

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

02.07.2018 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.30

Juhatas: Alar Irs (Raviamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Raviamet)
Ain Kaare (Tartu Ülikooli Kliinikum)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

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

PÄEVAKORD:

1. Ravikuur brentuksimabvedotiiniga (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, ESMO Hodgkini lümfoomi ravijuhend);
2. Ravikuur nivolumabiga (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Ravikuur pembrolizumabiga (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoteraapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks raviks (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
5. Metastaatilise kolorektaalvähi kemoteraapiakuur - EGFR-inhibiitorid (panitumumab, tsetuksimab) (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Gramnegatiivsete multiresistentsete bakterite (sh. ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – tseftolosaan/tasobaktaam (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Multiresistentsete bakterite (sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – tigetsükliiniga (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. BRENTUKSIMABVEDOTIIN

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 370R „Ravikuur brentuksimabvedotiiniga, 1 vial“ raames ravimi brentuksimabvedotiin (BV) rahastamist konsolideerivaks raviks CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientidele autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise (*autologous stem-cell transplantation*, ASCT) järgselt, kui patsiendil on peale ASCT kõrgeenenud retsidiveerumise või progresseerumise risk (≥ 2 riskifaktorit).

Praegu tervishoiuteenuste raames hüvitatav:

Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuuri teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) ABVD: 1. rea raviks;
- 2) BEACOPP: 1. rea raviks ja 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
- 3) IVE: vereloome tüvirakkude mobiliseerimiseks, 2. rea ravina ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul;
- 4) mini-BEAM: 2. rea raviks ravimresistentsetel juhtudel ja retsidiivide puhul.

Koodiga 370R (ravikuur brentuksimabvedotiiniga) tähistatud ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas järgmistel tingimustel:

- 1) teenust osutatakse heas üldseisundis retsidiiveerunud või refraktoorse CD30-positiivse Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsiendile, kellel on haigus retsidiiveerunud pärast autoloogset tüvirakkude siirdamist või pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik;
- 2) teenust osutatakse heas üldseisundis CD30-positiivse mitte-Hodgkini lümfoomiga refraktoorse või retsidiiviga patsiendile.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kaasaegne keemia- ja kiiritusravi on oluliselt parandanud esmaselt diagnoositud Hodgkini lümfoomi diagnoosiga patsientide prognoosi, tagades pikaajalise kasvaja kontrolli 70-80% patsientidest. Patsientidel, kellel haigus retsidiiveerub, on valikraviks 2-3 kuuri keemiaravi järgneva kõrgdoosis keemiaravi ja autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega, kuid sellega suudetakse tagada 50% patsientidest pikaajaline elulemus, ülejäänud pooltel haigus peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist retsidiiveerub uuesti ning nende patsientide prognoos on halb, progressioonivaba elulemuse mediaaniga vaid 1,3 aastat.

Taotleja on ASCT statistikale tuginedes prognoosinud Eestis raviks sobivaid patsiente aastas 2-3. Teenuse 370R statistika andmetel on aastas on keskmiselt ravil olnud 2-3 patsienti, kuid 2017.a sai ravi 9 patsienti ning 2018. a on ravi alustanud 4 uut patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Patsientidele, kellel pärast ASCT on kõrgenenud retsidiiveerumise või progresseerumise risk, on alternatiiviks seisundi jälgimine koos parima toetava raviga. Kui haigus retsidiiveerub ja patsient on heas üldseisundis, on kättesaadav ravi brentuksimabvedotiiniga ning allogeenne tüvirakkude siirdamine. Allogeenne siirdamine on potentsiaalselt kuratiivne raviviis, kuid eeltingimuseks on lümfoomi kemosensitiivsus ja eelistatult peaks lümfoom olema siirdamise eelselt täisremissoonis.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Brentuksimabvedotiini (BV) efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebovõrdlusega III faasi uuringus AETHERA (Moskowitz, *et al.* 2015) 329-1 Hodgkini lümfoomiga patsiendil, kellel oli ASCT-järgselt retsidiiveerumise või progresseerumise risk. Esines vähemalt üks riskifaktoritest: primaarne refraktaarne haigus, retsidiivi teke <12 kuud peale esimese rea ravi lõppu ja ekstranodaalne haaratus siirdamiseelse nn päästva keemiaravi alustamisel.

Esmane tulemusnäitaja, sõltumatu komisjoni poolt hinnatud progressioonivaba perioodi mediaan, oli BV-grupis 42,9 kuud ja platseebogrupis 24,1 kuud (HR 0,57; 95% UV 0,4 kuni 0,81; p=0,0013). Teised tulemusnäitajad olid elulemus ja ohutus. 85% platseebogrupi patsientidest, kellel tekkis haiguse progressioon, said ravimit uuringuväliselt. Elulemuses analüüsi teostamise hetkel erinevust ei leitud, surmade arv BV grupis oli 17% ja platseebogrupis 16%, mediaan ei olnud saanud veel kummaski uuringuhaaras. Samuti elukvaliteedis ravigrupi ja platseebogrupi vahel erinevusi ei täheldatud. Uuringu *post hoc* analüüside tulemused viitavad kliinilisele kasule kahe või enama

riskiteguriga patsientidel, aga iga individuaalse riskiteguri põhjal eraldi erinevust ei ilmnunud. Patsientidel, kellel riskitegurite arv ≥ 2 , oli progressioonivaba perioodi mediaani stratifitseeritud riskisuhe sõltumatu komisjoni andmetel 0,49 (95% UV 0,34 kuni 0,71); progressioonivaba perioodi mediaan vastavalt 42,9 kuud vs 12,3 kuud; elulemuses erinevust ei leitud (surmade arv BV grupis 16% vs platseebgrupis 18%).

Meditiinilise tõendus põhise hinnangus on juhitud tähelepanu, et võrdlusrühma uuritavad vajasid 2 korda rohkem hemopoeetiliste tüvirakkude allogeenset siirdamist. Hindaja hinnangul viitab uuringu tulemus võimalusele, et riskifaktoritega Hodgkini lümfoomi haigetel on varase brentuksimabvedotiini konsolideeriva raviga autoloogse hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamise järgselt suurem tõenäosus tervistuda või püsida kauem remissioonis.

Kõige sagedasemad ravimi kõrvaltoimed olid perifeerne sensoorne neuropaatia (56%), neutropeenia (35%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (26%), väsimus (24%), perifeerne motoorne neuropaatia (23%). Neuropaatia tõttu katkestas ravi 38 patsienti (23%), ja 51 patsienti (31%) vajas annuse redutseerimist või edasilükkamist, kellest 13 ravi katkestas. 3. ja enama raskusastme neutropeeniat esines 29%-l brentuksimabvedotiiniga ravitud uuritavatest, kellest 25% vajasid ravi filgrastiimiga ehk granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga. Ühel patsiendil uuritava ravimi grupist tekkis febriline neutropeenia. Kaks patsienti surid raviga seotud kõrvaltoimete tõttu (äge respiratoorne distress sündroom ja äge pankreatiit).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse brentuksimabvedotiini kasutamist ACST järgses konsolideerivas ravis võrreldes parima toetava raviga elua perspektiivis ja leidnud, et taotletavas sihtgrupis (≥ 2 riskifaktorit) võidetakse ...kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ja ICER/QALY väärtuseks saadi ... naela (~... eurot).

Haigekassa teostas kordusanalüüsi, võttes arvesse tüvirakkude siirdamise vajadust (kasutades posterettekande ja AETHERA uuringu andmeid) ning sai ravimi kulutõhususeks võrreldes parima toetava raviga ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

2-3 patsiendi konsolideeriv ravi (15 ravikuuri, s.o. ravikuuride mediaanarv AETHERA uuringus) maksaks ... eurot. Kui eeldada, et neist 2 patsienti vajaksid haiguse progresseerumisel BV-ravi (8 ravikuuri), oleks lisakulu eelarvele ... eurot.

Diskussioon

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

Esmalt selgitas dr Kaare Hodgkini lümfoomi tänaseid ravivõimalusi. Tegemist on harvikaigusega, esinemissagedusega keskmiselt 37 uut juhtu aastas. Aastatel 2007-2016 teostati Eestis Hodgkini lümfoomi näidustusel 35 autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist, kellest keskmiselt 2,4 patsienti aastas vastaksid AETHERA uuringu kriteeriumidele (esines ≥ 2 riskifaktorit) ning oleksid potentsiaalsed konsolideeriva ravi kandidaadid brentuksimabvedotiiniga. Hodgkini lümfoon on üks paremini ravitavaid pahaloomulisi lümfisüsteemi haiguseid, mis vajab alguses üsna agressiivset keemiaravi ning kui ravi on tulemuslik, on resultaat hea. Kui ravi ei ole efektiivne ja haigus retsidiiveerub, siis heas üldseisundis olevatel patsientidel on valikus nn *salvage*-skeemid koos autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisega ning mitte heas üldseisundis olevatel patsientidel on ravivalikuks teise rea keemiaravi ning seejärel brentuksimabvedotiin ja kui patsient talub, siis tehakse allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine. Kõnealune taotlus ehk konsolideeriv ravi brentuksimabvedotiiniga peale

autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist vähendab kõrgriskiga patsientidel haiguse retsidiveerumise tõenäosust ning pikendab oluliselt progressioonivaba elulemust.

Ravimi efektiivsust rääkides tõdesid komisjon ja ekspert, et kuna 85% patsientidest said uuringus AETHERA brentuksimabvedotiini uuringuväliselt, siis elulemuse kasu hinnata võimalik ei ole. Teada on vaid, et ravim lükkab edasi haiguse progressiooni. Ekspert selgitas, et praeguse parima teadmise kohaselt ei ole võimalik öelda, et patsient on terveks saanud, saab vaid tõdeda, et hetkel kasutusel olevate meetoditega ei ole võimalik organismis haiguskollet tuvastada ehk tegemist on remissiooniga, millel on oma kindlad kriteeriumid. Hodgkini lümfoomi puhul on hiliste retsidiivide teke (10-12 aastat peale ravi lõppu) ülimalt harv, reeglina retsidiveerub haigus kohe, mistõttu on hinnanguliselt 2 aastat peale ravi võimalik mõningase kindlusega arvata tervistumist hinnata.

Brentuksimabvedotiin on hetkel kompenseeritud patsientidele, kellel autoloogse siirdamise järgselt haigus retsidiveerub ning seejärel jätkatakse allogeense siirdamisega. Ekspert selgitas, et ca 10% patsientidest on risk allogeenset siirdamist mitte taluda. Allogeense siirdamise järgselt on patsient ligikaudu aasta töövõimetu, haiglas oleku aeg on minimaalselt 2 kuud järjest ja seda mitte komplikatsioonide korral. Esimesed 6 kuud peab patsient käima igal nädalal arsti juures ning kui kõik on hästi, pikendatakse visiitide vahet järk-järgult. Tihti aga satuvad patsiendid erinevate infektsioonide või teiste komplikatsioonide tõttu haiglasse tagasi, mis on reeglina korrelatsioonis nende varasema ravikoormusega, sagedased on immuunkomplikatsioonid. BV kasutamine konsolideeriva ravina võimaldaks vältida või edasi lükata allogeenset siirdamist, mis hoiaks inimesi kauem töövõimelisena. Küll aga ei taga konsolideeriv ravi 100% seda, et haigus ei retsidiveeru.

Jätkati kulutõhususe ja lisakulu aruteluga. Ekspert juhtis tähelepanu asjaolule, et üks komplikatsioonideta allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine koos doonorotsinguga maksab suurusjärgus 70 000 eurot patsiendi kohta, mis on tervishoiusüsteemile märkimisväärne kulu. Komisjon juurdles, millest on tingitud mitmekordne kulutõhususe (ICER/QALY) erinevus tootja ja haigekassa hinnangutes ning vaadati tootja põhjendusi sellele. Müügiloahoidja (MLH) selgitab, et esitatud kuluefektiivsuse mudelis on kliiniliste tulemuste hindamisel võimalik valida mitme seadistuse vahel, tootja valis „Investigator“ ent haigekassa „Independent review facility“. MLH lisas, et mudel võimaldab kasutada ka seadistust, mille korral saab kombineerida eelpoolnimetatud seadistused. Komisjoni hinnangul ei tohiks see erinevus siiski olla ... ning ei ole võimalik öelda, milline kulutõhususe number on usaldusväärne. Vaadates rahvusvahelisi kulutõhususe hinnanguid, hakkas sarnane erinevus silma Inglismaa (*National Institute for Health and Care Excellence, NICE*), ICER/QALY $\geq 35\ 600$ naela, ja Kanada (*pan-Canadian Oncology Drug Review, pCODR*) ICER/QALY 105 383 – 139 286 dollarit kulutõhususe näitajates. Müügiloahoidja on selgitanud, et need analüüsid on tootjale teadaolevalt esitatud ≥ 1 riskiteguriga patsientide andmetel, Eestis taotletakse konsolideeriva ravi kasutamist ≥ 2 riskiteguriga patsientidel.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon arutab taotlust uuesti, kui on olemas usaldusväärne kulutõhususe näitaja ning on võimalik hinnata, kas see on aktsepteeritav arvestades ravimist saadavat kliinilist kasu. Praeguste andmete alusel soovib komisjon haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

2. NIVOLUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravikuur nivolumabiga, 10 mg“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus on suunatud retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanutel pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga. Nivolumab ravi eesmärgiks on täieliku või osalise ravivastuse saavutamine ning progressioonivaba perioodi mediaani ja üldise elulemuse pikendamine.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Erialaseltsi selgituste kohaselt on nivolumabi kasutamine näidustatud kõige viimases ravireas, kui kõik muud ravivõimalused on ennast ammendanud sõltumata sellest, kas patsiendile on teostatud või talle planeeritakse teostada allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Viimastel aastatel kasutusele võetud brentuksimabvedotiiniga saavutatakse mediaanelumuseks 22,4 kuud ning progressioonivaba perioodi mediaan brentuksimaabravi ebaõnnestumisel on vaid 3,5 kuud. Standardravi patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiveerub peale autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga, praegu puudub. Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud 1, meditsiiniline ekspert on hinnanud patsientide arvu adekvaatseks.

Teenusega 370R on haigekassa raviarvete statistika andmetel on ajavahemikul 2014 – 2017 ravi saanud 14 patsienti. Teenus 370R on kättesaadav nii klassikalise Hodgkini lümfoomi kui ka mitte Hodgkini lümfoomi korral. Taotleja selgituste kohaselt on Eestis Hodgkini lümfoomi patsientidel nivolumabi kasutatud „*named patient*“ programmi raames 3 patsiendil.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiveerub peale autoloogset tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga, on alternatiiviks palliatiivne keemiaravi (palliatiivse raviviisina kasutatakse ka kiiritusravi) või pembrolizumab (ei ole rahastatud).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi ohutust ja efektiivsust hinnati kahes mitmekeskesuselises avatud ühe uuringurühmaga uuringus: Ib faasi uuring CA209039 ja II faasi uuring CA209205/CheckMate 205. CA209205 on nivolumabi käimasolev II faasi avatud, mitme kohordi ja ühe uuringurühmaga uuring klassikalise Hodgkini lümfoomi korral. Uuringus osaleb 243 autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise läbinud patsienti. Kohorti A kaasati 63 patsienti (26%), kes ei olnud brentuksimabvedotiiniga ravi saanud; kohorti B kaasati 80 patsienti (33%), kes olid saanud ravi brentuksimabvedotiiniga pärast ebaõnnestunud autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist; ning kohorti C kaasati 100 patsienti (41%), kes olid saanud ravi brentuksimabvedotiiniga enne ja/või pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist, kellest 33 patsienti (14%) oli brentuksimabvedotiiniga ravitud ainult enne autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr, hinnatuna sõltumatu radioloogilise hindamise komitee (*independent radiology review committee*, IRRC) poolt. Täiendavateks efektiivsuse näitajateks olid ravivastuse kestus, progressioonivaba perioodi mediaan ja elulemus.

CheckMate 205 kohordi B (ametlikule näidustusele vastav sihtgrupp) 80 patsiendi andmete analüüsi kohaselt saavutas objektiivse ravivastuse 68% patsientidest, neist täieliku remissiooni 13%. Elulemuse andmeid uuringutest veel avaldatud ei ole, kuid kohordis B oli 12 kuu hinnanguline elulemus 95% ja progressioonivaba perioodi mediaan 14,7 kuud. Kõrvaltoimed olid jõuetus (30%), lööve (17%), sügelus (13%), kõhulahtisus (13%), iiveldus (12%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud võrdlusrühmata uuringutel, mille elulemuse andmeid ei ole veel avaldatud ja otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Eksisteerib küll retrospektiivne jälgimisuuring (Cheah *et al.*, 2016)¹, kuid haigekassa hinnangul tuleb madala tõenduspõhisuse tasemega uuringute kaudsesse võrdlusesse suhtuda suure ettevaatusega.

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27091808>

Ebakindlust võrdlusesse lisab veelgi asjaolu, et antud uuringusse kaasatud patsientidest ca kolmandik sai uuringuravimeid.

Püüdes siiski kulutõhusust hinnata, võttis haigekassa analüüsis arvesse teenuse 307R maksumust (491,16 eurot) ning Cheah uuringu andmeid võrdlusravi progressioonivaba perioodi mediaani kohta (3,5 kuud ehk ca 3,8 ravitsükli) ning nivolumabi ravi maksumust ja CheckMate 205 kohordi B andmeid progressioonivaba perioodi mediaani kohta (14,7 kuud ehk 32 ravitsükli), teeb see nivolumabi kulutõhususeks progressioonivaba eluaasta kohta ... eurot. Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik arvutada kulutõhusust võidetud eluaasta ega kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Tuleb rõhutada, et saadud arvutuslik tulemus on seotud suure ebakindlusega.

Müügiloahoidja selgitas vastuskirja haigekassa arvamusele järgmist. Lähtudes samade uuringute andmetest ja teades, et Cheah *et al.*, 2016 publikatsiooni andmetel oli üheks uuringuravimiks nivolumab (CA209-039 uuringus osalenud patsiendid), teiseks pembrolizumab, on võimalik selle tulemusi kasutada nivolumabi (või vähemalt PD-1 inhibiitorite) kulutõhususe ligikaudseks hindamiseks. Cheah retrospektiivses uuringus oli uuringuravimeid (st nivolumabi või pembrolizumabi) saanud haigete elulemuse mediaan 47,7 kuud ja uuringu koguvalimi elulemuse mediaan 25,2 kuud (seega oli uuringuravimeid saanud patsientide elulemus vähemalt $47,7 - 25,2 = 22,5$ kuud ehk 1,88 aastat pikem). Lähtudes Haigekassa eelnevas arvutuses kasutatud ravide pikkusest ja maksumusest leidis müügiloahoidja analüüsi tulemusel, et hinnanguline kulutõhusus võidetud eluaasta kohta on ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

2-3 patsiendi ravi tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ... eurot.

Diskussioon ja komisjoni arvamus

On leitav järgmise ravimi, st pembrolizumabi taotluse järelt.

3. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Ravikuur pembrolizumabiga, 200 mg“ lisamist loetellu. Teenus on suunatud klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks patsientidel, kellel on ebaõnnestunud ravi brentuksimabvedotiiniga. Pembrolizumab ravi eesmärgiks on täieliku või osalise ravivastuse saavutamine ning progressioonivaba perioodi mediaani ja üldise elulemuse pikendamine.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Patsiendid, kes saavutavad brentuksimabvedotiin raviga ravivastuse (eelistatult peaks lümfoom olema täisremissoonis) on potentsiaalselt sobivad allogeenseks tüvirakkude siirdamiseks. Erialaselt selgituste kohaselt on pembrolizumabi kasutamine näidustatud kõige viimases ravireas, kui kõik muud ravivõimalused on ennast ammendanud sõltumata sellest, kas patsiendile on teostatud või talle planeeritakse teostada allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist. Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud 1, meditsiiniline ekspert on hinnanud patsientide arvu mõnevõrra suuremaks: esimesel aastal 1-2, teisel kuni 2, kolmandal 3 ja neljandal aastal kuni 5 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Patsientidele, kellel Hodgkini lümfoom retsidiiveerub peale ASCT-d (või kes ei sobi siirdamiseks) ja ravi brentuksimabvedotiiniga, on alternatiiviks palliatiivne keemiaravi (sh kiiritusravi) või nivolumab (ei ole rahastatud).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad kahel võrdlusrühmata uuringul: Ib faasi uuring Keynote-013 31 patsiendiga ning II faasi uuring Keynote-087 210 patsiendiga (ametlikule näidustusele vastavad kohort 1 ja 2 kokku 150 patsiendiga). Peamised efektiivsuse tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr ja täielik remissioon, hinnatuna pimemeetodil sõltumatu keskse läbivaatuse korras. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid ravivastuse, progressioonivaba perioodi mediaani ja elulemuse kestused.

Objektiivse ravivastuse saavutasid Keynote-087 uuringu 1. ja 2. kohordis 64-74% patsientidest, täieliku remissiooni 22-25% patsientidest. Progressioonivaba perioodi mediaan (ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel) oli uuringus Keynote-013 11,4 kuud (4,9; 27,8) ning uuringus Keynote-087 (kõik kohordid kokku) 11,3 kuud (10,8; ei saanud). Elulemuse andmeid uuringutest veel avaldatud ei ole, kuid 12 kuu hinnanguline elulemus oli Keynote-013 uuringus 87% ja Keynote-087 uuringus 98% (kõik kohordid kokku). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid väsimus (21%), kihelus (16%), lööve (13%), kõhulahtisus (12%) ja iiveldus (10%). Kõige tõsisemad kõrvaltoimed olid immuunsüsteemiga seotud kõrvaltoimed ja rasked infusiooniga seotud reaktsioonid.

Ravimi omaduste kokkuvõttes on tähelepanu juhitud, et patsientidel, kellele pärast eelnenud ravi pembrolizumabiga tehti allogeenne tüvirakkude siirdamine, on täheldatud transplantaat-peremehe vastu haigust ja maksa venooklusivset haigust. Kuni täiendavate andmete avalikustamiseni tuleb juhtumipõhiselt hoolikalt kaaluda võimalikku allogeensest siirdamisest saadavat kasu võrreldes siirdamisega seotud tüsistuste riski võimaliku suurenemisega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi efektiivsusandmed tuginevad Ib ja II faasi avatud võrdlusrühmata uuringutel, mille elulemuse andmeid ei ole veel avaldatud ning otsesed võrdlusuuringud palliatiivse keemiaraviga puuduvad. Ravimi müügiloahoidja esitas haigekassale küll tootja koostatud võrgustik-metaanalüüsi, milles võrreldi Keynote 087 I ja II kohordi koondtulemusi retrospektiivse jälgimisuuringu (Cheah *et al.*, 2016) tulemustega, kuid haigekassa hinnangul tuleb madala tõendusõhisuse tasemega uuringute kaudsesse võrdlusesse suhtuda suure ettevaatusega. Ebakindlust võrdlusesse lisab veelgi asjaolu, et antud uuringusse kaasatud patsientidest ca kolmandik sai uuringuravimeid.

Püüdes kulutõhusust siiski hinnata, võttis haigekassa analüüsis arvesse teenuse 307R maksumust (491,16 eurot) ning Cheah uuringu andmeid võrdlusravi progressioonivaba perioodi mediaani kohta (3,5 kuud ehk ca 3,8 ravitsükli) ning pembrolizumab ravi maksumust ja Keynote-013 andmeid progressioonivaba perioodi mediaani kohta (11,4 kuud ehk 16,51 ravitsükli), teeb see pembrolizumabi kulutõhususeks progressioonivaba eluaasta kohta ... eurot. Andmete puudumise tõttu ei ole võimalik arvutada kulutõhusust võidetud eluaasta ega kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Tuleb rõhutada, et saadud arvutuslik tulemus on seotud suure ebakindlusega.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

2-3 patsiendi ravi tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ... eurot, kaheaastase ravi korral maksimaalselt ... eurot.

Diskussioon

Ekspert selgitas, et taotletavad ravimid, nivolumab ja pembrolizumab, on viimase valiku ravimid patsientidele, kelle haigus on autoloogse siirdamise järgselt retsiveerunud ning ravi brentuksimabvedotiiniga ei ole olnud efektiivne või on brentuksimabi varasemalt juba kasutatud. Patsientidel, kelle üldseisund on piisavalt hea, püütakse seejärel teostada allogeenne siirdamine. Kahe ravimi erinevuseks on näidustus, mis sedastab, et nivolumab on näidustatud pärast autoloogset vereloome tüvirakkude siirdamist ja ravi brentuksimabvedotiiniga, pembrolizumab on näidustatud patsientidele, kellel on ebaõnnestunud autoloogne tüvirakkude siirdamine ja ravi

brentuksimabvedotiiniga või kes ei sobi siirdamiseks ja kellel on ebaõnnestunud BV ravi. Ehk pembrolizumabi korral on näidustus pisut laiem, asetuksid Eesti kontekstis ravimid samasse kohta ja ekspert ühe eeliseid teise ees välja tuua ei oska.

Arutleti ravimite efektiivsusnäitajate üle. Dr Kaare selgitas, et hinnanguline aastane elulemus raviga on 95% ja palliatiivse keemiaraviga, mis täna alternatiivina tehakse, on tõenäoliselt üle poole patsientidest aasta pärast elus. Kuna Hodgkini lümfoom ei ole kiiresti progresseeruv haigus, siis on aasta eksperdi hinnangul liiga lühike periood sellise hinnangu andmiseks. Palliatiivse keemiaraviga on võimalik patsientide elulemust mõnevõrra pikendada, ent määravaks saab kumuleeriv toksilisus. Ravimite nivolumab ja pembrolizumab kasutuselevõtu peamine eesmärk oleks saavutada vähemalt osaline ravivastus, mis annab võimaluse jätkata allogeense siirdamisega. Eestis on *named patient* programmi raames saanud nivolumabi sellel eesmärgil 3 patsienti, kellel on võimaluse korral allogeenne siirdamine tehtud. Uuringute andmetel saab ca 70% patsientidest objektiivse ravivastuse, see tähendab et 2/3 ravi saanud patsientidest oleksid potentsiaalsed allogeense siirdamise kandidaadid, kui ka kõik muud tingimused on täidetud (sh patsiendi üldseisund, maksa-, kopsu-, neerufunktsioon, sobiva kandidaadi olemasolu jms).

Eksperti hinnangul on tõenäoline patsientide arv aastas 1 või maksimaalselt 2 patsienti, kellele ravimid oleksid siirdamise ettevalmistamiseks ning kes oleksid sellises vanuses ja üldseisundis, et neile on võimalik siirdamist teha. Uuringus said patsiendid ravi kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni, mis oli vastavalt nivolumabi korral 14,7 kuud ja pembrolizumabil 11,4 kuud. Ekspert juhtis tähelepanu, et need uuringud ei olnud disainitud eesmärgiga viia patsiendid allogeense siirdamiseni. Kui piirata ravimite kättesaadavus patsientidega, kellel saab tõenäoliselt siirdamist teha, on võimalik 3-6 kuu järel hinnata ravivastust. See annaks võimaluse arutada tootjaga riskijagamise võimalust, tingimusel, et haigekassa võtab nende patsientide ravi tasumise üle, kes saavad kokkulepitud aja järel ravivastuse.

Kokkuvõttes järeldas komisjon, et vajadus ravimi järele on olemas, sest hetkel puuduvad selles ravireas alternatiivsed valikud, mistõttu esineb katmata vajadus ning patsientide arv on väike.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Vajadus ravi järele on olemas, sest esineb katmata ravivajadus. Arvestades lisaks väikest patsientide arvu, on eesmärgiks antud sihtgrupi raviküsimus lahendada koos teiste näidustustega, kus PD-1 inhibiitoreid kasutatakse ning mille osas saavutatakse läbirääkimistel positiivne lahend.

4. PERTUZUMAB + TRASTUZUMAB + KEEMIARAVI

Taotlus: Eesti Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks ravis lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

Rinnakasvaja „HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) trastuzumab kombinatsioonis taksaaniga või monoterapiana rinnavähiga patsiendil, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed);
- 2) pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) heas üldseisundis (ECOG 0-1) vistseraalsete metastaasidega patsiendil, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse tõttu;

3) trastuzumabemtansiin monoterapijana mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed), täiskasvanud patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenus osutamisest:

Rinnanäärme vähk on kõige sagedasem vähidiagnoos naistel ja maailmas tervikuna naiste vähisurmadelt teisel kohal, Euroopas vähisurmadest esikohal. Rinnavähkidest 15-20% on HER2-positiivsed, mis on agressiivne rinnavähi vorm: haigus reageerib standardsele keemiaravile halvemini, ravivastus on lühem, haigus progresseerub ja metastaseerub kiiremini ning suremus on kõrgem kui teiste rinnavähi vormide korral. HER2-positiivsed rinnavähid annavad kirurgilise ravi järgselt ka enam retsidiive.

Rahvusvahelised ravijuhised soovivad neoadjuvantset ravi rakendada juhul kui on tegemist lokaalselt levinud, suure primaartuumori või põletikulise rinnavähiga. Neoadjuvantravi parandab kirurgilise ravi tulemust, muutes kasvaja paremini opereeritavaks ja võimaldades kasutada rinda säästvat lõikust. Mida efektiivsem on varase rinnavähi ravi, nii neoadjuvantne kui adjuvantne, seda vähem patsiente metastaseerub ja vajab ravi metastaatilise haiguse korral. Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu.

Eesti Vähiregistri 2014a. andmetel diagnoositi Eestis 732 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 48% oli regionaalse leviku või naaberorganhaaratusega. HER2-positiivsus esineb 15-20% rinnavähi juhtudest (53 - 70 patsienti). Kohalikule kogemusele tuginedes on taotleja prognoosinud patsiente, kes vajaksid neoadjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi, 35-40 aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Praegune HER2-positiivse varase s.h lokaalselt levinud rinnavähi neoadjuvantravi on trastuzumabi kombinatsioon keemiaraviga (antratsükliinravi skeemid, dotsetakseel, karboplatiin) 3-6 tsükli, millele järgneb adjuvantravina trastuzumab monoravi 1 aasta vältel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi pertuzumab tõenduspõhisel neoadjuvantsel näidustusel tugineb kahel randomiseeritud II faasi randomiseeritud avatud kliinilisel uuringul – NEOSPHERE (registreerimisuuring) ja TRYPHAENA (ohutusuuring). NEOSPHERE uuringus võrreldi pertuzumabi kolmes erinevas ravimikombinatsioonis (pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel / pertuzumab+trastuzumab / pertuzumab+dotsetakseel) trastuzumab + dotsetakseeliga, kõigis uuringuharudes manustati 4 tsükli ravi. Esmase tulemusnäitaja oli patoloogilise täieliku ravivastuse (bpCR) määr rinnanäärmes. Teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kliinilise ravivastuse määr, rinda säästva operatsiooni määr, haigusvaba perioodi ja progressioonivaba perioodi mediaan.

Parimad tulemused saavutati pertuzumabiga kolmikravi rühmas. Kolmikravi saanud patsientidel täheldati operatsioonijärgse patoloogilise täieliku ravivastuse rinnanäärmes, bpCR määra statistiliselt olulist paranemist 16,8% võrra võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidega (45,8% vs. 29,0%, $p = 0,0141$). Sarnane tulemus saavutati ka üldises patoloogilises ravivastuses, tpCR (pCR määr rinnanäärmes ja aksillaarsetes lümfisõlmedes, antud näitajat peetakse tavapäraselt eelistatuks ravivastuse tulemusnäitajaks) osas – 17,8% võrra (39,3% vs 21,5%). Uuringu 5-aasta analüüsi andmetel oli progressioonivabade patsientide osakaal (PFS) kolmikraviga 86% vs kaksikraviga 81% ning haigusvabade patsientide osakaal (DFS) vastavalt 84% vs 81%, tulemused erinevates uuringurühmades

ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad. Sagedased kõrvaltoimed pertuzumabi lisamisel kaksikravile olid alopeetsia ja neutropeenia (74,5% vs 84,5%); diarröa (45,8% vs 33,6%), nahalööve (40,2% vs 29%), febriline neutropeenia (8,4% vs 7,5%), südame vasaku vatsakese düsfunktsioon (7,5% vs 1,9%).

TRYPHAENA oli II faasi randomiseeritud kontrollgrupita uuring, kus hinnati pertuzumabi kardiaalset ohutust ja efektiivsust lisatuna trastuzumabile ja erinevatele keemiaravi skeemidele kas samaaegselt või järjestikulise ravina (pertuzumabi manustati sõltuvalt uuringuhaarast 3 või 6 tsükli). Uuringugruppides oli bpCR vahemikus 57%-66%, tpCR saavutati 55-64% patsientidest. Uuringu 3 aasta kaugtulemused olid sarnased kõigis kolmes uuringurühmas, haigusvabade patsientide osakaal (DFS) 87-90%; progressioonivabade patsientide osakaal (PFS) 87-89%; elulemus (OS) 93-94%. TRYPHAENA uuringu tulemused toetavad tpCR seost kaugtulemusnäitajaga DFS, kuid puuduvad võrdlevad andmed trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga, mistõttu ei ole teada kui võrd erinevad antud tulemused praegusest standardravist. Pertuzumab oli neoadjuvantses ravis hästi talutav ja ravimi lisamine trastuzumabi ja keemiaravile ei suurendanud kardiaalsete kõrvaltoimete tekkeriski.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügilohoidja on esitanud pertuzumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb NeoSphere uuringu ja metaanalüüsi andmetele (kaugtulemuste osas) ning otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 50-aastasest perioodist. Analüüsis võrreldi omavahel pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseeli vs. trastuzumab+dotsetakseel, ravi kestuseks 4 tsükli. Analüüsis leiti, et pertuzumabi lisamisega neadjuvantravile võidetakse ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ning kulutõhusus kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... eurot.

Haigekassa viis läbi konservatiivsema stsenaariumanalüüsi, kus eeldati, et pCR ei kandu üle paranenud sündmustevabaks elulemuseks (kahe näitaja vahel seos puudub), EFS andmeid kasutati NeoSphere uuringust (5-aasta andmed) ning ravist saadavat kasu ei ekstrapoleeritud uuringust pikemale perioodile, võideti kolmikraviga ... QALY ning ICER/QALY väärtus ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

35 patsiendi ravi (4 tsükli) tooks lisakulu ravikindlustuse eelarvele ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Tegemist on varajase rinnavähiga ja suhteliselt hea prognoosiga haigusega. Võrreldes paljude teiste ravimitaotlustega, mida komisjon arutab, on tegemist haigusega, mille 5 aasta elulemus on väga hea (Eesti Vähiregistri statistika järgi on naiste, kellel diagnoositi rinnavähk lokaalses staadiumis viie aasta suhteline elulemus 96%), mille raviks on täna kättesaadav alternatiivne ravijuhendites soovitatud ravi (sh bioloogiline ravi) nii antud kui ka vajadusel järgmistes raviridades.

Arutleti ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. NEOSPHERE uuringu 5-aasta analüüsi andmetel oli progressioonivaba elulemuse, PFS määr kolmikraviga 86% vs kaksikraviga 81%, tulemused erinevates uuringurühmades ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad. Komisjoni hinnangul hoiaksime kolmikraviga ära mõned rinnavähi progressioonid, aga selle seos elulemusega tundub olevat väga ebakindel. Kuna erinevused ei ole statistiliselt olulised, siis ei ole ka võimalik öelda, et 5% muutus tegelikkust peegeldab (ehk 20 inimese ravimine, hoidmaks ära ühte tõenäolist progressiooni). Ohutuse aspektist ei tundu kõrvaltoimed olevat triviaalsed. Kokkuvõttes leidis komisjon, et ravimil on efekt olemas, ent risk, mida vähendatakse on väga väike, sest varajase rinnavähi progressioonirisk on väike, mistõttu on vajadus väga mõõdukas. Ühtlasi on täna juba kättesaadav hea alternatiivne ravi (ka progresseerumise järgselt). Teisalt põhjustaks ravimi lisamine tervishoiuteenuste loetellu arvestatava lisakulu, millest saadav kasu on küsitava väärtusega. Komisjoni hinnangul on alati võimalik paremini ravida, ent võrreldes teiste

taotlustega nii haigla- kui soodusravimite kontekstis, on mitmeid vähipaikmeid, kus on vajakajäämisi tunduvalt enam ning limiteeritud eelarvet silmas pidades ei soovita komisjon kolmikrivi kompenseerimist väga mõõduka vajaduse tõttu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest vajadus on teiste vähipaikmetega võrreldes mõõdukas ning hea alternatiivne ravi on juba kättesaadav.

5. EGFR-INHIBIITORID

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb EGFR-inhibiitorite (panitumumab, tsetuksimab) lisamist metsiktüüpi RAS-proto-onkogeeni patsientide III raviritta pärast eelnevate tsütotoksiliste ravivõimaluste ammendumist, kasutamiseks irinotekaaniga või ilma. Soovitud ravimid on näidustatud heas üldseisundis kaugelearenenud kolorektaalvähi põdevatele patsientidele, kellel on metsikut tüüpi (wt) RAS-staatusena kasvaja ning kelle haigus on progresseerunud läbi I-II ravirea standardravi, mis ei ole sisaldanud EGFR-inhibiitoreid.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

Praegune teenus „Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur“ (218R) sisaldab I ravireas 5-fluorouratsiilil, irinotekaanil, oksaliplatiinil või kapetsitabiinil põhinevaid raviskeeme koos bioloogilise ravimiga. Lisaks on II ravireas valida samade skeemide vahel, kuid ilma bioloogilise komponendita. Bioloogilise ravi komponendi maksumus on arvestatud bevatsizumabi maksumuse põhjal. Kõigis raviridades on kasutatavad irinotekaani monoterapia, kapetsitabiini monoterapia ning 5-fluorouratsiil.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul on ravi vajavate patsientide arv 35-40, tuginedes vähiregistri andmetele ja kogemuslikule hinnangule.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Irinotekaan, kui patsient ei ole seda varem saanud; kui haigus on progresseerunud irinotekaani ravi foonil, on alternatiiv parim toetav ravi. Taotleja hinnangul on kohane alternatiiv parim toetav ravi, mis tähendab, et ravi kohalduks patsientidele, kellel kõik muud kemoterapia võimalused on ammendunud või vastunäidustatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja hinnangul parandab taotletav ravi elulemust 2,8 kuu (10,2 kuud - panitumumab + parim toetav ravi ning 7,4 kuud - parim toetav ravi; $p=0,04$) ning progressionivaba perioodi mediaani 3,5 kuu võrra (5,3 kuud ja 1,8 kuud vastavalt panitumumabi ja toetava ravi uuringu rühmades; $p<0,0001$), tuginedes stendiettekandena avaldatud avatud disainiga uuringu tulemustele, kus hinnati panitumumabi kasutamise efekti parima toetava raviga metsik-tüüp RAS ja metsik-tüüp BRAF patsiendipopulatsioonil.

Lisaks on taotleja esitanud ka sama uuringu publitseeritud täisteksti, mis näitab panitumumabi kasutamisel metsik-tüüp RAS populatsioonil panitumumabi lisamisest parimale toetavale ravile saadavat elulemuskasu 3,1 kuud. Tsetuksimabi efektiivsusnäitajate osas pole analoogseid (sama populatsiooni ja sama näidustusega) andmeid leitud, kuid taotleja eeldab, et olulist erinevust nende vahel pole. Meditsiinilise tõhususe hinnangus peetakse esitatud kliinilisi uuringud asjakohasteks ning usaldusväärseteks. Hetkel turustatavaid EGFR-inhibiitoreid (panitumumab, tsetuksimab) käsitletakse samaväärsetena, lähtuvalt randomiseeritud mitmekeskuselisest III faasi samaväärsusuuringust (ASPECCT; The Lancet Oncology, May 2014, 15 (6), 569–579).

Kõrvaltoimed: panitumumab – nahareaktsioonid (93%), millest 25% rasked (3. raskusaste), seedetrakti häired (diarröa 50%, iiveldus 41%), väsimus(37%), anoreksia (27%). Tsetuksimab – nahareaktsioonid (80%), hüpomagneseemia, infusiooniga seotud kõrvaltoimed.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Olemasolevate andmete põhjal on võimalik anda orienteeruv lihtsustatud kulutõhususe hinnang panitumumabi kasutamisele monoterapiiana lisaks parimale toetavale ravile Eestis pärast teiste ravivõimaluste ammendumist:

a) metsik-tüüp RAS/BRAF metastaatilise kolorektaalkasvaja ravis ICER/QALY ... eurot

b) metsik-tüüp RAS metastaatilise kolorektaalkasvaja ravis ICER/QALY ... eurot

Tsetuksimabi müügiloahoidja esindaja on haigekassale esitanud kuluprognooosi 3-kuu pikkuse ravipeeriodi kohta 80% doosiintensiivsusega, kuid kuna tegelik ravikestus on teadmata, ei ole nende andmete põhjal võimalik tsetuksimabile eraldi kulutõhusust välja arvutada.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Kui võtta aluseks panitumumabi kogumaksumus mediaan-PFS perioodil keskmise patsiendi lõikes 80% doosiintensiivsusega, oleks 35-40 patsiendi kulu panitumumabile ligikaudu ... eurot kuni ... eurot, millele lisanduks ravi pikenedamisega kaasnevad kulud, lisanduvate eriarsti vastuvõttude ja infusioonraviga kaasnevate päevaravi jm teenuste kulud.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Ravimit taotletakse III raviritta, irinotekaani järele. Hetkel ei ole III ravireas ükski ravim rahastatud ehk alternatiivid puuduvad ja vajadus ravi järele on olemas. Taotletav ravim (panitumumab) pikendab võrreldes parima toetava raviga metsik-tüüp RAS ja metsik-tüüp BRAF patsiendipopulatsioonil elulemust 3 kuud ja progressioonivaba perioodi mediaani 3,5 kuud. 3. ja 4. raskusastme kõrvaltoimeid esines panitumumabi grupis vastavalt 37% ja 9% võrreldes parima toetava ravi grupis vastavalt 15% ja 3%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 4% patsientidest panitumumabi grupis ja mitte ükski patsient võrdlusgrupis. Fataalsed kõrvaltoimed tekkisid 4% patsientidest ravigrupis (7 patsienti suri haiguse progressiooni tõttu ning üks seedetrakti nekroosi tõttu), parima toetava ravi grupis oli vastav näitaja 8% (9 patsienti suri haiguse progressiooni tõttu ning 6 patsienti teistel põhjustel, sh luuüdi toksilisus, kongestiivne südamepuudulikkus, sepsis).

Kulutõhusus on ebasoodne ja komisjoni hinnangul ei ole ravimi eest küsitav hind ning sellest saadav väike kliiniline kasu tasakaalus. Ravimi loetellu lisamiseks peaks ICER/QALY olema samaväärne teiste haiguste (sh muud vähipaikmed) raviks kasutatavate ravimite profiiliga (≥ 3 ravirida, väike kliiniline efekt, sagedased kõrvaltoimed) ehk teisisõnu ei ületa 40 000 euro piiri. Lisaks tuleks hinnata mõju elukvaliteedile, 93% patsientidest sai nahakõrvaltoimed, millest 25% on rasked, tekkis küsimus, kuidas see ei mõjuta elukvaliteeti arvestavat kulutõhususe näitajat.

Kokkuvõttes leidis komisjon, vajadus on suur, ravimi efekt on küll väike, aga tõendatud ning III ravireas ei olegi suurt kasu oodata, sest patsiendid on eelneva ravi järel kurnatud. Kõrvaltoimed on sagedased ning tuleks hinnata nende mõju elukvaliteedile. Kulutõhusus on ebasoodne ja sellest sõltub lisakulu, mis 40 patsiendi korral on märkimisväärne.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ei ületa 40 000 eurot.

6. TSEFTOLOSAAN/TASOBAKTAAM

Taotlus: Eesti Infektsioonhaiguste Selts ning Eesti Anestesioloogide Selts taotlevad uue teenuse lülitamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu: Gramnegatiivsete resistentsete bakterite (MDR sh ESBL) poolt põhjustatud infektsiooni ravi – üks ravipäev tseftolosaani/tasobaktaami või tseftasidiimi/avibaktaami või kolistiin pluss meropeneemi või fosfomütsiiniga patsientidele, kellel on kinnitatud või tõenäolise resistentse Gram-negatiivse bakteri põhjustatud infektsioon, raviarsti ja infektsioonikontrolli teenistuse arsti konsiiliumi otsuse alusel.

Taotleja on leidnud, et antud taotluse kontekstis pole oluline mitte konkreetne haiguse diagnoos, vaid tavapärasele ravile eeldatavalt mitte alluva multiresistentse tekitaja olemasolu.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

Ravimiteenusena on patsientidele hetkel kättesaadav teenus 484R (Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimaine päevane raviannus), mille komplekshinda on arvestatud imipeneem, meropeneem, ertapeneem, piperatsilliin/tasobaktaam, tsefepiim ja vankomütsiin. Patsientidel, kelle bakteriaalne infektsioon ei ole käsitletav sepsisena, rakendatakse nakkushaiguste voodipäeva hinda (kood 2007, kui on tegemist bakteriaalse meningiidiga, teistel juhtudel kood 2006).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul ei ole antud taotluse kontekstis kriitiline mitte konkreetne haiguse diagnoos, vaid tavapärasele ravile eeldatavalt mitte alluva multiresistentse tekitaja olemasolu. Gramnegatiivsete bakterite resistentsus olemasolevate ravimite suhtes tõuseb kogu maailmas ja ka Eestis on näha tõusutrendi.

Meditiiniline ekspert on oma hinnangus välja toonud, et võrreldes mõnede Lõuna-Euroopa riikidega pole antibiootikumresistentsus Eestis veel nii kriitilises väärtuses. Lisaks juhib ta tähelepanu asjaolule, et mitte kõik gramnegatiivsed ESBL sh. multiresistentsed (*multi-drug resistance*, MDR) mikroorganismid pole resistentsed praegu kasutusel olevatele antibiootikumidele (nt. karbapeneemidele, fluorokinolonidele ja teistele kombinatsioonidele) ja seega võiks antud teenus piirduda vaid haigetega, kelle antibakteriaalse ravi võimalused on piiratud; ennekõike need infektsioonid, mis on tekitatud või väga tõenäoliselt tekitatud karbapeneem-resistentsete Gram-negatiivsete bakterite poolt.

Eeldatav patsientide hulk Eestis, kellel on avastatud gramnegatiivsed multiresistentsed sh, ESBL CRE haigustekitajana ja kellel oleks vaja rakendada antud teenuskoodi, on orienteeruvalt kuni 18 aastas, järgneva 4 aasta lõikes. Hinnang põhineb naaberriikide kogemusel ja eeldusel, et juhtude arv võib tõusta, pidades silmas maailma üldisi antibiootikumide resistentsuse trende.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Vastavalt taotlusele kasutatakse gramnegatiivsete resistentsete bakterite (sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks praegu kõige enam karbapeneeme. Samas on taotluses öeldud, et juba praegu jäävad mõned patsiendid adekvaatse ravita, mis viib suremuse tõusuni. EARS (*European Antimicrobial Resistance Surveillance Network*) andmebaasi alusel karbapeneem-resistentsus Eestis väga sage pole, kuid nimetatud andmebaas ei pruugi kõiki Eesti isolaate sisaldada. Taotlusest selgub ka, et juba praegu kasutatakse osadel juhtudel kombinatsioonravi kolistiin/meropeneem ja fosfomütsiini.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tseftolosaani/tasobaktaami kohta on taotleja esitanud ülevaateartikli, mis kirjeldab tseftolosaani farmakokineetikat, ning II faasi kliiniliste uuringute tulemusi, kus tseftolosaan/tasobaktaam on näidanud sarnaseid mikrobioloogilisi ja kliinilisi tulemusi võrreldes tseftasidiimiga komplitseeritud urotrakti infektsioonide ning komplitseeritud kõhuõõneinfektsioonide korral. Publikatsioonis nähakse

tseftolosaan/tasobaktaamile potentsiaalset rolli empiirilises ravis, kuid ei ole toodud välja selgeid eeliseid teiste tsefalosporiinide ees. Lisaks on taotleja viidanud in vitro uuringule, kus leiti, et minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIC90) on tseftolosaan/tasobaktaami puhul 32 korda madalam kui tseftasidiimi puhul.

Tseftolosaan/tasobaktaami on uuritud haigetel, kellel esinevad komplitseeritud kõhukoopa infektsioonid ja neil, kel esineb komplitseeritud urotrakti infektsioon. Mõlema näidustuse korral oli tseftolosaan/tasobaktaami efektiivsus mitte halvem kui võrdlusantibiootikumil (vastavalt imipenem ja levofloksatsiin). Sealjuures need uuringud ei hõlmanud vaid ESBL ja MDR mikroobidega nakatunud haigeid ja seega tulemused viitavad antibiootikumide efektiivsusele antud populatsioonis ja mitte pelgalt nende efektiivsusele ESBL ja MDR mikroorganismide korral.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Puudulikud lähteandmed ning selgete alternatiivide puudumine ei võimalda teenuse kulutõhusust hinnata. Taotluses esitatud viidete ning materjalide alusel ei ole võimalik kvantitatiivselt hinnata teenuse rakendamisest saadavat kasu, kuna ükski viidatud allikas ei ole näidanud taotletavaid raviskeeme Eestis kasutatavaist alternatiividest paremana. Kuna täpsemate andmete puudumisel võib ainult kaudselt oletada, et taotletava teenuse kasutuselevõtt hoiab ära mõne sepsisejuhu või muu tüsistuse, ei saa sel teel hinnata võimalikku meditsiinilist kasu ega võimalikku kulude kokkuhoidu.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

5-18 patsiendi kohta 14 370 – 51 732 eurot aastas.

Diskussioon ja komisjoni arvamus

On leitav järgmise ravimi, st tigetsükliini taotluse järel.

7. TIGETSÜKLIIN

Taotlus: Eesti infektsioonhaiguste Selts ja Eesti Anestesioloogide Selts taotlevad uue teenusena tigetsükliini kasutusele võtmist multiresistentsete bakterite (sh ESBL) poolt põhjustatud infektsioonide raviks.

Praegu tervishoiuteenuste loetelu raames hüvitatav:

Ravimiteenusena on patsientidele hetkel kättesaadav teenus 484R (Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane raviannus), mille komplekshinda on arvestatud imipenem, meropenem, ertapenem, piperatsilliin/tasobaktaam, tsefepiim ja vankomütsiin. Patsientidel, kelle bakteriaalne infektsioon ei ole käsitletav sepsisena, rakendatakse nakkushaiguste voodipäeva hinda (kood 2007, kui on tegemist bakteriaalse meningiidiga, teistel juhtudel kood 2006).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Gramnegatiivsete bakterite resistentsus antibiootikumidele seondub mitme erineva resistentsusmehhanismiga, millest üks olulisemaid on ESBL (*extended spectrum betalactamase*) produktsioon. ESBL-positiivsete enterobakterite levimus Euroopas on regiooniti erinev, olles suurem Lõuna-Euroopa riikides. Ka Eestis on ESBL-positiivsete enterobakterite arv tõusutendentsiga, mida näitavad ka taotlusele lisatud suuremate haiglate kogutud andmed. Täiendavate ravivõimaluste leidmine resistentsete tekitajate poolt põhjustatud infektsioonide raviks on igati asjakohane.

Samas vajab märkimist, et tigetsükliin ei oma toimet *Pseudomonas aeruginosa* suhtes ning seetõttu lisatud andmed karbapeneemresistentse *Pseudomonas aeruginosa* kohta pole antud kontekstis asjakohased.

Taotleja hindab summaarseks ravivajaduseks 100-115 patsienti aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

ESBL-positiivsete enterobakterite poolt põhjustatud infektsioonide valikraviks on enamasti karbapeneemid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Teadaolevalt pole tigetsükliini mainitud kaasaegsetes infektsioonide ravijuhistes. Meditsiinilise tõhususe hinnangus on viidatud 2008 a ilmunud Ühendkuningriigi MRSA (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*) profülaktika- ja ravijuhendile, milles tigetsükliini peetakse sobivaks alternatiiviks tselluliidi või operatsioonipiirkonna infektsiooni korral hospitaliseeritud patsiendile. 2018. aastal on ilmunud NICE poolt akrediteeritud Briti Infektsiooniseltsi töörühma poolt koostatud multiresistentsete gramnegatiivsete bakterite põhjustatud infektsioonide ravijuhend, kus alternatiivide kõrval mainitakse tigetsükliini kasutusvõimalustena multiresistentsete bakterite põhjustatud kõhuõõnesiseste ja pehmete kudede infektsioonide puhul. Haiglatekkeliste respiratoorsete infektsioonide puhul soovitatakse seda kasutada vaid kliiniliste uuringute raames. Tigetsükliini võrdlevaid efektiivsusandmeid teiste antibiootikumidega tigetsükliinile omistatud näidustuse lõikes on saadud ühest kokkuvõtvast uuringust, milles tigetsükliini kasutamine ei olnud seotud kõrgema suremusega võrreldes kontrollrühmaga (OR 1,38 UV 95% 0,95 kuni 2,00):

- 1) tüsistunud kõhukoopa infektsioonide korral imipeneem või tseftriaksoon koos metronidasooliga ning
- 2) naha ja pehmete kudede infektsioonide korral vankomütsiin koos astreonaamiga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kulutõhusus ei ole Eesti tingimustes hinnatav. Kulutõhususe hindamise eelduseks on teadaolevate kulude kõrval selgelt mõõdetav kliiniline kasu, mis antud ravimi puhul ei ole teada. Vardakas KZ *et al.*² järgi ei ole tigetsükliin talle kinnitatud näidustustel alternatiividest tõhusam, kuid on Eesti tingimustes neist oluliselt kallim.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja hindab summaarseks ravivajaduseks 100-115 patsienti aastas, mis teeb keskmiselt 10 päeva kestva ravikuuri puhul taotletava teenuse kogukuluks Eestis ... eurot.

Diskussioon

Arutleti tänase ravikorralduse üle, mis puudutab antibiootikumide kasutamist. Täna on rahastatud teenus 484R (Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane raviannus), mille komplekshinda on arvestatud imipeneem, meropeneem, ertapeneem, piperatsilliin/tasobaktaam, tsefepiim ja vankomütsiin. Patsientidel, kelle bakteriaalne infektsioon ei ole käsitletav sepsisena, rakendatakse nakkushaiguste voodipäeva hinda. Taotleja hinnangul ei ole taotletavate teenuste ravimeid võimalik inkorporeerida tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva sepsise ravipäeva komplekshinda, sest gramnegatiivsete multiresistentsete bakterite (sh ESBL, CRE) poolt põhjustatud infektsiooni raviotsus ei tulene haige seisundi raskusest, vaid tavapärasele ravile mittealluva multiresistentse tekitaja poolt põhjustatud infektsioonist. Paljudel juhtudel ei vasta multiresistentse tekitaja põhjustatud infektsioon sepsise definitsioonile. Arutletakse, kas oleks mõistlik muuta voodipäeva hinda, et ka kitsama näidustusega antibiootikumid oleksid kättesaadavad. Haigekassa on analüüsinud 2016. aastal, kas tervishoiuteenuste hinnad katavad referentshaiglate tegelikke kulusid. Tulemuseks oleme saanud, et teenuste hinnad katavad haiglate tegelikke kulusid (on isegi 2% suuremad), sellest tulenevalt ei ole haigekassa pidanud üldjuhul põhjendatuks tõsta eraldiseisvalt üksikute komponentide maksumusi, mis võivad olla

² <https://academic.oup.com/cid/article/54/11/1672/321918>

alatasustatud. Voodipäevade maksumusi saab muuta, millegi arvelt, mis ilmselt täna on ülemakstud. Tõenäoliselt kasutatakse neid ravimeid juba haiglates tänagi, mida kinnitab Raviameti hulгимүүgi statistika (nt tigetsükliini tarniti Eestisse 2017 aastal 61 pakendit).

Arutleti ravimite efektiivsuse ja esitatud kliiniliste andmete üle. Kõik antibiootikumid saavad müügiloa samaväärsus uuringute alusel (*non-inferiority*), võrdluseks tänane ravi. Kuna antibiootikumid on reeglina efektiivsed, ei ole võimalik näidata, et neist on kasu rohkem kui olemasolevatest. Uuringutega näidatakse nende toimespekter ja tõendatakse samaväärsus tavalisematel kliinilistel näidustustel, mitte spetsiifilistes antibakteriaalse tundlikkuse/resistentsuse niššides. Taotluses on välja toodud, et ravi alustamise otsustab konsiilium ja taotletava raviteenuse kasutamise eeltingimuseks on infektsioonikontrolliteenistuse konsultatsioon ning järelvalve. Meditsiiniline ekspert sedastab, et mitte kõik MDR sh. ESBL gramnegatiivsed bakterid pole kasutusel olevatele antibiootikumidele (nt. karbapeneemid, fluorokinoloonid jne) allumatud, mistõttu nimetatud teenus peaks ennekõike olema mõeldud infektsioonide raviks, mis on tekitatud karbapeneem-resistentsete mikroorganismide poolt (või muule ravile allumatute mikroorganismide poolt) ja mitte hõlmama kõiki ESBL/MDR gramnegatiivseid baktereid. Nii tseftasolaan/tasobaktaami kui ka tsetasidiim/avibaktaami puhul peaks ennekõike kinni pidama registreeritud näidustustest. Fosfomütsiini ja kolistiini parenteraalne ravimvorm Eesti registreeritud pole ja seega puuduvad vastavad instruktsioonid nende ravimite kasutamiseks süsteemsete infektsioonide korral. Mõlemat ravimit on võimalik sisse tuua ühekordsete lubadega. Nii fosfomütsiini kui kolistiini kasutamisel tuleks lähtuda kas nende registreeritud näidustustest, olemasolevatest juhenditest või kliiniliste uuringute tulemustest. Teisisõnu on tegemist reservrea antibiootikumidega.

Infektsioonikontrolliteenistus on Eestis kuues haiglas, mistõttu voodipäeva hinna muutmine ei ole aktsepteeritav lahendus, sest sama voodipäev kehtib kõikidele haiglatele ning ei täidaks oma eesmärki. Voodipäeva ühikute arv üle Eesti on väga suur, ent taotletav teenus oleks mõeldud kitsale sihtgrupile, kelleks sageli on intensiivravil olevad patsiendid teenus oleks ning rakendatav kuues haiglas üle Eesti.

Kokkuvõtlikult on komisjoni hinnangul vajadus reservrea antibiootikumide järele olemas (karbapeneemide järel), aga vajadus ei ole taotluses selgelt kirjeldatud ning tuleb kriteeriumid ja patsientide arv üle täpsustada infektsioonikontrolliteenistuste abiga (kes on need patsiendid, kes juba on ravimeid saanud viimasel kahel aastal). Efektiivsuse osas teame, et ravimid on vähemalt sama efektiivsed kui olemasolevad antibiootikumid, ent kui bakter on resistentne kõigele muule, siis puudub meil otsene alternatiiv, millega võrrelda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal täpsustada vajadust (tõenäolist patsientide arvu infektsioonikontrollide abil) ning kitsendada näidustust ja üle hinnata tekkiv lisakulu.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija