

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

23.01.2024 nr 1

Algus kell 14.30 lõpp kell 16.15

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Lembi Aug (*edastas seisukohad kirjalikult*)
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. Seenja mükoosi (MF) või Sézary sündroomi (SS) ravi mogamulizumabiga, 1 viaal, taotlus nr **1534** (Lisa 1. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Sekundaarse ägeda müeloidleukeemia kemoterapiakuur Vyxeos liposomal'iga (liposoomi kapseldatud daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsiooniga), taotlus nr **1535** (Lisa 2. Swixx Biopharma OÜ ja Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga, taotlus nr **1581** (Lisa 3. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. MOGAMULIZUMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb Tervisekassa tervishoiuteenuste nimekirja uut teenust ravimiga mogamulizumab kaugelearenenud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel (EGPA)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Seenjas mükoos ja Sézary sündroom on harvaesinevad naha T-rakulised lümfoomid (CTCL), mis kuuluvad lümfotsüüte haaravatest hematoloogilistest kasvajatest mitte-Hodgkini lümfoomi alla. Lisaks nahale võib CTCL hõlmata ka verd, lümfisõlmi ja siseorganeid ning organsüsteemide haaratuse tase määrab ära patsientide prognoosi ja haiguse staadiumi. Umbes kaks kolmandikku CTCL-st klassifitseeritakse kas seenjaks mükoosiks (MF) või Sézary sündroomiks (SS).

Seenjas mükoos (*mycosis fungoides*; MF) on CTCL kõige levinum alatüüp ja moodustab umbes poole kõigist nahalümfoomidest. MF-i ja selle aastane esinemissagedus on hinnanguliselt vahemikus 1/350 000 kuni 1/110 000. MF mõjutab valdavalt täiskasvanud inimesi (keskmine diagnoosi vanus: 55–60 aastat). MF võib igal patsiendil väljenduda erinevalt. Naha sümptomid võivad ilmned a laikude, naastude, kasvaja või erütrodermana. Kaugelearenenud MF korral võivad kasvajakud haavanduda, ja immitseda, mis võib olla äärmiselt valulik ja osutada fataalseks. MF on tavaliselt aeglaselt kulgev haigus. Enamike patsientide puhul ei ole MF kaugelearenenud ning on madala pahaloomulisusega kasvaja.

Sézary sündroom (SS) on palju haruldasem ja juba diagnoosimisel agressiivsem haiguse vorm, mille prognoos on MF-iga võrreldes oluliselt halvem. SS aastane esinemissagedus on 1/10 000 000 ja see moodustab 3–5% kõikidest CTCL juhtudest. SS-i iseloomustab erütroderma, ebatüüpiliste T-rakkude olemasolu veres (Sézary rakud) ja sageli laienenud lümfisõlmed. Nahale ilmub ulatuslik punane sügelev lööve ning kaasned a võib naha pindmise kihi eraldumine. Nahal kaob temperatuuri regulatsioon ja patsiente vaevab külmatunne. Osadel patsientidel lisanduvad laigud ja kasvajakud. Lisaks elukvaliteeti häirivale sügelusele kaasnevad sagedased *Staphylococcus aureus*'e nahainfektsioonid. Sézary sündroomi puhul areneb haigus kiiremini kui MF korral.

Patsientide eeldatav keskmine elulemus alates haiguse diagnoosimisest IIB staadiumil on 4,7 aastat, IVB staadiumi patsientidel 1,4 aastat ning SS-ga patsientidel 3,1 aastat. Teises ravireas ravi saavate MF patsientide elulemus on UK päriselu andmetel (HES andmebaasi uuring) 18 kuud ja SS patsientidel 12 kuud. Nii MF kaugelearenenud vormi kui ka SS korral on tegemist äärmiselt kurnava ja halva prognoosiga verevähiga, mida täiendavalt komplitseerivad ulatuslikud nahamuutused, mis oluliselt mõjutavad elukvaliteeti: und, enesekindlust, vaimset tervist, sotsiaalset suhtlust, füüsilist lähedust jpm.

Alternatiivne ravi:

Efektiivsed ravivalikud kaugelearenenud haiguse puhul puuduvad. Laigu ja naastu staadiumis kasutatakse PUVA (teenus 7010), suukaudset metotreksaati (MTX), MTX kombinatsioonis peginterferooniga (IFNa), IFNa monoterapiat ning glükokortikosteroide. IFNa on kättesaadav patsiendipõhise programmi raames. Naastu/tuumori staadiumis kasutatakse immuunkemoterapiat (ravimiteenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“): CHOP, DHAP, CHOEP, platinaprepaadil põhinevat ravi ning kiiritusravi. Allogeensete tüvirakkude siirdamine (aSCT) on ainus ravi, mis võib olla seotud pikaajalise remissiooniga või mõnikord isegi tervistava raviga MF/SS-ga patsientidel. aSCT on soovitatav ainult heas tervislikus seisundis olevatele (enamasti noorematele), patsientidele haiguse kaugelearenenud staadiumis.

Taotleja hinnangul vajab Eestis süsteemset ravi 5-10 kaugelearenenud MF-ga patsienti ja 2-3 SS-ga patsienti aastas.

Meditiiniline ekspert:

Ka uute ravimite (mogamulizumab) ajastul on alloSCT ainuke kuratiivse potentsiaaliga ravimeetod. Kõrge toksilisuse tõttu on seda võimalik kasutada vaid vähestel MF/SS patsientidel. Eestis ei ole kättesaadavad mitmed rahvusvahelistes ravijuhistes loetletud ravimid: beksaroteen, vorinostaat, romidepsiin, pralatreksaat, alemtuzumab, pegüleeritud liposomaalne doksorubiitsiin, interferoon- alfa.

Erinevate ravivalikute vähesusele või piirkondlikule kättesaadavusele ja rahastuse olulisele erinevusele juhivad tähelepanu ka rahvusvahelised eksperdid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Mogamulizumabi efektiivsust MF või SS patsientide ravis võrreldes vorinostaadiga hinnati III faasi mitmekeskuselises avatud uuringus (MAVORIC, 0761-010; NCT017288055), kuhu kaasati 372 täiskasvanud patsienti (mogamulizumab n=186, vorinostaat n=186). 77% patsientidest esines kaugelearenenud haigus ning mediaanaeg esmasest diagnoosimisest oli 3,1 aastat. Varasemalt saadud süsteemse ravi ridade arvu mediaan oli patsientidel 3, sealhulgas 58% oli saanud ravi beksaroteeniga, 47% alfa-interferooniga, 54% konventsionaalse keemiaraviga. Jälgimise mediaankestus oli uuringu randomiseeritud osas 17,0 kuud.

Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mis on määratletud kui aeg randomiseerimise päevast kuni dokumenteeritud progresseerumise või surmani mis tahes põhjusel. Teisene tulemusnäitaja oli üldelulemus.

Tulemused:

- vaheanalüüsi kuupäevaks oli kogu populatsioonis kokku 241 PFS sündmust: 110 (59%) mogamulizumabi rühmas ja 131 (70%) vorinostaati rühmas;
- võrreldes vorinostaadiga oli mogamulizumabi rühmas PFS oluliselt pikem, keskmine vastavalt 7,7 kuud versus 3,1 kuud, HR 0,53 (95% UV: 0,4, 0,7; p<0,0001);
- mogamulizumabiga saavutati kõrgem üldine ravivastus, ORR: 28% vs 5% (95% UV: 12,8 - 33,1; p<0,0001);
- täiendavas *post-hoc* analüüsis leiti, et kaugelearenenud haigusega (\geq IIB staadium) patsientidel oli keskmine PFS kasu mogamulizumabiga 6,3 kuud (9,4 versus 3,1 kuud; HR=0,43; 95% UV: 0,31- 0,58; p<0,0001);
- ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli 5 kuud pikem mogamulizumabiga (14,1 kuud vs 9,1 kuud) ning mediaanaeg järgmise ravini (TTNT, *post-hoc* analüüs) oli mogamulizumabiga 7,7 kuud pikem kui vorinostaadiga (11,0 vs 3,5 kuud; p <0,0001).

Ohutus: Randomiseeritud raviperioodil oli kõrvaltoimete esinemissagedus mogamulizumabi ja vorinostaati ravirühmades sarnane (vastavalt 97,3% ja 99,5%), samas kui raviga seotud kõrvaltoimete (TEAE) esinemissagedus oli mogamulizumabi puhul mõnevõrra madalam (84,8%) võrreldes vorinostaadiga (95,7%). Ravi katkestamisest kõrvaltoimete tõttu teatati 19,0% mogamulizumabi randomiseeritud patsientidest ja 23,1% vorinostaadile randomiseeritud patsientidest. Mogamulizumabi rühmas olid kõige levinumad TEAE-d infusiooniga seotud reaktsioonid (34%), nahalööve (24%), kõhulahtisus (24%) ja väsimus (24%).

Taotleja on kirjeldanud mogamulizumabi ja UK kliinilise ravipraktika efektiivsusandmete kohandatud kaudset võrdlust tuginedes UK haigla episoodistatistika/HES-andmebaasi andmetele kaugelearenenud MF/SS patsientidel, kes olid saanud vähemalt ühe eelneva süsteemse ravi. HES andmebaas hõlmab kõiki MF/SS patsiente, keda on viimase 10 aasta jooksul Inglismaal teises ravietapis ravitud (198 patsienti). Taotleja selgituste kohaselt kasutakse MF ja SS patsientide ravis Eestis UK-ga samalaadset ravitaktikat: metotreksaati, peginterferooni ja kemoterapiat (va beksaroteen ei ole Eestis kättesaadav). Kohandatud mogamulizumabi rühmas OS-i mediaani ei saavutatud (95% UV: 51,7 kuud - NA) ning kliinilises praktikas kasutatavate ravimeetoditega oli see HES andmetel 17,83 kuud (95% UV: 12,37-24,03). Mogamulizumabi kasutamisel vähenes analüüsi tulemustel surma suhteline risk 64% (HR=0,36; 95% UV: 0,24-0,53), kohandades tulemust vanusele ja soole, vähenes surma risk 62% HR=0,38 95% UV: 0,25- 0,59).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi müügilohoidja esitas kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata mogamulizumabi kuluefektiivsust kaugele arenenud MF (\geq IIB staadium) või SS raviks täiskasvanud patsientidel (ca 77%

MAVORIC uuringu patsientide sihtgrupist), kes on saanud varem vähemalt ühel korral süsteemset ravi võrreldes alternatiivsete ravimeetoditega/standardraviga. Standardravi efektiivsuse andmetena kasutati vorinostaadi tulemusi, mis Eestis rahastatud ei ole. Standardravi kulude osas lähtuti järgmisest jaotusest (tugineb MLH-d konsulteerinud ekspertide arvamusel): MTX (28,5%), CHOP (43%), CHOEP (28,5%).

Analüüs on kohandatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt eluaegsest (45 aastat) ajahorisondist. Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et mogamulizumabiga võidetakse võrreldes standardraviga ... eluaastat (LY ... vs ...), ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY ... vs ...), täiendkulu oli ... eurot ning kulutõhusus ...€ /QALY kohta. Stsenaariumianalüüsis, milles võrdlusena kasutati HES üldelulemuse andmeid võideti ... QALY-t (... vs ...) ning kulutõhuseks ...€/ QALY.

Tervisekassa tähelepanekud:

- Arvestades, et tänase II rea standardraviga elavad SS või kaugelearenenud MF-ga patsiendid 12-18 kuud ning mogamulizumabiga ca 57 kuud (andmed ebakindlad), siis võib põhjendatuks pidada maksimaalselt 24 aastase ajahorisondi kasutamist;
- Taotleja on kulutõhususe analüüsi kirjelduses selgitanud, et raviteekonnal patsiendid pigem ei saa aSCT, kuid sellega baasstsenaariumis siiski arvestanud. Võttes arvesse, et aSCT on ravialternatiiv väga spetsiifilisel sihtgrupil, nõustub Tervisekassa NICE ekspertidega, kes leidsid et aSCT-ga ei peaks analüüsis arvestama;
- Hooldajate tervisekasu mudelis ei arvestata sarnaselt NICE-le, kes leidsid, et tulenevalt hooldajate tervisekasu andmete ebakindlusest peaks need analüüsist välistama;
- Analüüsis on arvestatud, et võrdlusgrupis saavad järgmises ravireas 50% patsientidest mogamulizumabi, mis ei ole korrektne. Tervisekassa kohandas alternatiivsete raviskeemide osakaalud (CHOP 14%, CHOEP 14%, prednisoloon 60%, TSEBT 12%)

Ravimi müügilooahoidja täiendatud hinnapakumise järgselt tegi Tervisekassa kordusanalüüsi uue hinnaga arvestades lisaks järgmised sisendeid: 24-aastane horisont, aSCT mõlemas grupis välistatud, hooldajate tervisekasu mitteamestamine, järgmise ravireas ravimite osakaalud korrigeeritud ning ravimite ja visiitide hinnad ajakohastatud lähtuvalt 01.01.2024 hindadest. Analüüsi tulemusena leiti, et mogamulizumabiga võidetakse võrreldes standardraviga ... LY (... vs ...), ... QALY-t (... vs ...), täiendkulu ...€ ja ICER/QALY väärtus vastavalt ...€. Kui analüüsis ikkagi arvestada aSCT mõjuga mõlemas haaras, siis võidetakse võrreldes standardraviga ... LY (... vs ...), ... QALY-t (... vs ...). Täiendkulu tuleks vastavalt ...€ ja ICER/QALY ...€.

Taotleja prognoosib esimesel aastal ravile 4, teisel 6, kolmandal 8 ja neljandal 10 patsienti. Eelarvemõju arvestades patsientide prognoositavat arvu ja aritmeetilise ravikestusega 9,1 ravitsükli (80,8 vialli) on ... - ...€.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja vajaduse üle. Tõdeti, et haigus on raske, tugevalt elukvaliteeti langetav ning efektiivsed ravivalikud just kaugelearenenud staadiumite puhul puuduvad. Ilma ravita elavad teises ravireas ravi saavad patsiendid keskmiselt 12-18 kuud. Tüvirakkude siirdamine on ainus ravi, mis võib olla seotud pikaajalise remissiooniga või mõnikord isegi tervistav, aga praktikas vastavad aSCT kriteeriumidele vähesed patsiendid (viimase 10 a jooksul 1 patsient), mistõttu vajadus efektiivsete ravivõimaluste järele on suur. Uuringus näitas mogamulizumab haiguse progressiooni edasilükkamist umbes 4,6 kuu võrra ning kaugelearenenud haigusega (\geq IIB staadium) patsientidel oli keskmine PFS kasu mogamulizumabiga 6,3 kuud (*post-hoc* analüüs). Kohandatud võrdluse põhjal võib eeldada, et mogamulizumab tõenäoliselt pikendab elu (57,17 kuud mogamulizumabi rühmas vs 7,43 kuud

vorinostaadi rühmas), kuid komisjon tõdes, et tulemusega on seotud arvestatav ebakindlus ja täpne elulemuskasu on teadmata.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon leidis sarnaselt NICE ekspertidega, et aSCT kaasamine majandusanalüüsi ei ole põhjendatud, kuna ei ole selgelt aru saada, mis moel mogamulizumab selle kasutust praktikas muudaks. Lähtudes uuringus esitatud elulemuse andmetest on komisjoni hinnangul põhjendatud majandusanalüüsis maksimaalselt 24 aastase ajahorisondi kasutamine. Arvestades Tervisekassa poolt mudelis muudetud sisendeid ja eelmainitud kriteeriume tuleb ICER/QALY ...€. Sarnaselt teistele ravimit hinnanud riikidele ja võttes arvesse asjaolu, et tegemist on kasvajalise haigusega on komisjoni hinnangul põhjendatud lähtuda 40 000€/QALY lävendist. Tingituna suurest ravivajadusest soovib komisjon Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ICER/QALY ei ületa 40 000€.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse mogamulizumabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu kaugelearenenud seenja mükoosi või Sézary sündroomi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud vähemalt ühel korral süsteemset ravi, rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

2. VYXEOS LIPOSOMAL

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb koos Eesti Hematoloogide Seltsiga uue ravimiteenuse (liposoomi kapseldatud daunorubitsiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsiooniga) lisamist tervishoiuteenuste loetellu sekundaarse ägeda müeloidse leukeemia raviks.

Vyxeos® Liposomal on liposomaalne preparaat, mille tõhususe parandamiseks viiakse daunorubitsiin ja tsütarabiin pikaajalise sünergilise suhtega 1:5 suures kontsentratsioonis lüüsi leukemiarakkudesse, piirates süsteemset kokkupuudet ravimitega.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge müeloidleukeemia (ÄML) on heterogeenne hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab müeloidsete eellasrakkude ehk blastide pidurdamatu proliferatsioon lüüdis, veres ja muudes kudedes. ÄML võib tekkida *de novo* või sekundaarse haigusena, sekundaarne ÄML jaguneb etioloogia järgi kaheks:

- raviga seotud ÄML (*therapy-related AML*, t-ÄML), mis tekib eelneva tsütotoksilise ravi ja/või kiirgusega kokkupuute tüsistusena
- ÄML-MRC ehk müelodüsplaasiaga seotud muutustega ÄML esineb patsientidel, kellel on anamneesis müelodüsplastiline sündroom/müeloproliferatiivne neoplasm (MDS/MPN) või MDS-iga seotud tsütogeneetilised kõrvalekalded

Sekundaarne ÄML kuulub kõrge riskiga ÄML alla ja seda seostatakse halvimate ravitulemustega, sõltumata vanusest ja tsütogeneetikast. Remissiooni määr on ÄML-MRC puhul 39% ja t-ÄML puhul 54%, samas kui *de novo* ÄML korral on see 72%. 1-aasta elulemus on *de novo* ÄML puhul 65%, t-ÄML 45%, ÄML-MRC 31% (mitte seotud eelneva müelodüsplastilise sündroomiga) ja 56% (eelnev müelodüsplastiline sündroom).

Madal remissiooni määr tähendab, et patsiendid ei pruugi olla sobilikud saama potentsiaalselt tervistavat vereloome tüvirakkude siirdamist (HSCT).

Kehvad ravitulemused kõrge riskiga ÄML patsientide hulgas võivad olla põhjustatud kõrgest resistentsumäärast täna kasutatavate keemiaravide vastu. Kõrge riskiga haigus on seotud raskemate ja kurnavate sümptomitega - väsimus, nõrkus ja õhupuudus, korduvad infektsioonid, aneemia, verevalumid, liigne verejooks, peavalud, palavik, kaalulangus ja luuvalu.

ÄML diagnoosimisel hinnatakse, kas patsiendi seisund võimaldab teostada intensiivset keemiaravi. Eristatakse intensiivset ja mitteintensiivset lähenemist, viimast lähenemisviisi kasutatakse vanematel ja kaasuvate haigustega ning halvas üldseisundis patsientidel. Enamusel noorematel (ja ka real vanematel) patsientidel rakendatakse intensiivset ravi, mis koosneb:

1) induktsioon keemiaravi – eesmärk on hävitada enamik kasvajakasvaja ja taastada normaalne vereloome (saavutada haiguse remissioon). Standardne induktsioonravi koosneb tavaliselt kahest intravenoosselt manustatavast ravimist: tsütarabiin (7 päeva) ja antratsükliin (daunorubiin, idarubiin, tavaliselt 3 päeva) nn.7+3 ravikuur. Induktsioonravis rakendatakse tavaliselt 1-2 ravikuuri ja haiguse remissioon saavutatakse nooremas eagrupid 70-80% ja vanemas eagrupid umbes pooltel ÄML patsientidel.

2) konsolideeriv ravi – kas keemiaravi või allogeenne siirdamine, mille eesmärgiks on efektiivselt elimineerida residuaalne haigus.

Alternatiivne ravi:

Ägeda müeloidleukeemia kemoterapiakuuri (kood 305R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) raviskeemide 7+3 ja DA kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 2) raviskeemide 7+3+GO ja DA+GO kasutamine madala riskiga täiskasvanud patsiendil induktsiooni- ja konsolidatsioonifaasis;
- 3) tsütarabiini monoravi ning MEA raviskeemi kasutamine üle 60-aastaselt patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 4) raviskeemide HAM, modifitseeritud DA, HiDAC ning 5+2 kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse konsolideerimiseks;
- 5) raviskeemide FLAG ja FA-Ida kasutamine täiskasvanud patsiendil retsidiivse või refraktaarse haiguse raviks;
- 6) raviskeemide AIET ja AM kasutamine lapsel ravivastuse indutseerimiseks;
- 7) raviskeemide HA1M, HA2E ja HA3 kasutamine lapsel ravivastuse konsolideerimiseks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud III faasi, mitmekeskuselises avatud sildiga randomiseeritud kontrollitud uuringus kinnitamaks liposomaalse daunorubiini ja tsütarabiini (ravimiuuringus kasutatud nimi: CPX-351) efektiivsust võrreldes alternatiivse raviskeemi 7+3 (eraldi manustatavad daunorubiin ja tsütarabiin) keemiaraviskeemiga esimese valiku ravina eakatel patsientidel (vanuses 60–75 aastat), kellel oli esmaselt diagnoositud kõrge riskiga/sekundaarne ÄML. Uuring koosnes 2 faasist: 1) ravifaas, mille jooksul patsiendid said kuni 2 induktsioonravi ja 2 konsolideeriva ravi kuuri ja 2) järelkontrolli faas, mis algas 30 päeva pärast viimast induktsioon- või konsolidatsioonravi kuuri ning jätkus kuni surmani või 5 aasta möödumiseni randomiseerimisest.

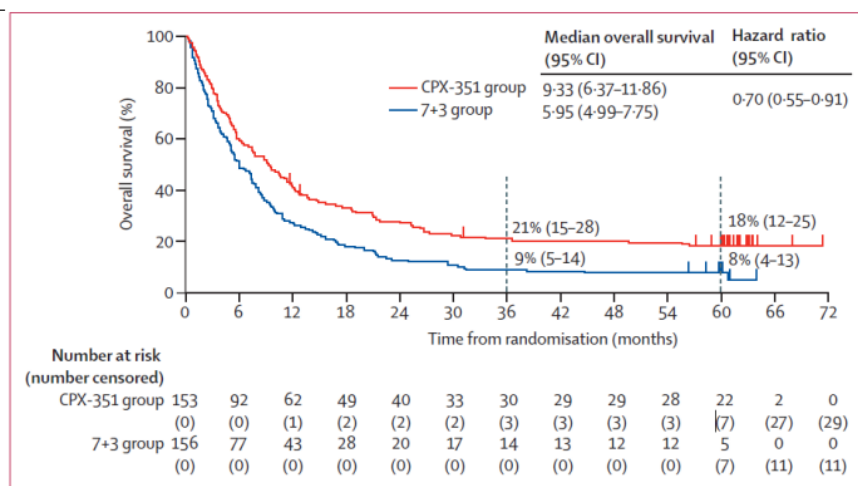
Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS), mida mõõdeti alates randomiseerimise kuupäevast kuni surmani mis tahes põhjusel. Efektiivsusanalüüsid (EFS, CR ja parim ravivastus, remissiooni kestus,

varajane suremus, HSCT määr ja tervishoiuressursside kasutus) viidi läbi ravikavatsuslikus (ITT) populatsioonis.

Tulemused:

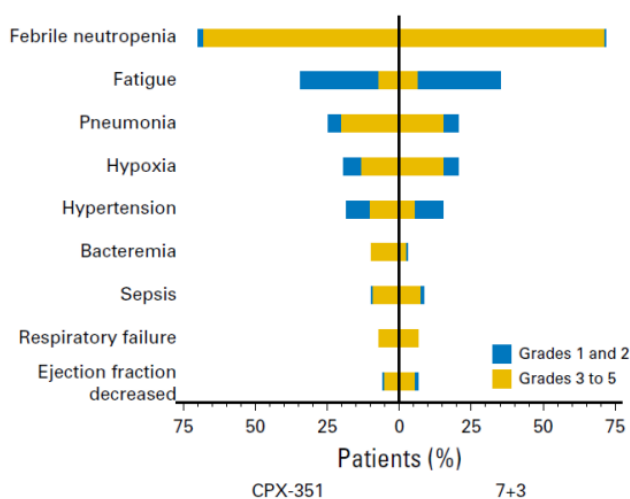
- Vyxeos’e elumuskasu püsis 5-aastase analüüsi jooksul, mediaan OS tulemused Vyxeos puhul olid 9,33 kuud (95% UV: 6,37–11,86), 7+3 skeem: 5,95 kuud (95% UV:4,99–7,75) HR=0,70; 95% UV: 0,55–0,91 (joonis 1)

Joonis 1. Üldine elulemus, 5-aasta analüüs



- HSCT läbisid 35% (53/153) patsiente Vyxeos Liposomal rühmast ja 25% (39/156) patsiente 7+3 rühmast. Uuringuravimi Vyxeos Liposomal grupis elumuse mediaani 5. aasta jooksul ei saavutatud, HR 0,51 (95% UV: 0,28-0,90). 3-aasta OS määr alates HSCT kuupäevast oli Vyxeose rühmas 56% (95% UV: 42–68) ja 7+3 rühmas 23% (95% UV:11–37);
- Vyxeos Liposomal ravi mediaanne kestus oli pikem kui 3+7 ravi rühmas (62 päeva vs 41 päeva), kuna rohkem patsiente saavutas remissiooni ja jätkas seega konsolidatsioonraviga.
- kõrvaltoimete esinemine uuringu- ja võrdlusrühmas on toodud välja joonisel 2.

Joonis 2. Kõrvaltoimete esinemine



Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi müügiloahoidja esindaja on esitanud Tervisekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, mille baasstsenaariumis on ajahorisondiks valitud 35 aastat. Lisanduvaks kliiniliseks kasuks on leitud ... QALY ning lisakuluks ... € (... €/QALY). Kui ajahorisondiks valida šotlaste moodi 30 aastat, oleks kliiniline kasu ... QALY ning lisakuluks ... € (... €/QALY). Kui ajahorisondiks valida kanadalaste eeskujul 15 aastat, oleks kliiniline kasu ... QALY ning lisakuluks ... € (... €/QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

Patsientide hulgaks hindab taotleja igal aastal umbes 3 kuni 5, mis taotletud annustamise juures teeb aastaseks kuluks ...-... €.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et vajadus on mõõdukas, sest alternatiivid on kättesaadavad, samu toimeaineid kasutatakse 7+3 vahekorras ning alternatiivseteks ravivõimalusteks on ka teised keemiaraviskeemid. Samas nenditi, et patsientide üldise elulemuse mediaan jääb alla poole aasta ning esineb vajadus efektiivsemate ravivõimaluste järele. Uuringu andmetel pikendas Vyxeos Liposomal võrreldes standardraviga elulemust 3,38 kuud, mis on antud populatsiooni puhul arvestatav tulemus. Teisalt olid uuringus algselt kõik patsiendid heas üldseisundis, kuivõrd see Eestis nii on nende haigete puhul, pole teada. Arvestades vanust (ca 70 % on diagnoosimise ajal üle 65 aastased), teeb ka veidi kõhklevaks kõrvaltoimete profiil, eelkõige infektsioonid (Eestis on palju diabeetikud samas vanuses) ja kardiotoksilisus.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja baasstsenaariumis lähtuti 30-aastasest ajahorisondist ning ICER/QALY saadi ...€/QALY kohta, võidetakse ... QALY. Sarnaselt Kanada hinnangule leiab komisjon, et põhjendatud on lähtuda 15-aastasest ajahorisondist kuivõrd kliiniline tõendusmaterjal käsitleb eelkõige patsiente vanuses 60-75 aastat ning Euroopa Leukeemia Võrgustik peab alla 60-aastastel kliinilisi andmeid puudulikuks. Kasutades 15-aastast ajahorisonti tuleb ICER/QALY väärtus ...€ ning võidetakse ... QALY. Hind jääb üle aktsepteeritava lävendi, milleks on elulõpu haiguste korral 40 000€/QALY.

Komisjoni otsus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel liposoomi kapseldatud daunorubiitsiini ja tsütarabiini fikseeritud kombinatsiooni lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu sekundaarse ägeda müeloidse leukeemia raviks rahuldada tingimisel, et kasutades 15-aastast ajahorisonti ei ületa kulutõhususe määr 40 000€/QALY kohta.

3. ALFAASFOTAAS

Taotlus: AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue teenuse „Lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu hüpofosfataasia raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hüpofosfataasia (HPP) on harvaesinev, raske ja potentsiaalselt surmaga lõppev geneetiline häire, mida iseloomustab puudulik luu mineralisatsioon ning fosfaadi ja kaltsiumi reguleerimise häired. HPP võib põhjustada progresseeruvat skeleti deformatsiooni, luumurde, kroonilist kurnavat valu, neerufunktsiooni häireid, rasket motoorset arengupeatust, liikumisvõime halvenemist,

hingamispuudulikkust ja enneaegset surma. Ilma sihipärase ravita on HPP-st kõige tõsisemalt mõjutatud imikute suremus ühe aasta jooksul pärast sündi vahemikus 50–100%.

Kirjeldataud on kuut erinevat HPP kliinilist vormi, mis põhinevad patsiendi vanusel haiguse ilmnedes.

- 1) perinataalne, halva prognoosiga (haiguse ilmnemine in utero või sündides), esineb luude hüpominalisatsioon ja otsekontraalne kannus; patsient sureb mõne päeva/nädala jooksul pärast sündi;
- 2) perinataalne, hea prognoosiga (haiguse ilmnemine in utero), esineb pikkade luude kaardumine, paraneb sünnijärgselt, esineb üliharva;
- 3) infantiilne (haiguse ilmnemine alla 6 kuu vanuses), esineb hüpominalisatsioon, rahhiitilised või gratsiilsed roided, hüperkaltsiuria/hüperkaltseemia ja piimahammaste enneaegne välja langemine; haiguse raskusaste oleneb mõjutatud elunditest ja ravi õigeaegsusest, esineb risk hingamis- ja neerupuudulikkuse tekkeks, umbes 50% patsientidest sureb enne 1-aastaseks saamist;
- 4) juveniilne (haiguse ilmnemine vanuses 6 kuud kuni 18 aastat), iseloomulik on lühike kasv, skeleti deformatsioon, „pardikõnnak“, luuvalu/murrud ning piimahammaste enneaegne väljalangemine;
- 5) täiskasvanud (haiguse ilmnemine vanuses üle 18 eluaasta, tüüpiliselt keskeas), esineb põia- või sääreluu koormusmurd, osteoartriit, anamneesis piima- ja jäävhammaste enneaegne kaotus, üldiselt hea prognoosiga;
- 6) odontoHPP (haigus võib ilmnedas igas vanuses), esineb alveolaarluu kadu, peamiselt hammastega seotud sümptomaatika (hammaste enneaegne kaotus, õhem dentiin, suurenenud pulbiõõs, kaaries), prognoos üldiselt hea.

Kõige raskem HPP vorm on perinataalne, mis üldjuhul lõppeb surmaga mõne päeva jooksul. Harvadel juhtudel on perinataalne vorm healoomuline ning sünnijärgselt sümptomid taanduvad ja haigus kulgeb kas juveniilse või täiskasvanu vormi sarnaselt. Infantiilse vormi raskusaste sõltub mõjutatud elunditest. Hingamisteede tüsistused põhjustavad infantiilises vormis kõrget suremust: 50% imikutest surevad 1. eluaasta jooksul; ellujäänutel võib luumineralisatsioon spontaanselt paraneda (v.a kraniosünostoos). Juveniilne vorm eeldatavat eluiga ei mõjuta, kuid esinevad luumuutused (häiritud luumineralisatsioon, luumurrud, jalgade deformatsioonid, valud, rahhiit, kasvuhäired) ja piimahammaste enneaegne väljalangemine. OdontoHPP võib esineda igas vanuses ning mõjutab eelkõige hambaid ning harva luustikku.

HPP esinemissagedus on 0,8/1 miljoni kohta <1 aastaste hulgas ning 2,8/1 miljoni kohta kuni 18-aastaste hulgas. Taotleja on prognoosis eeldanud, et koheselt vajab ravi üks laps, järgnevatel aastatel võib ravile lisanduda 1-2 last.

Meditsiiniline ekspert:

On oluline välja tuua, et praeguste teadmiste valguses ei ole alfaasfotaasiga ravi näidustatud lapsega algusega kergete vormide ja odonto (võib esineda igas vanuses, mõjutab eelkõige hambaid ning harva luustikku) HPP korral, sest neil juhtudel ei ole piisavalt tõendeid alfaasfotaasiga ravi efektiivsuse kohta.

Alternatiivne ravi:

Eestis kättesaadav alternatiivne ravi on sümptomaatiline ja elutähtsate funktsioonide toetamine (antibiootikumid, püridoksiin, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid, diureetikumid, kaltsiumi piiramine, kaltsiureetikumid, D-vitamiin ja mineraalained, kirurgiline sekkumine ja füsioteraapia).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

ENB-002-08/ENB-003-08 oli avatud sildiga, ühe rühmaga uuring 11 raske eluohtliku perinataalse (n=5) või infantiilse algusega (enne 6. elukuud) HPP-ga patsiendil, vanuses ≤ 36 kuud. Algse uuringu kestus oli 1 aasta, jätku-uuring kestis kuni 7 aastat. Esmaseks tulemusnäitajaks olid muutused skeletinäitajates (sh rahhiit). Skeletimuutusi hinnati radioloogiliselt RGI-C (*Radiographic Global Impression of Change*) 7-punktilisel skaalal (-3 tõsine halvenemine, kuni +3 täielik või peaaegu täielik paranemine) ja rahhiidi tõsidust 10-punktilisel RSS (*Rickets Severity Scale*, kus 0 on normaalne, mida kõrgem skoor, seda tõsisem rahhiit) skaalal. Teised tulemusnäitajad olid respiratoorne staatus, motoorne funktsioon (BSID-III skaala), farmakodünaamika, kasv ja ohutus.

Tulemused:

- Uuringu 24. nädalaks paranesid RGI-C ja RSS skoorid 90% patsientidest, võrreldes algväärtusega paranes mediaan RGI-C skoor 2,0 punkti võrra ($p=0,004$) ning mediaan RSS skoor 3,5 punkti võrra ($p=0,004$);
- uuringu 48. nädalaks paranesid RGI-C ja RSS skoorid veel 89% patsientidest, võrreldes algväärtusega paranes mediaan RGI-C skoor 2,3 punkti võrra ($p=0,004$) ning mediaan RSS skoor paranes 8,8 punkti võrra ($p=0,008$);
- uuringu 7. aastaks paranes RGI-C skoor kõigil patsientidel (7/7). Kõrgeima skoori (+3) saavutas neli patsienti, neist kolm uuringu esimesel aastal ja üks uuringu 2. aastal ning neil kõigil püsis RGI-C skoor $\geq +2$ igal ajahetkel;
- ravi käigus paranes kõigi patsientide hingamisfunktsioon, 4,5 aasta möödumisel uuringu algusest ei vajanud mitte ükski neist hingamisabi;
- uuringu alguses oli kõigil patsientidel ulatuslik motoorne mahajäämus ja see paranes kõigil uuritud patsientidel, BSID-III üldiste motoorsete võimete skaala mediaanskoor paranes algtaseme skoorilt 1,0 mediaanskoorini 6,0 (normväärtus 10);
- peenmotoorika ja kognitiivsed oskused normaliseerusid 2. ja 3. aastaks.

ENB-010-10 oli avatud, võrdlusgrupita, ühe rühmaga uuring patsientidel vanuses ≤ 5 aastat, kelle infantiilne HPP algas enne 6. elukuud. Uuringus osales 69 patsienti. Esmane tulemusnäitaja oli RGI-C skoori muutus uuringu 24. nädalal (6 kuud) ja 48. nädalal (1 aasta). Teisesteks tulemusnäitajateks olid RGI-C ja RSS skooride muutused kogu uuringu jooksul, respiratoorne staatus, kasv, ventileerimisvaba ja üldine elulemus, ohutus ning *post hoc* analüüs: radioloogilise hinnangu järgi ravile reageerivad vs mitte reageerivad patsiendid uuringu 1. aastal.

Tulemused:

- Uuringu 6. kuul oli mediaan RGI-C skoor oluliselt paranenud (+2,0; $p<0,0001$). Kuus (9%) patsienti saavutas RGI-C skoori +3, mis tähistab täielikku või peaaegu täielikku paranemist skeleti ilmingutes. Uuringu 1. aastal olid tulemused sarnased: RGI-C mediaan +2,0 ($p<0,0001$; n=69), 4 (6%) saavutas RGI-C skoori +3;
- uuringu 1. aastaks oli ravile reageerivaid (RGI-C skoor $\geq +2$) patsiente 50 (72,5%) ning ravile mitte reageerivaid patsientide 19 (mediaan RGI-C skoor 0,67). Ravile mittereageerivatest patsientidest saavutas uuringu 3. aastaks RGI-C skoori $\geq +2$ viis patsienti. Ravile reageerivad patsiendid lõpetasid suurema tõenäosusega uuringu (94% vs 68%, $p=0,0105$) ja neil esines vähem surmajuhte (4% vs 37%, $p=0,0012$);
- sarnaselt RGI-C skooridega, täheldati olulist ($p<0,05$) paranemist võrreldes algtasemega ka RSS skoorides uuringu 3. ja 6. kuul ning 1., 2., 3., 4. ja 5. aastal. Uuringu lõpuks reageeris ravile 73% patsientidest;
- ükski patsientidest uuringu lõpuks hingamistuge ei vajanud, sõltumata sellest, kas nad seda enne vajasisid (n=24) või mitte (n=45)

ENB-006-09/ENB-008-10 oli avatud sildiga, alfaasfotaasi (AF) annuse suhtes randomiseeritud uuring, võrdluses ajaloolise kontrollgrupiga, 13 infantiilse (38%) või lapseea algusega (62%) HPP-ga patsiendil vanuses 6-12 aastat (mediaanvanus 8,6 aastat). AF manustati randomiseeritud gruppides annuses 2 mg/kg (n=6) või 3 mg/kg (n=7) 3 korda nädalas esimese 6 kuu jooksul ja seejärel 3-6 mg/kg 3 korda nädalas, kuna ravimi efektiivsus vähenes. Ajaloolise kontrollrühma moodustasid ravimata HPP-ga patsiendid (n=16). Esmane tulemusnäitaja oli muutus randme ja põlve skeleti radiograafias (mõõdeti RGI-C skoorina). Teised tulemusnäitajad olid farmakodünaamika, kasv, tugevus, füüsilise funktsioon, valu ja puude hindamine ning ohutus.

Tulemused:

- Pärast 6-nädalast ravi AF-ga oli mediaan RGI-C skoor oluliselt paranenud (+1,0; p=0,001). Tulemused paranesid veelgi uuringu 6. kuuks ja püsisid kuni uuringu 5. aastani (+2,2; p=0,0005). Uuringu 7. aastal oli mediaan RGI-C skoor 2,8 (erinevus algväärtusest p=0,0005);
- RSS skoorid paranesid uuringu jooksul pidevalt. Uuringu 7. aastal oli mediaan RSS skoor 0 (algväärtus oli 3,0);
- valu ja puude raskusastet hinnati lapsevanemate poolt täidetavate CHAQ-küsimustike alusel. CHAQ valu ja puude mediaanväärtused olid uuringu alguses vastavalt 20,0 ja 1,0 ning uuringu 5. aastal enamusel patsientidest 0 (valu või puue puudub; p=0,1125 ja p=0,0002). See tulemus püsis uuringu 7. aastal.

ENB-009-10 oli randomiseeritud, avatud sildiga, kontrollgrupiga uuring teismelistel ja täiskasvanutel vanuses 13-65 aastat (n=19), patsientidel pidi olema niudeluu biopsiaga kinnitatud osteomalaatsia. Kaasati 19 patsienti, kellest 14 osales uuringus lõpuni ja 5 katkestas osalemise. 6 patsienti olid noorukid (13-18 aastat) ja 13 patsienti olid täiskasvanud (≥ 18 aastat). Patsientide mediaanvanus uuringu alguses oli 55,0 aastat (vahemik 13-66 aastat). 4 patsiendil oli infantiilne HPP, 14 patsiendil lapseea algusega HPP ja 1 patsiendil täiskasvanu algusega HPP. Esmaseks tulemusnäitajaks olid muutused plasma PLP ja PPI kontsentratsioonides uuringu 6. kuul (võrreldes algtasemega). Uuringu teisteks tulemusnäitajateks olid luude mineraliseerumine (biopsia niudeluuharja piirkonnast), luude tihedus (DXA), liikumisvõimekus (6MWT), motoorse võimekuse BOT-2 test, lihasjõud ja ohutus.

Tulemused:

- Erinevus PLP ja PPI kontsentratsioonide tasemetes oli statistiliselt oluline PLP puhul (p=0,0285), kuid mitte PPI puhul (p=0,0715). 6-kuulise ravi jooksul täheldati plasma PLP ja PPI kontsentratsioonide olulist langust algtasemest ja see püsis 5 aastat;
- 6-minutiline kõnnitust (6MWT) läbiti uuringu alguses ja 6. kuul. Vahemaa pikenemine võrreldes algtasemega oli statistiliselt oluliselt erinev uuringu 6. kuul ning 1., 2. ja 3. aastal (p<0,05);
- BOT-2 jõu alatesti mediaantulemus paranes võrreldes algtasemega uuringu 6. kuul 3 punkti võrra ühendatud AF rühmas ja 4 punkti võrra kontrollrühmas. Pärast 5- aastast ravi oli BOT-2 jõu alatesti tulemus tõusnud algtasemest 3,5 punkti võrra.

Ohutus: Kliinilistes uuringutes oli AF üldiselt hästi talutav. AF ohutust ja taluvust on imikutel ja lastel hinnatud kuni 7 aasta jooksul ning teismelistel ja täiskasvanutel kuni 5 aasta jooksul. Kõrvaltoimetest on esinenud pürektsiat, ülemiste hingamisteede infektsioone, pneumooniat, kraniosünostoosi, kõhukinnisust, keskkõrvapõletikku, oksendamist ja süstekoha reaktsioone. Osadel patsientidel tuvastati ravimi vastaste antikehade esinemine, kuid antikehade tiitrid püsisid madalad ja puudus ilmne mõju ravi efektiivsusele.

Meditsiiniline ekspert:

Kahjuks oli uuringuid kirjeldavates artiklites vähe käsitletud patsiente, kellel raviefekt oli minimaalne või patsiendid surid uuringu ajal sootuks. Seega, praktiseeriva arsti vaatest on käsitlemata, millisel hetkel on mõistlik ravi katkestada/lõpetada. Ehk tulevad sellekohased andmed siis kui ravikogemusi ja erinevate riikide ravijuhiseid lisandub. Enamike artiklite lõpus on kokkuvõte, et täiendavad uuringud ja/või ravijuhendid on vajalikud. Eriti oluline on kaardistada, millised on ravi alustamist välistavad kriteeriumid ja ravi katkestamise kriteeriumid lapseaalgusega HPP luuvormide korral, kuid sellekohast kindlate soovitusetega kirjandust pole veel publitseeritud. Samas on välja toodud, et kerged HPP ja odontoHPP korral on AF ravi väheefektiivne.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Müügiloahoidja esindaja on esitanud farmakoökonoomilise analüüsi hindamaks AF kuluefektiivsust Eesti oludes võrreldes parima toetava raviga HPP imikutel, lastel ja täiskasvanutel. Mudelisse sisenedes on patsiendi vanus 0 aastat ning ajahorisont on eluaegne (101 aastat). Mudeli kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga ning kõik kulud on esitatud lähtuvalt Tervisekassa perspektiivist. Mudel on kohandatud Eesti oludele. AF-ravi parandas oluliselt patsiendi elukvaliteeti, andes tulemuseks 11,43 QALY-t, võrdluses parima toetava ravi 1,48 QALY-ga, st AF-raviga võidetakse 9,95 QALY. AF raviga kaasnev lisakulu on 8,83 miljonit eurot, andes ICER/QALY tulemuseks 777 173 eurot müügiloa hoidja poolt esitatud analüüsi andmetel.

Tervisekassa korrigeeris mudeli sisendites ajahorisondi (78,2 aastat) väärtuse ning sai tulemuseks 9,92 võidetud QALY, lisakulu 8,77 miljonit eurot ning ICER/QALY 773 943 eurot. Mudeli tulemuste kõige suuremaks mõjutajaks on ravimikulud. Kulutõhususe analüüsi tulemus on ebasoodne ning ebakindel, tulenevalt vähestest kliinilistest andmetest ja adekvaatselt kontrollitud kliiniliste uuringute puudumisest.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja andmetel ei ole Eestis täna otseselt teada ühtegi HPP-patsienti. Sellel näidustusel (E83.3) on Eestis 2022. aastal soodusravimeid kasutanud 6 ja tervishoiuteenuseid 9 isikut, kuid tuleb arvesse võtta, et antud näidustus sisaldab endas ka mõningaid teisi fosforainevahetusega seotud haigusi. Taotleja on arvestanud ühe patsiendi ravikuludega esimesel aastal, kummalgi järgneval kahel aastal võiks lisanduda üks patsient.

Ühe lapsespatsiendi (kuni 13 kg) aastane ravi AF-ga maksab ... eurot, lisaks manustamiskulud 3130,92 eurot (õe teenus). Ühe täiskasvanud patsiendi (70 kg) aastane ravi AF-ga maksab ... eurot, lisaks manustamiskulud 6261,84 eurot (õe teenus). Manustamiskulusid ei teki juhul, kui patsient või tema lähedane õpetatakse ravimit iseseisvalt manustama. Võib eeldada, et ravivajadus on eluaegne.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Haigusele puudub põhjuslik ravi ja imikute suremus ühe aasta jooksul pärast sündi on suur, seega esineb vajadus efektiivse ravimi järele sellel sihtgrupil. Patsientide tänane ravi on sümptomaatiline ja elufunktsioone toetav. Läbiviidud uuringud on väikesemahulised, kuid harvaesinevate ensüümhaiguste puhul on see üsna tavapärane. Komisjon nentis, et ravimist saadav kasu, mis mõjutab patsientide igapäevast toimetulekut, on küsitav. Uuringute andmetel tugev motoorne defitsiit veidi paranes, aasta möödudes hingamisabi need lapsed ei vajanud enam, kuid normikohast motoorset võimekust ka enamasti ei saavutanud. Tähelepanuta on jäetud asjaolu, kuidas on ravi korral lood hambumusega. Lisaks, kui imikueas on motoorne tugev defitsiit ja hingamisraskused, esineb lastel kaasuvana vaimne puue ja arengupeetus. Uuringutes leitud kliinilisi tulemusnäitajaid on keeruline reaalse elu konteksti üle kanda, näiteks muutused skeletiilmingutes – kuidas neid tõlgendada, kas patsiendid on võimelised liikuma ja istuma? Lisaks puuduvad andmed, millisel arengutasemel on lapsed võrreldes eakaaslastega näiteks kas nad saavutavad 7. aastaks

kooliküpsuse. Et paremini mõista ravimist saadavat kasu, on komisjoni hinnangul vaja taotlejal kirjeldada lisaks nendele küsimustele paremini patsientide arengu kõverat võrreldes eakaaslatega ja näidata, kuidas ning kas nad saavad hakkama igapäevaelus või millist abi vajavad..

Komisjon tõdes, et uuringutes oli vähe käsitletud patsiente, kellel raviefekt oli minimaalne või patsiendid surid uuringu ajal ning ei ole aru saada, kui mitme patsiendi pealt on leitud, et raviga esineb vähem surmajuhte. Teisisõnu, on selgusetu, millised peaksid olema ravi alustamise kriteeriumid ja mis hetkel on mõistlik ravi lõpetada. Kanada ning Inglismaa on leidnud samuti, et hinnanud kliinilise kasu suurus on ebakindel ning kehtestanud spetsiifilised ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Näiteks alustatakse Kanadas ravi ainuüksi lastel, kelle ravi eesmärgid on individuaalselt paika pandud ning ravi lõpetatakse, kui neid eesmärke ei ole saavutatud 24.nädalaks. Komisjon soovib saada taotlejalt infot, milliseid kriteeriume on teistes riikides rakendatud ning koostöös arstidega leida Eesti konteksti sobivad tingimused ravi alustamiseks ja lõpetamiseks.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Leiti, et kulutõhusus on äärmiselt ebasoodne - 773 943€/QALY kohta. Võidetud kvaliteetsete eluaastate arv 9,92 on sealjuures märkimisväärne. Arutati, kas antud ravimi puhul saab lähtuda 300 000 euro piirist ühe patsiendi aastase ravimaksumuse kohta ning tõdeti, et taotletav ravim neid kriteeriumeid täidab. Tegemist on harvaesineva geneetilise haigusega, millel alternatiivne ravi puudub. Ühe lapspatsiendi aastane ravi maksab koos manustamiskuludega ligikaudu ... eurot, mis on aktsepteeritav, kuid tulenevalt sellest, et ravimit manustatakse kehakaalu järgi tõuseb täiskasvanud patsiendi aastase ravi maksumus koos manustamiskuludega ligikaudu ... euron. Kokkuvõttes leiti, et taotletav ravim on sarnane teiste varasemalt komisjoni poolt arutletud harvaesinevate ensüümhaiguste ravimitega, mille puhul rakendati 300 000 maksimaalset aastase ravi maksumust ning ka siin ei tohiks patsiendi aastane ravikulu ületada 300 000 eurot sõltumata patsiendi kehakaalust.

Tulenevalt kliinilise kasu ebakindlustele vajab komisjon ravimist saadava kasu paremaks mõistmiseks ja otsuse tegemiseks taotlejalt sellekohast informatsiooni juurde.

Komisjoni otsus (ühehäälnelne):

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuniks müügiloa hoidja esindaja on esitanud täiendavad andmed kliinilise kasu ulatuse kohta.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija