

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams* 'i vahendusel

02.09.2021 nr 6

Algus kell 13.00, lõpp 16.45

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Eesti Lasteneuroloogide Seltsi esindaja  
Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi esindaja  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed ja kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. 5q spinaalse lihaskatroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga, taotlus nr 1440 (Lisa 1. Taotlus ja selle lisaandmed, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, ravimi müügiloa hoidja pakkumine);
2. 5q spinaalse lihaskatroofia ravikuur nusinerseeniga, taotlus nr 1302 (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, ravimi müügiloa hoidja pakkumine, EHK tagasiside, 10.09.2018, 22.08.2019 ja 16.10.2019 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollide väljavõtted);
3. 1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim psoriaasi korral, 4-nädalane ravikuur ja 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim psoriaasi korral, 4-nädalane ravikuur, rakendustingimuste muutmine, taotlus nr 1381 (Lisa 3. Taotlus ja selle lisaandmed, kulutõhususe hinnang, seltsi täiendav pöördumine, ravimi müügiloa hoidja pakkumine, TTH raport „Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis“);
4. 1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim psoriaasi korral, 4-nädalane ravikuur ja 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim psoriaasi korral, 4-nädalane ravikuur, rakendustingimuste muutmine, taotlus nr 1452 (Lisa 4. Taotlus ja selle lisaandmed, kulutõhususe hinnang, kirjavahetus seltsiga);
5. Mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitoriga, 4-nädalane ravikuur, taotlus nr 1454 (Lisa 5. Taotlus ja selle lisaandmed, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja vastused täiendavatele küsimustele, kulutõhususe hinnang);
6. Bioloogiline ravi ravulizumabiga (Ultomiris) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord, taotlus nr 1471 (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord, taotlus nr 1467 (Lisa 7. Taotlus ja selle lisaandmed, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, ravimi müügiloa hoidja vastuskiri);

8. Uue näidustuse lisamine komplekshinda 237R: Adjuvantne pembrolizumab monoteeraapia peale melanoomi (AJCC klassifikatsiooni järgi III staadium) täielikku resektsiooni täiskasvanutel, taotlus nr 1366 (Lisa 8. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, 29.05.2019 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollil väljavõtte, MLH tagasiside).

## 1. ONASEMNOGEEN ABEPARVOVEK

**Taotlus:** Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb uue teenuse „5q spinaalse lihastroofia ravi onasemnogeen abeparvovekiga“ lisamist loetellu.

Tegu on ühekordse intravenoosse geeniasendusraviga: adeno-assotsieerunud viiruse vektoriga viiakse rakkudesse korrektselt toimiv SMN-geeni koopia, mis aitab toota motoneuroni ellujäämiseks vajalikku SMN-valku.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

SMA on üks sagedamini varase surmaga (põhjustatud peamiselt neuromuskulaarsest nõrkusest tekkinud kopsuhaigusest) lõppev geneetiline haigus imiku- ja lapseas. SMA1 alavormi põdevate laste elulemus üle 2 eluaasta on harv.

Aastas saaksid ravi keskmiselt 1-2 patsienti.

SMA klassifikatsioon:

**Table 2: Classification of SMA based on age of symptom onset, motor function and life expectancy**

Type	Age at symptom onset	Maximum motor function	Life expectancy	Likely SMN2 copy number
0	Foetal	Nil	Days-weeks	1
1	<6 months	Never sits	< 2 years	1, 2, 3
2	6-18 months	Never walks	20-40 years	2, 3, 4
3	1.5-10 years	Walks, regression	Normal	3, 4, 5
4	>35 years	Slow decline	Normal	4, 5

Source: Table 1.1, p24 of the submission.

**Bold** = predominant SMN2 copy number that defines the SMA type, the other copy numbers represent a small percentage of the designated SMA type. SMA= spinal muscular atrophy; SMN2 = survival motor neuron 2 gene.

SMA1 korral on enamus patsientidel (80%)  $\leq 2$  SMN2 geenikoopiat, kuid osadel (20%) on koopiaid ka 3. SMA2 korral on enamusel (82%) 3 SMN2 geenikoopiat, kuid 3 geenikoopiat võib olla ka SMA3 (ja isegi SMA4) korral. Seega ametliku näidustuse kohaselt oleks ravi võimalik ka SMA2-3 korral. Seejuures SMA2-3 patsientidel võib esineda ka 4 SMN2 geeni koopiat, kuid neile patsientidele ei oleks ametliku näidustuse alusel ravi põhjendatud.

#### **Alternatiivne ravi:**

Senine parim toetav ravi (*Best supportive care, BSC*) on sümptomaatiline ja patsiendipõhine ravi: hingamisfunktsiooni toetamine (mitteinvasiivne ventilatsioon, trahheostoom, aspiraatorravi), toitumise abi, ortopeedilised abivahendid, funktsioone säilitav füsioteraapia ning mitmed teised toetavad meetmed.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

SMA1 patsientidel I faasi uuringus START (jätku-uuringus 24. ravijärgse kuuni) ning III faasi uuringutes STRIVE-US ning STRIVE-EU, mõlemas jälgiti patsiente kuni 18. elukuuni. Patsiente oli uuringutes 12-33.

#### **Tulemused:**

- 91%-100% patsientidest olid uuringu lõpuks sündmustevaba elulemusega (st elus ega vaja püsiventilatsiooni) ning motoorse funktsiooni hindamise skaalal CHOP-INTEND saavutasid/säilitasid  $\geq 40$  punkti 92-96%;
- sõltuvalt uuringust (tulemused sõltuvad mõnevõrra patsientide vanusest ja erinevast ajahetkest, mil neid on uuringutes mõõdetud, sh osade uuringute kohta on publitseeritud vaid vaheanalüüsi tulemused) suutsid 57-75% patsientidest keerata, 27-92% toeta vähemalt 30 sekundit istuda, iseseivalt vähemalt 3 sekundit seista ja vähemalt 5 sammu kõndida 3-17% (so sõltuvalt uuringust 1 – 2 patsienti);
- samuti paranes/püsis stabiilne enamiku patsientide neelamise ja suukaudse toitumise võimekus;
- NICE hinnangule tuginedes on kõik START kohort 2 (terapeutiline doos) patsiendid, kes on kaasatud uuringusse, detsembri 2019 vaheanalüüsi seisuga elus ilma püsiventilatsioonita ning esialgses uuringus saavutatud motoorsed arengutähised alles ning mõned patsiendid (täpne arv haigekassale teadmata) on saavutanud uusi motoorseid tähiseid/oskuseid.

Presümptomaatilistel patsientidel (n=29, said ravi hiljemalt 6 elunädalal) on geeniravi hindamine käsil III faasi uuringus SPR1NT kuni 18. elukuuni 2 SMN2 geenikoopia korral (tõenäoliselt peamiselt SMA1) ning 24. elukuuni 3 SMN geenikoopiaga patsientidel (tõenäoliselt peamiselt SMA2-3).

#### **Tulemused:**

- 14. elukuul olid kõik patsiendid elus ja ei vajanud püsivat ventileerimist ega toitmissondi ning enamus patsiente olid normaalkaalus;
- mediaanvanuses 9,6 kuud vastas väidetavalt enamus laste areng normaalsele eakohasele arengule.

Vaheanalüüsi ajal olid enamus patsiente veel liiga noored, et saaks teha lõplikke järeldusi toeta seismise ja kõndimise osas.

Samas on ka patsiente, kes motoorseid arengutähiseid (veel?) ei ole saavutanud. Kuna tegu on käimasoleva uuringuga, on andmed ebaküpsed ning lõplikke järeldusi efektiivsuse kohta veel ennatlik teha.

Lisaks on teadaolevalt käimas veel pikaajalised IV faasi uuringud LT-001 ja LT-002, REACH. Esimesse on kaasatud START uuringu 13 patsienti 15-st, teise kõikide ülejäänud uuringute patsiendid, kolmandasse hõlmatakse ca 308 SMA1-3 patsienti, kelle seisundit hinnatakse 5. ja 15. aastal (uuringu lõpp detsember 2035).

Euroopa lasteneuroloogia seltsi SMA geeniteraapia *ad-hoc* konsensusdokumendis (2020) juhitakse tähelepanu, et parimaid ravitulemusi on andnud ravi alustamine presümptomaatilises faasis, mistõttu tuleks SMA-d kaaluda vastsündinute skriiningprogrammi lisamist ning ravi tuleks alustada hiljemalt 14 päeva peale diagnoosimist

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Müügiloa hoidja (MLH) on haigekassale esitanud majandusanalüüsi, milles geeniravi kulutõhusust hinnatakse sümptomitega SMA1 diagnoosiga imikutel võrdluses BSC-ga eluea horisondis (100 a). Diskonteerimismäärana on kasutatud 1,5%.

Taotleja esitatud baasstsenaariumis võidetakse geeniraviga võrreldes BSC-ga ... eluaastat (LYG) ning ... QALY-t ning kulutõhususeks kujuneb vastavalt  $ICER/LYG = \dots \text{€}$  ning  $ICER/QALY = \dots \text{€}$ .

Presümptomaatiliste patsientide sihtgrupi kohta majandusanalüüsi esitatud ei ole, mistõttu ei saa kulutõhususe osas selles sihtgrupis järeldusi teha.

Eestile esitatud mudel näitab geeniravi tulemusi soosivamas valguses kui teistes riikides. Kui Eesti analüüsis annab geeniravi patsiendile ... kvaliteetset eluaastat ning võidetud QALY-de arv on ..., siis samad näitajad jäävad teistes riikides vahemikku 7,64-12,02 QALY-t ja 7,43 - 11,81 võidetud QALY-t.

Raviviis	Ravimi ja tervise-staadiumiga seotud kulu (€)	Teised kulud (€)	Kogukulu (€)	LYs	QALYs	Perspektiiv	Võrdlus	ICER/QALY	ICER/LYG	
BSC	58 618	155 990	214 608	<b>3,08</b>	<b>0,21</b>	Tervishoiu rahastaja	Geeniravi vs NUSI	-€ 48 936	-€ 42 604	
NUSI	2 793 378	417 935	3 211 314	11,47	4,97		Geeniravi vs BSC	<b>€ 162 784</b>	<b>€ 119 837</b>	
Geeniravi	2 340 070	564 565	2 904 635	<b>22,11</b>	...		NUSI vs BSC	€ 575 520	€ 325 645	
Võrdlus							Ühiskond	Geeniravi vs NUSI	-€ 33 107	-€ 28 823
Geeniravi vs NUSI	-453 308	146 630	-306 678	10,64	9,26	Geeniravi vs BSC		€ 191 937	€ 141 298	
Geeniravi vs BSC	2 281 452	408 576	2 690 027	<b>19,04</b>	...	NUSI vs BSC		€ 630 645	€ 356 836	

#### EHK tähelepanekud:

- tuginedes ravimi pikaajalise efektiivsuse kohta teadaolevatele andmetele, ei saa 1,5% diskonteerimismäära kasutamist pidada veenvalt põhjendatuks ning kohane on lähtuda Balti juhises soovitatud 5%;
- kuna pikaajalisi efektiivsusandmeid geeniravi kohta on vaid kuni 5 aasta (uuring LT-001) kohta, siis viis haigekassa läbi kordusanalüüsi nii 5-aastasest kui sarnaselt PBAC hinnangule 20-aastasest ajahorisondis:

Ajahorisont & diskonteerimismäär	Raviviis	Kogukulu (€)	Kulude erinevus (€)	LYs	LYG	ICER/LYG (€)	QALY-d	QALY gain	ICER/QALY
Eluaeg 5%	BSC	183 297	2 455 346	2,63	10,10	218 143	0,21	7,52	<b>292 857</b>
	Geeniravi	2 638 643		12,73			7,73		
20 a & 5%	BSC	183 297	2 387 335	2,63	7,40	294 434	0,21	5,61	<b>388 103</b>
	Geeniravi	2 570 632		10,03			5,82		
5 a & 5%	BSC	126 316	2 232 882	1,83	2,42	883 418	0,21	1,82	<b>1 173 994</b>
	Geeniravi	2 359 198		4,25			2,03		

#### Potentsiaalne lisakulu:

Aastas ravi vajavate patsientide arv (ei kumuleeru) jääks vahemikku 1-2. Kulu haigekassa eelarvele oleks aastas 2,12- 4,24 mln €.

#### MLH täiendav pakkumine:

- Zolgensma ühekordse infusiooni hinnaks pakutakse 1,945 mln eurot;
- pakutakse tulemuspõhist riskijagamist: kui patsient sureb või vajab püsiventilatsiooni, hüvitatakse haigekassale kogu ravi maksumus; Eesti Haigekassa ja Novartis peaksid kokku leppima konkreetsete hindamiskriteeriumid mõlema tingimuse osas;
- kuni ... võrdset osamakset.

## Diskussioon

### **Eksperti kommentaarid (hõlmab ka nusinerseeni taotlust ning ravimikomisjoni koosolekul käsitletavat risdiplaami taotlust):**

*Arutluse all olevatest SMA ravimitest on geeniravi puhul kogemus kõige lühiajalisem. Kirjanduse järgi kasutavad patsiendid ka peale geeniravi saamist risdiplaami või nusinerseeni. Kõik täna arutlusel olevad SMA ravimid on haigust modifitseerivad, mitte tervistavad ravimid. Nusinerseeni kasutamise osas on maailmas kõige laialdasem ja pikaajalisem kogemus. Samas on nurinerseeni kasutamise miinuseks manustamisega seotud tehnilised probleemid. Efektiivsuse osas on nusinerseen ja risdiplaam suhteliselt sarnased. SMA2-3 puhul on ravimist oodatav kasu mootorsete funktsioonide paranemine - kui laps ei saa kirjutada, siis ravi abil võiks ta hakata kirjutama. Väga palju sõltub efekt sellest, kunas raviga alustatakse. Tõenäoliselt on kõige parem efekt presümpomaatiliste patsientide ravil, siis on lootust, et lapse areng on lähedane eakohasele. Samas ka teatud funktsiooni säilimist või halvenemise aeglustumist peetakse raviefektiivsuse näitajaks. SMA2 vormi korral sõltub haiguse progresseerumise kiirus SMN2 koopiite arvust ja see võib omakorda mõjutada ravitulemust. SM1 puhul on ravi efekti hindamine väga keeruline. Neid patsiente, kes Eestis praegu SMA ravi saavad, testime me iga kahe kuu tagant. Kui efekt on minimaalne või seisund on stabiilne, siis on väga raske ravimist saadavat kasu hinnata. Millised võiksid olla ravi lõpetamise kriteeriumid, on eetiline dilemma ja õiget vastust sellele ei ole. Eestis on meil kogemus ühe patsiendiga, kes on saanud geeniravi, üks patsient ravimuuringus saab ravi nusinerseeniga ning 5-6 patsienti saavad programmi raames risdiplaami. Nusinerseeni saaval patsiendil (SMA2) on efekt olemas. Patsiendil on aasta jooksul olnud ainult üks kord ülemiste hingamisteede infektsioon, ta on muutunud aktiivsemaks ning on hakanud ise kirjutama ja joonistama. Risdiplaami saavatest patsientidest on üks SMA1 ja ülejäänud SMA2. SMA1 patsient on ravi foonil vabanenud sonditoitumisest, ta on muutunud motoorselt aktiivsemaks, kuid areng ei vasta eakaaslaste arengule. Väiksematel SMA2 patsientidel näeme päris ilusat arengut, mis küll ei vasta eakaaslaste arengule, aga positiivne efekt on olemas. 15-aastase patsiendi sõnul on oluliselt paranenud tema käte tugevus. Eesti kontekstis on valim muidugi väga väike. Tehniliselt oleks geeniravi võimalik teha ka Eestis. Praegu hindame me skooride alusel iga kahe kuu tagant neid lapsi, kes Eestis SMA ravi saavad. Kindlasti on võimalik paika panna ka ravi lõpetamise kriteeriumid, kuigi see saab olema väga keeruline. Maailmas peetakse SMA1 patsiente kõige prioriteetsemaks, keda tuleks kindlasti ravima hakata. Kui vastsündinute skriininguga patsiendid välja selgitada, siis see annaks kõikide SMA tüüpidega patsientidel kõige parema tulemuse.*

### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon arutles geeniravi efektiivsuse üle. Nagu ka ekspert selgitas, ei ole mitte ühegi SMA ravimi puhul tegemist tervistava raviga. Kõige paremat efekti on ravi näidanud presümpomaatilistel patsientidel, seega tuleks ravimi rahastamisel paralleelselt alustada ka vastsündinute skriinimisega, et patsiendid enne sümptomite avaldust üles leida. Haigekassa on kaalunud teha ettepanek TÜ peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi tervisetehnoloogia hindamise grupile analüüsida vastsündinute skriinimist SMA suhtes. Kuna praegu ei ole sõeluuring kasutusel, siis tehakse haigus kindlaks peale sümptomite avaldumist, mistõttu ei oleks ka ravi tulemused nii head.

Komisjon nentis, et majanduslik põhjendatus on geeniravil väga ebakindel ning arutles MLH poolt tehtud pakkumise üle - pole teada, kui kaua see kehtiks. Arutleti, kas tagasimakse tingimused ei peaks olema karmimad, st isegi kui patsient püsiventilatsiooni ei vaja, aga arengut mootorsetes funktsioonides ei teki, siis ei saa ravi pidada efektiivseks ning MLH peaks tegema tagasimakse. Komisjon nentis, et arvestades haiguse raskust ning selle esinemissagedust võiks toetada selle hüvitamist, kui aastane ravi patsiendi kohta ei ületa 100 000 eurot aastas ning ravim on hüvitatud kuni sündmuse tekkimiseni (surm, püsiventilatsioon, vm kokkulepitud sündmus).

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on suur. Ravimist saadav kasu on küll mõneti ebakindel, kuid teatud efekti on uuringutes näidatud. Kulutõhusus on ebasoodne ning arvestades pikaajaste efektiivsus- ja ohutusandmete puudumist ka väga ebakindel. Arvestades haiguse raskust ning patsientide hulka peab komisjon taotluse rahuldandmist põhjendatuks, kui ühe patsiendi aastane ravi ei ületa 100 000 eurot.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastane ravi ei maksa üle 100 000 euro ja paralleelselt kaaluda SMA lisamist vastsündinute skriiningprogrammi.

## **2. NUSINERSEEN**

**Jätk 18.06.2020 arutelule**, mil komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest kliiniline efekt on tagasihoidlik, pikaajaline toime ei ole teada ning elarvemõju on suur.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

#### **Esitatud on SHINE vaheuuringu tulemused (3 postrit, 5- aasta andmed):**

5 -aasta andmed kinnitavad kolme aasta vahetulemuse - suurimad muutused toimuvad esimese aasta jooksul ja pärast seda ei parane tulemused eriti.

I tüüpi SMA patsientide puhul, kes said nusinerseeni nii ENDEAR kui ka SHINE uuringutes, oli CHOP INTEND skoori keskmine muutus algväärtusest 1538. päevani 17,0 (95% UV: 11,9–22,1);

II-III tüüpi SMA patsientide puhul, kes said nusinerseeni nii CHERISH kui SHINE uuringutes, oli HFMSE skoori keskmine muutus algväärtusest 1650. päevani 4,6 (2,2).

Andmed näitavad, et tõenäoliselt ravi mõju aja jooksul oluliselt ei vähene, kuid mootorsetele funktsioonide paranemisel on teatud piir ja see ei pruugi olla tervete lastega võrreldav. Nagu esitatud andmed veel kord kinnitavad, on ravist kõige suurem kasu, kui ravi alustatakse varakult. Lapsed, kes said nusinerseeni hiljem (vanemalt kui 3,5 aastat esimese annuse ajal), said ravist tagasihoidlikku kasu või ei saanud sellest mingit kasu.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Esitatud kulutõhususe analüüsides on nusinerseeni kulutõhusus võrdluses prima toetava raviga ebasoodne ning arvestades pikaajaste efektiivsus- ja ohutusandmete puudumist ka väga ebakindel:

imikuea algusega/SMA1: 430 111 €/QALY (40-aastane ajahorisont);

hilise algusega/ SMA 2-3: 1,4 mln €/QALY (80-aastane ajahorisont).

### **Täiendav pakkumine:**

Hinnapakumine -10% CIP hinnast, mis teeb sõltuvalt allahindluse mehhanismist viaali maksumuseks 68 676,97 - 69 306,97 € ning ühe patsiendi 1. raviaasta maksumuseks kuni 412 062 € ja järgnevatel aastatel kuni 206 031 € (18 patsiendi korral kokku vastavalt 7,42 mln € ja 3,71 mln €).

SMA1-3 lapsed: aastane mahupiirang 1,8 mln € (3-aastane lepe), hinnanguliselt 18 last;

SMA1-3 lapsed ja täiskasvanud: aastane mahupiirang 2,5 mln € (3-aastane lepe), hinnanguliselt 18 last + 18 täiskasvanut.

SHINE uuringu vanuselise jaotuse tulemused näitasid, et lapsed, kes said nusinerseeni vanemana (üle 3,5 eluaasta esimese doosi saamisel) said mõõdukat või ei saanud üldse kasu ravist hinnatuna mootorsete funktsioonide skaaladel.

Taotleja on täiendavalt esitanud 4 päriselu andmetele täiskasvanud patsientidega tuginevate analüüside kirjeldused.

Uuringud on võrdlusgrupita, lühiajalised (maksimaalselt 18 kuud), pigem väikesemahulised. RULM skoorides kliinilist olulist muutust ei leitud, HFMSE skoori muutus oli sõltuvalt uuringust kas kliiniliselt mitteoluline, andmed hindamise hetkel ebaküpsed või tulemused (ehkki statistiliselt olulised) ebaselge kliinilise olulisusega.

Lisaks väidab taotleja (esitades erinevate uuringute valikuliselt erinevatel ajahetkel kajastatud tulemusi, alagrupianalüüsi), et nusinerseen ja risdiplaam ei ole ekvivalentsed. Samas kinnitati, et erinevused uuringudisainides ja populatsiooni karakteristikutes ei võimalda raviviise omavahel otse võrrelda.

Rahvusvaheliste ravijuhiste alusel pole selgeid soovitusi, millist ravimit eelistada, kuid ravi soovitatakse alustada varakult. NICE hinnangus on toodud, et kuigi nusinerseen on läbi riskijagamise programmi kättesaadav vaid teatud patsientidele, siis on taotleja leidnud, et kuna mõlemal ravimil on sarnane toimemehhanism (SMN2 RNA *splicing modifier*), siis ei ole põhjust arvata, et raviviiside efektis on erinevust. PBAC eksperdid olid arvamusel, et kliiniliste uuringute (FIREFISH vs ENDEAR ning SUNFISH II osa vs CHERISH) kaudse võrdluse alusel võib risdiplaami SMA1, 2 ja 3a patsientidel pidada efektiivsusest nusinerseenist mitte halvemaks (*non-inferior*), risdiplaami ohutusprofiili peetakse arvestades manustamisviisi isegi mõnevõrra soodsamaks.

### Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmise aasta arutelu, mil komisjon nentis, et ravim küll pikendab elu ja tõstab mõnevõrra patsiendi motoorseid võimesid, aga pole teada, mis ravitud lastest edasi saab – kas efekt jääb püsima ja millises seisus need lapsed võrreldes eakaaslastega on.

Komisjon tõdes, et 57% patsientidest saavutasid uuringus vähemalt 3-punktilise paranemise HFMSE skaalal. Ei ole teada, kuidas väljendub skoori paranemine patsientide elukvaliteedis. MLH esitatud pikemaajalisest uuringust (SHINE) jääb mulje, et ravimi pikemal kasutamisel teatud tasemest alates skoori tulemused enam ei parane. Komisjon arutles ravimi ohutuse üle. Väga sagedase kõrvaltoimena on kirjeldatud pea- ja seljavalusid, mis on tõenäoselt tingitud lumbaalpunktsioonist (LP), samuti oksendamist, mida võib ka LP-ga seostada ja esineb kõige sagedamini esimese 5 päeva jooksul. Raskeid kõrvaltoimeid ja tüsistusi pole ravimiga registreeritud.

Komisjon võttis tookord arutelu kokku: Vajadus ravimi järele on olemas, sest alternatiivid puuduvad. Ravimist saadav kasu on tagasihoidlik ning pikaajalisi ravi tulemusi ei ole teada. Ravimi kulutõhusus ei ole teada ning ravimi hüvitamisega kaasnev eelarvemõju on suur.

**02.09.2021:** Komisjon arutles selle üle, kas tuleks kaaluda ka täiskasvanute ravi nusinerseeniga. Nenditi, et andmeid täiskasvanute ravi kohta on väga vähe ja tulemused on ebakindlad. Uuringud näitavad, et ravimist on kasu pigem siis, kui sellega alustada võimalikult vara. Arvestades ka ravimi kõrget hinnataset, ei pea komisjon täiskasvanute ravi rahastamise kaalumist põhjendatuks.

Komisjon arutles kasutatavate skaalade ja ravimi efektiivsuse üle. Komisjon tõdes, et vaadates, kui mitut tunnust skaalal 0-4 hinnatakse, siis skoori (CHOP-INTEND) muutus 4 punkti võrra, mida peetakse kliiniliselt oluliseks, võib praktikas väljenduda väga väikese efektina. Samas on teada, et ilma ravita liiguvad skoorid kiiresti allapoole. Tõdeti, et ei ole teada, kui kaua SMA patsiendid ravi foonil elavad. Nusinerseeni on uuritud viis aastat, sealt edasi põhinevad prognoosid arvutustel. Arutluse all olevatest SMA ravimitest on kõige pikaajalisem kogemus nusinerseeniga.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Esmase pakkumise kohaselt oli aastase ravi maksumus 272 000 eurot. Nüüdseks on tehtud pakkumise, mille puhul ühe patsiendi ravi maksab 100 000 eurot aastas. Harva esinevate haiguste puhul on komisjon olnud ka varasemalt olukorras, kus



majandusanalüüs on kas väga ebasoodne ja ebakindel või pole majandusanalüüsi üldse esitatud. Sellistel puhkudel on väga harva esinevate haiguste puhul peetud maksimaalselt aktsepteeritavaks 300 000 eurost aastast kulu. Antud juhul ei ole tegemist ultra-harvik haigusega, vaid patsiente on prognoositud ligi 30. Komisjon peab sellises situatsioonis maksimaalselt 100 000 eurost aastase ravi maksumust vastuvõetavaks. Komisjon nentis, et MLH tehtud hinnapakumine on tehniliselt keerukas hallata ning hoiab ravikindlustuse vahendeid ebamõistlikult kinni, seega tuleks saavutada paremini teostatav riskijagamise kokkulepe.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on suur. Ravimist saadav kasu on küll mõneti ebakindel, kuid teatud efekti on uuringutes näidatud. Kulutõhusus on ebasoodne ning arvestades pikaajaste efektiivsus- ja ohutusandmete puudumist ka väga ebakindel. Arvestades haiguse raskust ning patsientide hulka peab komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks, kui ühe patsiendi aastane ravi ei ületa 100 000 eurot.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et patsiendi ravi ei maksa üle 100 000 euro aastas ja hinnapakumine on võimalikult väikse halduskoormusega ja ei hoiaks haigekassa vahendeid ebamõistlikult kaua kinni. Ravimi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid tuleb kehtestada erialaseltisega konsulteerides.

## **3. PSORIAASI BIOLOOGILINE RAVI**

**Taotlus:** 2019. a tegi Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts haigekassale ettepaneku muuta mõõduka ja raske psoriaasiga patsientide bioloogilise ravi teenuste 223R ja 226R rakendustingimusi.

223R - 1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim psoriaasi korral, neljanädalane ravikuur, piirhinnaga 290,46 EUR;

226R - 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim psoriaasi korral, neljanädalane ravikuur, piirhinnaga 1063,97 EUR

Esmalt soovitakse ära kaotada bioloogilise ravimi kasutamise piirang, mida reguleerib haigekassa tervishoiuteenuste loetelu § 61 lg 33: „Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga lõpetatakse psoriaasiga patsiendil ebaefektiivsuse tõttu, kui kolme toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 32 nimetatud ravitulemust“.

Teisena tegi Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts ettepaneku muuta raviteenuse 226R kasutamise tingimusi, et seda võiks kasutada, kui patsient on eelnevalt saanud ravi ainult ühe 223R hinnakoodi alla mahtuva või soodusravimite loetellu kuuluva bioloogilise ravimiga.

Hetkel peab raviteenuse 226R kasutamiseks eelnema ravi vähemalt kahe 223R hinnakoodi alla mahtuva või soodusravimite loetellu kuuluva bioloogilise ravimiga, st teenuse 226R kasutamiseks peab patsient olema eelnevalt saanud ravi kahe erineva TNF-alfa inhibiitoriga.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Patsiente, kes vajavad neljanda bioloogilise ravi molekuli kasutamist, on taotleja arvates hetkel alla kümne. Edaspidi võiks lisanduda aastas 2-3 enam kui kolme bioloogilise ravi preparaati vajavat psoriaasiga patsienti.



Patsiente, kes vajaks peale ühte 223R teenuse või soodusravimite loetellu kuuluva ravimi kasutamist teenust 226R, on taotleja arvates igal aastal umbes 20-30.

Tervisetehnoloogia hindamise raporti TTH47 ekspertide arvates suureneks bioloogiliste psoriaasiravimite kasutajate arv võrreldes 2020. aastaga järgmisel aastal 15%, 10% teisel ja 5% järgnevatel aastatel.

#### Alternatiivne ravi:

Praegused teenustele 223R ja 226R vastavad ravimid hetkel kehtivate rakendustingimustega.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Esimese ettepaneku põhjendusena toodi, et kaasaegses psoriaasi käsitluses ei ole kolme bioloogilise ravimi toimeaine kasutamise piirang põhjendatud ega eetilise, takistades mõõduka ja raske psoriaasiga patsientide ravivõimalusi ja ravi kättesaadavust. Taotleja sõnul lisati kolme ravimi piirang bioloogilise ravi algusaastatel, mil kasutusel oli vaid kolm toimeainet. Kümne aasta jooksul on aga psoriaasi bioloogilise ravi võimalused oluliselt täienenud ning see võimaldab individualiseeritumat ja patsiendikesksemat lähenemist.

Lisaks toetus taotleja põhjendamisel Inglismaa, Prantsusmaa ja Itaalia ravijuhistele, mis ei anna soovitus psoriaasiga haigel piirduda vaid kolme bioloogilise toimeaine kasutamisega. Ka Ameerika Dermatoloogia Akadeemia (AAD) ja Riikliku Psoriaasi Fondi (NPF) poolt avaldatud ravisoovitustes kirjeldatakse, et ravitulemuste parandamiseks on lubatud ühelt bioloogiliselt ravimilt teisele üleminek ning täpne vahetuste arv pole piiratud. Samas rõhutatakse, et mitte kõik vahetused ei pruugi patsiendi seisundit parandada ning hetkel pole veel piisavalt andmeid täpsemate soovitude andmiseks.

2021. a avaldatud tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH47 „Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis“, mille eesmärgiks oli hinnata bioloogiliste ravimite kulutõhusust psoriaasi ravis Eestis, antakse samuti soovitus bioloogiliste psoriaasiravimite koguarvu mitte sätestada. Põhjuseks asjaolu, et turule on aastatega lisandunud uusi bioloogilisi ravimeid, mida kolme ravimi reeglit järgides ei saaks patsientidele manustada, kuigi need võivad olla samuti efektiivsed.

Lisaks tekitab piirang vastuolulise olukorra juhtudel, kui bioloogilisi psoriaasiravimeid (adalimumab, etanertsept) kasutatakse läbi soodusravimite loetelu, sest seal vastavat piirangut ei ole.

Teise ettepaneku põhjenduseks on taotleja selgitanud, et peale TNF-alfa inhibiitori kasutamise ebaõnnestumist (ebapiisav ravivastus või ravivastuse puudumine) oleks otstarbekas kaaluda teise toimemehhanismiga ravimit, sest sellisel juhul on täheldatud paremat ravivastust kui ravi jätkamisel mõne teise TNF-alfa inhibiitoriga.

Samas leidis haigekassa ka selliseid publikatsioone, kus pole täheldatud, et üleminek ühelt TNF-alfa inhibiitorilt teisele tooks kindlasti kaasa kehvema ravikasu kui üleminek TNF-alfa inhibiitorilt mõnele teise toimemehhanismiga bioloogilisele ravimile.

Taotleja on viidanud Inglismaa, Prantsusmaa ning AAD+NPF poolt avaldatud ravisoovitustele. Inglismaa psoriaasi bioloogilise ravi juhend käsitleb esimeses raviliinis adalimumabi, sekukinumabi ja ustekinumabi. Prantsusmaa psoriaasi ravijuhendis on nii adalimumab kui ka ustekinumab bioloogilise ravi esimeses raviliinis ja konkreetseid soovitusi, millega alustada, pole esitatud. AAD-NPF ühissoovitus psoriaasi käsitluse ja bioloogilise ravi kohta on etanertsepti, infliksimabi, adalimumabi, sekukinumabi, ustekinumabi, iksekizumabi ja guselkumabi kohta märgitud sama tugev positiivne soovitus ning konkreetseid nõudeid, mis järjekorras ravimeid peaks kasutama, pole toodud.

Ka psoriaasi bioloogiliste ravimite raportis TTH47 ei too eksperdid välja konkreetseid soovitusi, millises järjekorras peaks bioloogilisi ravimeid kasutama, sest teaduskirjanduses ja ravijuhendites seda ei tehta.

Kahte ja enamat bioloogilist psoriaasiravimit on võrreldud otstes kliinilistes uuringutes väga vähe ning nende metoodika on varieeruv. Seetõttu ei ole võimalik neid ravimeid efektiivsuse alusel pingeritta seada ning jagada neid rangelt esimese või teise rea ravimiteks.

Tuuakse välja, et TNF-alfa inhibiitoriga ravi ebaõnnestumise järel võib selle vahetamine teise TNF-alfa inhibiitori vastu anda siiski positiivse efekti, kuid tänapäeval soovitatakse parema ravitulemuse saavutamiseks vahetada see välja teise toimetehhanismiga bioloogilise ravimi vastu, sest uuringutest nähtub, et parema ravivastuse saavutavad pigem need patsiendid, kellel ravitoime kadumisel või puudumisel vahetatakse ühe toimetehhanismiga bioloogiline ravim teise toimetehhanismiga bioloogilise preparaadi vastu.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Raport TTH47 hindas haigekassa tellimusel Eestis kasutatavate bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusust. Selle koostajad leidsid, et kuna kulutõhususe uuringutes kasutati väga erinevaid eelduseid ja sisendandmeid, samuti erines võrreldavate ravimite arv ja ka see, kas ravimeid võrreldi monoterapiana või erinevas järjestuses kasutamiseks, ei ole võimalik avaldatud uuringute tulemusi omavahel otseselt võrrelda ega nende alusel usaldusväärselt eristada bioloogiliste psoriaasiravimite kulutõhusust.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Seltsi ettepanekud:

1. Eemaldada piirang, mis ütleb, et peale 3 toimeaine kasutamist tuleks bioloogiline ravi lõpetada – max lisakulu I-V aastal 138 316,10 € - 304 295,42 €;
2. Lubada kallimale toimeainele üleminekut peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist – max lisakulu I-V aastal 332 398,30 € - 1 661 991,50 €.

*Eksperti kommentaarid, diskussioon ning komisjoni otsus on järgmise päevakorra punkti juures.*

## **4. PSORIAASI BIOLOOGILINE RAVI**

**Taotlus:** Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts teeb ettepaneku muuta psoriaasi patsientide bioloogilise ravi teenuste 223R ja 226R rakendustingimusi.

Soovitakse muuta § 62 lg 30 sõnastust:

„Ravi koodidega 223R ja 226R tähistatud ravimiteenustega alustatakse raske psoriaasiga patsiendil, kellel PASI skoor või BSA skoor  $\geq 10$  ja DLQI  $\geq 10$  ning haigus on väldanud vähemalt kuus kuud ja olnud resistentne senistele ravimeetoditele, lõigetes 31–33 sätestatud juhtudel“

järgmiselt:

„Ravi koodidega 223R ja 226R tähistatud ravimiteenustega alustatakse raske psoriaasiga patsiendile, kellel PASI skoor või BSA skoor  $\geq 10$  ja/või DLQI  $\geq 10$  ning haigus on väldanud vähemalt kuus kuud ja olnud resistentne senistele ravimeetoditele, lõigetes 31–33 sätestatud juhtudel.“

Lisaks teeb selts ettepaneku eemaldada standardsete ravimite kasutamisel ajaline piirang (6 kuud) ja sellest tulenevalt muuta § 62 lg 31 sõnastust:

„Ravi koodidega 223R ja 226R tähistatud ravimiteenustega alustatakse, kui lisaks lõikes 30 nimetatud kriteeriumidele esineb vähemalt üks alljärgnevast:

- 1) alternatiivne standardne süsteemne ravi (atsitretiin, tsüklosporiin, metotreksaat, kitsakimbu UVB ja Psoralen + UVA fotokemoteraapia) on vastunäidustatud;
- 2) talumatus standardsete süsteemsete ravimite ja ravimeetodite suhtes;
- 3) vähemalt kuus kuud kestnud standardsel süsteemsel ravil puudub raviefekt;
- 4) psoriaasivorm, mis vajab korduvaid hospitaliseerimisi;
- 5) ebastabiilne, eluohtlik psoriaasi vorm (erütrodermne või pustulaarne psoriaas)“

järgmiselt:

„Ravi koodidega 223R ja 226R tähistatud ravimiteenustega alustatakse, kui lisaks lõikes 30 nimetatud kriteeriumidele esineb vähemalt üks alljärgnevast:

- 1) alternatiivne standardne süsteemne ravi (atsitretiin, tsüklosporiin, metotreksaat, kitsakimbu UVB või Psoralen + UVA fotokemoteraapia) on vastunäidustatud, **esinevad sobimatud kõrvaltoimed või ravitõhusus puudub.**
- 2) psoriaasivorm, mis vajab korduvaid hospitaliseerimisi;
- 3) ebastabiilne, eluohtlik psoriaasi vorm (erütrodermne või pustulaarne psoriaas).“

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Taotleja sõnul võiks selliseid patsiente, kelle DLQI skoor on üle 10, kuid kelle BSA või PASI skoor on alla 10, Eestis olla ca 10. Igal aastal võiks selliseid patsiente juurde lisanduda ca 5.

#### Alternatiivne ravi:

Praegused teenustele 223R ja 226R vastavad ravimid koos kehtivate rakendustingimustega.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Esimese ettepaneku põhjenduseks selgitab taotleja, et viimastel aastatel on psoriaasi ravikäsitlus Euroopa ravijuhistes muutunud. Raske psoriaasi alla liigitatakse ka neid patsiente, kelle haigus haarab nn delikaatseid piirkondi (küüned, peanahk, nägu, genitaalid, voldid, labakäed ja jalatalad), sest ka vähese nahahaaratusena psoriaasivormid võivad märkimisväärselt mõjutada inimese elukvaliteeti ja töövõimet. Seetõttu loetakse raske psoriaasiga haigeteks ka neid patsiente, kelle PASI ja/või BSA võib olla alla 10, kuid kelle DLQI on üle 10.

2021. a avaldatud tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH47 „Bioloogilised ravimid psoriaasi ravis“, antakse samuti soovitus alustada psoriaasi bioloogilise raviga siis, kui see mõjutab märgatavalt patsientide elukvaliteeti, isegi siis kui haigus pole ulatuslik (PASI või BSA või DLQI hinnang  $\geq 10$ ).

Teise ettepaneku põhjenduseks tuuakse asjaolu, et igal süsteemse ravi preparaadil on erinev kasutusperiood, millal ravivastust oodatakse ning pikem ravi ei tõsta nende efektiivust vaid riski tüsistuste ja kõrvaltoimete tekkeks. Taotleja sõnul on atsitretiinil ja tsüklosporiinil kiirem toime, kuid metotreksaadil aeglasem.

Haigekassa selgitab, et § 62 lg 31 punkt 3 sõnastuse all ei mõelda ühe ravimi järjestikust kasutamist kuue kuu jooksul, vaid mitme erineva süsteemse ravi kasutamist 6 kuu jooksul (juhul kui süsteemne ravi pole vastunäidustatud või kõrvaltoimed osutunud talumatuks). Piirangu eelduseks on Euroopa

ravijuhiste soovitusel alustada bioloogilise raviga alles siis, kui süsteemne ravi on proovitud (või vähemalt kaalutud proovida).

Kuna § 62 lg 31 punkt 3 sõnastus võib tekitada segadust, teeb haigekassa ettepaneku eemaldada süsteemse ravi 6 kuu piirang ning asendada see **vähemalt kahe erineva süsteemse ravi kasutamise nõudega**.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Kulutõhususe hindamine pole esitatud ettepanekute juures vajalik.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Seltsi ettepanekud:

1. Bioloogilise raviga saaks alustada ka nendel patsientidel, kellel PASI ja/või BSA on alla 10, kuid kelle DLQI on üle 10 – max lisakulu I-V aastal 69 406,29 € - 206 990,22 €;
2. Eemaldada kuue kuu standardse süsteemse ravi kasutamise piirang – tõenäoliselt lisakulu ei kaasne.

Lisaks on ustekinumabi müügiloahoidja teinud hinnapakumise ravimile ustekinumab koos ettepanekuga lisada ravim Eesti Haigekassa ravimite loetellu: ustekinumabi võiks kasutada peale ühe TNF-alfa inhibiitori proovimist, samuti nendel patsientidel, kellele TNF- alfa inhibiitor ei sobi või on vastunäidustatud ehk siis ustekinumab oleks kättesaadav enne sekukinumabi.

Pakutavaks hinnaks on kõikidele patsientidele ... €. Praegu on ustekinumab kättesaadav 226R teenuse raames ehk hinnaga ... €. Osadele patsientidele (enne 2020. a ustekinumabiga alustajad) on ustekinumab kättesaadav hinnaga ... €.

Kõnealuse kolme muudatusega (hõlmab ka eelmise taotluse ettepanekuid) kaasnev kulu arvestades ustekinumabi hinnalangusega kaasnevat kokkuhoidu I-V aastal:

	kulud	tulud	lisakulu
I	388 785,09 €	299 766,74 €	<b>89 018,35 €</b>
II	646 045,77 €	390 568,10 €	<b>255 477,67 €</b>
III	902 928,84 €	481 369,46 €	<b>421 559,38 €</b>
IV	1 160 567,12 €	572 170,82 €	<b>588 396,30 €</b>
V	1 416 599,14 €	662 972,18 €	<b>753 626,96 €</b>

#### **Diskussioon**

##### **Eksperti kommentaarid:**

*Esimesed turule jõudnud bioloogilised ravimid olid TNF-alfa inhibiitorid. Interleukiinid on spetsiifilisemad ja kitsama toimega ning suunatud erinevatele interleukiinidele – 17; 12 või 12/23. Tänapäeval ei ole õigustatud alustada ravi TNF-alfa inhibiitoriga, kui on teada, et interleukiiniga oleks oodatav ravitulemus parem ja see on ohutum ka patsiendile. Psoriaasi näidustus on peatselt lisandumas ka JAK inhibiitoritele, mis praegu on kasutusel atoopilise dermatiidi ravis. Konkreetne interleukiin valitakse kaasuvaid haigusi ja ohutusprofiili arvestades. Tänapäevane seisukoht on, et ei ole mõistlik proovida erinevaid toimeaineid vaid minna kohe nõ kindla peale välja. Nendel patsientidel, kes on saanud erinevaid bioloogilisi ravimeid, on näha, et efektiivsus jääb ühel hetkel ikkagi väiksemaks. Seltsi seisukoht on, et mõistlik oleks ravi alustada interleukiiniga ja TNF-alfa inhibiitorid jääks ainult väga rasketele haigetele. Kõige varajasem ravi tulemuste hindamise aeg on 12 nädala järel, aga üldiselt on*

*see 4 kuud. Neid patsiente, kellel kolmest bioloogilisest toimeainest ei piisa ja oleks vaja proovida neljandat, võiks olla 10-20.*

### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon arutles seltsi esimese ettepaneku üle eemaldada piirang, mis ütleb, et peale 3 toimeaine kasutamist tuleks bioloogiline ravi lõpetada. TTH raport soovib samuti piirangu eemaldamist. Kuna tegemist on kroonilise ja elukvaliteeti oluliselt halvendava haigusega, siis toetab komisjon selle piirangu eemaldamist.

Komisjon arutles seltsi teise ettepaneku üle lubada kallimale molekulile üleminekut peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist. Komisjon tõdes, et mõne haiguse puhul on tõendatud, et teise sama ravimklassi kuuluva ravimi kasutamine ei ole põhjendatud, aga antud juhul sellist tõendust ei ole. Hinnaerinevus TNF-alfa inhibiitorite ja interleukiinide vahel on väga suur. Kuna ustekinumabile (interleukiin) on tehtud soodsam hinnapakumine, siis ei oleks muudatusest tulenev lisakulu nii suur, aga arvestades teadmata kasu siiski oluline. Muudatusega kaasnevaid kulusid annaks haigekassa esindaja sõnul kokku hoida, kui peale esimese TNF-alfa inhibiitori ja ustekinumabi kasutamist tuleks valida mõni järgmine TNF-alfa inhibiitor ning alles siis võiks üle minna ravile kallima teenusega. Komisjon nentis, et eksperdi ettepanekut, mis lubaks interleukiine juba esimese valikuna kasutada, ei ole praegu kohane arutada. Kuna hinnaerinevus on rohkem kui 4-kordne, siis vajab see taotluse ning kulutõhususe analüüsi esitamist.

Komisjon arutles seltsi kolmanda ettepaneku üle, mis lubaks bioloogilise raviga alustada ka nendel patsientidel, kellel PASI ja/või BSA on alla 10, kuid kelle DLQI on üle 10. Komisjon toetas seda ettepanekut.

Komisjon arutles seltsi neljanda ettepaneku üle eemaldada kuue kuu standardse süsteemse ravi kasutamise piirang. Komisjon toetas seda ettepanekut ning soovitas lähtuda haigekassa ettepanekust asendada see vähemalt kahe erineva süsteemse ravi kasutamise nõudega.

Kokkuvõttes toetas komisjon kolme seltsi tehtud ettepaneku rahuldamist. Teise ettepaneku osas palus komisjon haigekassal teha täiendavad lisakulu kalkulatsioonid, mis võrdleks kulusid praegu kehtiva ravimite järjestuse, seltsi pakutud ravimite järjestuse ning järjestuse TNF-alfa inhibiitor – ustekinumab – TNF-alfa inhibiitor – teenus 226R korral ning arutada ettepanekut seejärel uuesti komisjonis.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada kolm seltsi ettepanekut: 1) eemaldada piirang, mis ütleb, et peale 3 toimeaine kasutamist tuleks bioloogiline ravi lõpetada; 2) lubada bioloogilise raviga alustada ka nendel patsientidel, kellel PASI ja/või BSA on alla 10, kuid kelle DLQI on üle 10 ja 3) eemaldada kuue kuu standardse süsteemse ravi kasutamise piirang. Toimeainete järjestust puudutava ettepaneku osas soovib komisjon näha täiendavaid lisakulu kalkulatsioone ning arutada ettepanekut seejärel uuesti.

## **5. UPADATSITINIIB**

**Taotlus:** Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb patsientide ravivõimaluste laiendamiseks suukaudse JAK-inhibiitori upadatsitiniibi kasutamist mõõduka ja raske atoopilise dermatiidi (edaspidi AD) raviks patsientidele, kellele standardne süsteemne ravi on vastunäidustatud või ei oma efekti.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Taotluses on prognoositud patsientide arvuks esimesel aastal 5, teisel 7, kolmandal 9 ning neljandal aastal 11 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Pikaajalises ravis kasutatakse naha baaskreeme ning paikseid põletikuvastaseid ravimeid (kortikosteroidide või kaltsineuriiniinhibiitoreid, nt. takroliimuse salvi). Süsteemseid kortikosteroidide manustatakse ainult ägenemistel ja lühiajaliselt (kuni 1 nädal). Ravis kasutatakse ka valgusravi.

Raske, standardravile allumatu, AD juhtudel kasutatakse EDF 2018. a ravijuhendi andmetel süsteemset immunosupressiivset ravi tsüklosporiiniga, tsüklosporiini ebaefektiivsuse või vastunäidustuse korral on *off-label* kasutusel asatiopriin, mükofenoolhape või metotreksaat. Samuti kirjeldatakse ravijuhendis dupilumabi kui ohutut ja efektiivset ravialternatiivi, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja muu süsteemne ravi pole soovitatav.

Antud taotluse kontekstis võib kõige kohasemaks alternatiiviks pidada monoklonaalset antikeha dupilumabi.

Dupilumab on rahastatud (teenus 271R) raske (EASI  $\geq$  20) AD patsiendile, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Upadatsitiniibi on uuritud II faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga parima doosi tuvastamise uuringus (Guttman-Yassky *et al.* 2020), kus EASI-skoor upadatsitiniibi saanutel paranes 16. nädalaks lähteväärtusega võrreldes 62-74% (vastavalt 15 mg või 30 mg) vs platseebogrupis 23% ( $p < 0,001$ ). Leiti, et ravimi efektiivsus sõltub annusest ning suurima kliinilise kasu andis 30 mg kasutamine.

Haigekassale teadaolevalt on upadatsitiniibi uuritud III faasi kliinilistes uuringutes (15 mg ja 30 mg päevas) võrdluses platseeboga mõõduka kuni raske krooniline AD patsientidel, kellel ei olnud varasemalt tekkinud ravivastust toopilisele ravile monoravina (MEASURE UP-1 ja MEASURE UP-2) ning kombinatsioonis toopiliste kortikosteroididega (AD UP).

EASI skoori 16 nädala ravitulemused MEASURE UP-1/-2 uuringutes:

Uuring	MEASURE UP 1			MEASURE UP 2		
	15	30	platseebo	15	30	Platseebo
Annus (mg)	15	30	platseebo	15	30	Platseebo
Uuritavate arv	281	285	281	276	282	278
EASI75	69,6	79,7	16,3	60,1	72,9	13,3
EASI90	53,1	65,8	8,1	42,4	58,5	5,4
EASI100	16,7	27,0	1,8	14,1	18,8	0,7

Lisaks on avaldatud ka otsene võrdlusuuring upadatsitiniibi ja dupilumabi vahel (rahastatud AbbVie poolt). Uuringus on leitud, et 16. nädalal hindamisel on upadatsitiniib EASI75 osas dupilumabist statistiliselt oluliselt parem:

End point	Time point	Dupilumab, 300 mg (n = 344)	Upadacitinib, 30 mg (n = 348)	Difference	P value
Primary end point					
Achievement of EASI75 <sup>a</sup>	Week 16	210 (61.1) [55.9 to 66.2]	247 (71.0) [66.2 to 75.8]	10	.006
Secondary end points in order of ranking					
% Change from baseline in worst pruritus NRS <sup>b</sup>	Week 16	-49.0 (2.0) [-52.9 to -45.2]	-66.9 (1.9) [-70.6 to -63.2]	-17.84	<.001
No.		251	258		
Achievement of EASI100 <sup>a</sup>	Week 16	26 (7.6) [4.8 to 10.4]	97 (27.9) [23.2 to 32.6]	20.3	<.001
Achievement of EASI90 <sup>a</sup>	Week 16	133 (38.7) [33.6 to 43.9]	211 (60.6) [55.4 to 65.7]	21.8	<.001
% Change from baseline in Worst Pruritus NRS <sup>b</sup>	Week 4	-31.7 (2.2) [-36.1 to -27.3]	-59.5 (2.2) [-63.8 to -55.2]	-27.8	<.001
No.		310	333		
Achievement of EASI75 <sup>a</sup>	Week 2	60 (17.4) [13.5 to 21.5]	152 (43.7) [38.4 to 48.8]	26.0	<.001
% Change from baseline in Worst Pruritus NRS <sup>b</sup>	Week 1	-8.8 (1.8) [-12.3 to -5.3]	-31.4 (1.7) [-34.9 to -28.0]	-22.7	<.001
No.		327	337		
Worst Pruritus NRS improvement $\geq 4$ points <sup>a,c</sup>	Week 16	120 (35.7) [30.7 to 41.0]	188 (55.3) [49.9 to 60.5]	19.3	<.001
No.	NA	336	340	NA	NA

Abbreviations: EASI75, 75% improvement in the Eczema Area and Severity Index; NA, not applicable; NRS, Numerical Rating Scale.  
<sup>a</sup> No. (%) [95% CI].  
<sup>b</sup> Least-squares mean (SD) [95% CI].  
<sup>c</sup> Analyzed for patients with Worst Pruritus NRS of 4 points or higher at baseline.

Euroopa AD uus ravijuhis on hetkel ettevalmistamisel. ETFAD/EADV seisukohavõttus AD ravi osas (2020) on JAK-inhibiitorid, eriti selektiivsed JAK1-inhibiitorid ära märgitud kui uued perspektiivsed ja kiiretoimelised vahendid AD raviks.

Seejuures juhitakse tähelepanu, et nende peamiseks kõrvaltoimeks on ülemiste hingamisteede infektsioonid ja akne. Lisaks on olulised doositugevus ja pikaajaline ohutusprofiil, mida ravimivalikul silmas pidada, võttes arvesse potentsiaalseid ravimiga seotud riske (pahaloomulised kasvaja, rasked infektsioonid ja veenitromboos).

Dupilumabi kirjeldatakse kui ohutut ja efektiivset raviviisi, mida soovitatakse mõõduka ja raske AD raviks  $\geq 12$  aastastel patsientidel, kellele on süsteemne ravi näidustatud.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud Eesti oludele kohandatud farmakoökonomilise analüüsi hindamaks upadatsitiniibi kuluefektiivsust võrreldes dupilumabiga  $\geq 12$  aastastel mõõduka kuni raske AD patsientidel elua perspektiivis (s.o kuni patsiendi 100. eluaastani).

Mudeli tulud ja kulud on diskonteeritud 5% määraga.

Ravimite efektiivsusandmed (16. nädala tulemused) põhinevad meta-analüüsi tulemustele, mis hõlmas mõlema ravimi põhiuuringuid.

MLH analüüsi tulemused:

	Raviviis	UPA 15 mg	UPA 30 mg	DUP	UPA 15 mg vs DUP	UPA 30 mg vs DUP
Monoravide võrdlus	Kulud (€)					
	QALY-d	11,846	12,089	11,650	0,196	0,439
	Kulutõhusus (ICER/QALY)					
Kombinatsioonide (+TCS) võrdlus	Kulud (€)					
	QALY-d	12,047	12,34	12,08	0,032	0,259
	Kulutõhusus (ICER/OALY)					

TCS - Toopilised kortikosteroidid, UPA – upadatsitiniib, DUP – dupilumab

### EHK tähelepanekud:

- haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi aluseks olevate upadatsitiniibi põhiuuringute täistekste. Nii ICER-i raportis kui ka ülevaateartiklis on tähelepanu juhitud kliiniliste andmete



ebapiisavusele, mis ei võimalda teha usaldusväärseid järeldusi upadatsitiniibi ja dupilumabi võrdleva efektiivsuse osas;

- ebakindlust suurendab veelgi asjaolu, et 16 nädala tulemusi on ekstrapoleeritud eluea horisondile;
- analüüsi tulemused peegeldavad kulusid dupilumabi kahjuks, sest ei ole arvestatud täiendavaid ravimi hinda mõjutavaid konfidentsiaalseid kokkuleppeid ega asjaolu, et peale 16-nädalast ravi jätkavad patsiendid ravi iseseivalt kodus ning õe iseseisva vastuvõtu kulu arvestamine ei ole põhjendatud;
- täiendavalt on mudelis arvestatud töölt puudumisest põhjustatud kulu (mitte töövõimetuslehtede kulu), mis on väga kaudne ega lähtu tervishoiu perspektiivist ning on küsitav, kuivõrd see upadatsitiniibi ja dupilumabi gruppides praktikas erineb.

Pidades silmas eeltoodud kitsaskohti ning asjaolu, et olulist katmata vajadust ei eksisteeri, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine.

#### Potentsiaalne lisakulu:

MLH täiendava hinnapakkumise kohaselt kujuneks atoopilise dermatiidi 4-nädalase ravikuuri maksumuseks upadatsitiniibiga haigekassale on ... eurot, seega lisakulu raske AD patsientide ravimisel ei teki.

Lisaks on taotleja soovinud upadatsitiniibi ja dupilumabi rahastuse laiendamist mõõduka haigusega patsientidele. Patsientide arv aastas oleks taotleja prognoosi kohaselt ca 20 uut patsienti aastas.

Arvestades, et ca 10-20% patsientidest ei saavuta 16. ravinädalaks EASI skoori 50% langust ning nende patsientide ravi ei jätkuks, siis esimesel aastal tähendaks see lisakulu kokkuvõttes ca ... eurot. Teisel aastal oleks hinnanguliselt ravil 37 ning kolmandal 54 mõõduka AD-ga patsienti, mis tähendab lisakulu eelarvele ... – ... eurot.

#### Diskussioon

##### **Eksperti kommentaarid:**

*Annan teada huvide konfliktist. Osalen upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hindavas ravimuurinus. Alternatiivse preparaadi dupilumabi peamine kõrvaltoime on konjunktiviit ja muud silmaprobleemid. Samas, kui patsiendil on kaasvalt bronhiaalastma, siis dupilumab on parem valik kui upadatsitiniib. Patsiendid, kes on praegu upadatsitiniibi grupis, on juba viiendat aastat lööbevabad ja neil ei ole ühtegi ägenemist olnud. Kui patsiendid uuringusse tulid, ei olnud neil lapsest saati puhast nahka esinenud. Upadatsitiniibi puhul on kõrvaltoimena esinenud aknet ja herpese ägenemisi. Patsiendid on üldiselt seda ravi väga hästi talunud ning ühtlasi on selle manustamine mugav, sest tegemist on tabletiga. Minu jälgimisel on alla 40 aastased patsiendid, neil pole kardiovaskulaarseid kõrvaltoimeid esinenud. Eelistatud oleks, et upadatsitiniib kuuluks soodusravimite loetellu, see vähendaks ka arstivisiitide arvu. Ma usun, et adalimumab ja teised ravimite loetellu kuuluvad preparaadid jäävadki esimese rea valikuks.*

##### **Komisjoni arutelu:**

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Upadatsitiniibi paremust dupilumabist ei ole taotleja ega müügiloa hoidja väitnud, kuid ohutusprofiilis on toimeainetel mõningaid erinevusi. Arstile jääb otsustusvabadus, millist ravimit konkreetsel patsiendil kasutada. Nenditi, et upadatsitiniibi kõrvaltoimete ohjamiseks on eraldi juhend.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Kuna raske atoopilise dermatiidi ravis võrreldes dupilumabiga lisakulu ei teki, siis toetab komisjon selles sihtrühmas upadatsitiniibi

hüvitamist. Kuna laiemal sihtrühmal, mis hõlmab ka mõõduka haigusega patsiente, on kulutõhusus väga ebasoodne, siis ei pea komisjon selles sihtrühmas ravimi hüvitamist põhjendatuks.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada raske atoopilise dermatiidiga patsientide sihtrühmas tingimusel, et upadatsitiniibi lisamine loetellu on dupilumabiga võrreldes kuluneutraalne.

## **6. RAVULIZUMAB**

**Taotlus:** Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi lisamist olemasolevasse ravimiteenusesse, mis võimaldaks kasutada bioloogilist ravi ravulizumabiga (Ultomiris) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Taotleja sõnul on Eestis viimase 5 aasta jooksul olnud üks aHUS diagnoosiga patsient Tartu Ülikooli Kliinikumis ja üks aHUS kahtlusega 14 –aastane laps. Eesti Haigekassa ravimiteenuste statistika põhjal on 2020. aastal teenust 260R kasutanud 2 patsienti ning 2021. aastal 1 patsient.

Kuna aHUS diagnoosiga patsiente võib järgnevatel aastatel lisanduda siis on taotluses prognoositud, et ravi võib vajada 2 patsienti aastas.

#### **Alternatiivne ravi:**

AHUS ravis on kättesaadav terapeutiline plasmavahetus (kood 7760) ja alates 2020. aastast bioloogiline ravi ekulizumabiga ning sümptomaatiline ravi. Ravulizumabi manustatakse üle 8 nädala ning ekulizumabi üle 2 nädala.

Haigekassa võtab koodiga 260R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle kinnitatud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) diagnoosi korral esimese kolme kuu ravi eest ravimiomaduste kokkuvõttes kirjeldatud standarddoosiga (SPC) ning jätkab ravi eest tasumist positiivse ravivastuse korral tingimusel, et järgneva ravi puhul lähtutakse järgmistest kriteeriumidest:

1. täiskasvanud patsiendil, kellel on aHUS neerudes diagnoositud esmakordselt ja kes saavutas adekvaatse ravivastuse kolme esimese ravikuuga (stabiilne neeru funktsioon, vererõhk normi piirides, trombootilist mikroangiopaatiat ei esine), katkestatakse ravi;
2. täiskasvanud patsiendil, kellel esineb aHUSi retsidiveerumine rohkem kui 12 kuud pärast esmast ravi, üle kuueaastasel lapsel ja neerusiirdamise järel retsidiveerunud, kuid ilma patogeensete mutatsioonideta patsiendil, kes saavutas adekvaatse ravivastuse kolme esimese ravikuuga (eGFR taastumine, vererõhk normi piirides, trombootilist mikroangiopaatiat ei esine), jätkatakse ekulizumabi manustamist üheksa kuu jooksul iga nelja nädala järel (maksimaalselt 1200 mg korraga), misjärel ravi katkestatakse;
3. patsiendil, kellel esineb aHUSi retsidiveerumine 3–12 kuud pärast esmast ravi, ning neerusiirdamise järel retsidiveerunud ja patogeensete mutatsioonidega (teistes geenides kui CFH) patsiendil, kes saavutas adekvaatse ravivastuse kolme esimese ravikuuga (eGFR taastumine, vererõhk normi piirides, trombootilist mikroangiopaatiat ei esine), jätkatakse ekulizumabi manustamist üheksa kuu jooksul iga nelja nädala järel (maksimaalselt 1200 mg korraga) ning seejärel aasta jooksul 6–8-nädalaste (sõltuvalt kehakaalust) intervallidega, misjärel ravi katkestatakse;

4. patsiendil, kellel on esinenud korduvaid aHUSi retsidiveerumisi, ning neerusiirdamise järel retsidiveerunud ja patogeense mutatsiooniga (CFH geenis) patsiendil jätkatakse ekulizumabi manustamist üheksa kuu jooksul iga nelja nädala järel (maksimaalselt 1200 mg korraga) ning seejärel 6–8-nädalaste (sõltuvalt kehakaalust) intervallidega;
5. patsiendil, kellel esineb haiguse retsidiveerumine ravi ajal või vähem kui kolm kuud pärast ravi lõppu, ja alla kuueaastasel lapsel jätkatakse ekulizumabi manustamist iga nelja nädala järel (maksimaalselt annuses 1200 mg korraga);
6. patsiendil, kellel esineb haiguse retsidiveerumine vähendatud annusega ravi ajal või kellel on neerusiirikus aHUSi retsidiveerumisest tingitult lõppstaadiumi neeruhaigus vaatamata varem saadud ekulizumabi ravile, jätkatakse ravi standarddoosiga.

### Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust täiskasvanutel on uuritud mitmekeskuselises, üherühmalises III faasi uuringus, mis viidi läbi dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi komplemendi inhibiitoriga ning kellel esinesid TMA nähud. Uuring koosnes 26-nädalasest algsest hindamisperioodist ja patsiendid võisid jääda jätkuperioodi kuni 5 aastaks. Kokku kaasati 58 dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsienti.

### Tulemused:

	Kokku	Ravivastuse saanute	
		n	osakaal (95% CI) <sup>a</sup>
Täielik TMA ravivastus	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Täieliku TMA ravivastuse komponendid			
Ravivastus			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
LDH normaliseerumine	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Seerumi kreatiniini taseme $\geq$ 25% paranemine võrreldes ravieelsega	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Hematoloogiline normaliseerumine	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

Ohutusanalüüsi kaasatud 58 patsiendil (kes said  $\geq 1$  doosi uuringuravimit) ei esinenud jälgimisaja (mediaan 39,6 kuud) jooksul ootamatuid kõrvaltoimeid.

Vähemalt üks kõrvaltoime esines kõikidel patsientidel. Kaksikümmend patsienti (34,5%) kogesid ravimiga seotud kõrvaltoimeid, millest kõige sagedasemad olid peavalu, kõhulahtisus ja oksendamine.

Kolmkümmend patsienti (51,7%) kogesid tõsiseid kõrvaltoimeid, millest kõige sagedasemad olid hüpertensioon ja kopsupõletik. Kolm patsienti (5,2%) katkestasid uuringu tõsise kõrvaltoime tõttu (autoimmuunne hemolüütiline aneemia, koljusisene verejooks ja immuunne trombotsütopeeniline purpur).

Uuringu läbiviijad toovad välja, et kuna võrreldes ekulizumabi uuringu disainiga esineb mitmeid erinevusi, siis on ravulizumabi ja ekulizumabi omavaheline võrdlus nende andmete põhjal keeruline.

Ekulizumabi uuringus saavutati modifitseeritud täielik TMA vastus sarnasel proportsioonil (56,1%) patsientidel. Keskmine aeg täieliku TMA ravivastuse saavutamiseni oli ekulizumabi uuringus lühem kui ravulizumabi uuringus.

Laste uuring on 26-nädalane käimasolev (eeldatav lõpp jaanuar 2024), mitmekeskuseline, ühe rühmaga III faasi uuring. Uuringusse kaasati kokku 21 patsienti, kes ei olnud ravi ekulizumabiga saanud ning 10 patsienti, kes läksid ekulizumabilt üle ravulizumabile. Patsientidel pidi olema ravivastus ekulizumabile.

#### Tulemused:

	Kokku	Ravivastuse saanute	
		n	osakaal (95% CI) <sup>a</sup>
Täielik TMA ravivastus	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Täieliku TMA ravivastuse komponendid			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
LDH normaliseerumine	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
Seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravieelsega	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Hematoloogiline normaliseerumine	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Ekulizumabiga ravi saanud patsiendid, kes läksid üle ravulizumab-ravile, säilitasid haiguse üle kontrolli, mida näitasid stabiilsed hematoloogilised ja renaalsed parameetrid ilma olulise mõjuta ohutusele.

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrdluses praegu kasutusel oleva ekulizumabiga. MLH on leidnud ravulizumabi kulude erinevuse ekulizumabiga kahe aasta kohta, mille põhjal toob ravulizumabi kasutamine  $\geq 10 < 30$  kg lastel kasutamisel teatava lisakulu, kuid  $\geq 30$  kg kaaluvate patsientide puhul on ravulizumabi kasutamine kulusäästev.

Ravulizumabi ja ekulizumabi kulude võrdlus kahe aasta kohta (MLH kalkulatsioon):

aHUS $\geq 10 < 20$ kg lapsed	aHUS $\geq 20 < 30$ kg lapsed	aHUS $\geq 30 < 40$ kg lapsed	aHUS $\geq 40 < 60$ kg täiskasvanud	aHUS $\geq 60 < 100$ kg täiskasvanud	aHUS $\geq 100$ kg täiskasvanud
...	...	...	...	...	...

#### EHK tähelepanekud:

MLH ei ole oma kalkulatsioonides arvestanud, et ekulizumabi kasutamisele aHUS näidustusel on kehtestatud rakendustingimused, mis võimaldavad esimesel kolmel ravikuul kasutada ekulizumabi standarddoosis ning seejärel maksimaalselt iga nelja nädala järel. Standarddoosiga jätkub ravi vaid patsiendil, kellel esineb haiguse retsidiveerumine vähendatud annusega ravi ajal või kellel on neerusiirikus aHUSi retsidiveerumisest tingitult lõppstaadiumi neeruhaigus vaatamata varem saanud ekulizumabi ravile.

Ravulizumabi ja ekulizumabi kulude võrdlus kahe aasta kohta (EHK kalkulatsioon):

aHUS $\geq 10 < 20$ kg lapsed	aHUS $\geq 20 < 30$ kg lapsed	aHUS $\geq 30 < 40$ kg lapsed	aHUS $\geq 40 < 60$ kg täiskasvanud	aHUS $\geq 60 < 100$ kg täiskasvanud	aHUS $\geq 100$ kg täiskasvanud
...	...	...	...	...	...

### Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades ravimiteenusele kehtivaid piiranguid maksab:

- 70kg kaaluva patsiendi aastane ravi ekulizumabiga esimesel aastal ca ... eurot ning teisel aastal ca ... eurot;
- 70 kg kaaluva patsiendi aastane ravi ravulizumabiga esimesel aastal ca ... eurot ning teisel aastal ca ... eurot.

Lisaks on haigekassale teadaolevalt peatselt turule jõudmas ekulizumabi biosimilarid, mis võivad kaasa tuua teenuse 260R piirhinna olulise odavnemise.

2 patsiendi korral võib kahe raviaasta kohta lisakulu ravulizumabi kasutamisel ekulizumabi asemel ulatuda sõltuvalt patsientide kehakaalust ... – ... €.

### Diskussioon

Komisjon nentis, et ravulizumabi eeliseks ekulizumabi ees on harvem manustamine. Samas praktikas ei manustata ekulizumabi iga kahe nädala järel, vaid harvem. Kuna ravulizumab ei ole ekulizumabi ees kliinilist kasu näidanud ning seda ei ole väidetud ka majandusanalüüsis, siis peab komisjoni hinnangul ravulizumab olema kuluneutraalne nüüd ja ka edaspidi (ekulizumabi hinna langemisel). Komisjon soovib tootjaga sõlmida vähemalt 5-aastase lepingu, milles on sätestatud, et ravulizumab on alati ekulizumabiga võrreldes kuluneutraalne.

### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada ravulizumab loetellu tingimusel, et ravimitootjaga sõlmitakse leping, mis tagab kuluneutraalsuse võrreldes ekulizumabiga loetellu lisamise ajal ja ka edaspidi.

## 7. ESKETAMIIN

**Taotlus:** Eesti Psühhiaatrie Selts taotleb uue teenuse „Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu ravimiresistentse depressiooni raviks täiskasvanutel.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Eestis peetakse depressiooni levimuseks 5,6 %. Patsiente, kes ei ole praeguses depressiooniepisoodis reageerinud vähemalt kahele erinevale antidepressant(AD)-ravile piisava annuse korral ja piisava kestusega, loetakse ravile allumatu/resistentse depressiooniga (TRD) haigeteks.

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis esimesel hüvitamise aastal 100 TRD patsienti ja 4. aastal 360 patsienti, kes võiksid kvalifitseeruda esketamiin-ravile.

#### Alternatiivne ravi:

Esmavaliku raviks depressiooni korral on erinevad antidepressandid, millest 100% soodusmääraga hüvitab haigekassa tritsüklilisi antidepressante (amitriptüliin, nortriptüliin), selektiivseid serotoniini tagasihaarde inhibiitoreid (SSRI, nt tsitalopraam, esitalopraam, sertraliin) ning serotoniini ja noradrenaliini tagasihaarde inhibiitoreid (SNRI, nt duloksetiin, venlafaksiin).

Taotletava teenuse alternatiividena on esitatud uuringute alusel käsitletavad suukaudsed antidepressandid, SSRI-d (estsitalopraam või sertraliin) või SNRI-d (duloksetiin või venlafaksiin), mis kõik on raske (sh ka raviresistentse) depressiooni puhul 100% soodustatud.

Taotleja arvates võib taotletava teenuse ainsaks tõenduspõhiseks alternatiivseks raviviisiks lugeda elekterkrampravi (sh anesteesia) (EKR). Tõenduspõhised võrdlusuuringud EKR-ga puuduvad ning kuluefektiivsuse uuring seda ei käsitle.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

TRANSFORM-1 ja TRANSFORM-2 uuringutesse randomiseeriti vastavalt 346 ja 227 18-64-aastast patsienti, uuringu- ja platseebogrupid uuringu lõikes olid võrreldavad. Uuringusse kaasamise eelduseks oli kujunenud raviresistentsus vähemalt ühe kasutatud AD suhtes.

Mõlema uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli MADRS (*Montgomery-Asberg Depression Rating Scale*) koguskoori muutus 28. ravipäeval ravieelse ajaga võrreldes.

### **Tulemused:**

- TRANSFORM-1 uuringus statistiliselt olulist muutust MADRS koguskooris esketamiin 84mg + AD grupis võrrelduna platseebo + AD-ga ei saavutatud: -3.2 [-6,88 – 0,45]; (UV 95% p=0,088). Esketamiin 56mg + AD määramise tulemused: -4.1 [-7,67, -0,49]; (UV 95% p=0,027);
- peamised kõrvaltoimed esketamiin + AD grupis olid iiveldus, segasus, pearinglus, tasakaaluhäired ja peavalu;
- TRANSFORM-2 uuringus oli keskmine MADRS koguskoori muutus algväärtusest (SD) 28. päeval -21,4 (12,32) esketamiini korral ning -17,0 (13,88) platseebo korral [-7,32; -0,64; UV 95%, p=0,010];
- kõrvaltoimeid esines uuringus 85,2%-l esketamiini patsientidest ning 60,6%-l platseeborühma patsientidest. Sagedamini raporteeritud kõrvaltoimed olid vererõhu muutus ning dissotsiatsioon ja tajutavad muutused.

SUSTAIN-1 on III faasi pikaajaline randomiseeritud topeltpime paralleelrühmadega aktiivse kontrolliga mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata esketamiini ninasprei ja patsiendi jaoks uue suukaudse AD efektiivsust võrreldes platseebo + uue AD-ga remissioonil olevatel TRD patsientidel, samuti esketamiini ninasprei ning uue AD ohutust ja talutavust platseeboga võrreldes.

SUSTAIN-1 uuringus osales kokku 705 kinnitatud TRD näidustusega täiskasvanut, kellest 268 olid TRANSFORM uuringutest üle tulnud patsiendid.

Katsealustele manustati ninaspreiga kas 56mg või 84mg esketamiini või platseebot, lisaks 1-4 AD-d, kas SSRI või SNRI. Uuringu kestus: kuni 2 aastat.

### **Tulemused:**

- stabiilse remissiooni faasis pikenes aeg retsidiivini esketamiini grupis 153,0 päeva (UV 95% [105,0; 225,0]) ja platseebogrupiga: 33,3 päeva (UV 95% [22,0; 48,0]);
- säilitusravi faasis esines retsidiiv esketamiini rühmas 24 patsiendil (26,7%) ja platseeborühmas 39 patsiendil (45,3%). Esketamiini ja platseebo hinnanguline riskisuhe kaalutud hinnangu alusel oli keskmiselt 0,49 (95% UV: 0,29; 0,84);
- aja mediaan retsidiivini oli platseeborühmas 88 ja uuringurühmas 635 päeva.

Pikaajalise, avatud, mitmekesuselise ohutusuuringu SUSTAIN-2 käigus koges üldiselt 90,1% patsientidest induktsiooni ja optimeerimise/jätkuravi faasis vähemalt ühte kõrvaltoimet. Kõige sagedasemad ( $\geq 10\%$ ) kõrvaltoimed olid pearinglus (32,9%), dissotsiatsioon (27,6%), iiveldus (25,1%), peavalu (24,9%), unisus (16,7%), düsgeusia (11,8%), hüpoesteesia (11,8%), vertiigo (11,0%), oksendamine (10,8%) ja ülemiste hingamisteede viirusnakkus (10,2%).

TRANSFORM-3 – III faasi topeltpime efektiivsuse ja ohutuse randomiseeritud uuring raviresistentse depressiooniga  $\geq 65$  aastastel patsientidel, hinnati intranasaalset esketamiini + AD võrdluses platseebo ninapihusti + AD.

Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 28. päevani. Uuringus osales 138 patsienti.

#### **Tulemused:**

- esmase tulemusnäitaja vahe oli statistiliselt ebaoluline ( $p=0,059$ ), kuid vanuserühmas 65-74 oluline ( $p=0,017$ ). *Post-hoc* analüüs näitas, et esketamiini efektiivsus oli kõrgem, kui depressioon oli alanud alla 55-aastasena ( $p=0,006$ ).

ASPIRE II – III faasi topeltpime randomiseeritud uuring, eesmärgiga hinnata ägedate suitsiidmõtete ja -plaanidega 18-64 aastaste depressioonipatsientide ravitulemusi intranasaalse esketamiini (84 mg) või intranasaalse platseeboga, võrreldes standardraviga (statsionaarne ravi koos uue alustatud antidepressandi või varasema ravi doosi korrigeerimisega).

Esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist. Uuringus osales 230 patsienti. Esmase tulemusnäitaja muutus oli statistiliselt ( $p=0,006$ ) ja kliiniliselt oluline.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale Eesti tingimustele kohandatud kuluefektiivsuse analüüsi. Analüüs põhineb Markovi mudelil, on koostatud TRANSFORM-2 ja SUSTAIN-1 uuringute andmete alusel.

Võrdlusravina on käsitletud samal näidustusel kasutatud SSRI-d (estsitalopraam, sertraliin) ja/või SNRI-d (duloksetiin, venlafaksiin), mille suhtes on läbi viidud ka otsesed pikaajalised võrdlusuuringud.

Mudeli alusel AD-de suhtes arvatud keskmine ICER/LYG on 249 705 eurot (tingituna vähenenud suitsidaalsusest) ja ICER/QALY on 7888 eurot.

#### Potentsiaalne lisakulu:

100 TRD-patsiendi ravi esketamiiniga maksaks ravikindlustusele aastas kokku 1 606 722 eurot, 360 patsiendi ravi 5 784 199 eurot.

Ühe EKR raviseansi maksumus haigekassale on 232,37 eurot. Arvestades ühe patsiendi EKR ravivajaduseks kuni 12 ravikorda, siis on ühe TRD-patsiendi ravikulu EKR-ga kuni 2788,44 eurot, 100 patsiendil kuni 278 844 eurot ning 360 patsiendil 1 003 838,4 eurot.

#### Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ning ravimi efektiivsuse üle. Komisjoni hinnangul on vajadus täiendava ravivõimaluse järele olemas, sest kui patsient on ravimresistentne, siis muu hulgas tähendab see ilmselt ka seda, et ta ei osale tööelus. Kliiniliste näitajate poolest on ravim hea efektiga.

Komisjon arutles taotletud sihtrühma üle. Vastavalt taotlusele soovitakse esketamiini kasutada patsientidel, kellel depressiooni episoodi ajal ei ole eelnevalt saavutatud ravivastust vähemalt kahe



erinevat tüüpi AD-ga. Haigekassa esindaja selgitas, et Eestist oluliselt rikkamas riigis, Rootsis, on ravi esketamiiniga hüvitatud oluliselt kitsamal sihtrühmal. Rootsis soovitatakse esketamiini kasutada pärast nelja varasemat ravi, sealhulgas kahte erinevat antidepressanti (erinevad klassid), liitium- või antipsühhootilist ravi ning psühhoteeraapiat. Komisjon tõdes, et erinevaid AD-sid on ravimite loetelus palju. Peale kahe proovimist võib olla ennatlik öelda, et tegemist on ravimresistentse haigusega. Ühtlasi on komisjoni hinnangul oluline, et varasemalt proovitud ravimite toimemehhanismid oleksid erinevad. Komisjoni liikmed nentisid, et raske depressiooni korral on elekterkrampravi kasutusel ning soodsama hinna tõttu peaks see enne esketamiini olema proovitud.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas, ravimi efekt on hea ning majanduslik põhjendatus soodne. Kuna eelarvemõju on väga suur ning ei pruugi olla ravikindluse eelarvele jõukohane, siis soovitas komisjon uurida seltsilt võimalusi patsientide sihtrühma piiramiseks.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel tulenevalt väga suurest eelarvemõjust uurida taotlejalt sihtrühma piiramise võimalusi ning sellest lähtuvalt teha täiendavad lisakulu kalkulatsioonid ning arutada seejärel taotlust uuesti komisjonis.

## **8. PEMBROLIZUMAB JA NIVOLUMAB**

**Taotlus:** Eesti Onkoterapia Ühing taotleb olemasoleva teenuse 237R „Kaugelearenenud melanoomi ravi PD-1 vastase antikehaga, üks ravinädal“ näidustuse laiendamist nii, et see võimaldaks kasutada toimeainet pembrolizumab monoterapiana III staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku reseksiooni. Teenus oleks näidustatud patsientidele, kelle haiguse staadium pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist on IIIa- IIIc.

Selgituseks: ravimiteenus 237R, mida taotlusega soovitakse muuta, oli TTL kättesaadav 2019. aasta lõpuni. Alates 2020. aasta algusest on ravimiteenus ümber kujundatud: pembrolizumabi on võimalik kasutada läbi ravimiteenus 254R ja nivolumabi läbi ravimiteenus 255R.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenus osutamisest:**

Taotleja prognoosi kohaselt on PD-1 inhibiitor III-staadiumi adjuvantravis näidustatud 40 patsiendile.

Taotleja peab põhjendatuks lisaks kaaluda nivolumabi kättesaadavaks tegemist ka oligometastaatilise haiguse korral (IVNED), kes olid mh kaasatud Checkmate uuringusse (ca 18% uuringus osalejaist). Sellest johtuvalt lisanduksid hinnanguliselt veel ca 15 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis III staadiumi melanoomi täieliku reseksiooni järgseks standardraviks patsientide jälgimine.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Pembrolizumabi uuringu värskeimad tõendus põhised andmed adjuvantravis on kättesaadavad jälgimisperioodi mediaaniga 36-kuud ja 42,5 kuud, mis toetavad varasemaid andmeid, kuid elulemuskasu ei ole saadud veel siiski hinnata (tulemused on jätkuvalt ebaküpsed).

#### **Tulemused:**

- pikema jälgimisaja andmetel 3,5-aastat saadi kaugmetastaaside vaba elulemuse määraks (DMFS) pembrolizumabi grupis 65,3% (95% UV: 60,9-69,5) vs 49,4% (95% UV: 44,8-53,8) platseebo grupis → riskitiheduse suhe HR= 0,60 (95% UV: 0,49-0,73); p<0,0001);
- taastekkevaba elulemuse määraks (RFS) 59,8% (95% UV: 55,3-64,1) vs platseebo grupp 41,4% (95% UV: 37-45,8) → riskitiheduse suhte (HR) 0,59 (95% UV: 0,49-0,70).

Nivolumabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud III-faasi topeltpimedas randomiseeritud kliinilises uuringus Checkmate238 võrdluses ipilimumabiga (ei rahastata Eestis). Uuringusse kaasati eelnevalt süsteemselt ravimata IIIB, IIIC või IVNED staadiumiga patsiendid, kelle melanoom olid täielikult eemaldatud (ECOG 0-1).

Kokku randomiseeriti 906 ≥15a patsienti. Ravi teostati fikseeritud pikkusega - maksimaalse kestusega kuni 1 aasta. BRAF mutatsioon esines 42% ja BRAFWT 45% (teave mutatsiooni kohta puudus 13%).

#### Tulemused (4-aastat):

- täispika ravi (12-kuud) läbis 61% nivolumab kohordi patsientidest (27% ipilimumab kohordis), mediaandooside arv vastavalt 24 ja 4;
- värskeima *cut-off*-iga (48-kuulise minimaalse järelkontrolli kestus) ei ole OS-i mediaani kummaski rühmas saavutatud (HR = 0,87; 95% UV: 0,66-1,14; p-väärtus: 0,3148), jätkuvalt on elus 77,9% patsientidest.

	<b>Pembrolizumab</b> <i>Keynote-054</i> <sup>2,9,10, 11, 16</sup>	<b>Nivolumab</b> <i>Checkmate238</i> <sup>12,13,14,15</sup>
võrreldud	platseebo (rutiinne jälgimine)	ipilimumab
uuritav staadium (AJCC ver 7)	IIIA, IIIB, IIIC	IIIB, IIIC, IVNED
patsientide vanus	≥18	≥15
1a RFS, %	75,4% (vs 61%)	70% (vs 60%)
1,5a RFS, %	71,4% (vs 53,2%)	66% (vs 53%)
2a RFS, %	-	63% (vs 50%)
3a RFS, %	63,7% (vs 44,1%)	58% (vs 45%)
3,5a RFS, %	59,8% (vs 41,4%)	51,7% (vs 41,2%)
RFS <sub>mediaan</sub>	NR	52,4 kuud (95% CI: 42,5–NR)**
RFS HR (värskem)	0,59 (95% CI:0,49-0,70)*	0,67 (95% CI: 0,54–0,82)** IIIB-c staadium 0,71 (0,58-0,88)** IV-staadium 0,74 (0,49-1,11)**
DMFS <sub>mediaan</sub>	NR	NR
DMFS HR (95% CI)	IIIA-c 0,60 (95% CI 0,49-0,73) <sup>16</sup>	IIIB 0,78 (95% CI: 0,54-1,14) IIIC 0,82 (95% CI: 0,62-1,09) IV pole antud
OS <sub>mediaan</sub>	NR	NR
OS HR	ei ole hinnatud	0,87 (95% CI: 0,66–1,14) p=0,31

\* jälgimisandmete mediaan 42,5-kuud

\*\*48-kuu jälgimisandmete põhjal

NR- not yet reached (ei ole veel saavutatud)

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

##### Pembrolizumab:

MLH on esitanud haigekassale uuendatud majandusanalüüsi, mis põhineb värskematel KEYNOTE-054 uuringu andmetel (*data cut off* 04.2020) ja võrdleb pembrolizumabi jälgimisraviga (BRAFWT kui ka BRAFWT patsiendid). Esitatud mudel on välja töötatud ja esitatud kordustaotluse korras ka NICE-le, kuid kohandatud Eesti andmetele.

Baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 46-aastat, 5% diskonteerimismäär) on pembrolizumab vs jälgimisravi täiendkulu tõhususe määr ICER/QALY 12 355 eurot (võidetakse 1,56 QALY-t).

Lühemaid ajahorisonde kasutades (teisi sisendeid korrigeerimata) annab mudel tulemuseks:

- 3-aastat: ICUR/QALY 212 289 eurot (võidetakse 0,11 QALY-t);
- 5-aastat: ICUR/QALY 90 473 eurot (võidetakse 0,24 QALY-t);
- 10-aastat: ICUR/QALY eurot 32 035 (võidetakse 0,63 QALY-t);
- 25-aastat: ICUR/QALY eurot 13 399 (võidetakse 1,38 QALY-t).

#### EHK tähelepanekud:

- ebaküpsed OS andmed - analüüsis kasutatakse OS defineerimiseks surrogaadina RFS-i, kuna elulemuse kasu pole saadud uuringu käigus veel hinnata;
- puuduvad tõendus põhised andmed, kas ja kuidas adjuvantravi mõjutab järgneva ravirea ravimite efektiivsust ja milliseks muutub nende kulutõhusus selle järel. Mudelis rakendatakse nendele patsientidele, kellel haigus taastekib  $\geq 18$  kuu pärast adjuvantravi algust kaugelearenenud staadiumisse, järgmises raviliinis immunoteraapia skeeme. Seega eeldab mudel, et järgmisse raviliini suunduvad patsiendid, kes on olnud adjuvantravi järel haigusvabad vähemalt 6 kuud. Puuduvad andmed, mis kinnitaksid 6-kuulise ajalise eelduse kasutamist ning haigekassa kompenseerib kaugelearenenud melanoomi ravi järgmises raviliinis kuni haiguse progressiooni, mille kulusid mudel ülehindab.

Ajahorisont	MLH baasstsenaarium (ICER)	EHK		Võidetud QALY
		Järgmise ravirea ravi pikkus uuringute PFS mdiaan andmetest	Järgmise ravirea ravi pikkus Eesti kliinilise praktika <i>mean</i> andmetest	
46-aastat	12 355			1,56
25-aastat	13 399	24 315	22 286	1,38
10-aastat	32 035	54 425	50 019	0,63
5-aastat	90 473	147 398	136 181	0,24
ICER 20 000 (10-a horisondi korral)		-47,1% (200mg ... eur)	-41,1% (200mg ... eur)	

Kõigil juhtudel kasutatud 5% diskonteerimismäär.

#### Nivolumab:

Haigekassale on esitatud jaotatud-elulemuse mudelil põhinev analüüs, mis tugineb Checkmate238 (min 48-kuuline jälgimisaeg, *database lock jan 2020*) andmetele. Selleks, et võrrelda taotletavat ravimit standardraviga Eestis (s.o. jälgimine) on majandusanalüüsis kasutatud kaudset võrdlust uuringu CA184-029 kaudu (ipilimumab vs platseebo).

Baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 60-aastat, 5% diskonteerimismäär) on nivolumabi vs jälgimine täiendkulu tõhususe määr ICUR/QALY 22 045,41 eurot (võidetakse 1,54 QALY-t). Lühemaid ajahorisonte kasutades (teisi sisendeid korrigeerimata) annab mudel tulemuseks:

- 3-aastat: ICUR/QALY 287 993,97 eurot (võidetakse 0,12 QALY-t);
- 5-aastat: ICUR/QALY 123 332,89 eurot (võidetakse 0,27 QALY-t);
- 10-aastat: ICUR/QALY 50 541,17 eurot (võidetakse 0,64 QALY-t);
- 25-aastat: ICUR/QALY 25 833,08 eurot (võidetakse 1,29 QALY-t).

#### EHK tähelepanekud:

- ebaküpsed ja ebapiisava võimsusega OS andmed ja pikaajalise kasu ebakindlus, mistõttu EHK peab ratsionaalseks lähtuda 5-10 aastastest ajahorisondist;
- ebakindlust esitatud analüüsi lisab uuringu CA184-029 (ipilimumab vs jälgimine) kaudu teostatud kaudne võrdlus. Esiteks põhineb kaudne võrdlus eeldusel, et ipilimumabi ja platseebo (jälgimine) vaheline raviefekt on sarnane kui nivolumabi ja platseebo (jälgimine), st eeldatakse et nivolumabil on sama OS mis ipilimumabil. Teiseks ei saa käesoleval juhul analüüsis sillana kasutatud uuringut pidada põhiuuringuga homogeenseks;
- puuduvad tõendus põhised andmed, kas ja kuidas adjuvantravi mõjutab järgneva ravirea ravimite efektiivsust ja milliseks muutub nende kulutõhusus selle järel. Kui adjuvantravis kasutatakse PD-1 inhibiitorit, siis muutub küsitavaks selle ravimi efektiivsus hilisemas ravireas. Ka uuringu autorid ise peavad efektiivsust madalaks. Lisaks puuduvad andmed PD-1 inh uuesti raviskeemi lülitamise ajastuse kohta. Tulenevalt asjaolust, et haigekassa kompenseerib kaugelearenenud staadiumi ravi haiguse progressioonini, tuleks ravi pikkust teadaolevatest PFS andmetest piirata;
- mudel rakendab võrdset suremusrisi nivolumabi kohordile ja jälgimisravi kohordile alates 10-aastast. NICE on leidnud, et arvestades pikaajalise elulemuse ümber valitsevat ebakindlust, tuleks kasutada konservatiivsemat eeldust (5a).

Ajahorisont	MLH baasstsenaarium	EHK		Võidetud QALY
		Järgmise ravirea ravi pikkus uuringute PFS andmetest	Järgmise ravirea ravi pikkus Eesti kliinilise praktika <i>mean</i> andmetest	
60-aastat	22 045			
25-aastat	25 833	36 132	33 513	1,08
10-aastat	50 541	65 361	61 005	0,59
5-aastat	123 332	144 247	132 75	0,27
ICER 20 000 <sup>(10-a horisondi korral)</sup>		...	...	

Kõigil juhtudel kasutatud 5% diskonteerimismäära.

#### Potentsiaalne lisakulu:

	Pembrolizumab		Nivolumab		
	Taotleja	EHK IIIa-d	Taotleja	EHK	
				IIIb-d	IV <sub>NED</sub>
Patsientide arv	40	70	40	70	~15
Lisakulu max tsüklite arvuga, €*	...	...	...	...	...
Lisakulu keskmise tsüklite arvuga, €**	...	...	...	...	...

\* pembrolizumab max tsüklite arv patsiendi kohta 18, nivolumab max tsüklite arv patsiendi kohta 26

\*\* pembrolizumab mediaandooside arv 14 (keynote-054), nivolumab mediaandooside arv 24 (checkmate238)

#### Diskussioon

Komisjon tuletas meelde 2019. aastal arutatut, mil tõdeti, et pembrolizumabi efektiivsuse kohta taotletud näidustusel (III-staadiumi lümfisõlmede haaratusega melanoomi adjuvantraviks pärast kasvaja täielikku resektsiooni) on liiga vähe andmeid, majandusanalüüsi tulemused on ebakindlad, lisakulu märkimisväärne, mistõttu soovitas komisjon otsuse tegemiseks oodata pikemaajalisi efektiivsuse andmeid.

**02.09.2021:** Taotleja on teavitanud soovist menetlust jätkata ning esitanud haigekassale pembrolizumabiga läbi viidud uuringu (KEYNOTE-054) pikemaajalised jälgimisandmed (mediaanil 42,5 kuud). Muuhulgas kaasatakse käesolevasse menetlusse ka teine PD-1 inhibiitor (nivolumab), kuivõrd see on näidustatud samale patsiendirühmale (uuringu Checkmate238 min jälgimisaeg 48-kuud).

Komisjon nentis, et ravimite efekt on taotletud sihtrühmas hea. Pembrolizumabi puhul on 3,5 aasta RFS platseeboga võrdluses 60% vs 40%. Elulemuse tulemusi ei pruugi me jõuda ära oodata. Haigekassa esindaja selgitas, et ka teised konservatiivsemad riigid on nende andmete pealt otsuse langetanud ning saanud majanduslikes küsimustes müügiloahoidjatega kokkuleppele.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüside üle. Haigekassa esindaja selgitas, et võrdlusraviks saab pidada seda, kui pembrolizumab/nivolumab ei ole kasutusel peale lõikust adjuvantravina, vaid oodatakse peale lõikust, kuni patsient progresseerub IV staadiumi haigeks ning siis on neil patsientidel need samad ravimid juba praegu rahastatud. Majandusanalüüsis oli IV staadiumi ravi kulud võimalikult kõrgeks aetud, et kulutõhusust soodsamana näidata. Ajahorisondi osas oli tootja soov, et me kasutaks sama ajahorisonti, mida me BRAF-MEK ravimite hindamisel aktsepteeriti ehk 25-aastast ajahorisonti. Komisjon nentis, et antud sihtrühma puhul on 20 000 eurot/QALY kohta maksimaalselt aktsepteeritav kulutõhususe näitaja. Taotleja kinnitab oma vastuskirjas, et patsiente ei ole rohkem kui 40.

Kokkuvõttes soovib komisjon mõlema ravimi rahastamist taotletud sihtrühmal, kui kulutõhusus jääb 25-aastast ajahorisonti kasutades aktsepteeritavatesse piiridesse ning ühtlasi on toimeained omavahel kuluneutraalsed.

#### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimite hinnad langevad kulutõhusale tasemele ning toimeained on omavahel kuluneutraalsed.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija