

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

10.07.2024 nr 5

Algus kell 12.00 lõpp kell 12.30

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, taotlus nr **1632** (Lisa 6. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang)

1. RAVULIZUMAB

Taotlus: AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg” lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel (EGPA)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire (NMOSD, *neuromyelitis optica spectrum disorder*, ORPHA: 71211), varasemalt tuntud ka kui Devic'i tõbi, on harvaesinev retsidiveeruv demüeliniseeriv kesknärvisüsteemi (KNS) autoimmuunhaigus, mis mõjutab peamiselt nägemisnärvu ja seljaaju ning harvemini aju. NMOSD-d iseloomustab kontrollimatu komplemendi aktiveerimine, mille käivitavad akvaporin-4 (AQP4) vastased antikehad, mida esineb 68-91% kõigist NMOSD-ga patsientidest. NMOSD võib avalduda igas vanuses, haigestumise mediaanvanus on hinnanguliselt 39 aastat. Haigus mõjutab mõlemat sugupoolt, kuid esineb sagedamini naistel kui meestel.

NMOSD on raske invaliidistav ja potentsiaalselt eluohtlik haigus, mis võib põhjustada pimedaksjäämist ja halvust. NMOSD äge rünnak esineb sageli mõne päeva jooksul ja hõlmab tavaliselt nägemispuuet (st ägedat optikusneuriiti) ja pikisuunas ulatuslikku transversaalnärvi (LETM) ehk üle kolme selgroolüli ulatuvat seljaaju kahjustust. LETM võib põhjustada rasket nõrkust, liikumishäireid, sensoorset ja motoorset puuet, soole- ja põiefunktsiooni kaotust ning hingamispuudulikkust.

Peaaegu kõigil patsientidel (kuni 90%) esineb retsidiive ja patsientidel on NMOSD-ga raske elada, sest retsidiivid on ettearvamatud ning erinevad esinemise aja, kestuse ja mõju poolest. Ligikaudu pooltel NMOSD-ga patsientidest tekib esimene retsidiiv 12 kuu jooksul pärast esmast haigushoogu. Suure rahvusvahelise uuringu kohaselt tekib pärast ligikaudu 6 aastat kestnud NMOSD 18% patsientidest püsiv nägemiskahjustus, 34% püsiv motoorne puue ja 23% on ratastoolist sõltuvad. NMOSD-st põhjustatud surmad on enamasti tingitud hingamispuudulikkusest, mitme organi puudulikkusest või pikaajalisest kvadripleegiast.

Ungaris läbi viidud epidemioloogilise uuringu kohaselt on NMOSD levimus Euroopas 1,91 juhtu 100 000 elaniku kohta. Esinemissagedus Euroopas on Ungari ja Taani näitel vastavalt 0,13 juhtu aastas 100 000 kohta ja 0,4 juhtu aastas 100 000 kohta.

Alternatiivne ravi:

Tervisekassa poolt on NMOSD patsientidele rahastatud soodusravimitest: immunosupressiivsed ravimid, metüülprednisoloon, mükofenoolhape, asatiopriin. Tervishoiuteenustest on kasutusel rituksimab (*off-label*), metüülprednisoloon ja terapeutiline plasmavahetus (kasutatakse akuutsete atakkide raviks). Akuutsete atakkide ravi hõlmab 3-5 päeva kestvat ravi intravenoosse metüülprednisolooniga. Kui selle aja jooksul toimub progresseerumine või paranemine puudub, soovitatakse kasutada terapeutilist plasmavahetust.

Tervisekassa andmetel on tervishoiuteenuseid alates 2020. aastast diagnoosikoodiga G26.0 kasutanud 12 isikut: 6 – rituksimab, 12 – metüülprednisoloon, 3 – Sol. Albumini ja 1 – IVIg. Seni kõige paremat efektiivsust atakkide vähendamisel on näidanud ekulizumab (SOLIRIS) (94%, ARR 0,02), mis pole Eestis NMOSD näidustusel rahastatud. NEMOS 2023. aasta praktilistes soovitusetes on ravulizumab ja ekulizumab samal real.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

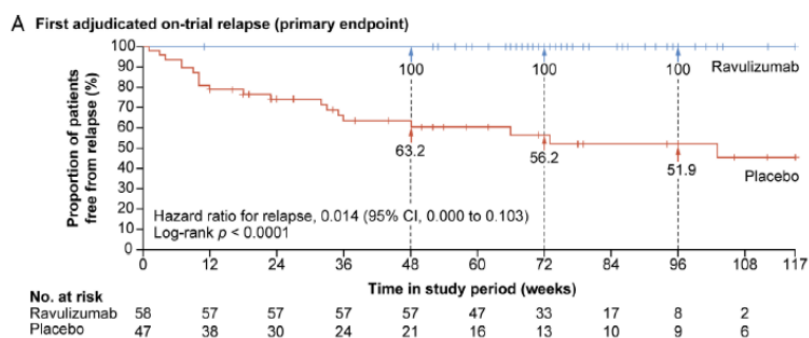
Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud globaalses avatud sildiga välise kontrollrühmaga III faasi kliinilises uuringus CHAMPION-NMOSD. Uuringu eesmärk oli hinnata ravulizumabi efektiivsust ja ohutust AQP4-vastaste antikehade suhtes positiivsetel NMOSD-ga täiskasvanud patsientidel. Uuringusse kaasati 58 NMOSD-ga täiskasvanud patsienti, kellel oli seroloogiline test AQP4-vastaste antikehade suhtes positiivne, kellel oli esinenud viimase 12 kuu jooksul enne skriinimisperioodi vähemalt üks retsidiiv ja kelle füüsilise puude raskuse skaala (*Expanded Disability Status Scale*, EDSS) skoor oli ≤ 7 . Varasem ravi IST-ga ei olnud nõutav ja 51,7% patsientidest said ravulizumabi monoterapiana. Valitud immunosupressante (s.t kortikosteroidid, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, takroliimus) kasutanud patsientidel lubati jätkata ravi kombinatsioonis ravulizumabiga. Et minimeerida platseebo kasutamist selles harvikaigusega patsiendipopulatsioonis, kaasati välise võrdlusrühmana platseeborühm ekulizumabi 3. faasi uuringust PREVENT (n=47). Uuring koosnes neljast perioodist: skriinimine, esmane raviperiood (50 nädalat), pikaajaline jätku-uuring (kuni 2 aastat), ja ohutuse jälgimisperiood. Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese kinnitatud retsidiivini uuringu ajal sõltumatu hindamiskomitee hinnangul ning retsidiivide vähenemine võrreldes PREVENT uuringu platseeborühmaga. Teised tulemusnäitajad olid kinnitatud retsidiivide aastane esinemise määr (ARR), kliiniliselt oluline muutus algtasemest Hauseri liikumisvõime indeksi (HAI) skooris, muutus algtasemest EQ-5D indeksi ja EQ-5D VAS skoorides, kliiniliselt oluline muutus EDSS skooris ja ohutus.

Tulemused:

- mediaanse jälgimisajaga 73,5 nädalat ei esinenud ravulizumabiga ravitud patsientidel kinnitatud retsidiive, platseeborühmas esines kinnitatud retsidiive uuringu ajal 20 patsiendil;

- kõik ravulizumabiga ravitud patsiendid jäid retsidiivideta mediaanse järelkontrolli perioodi jooksul kestusega 90,93 nädalat;
- enamik kõrvaltoimeid olid kerge/mõõduka raskusastmega. Kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed ravulizumab rühmas olid COVID-19 (24%), peavalu (24%), seljavalu (12%), artralgia (10%) ja kuseteede põletik (10%). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 8 (13,8%) patsiendil ravulizumab rühmas. Surmajuhtumeid ei esinenud.

Joonis 1. Kaplan-Meieri hinnangud retsidiivini kulunud aja kohta kõigil patsientidel, kes said vähemalt 1 annuse uuringuravimit



Tabel 1. Teised tulemusnäitajad. Statistiliselt olulised erinevused on esitatud *bold* kirjas.

	Ravulizumab (n=58)	PREVENT platseebo (n=47)	p väärtus
Kinnitatud ARR	0,000	N/A	<0,0001
Muutus algtasemest HAI skooris			
Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	56 (96,6%)	36 (76,6%)	0,0228
Kliiniliselt oluline halvenemine esines	2 (3,4%)	11 (23,4%)	
Muutus algtasemest EQ-5D indeksi skooris			
Keskmine	0,005	-0,043	0,0567
Mediaan	0,000	0,000	
Vahemik	-0,33; 0,50	-0,67; 0,41	
Muutus algtasemest EQ-5D VAS skooris			
Keskmine	2,6	0,6	0,0297*
Mediaan	0,5	0,0	
Vahemik	-45; 40	-28; 40	
Muutus algtasemest EDSS skooris			
Kliiniliselt oluline halvenemine puudub	52 (89,7%)	36 (76,6%)	0,0588*
Kliiniliselt oluline halvenemine esines	6 (10,3%)	11 (23,4%)	

*nominaalne p väärtus.

Lisaks analüüsiti eelmääratletud alarühmasid:

- ravulizumab monoterapiat saavatel patsientidel (n=30) vähenes suhteline retsidiivi esinemise risk 97,9% võrreldes vastavate PREVENT platseebo rühma patsientidega (n=13) (HR=0,021; 95% UV: 0,000-0,176, *long-rank* $p < 0,0001$);
- skriininguperioodile eelneva aasta jooksul rituksimabi saanud patsientidel vähenes ravulizumab rühmas (n=20) suhteline retsidiivi risk 93,7% võrreldes PREVENT platseeborühmaga (n=17) (HR=0,063; 95% UV: 0,000-0,562; *log-rank* $p = 0,0078$);
- patsientidel, kes ei saanud rituksimabi skriininguperioodile eelneva aasta jooksul, vähenes ravulizumabi saanud patsientidel (n=38) retsidiivide risk 98,1% võrreldes platseeboga (n=30) (HR=0,019; 95% UV: 0,000-0,142; *log-rank* $p < 0,0001$);

- raviefekt ei erinenud eelneval aastal rituksimabi kasutanud ja mitte kasutanud patsientidel ($p=0,6774$).

Tervisekassa toob välja Aungsumart *et al* 2023. aastal avaldatud süstemaatilise võrgustik-metaanalüüsi, milles võrreldi NMOSD raviks näidustatud (inebilizumab, satralizumab, ekulizumab) ja *off-label* (rituksimab, totsilizumab) ravimite efektiivsust NMOSD ravis. Ravimeid hinnati kahe grupina, näidustatud ja *off-label* ravimid ning eraldi üksikuid ravimeid omavahel ei võrreldud. Analüüsi kaasati 7 randomiseeritud kontrolluuringut (kokku 776 patsienti). Tulemused näitasid, et mõlema grupi ravimid vähendavad statistiliselt oluliselt relapsi riski võrreldes standardraviga (näidustatud ravimitel HR=0,13 (0,07 - 0,24; 95%UV) ja *off-label* HR=0,16 (0,07 - 0,37; 95%UV). Inebilizumab, satralizumab, ekulizumab näitasid 20% madalamat riski kui rituksimab ja totsilizumab.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud majandusanalüüsi hindamaks ravulizumabi kulutõhusust võrreldes tavapärase raviga. Mudeli ajahorisondiks on valitud 20 aastat ning tsükli pikkuseks 30 päeva. Mudelis on arvestatud ravulizumabi annusega 70 kg kehakaalu juures. Mudeli kulused ja tulused on diskonteeritud määraga 5% aastas.

Patsiendid sisenevad mudelisse retsidiivivabas tervisestaadiumis ilma, et neil oleks pikaajalisest NMOSD-st tingitud puuet. Puude hindamisel lähtutakse füüsilise puude hindamise skaala (EDSS) skoorist. Pikaajaline NMOSD-ga seotud puue on defineeritud kui EDSS skoor $\geq 5,5$ punkti. Igas mudeli tsükli võib patsientidel tekkida retsidiiv, retsidiivi tekkimise tõenäosus sõltub saadavast ravist. Iga retsidiivi korral esineb patsiendil 17,5% risk siseneda pikaajalisse puude tervisestaadiumisse, põhinedes publitseeritud andmetele puude esinemisest pärast esmast NMOSD retsidiivi. Iga retsidiiviga võib patsiendi EDSS-i skoor tõusta. Baasjuhtumise eeldatakse, et ravi ravulizumabiga jätkatakse terve elu jooksul. Retsidiivide esinemissagedused ravirühmade kaupa saadi CHAMPION ja PREVENT uuringutest. Ohutusnäitajate hulka kuulusid ravi käigus ilmnunud kõrvaltoimed ja tõsised kõrvaltoimed ning mudelis on arvestatud ka nende kuludega. Tervisekassa kohandas mudelis tervishoiuteenuste hinnad.

Taotleja hinnangul olid kõige parema sobivusega modelleerimiseks aeg retsidiivini (*time to relapse*) *Exponential* jaotus, sest see võimaldas arvesse võtta proportsionaalse riski eeldust, mis on vajalik HR-i rakendamiseks ravulizumabile. CHAMPION ja PREVENT uuringutes koguti elukvaliteedi andmeid EQ-5D küsimustike abil. Mudeli jaoks viidi läbi mõlema uuringu EQ-5D tulemuste koondanalüüs, mis andis infot kasulikkuse (*utility*) väärtustest algtasemel ning retsidiivi eelselt. Algtaseme kasulikkus oli 0,7228 ning seda rakendatakse kuni esimese retsidiivini. Retsidiivi esinemise korral rakendatakse püsivat kasulikkuse vähenemist (-0,0572) pluss lühiajalist kasulikkuse vähenemist (-0,0252) 50 päeva jooksul pärast retsidiivi. Võrdlusravina on kasutatud asatiopriin (13%), mükofenolaat mofetiil (13%), prednisoloon (6%), muu immuunosupressiivne ravi (23%) ja ravi puudumine (45%). Tervisekassa hinnangul oleks pidanud Eesti tingimustes võrdlusravimitena arvesse võtma ka rituksimabi ja plasmavahetuse.

Baasjuhtumi analüüsis saavutas ravi ravulizumabiga 2,617 täiendavat eluaastat (LY) ja 4,755 täiendavat kvaliteedi kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes tavapärase raviga. Täiendkulu oli 3,976 miljonit eurot, andes täiendkulu tõhususe määraks (ICER) 836 228 eurot QALY kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud nelja aasta patsientide prognoosi ning kasutanud selleks Tervisekassa statistikat. 2022. aastal kasutas NMOSD näidustusel hüvitatavaid soodusravimeid kokku 7 patsienti ja tervishoiuteenuseid 12 patsienti. Taotleja on eeldanud, et 3 patsienti neljast on antiAQP4 antikehade

suhtes positiivsed. Arvestades, et iga-aastane NMOSD esinemissagedus on Euroopas 0,13-0,4 juhtu 100 000 elaniku kohta, diagnoositakse Eestis igal aastal ligikaudu 2-5 uut NMOSD juhtu. Anti-AQP4 antikehade suhtes positiivseid patsiente ja ühtlasi ravilizumab raviks sobilikke patsiente lisandub igal aastal keskmiselt 2 isikut. Sellele tuginedes on prognoositud, et esimesel aastal alustab ravilizumab ravi 5 patsienti, neljandaks aastaks on ravil 10 patsienti.

Tabel 1. Potentsiaalne eelarvemõju Tervisekassale 1.-4. aastal

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv isiku kohta aastas ja aastas kokku	Ravimi kulu Tervisekassale aastas kokku
1. aasta	5	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 5 = 990$	
2. aasta	7	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 7 = 1386$	
3. aasta	9	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 9 = 1782$	
4. aasta	10	$6 \cdot 33 = 198 \cdot 10 = 1980$	

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et retsidiivide esinemine NMOSD korral on seotud elukvaliteedi langemise ning iga retsidiiv tõstab puude väljakujunemise riski. Taotleja esitatud uuringu tulemused näitavad tõhusust retsidiivide ennetamisel võrreldes platseeboga. Võrgustik-metaanalüüs, mis võrdles näidustatud ja näidustuseväliseid ravimeid rühmiti, näitas, et mõlema grupi ravimid vähendavad statistiliselt oluliselt relapsi riski võrreldes standardraviga. Ka meditsiinilise eksperdi poolt välja toodud praktilised soovitused toovad välja esmavalikuna nii ekulizumabi/ravulizumabi kui ka rituksimabi.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Esitatud kulutõhususe analüüsi tulemuste järgi on kulutõhusus äärmiselt ebasoodne ja lisakulu eelarvele väga suur. Tõdeti, et kuigi ravimist saadav kliiniline kasu on olemas, on ravimile määratud liiga kõrge hind ning seetõttu ei soovita komisjon taotlust rahuldada.

Komisjoni otsus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse uue ravimteenuse „Nägemisnärvide neuromüeliidi spektri häire ravi ravulizumabiga, 100 mg” lisamiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu, mitte rahuldada.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Vösaste

Protokollija