

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa Liivalaia 36, ruum Päike

08.05.2025 nr 2

Algus kell 15, lõpp kell 16

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Marko Tähnas (Tervisekassa)
Helen Ilumets (Eesti Arstide Liit)
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Komisjoni korraldaja: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)
Protokollija: Mari Siimon (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ravi anifrolumabiga, 4-nädalane ravikuur, taotlus nr **1686** (Lisa 5. Eesti Reumatoloogia Seltsi taotlus anifrolumabi lisamiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu, Tervisekassa arvamus, Haiglaravimite komisjoni 22.09.2022 arvamus);
2. Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga või alfaavalglükosidaasiga, taotlus nr **1646** (Lisa 7. erialaspetsialisti arvamus, Haiglaravimite komisjoni 12.03.2025 arvamus)

1. TAOTLUS VARASEMAST KOMISJONIST: ANIFROLUMAB

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts taotleb teist korda süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) näidustusel anifrolumabi lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Ravi hüvitamist taotletakse patsientidele, kellel ravi rituksimabiga on meditsiiniliselt vastunäidustatud või esinevad rituksimabi vastased antikehad.

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 22.09.2022.

Diskussioon – anifrolumab 22.09.2022

Komisjon nentis efektiivsusandmete põhjal, et põhiuuring anifrolumabi paremust platseebost tõestada ei suutnud. Lisaks toodi välja, et uuringutes olid võrdlusrühmad halvasti valitud, tegelikult oleks vaja uuringut võrreldes kasutatavate alternatiividega nagu rituksimab või belimumab. Komisjoni jaoks ei olnud väga hästi arusaadav, mida 16,3% erinevus BICLA ravivastuses patsiendi jaoks tähendab - läbi erinevate skooride muutuse on keeruline aru saada, kuidas ravim patsiendi elukvaliteeti reaalselt muudab. Komisjon leidis, et majandusanalüüsi tulemus on väga ebasoodne ning kõige suuremat muret valmistab teadmatus, millises ulatuses tervisekasu selle investeeringu eest saab.

Komisjoni otsus (ühehääline): Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest vajadus ravimi järele on mõõdukas, kliinilised andmed on väga ebakindlad ning majandusanalüüsi tulemus on samuti ebakindel ning äärmiselt ebasoodne.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

2024. aastal publitseeriti reaaleluandmetel (*real-world*) põhinev retrospektiivne uuring, milles osales 9 Itaalia SLE keskust. Uuringusse kaasati 26 täiskasvanud patsienti aktiivse SLE-ga, kelle puhul kõik olemasolevad ravivõimalused olid ebaõnnestunud, mittetalutavad või vastunäidustatud. Ravi alguses ning 1, 3, 6, 9 ja 12 kuu möödudes registreeriti üldine ja elundispetsiifiline haigusaktiivsus, ägenemised, igapäevane glükokortikosteroidide (GK) annus ning kõrvaltoimed. Nelja nädala möödudes anifrolumabi alustamisest täheldati langust SLEDAI-2K indeksis ($p = 0,01$), SLE haigusaktiivsuse skooris (SLE-DAS) ($p = 0,01$) ja arsti üldhinnangus ($p = 0,001$), see trend säilis aja jooksul. Samuti registreeriti märkimisväärne vähenemine nahakahjustuse raskusastme indeksi aktiivsuses ($p < 0,001$) ning valutavate ($p = 0,03$) ja tursunud ($p = 0,02$) liigeste arvus. Kolmekuulise jälgimise järel oli 33% patsientidest saavutanud remissiooni ja 46% olid saavutanud madala haiguse aktiivsuse (LLDAS - *Lupus Low Disease Activity State*). Kuue kuu möödudes oli remissioonis 50% patsientidest ja 80% olid LLDAS-seisundis. 4. ravinädalast täheldati igapäevase keskmise glükokortikosteroidi annuse olulist vähenemist ($p = 0,04$). Kokkuvõtvalt leiti, et uuring pakub reaalelulisi andmeid anifrolumabi kasutamisest ravimresistentse SLE-ga patsientidel, kinnitades selle efektiivsust ja aktsepteeritavat ohutusprofiili.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tabel 1. Ravimi kulude otsevõrdlus ühe patsiendi kohta

Toimeaine	Ravimi/ teenuse hind	Annustamine		Aastane ravikulu
anifrolumab	... €	300mg iga 4 nädala tagant		... €
belimumab, teenus 393R	888,38 €	iv - 10mg/kg p. 0, 14, 28 ja edasi iga 4 nädala tagant	1. aasta ravikulu	13 325,70 €
			Edasine ravikulu	11 548,94 €
rituksimab i.v 10mg, teenus 276R	2,79 €	1000 mg 2 korda 2 nädalase vahega, aastast 2x		1 116 €

Arvestades belimumabi piirhinda (kehtiv alates 01.01.2025) on Tervisekassa hinnangul kohaseks analüüsiks kuluminimeerimine. Anifrolumabi aastane ravikulu pakutud hinnaga on Tervisekassale soodsam kui belimumabi aastane ravikulu, vastavalt 1. aastal ... euro võrra (...%) ja järgneval aastal ... euro võrra (...%). Samas võib anifrolumabi maksumust pidada lisakuluks, kuna anifrolumabi kasutamine ei välista belimumabi kasutamist ja vastupidi.

Anifrolumabi aastane kasutamine võrreldes rituksimabiga on ... korda kallim.

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 2. Taotleja prognoos anifrolumabi kasutamise kohta

	1.aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
Patsientide arv	2	4	6	8

Ravikordade arv	20	40	60	80
Lisakulu Tervisekassale				
Lisakulu TK koos tervishoiuteenus 3075-ga				

Anifrolumabiga kaasnevaid kulusid võib pidada lisakuluks, kuna tegemist on uue ravivõimalusega SLE ravis. Kuigi selle näidustus sarnaneb belimumabiga (va luupusnefriidi näidustus), leiab taotleja, et nende toimemehhanismid on erinevad ning seetõttu ei välista anifrolumabi kasutamine otseselt belimumabi kasutamist või vastupidi.

Taotleja toob välja, et anifrolumab ei ole näidustatud raske neeru ja kesknärvisüsteemi haaratuse puhul ning samuti on ravi määramise eelduseks vastunäidustus rituksimabile või rituksimabi ravi käigus tekkinud autoantikehade esinemine. Taotluse järgi võiks Eestis olla umbes 300 patsienti, kes kannatavad haiguse heterogeensuse ja sellest tingitud piiratud efektiivsusega ravivõimaluste all. Kolmandikul patsientidel esineb neeruhaaratus (100 patsienti), nendest raske neerupuudulikkusega oleks 10-20 patsienti (10-20%). Lisaks kaasneb 11%-60% kesknärvisüsteemi haaratus, see teeks maksimaalselt 180 patsienti, kellel KNS haaratus. Arvestades, et osadele patsientidele on rituksimab vastunäidustatud või esinevad rituksimabi vastased autoantikehad, saab taotleja lõplikuks patsientide arvuks 2.

Tervisekassa andmetel on 2024 aastal saanud luupuse (RHK-10 järgi M32) ravi rituksimabiga 51 patsienti ja belimumabiga 3 patsienti. Lähtudes eelnevast võib taotleja prognoos anifrolumabi vajavate patsientide osas osutada alaläviseks ja tegelik mõju ravikindlustuse eelarvele osutada suuremaks.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Käesolevalt on SLE raviks alternatiivravimitena kättesaadavad rituksimab ning belimumab. Komisjon tõdes, et hetkel puuduvad võrdlusuuringud anifrolumabi ja belimumabi vahel, mistõttu ei ole täpselt teada, kuidas need ravimid omavahel suhestuvad. Arstide hinnangul ei ole belimumab ja anifrolumab täielikult omavahel asendatavad, kuna belimumabil on kasutusvõimalus ka raske neeruhaaratus korral, mistõttu võiks neid käsitleda eraldi ravikoodide all. Komisjon pidas põhjendatuks määrata ravijärjestus järgmiselt: esimeses ravireas kasutatakse rituksimabi, kui see ei toimi või ei ole efektiivne, jätkatakse teises ravireas anifrolumabiga. Juhul kui anifrolumabi kasutamine on meditsiiniliselt vastunäidustatud, kasutatakse kolmandas ravireas belimumabi.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Arutelu toodi välja, et lähitulevikus on oodata belimumabi biosimilari turule tulekut. Arvestades seda, peeti vajalikuks kujundada ravijärjestus ja hinnatase viisil, mis väldiks olukorda, kus anifrolumab muutuks kulukamaks alternatiiviks belimumabile. Komisjon pidas mõistlikuks teha belimumabi tootjale ettepanek, et juhul kui soovitakse positsioneerimist teise ravirea ravimina, tuleks hinnataset langetada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel rahuldada taotlus anifrolumabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu SLE raviks patsientidel, kellel rituksimab on vastunäidustatud või esinevad rituksimabi vastased antikehad. Anifrolumab tuleks positsioneerida teise raviritta, rituksimab jääb esimese ravirea raviks ja belimumab kolmandaks. Komisjon soovib tagada, et anifrolumabi hind ei ületaks belimumabi hinda pärast biosimilari turuletulekut.

2. TAOTLUS VARASEMAST KOMISJONIST: ALFAAVALGLÜKOSIDAAS

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb uue ravimikomponendi alfaavalglükosidaasi lisamist olemasolevasse tervishoiuteenusesse 239R „Pompe tõve ensüümasendusravi alglükosidaas alfaga“

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 12.03.2025.

Diskussioon – alfaavalglükosidaas 12.03.2025

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravi vajadus on pigem tagasihoidlik ning käesolevalt saavad olemasolevad patsiendid ravi alglükosidaas alfaga. Taotleja on välja toonud, et olemasoleva ravi puhul võib paranemine aja jooksul väheneda ja patsiendid võivad vajada siiski hingamisaparaadi tuge. Hingamisfunktsiooni langust algväärtuste juurde on näidanud ka uuringud. Taotluses tuginetud uuringus näitas avalglükosidaas alfa 97. nädalaks 2,29 protsendipunkti võrra paremat FVC väärtust alglükosidaas alfast, mis oli statistiliselt oluline. Sellegipoolest tekkis ravimivastaseid antikehasid mõlemas rühmas võrdselt, mille tõttu võib pikaajaline ravivastuse vähenemine olla probleemiks mõlema toimeaine puhul. Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et järgnevat aastate jooksul võib turule lisanduda alglükosidaas alfa biosimilar, mille tulemusena selle hind langeks. Tehes alfaavalglükosidaasi kasutamise teenusekoodi 239R raames võimalikuks võib tekkida probleem, kus ühe ravimi hind on teisest tunduvalt erinev. Komisjon arutles, kas sellisel puhul võib olla põhjendatud alfaavalglükosidaasi saavate patsientide ravi ümber- või tagasilülitamine alglükosidaasalfa ravile. Nenditi, et toimeainete vahetamisega seotud küsimused peaks täpsustama erialaekspertidega, et saada aru, kas ja millistel tingimustel see on mõistlik ja põhjendatud. Komisjon soovib Tervisekassal küsimused erialaekspertidega täpsustada ning seejärel arutletakse taotluse üle komisjonis uuesti.

Komisjoni otsus (ühehääline): Komisjon soovib täpsustada küsimused erialaspetsialistidega ning seejärel arutada taotluse üle uuesti.

Erialaspetsialisti arvamus

1. Missugustel juhtudel oleks alfa-alglükosidaasi (Myozyme) ravi saavatel patsientidel põhjendatud ravi vahetamine alfa-avalglükosidaasi (Nexviadyme) vastu?

Vastavalt Euroopa Pompe konsortiumi soovitustele 2024 on ravi vahetus näidustatud siis, kui puudub ravi efektiivsus s.t lihasjäõud pole stabiliseerunud või hakanud paranema pärast 12- kuulist ravikuuri. Teiseks, ravimi kõrvaltoimete korral, eeskätt ravile allumatu infusiooniga seotud reaktsioonide korral.

COMET uuringus katkestas alfa-alglükosidaasi (Myozyme) grupis uuringu 4/5 osalejat kõrvaltoimete tõttu; ja mitte ühtegi alfa-avalglükosidaasi (Nexviadyme) grupist. Alfa-alglükosidaasi (Myozyme) grupist kahel oli uurignu lõpetamise põhjuseks infusiooniga seotud kõrvaltoimed. Arvestades haiguse raskust ja alternatiivse ravimi olemasolu, on kindlasti põhjendatud, ravimi kõrvaltoimete ilmnemisel ravi alternatiivse ravimiga.

Kas infusiooniga seotud kõrvaltoimed jätkuvad ka pärast ravi vahetust pole selge.

2. Uuringule tuginedes, kuidas Teie tõlgendaksite ravi vahetamise efekti või kasu?

Uuringus ei selgu, et toimivat ravimit vahetades oleks ravivahetusest kasu. COMET uuringus alfa-alglükosidaasi (Myozyme) grupist alfa-avalglükosidaasi (Nexviadyme) gruppi üleviimine osalejate ravi efektiivsust ei muutnud. Seega, toimiva ravi foonil pole ravivahetusel mõtet. Ravi muutuse põhjendused (ravi efektiivsuse puudumine 12 kuus jooksul ning infusiooniga seotud reaktsioonid) toob välja ka Euroopa Pompe konsortium.

3. Kui suure tõenäosusega lähiajal Eestis diagnoositakse uus Pompe tõvega patsient, kes vajaks ensüümasendusravi alfa-avalglükosidaasiga (Nexviadyme)?

Haigestumus on hinnanguliselt 1:18,698 elussünni kohta, seega sõltub järgmine diagnoos meie lasteneuroloogide ja neuroloogide teadlikusest, selle lihashaiguse, millele kaasneb varajane hingamispuudulikkus, ära tundmisel. Arvestades selle haiguse raskust ning ravi olemasolu, tuleks see lisada vastsündinute skriiningusse.

4. Kas tulevikus oleks mõeldav alfa-avalglükosidaasi ravi (Nexviadyme) vahetamine alfa-avalglükosidaasi (Myozyme) vastu olukorras, kus see on majanduslikult vajalik? Näiteks, kui alfa-avalglükosidaasile (Myozyme) tekivad biosarnased ravimid ja ravimi hind langeb.

Alfa-avalglükosidaasi ravi (Nexviadyme) jätab ravimuuringuid lugedes mulje, et tegemist on siiski mõnevõrra efektiivsema ravimiga, ehkki paremust tõestavat 5% eelist uuringus ei ilmnenud.

Ravimite vastastaste antikehade arv COMET uuringus polnud statistiliselt oluliselt erinev (alfa-avalglükosidaasiga (Nexviadyme) 20% vs alfa-avalglükosidaasile (Myozyme) 33%), kuid siiski numbriliselt. Ka vaadates ravi pikaajalist efektiivsust pigem tundub, et alfa-avalglükosidaasiga (Nexviadyme) foonil jätkub positiivne dünaamika aastate jooksul. COOMET 97 nädala uuringus olid hingamisfunktsiooni näitajad väga stabiilsed, viimasel hindamisel oli kerge tagasilangus tekkinud liikumisfunktsiooni osas, mis arvestades haiguse progresseeruvat iseloomu, ei viita ravi ebaefektiivsusele.

Kokkuvõtteks, kui poleks vahet millise ravimiga ravi alustada ning patsiendil puudub omapoolne kindel nägemus jääb aramus, et neuroloog võiks pigem valida uuema ravimi, mille ravitulemused on vähemalt sama head.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Käesolevalt on Pompe tõve raviks kasutusel tõendatud efektiivsusega toimeaine alfa-avalglükosidaas. Komisjon arutles, et kuigi tunnetus on, et uus toimeaine alfa-avalglükosidaas võib olla parem, ei ole uuringutest selgelt näha, kui palju ja milles see paremus väljendub.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Kuigi hetkel on mõlemad ravimid sama hinnaga ja ravil on vaid kaks patsienti, mistõttu lisakulu riski ei ole, võib olukord muutuda juhul, kui alfa-avalglükosidaasi hind tulevikus langeb, näiteks biosimilari turuletuleku tõttu. Sellises olukorras pidas komisjon vajalikuks rakendada hinnakujunduses kulusäästlikkuse põhimõtet ning vältida olukorda, kus kallim ravim (peale biosimilari tulekut oleks selleks uus ravim) oleks laialdasemalt kasutuses ilma tõendatud kliinilise lisaväärtuseta. Arvestades, et katmata ravivajadust ei ole ja lisakulu ei ole põhjendatud, peab komisjon põhjendatuks, et alfa-avalglükosidaasi hinnastamisel tagatakse vähemalt 10% sääst võrreldes olemasoleva alternatiiviga.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel rahuldada taotlus alfa-avalglükosidaasi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu Pompe tõve raviks tingimusel, et ravimi hinnastamisel tagatakse vähemalt 10% sääst võrreldes olemasoleva alternatiiviga.

Ott Laius

Juhataja

Mari Siimon

Protokollija