rahuldada tingimusel, et ravi kulutõhusus jääb 20-a ajahorisondi juures 40 000 EUR/QALY piiresse.

2. PEMBROLIZUMAB + LENVATINIIB

Taotlus: Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb pembrolizumabi hüvitamist kombinatsioonis suukaudse lenvatiniibiga emakakeha ehk endomeetriumi vähivähi näidustusel (edaspidi EC).

Ravi oleks ette nähtud MSI-H/dMMR või pMMR molekulaarse alatüübiga patsiendile, kelle haigus on kaugelearenenud (III või IV staadium) või retsidiiveerunud I rea süsteemravi foonil (mis tahes platiinat sisaldavalt raviskeemilt), eeldusel, et seejuures pole patsiendile kuratiivne kirurgiline või kiiritusravi sobilik.

Ravimkomponenti pembrolizumab soovitakse lisada keemiaravi teenusesse 327R ning lenvatiniibi soovitakse kasutada ravimite loetelu kaudu (eeldab rakendustingimuste muudatust).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

EC on emaka limaskestast alguse saanud pahaloomuline kasvaja, mis on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis (esmajuhte aastas ~237).

EC on heterogeene haigus, mille molekulaarse profiili alusel jagatakse kasvaja erinevateks alatüüpideks:

- POLEmut kasvajakasvaja;
- **MSI-H/dMMR** - kõrge mikrosatelliitide ebastabiilsusega kasvajakasvaja (ca 16-30% juhtudest);
- **mitteMSI-H/dMMR ehk pMMR** - valepaardumisreparaatsiooni geeni defektsusega kasvajakasvaja;
- madalate koopiate arvuga kasvajakasvaja (CNlow, nt p53wild-type)
- kõrgete koopiate arvuga kasvajakasvaja (CNhigh, nt p53mutant)

Enamasti (~80% juhtudest) avastatakse haigus I staadiumis, mil 5-aasta elulemus ~95%, kuid kaugelearenenud haiguse korral on sama näitaja ~17%.

Taotleja hinnangul vajab Eestis kombinatsiooniravi EC korral esimesel kompenseerimisaastal 10 patsienti, teisel kompenseerimisaastal 20 patsienti ning edaspidi hinnanguliselt 15 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Eestis on endomeetriumi vähivähivähi näidustusel kättesaadavad:

- teenus 327R - keemiaraviskeemid:
 - a) tsisplatiin + doksorubitsiin (metastaatilise endomeetriumi kartsinoomi ravi);
 - b) paklitaksel + platiinapreparaat (metastaatilise endomeetriumi kartsinoomi ravi, kui antratsükliin on vastunäidustatud);
 - c) tsisplatiin + ifosfamiid (levinud endomeetriumi sarkoomi ravi).
- teenus 297R – bevatsisumab;
- ravimite loetelu kaudu hormoonravi medroksüprogesterooniga;
- etoposiid- erandkorras.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotletava kombinatsiooniravi (PEM+LEN) efektiivsust on uuritud III-faasi randomiseeritud avatud disainiga mitmekeskuselises aktiivse võrdlusrühma kontrolliga uuringus KEYNOTE-775 täiskasvanud patsientidel (mediaanvanus 65a, ECOG 0-1), kes olid varasemalt ravi saanud vähemalt ühe platiinat sisaldava raviskeemi järgi (sh neoadjuvant/adjuvant).

Uuringusse kaasati 827 patsienti, kelle haigus oli kaugelearenenud või taastekkinud. Patsiendid stratifitseeriti MMR staatuse (dMMR n=16% või pMMR n=84%) järgi ning suhtes 1:1 saama kas PEM + LEN kombinatsiooni (n=411) või arsti valitud keemiaravi (doksorubitsiin n=416/paklitakseel n=110). Ravi pembrolizumabiga teostati kuni RECIST haiguse progressioonini, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või max 24-kuud.

Esmased efektiivsusnäitajad uuringus olid OS ja PFS.

Tulemused (jälgimisaja mediaanil kombinatsioonravi rühmas 12,2 kuud):

- PFSmediaan (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas 7,2 kuud (95% UV:5,7-7,6) ning keemiaravi rühmas 3,8 kuud (95% UV: 3,6-4,2), HR=0,56 (95% UV:0,47-0,66 p<0,001);
- pMMR harus PFSmediaan kombinatsioonravi saanutel 6,6 kuud (95% UV: 5,6-7,4) ning keemiaravi saanutel 3,8 kuud (95% UV: 3,6-5,0), HR=0,60 (95% UV: 0,50-0,72; p<0,001);
- OSmediaan leiti (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi saanutel 18,3 kuud (95% UV:15,2-20,5) võrrelduna 11,4 kuud (95% UV: 10,5-12,9) kemoterapia rühmas, HR 0,62 (95% UV: 0,51-0,75 p<0,001);
- pMMR harus oli see näitaja kombinatsioonravi saanutel 17,4 kuud (95% UV: 14,2-19,9) võrreldes 12,0 kuuga (95% UV: 10,8-13,3) kemoterapia rühmas, HR=0,68 (95% UV:0,56-0,84; p<0,001);
- ≥ 3 raskusastme kõrvaltoimeid esines 88,9 % patsientidest lenvatiniibi ja pembrolizumabi harus ning 72,7% kemoterapia harus. Uuringuravi katkestas 14% patsientidest võrrelduna 8% keemiaravi saanud patsientidega.

Taotleja esitas 03.01.2023 Tervisekassale täiendavad andmed uuringu KEYNOTE-775 tulemuste osas (mediaan jälgimisaeg 14,7 kuud, >16-kuulise täiendava jälgimisajaga pärast vaheanalüüsi), mis avaldati 2022. a oktoobris ESMO (tulemused üldpopulatsiooni ja pMMR populatsiooni osas) ja ESGO (lõppanalüüsi andmed alagrupiti, sh. dMMR populatsiooni osas) erialakonverentsidel.

Tulemused:

- PFSmediaan (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas 7,2 kuud (95% UV:5,7-7,6) ning keemiaravi rühmas 3,8 kuud (95% UV: 3,6-4,2), HR=0,56 (95% UV:0,47-0,66);
- pMMR harus PFSmediaan kombinatsioonravi saanutel 6,7 kuud (95% CI: 5,6-7,4) ning keemiaravi saanutel 3,8 kuud (95% UV: 3,6-5,0), HR=0,60 (95% UV: 0,50-0,72);
- dMMR harus PFSmediaan kombinatsioonravi saanutel 10,7 kuud (95% UV: 5,6-20,3) ning keemiaravi saanutel 3,7 kuud (95% UV: 3,1-4,4), HR=0,39 (95% UV: 0,25-0,60);
- OSmediaan (pMMR+dMMR) kombinatsioonravi rühmas 18,7 kuud (95% UV:15,6-21,3) ning keemiaravi rühmas 11,9 kuud (95% UV: 10,5-12,9), HR 0,65 (95% UV: 0,51-0,77);
- pMMR harus OSmediaan kombinatsioonravi saanutel 18,0 kuud (95% UV: 14,9-20,5) ning keemiaravi saanutel 12,2 kuud (95% UV: 11,0-14,1), HR=0,70 (95% UV: 0,58-0,83);
- dMMR harus OSmediaan kombinatsioonravi saanutel 31,9 kuud (95% UV: 15,6-NR) ning keemiaravi saanutel 8,6 kuud (95% UV: 5,5-13,4), HR=0,43 (95% UV: 0,28-0,68).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale uuendatud kulutõhususe mudeli, mis kasutas KEYNOTE-775 lõppanalüüsi efektiivsusandmeid. Andmete mediaan jälgimisaeg randomiseerimisest jälgimisaja lõpuni oli 32,9 kuud (ca 2,7 aastat).

20 aastast ajahorisonti kasutades leidis taotleja, et pembrolizumabi ja lenvatiniibi kombinatsioonravi annab järgmised kulutõhususe väärtused:

- ITT kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
 - dMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse ... QALY);
 - pMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse ... QALY).

Tervisekassa tähelepanekud:

- 20-aastase ajahorisondi kasutamine on ülehinnatud ning mudelis oleks korrektsem kasutada lühemat ajahorisonti. Uuringu KEYNOTE-775 mediaanne jälgimisaeg oli ca 2,7 aastat, mistõttu puudub tegelikult teadmine, milline on kombinatsioonravi pikaajaline efekt ja kas see püsib muutumatuna. Seega lisab tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine majandusanalüüsi tulemustesse ebakindlust. Austraaliale esitatud mudelis kasutas taotleja näiteks 10 aastast ajahorisonti, kuid kohaseks peeti koguni 5-aastase ajahorisondi kasutamist;
- taotleja kasutas kulutõhususe analüüsis OS andmete ekstrapoleerimiseks mõlemas rühmas log-logistic mudeldamist. Selle järgi oleks OS kombinatsioonravi rühmas ja võrdlusravi rühmas vastavalt 17,71 kuud ja 10,35 kuud (vahe 7,36 kuud). Uuringu KEYNOTE-775 järgi olid OS väärtused vastavalt 18,7 kuud ja 11,9 kuud (vahe 6,8 kuud). Seega võib taotleja valitud mudeldamine kombinatsioonravist saadavat kasu ülehinnata. Tervisekassa hinnangul oleks kombinatsioonravi ja võrdlusravi OS tulemuste ekstrapoleerimiseks õigem kasutada vastavalt Weibulli ja Gompertzi mudeldamist (AIC alusel kõige paremini sobituvad), mille korral on mudeldatud OS väärtused lähemal KEYNOTE-775 tulemustele, vastavalt 18,40 kuud ja 11,50 kuud (vahe 6,9 kuud);
- taotleja eeldas, et kombinatsioonravist saadav PFS ja OS kasu on eluaegne. Tervisekassa hinnangul tuleks mudelis arvestada *treatment waning* efektiga, sest kuigi taotleja esitas Tervisekassale küpsemad kombinatsioonravi efektiivsusandmed, mis kinnitavad, et kombinatsioonravi efektiivsus keemiaravi ees püsib ka peale 2,7 aastat, jääb ebakindlaks kombinatsioonravi pikaajalisem kasu;
- molekulaarsest testimisest tulenevad kulud: Tervisekassas lisas kulud põhinedes erialaekspertide sisendile ja teenuste 66618 ning 66804 hindadele.

TK kordusanalüüsi tulemused:

Ajahorisont 5 aastat:

- ITT kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,437 QALY);
- dMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,775 QALY);
- pMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,372 QALY).

Ajahorisont 10 aastat:

- ITT kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,53 QALY);
- dMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,788 QALY);
- pMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,46 QALY).

Ajahorisont 20 aastat:

- ITT kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,53 QALY);
- dMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,635 QALY);
- pMMR kohordis ICER QALY ... eurot (võidetakse 0,469 QALY).

Tulemused näitavad, et pembrolizumabi ja lenvatiiniibi kombinatsioonravi ei ole praeguste hindade juures kulutõhus. Kui pembrolizumabi hind langeks 100%, oleks kombinatsioonravi ICER QALY isegi 20 aastase ajahorisondi juures jätkuvalt > 40 000 euro ehk ... eurot.

MLH tagasiside:

- KTH toob välja, et UK NICE poolt on taotluse hindamisel, eeldatav avalikustamise aeg on 21.juuni 2023. Lisame info, et UK NICE on juba avalikustanud tehnilise hindamisraporti "Final Approval Determination", milles soovitatakse taotletud ravi patsientidele kättesaadavaks teha.
- kordame infot, et juhiste kohaselt on MSI-H testimine antud vähipaikme korral vajalik sõltumata taotletud ravi kättesaadavusest määramaks haigete edasist prognoosi ja selle kulu ei peaks mudelis seega taotletud ravi kuludele lisama.
- meil ei olnud võimalik replitseerida parameetrite muutmist viisil saamaks KTH-s toodud 10-aastase ajahorisondiga arvatud QALY-de väärtust. Paremaks mõistmiseks palume täpsustada kuidas täpselt Tervisekassa mudeli versioonis pikaajalise ekstrapoleerimise ja *treatment waning* parameetreid kasutati.

MLH tagasiside tulemusel TK kalkulatsioonides tehtud muudatused:

- molekulaarse alatüübi testimise kulud jäetud arvestamata;
- keemiaravi grupis arvestatud *treatment switchiga* (välja jäetud nende patsientide OS näitajad, kes said peale keemiaravi pembrolizumabi + lenvatiiniibi).

5-aasta horisont: ICER QALY ... eurot, 0,51 QALY;

10-aasta horisont: ICER QALY ... eurot, 0,65 QALY;

20-aasta horisont: ICER QALY ... eurot; 0,66 QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 1	Kombinatsioonravi	
	Pembrolizumab**	Lenvatiiniib*
skeem	200 mg iga 3 nädala järel	14mg ö/p
Tsükleid aastas	18	365
3 nädala ravi hind		
Ühe patsiendi raviaasta, EUR		
Patsientide arv	20	
Ravi kulu mediaanravikestusel (231 päeva), EUR		
Ravi kulu max ravi kestusel (24-kuud), EUR		

** mediaandooside arv 10; * mediaandoosi suurus 14mg ja mediaandooside arv 231 päeva

Diskussioon

Komisjon nentis, et taotletud ravi efektiivsus on märkimisväärne ja see on ka üsna veenvalt tõendatud. Kuidas prognoositud 20 patsienti jagunevad MSI-H/dMMR ja pMMR vahel, ei ole teada. Ravi efektiivsus on dMMR kohordis parem ning seetõttu on ka kulutõhusus selles segmendis oluliselt soodsam. Patsientide sihtrühma piiramist ei pea komisjon siiski mõistlikuks. Vajadust täiendada ravivõimaluse järele taotletud sihtrühmas peab komisjon ilmseks ja suureks.

Komisjon tõdes, et majandusanalüüsi tulemused on kahjuks siiski ebasoodsad. Olukorra teeb keeruliseks see, et siin on tegemist kahe erineva müügiloa hoidjaga. Kuna firmad omavahel konkurentsipiirangute tõttu hinda arutada ei tohi, siis peab sobiva hinnataseme saavutamist vahendama Tervisekassa.

Komisjon toetab ravikombinatsiooni hüvitamist, kui kulutõhusus langeb 10-a ajahorisondi (4-kordne uuringu jälgimisaeg) juures aktsepteeritava (40 000 EUR/QALY) piiresse ehk mõlemad müügiloa hoidjad langetavad hinda u 2,5 korda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse pembrolizumabi hüvitamiseks kombinatsioonis suukaudse lenvatiniibiga emakakeha ehk endomeetriumi vähi näidustusel rahuldada tingimuse, et kulutõhusus jääb 10-a ajahorisondi juures aktsepteeritava (40 000 EUR/QALY) piiresse ehk mõlemad toimeaine hind langeb ca 2,5 korda.

3. SPESOLIMAB

Taotlus: Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Generaliseeritud pustuloosse psoriaasi ravi spesolimabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Teenuse lisamist loetellu taotletakse GPP põdevatel täiskasvanud patsientidel, kellel esineb vähemalt mõõduka raskusega haiguse ägenemine: GPPGA skoor vähemalt 3, pustulatsiooni alaskoor vähemalt 2 ning lööbest on haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja kirjelduse järgi on generaliseeritud pustuloosne ehk mädavilliline psoriaas (GPP) (RHK-10 järgi L40.1) teadmata põhjusega harvaesinev põletikuline haigus, mille ägenemisi iseloomustab laialdane villiline lööve. Lööbega võib kaasuda ka süsteemne põletikureaktsioon.

GPP potentsiaalselt eluohtliku seisundi tõttu vajab enamik patsientidest ägenemiste korral süsteemset immuunsupresseerivat ravi ning seisundi monitoorimist haiglas.

Taotleja hinnangul vajab esimesel aastal ravi 2 patsienti (1-3 teenuse osutamise korda, keskmiselt 1,5 korda), järgmistel aastatel võiks patsientide hulk olla sama.

Alternatiivne ravi:

Esmavaliku ravimitena soovitatakse tavaliselt atsitreiini, metotreksaati, tsüklosporiini või infliksimabi, aga kasutatakse ka sekukinumabi, brodalumabi, iksekizumabi, tsertolizumabpegooli, risankizumabi, guselkumabi. Nende ravimite kasutamise praktika toetub madala kvaliteediga tõendusele.

Atsitretiin, tsüklosporiin ja metotreksaat kuuluvad Tervisekassa ravimite loetellu ning on generaliseeritud pustuloosse psoriaasi patsientidele kättesaadavad soodusmääraga 75/90%.

Tervisekassa retseptikeskuse andmetel on generaliseeritud pustuloosse psoriaasi patsiendid (diagnoosikood L40.1) aastatel 2021-2022 kasutanud tsüklosporiini, atsitreiini, metotreksaati ja prednisolooni.

Infliksimab on kättesaadav ravimiteenusega 299R 100% soodustusega. Sekukinumab, iksekizumab, risankizumab, guselkumab on soodusravimina (100%) kättesaadavad patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus L40 diagnoosi korral kehtivatele TNF-alfa inhibiitori

hüvitamistingimustele ning kes on saanud Tervisekassa rahastusel ravi vähemalt ühe bioloogilise haigust modifitseeriva toimeainega, mis on osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele on TNF-alfa inhibiitori kasutamine vastunäidustatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud võrdlusgrupiga II faasi uuringus Effisayil-1.

Uuringu eesmärgiks oli hinnata spesolimabi efektiivsust ja ohutust GPP ägenemisega patsientidel. Uuringusse, mis kestis 12 nädalat, kaasati 53 GPP ägenemisega 21-69 aastast patsienti (keskmine vanus 43 aastat).

Patsiendid randomiseeriti 2:1 rühmadesse saamaks vastavalt kas spesolimabi või platseebot. GPP ägenemine pidi olema vähemalt mõõduka raskusega, s.t *Generalized Pustular Psoriasis Physician Global Assessment* (GPPGA) skoor ≥ 3 , pustulatsiooni alaskoor ≥ 2 ning lööbest pidi olema haaratud vähemalt 5% nahapinnast.

Esmane uuringu tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 1.ravinädala lõpuks GPPGA pustulatsiooni alaskoori 0 (ei ole nähtavaid pustuleid). Peamine teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid spesolimabi ravigruppides 1. ravinädala lõpuks GPPGA skoori 0 või 1 (lööbeta või peaaegu lööbeta nahk).

Tulemused:

- esimese ravinädala lõpuks saavutas GPPGA pustulatsiooni alaskoori 0 19/35 (54%) spesolimabravi saanud patsientidest ja 1/18 (6%) platseeborühma patsientidest (erinevus 49%, 95% UV 21-67; $p < 0,001$);
- GPPGA skoori 0 või 1 saavutas 15/35 (43%) spesolimabravi saanud patsientidest ja 2/18 (11%) platseeborühma patsientidest (erinevus 32%, 95% UV 2-53; $p = 0,02$);
- 4. ravinädala lõpuks planeeritud tulemuste võrdlus algsete rühmade vahel osutus mitteinformatiivseks, sest 8. uuringupäeval manustati avatult spesolimabi 15 platseeborühma patsiendile;
- esimesel, pimendatud uuringunädalal esines kõrvaltoimeid 66% spesolimabravi rühma patsientidest ja 56% platseeborühma patsientidest;
- sagedasemad kõrvaltoimed $\geq 5\%$ olid asteenia ja väsimus, iiveldus ja oksendamine, peavalu, sügelemine, süstekoha hematoomid ja urotrakti infektsioonid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi Spevigo müügiloo hoidja Tervisekassale kulutõhususe analüüsi ei esitanud.

Spesolimabi üks pakend (Spevigo 450mg/7.5 ml N2 infusioonilahuse kontsentraat) maksab käibemaksuta ... eurot (hind Tervisekassale ... EUR).

Taotleja hinnangul manustatakse ravimit 1-3 korda (keskmiselt 1,5 korda) ühe ravijuhu kohta. Ravikulu ühe patsiendi ravijuhu kohta oleks kokku maksimaalselt ca ... eurot, keskmise teenuse osutamise kordade arvu järgi ca ... eurot.

Tervisekassa viis läbi kulude võrdlusanalüüsi:

	Annustamine	Päevaannus/ühekordne annus (eeldusel, et keskmine patsient kaalub 70kg)	Võrreldav pakend + hind	Raviaasta maksumus
Tsüklosporiin	3,5-5 mg/kg ööpäevas, ravivastuse korral doosi vähendamine 0,5 mg/kg iga 2 nädala järel	245-350 mg ööpäevas	Sandimmun Neoral caps 100mg N50 – 64,60 €	1650,53 €
Infliksimab	Standardne annustamine 5mg/kg iga 8 nädala järel	350 mg	Teenus 299R Infliksimab, 100 mg 68,45 €	1561,55 €
Sekukinumab	300 mg iga 4 nädala järel	300 mg	Cosentyx inj sol pen-süstlis 300mg/2ml 2ml N1- 707,96 €	9203,48 €
Iksekizumab	80 mg iga 4 nädala järel	80 mg	Taltz inj pen-süstlis 80mg/ml 1ml N1- ... €*	... €
Risankizumab	150 mg iga 12 nädala järel	150 mg	Skyrizi 150mg süstelahus pen-süstlis N1- 2030,29 €	8797,92 €
Guselkumab	100 mg iga 8 nädala järel	100 mg	Tremfya süstelahus pen-süstlis 100mg 1ml N1- ... €*	... €
Spesolimab	450 mg x 2 ühekordse annusena	900 mg	Spevigo 450mg/7.5 ml N2- ... €	... € / ... €

Potentsiaalne lisakulu:

Ravikulu ühe patsiendi ravijuhu kohta oleks kokku maksimaalselt ca ... eurot, keskmise teenuse osutamise kordade arvu järgi ca ... eurot. Kahe patsiendi kohta oleks kulu vastavalt ca ... eurot ja ... eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et kasutusel on terve rida erinevaid toimeaineid, mille kasutamine antud näidustusel on küll madala tõendustasemega. Vajadust täiendava ravimi järele on komisjoni hinnangul äärmiselt keeruline hinnata, sest pole teada, milline on kättesaadavate ravimite efekt ja milline on spesolimabi

efekt võrdluses alternatiividega. Efektiivsuse andmed spesolimabi kohta pärinevad II faasi uuringust, mis on väikesemahuline ja lühikese kestusega. Siiski on esialgsed andmed efekti kohta komisjoni hinnangul paljulubavad.

Komisjon ei nõustunud müügiloo hoidja väitega, et kui patsiente on vähe, siis ei saa kulutõhusust hinnata. Tõdeti, et tegemist ei ole elupäästva raviga ning alternatiivid on olemas, seega pole põhjust kulutõhusust otsustamisel mitte arvesse võtta. Tervisekassa esindaja sõnul on tegemist niivõrd uue ravimiga, et teised riigid pole veel jõudnud hinnanguid anda.

Komisjon leidis kokkuvõttes, et vajadus ravimi järele on mõnevõrra ebaselge ning ka efektiivsuse andmed põhinevad väikesemahulisel ning lühiajalisel platseebovõrdlusega uuringul ehk pole väga veenvalt tõendatud. Komisjon peab otsuse tegemiseks vajalikuks kulutõhususe analüüsi olemasolu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlust spesolimabi rahastamiseks tervishoiuteenuste loetelu kaudu generaliseeritud pustuloosse psoriaasi raviks mitte rahuldada.

4. TESEPELUMAB

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts taotleb ravimi Tezpire (tesepelumab) lisamist tervishoiuteenuste loetellu eraldi ravimiteenuse koodina vähemalt 12-aastastele astmaga patsientidele hingamisteede põletiku tüübist sõltumatult (T2- või mitte-T2-põletik).

AstraZeneca - hinna konfidentsiaalsuse hoidmiseks palume leida võimalus lisada ravim siiski olemasoleva teenuse näiteks 242R loetellu (Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, neljanädalane ravikuur).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Astma hõlmab erinevaid haigustekke mehhanisme ehk endotüüpe, mida võib jagada kaheks: 2.tüüpi põletikust ja mitte-2.tüüpi põletikust juhitud astma (T2 astma ja mitte T2 astma). T2 astma peamiseks kliiniliseks avalduseks on allergiline (atoopiline, lapsea algusega) astma ja eosinofiilne mitteallergiline (mitteatoopiline, hilise algusega) astma. Samal ajal kui T2 astma on hästi uuritud ning kirjeldatud, on mitte T2 astma endiselt veel täies mahus lahti kodeerimata.

Taotleja prognoosi kohaselt on I aastal 15 uut + kuni 18 bioloogilise ravi muutmist vajavat patsienti. Uued on patsiendid, kellel on mitte-T2-põletiku-tekkene astma (tüüpiliselt mitte-eosinofiilne astma) ning kes seetõttu ei kvalifitseeru ühelegi olemasolevale bioloogilisele ravile), IV aastal 0-1 uut patsienti.

Alternatiivne ravi:

GINA ravijuhistes (2022) on bioloogilise ravi (sh tesepelumab) lisamine kõige raskematel haigetel näidustatud ravi 5. astmes, kui patsient on läbinud nn. süstemaatilise hindamise: kogu eelnev kontrolliv ravi on juba rakendatud, patsient on piisava ravisoostumuse ning korrektse inhalatsioonitehnikaga, ent hoolimata sellest ei ole astma endiselt kontrollitud.

Raske eosinofiilse astma raviks on kättesaadavad mepolizumab, reslizumab ja benralizumab teenuskoodiga 242R ning raske allergilise astma raviks omalizumab teenuskoodiga 345R. Kui esineb raske T2-põletikust tingitud astma, on kättesaadav dupilumab teenuskoodiga 271R.

Erinevus ravimite vahel seisneb ravimidoosis (mepolizumabil, benralizumabil ja tesepelumabil on fikseeritud ravidoos, reslizumabil ja omalizumabil sõltub ravimikogus kehakaalust) ning manustamisviisis (omalizumab, mepolizumab, benralizumab ja tesepelumab subkutaanse, reslizumab

intravenoosse süstena). Kui ravi kulgeb kõrvaltoimeteta ja patsient omandab süstetehnika, võib s.c. manustatavaid ravimeid ravi jätkamiseks patsient ise kodus süstida.

Otsesed võrdlusuuringud ravimite vahel puuduvad, kuid meta-analüüside andmetel võib ravimeid pidada samaväärseteks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tesepelumabi efektiivsust hinnati kahes 52-nädalase kestusega randomiseeritud topeltpimedas paralleelsete rühmadega platseebokontrolliga kliinilises uuringus (PATHWAY ja NAVIGATOR), kus osales kokku 1609 raske astma patsienti alates 12 aasta vanusest.

Uuringute tulemusel vähendab tesepelumab raske, kontrollimata astma haigetel astma ägenemiste arvu (sh hospitaliseerimisi ja EMO visiitide vajadust), parandab kopsufunktsiooni juba ravi varases faasis (forsseeritud esimese sekundi ekspiratoorse mahtu, FEV1,) ja astma kontrolli taset ning patsientide elukvaliteeti (HRQoL). Ravitulemus ei sõltu põletikumarkerite algsest tasemest, allergia staatusest, IKS annusest, ninapolüpoosist, aastaajast ning vanusest (uuringusse kaasatud teismelistel ja täiskasvanutel olid sarnased tulemused). Siiski võimaldab suurem perifeerse vere eosinofiilide hulk ning FeNO näit ravieelsetes analüüsides prognoosida paremat ravivastust.

Kõrvaltoimetest olid sagedased süstekoha reaktsioonid, farüngiit, peavalu ja liigesevalu (artralgia).

Tulemused:

- Nii uuringus PATHWAY kui NAVIGATOR ilmnes tesepelumabi saavatel patsientidel aastase raskete astma ägenemiste määra oluline vähenemine võrreldes platseeboga: 56% (RR 0,29 [95% usaldusvahemik (UV) 0,16-0,51]; $p < 0,001$) PATHWAY ja 71% (RR 0,44 [95% UV 0,37-0,53]; $p < 0,001$) NAVIGATOR uuringus;
- Tesepelumabiga ravitud patsientidel esines ka vähem erakorralise meditsiini osakonna külastust ja/või haiglaravi vajanud ägenemisi võrreldes platseeboga. Uuringutes PATHWAY ja NAVIGATOR vähenes erakorralise meditsiini osakonna külastust ja/või haiglaravi vajanud raskete ägenemiste määr vastavalt 85% ja 79%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Arvestades meta-analüüsides tuvastatud asjaolu, et raske astma raviks kasutatavaid bioloogilisi ravimeid võib pidada efektiivsuselt sarnasteks, on Tervisekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine.

Soovitav annus on 210 mg tesepelumabi subkutaanse süstena iga 4 nädala järel. Tezspire on ettenähtud pikaajaliseks raviks. Pärast ravi esmakordset ordineerimist patsiendile on vajalik raviefekti hindamine vähemalt 4-kuuse esmasraviperioodi (GINA soovitus) järel ning ravi jätkamise edasised otsused tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi ja astmakontrolli taset.

Potentsiaalne lisakulu:

Esimesel aastal jääb lisakulu vahemikku 76 049 - 88 724 EUR, teisel aastal 20 270 - 23 660 EUR ja kolmandal aastal 10 140 - 11 830 EUR.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse üle. Esineb katmata ravivajadus patsientidel, kellel on mitte-T2-põletiku-tekkene astma ning tänased kättesaadavad alternatiivsed astma ravimid ei anna neil piisavat raviefekti. Ravimi hind on samaväärne juba loetelus olevate bioloogiliste astma ravimitega ja ravimi hüvitamine laiendab ravimite valikut. Arutleti, kas tulevikus võiks need ravimid tervishoiuteenuste loetelust üle viia

ravimite loetellu. Apteekides on bioloogiline ravi juba mõnda aega kättesaadav ja apteekrid peaksid nõustamisega olema harjunud. Nenditi, et seda muudatust võiks esmalt pulmonoloogidega arutada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel rahuldada taotluse tesepelumabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu vähemalt 12-aastastele astmaga patsientidele.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija