

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

07.12.2023 nr 7

Algus kell 14.00 lõpp kell 15.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Bioloogiline ravi **mepolizumabiga** EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, taotlus nr **1528** (Lisa 6. Eesti Kopsuarstide Seltsi ja Eesti Reumatoloogia Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Bioloogiline ravi **mepolizumabiga** hüper eosinofiilise sündroomi (HES) korral, taotlus nr **1530** (Lisa 7. Eesti Kopsuarstide Seltsi ja Eesti Reumatoloogia Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Ravi ninasiseselt manustatava **esketamiiniga**, taotlus nr **1486** (Lisa 8. Haiglaravimite komisjonide protokollide väljavõtted, uuendatud kulutõhususe hinnang);
4. **Sakituzumabgovitekaani** monoterapia mitte-opereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemravi liini, sh vähemalt üks neist kaugelearenenud haiguse vastu, taotlus nr **1547** (Lisa 9. Swixx Biopharma OÜ ja Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloahoidja tagasiside);
5. Lüsosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse ensüümasendusravi **alfasebelipaaasiga**, taotlus nr **1580** (Lisa 10. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. MEPOLIZUMAB

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts koos kaastaotleja Eesti Reumatoloogia Seltsiga taotleb teenuste „Bioloogiline ravi mepolizumabiga EGPA korral, 4-nädalane ravikuur” ja „Bioloogiline ravi mepolizumabiga hüper eosinofiilise sündroomi (HES) korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluseid näidustustel EGPA ja HES menetletakse koos, sest on esitatud ühine majandusanalüüs.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel (EGPA)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga (EGPA) on multisüsteemne autoimmuunse vaskuliidi vorm, mida histoloogiliselt määratleb eosinofiiliderikas, nekrotiseeriv granulomatoosne põletik ja mis võib haarata paljusid organeid (süda, perifeersed närvid jne), ent tabab peamiselt hingamisteid koos väikeste kuni keskmise suurusega arterite nekrotiseeriva vaskuliidiga. EGPA-d peetakse neutrofiilide tsütoplasmaatilise antigeenide vastaste antikehadega (ANCA) seotud vaskuliidiks (AAV), ANCA antikehi leitakse ca 40–60%-l EGPA-ga patsientidest.

EGPA levimus on 10,7–17,8 haiget miljoni elaniku kohta, iga-aastaselt lisandub kuni 2,66 uut haigusjuhtu miljoni inimese kohta. Inimestel, kellel on diagnoositud EGPA, on tihti anamneesis täiskasvanuea astma või allergia. Lisaks esineb haiguse prodroomina sageli kroonilist retsidiveeruva kuluga rinosinusiiti ja ninapolüpoosi, keskkõrva põletikku (serooset ja mädast) ning sensorineuraalset kuulmislangust ja näonärvi halvatus.

Meditiinilise eksperdi sõnul on võimalik, et haiguse madala levimuse ja üsna unikaalsete patofüsioloogiliste mehhanismide tõttu on tingitud teatav mahajäämus ja raskus haiguse diagnoosimisel, monitoorimisel ning efektiivsete ravivõimaluste leidmisel võrreldes teiste ANCA vaskuliitidega. Ägenemised ning ravile mittetäielik reageerimine on seotud patsiendi suurenenud riskiga püsiva koe- või organkahjustuse tekkes, mistõttu haiguse kontrolli alla saamine ning selle säilitamine, samas nii, et raviga ei kaasneks kliiniliselt olulisi kõrvalnähte, on ülimalt oluline.

Alternatiivne ravi:

Meditiinilise eksperdi sõnul ei ole hetkel EGPA-le spetsiifilist ravi. Immunosupressandi-glükokortikosteroidi kombinatsioon on näidustatud neile, kellel halvem prognoos, FFS ≥ 1 ning neile, kellel kujunenud organkahjustus või tegemist eluohtliku avaldusega nagu eosinofiilne alveoliit, difuusne alveolaarne hemorraagia (DAH) ja raske perifeerne neuropaatia. Neil, kellel tegemist kerge haiguskuluga (FFS=0) võiks esmaseks valikuks olla glükokortikosteroid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MIRRA uuring (MEA115921) oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 52-nädalane 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati 136 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel esines retsidiivne või refraktaarne EGPA ja kes said stabiilset suukaudset kortikosteroidravi (OKS) $\geq 7,5$ kuni 50mg prednisolooni/prednisooni või ekvivalenti ööpäevas koos stabiilse immunosupressiooniga (välja arvatud tsüklofosfamiid) või ilma selleta. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli elundit ohustav või eluohtlik EGPA.

Patsiendid said 300mg mepolizumabi või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel jätkates samal ajal EGPA standardravi. OKS annust vähendati uurija äranägemisel ning OKS vähendamine oli ka üks uuringu tulemusnäitajatest. Esmased kaastulemusnäitajad olid remissiooni kogupikkus, mis oli määratletud kui Birminghami vaskuliidi aktiivsuse skoor (*The Birmingham Vasculitis Activity Score*, BVAS) on 0 ja prednisolooni/prednisooni/ekvivalenti annus ≤ 4 mg/ööpäevas, ning remissioonis olevate patsientide osakaal nii 36. kui ka 48. ravinädalal. BVAS=0 tähendab, et aktiivne vaskuliit puudub. Teised tulemusnäitajad hõlmasid aega esimese ägenemiseni ja keskmist ööpäevast OKS annust.

Tulemused:

- Võrreldes platseeboga saavutas oluliselt suurem osa mepolizumabi 300mg saavatest patsientidest remissiooni nii 36. kui ka 48. nädalal;
- kasutades sekundaarse tulemusnäitaja remissiooni määratlust BVAS=0 pluss prednisoloon/prednisoon/ekvivalent $\leq 7,5$ mg/ööpäevas, said mepolizumabi patsiendid ka

oluliselt rohkem remissioonis oldud aega ($p < 0,001$) ning suurem osa patsientidest oli remissioonis nii 36. kui ka 48. nädalal ($p < 0,001$) võrreldes platseeboga;

- mepolizumabi rühma patsientidel oli aeg esimese retsidiivini oluliselt pikem kui platseeborühmal ($p < 0,001$). Lisaks vähenes mepolizumabi saavatel patsientidel võrreldes platseeboga 50% võrra retsidiivide arv: vastavalt 1,14 vs 2,27;
- mepolizumabiga ravitud patsientidel oli keskmine ööpäevane OKS doos nädalate 48 kuni 52 jooksul märkimisväärselt madalam võrreldes platseebot saanud patsientidega. Selle perioodi jooksul saavutasid 59% ja 44% mepolizumabiga ravitud patsientidest keskmise ööpäevase OKS annuse vastavalt 7,5mg ja 4mg, võrreldes 33% ja 7% platseeborühmas. 18% patsientidest mepolizumabi rühmas suutsid OKS-i täielikult ära jätta võrreldes 3%-ga platseeborühmas;
- mepolizumabiga ravitud patsientidel paranes nädalate 49 kuni 52 jooksul keskmine ACQ-6 skoor märkimisväärselt võrreldes platseebot saanud patsientidega.

Tabel 1. MIRRA uuringu kaasnevate tulemusnäitajate analüüs

	Patsientide arv (%)	
	Platseebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Akumuleeritud remissiooniaja kestus üle 52 nädala		
0	55 (81)	32 (47)
>0 kuni <12 nädalat	8 (12)	8 (12)
12 kuni <24 nädalat	3 (4)	9 (13)
24 kuni <36 nädalat	0	10 (15)
≥36 nädalat	2 (3)	9 (13)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-väärtus	---	<0,001
Patsiendid, kes olid remissioonis 36. ja 48. nädalal.	2 (3)	22 (32)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-väärtus	---	<0,001

Tõenäosuse suhe >1 soosib mepolizumabi. Remissioon: BVAS=0 ja OCS annus ≤ 4mg/ööpäevas.

Ohutus: Meditsiinilise eksperdi hinnangul on mepolizumabi ohutust paljude aastate jooksul põhjalikult uuritud (randomiseeritud uuringutes, jätku-uuringutes ja haigusjuhupõhistes teatistes). Ei ole alust arvata, et EGPA haiged reageerivad kuidagi teistmoodi mepolizumabile ja et ravi ajal avalduvad uued, seni teadmata/teatamata kõrvaltoimed.

Väga sagedaks kõrvaltoimeks mepolizumabi kasutamisel on peavalu. Sagedaste kõrvaltoimetena on välja toodud alumiste hingamisteede ja kuseteede infektsioon, farüngiit, ninakinnisus, ülakõhuvalu, ekseem, seljavalu ja manustamisega seotud reaktsioonid.

52-nädalases platseebokontrolliga uuringus oli süsteemseid (allergilisi ja mitteallergilisi) reaktsioone kogenud patsientide osakaal 6% mepolizumabi saanud rühmas ja 1% platseeborühmas. Süsteemsetest allergilistest/ülitundlikkusreaktsioonidest teatasid 4% patsientidest mepolizumabi saanud rühmas ja 1% patsientidest platseeborühmas. Süsteemsetest mitteallergilistest reaktsioonidest (angioödeem) teatas 1 (1%) patsient mepolizumabi saanud rühmas ja mitte ükski patsient platseeborühmas.

Meditsiiniline ekspert:

Uuringusse olid kaasatud steroidi kasutavad patsiendid, kellel aktiivset vaskuliiti (seega rasket haigust) ei olnud. Sellele vaatamata saavutati remissioon vaid 53% mepolizumabi tarvitanutel ja pea pooltel neist oli 52- nädalaks olnud taaskord haiguse avaldusi (relaps).

Ägenemiste aastane määr oli 50% madalam mepolizumabi grupis võrreldes platseeboga (1,14 vs 2,27, RR, 0,50; 95% UV: 0,36-0,70; $p < 0,001$) ning raskete ägenemiste aastane määr oli 44% madalam mepolizumabi grupis võrreldes platseeboga (0,12 vs 0,21, RR, 0,56, 95% UV 0,28-1,14, $p = 0,11$).

Vaskuliidiga ägenemisi oli 43% mepolizumabi ja 65% platseebo grupis, astma ägenemisi vastavalt 37% ja 60% ning sinonasaalse haiguse ägenemisi 35% ja 51% osalenutel.

Sellesse randomiseeritud kontrollitud EGPA uuringusse kaasatud EGPA haiged olid hoolikalt valitud ja kliinilistelt parameetritelt sarnased. Uuring fokusseeriti neile patsientidele, kelle haiguse sümptomeid on raske kontrollida kas ägenemiste või ravile mittepiisava reageerimise tõttu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumite alusel (HES)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hüper eosinofiilne sündroom (HES) moodustab grupi haruldasi haigusi, mida üheskoos iseloomustab eosinofiilide hulga tõus perifeerses veres ja/või kudedes. HES on defineeritud kui järgnev kombinatsioon: püsiv hüper eosinofiilia (omakorda defineeritud kui perifeerse vere eosinofiilide hulk >1500 rakku/ μ L) + eosinofiilia sekundaarsete põhjuste (näit. parasitaarsete või viirusinfektsioonide) puudumine + eosinofiiliast tingitud organkahjustuse või - düsfunktsiooni ilmingute olemasolu. HES võib avalduda nii organ- kui koespetsiifilise kahjustuse kui ka laialdase hulgiorganhaaratusena, mis põhjustab väga erinevaid sümptomeid. Selle kliiniline pilt on varieeruv, kuid sageli esinevad dermatoloogilised (58-69% patsientidest), pulmonaalsed (44-49%), maksa (30%), põrna (10-43%), seedetrakti (23-38%), kardiovaskulaarsed (20-56%), närvisüsteemi (21-54%) ja silmade (~23%) kahjustused.

Tegemist on väga haruldase haigusega - selle haigestumus on ca 0,2-0,4/100 000 inimaasta kohta ning levimus 0,3-6,3 juhtu 100 000 elaniku kohta. Diagnoosimisel on enamus patsiente vanuses 20-50 aastat, kuid seda on kirjeldatud ka lastel.

Alternatiivne ravi

HES patsientide ravi eesmärk on pikaajaline vere ja kudede eosinofiilide taseme vähendamine, et ära hoida elundite kahjustusi. Standardravi koosneb glükokortikosteroididest ja tsütotoksilistest/immunosupressiivsetest ravimitest, v.a imatiniibi suhtes tundlikud HES-i variandid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Mepolizumabi kliiniline efektiivsus HES patsientidel on tõendatud uuringus 200622. Tegemist oli randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga 32-nädalane uuringuga, milles hinnati 108 \geq 12-aastast patsienti, kellel oli diagnoositud HES. Patsiendid said 300mg mepolizumabi või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel jätkates samal ajal HES standardravi.

Esmane tulemusnäitaja oli nende patsientide osakaal, kellel esines 32-nädalase raviperioodi jooksul HES-puhang või ägenemine. HES-i ägenemist defineeriti kui HES-i kliiniliste tunnuste ja sümptomite halvenemist, mille tagajärjel oli vaja suurendada OKS-i või suurendada/lisada tsütotoksilist või immunosupressiivset HES-ravi või saada pimesi aktiivset OKS-i vere eosinofiilide suurenemise tõttu (\geq 2 korral). Esmase analüüsi käigus võrreldi patsiente, kellel esines HES-i ägenemine või kes loobusid uuringust, mepolizumabi ja platseebo ravigrupis. Teisesteks tulemusnäitajateks olid aeg esimese ägenemiseni, ägenemisega patsientide proportsioon 20-32 nädala jooksul, aastane ägenemiste määr ja väsimuse raskusastme korrigeeritud keskmine muutus algtaasemest.

Tulemused:

- Kokku raporteeriti 32-nädalase raviperioodi jooksul 65 HES-i ägenemist. 300mg mepolizumabiga ravitud patsientidel esines võrreldes platseeboga 50% vähem HES-i ägenemisi

või uuringust väljalangemisi: vastavalt 28% versus 56% (HR 0,28; 95% UV: 0,12-0,64) (tabel 1);

- mepolizumabiga ravitud patsientidel oli esimese HES-puhangu tekkerisk raviperioodi jooksul 66% madalam võrreldes platseeboga (riskitiheduste suhe: 0,34; 95% UV 0,18-0,67; p=0,002);
- korrigeeritud aastane ägenemiste määr oli 66% madalam mepolizumabi grupis võrreldes platseeboga (vastavalt 0,50 vs 1,46 ägenemist aastas; p<0.001);
- platseebokontrolliga uuringus olid HES-ga patsientidel ravi ajal kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed peavalu (13%), kuseteede infektsioon (9%), süstekoha reaktsioonid ja pürektsia (kumbki 7%).

Tabel 1. Uuringu 200622 primaarse tulemusnäitaja tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis

	Mepolizumab 300 mg N= 54	Platseebo N= 54
Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid		
Patsiendid, kellel esines ≥ 1 HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	15 (28)	30 (56)
Patsiendid, kellel oli ≥ 1 HES-puhang (%)	14 (26)	28 (52)
Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)	1 (2)	2 (4)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-väärtus	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Uuring 205203 oli uuringu 200622 20-nädalane avatud sildiga jätku-uuring. HES-i ravi lubati kohandada vastavalt kohalikule ravistandardile säilitades samal ajal ravi mepolizumabiga annuses 300mg alates 4. nädalast. Selles uuringus püsis uuringus 200622 täheldatud HES-puhangute vähenemise mõju nendel mepolizumabiga ravitavatel patsientidel, kes jätkasid ravi mepolizumabiga uuringus 205203, kus 94%-l (47/50) patsientidest ei esinenud HES-i puhanguid. 72 patsienti, kes vajasisid OKS-i 0. kuni 4. nädalal, saavutas 28% patsientidest keskmise ööpäevase OKS-i annuse $\geq 50\%$ -lise vähenemise 16. kuni 20. nädalal.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotletavad tervishoiuteenused on mepolizumabi kolmekordne annus 3x100mg subkutaanse süstina iga 4 nädala tagant kahel näidustusel. Tegemist on püsiraviga. Hetkel kehtiva tervishoiuteenuste loetelu põhjal on teenuse 242R hinnaks 830,59€ ning üks manustamiskord patsiendi kohta maksaks 2491,77€.

Taotleja on esitanud 4-aastase ajahorisondiga eelarve mõju analüüsi, milles on võrrelnud mepolizumabi hetkel kehtiva standardraviga ning on esitanud patsientide prognoosi 4 aasta lõikes (tabel 2).

Tabel 2. Patsientide prognoos EGPA ja HES näidustustel mepolizumabi ravile 2024-2027. aastal

Aasta	EGPA	HES
	Isikute arv	Isikute arv (uued võivad olla varasemalt olemasoleva diagnoosiga kui ka värskest diagnoositud)
1. aasta (2024)	4 olemasolevat patsienti + 2 uut	6 olemasolevat patsienti + 4 uut
2. aasta (2025)	6 olemasolevat patsienti + 1 uus	10 olemasolevat patsienti + 3 uut
3. aasta (2026)	7 olemasolevat patsienti + 1 uus	13 olemasolevat patsienti + 2 uut
4. aasta (2027)	8 olemasolevat patsienti + 1 uus	15 olemasolevat patsienti + 2 uut

Taotleja poolt esitatud prognoosis on välja toodud ravimi keskmine kasutamine aastas: 6-7 korda esimesel raviaastal ning 13 korda teisel raviaastal. Eelarve mõju analüüsis on lisakulu välja toodud 13 manustamiskorraga aastas ning võttes arvesse administratiivsed kulud ja steroidiannuse vähenemist. Taotleja poolt saadud lisakulu EPGA ja HES patsientidega on ...€ ja ühe patsiendi kohta ...€.

Lõplik lisakulu esimesel aastal vastavate patsientide seas jääb vahemikku ...€ - ...€. 4 aasta kumulatiivne lisakulu on arvatavasti vahemikus ...€ - ...€. Kulutõhusus Eesti oludes on teadmata, kuna taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi. Võttes arvesse patsientide arvu prognoosi ja tehtavaid kulutusi oleks lisakulu Tervisekassale suhteliselt suur. Samas näeb Tervisekassa, et teenuse vajadus EPGA ja HES patsientide grupis on olemas.

Kuluneutraalsuse saavutamiseks, võttes eelarve arvutustes arvesse ka mepolizumabi kasutamist astma näidustusel oleks vajalik täiendav hinnalangus ...% ulatuses, mis sõltub 242R teenust kasutavate astma patsientide arvust järgmistel aastatel, mepolizumabi osakaalust nende seas ning samuti asjaolust, kui palju EPGA/HES patsiente ravi katkestab või pause teeb.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja vajaduse üle. Nenditi, et vajadus taotletavatele näidustustele on mõeldukas kuivõrd alternatiivid on kättesaadavad ja hetkel võivad patsiendid juba astma näidustusel mepolizumabi väiksemas annuses kasutada. Uuringutest tuli välja mõningane kliiniline kasu nii EPGA kui HES näidustusel. EPGA puhul saavutasid mepolizumabiga ravitud patsiendid oluliselt suuremal määral remissiooni kui platseebot saanud patsiendid. HESi puhul hoiab taotletav ravim ära ägenemisi või lükkab neid edasi. Tõdeti, et otseselt ei ole teada kuivõrd ägenemised vajavad hospitaliseerimist või muud ressursi, seetõttu oleks täpsema hinnangu andmiseks vajalik kulutõhususe analüüs.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Müügilohoidja esindaja soovib uutele näidustustele eraldi tervishoiuteenuste loetelu koodi, mistõttu ei saa arvestada patsientidega, kes juba kasutavad mepolizumabi astma näidustusel. Paraku ei ole esitatud taotlusega kulutõhususe analüüsi, mistõttu ei saa komisjon ravimi kuluefektiivse kohta seisukohta võtta. Kuna kuluefektiivsus on teadmata, on komisjoni hinnangul alternatiivne viis ravim EPGA ja HES patsientidele kättesaadavaks teha, tagades kuluneutraalsus võttes arvesse ka Tervishoiuteenuste loetelus oleva astma teenust 242R.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib müügilohoidja esindajal esitada kulutõhususe analüüs mepolizumabi kasutamiseks EPGA ja HES korral 4-nädalase ravikuurina või tagada hinnalangus vastavalt ...%, et saavutada kuluneutraalsus võttes arvesse hetkel kasutuses oleva astma teenust.

2. ESKETAMIIN

Taotlus: Eesti Psühhiaatrite Selts taotleb olemasoleva teenuse 288R „Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord“ rakendustingimuste laiendamist Eesti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus mõelduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise

akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1- F33.2).

Taotlus esitati esmakordselt 2022. aastal ning seda arutati haiglaravimite komisjonis 19.05.2022 ja 22.09.2022.

Diskussioon – esketamiin 19.05.2022

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Nenditi, et uuringus olid platseeborühma tulemused väga head, mida võib psühhiaatrilise ravi puhul pidada üsna ootuspäraseks. Esketamiin-ravi saanud patsientide ja platseebot saanud patsientide MADRS skoori muutuste erinevus oli väike ning seda ei saa pidada kliiniliselt oluliseks.

Komisjoni hinnangul oleks informatiivsem uuring, milles võrreldakse esketamiini mõne alternatiivse ravivõimaluse mitte platseeboga ning tulemusnäitajaks võiks olla enesetappude vältimine mitte erinevate skooride muutus. Arutleti elekterkrampravi kättesaadavuse üle. Elekterkrampravi on kantud haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. 2020. aastal on EKR-i teenust osutatud Tartus, Tallinnas, Pärnus ja Viljandis kokku 319 patsiendile. Komisjon nentis, et ilmselt on ka neid patsiente, kellele mingil põhjusel EKR ei sobi, antud sihtrühmal võiks kaaluda esketamiini hüvitamist.

Komisjoni hinnangul ei ole 1,4 miljoni eurose investeeringu tegemine esketamiini hüvitamise ilma veenva majandusanalüüsita mõeldav. Kokkuvõttes soovib komisjon haigekassal täpsustada psühhiaatrite abiga, milliste patsientide puhul pole EKR kasutatav ja kui palju selliseid patsiente on ning arutada seejärel taotlust uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal pöörduda psühhiaatrite poole leidmaks vastused EKR-i kasutamisega seotud küsimustele ning soovib seejärel taotlust uuesti arutada.

Esketamiin 22.09.2022 - jätk 19.05.2022 arutelule

Eesti Psühhiaatrite Seltsi vastused täiendavatele küsimustele:

1) *Millistel patsientidel pole elekterkrampravi (EKR) kasutatav (kirjeldus, terviseriskid jms)?*

Vastus: EKR-i absoluutseid vastunäidustusi on toodud välja üksikuid. Suhtelised vastunäidustused on seotud enamasti tõsiste kardiovaskulaarsete häiretega. EKR-i läbiviimisel tuleb arvestada üldanesteesiaga seotud vastunäidustuste ja riskidega. EKR-i kasutamisega kaasuvad kõrvaltoimed, mis vahel on pikemaajaks kestvad ja patsienti häirivad. Olulised kõrvaltoimed (hüpotoonia, amneesia, süvaveenitromboos, hüpoksia, ravijärgne katatoonia ja krambid) esinesid 25,6% EKR-i saanud patsientidest. On patsiente, kes keelduvad EKR-st seoses hirmuga protseduuri ees ja/või varasemalt kogatud ebameeldivate kõrvaltoimete tõttu. EKR-i teostamise võimekus on vähestes suuremates keskustes. Protseduuride teostamise hulk/sagedus on seotud anesthesioloogide kättesaadavusega. Esketamiini intranasaalset manustamist võib läbi viia igas tervishoiuasutuses, kus on vastav valmisolek ja sobivad tingimused. Seega on Esketamiini manustamise protseduur mitmetele patsientidele logistiliselt paremini kättesaadav. Osa patsiente ei ole nõus või neil ei ole logistilistel ja/või elukorralduslikel põhjustel võimalik käia EKR-i protseduuril teises raviasutuses. Erinevate uuringute andmetel 9%-28% ei anna EKR piisavat ravitulemust ning vajalik on leida alternatiivne meetod.

2) *Kui palju Eestis selliseid patsiente on?*

Vastus: Ei ole kättesaadavad spetsiaalsed uuringud selle kohta, kui palju on erakorralises psühhiaatrilises seisundis raske depressiooniga patsiente, kellele ei ole EKR-i võimalik kohaldada. Kasutada võib erinevaid teoreetilisi arvutusmudeleid, mis annavad, tulenevalt mitmetest hinnangulistest ja puuduvatest väärtustest, üsna oletuslikke ja erinevaid tulemusi. Arvestada tuleb, et osa erakorralises psühhiaatrilises seisundis raske depressiooniga patsientidest vastavad esketamiini sisaldava tervishoiuteenuse kriteeriumitele raviresistentse depressiooni korral. Lisaks tuleb jätkuvalt arvesse võtta asjaolu, et ka ravi ninasise esketamiiniga on patsiendi jaoks piisavalt koormav ja aeganõudev, mistõttu ei ole mitmed patsiendid, kellel ravi oleks näidustatud, nõus korduvatel protseduuridel käima. EPS on seisukohal, et hinnanguliselt lisanduks selliseid patsiente esimese kalendriaasta jooksul, mil ravim on kättesaadav, kuni 50. EPS peab väga oluliseks, et patsientidele oleks depressiooni raviks kättesaadavad erinevad teaduslikult põhjendatud ravimeetodid ning rakendatavad oleks kõik võimalused, mis võimaldavad vähendada suitsiidkordaja langust – EV vaimse tervise ühte olulisemat probleemi. Potentsiaalne lisakulu: Kulu EKR-ga on 12 982 eurot aastas ning kulu esketamiiniga on 236 076 eurot aastas. Võrreldes EKR-ga tekib esketamiini rahastamisel seega lisakulu 223 094 eurot aasta kohta. Manustamisest tulenevate teenuste kulusid ei ole siia sisse arvatud (psühhiaatri, õe, vaimse tervise õe teenuse osutamine).

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut: Komisjoni hinnangul ei ole 1,4 miljoni eurose investeeringu tegemine esketamiini hüvitamise ilma veenva majandusanalüüsita mõeldav. Kokkuvõttes soovib komisjon haigekassal täpsustada psühhiaatrite abiga, milliste patsientide puhul pole EKR kasutatav ja kui palju selliseid patsiente on ning arutada seejärel taotlust uuesti.

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. MADRS skooris saavutati esketamiiniga teatav muutus, aga see ei olnud kliiniliselt oluline. Muutus baastasemega võrreldes oli päris arvestatav, aga kuna platseeboga saavutati ka märgatav paranemine, siis erinevus oli väike. Komisjon nentis, et antidepressantravi küll toimib neil patsientidel, aga toime saavutamine võtab lihtsalt aega. Kiireks lahenduseks on elekterkrampravi näol ravivõimalus olemas. Komisjon arutles, kas erakorralises seisundis patsiendile on elekterkrampravi iga pool kättesaadav või viiakse patsient kiirabiga suuremasse keskusesse. Psühhiaatriaosakonnad on üle Eesti suuremates keskustes olemas. Nenditi, et ka esketamiini ei saa teha päris igas keskus.

Komisjon arutles ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja pole majandusanalüüsi esitanud ning põhjendab seda haiguse iseloomuga, mille puhul pole võimalik QALY põhist lähenemist rakendada.

Komisjon võttis arutelu kokku. Taotletud sihtrühmal on kättesaadav elekterkrampravi. Patsientidel, kellel elekterkrampravi ei anna efekti, on vajadus täiendava ravivõimaluse järele olemas, kuid esketamiin ei ole uuringus näidanud kliiniliselt olulist efekti. Majandusanalüüsita komisjon ravimi rahastamist soovitada ei saa. Komisjoni hinnangul ei peaks ravimi müügiloo hoidja majandusanalüüsis keskenduma tingimata elukvaliteedile ehk leidma kulutõhusust võidetud QALY kohta vaid võiks esitada ka lisakulu kalkulatsiooni nt ühe ärahoitud suitsiidi kohta.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon lükkab otsustamise edasi kuniks ravimi müügiloo hoidja esitab kuluefektiivsuse analüüsi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis on depressiooni levimus 5,6% ning vältimatut psühhiaatrilist abi vajavate patsientide osakaal on aastatel 2009-2019 kõikunud vahemikus 0,76 – 1,14% kõigist kliinilise depressiooni (*major depressive disorder*, MDD) patsientidest. Vältimatu psühhiaatrilise abi vajaduse põhjuseks on üldjuhul depressioon koos enesetapumõtetega. Taotleja prognoosi kohaselt on Eestis esimesel hüvitamise aastal 100 patsienti ja 4. aastal 300 patsienti, kes võiksid kvalifitseeruda esketamiiniga ravile taotletud tingimustel.

Alternatiivne ravi:

Taotletava teenuse ainsaks tõendus põhiseks alternatiivseks raviviisiks võib lugeda elekterkrampravi, sh anesteesia (EKR).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Esketamiini efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrollitud, mitmekeskuselistes ja identsetes III faasi kliinilistes uuringutes ASPIRE I ja ASPIRE II. Uuringute eesmärgiks oli hinnata 84mg esketamiini ninasprei efektiivsust ja ohutust lisaks standardravile versus platseebo + standardravi depressiooniga (MDD) täiskasvanud patsientidel, kellel on otsene enesetapurisk. Uuringute esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist.

MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) skaala mõõdab depressiooni raskusastet järgnevalt:

- Skoor 7-19 = kerge depressioon
- Skoor 20-34 = mõõdukas depressioon
- Skoor 35-60 = raske depressioon

Kliiniliselt oluline on 6–9 punktiline koguskoori vähenemine.

ASPIRE I hõlmas 226 randomiseeritud patsienti (114 patsienti esketamiin + standardravi ja 112 patsienti platseebo + standardravi grupis). Patsientidele teostati akuutravi 4 nädalat, jälgimisega kuni 90. päevani.

Tulemused:

- MADRSi üldskoor langes (paranes) 24 tundi peale esimest annust (päev 2) nii esketamiin + standardravi (keskmine [SD]: –16,4 [11,95]) ja platseebo + standardravi rühmas (–12,8 [10,73]), oluliselt suurema paranemisega esketamiini rühmas (vähimruutude keskmine erinevus [SE]: –3,8 [1,39]; 95% UV, –6,56 kuni –1,09; 2-poolne p=.006);
- peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli CGI-SS-r (*Clinical Global Impression of Suicide Severity*) skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust, mõlema ravigrupi patsiendid kogesid paranemist suitsidaalsuse raskusastmes, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (p=0,107). Hinnanguline erinevus (95% UV) ravirühmade vahel 24 tundi pärast esimest esketamiini annust CGI-SS-r skooris oli –0,40 (–0,84 kuni 0,04) patsientidel, kellel on varem esinenud enesetapukatseid ja –0,60 (–1,14 kuni –0,06) raskema depressiooni sümptomitega patsientidel;
- kõrvaltoimetest on topeltpimedas faasis enim kogetud pearinglust, segasust, iiveldust, oksendamist, kõrgenenud vererõhku, maitsetundlikkuse häireid, unisust, peavalu, paresteesiat, ning tõsiste kõrvaltoimetena muuhulgas üksikutel patsientidel suitsidaalset depressiooni, depressiooni ja suitsiidikatset (tabel 1). Jätkufaasis esines depressiooni esketamiinirühma patsientidel 11-l vs platseebogrupis kolmel patsiendil, suitsiidimõtteid ja suitsidaalset depressiooni esines viiel patsiendil (tabel 2).

Tabel 1. ASPIRE I uuringu topeltipimeda faasi ajal esinenud tõsised kõrvaltoimed**Supplementary Table 2. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events^a During the Double-Blind Phase**

	Number (%) of Patients	
	Placebo + Standard-of-Care N = 112	Esketamine 84 mg + Standard-of-Care N = 113
Patients with ≥ 1 serious adverse events	6 (5.4)	4 (3.5)
Depression suicidal	1 (0.9)	2 (1.8)
Diabetic ketoacidosis	0	1 (0.9)
Depression	1 (0.9)	1 (0.9)
Suicide attempt	1 (0.9)	1 (0.9)
Suicidal ideation	2 (1.8)	0
Aggression	1 (0.9)	0
Hypertranasinemia	1 (0.9)	0

^a Events are presented in descending order in the esketamine group.

Tabel 2. ASPIRE I uuringu jätkufaasi ajal esinenud tõsised kõrvaltoimed**Supplementary Table 1. Summary of Most Frequently Reported^a Adverse Events During the Follow-up Phase**

	Number (%) of Patients	
	Placebo + Standard-of-Care ^b N = 91	Esketamine 84 mg + Standard-of-Care ^b N = 101
Depression	3 (3.3)	11 (10.9)
Headache	7 (7.7)	6 (5.9)
Depression suicidal	3 (3.3)	5 (5.0)
Suicidal ideation	5 (5.5)	5 (5.0)
Anxiety	9 (9.9)	3 (3.0)

^a Most frequently reported is defined as $\geq 5\%$ of patients in either treatment group. Events are presented in descending order in the esketamine group.

^b This is the treatment assignment during the double-blind phase. During the follow-up phase, patients were only treated by standard-of-care antidepressant therapy.

ASPIRE II hõlmas 230 randomiseeritud patsienti (115 patsienti esketamiin+standardravi ja 115 patsienti platseebo+standardravi grupis). Patsientidele teostati akuutravi 4 nädalat, jälgimisega kuni 90. päevani. Enamik patsientidest (91,2%) olid mõõdukalt kuni tõsiselt suitsidaalsed.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtaasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist.

Tulemused:

- MADRS skoori muutus oli statistiliselt ($p=0,006$) ja kliiniliselt oluline;
- esketamiini raviefekt oli märgatav enamikes alagruppides, eriti enesetappu üritanud patsientide hulgas ja rohkem tõsisemate depressiivsete sümptomitega patsientide seas;
- topeltipimeda ravifaasi lõpetanud ja jälgimisfaasi üle läinud patsientidel püsisid MADRSi üldskoorid madalad jälgimisfaasi kestel;
- sekundaarsed tulemusnäitajad olid remissiooni saavutanud (MADRS üldskoor ≤ 12) patsientide protsent (suurem esketamiini+standardravi rühmas kui platseebo+standardravi rühmas kõikides ajapunktides topeltipimedas ravifaasis (va päev 18)); kiire CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust – mõlema ravigrupi patsiendid kogesid suitsidaalsuse raskusastme kiiret vähenemist, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust ($p=0,379$);
- tõsistest kõrvaltoimetest on teatatud suitsiidimõtetega depressioonist, suitsiidikatset, depressioonist, suitsiidimõtetest, diabeetilise ketoatsidoosist, agressioonist ja rabadmüolüüsist

(tabelid 3 ja 4). Kõik depressiooni ja enesetappudega seotud kõrvaltoimed topeltpimedas ravifaasis hinnati esketamiiniga mitte seotuks.

Tabel 3. ASPIRE II uuringu topeltpimedada faasi ajal esinenud tõsised kõrvaltoimed

Supplementary Table 4. Summary of Treatment-Emergent Serious Adverse Events^a During the Double-Blind Phase

	Number (%) of Patients	
	Placebo + Standard-of-Care N = 113	Esketamine 84 mg ^b + Standard-of-Care N = 114
Patients with ≥1 serious adverse events	6 (5.3)	5 (4.4)
Suicide attempt	3 (2.7)	3 ^c (2.6)
Suicidal ideation	2 (1.8)	1 (0.9)
Depersonalization/derealization disorder	0	1 (0.9)
Arrhythmia	1 (0.9)	0
Depression	1 (0.9)	0
Pericardial effusion	1 (0.9)	0
Pneumothorax	1 (0.9)	0

- a. Events are presented in descending order in the esketamine group.
 b. Includes patients who had their dose reduced due to tolerability issues.
 c. In addition, 1 patient who discontinued from the study after the first dose (due to the AE of blood pressure increased), attempted suicide on what would have been day 26. The patient had a history of suicide attempt.

Tabel 4. ASPIRE II uuringu jätkufaasi ajal esinenud tõsised kõrvaltoimed

Supplementary Table 5. Summary of Serious Adverse Events^a During the Follow-up Phase

	Number (%) of Patients	
	Placebo + Standard-of-Care ^c N = 94	Esketamine 84 mg ^b + Standard-of-Care ^c N = 89
Patients with ≥1 serious adverse events	12 (12.8)	9 (10.1)
Suicide attempt	1 (1.1)	4 ^d (4.5)
Suicidal ideation	3 (3.2)	3 (3.4)
Acute stress disorder	0	1 (1.1)
Hemothorax	0	1 (1.1)
Major depression	0	1 (1.1)
Depression suicidal	2 (2.1)	0
Encephalopathy	1 (1.1)	0
Erysipelas	1 (1.1)	0
Homicidal ideation	1 (1.1)	0
Overdose	1 (1.1)	0
Papillary thyroid cancer	1 (1.1)	0
Pyelonephritis	1 (1.1)	0
Staphylococcal bacteremia	1 (1.1)	0

- a. Events are presented in descending order in the esketamine group.
 b. Includes patients who had their dose reduced due to tolerability issues.
 c. This is the treatment assignment during the double-blind phase. During the follow-up phase, patients were only treated by standard-of-care antidepressant therapy.
 d. Events occurred on study days 30, 36, 49, and 86.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Tänaseks on teada esketamiini kuluefektiivsuse analüüsi andmed võrreldes EKR-ga raviresistentse MDD-ga täiskasvanutel. Kuluefektiivsust väljendati QALY-des ja analüüsiti Markovi mudelis, lähtuvalt sotsiaalsest ja eluea perspektiivist. Analüüsi tulemusena leiti, et EKR on kuluefektiivsem esketamiiniga võrreldes raviresistentse MDD ravis. Saadud tulemused lubavad oletada EKR eelist kuluefektiivsuses ka suitsidaalse MDD ravi kontekstis.

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud kulu-tuluarvutused ära hoitud suitsiidide kohta esketamiin vs EKR MDD-ga patsientidel, lähtuvalt andmetest, mis põhinevad Eestis 2021. aastal avaldatud Eesti Rakendusuuringute keskuse Centar uuringul „Raviresistentse ja suitsiidse depressiooni levimus ning majanduslik mõju“¹. Uuringu, mille tellijaks oli Janssen Eesti, eesmärgiks oli hinnata raviresistentse ja suitsiidse depressiooni levikut ja majanduslikku koormust Eestis riigieelarve seisukohast, kasutades selleks riiklike registrite andmeid inimeste kohta, kes said esmakordse depressiooni diagnoosi aastatel 2009–2019.

Suitsiidide kulu kvantifitseerimiseks kasutati maksevalmiduse hinnangute põhist lähenemist. Vastavalt OECD juhendile kasutati korrektsiooniks valemit $VSLp' = VSLs (Yp / Ys) \beta$, kus: $VSLp'$ on statistilise inimelu väärtus vaatlusaluse riigi (antud juhul Eesti) jaoks, $VSLs$ on inimelu referentsväärtus (antud juhul EL-27 2005 jaoks), Yp ja Ys SKP *per capita* (PPP) vastavalt vaatlusriigis ja referentspiirkonnas. Koefitsient β on elastsuskoefitsient, mis väljendab vaatlusriigi jaoks kohandatud inimelu statistilise väärtuse seost SKP erinevusega vaatlus- ja referentsriigi vahel. OECD soovituslik väärtus parameetritele β on 0,8, mille kasutamisel soovitatakse teha ka tundlikkusanalüüs väärtusega 0,4.

Inimelu statistilise väärtuse hinnanguks Eestis 2020. aasta hindades saadi 4,6 miljonit eurot ($\beta=0,8$), tundlikkusanalüüsi alampiiriga ($\beta=0,4$) 2,15 miljonit eurot. Näitaja sisaldab majandusliku kulu, tulu ja tarbimise kaotust ning subjektiivse heaolu vähenemist.

Uuringu andmetest nähtus ka küllaltki kõrge vanemaealiste osakaal Eestis suitsiidi toime pannud depressioonipatsientide hulgas. Arvestades suitsiidi toime pannud depressioonipatsientide vanusjaotust, kujuneks inimelu statistiliseks väärtuseks 3,8 mln eurot ($\beta=0,8$), alampiiriga (kasutades koefitsienti $\beta=0,4$) 1,8 mln eurot. Kokkuvõttes on seega depressioonipatsiendi suitsiidist tingitud keskmine saamata jäänud tulu Eestis 4,6 miljonit eurot 2020. aasta hindades (seda OECD standardsoovituste põhistel eeldustel; tundlikkusanalüüs kõige konservatiivsemaid eeldusi kasutades on 1,8 miljonit eurot)

Arvestades ASPIRE uuringu tulemusi ning esketamiini eeldatud kasutamist EKR järel suhtes 50:50, tuleb 76 esketamiiniga ravitud patsiendi kohta kaks välditud suitsiidi. Müügiloa hoidja on võtnud aluseks inimelu statistilise väärtuse keskmise hinnangu Centar uuringust, lahutanud sellest raviga seotud kulud ning leidnud, et kahe suitsiidi vältimine säästab Eesti jaoks 7 738 048 eurot.

Võttes arvesse suitsiidi toime pannud depressioonipatsientide küllaltki kõrget vanemaealiste osakaalu, arvestas Tervisekassa lisaks ka patsientide vanusjaotuse abil saadud tulemust kõige konservatiivsematel eeldustel. Selle tulemusena leidis Tervisekassa, et minimaalselt võib kahe suitsiidi ärahoidmisel säästa Eesti ühiskonna jaoks 2 138 048 eurot. Kahe suitsiidi ärahoidmiseks tuleb esketamiiniga ravida 76 patsienti, mis maksab ravikindlustusele 376 352 eurot. Ühe suitsiidi ärahoidmise kulu on seega 188 176 eurot. Centar uuringu andmetest lähtuvalt on Eestis suitsiidi toime pannud depressioonipatsientide seas suhteliselt kõrge vanemaealiste osakaal – vanuserühmades 45-54 ja 55-62 aastat, millest lähtuvalt võiksid patsiendid www.stat.ee 2022. aasta andmetel võita 20,44-34,79 eluaastat. Ühe esketamiiniraviga saavutatud lisanduva eluaasta maksumus jääb seega vahemikku 5408,91-9206,26 eurot. Esitatud majanduslike arvutuste tulemused on ebakindlad, kuna mitmete tulemusnäitajate osas kliinilistes uuringutes gruppide vahel statistiliselt olulisi erinevusi siiski ei saavutatud.

Potentsiaalne lisakulu:

100 patsiendi ravi esketamiiniga maksaks ravikindlustusele aastas kokku 476 702 eurot, 300 patsiendi ravi 1 430 015 eurot. Alternatiivse ravi, EKR-ga, on 100 patsiendi ravikulu kuni 25 964 eurot ning 300 patsiendil 77 892 eurot. Seega on 100 patsiendi ravi esketamiiniga ligikaudu 450 000 eurot kallim.

¹ https://centar.ee/pdf/ee/2021_Raviresistentse_ja_suitsiidse_depressiooni_levimus_ja_majanduslik_moju.pdf

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde varasemat arutelu Eelmisel koosolekul juhtis komisjon tähelepanu asjaolule, et MADRS skooris saavutati esketamiiniga muutus, mis oli statistiliselt oluline (3,6 punkti), kuid ei olnud kliiniliselt oluline. Sarnaselt on arvanud ka meditsiiniline ekspert. Komisjon arutles ASPIRE I ja ASPIRE II uuringu tulemuste ja kõrvaltoimete üle. Seejuures märgiti, et kõrvaltoimetena nimetatud suitsiidikatsete ning suitsiidimõtete hulk ei olnud esketamiini rühmas väiksem kui platseebo rühmas, pigem vastupidi. 227 patsiendist, kes olid kaasatud II uuringusse, jätkasid uuringu jälgimisosas, mis kestis kokku 90 päeva, 183 patsienti. Paraku ei selgu, millised olid need 44 patsienti, kes ei jätanud ja mis põhjusel nad jälgimisperiodist kõrvale jäid. Kliinilise kasu suurus on äärmiselt ebakindel.

Komisjon arutas majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud omapoolsed arvutused 25 päevase perioodi kohta. 300 patsiendi ravi esketamiiniga maksaks Tervisekassale ligikaudu 1,4 miljonit eurot. Uuringutulemustele tuginedes ei saa teha üheseid järeldusi, kas suitsiidid siiski ära hoitakse või kui kaua see efekt säilib. Tõsiste kõrvaltoimetena raporteeriti uuringutes tõsist depressiooni, suitsiidikatseid rohkem kui platseeborühmas ning üks teostatud suitsiid, mis oli esketamiini rühmas. Komisjon nendib, et tegemist on väikeste arvudega, mis ei ole statistiliselt olulised ja nende põhjal lõplikke järeldusi ei saa teha, kuid siiski peab neid tulemusi hinnangu kujundamisel arvestama, kuivõrd kuluefektiivsuse tulemusnäitajaks on kaks ärahoitud suitsiidi. Komisjon leiab, et ravimist saadavat efekti oleks võimalik paremini hinnata, kui on teada uuringute jälgimisperiodis osalenud patsientide seisund, mis võimaldaks ka pikemaajaliselt nende suitsidaalsuse riski osas seisukohta võtta. Lisaks saaks sellisel juhul majandusanalüüsi koostamisel lähtuda uuringu pikemaajalisest periodist.

Komisjon nõustub, et nende patsientidega tuleb tegeleda ja nad vajavad kiireloomulist abi ning kiire sekkumisena on alternatiiviks EKR. Nenditakse, et manustamisviis on esketamiini puhul mugavam, kuid eeldab siiski patsiendi valmisolekut raviks. Esketamiin on hetkel kättesaadav pikemaajalise depressiooni raviks, kuid komisjoni hinnangul ei ole kiireloomulise sekkumisena kliiniline kasu veenvalt tõendatud. Komisjon vaatas Inglismaa ravimi hindamisaruannet, milles taotleti hüvitamist sarnastel tingimustel ning aruande kohaselt on hindamine peatatud seoses tõendusandmete puudumisega.

Komisjon arutles suitsiidiriski vähenemise tõendatuse üle ja tõdes uuringutele tuginedes sarnaselt Euroopa ravimiameti hinnanguaruandega, et ärahoitud suitsiidid ei ole veenvalt tõendatud. Ebakindlast kliinilisest kasust ja ravimi suurest lisakulust tulenevalt ei soovita komisjon Tervisekassa juhatusel taotlust rahuldada.

Komisjoni otsus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlust esketamiini rakendustingimuste laiendamiseks mitte rahuldada.

3. SAKITUZUMABGOVITEKAAN

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb sakituzumabgovitekaani monoterapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi (TNBC) raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemset ravi, sh on vähemalt üks neist olnud kaugelearenenud TNBC raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kolmiknegatiivne rinnavähk (TNBC) on rinnavähi alatüüp, mida iseloomustavad östrogeen- ja progesteronretseptorite puudumine (ER- ja PR-negatiivne) ning HER2-valgu liigtootmise puudumine (st HER2-negatiivne). TNBC moodustab ligikaudu 10-15% kõigist rinnavähi juhtudest. Keskmiseks vanuseks TNBC diagnoosi ajal on raporteeritud 52-54 aastat, võrreldes 60-63 aastaga muude tüüpide puhul. TNBC-ga patsientidel on suurem metastaseerumise risk võrreldes teiste rinnavähi alatüüpidega. Erinevate uuringute andmetel on 4% kuni 14% TNBC patsientidel diagnoosi saamise ajal kaugmetastaasid (IV staadium).

TNBC-I on halvim elulemusprognos kõikidest rinnavähi alatüüpidest, eriti kui diagnoositakse TNBC kaugelearenenud staadiumis. Keemiaravi saanud patsientide üldine elulemus on ligikaudu 13 kuud. 5-aasta elulemusmäär on TNBC puhul 77% võrreldes 93%-iga teiste rinnavähi alatüüpide korral. III-IV staadiumis diagnoositud patsientide 5-aasta elulemusmäär on <40%.

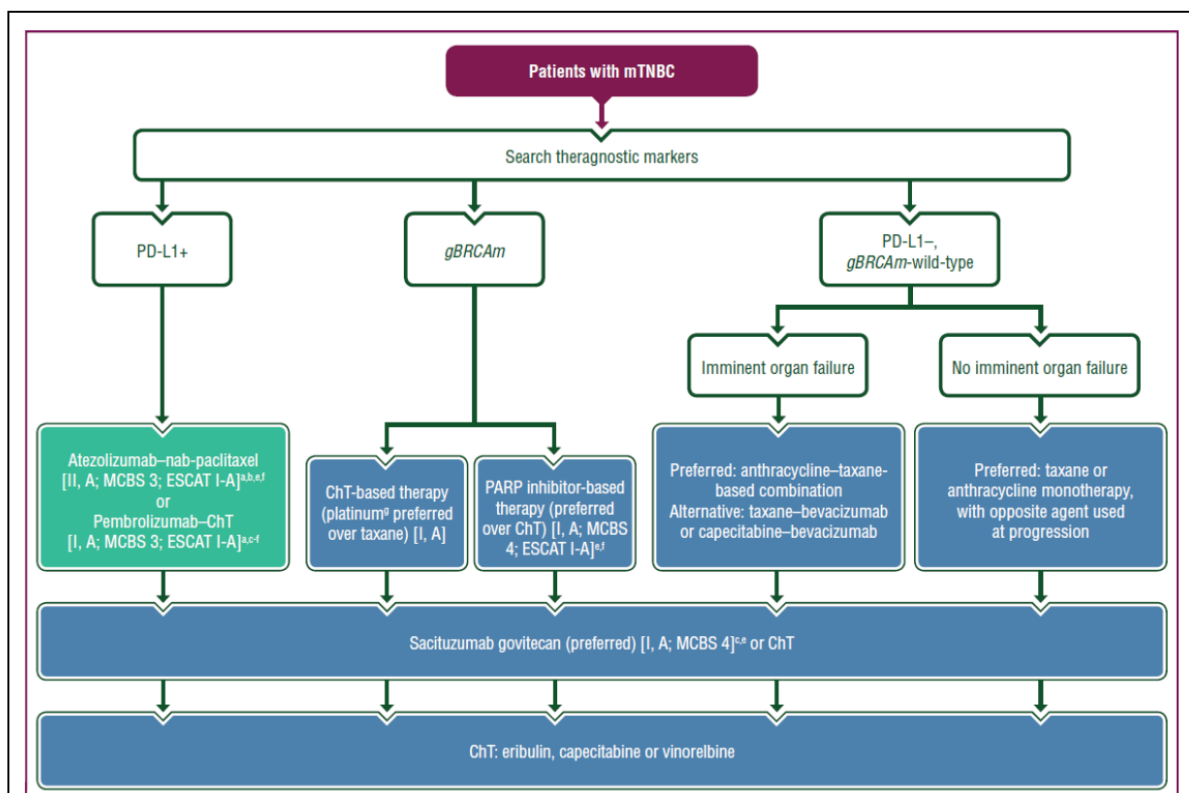
Alternatiivne ravi:

TNBC-ga patsiendid ei saa kasu endokriinravist ega HER2-vastasest ravist, mis on osutunud väga tõhusateks vastavalt ER+/PR+ ja HER2+ kasvaja raviks. Enamike mitteopereeritava/metastaatilise TNBC-ga patsientide jaoks on ainus ravivõimalus keemiaravi, mille efektiivsus on piiratud ja patsiendid progresseeruvad kiiresti läbi mitme ravirea. Sihtmärgistatud ravid eksisteerivad PD-L1-positiivsetele patsientidele immuunkontrollpunkti inhibiitoritega (atesolizumab, pembrolizumab) või iduliini BRCA 1/2 mutatsiooniga patsientidele PARP inhibiitoritega (olapariib, talasopariib).

Eestis on hetkel mitteopereeritava/metastaatilise TNBC-ga patsientidele Tervisekassa rahastusel kättesaadav rinnavähi standardkeemiaravi (ravimiteenus 228R) ning kombinatsioonravi atesolizumabi (ravimiteenus 407R) ja nabpaklitakseeliga (ravimiteenus 408R) PD-L1 ekspressioon $\geq 1\%$ patsientidel, kelle metastaatilist haigust pole eelnevalt kemoterapiaga ravitud. Alates 01.01.2024 on TNBC-ga patsientidele kättesaadav pembrolizumab kombinatsioonis kemoterapiaga neoadjuvantraviks ning monoterapiana adjuvantraviks neile patsientidele, kes ei ole neoadjuvantraviga saavutanud patoloogilist ravivastust.

ESMO ravijuhise (2021) mTNBC ravijuhendi järgi on sakituzumab eelistatud teise rea valik pärast taksaanravi ebaõnnestumist (IA, ESMO-MCBS skoor 44). Alternatiiviks sakituzumabile on keemiaravi (nt eribuliin, kapetsitabiin, vinorelbiin), Eestis rahastatud neist ainult eribuliin 3 reas (joonis 1).

Joonis 1. ESMO ravijuhise soovitusel mTNBC raviks



Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Sakituzumabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud randomiseeritud III faasi võrdlusrühmaga uuringus ASCENT. Uuringusse kaasati 529 mitteresekteeritava või metastaatilise TNBC-ga patsienti, kes olid saanud vähemalt kahte eelnevat süsteemravi, millest üks oli taksaanirühma preparaat. Nendest 61 patsienti olid ajumetastaasidega, kuid esmasesse efektiivsusanalüüsi kaasati ainult ilma ajumetastaasideta patsiente – see võimaldas uurida sakituzumabi kliinilist kasu mTNBC-ga patsientidel, ilma et esineks segav mõju halva prognoosiga seostatud ajumetastaasidest. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama sakituzumabi (n=267) või uurija valikul keemiaravi (eribuliin-54%, kapetsitabiin-13%, gemtsitabiin-12% või vinorelbiin-20%) (n=262).

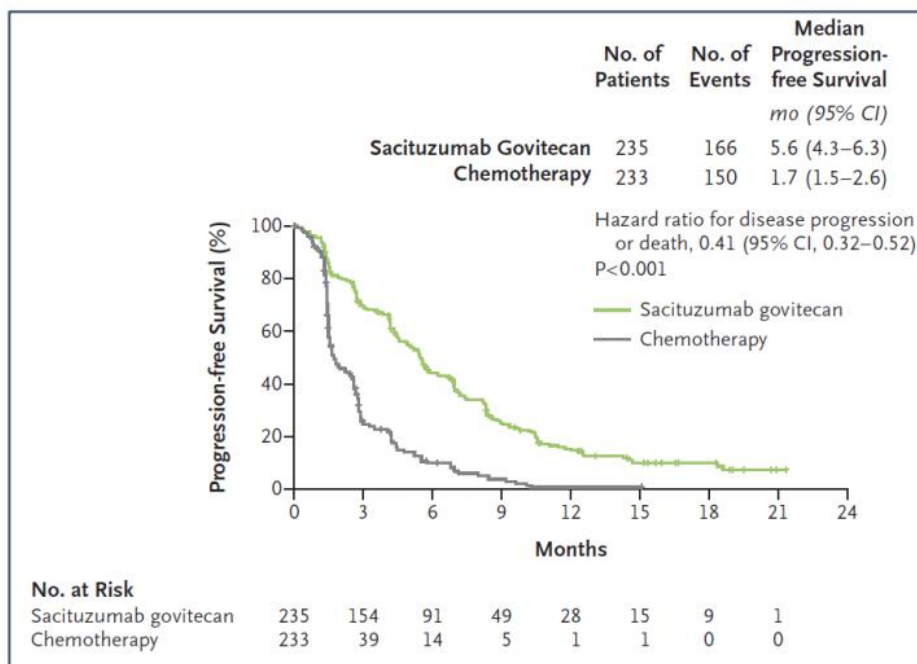
Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba periood (PFS) ajumetastaasideta patsientidel tsentraalse hinnangu algusel. Teisesteks tulemusnäitajateks oli arsti hinnatud PFS, üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastus (ORR), ravimi ohutus ning OS ja PFS koguvahim.

Tulemused:

- sakituzumabi kasutamisel on võrreldes keemiaraviga mediaan PFS pikem – vastavalt 5,6 kuud vs 1,7 kuud, HR=0,41 (95% UV 0,32-0,52, p<0,001) (tabel 1);
- elulemuse osas näitas sakituzumab paremust – vastavalt 12,1 kuud vs 6,7 kuud, HR=0,48 (95% UV 0,38-0,59, p<0,001). Objektiivse ravivastuse (täielik või osaline) saavutasid sakituzumabi ja keemiaravi grupis vastavalt 35% ja 5% patsientidest. Ravivastus kestis vastavalt 6,3 kuud ja 3,6 kuud;
- kogupopulatsiooni PFS ja OS saadi sakituzumabi ja keemiaraviga vastavalt 4,8 vs 1,7 kuud (HR=0,43; 95% UV 0,35-0,54) ning 11,8 vs 6,9 kuud (HR=0,51; 95% UV 0,41-0,62);
- kõige sagedasemad raviga seotud kõrvaltoimed (sakituzumab vs keemiaravi) olid neutropeenia (63% vs 43%), kõhulahtisus (59% vs 12%), iiveldus (57% vs 26%), alopeetsia (46% vs 16%),

väsimus (45% vs 30%) ja aneemia (34% vs 24%). Tõsiseid raviga seotud kõrvaltoimeid esines 39 (15%) sakituzumab ravi saanud patsiendil ja 19 (8%) keemiaravi saanud patsiendil.

Tabel 1. PFS väärtused ravi- ja võrdlusrühmas ASCENT uuringus



Taotleja on esitanud Tervisekassale värskemad ASCENT uuringu andmed (seisuga veebruar 2021). Tulemuste järgi püsib sakituzumabi OS kasu keemiaravi ees vähemalt 30 kuud ehk 2,5 aastat. 2,5 aastat peale sakituzumabiga ravi alustamist on elus ca 20% patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi müügiloa hoidja esitas kulutõhususe analüüsi, kus sakituzumabi ravi võrreldakse mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi ravis (saadud on ≥ 2 varasemat süsteemravi liini, millest üks on olnud metastaatilise haiguse vastu) vastavalt ASCENT uuringule keemiaraviga. Ajahorisondiks valiti 10 aastat ning ühe tsükli pikkuseks mudelis oli nädal. Mudeli peamised efektiivsussidendid olid PFS, OS ja aeg ravi katkestamiseni (TTD) ning need pärinesid samuti ASCENT uuringust. Mudeli peamine tulemusnäitaja oli täiendkulu tõhususe määr kvaliteedi kohandatud eluaasta kohta (ICER/QALY). Leiti, et sakituzumabiga võidetakse ... QALY ja ICER/QALY väärtuseks saadi ... eurot.

Tervisekassal muutis mudelis sisendeid järgmiselt:

- sarnaselt teistele ravimit hinnanud riikidele peeti kohasemaks kasutada 10 aastase ajahorisondi asemel 5 aastast ajahorisonti, kuna uuringu ASCENT jälgimisaeg oli väga lühike ning tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine lisab kulutõhususe analüüsi ebakindlust;
- OS andmete ekstrapoleerimiseks kasutati baasstsenaariumis *log-logistic* ja *Gompertz* jaotusi, kuid mudelit analüüsides pidas Tervisekassa kohasemaks kasutada *gamma* jaotusi mõlemas rühmas;
- Taotleja rakendas ASCENT uuringule tuginedes sakituzumabil suhtelist annusetugevust (RDI) 94,2%, kuid kuna keemiaravi annuse intensiivsust uuringus ei teatatud, eeldas taotleja, et see oli 100%. Tervisekassa hinnangul oleks kohane mõlema rühma korral kasutada sama RDI väärtust, praegusel juhul 94,2%;

- Tervisekassa kaasas mudelisse andmed kasulikkuse vähenemise kohta (*adverse event related disutilities*).

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid sai Tervisekassa sakituzumabi ICER/QALY väärtuseks ... eurot, võidetakse ... QALY. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks, peaks ravimi hind langema vähemalt ca ...%.

MLH tagasiside kulutõhususe hinnangule:

Tervisekassa toob oma hinnangus välja järgmise: "Samas erinevalt algsest mudelist, pole uues mudelis võimalik OS andmete ekstrapoleerimiseks kasutada gamma distributsiooni. Seega puuduvad teadmised, millised oleksid OS tulemused gamma distributsiooni kasutades, mida Tervisekassa pidas kohaseks kasutada algselt esitatud mudelis." Selgitame siinkohal, et veebruar 2021. aasta andmetes ei kuvata Gamma OS-kõverat, kuna see ei toiminud korralikult. Teisisõnu ei suutnud Gamma jaotus leida õigeid numbreid, et andmeid täpselt esindada.

Selgitame siinkohal, et veebruar 2021. aasta andmetes ei kuvata Gamma OS-kõverat, kuna see ei toiminud korralikult. Teisisõnu ei suutnud Gamma jaotus leida õigeid numbreid, et andmeid täpselt esindada. Gamma jaotusel on kaks parameetrit, mida tavaliselt tähistatakse kui " α " (alfa) ja " β " (beeta). Need parameetrid määravad jaotuse kuju ja skaala ning neid väärtusi hinnatakse analüüsitava andmekogu suhtes. Kui Gamma jaotus "ei leia õigeid numbreid," siis tähendab see, et statistiline hinnanguprotsess ei suutnud leida alfa ja beeta väärtusi, mis sobiksid vaadeldud andmetega. See juhtub siis, kui Gamma jaotuse parameetreid ei õnnestu hinnata viisil, mis kirjeldaks täpselt analüüsitava andmekogumit. Sellistel juhtudel on teised statistilised jaotused sobivamad, et andmeid täpselt kirjeldada.

Tervisekassa: "Lisaks märkas Tervisekassa, et uues mudelis on OS andmeid mudeldatud stratifitseeritud sobivuse (stratified fit) alusel, kuid algses mudelis kasutati ühiselt sobitatud (jointly fitted) mudeldamist. Viimast kasutas taotleja ka UK-le, Šotimaale ning Austraaliale esitatud mudelites. Seega oleks kohane ka praegu kasutada jointly fitted mudeldamist."

Kui vaadelda antud situatsiooni, siis oleks õigustatud stratifitseeritud sobivuse kasutamine, kui Trodelvy ravitoime ei ole analüüsi kogu ajaraamistiku jooksul pidev, ehk kui AFT (Accelerated Failure Time) või PH (Proportional Hazards) eeldused ei kehtiks. Lihtstatult tähendab see seda, et aeg mingi sündmuse toimumiseni ei mahu valitud distributsiooni raamistikku (AFT violation) või seda, et eeldus, et kahe grupi Ohtude suhte (HR) tingimused on proportsionaalsed on vale (HP violation). Nende tingimuste juures on vale eeldada konstantset AFT või PH-d. Seda kas antud tingimused on rakendunud saab testida vastavalt NICE'i juhiste (DSU14). Antud juhul ei näidanud ei Log-cumulative hazards, Q-Q plots ega Schoenfeld residuals piisavalt tugevat seost selleks, et AFT ja PH eeldused kehtiksid. Seega on stratifitseeritud sobivuse kasutamine põhjendatud. Meenutame veel, et varasem mudel oli sisseantud UKs, Sotimaal ning Austraalias. Samas kui viimati esitatud mudel koos uuenenud elulemus andmetega on sisse antud Rootsisis ning Norras. Soovime siinkohal rõhutada, et nii Rootsi TLV, kui ka Norra aktsepteerisid stratifitseeritud sobivuse kasutamise OS hindamisel.

Tervisekassa täiendatud hinnang 09.2023

- Taotleja esitas Tervisekassale värskemad ASCENT uuringu andmed (seisuga veebruar 2021). Selle järgi püsib sakituzumabi OS kasu keemiaravi ees vähemalt 30 kuud ehk 2,5 aastat. 2,5 kuud peale sakituzumabiga ravi alustamist on elus ca 20% patsientidest. Taotleja leiab, et uuemate andmete valguses on sobilik siiski kasutada 10-aastast ajahorisonti. Tervisekassa on selle sisendiga nõus.

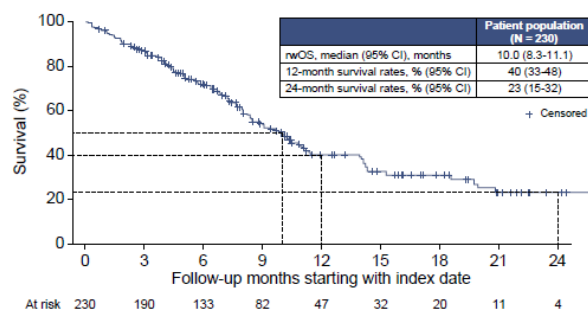
- Kuna värskemad ASCENT uuringu andmed kinnitavad teatud osal patsientidel pikaajalist elulemuskasu, leiab taotleja, et on mõistlik eeldada, et ka progressioonivaba periood on teatud patsientidel mediaanist oluliselt pikem. Seetõttu kasutatakse uues kulutõhususe analüüsis ainult Kaplan Meieri kõverate asemel ja parima sobivusega parameetrilise mudeli (*Best Fit Parametric*) kombinatsiooni, et modelleerida pikaajalist PFS kasu. Tulemuste ekstrapoleerimiseks valiti KM+ *log logistic* distributsioon.
- Taotleja kasutas uues kulutõhususe analüüsis sakituzumabi ja keemiaravi OS andmete ekstrapoleerimiseks vastavalt parimale sobivusele *log-logistic* mudelit. Tervisekassa nõustub, et see on mudelis olevatest valikutest sobivaim. Samas erinevalt algsest mudelist, pole uues mudelis võimalik OS andmete ekstrapoleerimiseks kasutada gamma distributsiooni. Seega puuduvad teadmised, millised oleksid OS tulemused gamma distributsiooni kasutades, mida Tervisekassa pidas kohaseks kasutada algselt esitatud mudelis. Lisaks märkas Tervisekassa, et uues mudelis on OS andmeid mudeldatud stratifitseeritud sobivuse (*stratified fit*) alusel, kuid algses mudelis kasutati ühiselt sobitatud (*jointly fitted*) mudeldamist. Viimast kasutas taotleja ka UK-le, Šotimaale ning Austraaliale esitatud mudelites. Seega oleks kohane ka praegu kasutada *jointly fitted* mudeldamist.
- Taotleja kasutas uues mudelis sakituzumabi korral RDI 75% ja keemiaravi korral RDI 88,8%. Algses mudelis kasutati sakituzumabi korral RDI 94,2%, mis tulenes ASCENT uuringust, kuid taotleja sõnul võttis see arvesse ainult annuse vähendamisi, kuid mitte annustamise edasilükkamise (*dose delay*) mõju RDI-le. Kui viimane arvesse võtta, on ASCENT uuringu RDI 88,1%. Samas leidis taotleja, et reaalelu andmed on veelgi madalamad, sest uuringu jooksul hoitakse rangemalt kinni protokollis ettenähtud annustamis- ja jälgimiskavast. Kuna Taani ja Norra tervisetehnoloogia hindamise asutused võtsid vastu otsuse, et sakituzumabi realistlik RDI kummagi riigi kohalikus kliinilises praktikas on 75%, kasutatakse uues mudelis seda sakituzumabi RDI väärtusena. Keemiaravi RDI 88,8% pärineb Denduluri 2018. a reaalelu uuringust. Arvestades, et sakituzumabi kasutamisel esines ASCENT uuringu järgi kõrvaltoimeid, sh tõsiseid, rohkem, võib sellega nõustuda.
- Tervisekassa leidis esialgses hinnangus, et oleks kohane mudelisse kaasata ka andmed kasulikkuse vähenemise kohta (*adverse event related disutilities*). Uues mudelis jäeti see siiski välja, kuna tervisekasulikkuse väärtused võetakse mudelisse otse ASCENT uuringust, mis tähendab, et patsientide raporteeritud elukvaliteedi väärtused kajastavad juba ravi ajal ilmnunud kõrvaltoimete mõju. Kui lülitada sisse täiendav kasulikkuse vähendamine kõrvaltoimete esinemisel, siis arvestatakse kõrvaltoimete mõjuga topelt. Tervisekassa on nõus taotleja argumentidega.

Taotleja leidis, et sakituzumabi raviga võidetakse ... QALY ning ICER/QALY on ... eurot. Tervisekassa kasutas uues mudelis OS andmete *jointly fitted* mudeldamist nagu seda kasutati ka varasemalt. Sellisel juhul võidetakse sakituzumabi raviga ... QALY ja sakituzumabi ICER/QALY on ... eurot. Et pidada sakituzumabi kasutamist kulutõhusaks, peaks ravimi Trodelvy hind haiglaapteegile koos käibemaksuga olema ... eurot ehk ravimi hind peaks langema ca ...%.

Müügiloa hoidja on esitanud 2023.a veebruaris esitatud posterettekande sakituzumabi efektiivsuse kohta 2. ravireas ning palunud kaaluda võimalust piirata sakituzumabi rahastamist vaid teise raviliini patsientidele (kes said kaks süsteemset ravi, millest vaid üks oli kaugelearenenud haiguse vastu), kus ravitulemused olid oluliselt paremad (tabel 2).

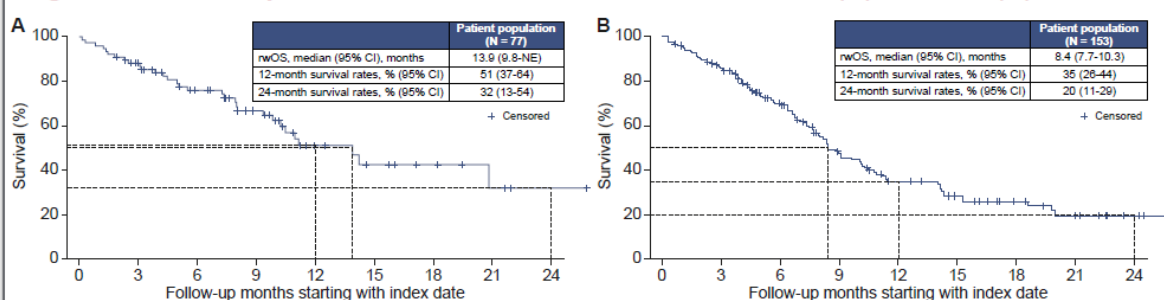
Tabel 2. Elulemuse näitajad sakituzumabi kasutamisel 2.ravireas

Figure 2. rwOS in patients with mTNBC treated with SG in 2L or later line



2L, second line; CI, confidence interval; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; rwOS, real-world overall survival; SG, sacituzumab govitecan. Dashed lines indicate 12-month and 24-month survival rates and median rwOS.

Figure 3. rwOS^a in patients with mTNBC treated with SG in 2L (A) and 3L+ (B)



2L, second line; 3L+, third line or later; CI, confidence interval; mTNBC, metastatic triple-negative breast cancer; NE, not estimable; rwOS, real-world overall survival; SG, sacituzumab govitecan.

^aFrom index date.

Dashed lines indicate 12-month and 24-month survival rates and median rwOS.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja kirjeldab, et Eesti Vähiregistri andmetel oli Eestis 2019. aastal 846 esmast rinnavähi juhtu. PERH-i viimase üheksa aasta statistika kohaselt moodustavad kolmiknegatiivseid 10,9% kõikidest rinnavähi patsientidest ehk 2019. aasta statistikale tuginedes diagnoositakse aastas ligikaudu 92 TNBC-ga patsienti. Neist on algsest metastaatiline või metastaseerub pärast radikaalset ravi 40% ehk 37 patsienti. mTNBC patsientide arv, kes on saanud eelnevalt 2 või enam keemiaravi, on tuletatud eeldusel, et II raviritta liigub 80% ja III raviritta 60-70% patsientidest. See teeb III ravirea eeldatavaks patsientide arvuks 17-18 patsienti. Sakituzumabi manustatakse 21-päevastes ravitsükletes (päevadel 1 ja 8). Mediaan PFS uuringu ASCENT ravikavatsuslikus populatsioonis oli 4,8 kuud ehk 6,95 ravitsükli, mis vastab ca 14 manustamiskorrale. Seega võiks järgmise nelja aasta eelarve prognoos olla järgmine:

	Patsientide arv	Manustamiskordade arv	Ravimi vialide arv*	Kulu (€)
I	10	14	560	
II	15	14	840	
III	17	14	952	
IV	18	14	1008	

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on taotluses esitatud teenust vajavate patsientide arvud ja prognoosid adekvaatsed. Samuti on patsientide prognoos vastavuses varasemalt Tervisekassale esitatud TNBC ravi taotlustega. Kuna sakituzumab on eelistatud valik mTNBC 2+ rea ravis, väheneb võib lükkub edasi keemiaravi (ravimiteenuse 228R) kasutamine. Selle mõju eelarvele on aga keeruline prognoosida.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Kliiniliselt on kolmiknegatiivne rinnavähk agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. 2024.aasta jaanuarist lisandub Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu toimeaine pembrolizumab, mida kasutatakse nii enne operatsiooni kui ka vajadusel pärast kasvaja kirurgilist eemaldamist, ent metastaseerunud või mitteopereeritava kolmiknegatiivse rinnavähi raviks patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemset ravi, on tänane ainus alternatiiv keemiaravi, mille efektiivsus on piiratud ja patsiendid progresseeruvad kiiresti läbi mitme ravirea. Tõdeti, et ravivajadus on suur. Tuginedes uuringu tulemustele lükkab ravim progressiooni edasi võrreldes keemiaraviga ligikaudu 4 kuud (5,6 vs 1,7 kuud).

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja esitatud mudel tugineb ravimi võrdlusele keemiaraviga. Taotleja leitud sisendeid kasutades kujunes kulutõhususe määraks ... eurot. Tervisekassa, kasutades *jointly fitted* mudeldamist, leidis ICER QALY väärtuseks ... eurot ning vajalik oleks sellest tulenevalt hinnalangus ...%.

Taotleja on esitanud ettepaneku kaaluda ravimi rahastamist ainult teise ravirea patsientidele tuginedes esitatud posterettekandele, milles on näidatud ravimi kasutamise paremat efektiivsust 2.ravireas võrrelduna 3.ravireaga. Komisjoni hinnangul ei näita võrdlus raviridade vahel ravimi suuremat kasu 2.raviliinis kuivõrd 2.ravirea patsiendid on tõenäoliselt paremas seisundis kui kolmanda rea patsiendid. Kui patsiendid saaksid samal ajal võrdlusravi, siis oleks võimalik tulemusi interpreteerida ja järeldusi ravimi efektiivsuse kohta teha. Sellest tulenevalt ei saa komisjon aktsepteerida väiksemale sihtrühmale rahastamise ettepanekut.

Arutleti sobiva mudeli üle kulutõhususe hindamisel. Taotleja selgitas Tervisekassale, et uuenenud elulemuse andmetega mudelis oleks siiski põhjendatud kasutada stratifitseeritud sobivust, kuna AFT (*Accelerated Failure Time*) ja PH (*Proportional Hazards*) eeldused siinjuhul ei kehti. Seda, kas antud tingimused on rakendunud, saab testida vastavalt NICE'i juhiste (DSU14). Antud juhul ei näidanud ei *Log-cumulative hazards*, *Q-Q plots* ega *Schoenfeld residuals* piisavalt tugevat seost selleks, et AFT ja PH eeldused kehtiksid. Seega on stratifitseeritud sobivuse kasutamine põhjendatud. Lisaks toodi välja, et uuenenud elulemuse andmetega mudelit hinnati ka Rootsisis ning Norras, kus samuti aktsepteeriti stratifitseeritud sobivuse kasutamist OS hindamisel. Sellest lähtuvalt võidetakse ... QALY ning ICER/QALY väärtus tuleb ... eurot, mis siiski jääb tunduvalt üle aktsepteeritava lävendi.

Kulutõhususe saavutamiseks peab ravimi hind langema ...%. Komisjon hindab ravivajadust suureks ja seetõttu teeb ettepaneku rahuldada taotlus tingimusel, et ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele ehk ICER/QALY väärtus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse saktizumabgovitekaani lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud kaks või enam varasemat süsteemset ravi, rahuldada tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 40 000€/QALY kohta.

4. ALFASEBELIPAAS

Taotlus: Ravimi müügiloa hoidja esindaja AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue teenuse „Lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkuse ensüümasendusravi alfasebelipaasiga“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu lüsoomaalse happelise lipaasi puudulikkuse raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lüsosomaalne happeline lipaasi puudulikkus (LAL-D) on autosomaalne retsessiivne lipiidide metabolismi häire, millele on iseloomulik geenidefekt ning mille tulemusena on lüsosomaalse happelise lipaasi (LAL) ensüümi aktiivsus märgatavalt vähenenud või hoopis kadunud. Ensüümi vähesus viib kiirenenud ateroskleroosi ja ravimata juhtudel enneaegse surmani tingituna maksapuudulikkusest.

LAL-D on kahe alavormiga ultraharvikaigus, millest üks on raske kuluga imikueas avalduv ja ravimata juhtudel kiire letaalse lõppega infantiilne LAL-D (Wolmani tõbi) ning teine mõnevõrra aeglasema kuluga lapse- või täiskasvanueas algav kolesterüülestrite ladestushaigus.

Keskmine vanus haiguse kliinilise alguse ajal on imikutel 0,2 aastat ja lastel/täiskasvanutel 6 aastat. Imikutel tekkiv LAL-D vajab erakorralist ravi, sest haigus progresseerub kiiresti (nädalate jooksul) ja lõpeb tavaliselt esimese 12 elukuu jooksul surmaga. LAL-D-ga imikute enneaegset suremust soodustavad peamised tegurid on tõsine imendumishäire, alatoitumus ja kasvupeetus, mis viivad nälgimise, maksapuudulikkuse ja surmani. Lastel ja täiskasvanutel esinevat vormi iseloomustab düslipideemia ja kiirenenud ateroskleroos, krooniline maksakahjustus, mis põhjustab fibroosi, tsirroosi ja maksapuudulikkust. Selle vormi korral on haiguse progresseerumine tavaliselt aeglasem, ehkki märkimisväärse haigestumusega. Mediaanaeg fibroosi/tsirroosi esinemiseni või maksasiirdamiseni on 3,1 aastat.

LAL-D on aladiagnoositud tõenäoliselt haiguse harulduse, piiratud teadlikkuse ja kliinilise pildi suure varieeruvuse tõttu, sarnanedes mitmele sagedamini diagnoositud seisundile. Orphanet andmetel on LAL-D globaalne esinemissagedus 1 juht 177 000 elussünni kohta. Eestis vastab see ühele haigusjuhule 13 aasta jooksul. LAL-D levimus varieerub kirjanduse andmetel üsna suurel määral, kuid enamik uuringutest raporteerivad levimust <1 juht 100 000 elaniku kohta. Kui arvestada, et Eesti rahvaarv 2022. aasta alguse seisuga oli 1,33 miljonit, siis võib Eestis olla kuni 13 LAL-D patsienti. Suure tõenäosusega on nende haigus veel diagnoosimata, eelkõige täiskasvanute seas.

Meditisiinilise eksperdi hinnangul võib konservatiivse ennustusel alusel ja lähtudes *Del Angel et al* 2019 artiklist olla Eesti populatsioonis isegi ainult 7-8 LAL-D puudulikkusega patsienti. Lisaks toob ta välja, et kuigi LAL-D sümptomid ilmnevad patsientidel suhteliselt varakult, hilineb diagnoos sageli. Igal patsiendil, kellel esineb transaminaaside tõus koos maksa suurenemise ja düslipideemiaga tuleks testida LAL-D suhtes.

Alternatiivne ravi:

LAL-D puhul on kättesaadavad toetavad ravimeetodid sealhulgas toitumisalane tugi, E-vitamiin ja lipiidide taset alandavad ravimid (statiinid), mis meditsiinilise eksperdi hinnangul ei ole andnud piisavat raviefekti. Raskemate juhtude raviks on kättesaadavad ka vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT) ja maksa siirdamine, mis on samuti kulukad ja keerukad raviviisid. Nimetatud meetodid ei ravi haiguse algpõhjust ning ei anna lõplikku raviefekti.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja poolt on esitatud kirjanduse ülevaade kliinilistest uuringutest, mille täpsustused on toodud välja tabelis 1.

Tabel 1. Kirjanduse ülevaade alfasebelipaasi kliinilistest uuringutest

Uuringu nimi, kood	Esmane tulemusnäitaja	Uuringu disain	N
Imikud			
LAL-CL03 (VITAL)	Kanuma ohutus, taluvus, farmakokineetika ja -dünaamika	Faas II/III, mitmeaastane, mitmekeskuseline, ühe ravirühmaga, avatud sildiga, annuse suurendamise uuring	n=9
NCT01371825			
LAL-CL08	Kanuma ohutus, taluvus, efektiivsus, farmakokineetika	Faas II, avatud sildiga, ühe ravirühmaga uuring	n=10
NCT02193867			
Lapsed ja täiskasvanud			
LAL-CL06	Kanuma efektiivsus ja ohutus 144 nädala jooksul	Faas II ühe ravirühmaga avatud sildiga uuring	n=31
NCT02112994			
LAL-CL02 (ARISE)	Kanuma efektiivsus ja ohutus	Faas III, mitmekeskuseline, topelt-pime, platseebo-kontrollitud uuring, millele järgnes avatud sildiga pikendusuuring	n=66 (36 patsienti Kanuma rühmas ja 30 patsienti platseebo rühmas)
NCT01757184	Kanuma pikaajaline efektiivsus ja ohutus	Avatud sildiga pikendusuuringu laiendus	63 patsienti sisenes laiendusuuringsse, neist 47 lõpetas selle
Ainult täiskasvanud			
LAL-CL01	Kanuma ohutus, taluvus ja farmakokineetika	Faas I/II, mitmekeskuseline, avatud sildiga, annuse suurendamise uuring	n=9
NCT01307098			
LAL-CL04	Kanuma pikaajaline ohutus, taluvus ja efektiivsus	Faas II, ühe ravirühmaga, avatud sildiga, uuringu LAL-CL01 pikendusuuring	n=8
NCT01488097			

LAL-CL03 (VITAL) oli alfasebelipaasi mitmekeskuseline, avatud sildiga, ühe ravirühmaga II/III faasi uuring, kus osales 9 alla 8 kuu vanust patsienti, kellel oli kinnitatud enne 6 kuud avaldunud lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse diagnoos ja kasvupeetus. Patsientidel oli ka kiiresti progresseeruv maksahaigus ja raske hepatosplenomegalia. Patsientide mediaanvanus ravi alguses oli 3,0 kuud (vahemik 1,1 kuni 5,8 kuud). Esmane tulemusnäitaja oli 12 kuu elulemus. Teised tulemusnäitajad olid ohutus, elulemus peale 12. elukuud, muutused kasvuparameetrites (WFA, LFA), maksakahjustuse markerid, maksafunktsioon ja hematoloogilised parameetrid. Tegemist oli pikaajalise uuringuga, kus elusolevad patsiendid jätkasid ravimi manustamisega pärast uuringu lõppu.

Tulemused:

- Uuringus elas 9-st alfasebelipaasiga ravitud imikust 6 kauem kui 12 kuud (12-kuuline elulemus 67%, 95% UV: 29,9-92,5) (tabel 2);
- maksafunktsiooni näitajad (ALAT, ASAT, GTT) langesid märkimisväärselt alates uuringu esimesest nädalast saavutades uuringu lõpuks (240. nädalal) ALAT taseme languse algväärtusest (145,0 U/l) kuni 26,5 U/l-ni ning ASAT taseme languse algväärtusest (125,0 U/l) kuni 44,5 U/l-ni (tabel 3);
- raviga täheldati LAL-D patsientide kasvu ja kaalu parameetrite paranemist – 48 uuringunädala lõpuks ei olnud ükski (n=4) elusolevast patsiendist alakaaluline; uuringu lõpus täheldati tõusu nii WFA kui LFA mediaan z-skoorides; paranes muuhulgas ka imikute dieet ja toitumine – 12-kuulise ravi järel vähenes parenteraalse toitumise vajadus kõigil 6 ellujäänud patsiendil ja kahel patsiendil puudus vajadus selle üle;
- uuringus osalenud patsientidel (n=9) esines kõigil (100%) mõni kõrvaltoime (kokku teatati 461 kõrvaltoime esinemisest), neist kuuel (67%) patsiendil esines mõni ravimiga seotud kõrvaltoime. Tõsiseid kõrvaltoimeid ja surmajuhte ei seostatud uuritava ravimiga. Neljal imikul tekkisid ravimi vastased antikehad (ADA).

LAL-CL08 oli alfasebelipaasi mitmekeskuseline avatud II faasi uuring, kus osales 10 imikut vanuses ≤8 kuud, kellel oli kiiresti progresseeruva ja kiiret sekkumist vajava LAL-D kinnitatud diagnoos, sealhulgas (aga mitte ainult) märkimisväärne kõhu paisumine ja hepatomegalia, kasvupeetus, hüübimishäired, raske aneemia ja/või õel/vennal oli kiiresti progresseeruva kuluga LAL-D. Imikute mediaanvanus uuringu alguses oli 2,8 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli ohutus ja ravimi vastaste

antikehade teke ehk immunogeensus. Teised tulemusnäitajad olid elulemus, ASAT/ALAT muutused, hemoglobiini ja ferritiini tase ning kasvuparameetrite muutused (WFA, LFA).

Kõrvaltoimeid esines kõigil (100%, n=10) uuringus osalenud imikutel. Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines 8 (80%) imikul. Kõige sagedasemad olid süstekoha reaktsioonid, mis esinesid 8 imikul. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines kõigil (100%) patsientidel, kellest viiel (50%) esines mõni ravimiga seotud tõsine kõrvaltoime. Uuringu jooksul teatati kahest surmajuhtumist, millest kumbki polnud uuritava ravimiga seotud. Ravimi vastaseid antikehasid leiti 6-l (60%) imikul. Elulemus ja ASAT/ALAT taseme muutused on toodud välja tabelites 2 ja 3.

Tabel 2. Elulemus alfasebelipaasi uuringutes (LAL-CL03; LAL-CL08) võrreldes loomuliku haiguskuluga (LAL-1-NH01)

Uuring	LAL-CL03	LAL-CL08	LAL-1-NH01
Populatsioon	LAL-D ja kasvupetusega imikud	LAL-D ja kasvupetusega imikud	LAL-D, kasvupetuse ja siirdamiseta imikud
12-kuu elulemus	6/9 (67%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)
24-kuu elulemus	5/9 (56%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)
60-kuu elulemus	5/9 (56%)	8/10 (80%)	0/21 (0%)

CL03 ja CL08 uuringute patsientide ühendatud Kaplan-Meieri hinnanguline 12-kuuline elulemus oli 79% ning 5-aastane elulemus oli 68%. Uuringu lõpus oli patsientide mediaanvanus 5,2 aastat (vahemik 4,8-5,6 aastat).

Tabel 3. Muutused ASAT/ALAT tasemes alfasebelipaasi uuringutes (LAL-CL03; LAL-CL08) võrreldes loomuliku haiguskuluga (LAL-1-NH01)

Analüüs	LAL-CL03	LAL-CL08	LAL-1-NH01
ALAT/ASAT algtaase, U/l	145,0 / 125,0	37,0 / 99,5	56,5 / 151,0
ALAT/ASAT 156. nädalal	NA	29,0 / 44,0	NA
ALAT/ASAT 240. nädalal	26,5 / 44,5	NA	NA

CL-08 uuringu lõpuks tõusis patsientide hemoglobiini tase (90 g/l 113,0 g/l-ni) ning normaliseerus ferritiini kontsentratsioon langedes mediaanväärtuseni 62,1 ng/ml (algtaase 1750,5 ng/ml).

LAL-CL02 (ARISE) oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime 3.faaasi uuring, kuhu kaasati 66 LAL-D patsienti alates 4 aasta vanusest (36 ravirühmas, 33 platseebo). Topeltpimedada faasi kestus oli 20 nädalat, millele järgnes avatud sildiga faas (130 nädalat). Lisaks tehti avatud sildiga jätku-uuring kestvusega 104 nädalat. Patsientide mediaanvanus oli 13 aastat (4,7-59 aastat). Esmane tulemusnäitaja oli normaalse ALAT taseme saavutanud patsientide hulk. Teised tulemusnäitajad olid ASAT väärtuse normaliseerumine, langus maksa rasvasisalduses, maksa mahu vähenemine, ohutus jne.

Tulemused:

- ravirühmas saavutas 20-nädalase topeltpimedada uuringu ajal normaalse ALAT väärtuse oluliselt rohkem patsiente kui platseebo rühmas (31% vs 7%, p=0,03);
- avatud sildiga faasis täheldati samuti ALAT taseme kiiret langust patsientidel, kes uuringu alguses kuulusid platseebo rühma. Uuringu lõpus (pärast 5-aastast ravi) oli patsientide ALAT taseme normaliseerumise määr 47%. ALAT taseme mediaan langes algselt 87,0 U/l-lt 38,0 U/l-ni uuringu lõpus;
- topeltpimedada faasis normaliseerus ASAT tase ravirühmas oluliselt suuremal hulgal patsientidel kui platseebo rühmas: 42% vs 3% (p<0,001);

- ravi saanud patsientidel langes maksa rasvasisaldus oluliselt rohkem kui platseebo rühma patsientidel: 32% vs 4% ($p < 0,0001$). Pärast 144-nädalast ravi vähenes keskmine rasvasisaldus alates viimasest avatud sildiga faasi visiidist (6,4%, $n=65$) kuni viimase visiidini uuringu lõpus (6,0%, $n=39$);
- kõrvaltoimete esinemisest teatas topeltpimedada faasi jooksul 31 patsienti (86%). Enamasti ($n=26$) oli tegemist raviga mitte seotud kõrvaltoimetega. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines kahel (6%) patsiendil. Pikendusuuringu jooksul esines kõrvaltoimeid 64 (97%) patsiendil, enamik neist olid kerge või mõõduka raskusastmega. Tõsiseid kõrvaltoimeid avatud sildiga uuringufaaside ajal esines 11 patsiendil, kellest ainult ühel hinnati see ravimiga seotud kõrvaltoimeks (infusiooniga seotud toime). Uuringu jooksul ei esinenud ühtegi surmajuhtu.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi Markovi mudelil hindamaks ASL kuluefektiivsust Eesti oludes võrreldes parima toetava raviga LAL-D imikutel, kuna selles populatsioonis on katmata ravi vajadus kõige suurem. Mudeli ajahorisont oli valitud eluaegne (101 aastat) ning võrdlusravina rakendatud parim toetav ravi.

ASL-raviga võidetakse 14,43 kvaliteetset eluaastat võrreldes parima toetava raviga. Raviga kaasnev lisakulu on 31,9 miljonit eurot, andes ICER QALY tulemuseks 2 209 881 eurot müügiloa hoidja poolt esitatud analüüsi andmetel. Tervisekassa poolt korrigeeritud sisenditega (ajahorisont 78,2 aastat, manustamiskulu 81,63 eurot) saadi tulemuseks 14,39 võidetud QALY, lisakulu ... eurot ning ICER QALY 2 203 284 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja andmetel ei ole Eestis täna teada ühtegi imikuea LAL-D ehk Wolmani haigusega patsienti. Selle haiguse esinemise võimalus on äärmiselt harv - 0,325–1,11 juhtu miljoni sünni kohta. Hilistunud algusega haigusvormi ehk kolesterüülestrite ladestushaigust võib eeldada prognostilistel andmetel Eestis kuni 13 patsiendil, konservatiivsematel eeldustel kuni 8 patsiendil. Kuna patsientide vanuseid pole teada, siis on Tervisekassa eeldanud, et tegemist on täiskasvanud (u 70 kg) patsientidega.

Ühe lapsespatsiendi (0-3 aastat) aastane ravi ASL-ga maksab ... eurot. Ühe täiskasvanud patsiendi aastane ravi ASL-ga maksab ... eurot. Mõlemal juhul lisanduvad ravimi manustamise kulud 979,56 eurot. 8 täiskasvanud patsiendi ravikulud aastas kokku oleksid ... eurot ning 13 patsiendil ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Nenditi, et ravivajadus on väga suur, kuna hetkel kättesaadavad alternatiivid ei paranda Wolmani tõve korral patsientide elulemust ning olemasolevad ravimid ei mõju otseselt haiguse algpõhjusele, vaid on pigem toetavad ravimeetodid. Kuna tegemist on ultraharvikaigusega, siis suure valimiga kliinilisi uuringuid läbi viidud ei ole. Taotleja on esitanud andmed kolmest peamisest kliinilisest uuringust, mille tulemustes on näha olulist elulemuskasu. Lapsespatsientide puhul paranevad ka kasvuparameetrid ja maksafunktsiooni näitajad.

Komisjon arutles selle üle, kas on teada millist ravi ja tuge vajavad Wolmani tõvega patsiendid, kui nad raviga kauem elavad, ent tõdeti, et selliseid teadmisi uuringute tulemusnäitajatest otseselt välja tulnud ei ole. Raviga täheldati LAL-D patsientide kasvu ja kaalu parameetrite paranemist ja vähenes vajadus parenteraalse toitumise järele. Uuringute järelkontrolli (2018.a) andmetel oli alfasebelipaasi jätkuvalt saavaid üle nelja aastaseid patsiente viis ning nad olid eakaaslastega samal arengutasemel: käisid lasteaias, suhtlesid teiste lastega, kaks last olid alustanud kooliteed. Ühel lapsel oli kirjeldatud söömiseiga seotud probleeme ning teisel lapsel teatud motoorseid piiranguid, mis piirasid tema tegevust, kuid lugeda

ja kirjutada ta siiski sai. Patsientide arv on küll väga väike, kuid siiski võib komisjoni hinnangul järeldada, et ravi saanud lastest vähemalt osa saab jätkata täiesti tavapärasel elul.

Arutleti majandusliku põhjendatuse ja lisakulu üle. ICERi väärtus tuleb Tervisekassa poolt kohandatud sisenditega üle 2 miljoni euro ning võidetakse 14,39 kvaliteetset eluaastat, mis on märkimisväärne, kuid peab nentima, et andmed on küllaltki ebakindlad tulenevalt vähestest kliinilistest andmetest ning kulutõhusus äärmiselt ebasoodne. 9 kg kaaluva lapse aastase ravi maksumus on ligikaudu ... eurot, mis lapse kasvades suureneb. Täiskasvanud patsiendi puhul oleks lisakulu ligikaudu ... eurot aastas. Põhjendatud võiks olla patsiendipõhise eelarvelaega hinnakokkuleppe sõlmimine analoogselt teistele kulukatele ensüümhaiguste ravimitele.

Arvestades katmata ravivajadust ja ravimi kliinilist kasu elulemuse osas, soovib komisjon Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi, sõltumata kehakaalust, aastase ravi maksumus ei ületa 300 000 eurot.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse „Lüsoosomaalse happelise lipaasi puudulikkuse ensüümasendusravi alfasebelipaasiga“ rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa 300 000 eurot.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija