

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

22.08.2019 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.15

Juhatas: Ott Laius (Raviamet, telefonikonverents)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, telefonikonverents)
Kutsutud: Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts; liitus aruteluga 4. päevakorrapunkti ajal)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. 5q spinaalse lihastroofia ravikuur nusinerseeniga (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside KTH-le, Spinraza ravi kriteeriumid Rootsis, skaalad, 10.09.2018 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokoll);
2. Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja esitletud presentatsioon);
3. Pemfiguse ravi rituksimabiga (Lisa 3. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside KTH-le);
5. Bioloogilise ravi rakendustingimuste muutmine reumatoloogias (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga (Lisa 6. Taotlus, kulutõhususe hinnang, müügiloa hoidja tagasiside KTH-le);
7. Mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravi tofatsitiniibiga (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang ja selle lisa, kulutõhususe hinnang, ohutusalane teabekiri).

1. NUSINERSEEN

Taotlus: Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb uue teenuse „5q spinaalse lihastroofia ravikuur nusinerseeniga“ lisamist loetellu spinaalse lihastroofia (spinal muscular atrophy, SMA) raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

SMA on harvaesinev geneetiline (autosoom-retsessiivne) neuromuskulaarne haigus, mida põhjustab motoneuroni ellujäämiseks vajaliku (survival of motor neuron, SMN) valgu puudulikkus või taseme langus, mis viib seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioonini, põhjustades jäsemete ja kehatüve

vöötlihaste atroofiat, motoorse funktsiooni kadumist ja hingamispuudulikkust. Haigusel on mitmeid erinevaid avaldumisvorme ja alatüpe, klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel, sümptomite raskus ja saavutatud motoorne funktsioon.

Tüüp 0: avaldumine looteeas; ravita ei ela laps kauem kui esimesed elukuud pärast sündi (Mercuri *et al.*, 2012); elulemus < 6 kuu (Darras, 2015);

Tüüp I (Werdnig-Hoffmann haigus): äge lapsea SMA; kõige sagedasem ja raskem vorm (pärast tüüp 0); patsiendid ei hakka kunagi istuma; elulemus < 2 aasta;

Tüüp II: krooniline lapsea SMA; keskmine raskusaste; patsiendid suudavad iseseisvalt istuda, kuid mitte kunagi püsti seista või kõndida;

Tüüp III (või Kugelberg-Welander haigus): krooniline juveniilne SMA; patsiendid on võimelised püsti seisma ja kõndima, kuid kukuvad sageli ja on raskusi trepist üles minemisega;

Tüüp IV: täiskasvanueas avalduv SMA; krooniline vorm (kerge), tavapärane funktsioneerimine.

MLH poolt saadatud täpsustavate andmete kohaselt on Eestis – 16 SMA diagnoosiga patsienti, kes on hetkel vanuses alla 18 eluaasta. Tüüp I – 1 patsient; tüüp II – 7 patsienti ja tüüp III – 8 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Senine parim toetav ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine ravi: respiratoorne tugi, toitumisabi, ortopeedilised abivahendid, füsioteraapia jms.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Uuring **ENDEAR** oli III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring, mis viidi läbi 121 sümptomaatilisel imikul vanuses ≤ 7 kuud, kellel oli diagnoositud SMA (sümptomid tekkisid enne 6-kuuseks saamist). Esmase tulemusnäitajana hinnati aega surmani või püsiva ventileerimise alustamiseni (≥ 16 tunni pidevat ventileerimist ööpäevas > 21 päeva ägeda pöörduva nähu või trahheostoomia puudumisel) ja motoorsete arengutähiste saavutamist (pea liigutamine, keha pööramine, istumine, roomamine, seismine või kõndimine).

Tulemused: lõppanalüüsis saavutas Spinraza rühmas ravivastusena määratletud motoorse arengutähise statistiliselt oluliselt suurem protsent patsiente (51%) kui imiteerivas kontrollrühmas (0%) ($p < 0,0001$). Efektiivsuse andmekogumis vajas püsivat ventileerimist Spinraza rühmas 18 patsienti (25%) ja imiteerivas kontrollrühmas 12 patsienti (32%). Neist patsientidest 6 (33%) Spinraza rühmas ja 0 (0%) imiteerivas kontrollrühmas saavutasid uuringuplaanis määratletud motoorse ravivastuse arengutähise kriteeriumid. CHOP INTEND skoor (Children's Hospital of Philadelphia Infant Test for Neuromuscular Disease) paranes vähemalt 4 punkti võrra 71% Spinraza rühma patsientidel ja 3% platseeborühma patsientidel. Suremus Spinraza grupis võrreldes kontrollgrupiga oli statistiliselt oluliselt väiksem (16% vs 39%), vastav riskisuhe (95% usaldusvahemikuga) 0,37 (0,18...0,77) $p = 0,0041$.

Uuring **CHERISH** oli III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuring. Uuringus oli 126 patsienti, kellel tekkis SMA hiljem (sümptomid tekkisid pärast 6 kuu vanuseks saamist). Mediaanne vanus skriinimisel oli 3 aastat ja mediaanne vanus SMA kliiniliste tunnuste ja sümptomite tekkimisel oli 11 kuud. Uuring kestis keskmiselt 16 kuud.

Tulemused: Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala (HFMSE) järgi vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal Spinraza rühmas oli 57%, imiteeriva kontrollgrupi rühmas 26%. Kolme punktilist paranemist loeti kliiniliselt oluliseks tulemuseks. Nusinerseeni rühmas olid keskmine muutus vastavalt erinevus 4,0 punkti (95% usaldusvahemik: 2,9; 5,1) ning imiteerivas kontrollgrupis -1,9 (95% usaldusvahemik -3,8; 0,0) $p = 0,0000002$. Mida varem oli ravi alustatud pärast

sümptomite tekkimist, seda kiiremini ja ulatuslikumalt paranesid motoorsed funktsioonid ravi hiljem alustanutega võrreldes, kuid kokkuvõttes said ravist kasu kõik Spinrazat kasutanud lapsed.

Väga sagedase ($\geq 1/10$) kõrvaltoimena on kirjeldatud pea- ja seljavalusid, mis on tõenäoliselt tingitud lumbaal-punktsioonist (LP), samuti oksendamist (sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$)), mida võib ka LP-ga seostada ja esineb kõige sagedamini esimese viie päeva jooksul. Raskeid kõrvaltoimeid ja tüsistusi pole registreeritud. Kirjeldatud on hüübimishäireid ja trombotsütopeeniat, kus 6/56-st (11%), keda raviti SPINRAZA kujunes trombotsütopeenia. Neerukahjustust SPINRAZA ravi korral on kirjeldatud uriini valgusisalduse tõusuna 17/51 (33%) vs 5/25 (20%) kontrollidel (ravi kestus 7 kuud), hilise algusega SMA (ravikestvus 34 kuud), leiti valgutõusu uriinis 36/52 (69%), samuti kõhukinnisust ja respiratoorseid infektsioone.

Uuring **NURTURE** on avatud uuring **presümptomaatilistel** imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA, tõenäoliselt I-II tüüp ja kes kaasati 6-kuusena või nooremas vanuses. Mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 22 päeva. Kõik patsiendid said nusinerseeni. Vaheanalüüsi ajal hinnatud esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg surmani või respiratoorse sekkumiseni (määratletud pideva invasiivse või mitteinvasiivse ventileerimisena ≥ 6 tunni ööpäevas ≥ 7 järjestikuse päeva jooksul või trahheostoomia). Uuringu lõpptähtaeg on 2023.

Tulemused: kavandatud vaheanalüüsi ajaks (365 päeva) ei olnud ükski patsient jõudnud esmase tulemusnäitajani, milleks oli surm või respiratoorse sekkumise vajadus. Vaheanalüüsis 16 patsienti (89%) saavutasid CHOP INTEND üldskoori ≥ 4 -punktilise paranemine ja 7-l neist saavutati CHOP INTEND maksimaalne üldskoor 64. Ühel uuringus osalejatel tekkis CHOP INTEND üldskoori ≥ 4 -punktiline vähenemine.

Vaheanalüüsis, mis viidi läbi, kui patsientide uuringuaja mediaan oli 27,1 kuud ja patsientide mediaanvanus viimase visiidi ajal oli 26,0 kuud olid kõik 25 patsienti elus ilma püsiva ventilatsioonita (sama 34. kuul). Esmast tulemusnäitajat ei saanud hinnata, sest sündmusi oli liiga vähe, kuid 4 patsienti vajasisid respiratoorset sekkumist (alustati ägeda pöörduva haiguse ajal ventilatsioonitoetust). Vaheanalüüsil olid kõik saavutanud WHO toetuseta istumise motoorsustähise, 22 (88%) patsienti olid võimelised abiga käima. Keskmise CHOP INTENDi näitaja viimasel hindamisel oli 61,0 (46..64) patsientidel, kellel oli 2 SMN2 koopiat, ja 62,6 (58..64) patsientidel, kellel oli 3 SMN2 koopiat. Kõigil patsientidel oli viimase hindamise ajal võime imeda ja neelata, 22 (88%) imikul saavutati HINE-i 1. jao järgi maksimaalne näitaja.

Avatud uuringud **CS2 ja CS1**: analüüs hõlmas 28 patsienti, kes said esimese annuse uuringus CS2 ja jätkasid jätkufaasis uuringus CS12. Uuringutesse kaasati patsiente, kes olid esimese raviannuse saamise ajal 2 kuni 15 aastat vanad. 28 patsiendist 3 olid viimase uuringuviisi ajal vähemalt 18-aastased. 1 patsiendil 28-st oli kaks SMN2-geeni koopiat, 21-l oli 3 koopiat ja 6-l oli 4 koopiat. Patsiente hinnati 3-aastase raviperioodi jooksul.

Tulemused: II tüüpi SMA vormi korral täheldati patsientide püsivat paranemist, keskmine paranemine ravi-eelse HFSME-skooriga võrreldes oli 12,3 (standardhälve 5,46, n = 6), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 35,3 (standardhälve 12,58), platoo tekkimist ei täheldatud. III tüüpi SMA-ga patsientidel paranes ravieelne HFSME skoor 1,6 võrra (standardhälve 3,91, n = 7), keskmine üldskoor pärast 1050 päeva kestnud ravi oli 53,0 (standardhälve 9,22).

SHINE (CS11) müügiloajärgne efektiivsusuuring nusinerseeni pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks SMA sümptomaatilistel patsientidel. Uuring hõlmab patsiente (274), kes alustasid uuringutes **ENDEAR** (SMA I, 3. faas – kaasati SHINE uuringusse 65 patsienti 80st nusinerseeni grupist, neist 13 suri ja 24/41st platseebogrupid, 16 suri), **CHERISH** (SMA II-III, 3. faas, 125/126 pt – 84 nusinerseen, 42 platseebo), **CS3A** (SMA I, 2. faasi avatud uuring, 20/20), **CS12** (SMA II-III, avatud

uuring, 28 pt), **EMBRACE** (SMA I-III, 2. faas, 21 pt nusinerseen, platseebo, 1 suri). Kõik patsiendid said uuringus nusinerseeni.

Vahearuande tulemused (uuringu lõpptähtaeg on 2024):

ENDEAR Motoorse funktsiooni paranemist täheldati uuringu ENDEAR patsientidel, kes jätkasid nusinerseeniga, samuti patsientide puhul, kes alustasid ravimiga SHINE uuringus, suurimat kasu täheldati varem ravi alustanud patsientidel. ENDEAR uuringus nusinerseeni saanud 65 patsiendist oli vaheanalüüsiks 61 (94%) elus ja varem platseebot saanud 24 patsiendist 22 (92%) elus.

45/65 ravi saanud patsiendist, kes ei vastanud ENDEAR uuringus püsiva ventilatsiooni määratlusele, oli vaheanalüüsi ajal püsiva ventilatsioonita 38 patsienti (84%) ja 12/24 ravinaiivsest patsiendist oli püsiva ventilatsioonita 7 patsienti (58%).

Uuringus täheldati algtasemest kuni uuringupäevani 304 täiendavat keskmise üldmotoorsuse tähise (HINE-2. jagu) (2,1; SD 4,36; n = 22) ja CHOP INTENDi (4,68; SD 3,993, n = 22) näitajate paranemist ENDEAR uuringus ravikogenutel ning ravinaiivsetel (HINE-2. jagu) (1,2; SD 1,8; n = 12) ja CHOP INTENDi (3,58; SD 7,051, n = 12) näitajate paranemist.

CHERISH: enamikul Spinrazaga ravitud patsientidest tekkis motoorse funktsiooni stabiliseerumine või paranemine, suurimat paranemist täheldati varem ravi alustanud patsientidel. Patsientidest, kes alustasid ravimiga uuringus CHERISH (n = 39/84), täheldati uuringus SHINE uuringu algusest kuni uuringupäevani 265 stabiliseerumist või täiendavaid keskmiste näitajate HFMSE (0,2; SD 3,06) ja RULM (0,7; SD 2,69) paranemist, ravinaiivsetel (n = 20/42) täheldati stabiliseerumist või keskmiste näitajate HFMSE (1,4; SD 4,02) ja RULM (2,1; SD 2,56) paranemist.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja esindaja ei ole haigekassale esitanud kulutõhususe analüüsi, mistõttu täpne kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata.

Tõenäoliselt on I tüüpi patsientidel ICERQALY= ... - ... eurot ning hilise algusega patsientidel ICERQALY = ...- ... eurot (hinnang tugineb teiste riikide analüüsidele).

Arvestades müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakumist I-III tüübiga patsientidele, maksaks üks annustamine ... eurot. Esimesel täisaastal (6 annustamist, millest ...) maksaks ühe patsiendi ravi seega ravikindlustusele ... eurot ning järgnevatel aastatel (3 annustamist) samuti ... eurot aastas. Tegu on eluaegse raviga.

Potentsiaalne lisakulu:

15 patsiendi ravi maksab aastas ravikindlustusele ... eurot.

- MLH on teinud ettepaneku

I tüüpi SMA patsiendid

Ravi alustamise kriteeriumid:

- Ravi alustamisega võib esineda risk patsiendi kannatuste pikendamise osas, seetõttu on vajalik iga patsiendi osas eraldi kaaluda ravi vajalikkust ja otsus ravi alustamiseks peaks olema arutatud patsiendi hooldajate ning raviarsti vahel ning dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
- Patsiendil ei tohi esineda SMA sümptomeid alla 1 nädala vanuselt ja sümptomeid ei ole tuvastatud 38ndal rasedusnädalal;
- Patsiendil peab olema vähemalt 2 SMN2 geenikoopiat;

- Patsiendil peab olema hingamisfunktsioon $SAO_2 > 95\%$ ilma abistava hingamise vajaduseta (samuti CPAP) või ilma vajaduseta lisa hapnikule.

Ravi lõpetamise kriteeriumid:

- Patsiendi toitumisseisund ja hingamisfunktsioon on halvenenud peale 9 kuud ravi (enne 7 doosi manustamist). Hingamisfunktsiooni hinnatakse vastavalt PAO_2 and $PACO_2$ kriteeriumitele mõõdetuna ajas ilma lisa hapnikuta;
- Kui patsiendi hingamisfunktsioon on halvenenud sellisele tasemele, et patsient vajab pidevat abistavat hingamist st. rohkem kui 16h päevas, 21 järjestikusel päeval, mis ei ole põhjustatud infektsioonist.

Kui patsiendi haigus progresseerub hoolimata ravist, tuleb ravi jätkamise kohta teha uus otsus samadel alustel, kui ravi alustamine ja hinnata iga 12 kuu järel.

II tüüpi SMA patsiendid

Ravi alustamise kriteeriumid:

- Patsiendil peab olema hingamisfunktsioon $SAO_2 > 96\%$, ilma pideva abistava hingamise vajaduseta või pideva lisa hapniku vajaduseta;
 - Patsiendil peab olema vähemalt 2 SMN2 geenikoopiat;
 - Patsient peab olema vanuses alla 18 eluaasta.

Kriteeriumid ravi hindamiseks, jätkamiseks või lõpetamiseks:

- Ravitulemuste esimene hindamine peab toimuma enne 7 doosi manustamist ja pärast seda iga 12 kuu järel;
- Ravi jätkamiseks, ei tohi patsiendi seisund halveneda järgnevates parameetrites:

1. Motoorsed funktsioonid, mõõdetuna HFMSE skaalal

2. Hingamisfunktsioon, PAO_2 and $PACO_2$ mõõdetuna ajas ilma lisa hapnikuta.

III tüüpi SMA patsiendid

III tüüpi patsientide osas ei ole piisavalt kontrollitud andmeid. Tuginedes Spinraza toimemehhanismile, on põhjust arvata, et ravitoime võib olla suurem, mida suurem on patsiendil SMN2 geenikoopiate arv ja ravitulemus on parem, mida varem alustatakse ravi peale haiguse avaldumist. II ja III tüüpi SMA patsientide haigusseisund ja sümptomid võivad olla sarnased ja kattuda, millest tulenevalt Rootsi ravimikomisjon soovib kaaluda III tüüpi SMA patsientide sobivust ravile samadel alustel, kui II tüüpi SMA korral.

Diskussioon

Komisjon meenutas varasematel koosolekutel arutatut. Eelmisel korral nentis komisjon, et puuduvad andmed taotletava ravimi pikemaajalise efektiivsuse osas. Lühiajalistes uuringutes on tulemused olnud mõõdukad, aga nähtavad. Varasemalt ei ole komisjon pidanud ka ravimi hinda põhjendatuks ega Eestile jõukohaseks. Kokkuvõttes ei soovitunud eelmisel korral komisjon haigekassal taotlust rahuldada.

Taotluse täiendusena on esitatud SHINE uuringu näol pisut pikemaajalised uuringutulemused ja ühtlasi on MLH ravimi hinda mõnevõrra langetanud.

Kui vaadata SHINE uuringus patsiente, kes olid varem osalenud ENDEAR uuringus, siis varem nusinerseeni saanud 65 patsiendist oli SHINE uuringu vaheanalüüsi ajaks elus 61 patsienti. 4 patsienti surid vaatamata pikemaajalisele ravile nusinerseeniga, mis näitab seda, et ravim 100% patsientidest paranemist ei taga. Samas 22 patsienti (92%), kes ENDEAR uuringus olid kontrollrühmas ning on SHINE uuringus saanud nusinerseeni, on vaheanalüüsi ajaks elus. See viitab ravimi elulemust parandavale toimele. Komisjoni hinnangul on keeruline hinnata, millises konditsioonis ellu jäänud patsiendid on. Algsesse uuringusse kaasati patsiendid, kes ei olnud püsiventilatsioonil. SHINE uuringu lõpuks on 16% patsientidest ikkagi läinud püsiventilatsioonile, mis on siiski parem tulemus kui platseeborühmas.

MLH on esitanud SHINE uuringu vaheanalüüsi tulemusi kajastava posterettekande. Sellelt nähtub, et algselt ENDEAR uuringus osalenud SMA tüüp I patsiendid, kes said mõlemas uuringus nusinerseeni, CHOP-INTEND skaala (64. punktiline skaala, mis mõõdab lapse arengut nagu roomamine, käputamine, istumine, keeramine, kõndimine jne) tulemused on 1058. päeval mõõdetuna muutunud keskmiselt 20 punkti võrra paremaks. Sama tulemus on püsinud mõõdetuna 578, 818 ja 1058 päeval. See viitab, et ravimi efekt ajas ei lange, aga motoorsete võimete paranemisel on siiski lagi ees ja eakohase arengu saavutamine küsitav. Patsientidel, kes ENDEAR uuringus said platseebot, langes CHOP-INTEND tulemus 394. päevaks. See näitab, et haiguse loomulik kulg on selline, et motoorne võimekus ajas langeb. Tulemused näitavad ka seda, et patsientidest, kes said nusinerseeni nii ENDEAR uuringus kui ka SHINE uuringus ning kellel ravi alustati enne 5,42 elukuud, suutsid 240. ravipäeval istuda vähemalt kümme sekundit ilma abita 60% ning abistatult kõndida 10%. Patsiendid, kes said ENDEAR uuringus plaseeboot ning alustasid ravi nusinerseeniga SHINE uuringus, kõrvalise abita istuda ja abistatult kõndida ei suutnud. Komisjon tõdes, et poster ei kajasta kõiki uuringu tulemusi ning tavapäraselt antakse ülevaade pigem positiivsematest tulemustest. Samuti seda, et efektiivsuse andmed nusinerseeni kohta ei ole siiski kuigi pikaajalised, sest maksimaalselt on nusinerseeni saanud mõned patsiendid kolm aastat. Komisjon tõdes, et SHINE uuringu tulemuste kliinilisel tõlgendamisel oleks abi erialaspetsialistide tagasisidest.

Komisjon arutles Rootsis kehtivate ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumide üle, mida on MLH soovunud ka Eestis rakendada. Tingimustest võib välja lugeda, et arstidel soovitatakse ravi alustamisel korralikult läbi mõelda, kas ravi alustamine on põhjendatud. Komisjoni liikmed tõdesid, et otsus tuleks teha iga patsiendi kohta individuaalselt kõiki asjaolusid silmas pidades, sest ebaetiline on pikendada lapse ja tema perekonna kannatusi. Praegu ei ole veel hästi teada, millised patsiendid saavad ravist enim kasu ja kui pikaajaline see tulemus on. Komisjon leidis, et ravi alustamise ja jätkamise peaks otsustama konsiilium, et raske otsus ei jääks ühe arsti teha.

Arutleti erinevate SMA tüüpide üle ning kaaluti, kas on võimalik rahastamist piirata ainult teatud tüübi või tüüpidega. Efekt on olemas nii I kui ka II ja III tüübi puhul. Samas on II ja III tüüp sellised, mille loomulik kulg ei ole nii drastiline ning need patsiendid elavad ka ilma ravita suure tõenäosusega pikalt. Erinevad riigid hüvitavad nusinerseeni erinevatel patsiendirühmadel. Enamus riigid hüvitavad I ja II tüübiga haigetele ning mõned ka III tüübi korral. Mõned riigid on veel ka III tüübi lahku lõõnud- IIIA ja IIIB tüübiks. III tüübi korral on patsiendid kõige paremas seisus ja saavad oma igapäevaste tegevustega hakkama. Eksperdid on öelnud, et hilise algusega II tüüpi vormi korral saab ravimiga kõige efektiivsema toime. Kui jätta välja III tüübiga patsiendid, siis väheneb patsientide arv 8 võrra. Samas nentis komisjon, et II ja III tüübi eristamine on arstide sõnul keeruline ja subjektiivne.

Ka ravi jätkamise vajadust hinnatakse erinevatel aegadel, mõned riigid teevad seda iga nelja kuu järel. Ravi jätkamise tingimused peaksid olema seatud nii, et teatud aja järel hinnatakse samade kriteeriumide alusel nagu ravi alustamisel, kas ravi jätkamine on õigustatud. Rootsi piirangute kohaselt võiks ravi jätkuda, kui haigus püsib stabiilsena. Samas on uuringus CHERISH hinnatud motoorsete võimete

paranemist Hammersmithi skaala järgi ning peetud kliiniliselt oluliseks 3 punktilist paranemist. See võiks komisjoni hinnangul olla ka Eestis ravi jätkamise tingimuseks. Kuna nusinerseen ei paranda skaaladel mõõdetuna tulemusi pidevalt, siis peaks alguses ravim tulemusi parandama ning edasistel mõõtmistel neid tulemusi säilitama.

Arutleti kõnealuse haigusega lastega perekondade nõustamise teemal, mis peaks väga põhjalik olema. Väga kallite ravimite ja raskete otsuste puhul tasuks mõelda, kas haigekassal on võimalik rahastada patsiendi ja tema perekonna nõustamist, et nad saaksid koos konsiiliumiga otsustada, kas soovitakse pikendada pikka ja keerulist perioodi pere elus.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Haigekassa esindaja selgitas, et ... eurot lisakulu tekib eeldusel, et MLH pakub kirjeldatud riskijagamist, kuid tegelikult MLH seda pakkumist veel lõplikult kinnitanud ei ole. Seega võib lisakulu ka suurened. Väga harva esinevate haiguste puhul on varem kasutatud lävendit, et ravi maksumus ei tohiks ületada 300 000 eurot. Antud juhul vajaksid ravi ca 15 patsienti ning tekib küsimus, kas tegemist on enam nii harva esineva haigusega. Komisjoni hinnangul on ravimi hind ebamõistlikult kõrge ning ei ole kooskõlas ravimist saadava kasuga. Seega tuleks MLH läbirääkimistel kokku leppida soodsamas hinnas.

Komisjoni liikmed ei olnud ravi hüvitamise osas üksmeelel ning korraldati hääletus.

Hääled jagunesid järgnevalt: 3 komisjoni liiget hääletasid negatiivselt ehk ei soovita ravimi hüvitamist ning 5 komisjoni liiget soovitasid täpsustada spetsialistidega väljakirjutamise tingimusi (sihtrühma piiramine I ja II tüübiga, ravi jätkamise ja lõpetamise kriteeriumid), pidada müügiloa hoidjaga läbirääkimisi soodsama hinna saavutamiseks. Ühtlasi sooviks komisjon saada ekspertide tõlgendust uuringu SHINE vahearuande tulemustele.

Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)

Komisjon soovitas jätkata haigekassal ravimi müügiloa hoidjaga läbirääkimisi soodsama hinna tagamiseks ning täpsustada erialaseltisiga ravi alustamise ning lõpetamise kriteeriumid ning ravi piiramise võimalikkuse tüübiga I ja II ning seejärel arutada taotlust komisjonis uuesti.

2. ALFA1-ANTITRÜPSIIN

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue teenuse „Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

α 1-antitrüpsiini (ka alfa-1 proteinaasi inhibiitor, edaspidi ka AAT) puudulikkus (RHK-10 järgi E88.0) on haruldane pärilik haigus, mida iseloomustab madal AAT kontsentratsioon või aktiivsus seerumis. AAT üks põhifunktsioon on kopsukoe kaitsmine proteolüütiliste kahjustuste eest ja kõige sagedamini avaldub AAT puudulikkus kopsuemfüseemina. Ilma AAT asendusravita jääb patsientide oodatav eluiga vahemikku 54-59 aastat.

Eesti kopsuarstidelt saadud informatsiooni alusel võib eeldada ca 30 diagnoositud AAT defitsiidiga ja sellest põhjustatud emfüseemiga patsiendi olemasolu Eestis. Hinnanguliselt jõuab esimesel aastal ravile mitte rohkem kui 15 patsienti. Järgnevatel aastatel lisandub hinnanguliselt AAT asendusravi saajate hulka kuni 5 uut patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

parim toetav ravi (sümptomaatiline ravi bronhodilataatorite ja glükokortikosteroididega). Taotleja selgituse järgi vajavad patsiendid haiguse hilisemates staadiumites tavaliselt hapnikravi, lõppstaadiumis kopsusiirdamist ja/või kopsu mahtu vähendavaid menetlusi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Respreeza ohutust ja efektiivsust on hinnatud randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus RAPID, millele järgnes kaheaastane avatud jätku-uuring (RAPID-OLE).

Uuringusse **RAPID** kaasati 180 AAT puudulikkusega (seerumi kontsentratsioon < 11 µM) mitte suitsetavat patsienti, kelle forsseeritud väljahingatava õhu maht esimese sekundi jooksul (FEV1) oli 35-70% eeldatavast. Patsientidele manustati kord nädalas intravenoosselt kas α1-antitrüpsiini (Zemaira või Respreeza) annuses 60 mg/kg (93 patsienti) või platseebot (87 patsienti) 24 kuu jooksul. Esmased tulemusnäitajad olid kopsukoe tihedus määratuna kompuutertomograafi abil kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) ja funktsionaalse reservkapatsiteedi (FRC) juures kombineerituna ja mõlema juures eraldi ravi alguses ning 3, 12, 21 ja 24 kuu möödudes ravi alustamisest.

Tulemused: Kopsukoe tiheduse aastane vähenemine TLC juures oli Respreeza kasutamisel aeglasem (-1,45 g/L/a) kui platseeboga (-2,19 g/L/a), absoluutrinevus 0,74 g/L/a (p-väärtus 0,03). Kopsukoe tiheduse aastase vähenemise erinevus FRC juures (Respreeza -1,54 g/L/a; platseebo -2,02 g/L/a; erinevus 0,48 g/L/a; p-väärtus 0,18) ning FRC ja TLC juures kombineeritult (Respreeza -1,5 g/L/a; platseebo -2,12 g/L/a; erinevus 0,62 g/L/a; p-väärtus 0,06) ei olnud statistiliselt oluline. Teisestest tulemusnäitajatest oli statistiliselt oluline erinevus ravigruppide seerumi AAT kontsentratsiooni taseme vahel, kuid mitte tavapäraselt kopsuravimite puhul mõõdetavates tulemusnäitajates (FEV1, ägenemiste arv, kestus ja raskusaste, tervisega seotud elukvaliteet, suremus jt). Uuringul puudus piisav statistiline võimsus nende näitajate erinevuse tuvastamiseks.

Uuringusse **RAPID-OLE** kaasati RAPID uuringust 140 patsienti (76 eelnevalt asendusravi saanud patsienti, 64 eelnevalt platseebot saanud patsienti), kes said järgneva 24 kuu jooksul intravenoosset ravi α1-antitrüpsiiniga annuses 60 mg/kg nädalas.

Tulemused: 24. kuni 48. ravinädalani langes kopsutiheduse vähenemise kiirus varasemalt platseebot saanud patsientide rühmas väärtuselt -2,26 g/L/a väärtuseni -1,26 g/L/a, kuid püsis sarnane varajase ravi alustamisega grupis, langedes väärtuselt -1,51 g/L/a väärtuseni -1,63 g/L/a. Seega on ravi α1-antitrüpsiiniga kopsukoe tiheduse vähenemise aeglustamisel efektiivne püsivalt nelja aasta jooksul ning ravi aeglustab kopsukoe tiheduse vähenemist sõltumata ravi alustamise hetkest, kuid ravivabal perioodil kaotatud kopsukude ei ole võimalik taastada. Eelnevale tuginedes on asendusravil haigust modifitseeriv efekt, mõjutades haiguse progresseerumise kulgu. Varajane ravi on kasulik funktsionaalse kopsukoe säilitamise seisukohast, eriti kiire kopsukoe tiheduse vähenemisega patsientidel.

Metaanalüüsi järgi aeglustab AAT asendusravi võrreldes platseeboga emfüseemi progressiooni, hinnatuna kompuutertomograafia mõõdetud kopsutiheduse muutuse järgi (p-väärtus 0,002).

RAPID uuringu *post-hoc* analüüs, mis tugineb seitsme patsiendi andmetele, viitab, et AAT asendusravil võib olla mõju elulemusele: simuleeritud tulemuste järgi on asendusravi saanud patsientidel aeg terminaalse kopsutiheduseni (20 g/L) 16,9 aastat, ilma ravita 11,3 aastat, mis viitab asendusraviga saavutatavale elulemuskasule/transplantatsiooni edasilükkamisele ca 5,6 aastat.

Kõrvaltoimete profiil on hästi talutav; enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Sagedasteks kõrvaltoimeteks olid düspnoe, iiveldus, pearinglus, peavalu.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esindaja esitas haigekassale lihtsustatud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab Respreeza lisakulu võidetud olulise sündmuseta (surma või transplantatsioonita) eluaasta kohta võrreldes standardse KOK-i raviga. Mudelil on vastavalt FEV1 väärtusele kuus tervisestaadiumit: kerge, mõõdukas, raske ja väga raske haigus, transplantatsioon ning surm. Patsient jõuab transplantatsiooni staadiumisse, kui FEV1 <20% ja surma staadiumisse, kui FEV1<15%. Analüüsis on arvestatud sümptomaatilise ravi ja seisundi jälgimiseks vajalike tervishoiuteenuste (arsti ja õe visiit, spirograafia, kompuutertomograafia) kuludega.

Mudeli järgi on ravimi lisakulu tõhususe määr võidetud olulise sündmuseta aasta kohta olenevalt FEV1 väärtusest ravi alustamisel vahemikus 169 942 (FEV1 50%) kuni 218 918 (FEV1 30%) eurot/olulise sündmuseta eluaasta kohta. EHK poolt modifitseeritud analüüsi järgi on võidetud QALY-de arv sõltuvalt FEV1 väärtusest ravi alustamisel 0,61-3,52 ja kulutõhususe näitaja kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta jääb vahemikku 280 098-358 882 eurot/QALY.

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on analüüsi viinud sisse mitmed muudatused ning leidnud, et ravimi lisakulu tõhususe määr kvaliteetselt elatud eluaasta kohta olenevalt FEV1 väärtusest ja vanusest ravi alustamisel on vahemikus 96 501 EUR/QALY (FEV1 65%, vanus 35 a, diskonteerimata) kuni 196 229 EUR/QALY (FEV1 30%, vanus 60 a, diskonteeritud).

Potentsiaalne lisakulu:

Aasta	Patsientide arv		Ravimi manustamise kordade arv	Kulu (€)
	Uued	Ravi jätkajad		
1	15	0	480	...
2	10	10	840	...
3	10	16	1152	...
4	10	23	1516	...

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Taotleja sõnul on kopsutiheduse mõõtmine parem indikaator ravimi efektiivsuse hindamisel kui FEV1, mida on seni tavapäraselt kliinilistes uuringutes kasutatud. Ei ole selge, kui suur kopsutiheduse muutus on kliiniliselt oluline ning milline on selle markeri seos haiguse kuluga. Kliinilistes tulemusnäitajates (FEV1, ägenemiste arv, kestus ja raskusaste, tervisega seotud elukvaliteet, suuremus jt) ravim platseebost statistiliselt olulist erinevust ei ole seni näidanud. Komisjoni hinnangul peaks ravimi toimes veendumiseks siiski efekt ka elukvaliteedi paranemises väljenduma. Patsiendipopulatsioon on selleks piisavalt suur, et läbi viia uuring, mis suudaks näidata statistiliselt olulist erinevust võrdlusrühmades.

Komisjon tõdes, et ravimi kliiniline efektiivsus on küsitav ning üheselt tõestamata ja kulutõhususe näitaja äärmiselt ebasoodne.

Komisjoni arvamus

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimi kliiniline efektiivsus on tõendamata ning ravimi kulutõhusus äärmiselt ebasoodne.

3. RITUKSIMAB

Taotlus: Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue tervishoiuteenuse loomist „Pemfiguse ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Taotluse eesmärgiks on kanda Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu bioloogiline ravi rituksimabiga ravile allumatu ja refraktaarse pemfiguse raviks.

Taotleja soovib, et rituksimab ravi võiks alustada neil pemfigust põdevatel patsientidel, kelle ravi mükofenolaadiga vähemalt 2-kuu vältel ei ole andnud soovitud raviefekti või on tekkinud ravi katkestamist sundivad kõrvaltoimed või mükofenolaadi kasutamine on vastunäidustatud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pemfigus on potentsiaalselt eluohtlik autoimmuunne villiline naha ja limaskestade haigus. Euroopa Liidus on keskmine levimus 14 inimest 100 000 kohta. EHK statistika alusel on pemfigus põhidiagnoosina aastatel 2012-2018 märgitud 79-113 isikul aastas. Pemfigusel on mitmeid alavorme ning haiguse raskuse hindamisel on kasutatud mitmeid skoore, millest objektiivseimaks peetakse aktiivsuskooori PDAI (*Pemphigus Disease Area Index Activity Score*). PDAI väärtused ≥ 9 viitavad keskmise raskusega ja raskele pemfigusele. Haigus mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti ja töövõimet.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulga baastasemeks 10 patsienti, millele võib igal aastal lisanduda 2 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Baasraviks on suukaudsed glükokortikosteroidid (prednisoloon). Et minimeerida kortikoidravi annust, vajavad pemfiguse patsiendid sageli adjuvantravi immunosuppressantidega (asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, dapsoon, hüdroksüklorokviin). Kasutatud on ka intravenoosset immunoglobuliini (IVIG).

Taotletud sihtgrupis saab alternatiiviks lugeda intravenoosset immunoglobuliini.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

NCT00784589 prospektiivses multitsentrilises randomiseeritud uuringus, mis haaras 90 *pemphigus vulgaris*'e patsienti (uuringu- ja kontrollgrupi suhe 46:44), võrreldi suukaudset prednisoloonravi saavaid (1 või 1,5 mg/kg/päevas, alanevas doosis 12-18 kuu jooksul) patsiente nendega, kes said lisaks vähendatud suukaudsele prednisoloonravile (0,5 või 1,0 mg/kg/päevas, alanevas doosis 3 või 6 kuu jooksul) rituksimabi infusioone (1000 mg 0. ja 14. päeval ning 500 mg 12. ja 18. kuul). 24 kuu pärast oli rituksimabiravi grupi patsientidest täielikus remissioonis 89% ja nendest, kes rituksimabi ei saanud, 34%. Ühel täiendaval patsiendil raviefekti saavutamiseks oleks vaja ravida 1,82 patsienti rituksimabiga. Ka kõrvaltoimeid esines rituksimabiravi grupis tunduvalt vähem.

NCT00213512 uuringus raviti 21 glükokortikoidravile refraktaarset pemfiguse (*p. vulgaris* ja *p. foliaceus*) juhtu neljanädalase intervalliga toimunud rituksimabi infusiooniga (375 mg/m² kehapindala kohta). 86% patsientidest olid 3 kuu järel täielikus remissioonis (95% CI 64-97%) ning 2 patsiendil tekkis täielik remissioon hiljem. Kortikosteroidravi jätkati ning 34 kuu jooksul oli 18 (86%) patsienti haigusvabad.

Longitudinaalsed uuringud:

- uuringus, mis haaras 22 pemfiguse diagnoosiga patsienti (17 ravimrefraktaarset ning 5 tõsiste vastunäidustustega glükokortikoidravile), kes olid saanud rituksimabravi, jälgiti 79 kuud. 21 patsienti saavutasid 3. kuuks täieliku remissiooni, kuid 17 patsiendil tekkis ägenemine. Neist 7 (78%) patsiendil saavutati korduva rituksimabriga uus täielik remissioon. Uuringu lõpus oli 58% patsientidest täielikus remissioonis, sh 10 täielikult ravivabad ning 3 patsienti jätkasid prednisoloonravi <10 mg päevas; 9 patsiendil oli remissioon mittetäielik.
- 11 pemfiguse (p. foliaceus ja p. vulgaris) diagnoosiga patsienti raviti induktsioonina kahe rituksimabi kuuriga (375 mg/m² kehapindala kohta) esimese kolme nädala jooksul ning 1x nädalas IVIG infusiooniga (2 g/kg kehakaalu kohta) neljandal nädalal. Sellel järgnes säilitusravi rituksimabi ja IVIG infusiooni näol 1x kuus 4 kuu jooksul. 9 patsienti paranesid ning olid remissioonis 22-37 kuu (keskmiselt 31,1 kuu) jooksul (4). Jätkuuringus, mis kestis ca 10 aastat (111-136 kuud, keskmiselt 131.7 kuud) leiti, et 10 patsienti, kes saavutasid eelmise uuringu jooksul remissiooni (1 patsient lisandus peale eelmise uuringu lõppu), olid remissioonis ka selle uuringu lõpus. Patsientide B-rakkude tase oli normaliseerunud ning biopsial ei leitud viiteid haiguslikule protsessile.

2018 aastal avaldatud ülevaates tuuakse välja, et rituksimab on väga efektiivne erinevate pemfiguse vormide (*p. vulgaris*, *p. foliaceus*) ravis, eriti, kui haigus on olnud resistentne konventsionaalsele ravile. See väide põhineb 35-l allikal, kus kokku vaadeldi 474 villtõve juhtu. Kasutati kahte erinevat raviskeemi:

-- **“Onkoloogiline raviskeem”**: 15 publikatsiooni, 375mg/m² rituksimabi 1x nädalas 4 korda ravikuuri jooksul. Ravi manustati traditsioonilisele ravile resistentse pemfiguse korral. 59% patsientidest said lisaks kortikosteroid- ja immunosupressiivset ravi, 37,1% said lisaks ainult kortikosteroidravi, 3,9% said rituksimabi monoteraapiat. Täieliku remissiooni saavutas 85% patsientidest, 28% säilitasid remissiooni ka ravita ja 15% patsientidest vajasis minimaalset ravi. Toodi ka välja, et efektiivseks täieliku remissiooni tekkeks läks vaja vähemalt 3-4 infusiooni, 2 infusiooni efekt oli suhteliselt väike (33% täielikus remissioonis patsiente).

-- **“Autoimmuunne raviskeem”**: 2 rituksimabi infusiooni doosiga kas 500mg või 1000mg infusioon 2 nädalase vahega. Summarselt oli vaatluse all 283 patsienti 11 uuringus, 262 patsienti said ravi 1000 mg doosi skeemi alusel. 52% patsientidest said lisaks ravi kortikosteroidi ja immunosupressandiga, 29% said lisaks ainult kortikosteroidravi, 19% said ainult rituksimabi. 49% patsientidest jäi pärast ravi lõppu ravivabalt täielikku remissiooni, 38% vajasis vaid minimaalset ravi ning 10% oli osaline remissioon.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Selgepõhjalist kulutõhususe analüüsi rituksimabi kasutuselevõtu kohta ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik koostada.

Taotletav ravi rituksimabiga maksab hetkel sõltuvalt patsiendi individuaalsest vajadusest 3646,6 – 7293,2 € (üks kuni kaks ravikuuri aastas). Sellele lisanduvad eriarstivisiitide, analüüside ning rituksimabi manustamise kulud – taotleja poolt koostatud loetelu alusel 268 – 1 072 € aastas. Maksimaalne kulu rituksimabiga on 8 365 €. Lähtuvalt alternatiivsete ravimite hinnast võib rituksimabi pemfiguse ravis pidada taotletud tingimustel tõenäoliselt kuluneutraalseks või kulusäästvaks (kõik patsiendid ei vaja ravi rituksimabiga 2 korda aastas).

Potentsiaalne lisakulu:

Esimesel aastal kuni 73 000 €. Pikemas perspektiivis oleks teenus aga suure tõenäosusega kulusäästev, kuna rituksimabi hind lähiaastatel tõenäoliselt langeb ning teenuse kasutamine vähendab kulu alternatiivsetele teenustele (plasmaferees, I.V. immunoglobuliin)

Diskussioon

Komisjon nentis, et haigus on raske ja senine ravi kõikidel patsientidel efektiivne ei ole. Arutleti rituksimabi näidustuse üle. Ainult ühel rituksimabi sisaldaval preparaadil on taotletud näidustus. Komisjon leidis, et haiglad oskavad ise otsustada, millist preparaati nad hangivad. Haigekassa esindaja selgitas, et ka praegu on rituksimab *off-label* näidustusel teenuste loetelus kättesaadav, teenuse hinnastamisel lähtub haigekassa biosarnase ravimi maksumusest.

Nenditi, et ravim on vajalik, tõendatult efektiivne ning kuluneutraalne või kulusäästev.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

4. BOTULISMITOKSIIN

Taotlus: Eesti Peavalu Selts taotleb uue teenuse „Botulismitoksiinravi manustamine kroonilise migreeni raviks“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Ravi teostamise tingimusteks on:

- Kroonilise migreeni diagnoos (peavalud ≥ 15 päeval kuus, millest vähemalt kaheksal päeval on tegu migreeni kriteeriume täitvate hoogudega);
- Ravivastus vähemalt kolmele profülaktilisele migreeniravimile on olnud ebapiisav või patsient ei talu profülaktilisi migreeniravimeid.

Ravi botulismitoksiiniga tuleks lõpetada järgmistel tingimustel:

- ravi ebaefektiivsuse tõttu, kui 36 nädalat pärast ravi alustamist (3 ravitsükli) ei ole keskmine migreenipäevade arv kuus langenud vähemalt 50% võrra või kui patsiendil ei esine pärast kahte ravitsükli $\geq 30\%$ vähenemine peavalupäevade arvus kuus;
- püsiva ravivastuse olemasolu korral arstlikul otsusel võib ravi lõpetamise otsuse teha peale 5 tsükli. Püsivaks ravivastuseks loetakse ≥ 5 punktilist paranemist HIT-6 skooris võrreldes ravi algusega (kliiniliselt oluline ravivastus);
- peavalu muutumine episoodiliseks (< 15 peavalupäeva kuus) ja püsimine sellisena kolme järjestikuse kuu jooksul.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kroonilise migreeni (KM) korral esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus enam kui kolme kuu vältel, seejuures vähemalt kaheksal päeval kuus on tegemist migreeni kriteeriumidele vastava peavaluga. KM all kannatab 2–4% täiskasvanutest. Eriti suur on kroonilise migreeni esinemissagedus 18–49 aastastel ehk viljakas ja tööealises vanuses naistel.

Taotleja hinnangul on vastavalt KM prevalentsile Eestis arvestuslikult 32 318 täiskasvanut, kes kannatavad kroonilise migreeni all. Nendest patsientidest hinnanguliselt 15% saavad ravi profülaktiliste ravimitega (propranolool, topiramaat, amitriptüliin). Botox ravi saavate isikute arv esimesel aastal on hinnanguliselt 100 patsienti, järgnevatel aastatel lisandub ravile ca 150-200 patsienti aastas, saavutades 4. aastaks platoo 500 patsienti (eeldusel, et ca 20% patsientidest ei ole süstitava raviga nõus).

Alternatiivne ravi:

Kliinilises praktikas kasutatakse profülaktiliseks raviks topiramaati, propranolooli ja amitriptüliini. Kui kroonilise migreeniga patsiendil ei saavutata suukaudsete ravimitega piisavat raviefekti või ravimid on talumatud, siis muud alternatiivsed ravivalikud hetkel puuduvad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Botulismitoksiini (onabotulinumtoxinA, Botox) ohutust ja efektiivsust on hinnatud kahes identse disainiga randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus: PREEMPT 1 ja PREEMPT 23,4. Uuringutesse kaasati kokku 1384 täiskasvanud patsienti, kellele manustati iga 12 nädala järel intramuskulaarselt kas botulismitoksiini (688 patsienti) või platseebot (696 patsienti). 24-nädalasele topeltpimedale platseebokontrolliga faasile (kaks manustamiskorda) järgnes 32-nädalane avatud faas, mille jooksul said mõlemad uuringurühmad botulismitoksiini (kolm manustamiskorda).

Uuringute tulemused koondati. Koondanalüüsi esmane tulemusnäitaja oli keskmine muutus peavalupäevade sageduses 28-päevase perioodi jooksul hinnatuna 24. nädalal. 24. nädalal oli peavalupäevade sageduse vähenemine võrreldes ravi algusega botulismitoksiini rühmas -8,4 päeva vs -6,6 päeva platseeborühmas (erinevus -1,8; p-väärtus <0,001; 95% CI -2,52 kuni -1,13). Botulismitoksiin oli platseebost statistiliselt oluliselt efektiivsem peavalupäevade sageduse vähendamisel igal visiidil (visiidid toimusid 4 nädala tagant) uuringu topeltpimedas faasis. Sekundaarsetest tulemusnäitajatest oli kõikidel visiitidel, sh 24. nädalal, erinev muutus uuringurühmade migreenipäevade sageduses (24. nädalal botulismitoksiini rühmas -8,2 vs -6,2 platseeborühmas; erinevus -2,0; p-väärtus <0,001; 95% CI -2,67 kuni -1,27), mõõduka/raske peavaluga päevade sageduses (-7,7 vs -5,8; erinevus -1,9; p-väärtus <0,001; 95% UI -2,62 kuni -1,26), kumulatiivses peavalu kestuses tundides (-119,7 vs -80,5 tundi; erinevus -39,2; p-väärtus <0,001; 95% UI -48,40 kuni -21,04), peavalu episoodide sageduses (-5,2 vs -4,9; erinevus -0,3; p-väärtus 0,009; 95% UI -1,17 kuni -0,17) ja migreeni episoodide sageduses (-4,9 vs -4,5; erinevus -0,4; p-väärtus 0,004; 95% UI -1,20 kuni -0,23) ning HIT-6 skooriga „raske“ patsientide osakaalus (67,6% vs 78,2%; erinevus -10,6%; p-väärtus <0,001; 95% CI -15,2% kuni -5,9%).

Ravimi müügiloa hoidja esitas Šotimaa hindamisasutusele **alagrupianalüüsi tulemused patsientide kohta, kellel puudus ravivastus eelnevalt kasutatud ≥ 3 profülaktilisele ravimile** (479 patsienti). Analüüsi järgi on ravi efektiivsus nimetatud alagrupis suurem kui kogu uuringu populatsioonis: erinevus peavalupäevade sageduses botulismitoksiini vs platseebot saanud patsientidel -2,65 (95% UI -3,82 kuni -1,48; p-väärtus <0,001), mõõduka kuni tugeva peavaluga päevade sageduses -2,87 (95% UI -4,02 kuni -1,73; p-väärtus <0,001) ja migreenipäevade sageduses -2,75 (95% UI -3,92 kuni -1,57; p-väärtus <0,001).

Botulismitoksiini ja topiramaadi efektiivsust ja ohutust täiskasvanud patsientide kroonilise migreeni ravis on võrreldud randomiseeritud, avatud disainiga **IV faasi uuringus**. Uuringusse kaasati 282 patsienti, kellest 140 patsienti randomiseeriti saama intramuskulaarselt botulismitoksiini (Botox) iga 12 nädala järel, kokku kolm manustamiskorda, ja 142 patsienti manustasid suukaudset topiramaati kokku 36 nädala jooksul.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel vähenes peavalupäevade sagedus (peavalupäevade arv 28-päevase perioodi jooksul) hinnatuna 32. ravinädalal võrreldes ravi algusega $\geq 50\%$. Nimetatud patsientide osakaal oli botulismitoksiini rühmas 40,0% vs 12,0% topiramaati saanud patsientide rühmas (šansside suhe 4,94; p-väärtus <0,001; 95% UI 2,68-9,10). Peavalupäevade sagedus 28-päevase perioodi vältel hinnatuna 32. ravinädalal võrreldes ravi algusega vähenes botulismitoksiini rühmas 8,3 päeva võrra vs 2,1 päeva võrra topiramaadi rühmas (erinevus -6,2 päeva; p-väärtus <0,001; 95% UI -7,94 kuni -4,46).

Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määr oli nendes III faasi uuringutes BOTOX'i rühmas 3,8% ja platseeborühmas 1,2%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esitas haigekassale Markovi mudelil põhineva farmakoökonomilise analüüsi.

Mudeli järgi kaasneb botulismitoksiini kasutamisega kahe aasta perspektiivis lisakulu ... eurot, mis on peamiselt tingitud Botoxi maksumusest. Mudeli järgi võidetakse botulismitoksiini kasutamisega ... QALY-t ja ICER/QALY on ... eurot.

Haigekassa viis läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, kasutades taotleja analüüsis leitud võidetud QALY-de arvu ... ja eeldust, et platseeborühma patsiendid külastavad eriarsti kaks korda aastas. Lihtsustatud analüüsi järgi on Botoxi kasutamisel kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks kulutõhususe näitaja ... eurot/QALY.

MLH on esitanud uue kuluefektiivsusmudeli ning leidnud, et ICER/QALY on ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Tuginedes taotleja prognoosile, on taotletava teenuse eelarvemõju 1.-4. aastal ...-... eurot.

Diskussioon

Arutleti migreeni ravi üle laiemalt. Migreen ei kuulu hetkel haiguste loetellu, mille ravimeid võib kõrgema määraga kompenseerida. Profülaktiline ravi, mida patsient peaks enne botulismitoksiini saama, on hetkel kättesaadav 50% soodusmääraga. Komisjoni hinnangul tuleks kaaluda, kas ka profülaktilised ravimid peaksid olema 75% soodusmääraga kroonilise migreeni raviks kättesaadavad. Vajadusel saab haigekassa teha ise ettepaneku vastavate ravimite soodusmäärade tõstmiseks. Komisjon tõdes, et tegemist on väga kurnava ning töövõimet vähendava haigusega. Patsientidega tegelevad perearstid, aga paljud jõuavad ka EMO-sse. Vajadus ravimi järele on selgelt olemas, eriti kuna ravimit taotletakse nendele patsientidele, kellel teiste ravimitega ei ole soovitud tulemust saavutatud.

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Laias laastus hoiab ravim taotletud sihtrühmas ära kolm peavalupäeva 28-päevase perioodi jooksul. Profülaktiliste ravimitena kasutatavate propanolooli ja amitrüptilliini talutus pole hea ning ilmselt seetõttu ei saa paljud patsiendid neid kasutada. Kättesaadavad on ka migreeni hooravimid, mille efektiivsus on väga hea. Nt triptaanid on kiire kuid lühikese toimega ja nende osas võib kergesti tekkida resistentsus. Episoodilise migreeni ravis on hooravimid väga head, aga kroonilise migreeni puhul on vaja midagi efektiivsemat.

Komisjoni hinnangul peaks selliste kallite ravimite puhul vähemalt kaaluma ka täiendavate eeltingimuste täitmise nõudmist. Kuna suitsetamine, teatud kontratseptiivid ning ülekaal võivad migreeni esile kutsuda, siis tuleb kaaluda nende välistamist enne ravi algust. Komisjon leidis, et pakutud ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid on küllaltki karmid, ravimi ülekasutamist seega ilmselt ei teki. Müügiloa hoidja on ravi lõpetamise kriteeriumitena pakkunud mitut varianti - ravi lõpetatakse ebaefektiivsuse tõttu, kui 36 nädalat pärast ravi alustamist (3 ravitsükli) ei ole keskmine migreenipäevade arv kuus langenud vähemalt 50% võrra või patsiendil ei esine pärast kahte ravitsükli $\geq 30\%$ vähenemine peavalupäevade arvus kuus. Komisjonile näib esimene kriteerium liiga range, sest uuringus vähenes peavalupäevade arv ainult kolme päeva võrra 28-päevasel perioodil.

Komisjon arutas ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Kulutõhusus jääb tõenäoliselt ... - ... euro juurde, mida võib aktsepteeritavaks pidada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovitas haigekassal taotlus rahuldada ning täpsustada erialaseltsiga ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.

5. BIOLOOGILINE RAVI

Taotlus: Eesti Reumatoloogide Selts taotleb olemasolevate teenuste 221R „1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur“ ja 224R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur“ rakendustingimuste muutmist.

Taotluse eesmärgiks on kaotada ära järgmised piirangud:

- Reumatoidartriidiga patsiendil lõpetatakse ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga või JAK inhibiitoriga ebatõhususe tõttu, kui nelja toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 11 nimetatud ravitulemust.
- Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga anküloseeriva spondüliidiga patsiendil lõpetatakse ebatõhususe tõttu, kui kahe erineva toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 15 nimetatud ravitulemust.
- Ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga või JAK inhibiitoriga psoriaatilise artropaatiaga patsiendil lõpetatakse ebatõhususe tõttu, kui kahe toimeaine kasutamisel ei ole saavutatud lõikes 18 nimetatud ravieesmärke.

Eesti Reumatoloogide selts põhjendab muudatuse vajalikkust järgmiste asjaoludega:

- nimetatud haiguste raviks on lisandunud uusi bioloogilisi ravimeid (uue toimemehhanismiga) ja ka uusi sihtmärgistatud sünteetilisi haigust modifitseerivaid ravimeid;
- seltsi hinnangul on ebaetiline ja ebainimlik piirata kõige raskemate ravile halvasti alluvate haiguste korral bioloogiliste ravimite arvu patsiendi kohta;
- Euroopa Reumatoloogia Liiga (EULAR) reumatoidartriidi¹, aksiaalse spondüliidi² ja psoriaatilise artriidi³ ravijuhistes ei ole soovitus lõpetada ravi ja mitte alustada uut bioloogilist ravi patsiendil, kelle haiguse aktiivsus on püsivalt kõrge; nimetatud ravijuhistes soovitatakse alustada uut bioloogilist ravimit või sihtmärgistatud sünteetilist haigust modifitseerivat ravimit kui eelnev ravi pole olnud tulemuslik.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pole teada kui suur hulk patsiente vajaks ravi rahastatust enamate bioloogiliste toimeainetega kui rakendustingimused hetkel võimaldavad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Meditiiniline ekspert on välja toonud, et puuduvad andmed selle kohta, et reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi (AS) ja psoriaatilise artropaatia (PsA) ravis järgneva, seni kasutatust erineva toimemehhanismiga bioloogilise ravimi kasutamine 4 eelneva (AS ja PsA korral 2 eelneva) toimeaine ebaefektiivsuse järel peaks olema toimeta, samas on teada, et iga järgmise bioloogilise ravimi kasutamisel suureneb madala raviefekti tõenäosus.

Teiste riikide hinnangud (UK):

Ühendkuningriigi tervishoiu rahastaja (NHS) on märtsis 2019 välja andnud kallite ravimite rahastamise skeemi (algoritmi) reumatoidartriidi näidustusel. Viimase kohaselt on reumatoidartriidi korral lubatud kasutada 6 bioloogilist ravimit patsiendi kohta ehk teostada võib 5 ümberlülitust (3 ravi ebaõnnestumise tõttu ning 2 tulenevalt tolerantsuse tekkest). Algoritm on nimetatud järgmised toimeainete võimalused: adalimumab, etanercept, tofatsitiniib, infliksimab, sarilumab, golimumab, baritsitiniib, tsertolizumabepgeool, abatasept, totsilisumab ja rituksimab;

anküloseeriva spondüliidi korral lubatud kasutada 4 bioloogilist ravimit patsiendi kohta ehk teostada võib 3 ümberlülitust (2 ravi ebaõnnestumise tõttu ning 1 tulenevalt tolerantsuse tekkest). Algoritm on nimetatud järgmised toimeainete võimalused: adalimumab, etanertsept, infliksimab, sekukinumab, tsertolizumabpegool, golimumab;

psoriaatilise artropaatia korral lubatud kasutada 4 bioloogilist ravimit patsiendi kohta ehk teostada võib 3 ümberlülitust (2 ravi ebaõnnestumise tõttu ning 1 tulenevalt tolerantsuse tekkest). Algoritm on nimetatud järgmised toimeainete võimalused: adalimumab, etanertsept, tofatsitiniib, infliksimab, golimumab, tsertolizumabpegool, sekukinumab, ustekinumab, iksekizumab ja apremilast.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Olemasolevate andmete põhjal pole võimalik kulutõhusust Eesti oludes hinnata.

Potentsiaalne lisakulu:

Reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artropaatia korral kasutatavate teenuste kasutus 2018 aastal:

Teenus	Isikuid	Kordi	Maksumus (€)
221R	693	6 350	3 919 183,81
224R	700	6 366	6 836 948,08
Kokku	1 269	12 716	10 756 131,89

Kuna pole teada kui suur hulk patsiente vajaks ravi rahastatust enamate bioloogiliste toimeainetega kui rakendustingimused hetkel võimaldavad, pole teada ka, mil määral suureneksid haigekassa kulud taotletud piirangute kaotamise korral.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et tõestust selle kohta, et 5. või 6. bioloogiline ravim täiendavat efekti annab, esitatud ei ole. Praegu kehtib nõue, et kaks esimest toimeainet peavad olema TNF-alfa tüüpi ravimid, mille hulgas on olemas ka soodsad biosarnased ravimid. Edasi saab ravida teiste ravimklassidega: interleukiin-6 inhibiitoritega, B-rakkude vastase rituksimabiga, CTLA-4 inhibiitoritega ja JAK inhibiitoritega. Briti registriuuringu on näha, et selliseid patsiente, kes jõuavad 4. bioloogilise ravimini ja see endiselt ei toimi, oli Inglismaal antud uuringus 6%. Enamasti on ravijuhendites soovitatud, millega võiks ravi alustada, edasi lähtub arst konkreetsest patsiendist ning ravimivalik on suuresti tunnetuslik. EULAR juhend ütleb, et tõendusmaterjali 5. ja 6. bioloogilise ravimi täiendava efekti osas ei ole. Osad vastava komisjoni liikmed tõstavad juhendi diskussiooni osas küsimuse, kas pärast bioloogilisi ravimeid ei peaks taas kasutusele võtma kombinatsioonid vanematest toimeainetest.

Komisjoni hinnangul on vaja kliinilist tõendusmaterjali, et patsiendil, kellel on 4 bioloogilist ravimit proovitud, edasised preparaadid toimet omavad. Ühtlasi oleks vaja arstide hinnangut, kui palju neid patsiente on, kes täiendavaid valikuid vajavad. Kuna ka anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artropaatia korral on ravi alustamine piiratud TNF-alfadega, siis võiks komisjoni arvates nende haiguste puhul lubada sarnaselt reumatoidartriidiga samuti nelja erinevat toimeainet kasutada, et oleks võimalik proovida erinevaid ravimiklasse.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel tulenevalt tõendamata efektiivsusandmetest mitte laiendada reumatoidartriidiga patsientide puhul kasutada lubatud bioloogiliste toimeainete maksimaalset arvu ning tõsta anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artropaatia korral kasutada lubatud bioloogiliste toimeainete arvu neljani.

6. DARVADSTROTSEEL

Taotlus: Eesti Gastroenteroloogide Selts taotleb uue teenuse „Crohni tõve keerukate perianaalsete fistulite ravi darvadstrotseeliga, 1 ravikord.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse kohaselt on sihtrühmaks patsiendid, kellel on remissioonis või kerge ägenemisega sooleseina haarav Crohni tõbi, kes on eelnevalt perianaalsete fistulite raviks saanud vähemalt ühte bioloogilist ravimit.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Crohni tõbi on seedetrakti krooniline haigus, mille kulus võivad tekkida tüsistused, nagu näiteks perianaalne abstsess ja/või fistul. Keerukate fistulite kumulatiivne esinemissagedus Crohni tõve korral on 12-14% ja need fistulid on sageli refraktaarsed tavapärase ravi suhtes.

Taotleja poolt 2018. aastal läbiviidud analüüsi alusel on Eestis hetkel 5-6 patsienti, kes vastaksid darvadstrotseeli kasutamise näidustustele (keerukas perianaalne fistul, mis pole paranenud vaatamata senisele ravile, sh bioloogiliste ravimite kasutamisele). Igal aastal võiks lisanduda kuni 5 uut patsienti.

Alternatiivne ravi:

Haigekassa rahastab Crohni tõve medikamentoosiks raviks antibiootikume, immunosupressante (asatiopriin), TNF- α inhibiitoreid (infliksimab, adalimumab) ning IL inhibiitoreid (vedolizumab, ustekinumab). Ainuke bioloogiline toimeaine, mis on näidanud kliinilise uuringu andmetel efektiivsust perianaalsete fistulite ravis on infliksimab.

Juhul kui medikamentoosne ravi pole aidanud on haigekassa poolt rahastatud kirurgiline ravi:

- ajutine väljalülitav stoom ehk soole ümbersuunamine, mille eesmärgiks on lasta fistulil paraneda;
- proktektoomia ehk permanentne soole osa eemaldamine.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpimedas kolmanda faasi **uurinus (ADMIRE-CD)** võrreldi darvadstrotseeli platseeboga keerukate perianaalsete fistulite ravis Crohni tõvega patsientidel. Uuringusse kaasatud patsientidel pidid olema dreneeritud (tühjendatud) keerukad perianaalsed fistulid, mis ei olnud piisavalt allunud vähemalt ühele järgmistest raviviisidest: antibiootikumid (74%), immunosupressandid (78%) või TNF- α inhibiitorid (79%). Uuringu ajal oli lubatud samaaegne immunosupressantide (18% patsientidest), TNF- α inhibiitorite (33%) või mõlema (28%) püsiannustes kasutamine. Efektiivsust hinnati ITT populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid), modifitseeritud ITT (mITT) populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid, kes said ravimit ja kellele teostati vähemalt üks algtaseme järgne efektiivsuse hindamine) ja protokollijärgses populatsioonis (kõik randomiseeritud patsiendid, kes said ravimit ja kellele teostati algtaseme järgne fistuli kliiniline hindamine ja MRI). Esmane tulemusnäitaja oli kombineeritud paranemine 24. nädalal, mis määratleti kui kõigi ravitud fistulite kliiniline sulgumine ja >2 cm kogumite puudumine.

Tulemused: Esmase tulemusnäitaja saavutas ITT populatsioonis 49,5% darvadstrotseeli patsientidest ning 34,3% platseebot saanud patsientidest, erinevus 15,2% (p=0,024), mITT populatsioonis 51,5% darvadstrotseeli patsientidest ning 35,6% platseebot saanud patsientidest, erinevus 15,8%, (p=0,021) ning protokollijärgses populatsioonis 57% darvadstrotseeli patsientidest ning 36,9% platseebot saanud patsientidest, erinevus 20,1% (p=0,010). Patsientide hulgas, kes olid enne uuringusse kaasamist saanud

TNF- α inhibiitoreid ja immunosupressante, oli mITT populatsioonis esmase tulemusnäitaja saavutamise erinevus 20,0% (67% vs 47%) ning patsientide hulgas, kes olid saanud ainult TNF- α inhibiitoreid 9,7% (47% vs 38%). Uuringu ADMIRE-CD jätkuanalüüs tuvastas, et 52. nädalaks saavutas mITT populatsioonis esmase tulemusnäitaja 56,3% darvadstrotseeli patsientidest ning 38,6% platseebot saanud patsientidest, erinevus 17,7% ($p=0,010$) ning protokollijärgses populatsioonis 57% darvadstrotseeli patsientidest ning 39,3% platseebot saanud patsientidest, erinevus 17,7% ($p=0,021$). Kõrvaltoimed esinesid 76,7% darvadstrotseeli patsientidest ja 72,5% platseebo patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi (pool-Markovi mudeli), mis on välja töötatud esitamiseks NICE-le ning milles võrdleb darvadstrotseeli kombinatsiooni standardraviga ainult standardravi kasutamisega. Standardraviks on erinevate ravimite ja kirurgiliste protseduuride nagu seton-dreeni paigaldamise kombinatsioon. Mudel kasutab 40 aastast ajahorisonti ning selle baasstsenaariumi kohaselt võidetakse darvadstrotseeli sisaldava raviga 0,68 kvaliteetset eluaastat (qaly) (13,91 vs 13,23). Mudeli baasstsenaarium andis ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot.

Arvestades 5% diskonteerimismääraga nii kulude kui tulude osas ja vahetades ekstrapoleerimismeetodeid sarnaselt NICE-le sai haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

... kuni ... eurot aastas (oleneb sellest, kui paljud patsiendid saavutavad ravivastuse). Arvestades, et darvadstrotseeli kasutamine võib küll edasi lükata invasiivseid kirurgilisi protseduure, kuid ei asenda ühtegi olemasolevat teenust, võib darvadstrotseeli kulu täiel määral lisakuluks lugeda.

Diskussioon

Taotlusest selgub, et arvestades väikest perianaalsete fistulitega patsientide arvu otsustas Eesti Gastroenteroloogide Seltsi juhatus, et darvadstrotseeli-ravi on otstarbekas läbi viia bioloogilist ravi saavate Crohni tõve patsientide arvu poolest suurimas Crohni tõve bioloogilist ravi teostavas keskses, Tartu Ülikooli Kliinikumis. Komisjoni hinnangul on kaheldav, kas piisab ravi osutamisest ainult Tartus, sest kindlasti on ravi vajavaid patsiente ka Tallinnas ning ühtlasi on kaheldav, kas patsiente on ainult 5-6 nagu selts prognoosinud on.

Komisjon arutas ravimi efektiivsuse ja järgnevate ravivõimaluste üle. Kui ravim piisavat toimet ei avalda, siis tuleb patsiendil ikkagi läbida operatsioon. Ühel või teisel kujul on patsiendile vaja sellisel juhul stoom paigaldada, kas ajutine või permanentne. Operatsioon ei pruugi elukvaliteeti halvendada ning mõnel juhul võib seda hoopis parandada. Peale radikaalset operatsiooni ja harjumist võib patsiendi elu mugavamgi olla, sest tualetis käimine ei tekita enam ebamugavust ja valu. Komisjon tõdes, et taotletava ravimiga 24. nädalaks saavutatud tulemused näivad uuringus püsivat ka 52. nädalaks, kuid pole selle aja jooksul enam paranenud.

Komisjon arutas ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Haigekassa esindaja selgitas, et kulutõhususe analüüsi tulemus ... ICER/QALY on saadud arvestades ka riskijagamise pakkumist. Tegemist on juhtumiga, kus näitajat, mida peaks väga pikas perspektiivis vaatama, on uuritud ainult aasta aega ning need lühiajalised tulemused on matemaatilisel 40 aasta peale modelleeritud. Kui vahetada modelleerimise funktsiooni, siis muutub ka analüüsi tulemus liiga suurel määral. Tootja nägemuses on ICER/QALY ca ... eurot, aga kui modelleerida nii nagu NICE on oma analüüsis teinud, siis on tulemus ... eurot. Šotimaa ja Inglismaa on taotluse tagasi lükanud viidates sellele, et selle ravimi kohta on veel vähe teada ja 15% efekt on väga mõõdukas tulemus.

Komisjoni hinnangul on hetkel veel liiga vähe andmeid, et ravimi efektiivsuse osas seisukohta võtta ning komisjon sooviks näha pikemaajalisemaid andmeid (avaldatakse käesoleva aasta detsembris).

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib oodata pikemaajalisemaid efektiivsuse andmeid, pidada ravimi müügiloa hoidjaga täiendavaid hinnaläbirääkimisi ning arutada seejärel taotlust komisjonis uuesti.

7. TOFATSITINIIB

Taotlus: Eesti Gastroenteroloogide Selts taotleb uue teenuse „Mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi ravi tofatsitiniibiga juhul kui ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Haavandiline koliit on jämesoole krooniline immuunsüsteemi vahendatud põletik, mille haiguskuulg on ägenemiste ja remissioonidega.

MLH prognoosib, et esimesel tofatsitiniibravi hüvitamise aastal alustab sellega 6 uut patsienti, teisel aastal 8 uut patsienti ja kolmandal aastal ning järgnevatel 10 uut patsienti aastas. Lisaks eeldab taotleja, et osad juba bioloogilist ravi saavad patsiendid lülituvad samuti tofatsitiniibile.

Alternatiivne ravi:

Haigekassa rahastab tervishoiuteenuste loetelu kaudu haavandilise koliidi raviks kahte bioloogilise ravi teenust, mis võimaldavad kasutada kõiki vastavat näidust omavaid bioloogilisi preparaate:

- 222R „1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur.“ piirhinnaga 490,5€;
- 225R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ piirhinnaga 1201,1€.

Alates 01.07.2019 rahastab haigekassa bioloogilist haigus modifitseerivat toimeainet adalimumab ravimite loetelu kaudu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tofatsitiniib on mõõduka kuni raske ägenemisega haavandilise koliidi näidustusel hinnatud kolmes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus: kahes induktsioonravi uuringus (OCTAVE Induction1 ja OCTAVE Induction2) ning ühes säilitusravi uuringus (OCTAVE Sustain).

Patsiendid olid nimetatud induktsioonravi uuringutes varasemalt saanud kas konventsionaalset ravi või bioloogilist ravi TNF- α inhibiitoritega, viimast oli saanud 53,4% OCTAVE 1 uuringu ja 54,5% OCTAVE 2 uuringu patsientidest.

OCTAVE 1 uuringus saavutas remissiooni 8-ndaks nädalaks 18,5% tofatsitiniibi patsientidest ja 8,2% platsebo patsientidest ($p=0,007$), patsientide grupis, kelle varasem ravi TNF- α inhibiitoritega oli ebaõnnestunud, oli see vastavalt 11,1% ja 1,6%. **OCTAVE 2** uuringus saavutas remissiooni 8-ndaks nädalaks 16,6% tofatsitiniibi patsientidest ja 3,6% platsebo patsientidest ($p<0,001$), patsientide grupis, kelle varasem ravi TNF- α inhibiitoritega oli ebaõnnestunud, oli see vastavalt 11,7% ja 0%.

Säilitusravi uuringus said patsiendid, kes olid induktsioonravi uuringutes ravivastuse saavutanud, 52 nädalat kas platseebot või tofatsitiniibi erinevates annustes.

Remissioon esines 52. nädalal 11,1% platseebot saanud patsientidest, 34,3% tofatsitiniibi annuses 5mg kaks korda päevas saanud patsientidest ning 40,6% tofatsitiniibi annuses 10mg kaks korda päevas saanud patsientidest.

Kõige tõsisemad tofatsitiniibi kõrvaltoimed olid pneumoonia, tselluliit, herpes zoster, kuseteede infektsioon, divertikuliit ja apenditsiit.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kuna puuduvad uuringud, mis tõestaks tofatsitiniibi olulist kliinilist eelist võrreldes haigekassa poolt rahastatud bioloogiliste preparaatidega, eeldab taotleja, et tofatsitiniib on nendega kliiniliselt samaväärne. Arvestades, et patsiendid saavad ravi alguses 8 nädalat 10mg kaks korda päevas ning seejärel 5mg kaks korda päevas, saab taotleja ühe patsiendi aastaseks ravimikuluks tofatsitiniibiga ... eurot ning neljanädalase ravi maksumuseks ... eurot. Arvestades, et teenuse 225R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ hind on **1201,1 eurot**, järeldeb taotleja, et tofatsitiniibi kasutamine on kulusäästev.

Neljanädalase ravi maksumus erinevate bioloogiliste preparaatidega ja tofatsitiniibiga:

nelja nädalase ravi maksumus	
adalimumab*	251,25
teenus 222R	490,5
teenus 225R	1201,1
tofatsitiniib	

Pakutud hinna juures on tofatsitiniib soodsam teenusest 225R, mille raames kasutatakse enamasti vedolizumabi või golimumabi ning kallim kõigist teistest bioloogilistest preparaatidest.

Potentsiaalne lisakulu:

Patsientide arvu prognoos ja kulu ravimile:

	aasta t* 2019	aasta t+1 2020	aasta t+2 2021
Patsiente	6	8	10
Maht (kordi)	78	104	130
Kulu (€)			

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja majandusliku põhjendatuse üle. Uuringutes on tofatsitiniibi võrreldud II ravireas platseeboga, kuid puudub võrdlus tofatsitiniibi ja II ravirea bioloogiliste toimeainete vahel. Ravi algab adalimumabiga, seejärel valitakse järgmine I valiku toimeaine haiglas. I valiku bioloogilise ravimi maksumus teenusena on 490 eurot. Kui kaks bioloogilist toimeainet ei aita, siis on edasi arstil valik, kas lülituda teenusele 225R, mis maksab 1200 eurot või valida tofatsitiniib, mis

maksab ... eurot. Crohni tõve puhul on rakendustingimustes bioloogiliste toimeainete kasutamine piiratud kolme erineva toimeainega.

Puuduvad andmed tofatsitiniibi ning bioloogilise ravi omavahelisest võrdlusest, seega ei jää komisjonil muud üle, kui eeldada nende samaväärsust. Peale I valiku bioloogilist ravi patsiendi lülitumine tofatsitiniibile mitte II valiku bioloogilisele ravile on kulusäästev.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija