

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

13.06.2024 nr 4

Algus kell 15.00 lõpp kell 17.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
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 Võsaste (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. *Sclerosis multiplex*'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, taotlus nr **1607** (Lisa 8. Ludvig Puusepa nimelise Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Kõrgelt sensibiliseerinud neerusiirdamise patsiendi desensibiliseeriv ravi imlifidaasiga, taotlus nr **1603** (Lisa 9. Eesti Kudede ja Transplantatsiooni Ühingu taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on dMMR/MSI-H retsidiveerunud või kaugelarenenud endomeetriumi vähk, taotlus nr **1623** (Lisa 10. Tamro Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuur daratumumabiga, taotlus nr **1615** (Lisa 11. Johnson & Johnson Eesti filiaali taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. SCLEROSIS MULTIPLEX

Taotlus: Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb tervishoiuteenuste nimekirjas oleva teenuse 346R sihtgrupi laiendamist *sclerosis multiplex*'i (SM) ägenemistega kulgevate vormide ravis.

Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga *sclerosis multiplex*'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 346R) ja ravi alemtuzumabiga *sclerosis multiplex*'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 349R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral (välja arvatud primaarselt progresseeruv vorm):

- 1) varem on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga;
- 2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist ägenemist.

Käesoleva taotlusega taotletakse ravimiteenuses sisaldavate ravimite okrelizumab ja natalizumab kasutamist 1. ravireas.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel (EGPA)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Sclerosis multiplex (SM) ehk hulgiskleroos on kesknärvisüsteemi krooniline progresseeruv autoimmuunne põletikuline haigus, mille korral organismi immuunsüsteem ründab ja kahjustab närvikiudusid katvat müeliinkihti. Põletik kahjustab närvikiudusid ning viib erinevate neuroloogiliste sümptomite tekke ja inimese invaliidistumiseni. Tavaliselt tekivad varem tervetel noortel inimestel konkreetsed kaebused tasakaaluhäiretele, jalgade nõrkusele, tundlikkusehäiretele. Aja jooksul võib neuroloogiline puue pöördumatult süveneda, lisanduda võivad soole- või põietegevuse häired, liikumishäired. Võib esineda kognitiivsete võimete langus, mis mõjutab oluliselt töövõimet, isikliku eluga toimetulekut ja psüühikahäirete (nt depressioon, ärevus) teket.

Hulgiskleroosi jagatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgevaks hulgiskleroosiks (RRSM), sekundaarselt progresseeruvaks hulgiskleroosiks (SPSM) ning primaarseks progresseeruvaks hulgiskleroosiks (PPSM). 85%-l patsientidest diagnoositakse ägenemiste ja remissioonidega vorm (RRSM), millele on iseloomulikud perioodilised haigusnähtude süvenemised ja taandumised. Umbes 10-15% patsientidest on haigus algusest peale püsivalt progresseeruv ilma ägenemisteta (PPSM).

Enam kui 71%-l SM-i diagnoosiga Eesti patsientidest on välja kujunenud puue, töövõimekadu või mõlemad ning nende patsientide oodatav eluiga on 7–14 aasta võrra lühem kui üldpopulatsioonis.

Alternatiivne ravi:

SM ägenemistega kulgeva vormi korral kasutatavad ravimid jagatakse madala ja kõrge efektiivsusega ravimiteks. Madalama efektiivsusega ravimiteks on esimeses ravireas kättesaadavad beetainterferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid ning dimetüülfumaraat. Kõrge efektiivsusega (HE, *highly effective*) ravimiteks loetakse natalizumabi, fingolimoodi, okrelizumabi, ofatumumabi, alemtuzumabi ning kladriibiini. Kõik mainitud HE ravimid on Eesti patsientidele kättesaadavad, enamusest kolmandas ravireas. Kladriibiin on alates 2024. a jaanuarist kättesaadav 1. ravireas. Tervisekassa statistikale tuginedes kasutatakse viimastel aastatel SM ravis üha enam ka näidustuseväliselt (*off-label*) toimeainet rituksimab (tabel 1). Rituksimabi kasutamist SM ravis on välja toodud nii Soome kui Rootsi ravijuhendites.

Tabel 1. Kõrge efektiivsusega SM ravimeid (diagnoos G35) kasutanud patsientide arv aastatel 2021-2024 (1.kvartal)

Teenus/ravim	2021 a.	2022 a.	2023 a.	2024 a. I kvartal
346R	176	169	163	107
349R	9	6	3	3
kladriibiin	17	22	15	61
276R	2	11	37	28
Kokku	195	202	215	199

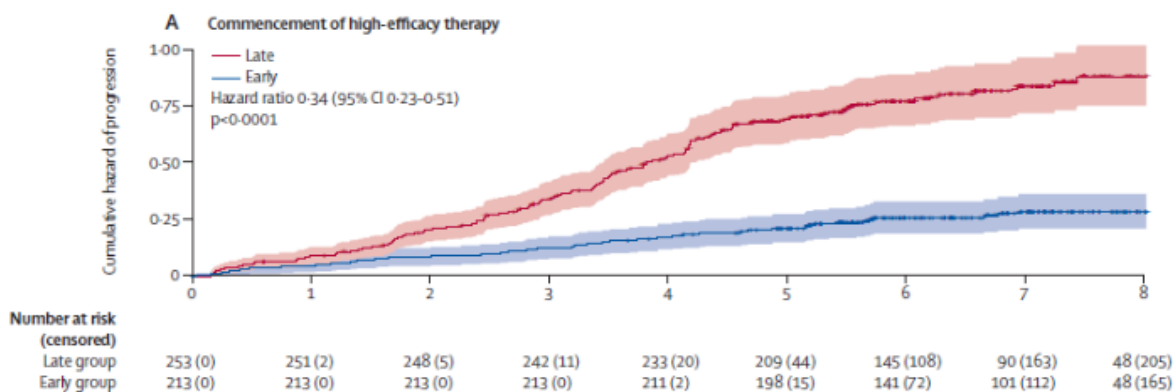
346R - *Sclerosis multiplex*'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, neljanädalane ravikuur

349R - *Sclerosis multiplex*'i ravi alemtuzumabiga, üks vial (12 mg)

276R - Rituksimab 10mg i/v

Viimastel aastatel on uuringutega näidatud, et kõrge efektiivsusega ravi varajane alustamine võib oluliselt vähendada SM-iga patsientide ägenemiste ja puude süvenemise riski. 2020. aastal avaldatud rahvusvahelise SM registri MSBase ja Rootsi SM registri andmed näitavad, et patsientidel, kellel alustati kõrge efektiivsusega ravi kiiresti, kahe aasta jooksul alates haiguse algusest, pidurdub puude väljakujunemine oluliselt enam võrreldes patsientidega, kes said seda ravi hiljem, 4–6 aastat pärast haiguse algust (joonis 1).

Joonis 1. Registri uuringu kumulatiivne puude süvenemise risk RRMS-iga patsientidel, keda raviti kõrge efektiivsusega ravimitega 2 aasta jooksul haiguse algusest või hiljem, 4-6 aastat haiguse algusest

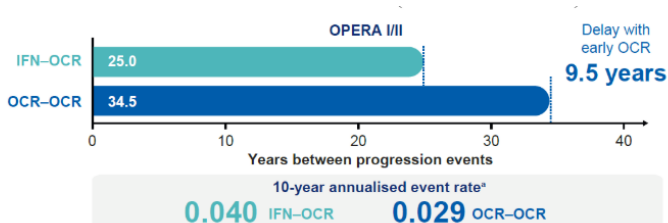


Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud III faasi uuringud (OPERA I, OPERA II, ENSEMBLE), milles uuriti okrelizumabi varase kasutamise seotud efektiivsust ja ohutust. OPERA I ja II uuringutes võrreldi okrelizumabi beeta-1a-interferooniga. Aastale kohandatud ägenemiste määr oli mõlemas uuringus oluliselt madalam okrelizumabi rühmades. Mõlemas uuringus oli ARR vastavalt 0,16 (0,12-0,2) OKR rühmas vs 0,29 (0,24-0,36) INF rühmas; 46-47% ägenemiste määra suhteline vähenemine OKR rühmades, p=0,001.

Novembris 2023 kanti ette OPERA I ja II uuringute pikaajalised tulemused 10-aastase jälgimisaja kohta. Keskmise aastale kohandatud ägenemiste määr oli 10 aastat pärast uuringu algust 0,017, mis vastab ühele ägenemisele umbes iga 60 aasta järel. Aastale kohandatud, korduvalt 48 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemise (48W-CDP-EDSS) sündmuste määr oli okrelizumabi varakult alustanud (OCR-OCR) patsientidel 0,029 ja okrelizumabi 2 aastat hiljem alustanud (IFN-OCR) patsientidel 0,040 juhtu aastas. Sellest tulenevalt on juhtumiga patsientidel keskmiselt eeldatavalt progressioonivabad järgmised 34,5 aastat (OCR-OCR) ja 25,0 aastat (IFN-OCR).

Joonis 2. OPERA I ja II uuringute pikaajalise jälgimise puude süvenemise sündmuste määr (48W-CDP-EDSS)



ENSEMBLE uuringusse kaasati 678 varases staadiumis RRMS patsienti, kes said 192 nädala jooksul ravi okrelizumabiga. 24.nädalal oli puude süvenemiseta 84,1% patsientidest ja 48.nädalal 85%

patsientidest. Aastale kohandatud ägenemise määr oli 0,020 (95% UV 0,015-0,027), mis vastab ühele ägenemisele ~50 aasta järel.

Meditiiniline ekspert on välja toonud, et ENSEMBLE uuringus kirjeldatud haiguse progressioonita patsientide osakaal (84,1%) on kooskõlas OPERA I ja OPERA II uuringute varase RMS alagrupis eelnevalt ravimata patsientidel kirjeldatuga: 79% patsientidest ei esinenud 9-aastase okrelizumab-ravi jooksul 24 nädala jooksul kinnitatud puude süvenemist.

Geiger jt läbiviidud retrospektiivse kohortanalüüsi andmed põhinesid US Commercial, Medicaid ja Medicare andmebaaside umbisikustatud elektroonsete terviselugude andmetel. Valimisse kaasati 1101 patsiendi andmed, kes olid saanud SM esmadiagnoosi 2016. aastal või hiljem; alustasid okrelizumab-ravi mistahes ajal peale diagnoosi saamist; olid vähemalt 12 kuud enne diagnoosi pidevalt kindlustatud ning kes olid esimese haigust modifitseeriva ravi alustamisel 18-64 aasta vanused. Valimisse kaasatud patsiendid jagati kahte kohorti vastavalt sellele, kas nad said okrelizumabi (OCR) esimeses või teises või enamas ravireas (1L OCR ja 2L+ OCR), ning sobitati 1:1 üldise jälgimisaja põhjal. Tulemustest selgus, et patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi esimese rea ravina, oli aeg esimese ägenemisega seotud sündmuse (EOAR) tekkeni oluliselt pikem ja aastale kohandatud EOAR-de määr madalam kui teises ja enamas raviliinis okrelizumabi saanud patsientidel ($p < 0,05$). Muuhulgas leiti, et okrelizumabi varase alustamisega kaasnes vähem hospitaliseerimisi ning haiguse kulgu modifitseeriva raviga mitte seotud kulud olid madalamad.

Natalizumabi ohutuse ja efektiivsuse kohta on taotleja esitanud uuringu AFFIRM tulemused, milles randomiseeriti suhtes 2:1 patsiendid saama natalizumabi või platseebot. Esmane tulemusnäitaja esimesel aastal oli kliiniliste ägenemiste sagedus ning teisel aastal puude püsiva progresseerumise kumulatiivne tõenäosus.

Peale ühe aastast ravi vähendas natalizumab ägenemiste sagedust 0,26 ägenemisele aastas võrreldes 0,81 ägenemisega platseeborühmas ($p < 0,001$), 68% ägenemiste vähenemine natalizumabi rühmas säilis kahe aastase perioodi vältel. Natalizumab vähendas puude raskuse progresseerumist mõõdetuna EDSS skaalal 54% (24 nädala kinnitus; $p < 0,001$) ja kiiresti süveneva retsidiveeruva kuluga patsientide alarühmas 64% (24 nädala kinnitus; $p < 0,008$).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Roche koostöös Eesti Statistikaameti, Ludvig Puusepa nimelise Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi ja Eesti *Sclerosis Multiplex*'i Ühingute Liiduga koostasid 2023 aastal raporti „*SCLEROSIS MULTIPLEX*’IGA seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamine Eestis“, eesmärgiga välja selgitada, millised kulud kaasnevad riigile, kui isik haigestub *sclerosis multiplex*’i ning millised oleksid võimalused nende kulude vähendamiseks, kui teha kõrge efektiivsusega ravi kättesaadavaks varasemas faasis. Uuringu tulemused näitasid, et esimese kahe aasta jooksul pärast diagnoosimist olid kõrge efektiivsusega ravi saanud patsientide kulud ligi 40% väiksemad võrreldes kõrge efektiivsusega ravi mittesaanute kuludega.

Alates 2024. a jaanuarist on SM patsientidele 1. ravireas kättesaadav kõrge efektiivsusega ravimitest kladribiin, mida on kasutanud aasta esimeses kvartalis 61 patsienti. Tuginedes Tervisekassa statistikale on viimastel aastatel üha enam kasutatud toimeainet rituksimab, mis on hinna poolest tunduvalt soodsam kui ametliku SM näidustusega kasutatavad HE ravimid. Seda on kasutanud 2023. aastal 37 isikut ning 2024. a esimese kvartali jooksul 28 isikut, kellest 19 patsienti on saanud seda esimeses ravireas. Sellest tulenevalt on kõrge efektiivsusega ravimeid kasutanud esimeses ravireas ainuüksi 2024. a esimesel kvartalil 80 SM patsienti. Sellest tulenevalt pidas Tervisekassa põhjendatuks läbi viia kuluminimeerimise analüüsi, milles võrreldi ühe patsiendi aastase ravi maksumust soodusravimite loetelu kaudu 1. ravireas rahastatava kladribiiniga. HE ravimite erinevaid raviskeeme arvestades on

optimaalseks kulude võrdlemiseks kasutatud 10 aastast ajahorisont (tabel 2). Analüüsi tulemuste järgi on taotletava ravimiteenuse 10 aastase ravi maksumus 76 772,15 eurot kallim kui kladribiini. Analüüsi on kaasatud ka näidustuseväliselt kasutatav rituksimab, mille hind on omakorda mitmeid kordi soodsam alternatiividest.

Tabel 2. Kõrge efektiivsusega SM ravimite ühe patsiendi aastase ravi maksumuse võrdlus 10 aastase ajahorisondi korral

Toimeaine	1.aasta	2.aasta	3.aasta	4.aasta	5.aasta	6.aasta	7.aasta	8.aasta	9.aasta	10.aasta	Kokku
kladribiin	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	8 567,20 €	85 671,95 €
ofatumumab	15 589,95 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	127 837,59 €
okrelizumab	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	162 444,10 €
natalizumab	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	162 444,10 €
alemtuzumab	31 288,40 €	18 773,04 €	18 773,04 €	5 068,72 €*	-	-	-	-	-	-	73 903,20 €
rituksimab**	419 €	279€	279€	279€	279€	279€	279€	279€	279€	279€	2 930 €

* Põhineb 12-aastase jälgimisajaga uuringu andmetel, mille kohaselt 73% alemtuzumabi saanud patsientidest ei saanud rohkem kui 3 ravikuuri¹⁶

** Raviannused põhinevad Rootsi SM ravijuhendil¹⁷

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi järgnevatks neljaks aastaks nii natalizumabi kui okrelizumabi kasutusele (tabel 3). Meditsiinilise eksperdi sõnul on taotluses esitatud prognoos ülehinnatud, kuna ei ole alust arvata, et hetkel ravi saavate patsientide hulgas oleks nii suur ravi vahetuse vajadus. Uute patsientide arvelt võiks taotleja hinnangul lisanduda okrelizumabi-ravile igal aastal ligikaudu 10 patsienti. Arvestades, et 2024. aastast on esimese rea ravis rahastatud toimeaine kladribiin, ei ole patsientide arvu ja lisakulu prognoosimine informatiivne, kuivõrd uued patsiendid jaguneksid alternatiivsete ravivõimaluste vahel ära.

Tabel 3. Taotleja esitatud patsientide prognoos järgnevatks neljaks aastaks

Ravim, näidustus	Patsientide arv 2025. a	Patsientide arv 2026. a	Patsientide arv 2027. a	Patsientide arv 2028. a
<u>Natalizumab</u> - monoteerapiana väga aktiivse, retsidiveeruva kuluga SM raviks	40	40	30	20
<u>Okrelizumab</u> - sclerosis multiplex'i ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või pildiagnostika abil määratletud aktiivne haigus	208	238	268	298

Okrelizumabi müügiloa hoidja tagasiside:

Alates 2024. aasta jaanuarist on suukaudne kõrge efektiivsusega toimeaine kladribiin Eesti patsientidele esimese valiku ravina kättesaadav, kuid paraku ei lahenda see kõiki probleeme. Kladribiin ei sobi kõigile patsientidele. Eesti neuroloogide hinnangul ei kata kladribiini efektiivsus kõigi kõrge efektiivsusega ravi vajavate patsientide vajadusi. Seetõttu on kindlasti vajalik enam kui ühe kõrge efektiivsusega ravimi kättesaadavus esimeses ravireas.

Ühel hiliseimal ja ulatuslikuimal, 2023. aastal Samjoo jt¹ publitseeritud võrgustik metaanalüüsil (*network meta-analysis*, NMA), milles oli omavahel võrreldud erinevate haigust modifitseerivate ravimite (HMR) suhtelist efektiivsust ägenemistega kulgeva *sclerosis multiplex* (RMS) korral, olid okrelizumab ja teised monoklonaalsed antikehad muudest ravimitest (sh kladribiinist) efektiivsemad. Okrelizumabi paremus kladribiini ees ilmnis nii haiguse ägenemiste vähendamisel kui puude süvenemise pidurdamisel.

¹ Samjoo IA, Drudge C, Walsh S, et al. Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. J Comp Eff Res. 2023 Jul;12(7):e230016. doi: 10.57264/ceer-2023-0016. Epub 2023 Jun 2. PMID: 37265062; PMCID: PMC10508312. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10508312/>

Joonis 3. Meta-analüüsis kajastatud SM ravimite võrdlused platseeboga

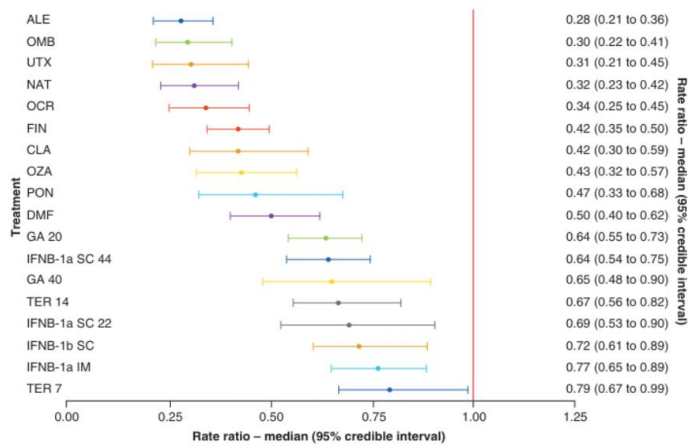


Figure 3. Forest plot for treatments compared with placebo for the annualised relapse rate analysis. ALE: Alemtuzumab 12 mg; CLA: Cladribine 3.5 mg/kg; DMF: Dimethyl fumarate 240 mg twice a day; FIN: Fingolimod 0.5 mg; GA 20: Glatiramer acetate 20 mg; GA 40: Glatiramer acetate 40 mg; IFNB-1a IM: Interferon beta-1a 30 µg intramuscular; IFNB-1a SC 22: Interferon beta-1a 22 µg subcutaneous; IFNB-1a SC 44: Interferon beta-1a 44 µg subcutaneous; IFNB-1b SC: Interferon beta-1b 250 µg subcutaneous; NAT: Natalizumab 300 mg; OCR: Ocrelizumab 600 mg; OMB: Ofatumumab 20 mg; OZA: Ozanimod 1.0 mg; PBO: Placebo; PON: Ponesimod 20 mg; TER 7: Teriflunomide 7 mg; TER 14: Teriflunomide 14 mg; UTX: Ublituximab 450 mg.

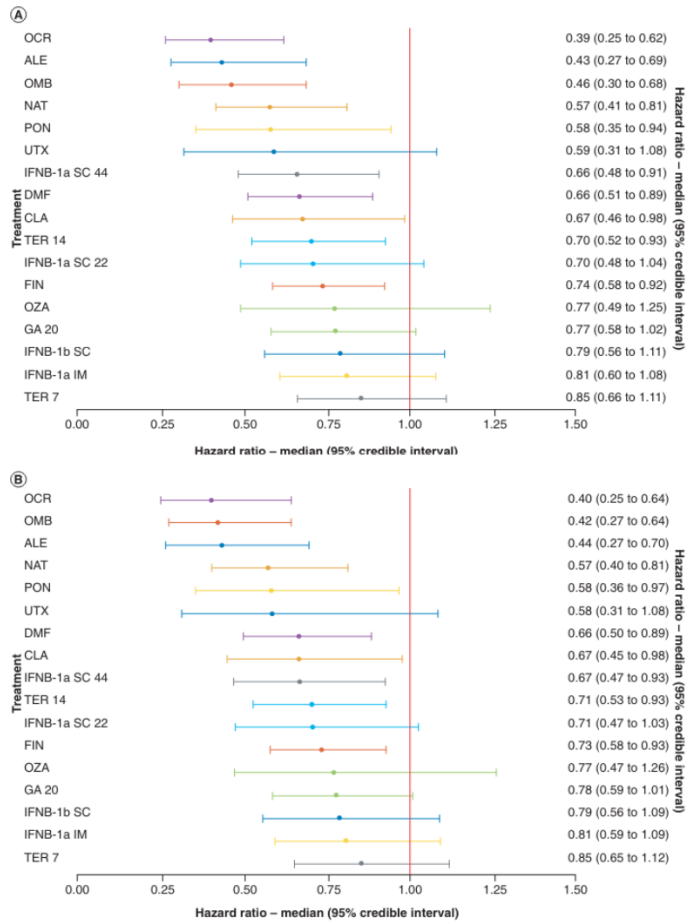


Figure 5. Forest plot for treatments compared with placebo for the (A) predefined and (B) Expanded Disability Status Scale-aligned 3-month confirmed disability progression analyses. ALE: Alemtuzumab 12 mg; CLA: Cladribine 3.5 mg/kg; DMF: Dimethyl fumarate 240 mg twice a day; FIN: Fingolimod 0.5 mg; GA 20: glatiramer acetate 20 mg; IFNB-1a IM: Interferon beta-1a 30 µg intramuscular; IFNB-1a SC 22: Interferon beta-1a 22 µg subcutaneous; IFNB-1a SC 44: Interferon beta-1a 44 µg subcutaneous; IFNB-1b SC: Interferon beta-1b 250 µg subcutaneous; NAT: Natalizumab 300 mg; OCR: Ocrelizumab 600 mg; OMB: Ofatumumab 20 mg; OZA: Ozanimod 1.0 mg; PBO: Placebo; PON: Ponesimod 20 mg; TER 7: Teriflunomide 7 mg; TER 14: Teriflunomide 14 mg; UTX: Ublituximab 450 mg.

Samjoo jt uuringu tulemustele on viidanud ka hetkel 3. ravireas kättesaadava HE ravimi ofatumumabi müügiloa hoidja. Uuringule viidates soovitakse ofatumumabi hüvitamist samuti 1. ravireas sarnaselt käesolevale taotlusele.

Kladriibiini 3. faasi uuringute jälgimisuuringus CLASSIC-MS² on näidatud, et 10,65 aasta jooksul pärast ühte kladriibiini ravitsükli on 58,1 % patsientidest (kes on saanud kladriibiini vastavalt SPC-le vastavalt 3,5mg/kg 2 aasta jooksul) haigust modifitseeriva ravimi vabad ehk et neil ei ole uuesti kasutatud kladriibiini ega ühtegi teist SM haigust modifitseerivat ravimit.

Joonis 4. Haigust modifitseerivate ravimite kasutamine kladriibiini ravi CLASSIC-MS uuringus

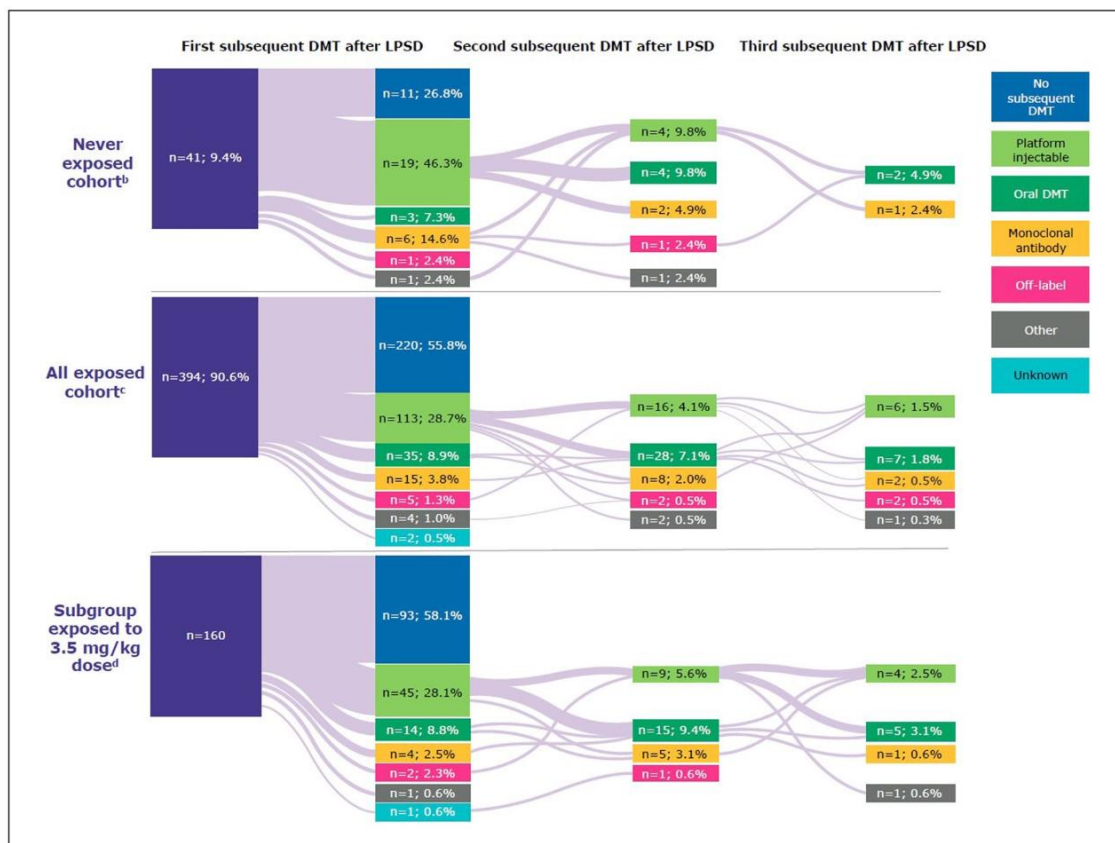


Figure 5. Patterns of DMT use at any time since last parent study dose in CLARITY/CLARITY Extension, by exposure to cladribine tablets.

DMT: disease-modifying therapy.

^aSubsequent DMTs are reflective of those available in the intervening period (2010–2021) after completion of the parent studies.

^bNever-exposed cohort received only placebo during the parent studies.

^cExposed cohort includes all patients who received ≥ 1 dose of cladribine tablets during the parent studies.

^dA subgroup of the exposed cohort in which patients received 3.5 mg/kg cumulative dose over 2 years during the parent studies (N=160/394).

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et seoses kladriibiini ja rituksimabi kättesaadavusega 1. ravireas ei ole suurt katmata vajadust. Teisi kõrge efektiivsusega ravimeid on võimalik kasutada kolmandas ravireas. Müügiloa hoidja poolt esitatud meta-analüüsis on monoklonaalsed antikehad näidanud numbrilist paremust kladriibiini ees, kuid tõdeti, et tulemused ei ole

² Giovannoni et al. Long-term follow-up of patients with relapsing multiple sclerosis from the CLARITY/CLARITY Extension cohort of CLASSIC-MS: An ambispective study. Multiple Sclerosis Journal 2023, Vol. 29(6) 719–730

statistiliselt olulised, usaldusvahemikud graafikutel suures osas kattuvad ning ei ole täpselt teada, et esineb erinevusi pikaajalises kliinilises efektiivsuses. Seega võib kõrge efektiivsusega haigust modifitseerivaid ravimeid pidada samaväärseteks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon tõdes, et teenuse 346R sisalduvate ravimite hinnad on pika perioodi vältel püsinud kõrged ning põhjendatud oleks hindade üle vaatamine ka juhul, kui ravimite hüvitamise kriteeriumid jäävad muutmata. 3. ravireas on kättesaadavad HE ravimitest lisaks teenusele 346R ja 349R ka soodusravim ofatumumab, mille 10 aastase ravi maksumus on ligikaudu 35 000 eurot madalam kui okrelizumabi ja natalizumabi hind. Komisjoni hinnangul on nii suur hinnavahe arusaamatu, kuna ravimite efektiivsus on samaväärne. Käesoleva taotluse raames ei ole müügiloa hoidjad esitanud komisjonile täiendavat hinnapakumist, mistõttu on 1. rea ravivõimaluste laiendamine teiste kõrge efektiivsusega ravimite näol aktsepteeritav juhul, kui 10 aastase ajahorisondi korral langeb hind kladribiini tasemele. Tõdeti, et arvestades kladribiini pikaajalise jälgimise uuringut on üle poolte patsientidest peale ühte kladribiini ravikuuri haigust modifitseeriva ravimi vabad, mistõttu võib tegelik kulu olla veelgi madalam. Kokkuvõttes toetab komisjon kõigi kõrge efektiivsusega ravimite kättesaadavust 1. ravireas tingimusel, et ravimite 10 aastase maksumuse hind ühele patsiendile ei ületa kladribiini maksumust.

Komisjoni otsus (ühehäälneline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse tervishoiuteenuste nimekirjas oleva teenuse 346R sihtgrupi laiendamist *sclerosis multiplex*'i (SM) ägenemistega kulgevate vormide ravis rahuldada tingimusel, et 10-aastase ajahorisondi korral ei ületa taotletavate ravimite aastane maksumus kladribiini aastase ravi maksumust.

2. IMLIFIDAAS

Taotlus: Eesti Kudede ja Organite Transplantatsiooni Ühing taotleb ravimi imlifidaas lisamist tervishoiuteenuste loetellu kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadaveerse doonori suhtes positiivne.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Neerusiirdamine on tänapäeval laialt kasutatav meetod lõppstaadiumis kroonilise neerupuudulikkuse ravis. Eduka siirdamistulemuse üheks eelduseks on immunoloogiline sobivus doonori ja retsiipiendi vahel, mis määratakse HLA (*human leukocyte antigen*) põhjal. Mõned patsiendid, kes vajavad neerusiirdamist, on kõrgelt sensibiliseeritud ehk eelnevalt on moodustunud HLA vastased antikehad, mis võivad tekkida raseduse, vereülekannete või eelneva siirdamise järgselt. HLA-vastaste antikehade tõttu langeb tõenäosus leida sobilik doonor, kuna positiivne ristsobivus retsiipiendi antikehade ja doonori antigeenide vahel on seotud kõrgema riskiga ägeda, raskesti ravile alluva doonorspetsiifiliste antikehade (DSA) vahendatud äratõuke tekkeks.

Sensibilisatsiooni ulatust retsiipiendil väljendatakse reaktiivsete antikehade (*calculated panel reactive antibody*, cPRA) väärtusega, mis jääb vahemikku 0% kuni 100%, väljendades doonorite protsenti populatsioonis, kelle suhtes siiriku saajal on doonorspetsiifilised antikehad (DSA). Patsiente klassifitseeritakse kõrgelt sensibiliseerituteks kui nende HLA antikehade profiil reageerib $\geq 85\%$ doonoritele.

Keith ja Vranic (2016) analüüsisid, mitu elundipakkumist on vaja, et leida 95% tõenäosusega aktsepteeritav retsiipiendi-doonori sobivus: cPRA 10% juures piisab 2 pakkumisest, 80% juures tõuseb

see 14-ni ja 85% juures 19-ni. cPRA 99% juures on vaja 300 elundipakkumist, 99,9% juures 3000 pakkumist. Seetõttu on kõrgelt sensibiliseerunud patsientide tõenäosus leida sobiv doonor väga madal ja eriti kõrge cPRA korral nullilähedane.

Scandiatransplanti statistika järgi oli 2021. aasta seisuga 12% patsiente kõrgelt sensibiliseeritud (cPRA $\geq 80\%$) ja nende neerusiirdamise ooteaja mediaan oli 736 päeva, samas kui mitte-sensibiliseeritud patsientide keskmine ooteaeg oli poole lühem – 369 päeva. Pikem aeg ootelehel viibimisel tõstab aga kaasnevate haiguste riski, mis omakorda vähendab siirdamise võimalikkust veelgi. Kõige keerulisem on olukord patsientide jaoks, kelle cPRA on $\geq 95\%$ - nende tõenäosus saada siirdamine on nullilähedane, ükskõik kui pikalt nad ootavad.

Alternatiivne ravi:

Kõrgelt sensibiliseeritud patsientide desensibiliseerimise meetoditeks siirdamise eelselt on erinevate protokollide järgi kirjeldatud terapeutilist plasmavahetust ja immunoabsorptsiooni koos IVig või B-rakkude pärssimist anti-CD-20-monoklonaalsete antikehadega. Need meetodid hõlmavad ravi mitmete päevade või nädalate jooksul ning seetõttu saab neid rakendada vaid elusdoonoriga patsientide puhul. Eestis teostatakse igal aastal 40-50 neerusiirdamist ning enamustel juhtudel pärineb neer surnud doonorilt. Surnud doonori neer tuleb siirdada 36 tunni jooksul, mistõttu ei ole head alternatiivset lahendust kiireks desensibiliseerimiseks surnud doonori organi siirdamise eelselt.

Scandiatransplant'i aktsepteeritava mittesobivuse programm ehk STAMP (*Scandiatransplant Acceptable Mismatch Program*) loodi 2009. aastal eesmärgiga pakkuda sobivat elundit kõrgelt sensibiliseeritud retsipientidele ja lühendada nende patsientide ootelehel viibimise aega. Igal aastal tehakse keskmiselt 5% siirdamistest kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele STAMP programmi raames.

Neerusiirdamise ootejärjekorras olemise ajal saavad patsiendid neeruasendusravi hemo- või peritoneaaldialüüsi näol. Keskmiselt 3x nädalas dialüüsiseansid, mis võtavad 4-5 tundi, dialüüsi seostatakse paljude kõrvaltoimetega nagu iiveldus, väsimus, sügelus, lihaskrambid, unehäired, depressioon ja kaalutõus, mis mõjutavad oluliselt elukvaliteeti. Dialüüsiga võivad kaasneda rasked tüsistused (infektsioonid, veresoonte juurdepääsusüsteemide funktsioonihäired, trombootilised tüsistused, septiline artriit) ning pikaajalise dialüüsiraviga tõuseb tüsistuse arv, mis vajavad hospitaliseerimist. Ravi aga ei saa katkestada, sest dialüüsita võivad patsiendid paari nädala jooksul surra.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Kjellman jt 2021. a uuring koondas andmed neljast imlifidaasi uuringust (kokku n=46). Aastatel 2014-2017 läbiviidud avatud võrdlusrühmata kliinilistes uuringutes (iga uuringu kestus 6 kuud) hinnati imlifidaasi doseerimist, efektiivsust ja ohutust neerusiirdamisele eelnevas ravis. Jälgimisaja pikkus oli 3 aastat. Lõppanalüüsi kaasati 39 isikut, kellel oli positiivne ristsobivus, neil oli diagnoositud lõppstaadiumis KNH, 69% olid varasemalt neerusiiriku saanud, keskmine aeg dialüüsiravil enne siiriku saamist oli 6,4 aastat. Kõik patsiendid olid sensibiliseeritud, mediaan cPRA oli 99,62%. Üldist positiivset ristsobivuse rühma (XM+) analüüsiti lisaks alarühmadena:

- Esines antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni (XM+/AMR+, n=15)
- Ei esinenud antikehade vahendatud äratõukereaktsiooni (XM+/AMR-, n=24)
- kõrgelt sensibiliseeritud alarühm, kes tõenäoliselt ei saaks tänases neerujaotussüsteemis siirdamist (>99,9%/XM+/DD, n=13).

Tulemusnäitajateks olid patsientide elulemus, siiriku elulemus, siiriku funktsioneerimine, doonorspetsiifiliste antikehade tase (*donor specific antibodies*, DSA), ravimivastased antikehad (*anti-*

drug antibodies, ADA) ja äratõukereaktsiooni (*antibody-mediated rejection, AMR*) esinemine kuni 3 aasta jooksul peale siirdamist.

Tulemused:

- 3 aasta elulemus oli 90%: AMR+ rühmas oli elulemus 85% ning AMR- rühmas 94%;
- 3 aasta siiriku elulemus oli 84%: AMR- rühmas esines 4 siiriku kaotust, mille tulemusel oli selle rühma siiriku elulemus 77%, AMR+ rühmas oli siiriku elulemus 93% (joonis 1)

Joonis 1. Elulemus ja siiriku elulemus Kaplan-Meieri kõveratel

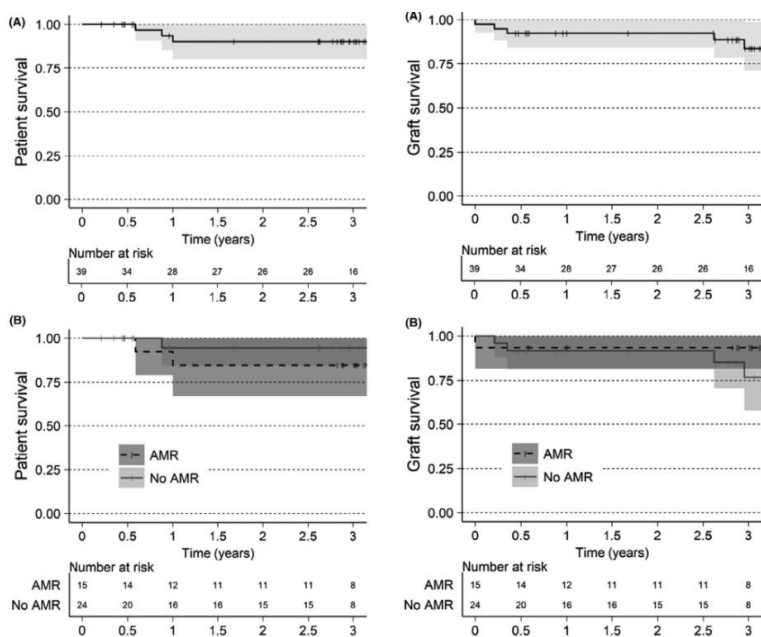


FIGURE 2 Patient survival estimated with Kaplan-Meier. Alive patients are censored at last known visit, indicated in graphics as a thin vertical line. (A) XM+ patients. (B) XM+ patients separated by AMR or No AMR

FIGURE 3 Graft survival estimated with Kaplan-Meier. Patients without graft loss are censored last known visit or death, indicated in graphics as a thin vertical line. (A) XM+ patients. (B) XM+ patients separated by AMR or No AMR

- 21 funktsioneeriva siirikuga patsiendist, kellel oli 3 aasta möödudes eGFR tulemused kättesaadavad, oli kõikide rühmade puhul keskmine eGFR väärtus 55 ml/min/1,73m², 14% (n=3) oli eGFR <30ml/min/1,73m², eGFR väärtus tõusis järk-järgult nii AMR+ kui ka AMR- rühmas;
- immunodominantsete doonorspetsiifiliste antikehade (DSA) taseme ravieelne mediaan oli 7791 ning oli kõrgem AMR+ patsientidel kui AMR- patsientidel. Pärast imlifidaasi ravi püsis tase madal umbes üks nädal, seejärel tõusis ligikaudu 80%-ni ravieelsest tasemest, saavutades maksimumi 14 päeva pärast ravi;
- AMR ehk antikehade vahendatud äratõuke määr oli populatsioonis 28% (n=11). Kõik AMR juhud said standardravi, peamiselt terapeutilise plasmavahetuse näol, millele võis lisanduda intravenoosne immunoglobuliin, säilitava immuunsupressiooni optimeerimine ja kortikosteroid;
- uuringutes esinenud peamised rasked kõrvaltoimed olid kopsupõletik (5,6%) ja sepsis (3,7%).

CPRa ≥99,9% XM+/DD alarühm esindas ülikõrgelt sensibiliseeritud populatsiooni nii antikehade ulatuse kui tugevuse osas. Võrreldes uuringu kogupopulatsiooniga, olid alarühma patsiendid olnud dialüüsiravil kauem – 9,3 aastat. Samuti oli selle alarühma patsientide imlifidaasi-eelne DSA taseme mediaan tunduvalt kõrgem kui kogupopulatsioonil. Alarühma patsientide siiriku elulemus oli 92% ning keskmine eGFR tase tõusis aja jooksul ja oli 3. aastal 60 ml/min/1,73m². Esimese 14 päeva AMR määr

oli kõrge: 38% (n=5) ning kaks AMR juhtu esinesid 5-6 kuud peale siirdamist. Kõik AMR juhud said ravitud ilma neerusiiriku kaotuseta.

30 patsienti uuringutest, mille koondülevaate taotleja on esitanud, kaasati pikema jälgimisajaga edasisse uuringusse 17-HMediIdeS-14, mille tulemused käesolevalt veel avalikustatud ei ole. Taotleja poolt esitatud pressiteadaandes on ära mainitud esialgsed tulemused, mille kohaselt on imlifidaasi saanud patsientide elulemus 5 aasta jooksul 90% ning siiriku elulemus 82%. Viie aasta pärast oli hinnanguline eGFR keskmiselt 50 ml/min/1,73m². Pressiteate kohaselt on planeeritud avaldada täpsemad andmed 2024. a jooksul. Hetkel on käimas müügiloo saamise järgne 3.faaasi suurema valimiga (n=225) uuring 20-HMediIdeS-19, mille planeeritud lõppemise aeg on detsember 2024.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Tervisekassale MS Excel tarkvaral põhineva kulukasulikkuse analüüsi, mille eesmärgiks on hinnata imlifidaasi kuluefektiivsust neerusiirdamise ootelehel olevatel lõppstaadiumis neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel, kes on HLA suhtes kõrgelt sensibiliseeritud ja kellel on pakutud positiivse ristsobivusega surnud doonori neer. Analüüsis on kasutatud eluea ajahorisont (57 aastat) ning ühe tsükli pikkuseks on 6 kuud. Mudel hõlmas jagatud ellujäämismudeli lähenemisviisi kolme terviseseisundiga: dialüüs, toimiv siirik või surnud ning võrdlusraviks oli dialüüs. Kulud ja tulud diskonteeriti 5% määraga aastas. Baasstsenaariumi tulemustel võidetakse imlifidaasi raviga 3,85 QALY (3,81 LY) ning ravimi täiendkulu tõhususe määr saadi 51 278€/QALY kohta.

Tervisekassal olid analüüsi osas järgnevad tähelepanekud:

- baasstsenaariumis oli arvestatud, et 4% patsientidest vajab 1 viaali ravimit, 83% patsientidest 2 viaali ja 13% kolme viaali. Eelpool väljatoodud väärtuspõhisest hindamise lähenemisest tingituna kohandati mudelis annuste arvu nii, et 100% patsientidest vajab 2 viaali ravimit, kuna muudatus võimaldab teha realistlikumaid järeldusi;
- sarnaselt NICE-le leiab Tervisekassa, et on põhjendatud maksimaalselt 1 doos imlifidaasi kõrgelt sensibiliseeritud patsientidele, kuna enamikul patsientidest saavutatakse peale 1 doosi soovitud antikehade tase, mis on siirdamise läbiviimiseks vajalik. Enne teist doosi on vajalik lisa *cross-match* uuring, mis pikendab siiriku külma isheemilist aega ning sellega on omakorda seotud teatud riskid siirdamise järgselt, näiteks hilinenud siiriku puudulikkus (*delayed graft failure*). Seda arvesse võttes muudeti mudelis teist doosi vajavate patsientide proportsioon 6,5%-lt 0%-le;
- siiriku elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutati mudeli baasstsenaariumis iBox stsenaariumit, mis on rahvusvaheliste neerusiirdamise keskuste koostöös valminud algoritm, mis prognoosib neerusiiriku pikaajalist elulemust. Kuna iBox arvestab kõikide neerusiirdamise patsientidega, mitte ainult kõrgelt sensibiliseeritute ning siiriku pikaajaline elulemus võib olla teistsugune antud patsiendipopulatsioonis, on kohasem rakendada mudelis stsenaariumit „*all imlifidase*“, mis kasutab andmeid imlifidaasi kliinilistest uuringutest. Uuringu andmed on küll lühiajalised ning väikese valimiga, kuid peegeldavad sihtgruppi reaalsemalt kui kogu neerusiirdamise patsiendipopulatsioon;
- üldise elulemuse hindamiseks toimiva siirikuga patsientidel kasutati baasstsenaariumis kõigi imlifidaasi saanud patsientide andmeid („*all imlifidase*“), see populatsioon tekitab kulutõhususe tulemuste osas suurt ebakindlust kuna puuduvad pikemaajalised andmed prognooside tegemiseks. Sarnaselt NICE-le leiab Tervisekassa, et on põhjendatud kasutada patsientide andmeid, kes tõenäoliselt ei saaks ilma ravita siirikut („*unlikely to be transplanted*“), kuna need patsiendid esindavad tegelikku populatsiooni kõige paremini, kes saaksid ravi imlifidaasiga. Väikese valimi tõttu jääb ka seda sisendit kasutades tulemustesse üksjagu ebakindlust;

- lisaks kaasajastati teenuste ja ravimite hinnad mudelis.

Tervisekassa poolt kohandatud sisendeid kasutades võideti võrreldes dialüüsiraviga 2,5 QALY (1,96 LY), ICER/QALY 53 220€. Kulutõhususe määr tõusis patsientide üldise elulemuse populatsiooni muutes, kuivõrd teised muudetud sisendid langetasid määra kuni 38 946€-ni (võidetud 3,94 QALY, 3,88 LY).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul on imlifidaasi raviks Eestis sobilik üks patsient aastas. Scandiatransplanti statistikale (01.10.23 seisuga) tuginedes on 61 Eesti patsienti neerusiirdamise ootejärjekorras ning nendest ligikaudu 12% on kõrgelt sensibiliseeritud. Taotleja küsis täiendavalt meditsiinilise eksperdi arvamust, kes kinnitas, et 12% on arvatud kogu Scandiatransplanti kuuluvate riikide põhjal ning hindas samuti patsientide arvuks 1-2 täpsustades, et oluliselt rohkem ei oleks võimalik arvestades Tartu Ülikooli Kliinikumi keskuse suurust ning tehnilist ja kliinilist valmisolekut ägeda humoraalse äratõuke käsitlemiseks.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et kõrgelt sensibiliseeritud patsiendipopulatsioonis on ravivajadus suur, arvestades, et surnud doonori siiriku korral on aeg siirdamiseni tugevalt piiratud. Taotletav ravim võimaldaks siirdamist läbi viia ka nendel patsientidel. Kliinilise efektiivsuse andmed on väikese valimiga ja lühiajalised, mistõttu on täpne ravimist saadav kasu küllaltki ebakindel. Nenditi, et suure ravivajaduse tõttu on teised riigid otsuse olemasolevate andmete pealt teinud ning jätkatakse kliinilise info kogumist paralleelselt ravimi kasutamisega.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kõrgelt sensibiliseeritud patsiendid, kes vajavad neerusiirdamist on kuni siiriku leidmiseni dialüüsiravil, mis on seotud märkimisväärsete kuludega. Taotletav ravim annaks võimaluse osadel patsientidel neerusiirdamist läbi viia. Komisjon nõustub Tervisekassaga, et arvestades siiriku külma isheemilise aja pikenedamist ravimi korduva manustamisega, ei ole põhjendatud rohkem kui ühe manustamiskorra lubamine ravimi hüvitamise korral. Lisaks nõustuti teiste Tervisekassa läbiviidud muudatustega mudelis, v.a üldise elulemuse muudatusega, mis komisjoni hinnangul kitsendas populatsiooni liigselt. Siiriku elulemuse valiku kitsendamine on juba konservatiivsem lähenemine, mistõttu komisjoni hinnangul seda veelgi kitsendada ei ole põhjendatud. Tõdeti, et kuna uuringud on väikesemahulised on nende tulemuste põhjal järelduste tegemine seotud teatava ebakindlusega, kuid nenditi, et uuemaid andmeid hetkel avalikustatud ei ole. Sarnaselt on ravimi hüvitamisega nõustunud ka NICE komisjon lähtudes 20 000-30 000£ lävendist. Nende muudatuste korral mudelis tuleb kulutõhususe määraks 38 946€/QALY kohta, võidetakse 3,94 QALY.

Arutleti patsientide prognoosi üle. Tervisekassa oli taotleja esitatud esialgses prognoosis ebakindel, mistõttu konsulteeris taotleja erialaspetsialistiga, kes kinnitas, et 2024. 1. kvartali seisuga on Eestis neerusiirdamise ootejärjekorras 58 patsienti, kellest 11 on kõrgelt sensibiliseeritud. Erialaspetsialisti sõnul on siiski potentsiaalseid kandidaate imlifidaasi ravile 1-2 viidates lisaks Tartu Ülikooli Kliinikumi suurusele ning valmisolekule ägeda humoraalse äratõuke käsitlemiseks. Komisjoni sõnul on tehniline ja kliiniline valmisolek ajas muutuv ning võib teatud aja jooksul suurened, mistõttu sellele otseselt tugineda ei oleks mõistlik. Siiski, arvestades, et patsientide valiku kriteeriume täpsustatakse ja uuendatakse ajas pidevalt ning patsiendid ei pruugi igal võimalusel olla siirdamiseks sobilikud nt komorbiidsuste tekkimise vm komplikatsioonide tõttu, võib 1-2 patsiendi prognoosi taotluse kontekstis arvestada. Eelarveriski maandamiseks on põhjendatud sõlmida mahulaega hinnakokkulepe.

Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul kõrgelt sensibiliseeritud patsientide populatsioonis katmata ravivajadus suur ning ravim on näidanud väikesemahulistes uuringutes efektiivsust nii siirdamise

võimaldamise kui ka siiriku elulemuse osas. Võttes arvesse komisjoni aktsepteeritud kulutõhususe määra, jääb see ikka üle aktsepteeritava 20 000€/QALY kohta ning selle saavutamiseks vajalik pakendite hinnalangus on ligikaudu 18,94%.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse implifidaasi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu kõrgelt sensibiliseeritud täiskasvanud neerusiirdamise patsientidele, kelle ristsobivustest on olemasoleva kadavere doonori suhtes positiivne, rahuldada tingimusega, et kulutõhususe määr ei ületa 20 000€/QALY kohta.

3. DOSTARLIMAB

Taotlus: Tamro Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga patsientidele, kellel on valepaardumisreparaatsiooni geenide defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile” lisamist tervishoiuteenuste loetellu

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Endomeetriumi vähk on endomeetriumi pahaloomuline kasvaja, mis tavaliselt avaldub ebanormaalse tupeverejooksuga. Muudeks sümptomiteks võivad olla vaagna - ja seljavalu, koldeleiu olemasolu või seletamatu kaalulangus. Endomeetriumi vähk on kõige sagedasem günekoloogiline kasvaja Eestis, 2020. aastal haigestus Eestis emakakeha vähki 251 naist. 90% emakakehavähi juhtumitest moodustab emaka limaskestast ehk endomeetriumi vähk.

Enamik endomeetriumi vähki juhtudest diagnoositakse varakult (~ 80% I staadiumis), kui vähk paikneb endiselt emakas. Ligi 20% endomeetriumi kasvajatest avastatakse kaugelearenenud staadiumis (III/IV staadium), kus vähk on levinud piirkondlikult või teistesse kaugematesse kehapiirkondadesse ning on seotud oluliselt halvema prognoosiga.

Alternatiivne ravi:

Endomeetriumi vähki ravi on patsiendi jaoks individuaalne, lähtudes tavaliselt staadiumist ja riskitasemest ning mis tahes varasemast ravist. Kirurgia emaka, emakakaela, munajuhade ja munasarjade eemaldamiseks on tüüpiline ravimeetod äsja diagnoositud varajases staadiumis (I/II) endomeetriumi vähkiga patsientidele. Adjuvantravi kaalutakse operatsioonijärgsel, sõltuvalt patsiendi haiguse kordumise või progresseerumise riskist. Esmase retsidiivi korral patsientidel, kes ei ole varem kiiritusravi saanud ja kellel esineb lokoregionaalne retsidiiv, eelistatakse sageli kiiritusravi.

Esmaliini standardraviks on karboplatiin+paklitakseel (327R) patsientidel, kellel on äsja diagnoositud primaarne kaugelearenenud endomeetriumi vähk või esmakordne retsidiiv mistahes staadiumis ja kes on rahvusvaheliste juhiste kohaselt kandidaadid süsteemsele ravile, sh patsiendid, kelle eeldatav raviefekt ainult operatsiooni või kiiritusraviga või nende kombinatsiooniga on vähene.

Teises ravireas saab Eestis kasutada teenust 254R - „Pembrolizumabi monoravi”, kui haigus on progresseerunud eelneva platinat sisaldava ravi ajal või järel ning kes ei sobi kuratiivseks kirurgiliseks ega kiiritusraviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

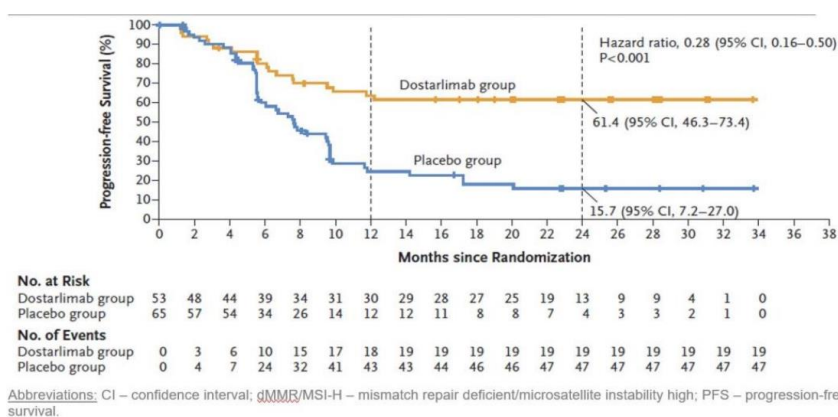
Dostarlimabi efektiivsust ja ohutust uuritakse käimasolevas globaalses III faasi randomiseeritud topelpimedas mitmekeskuselises platseebkontrolliga uuringus RUBY. Uuringus hinnatakse dostarlimabi ja karboplatiin + paklitakseel (CP) ohutust ja efektiivsust, millele järgneb dostarlimabi monoterapia (1. osa) või dostarlimabi pluss nirapariib (2. osa) primaarse kaugelearenenud või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga patsientidel. Esimese osa tulemused on avalikustatud 2023. aastal. Kokku randomiseeriti ravile 494 primaarse kaugelearenenud (III ja IV staadium) või esmakordse retsidiveeruva endomeetriumi vähiga täiskasvanud patsienti. Patsientide demograafia ja algnäitajad olid ravirühmades sarnased. 52 dostarlimabi ja 36 platseebo rühma patsienti jätkasid ravi saamist pärast avaldatud andmete lõppkuupäeva (*data cut-off date*).

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood (PFS) (uurija poolt hinnatud). Jälgimisaja mediaan kestvus oli 24,8 kuud (vahemik: 19,2-36,9).

Tulemused:

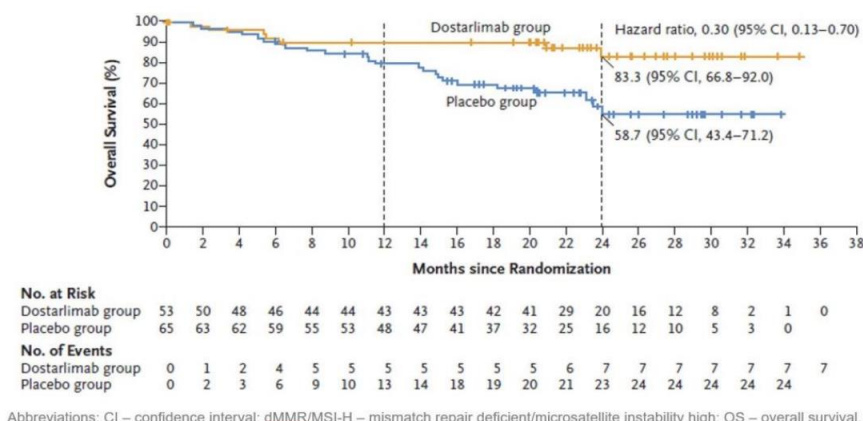
- Dostarlimabi ja platseebo rühmades oli PFS-i hinnanguline tõenäosus 12 kuu pärast vastavalt 63,5% (95% UV: 48,5 – 75,3) ja 24,4% (95% UV: 13,9 – 36,4);
- võrreldes platseebo rühmaga vähenes dostarlimabi rühma patsientide haiguse progresseerumise või suremuse risk statistiliselt oluliselt 72% võrra (HR: 0,28; 95% UV: 0,16 – 0,50; $p < 0,001$) (joonis 1)

Joonis 1. Uurija poolt hinnatud progressioonivaba periood dMMR/MSI-H populatsioonis



- võrreldes platseebo pluss CP rühmaga vähenes dostarlimabi pluss CP rühma patsientidel suremuse risk 70% (HR 0,30; 95% UV: 0,13 – 0,70; nominaalne $p = 0,0016$);
- hinnanguline elulemus 12 ja 24 kuu pärast oli vastavalt 90,1% (95% UV: 77,8 – 95,7) ja 83,3% (95% UV: 66,8 – 92,0) dostarlimabi rühmas ja 79,6% (95% UV: 67,5 – 87,5) ja 58,7% (95% UV: 43,4 – 71,2) platseebo rühmas (joonis 2);

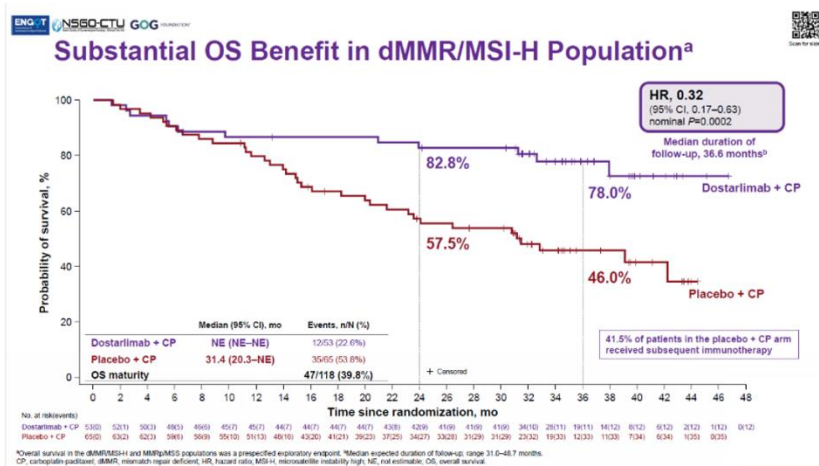
Joonis 2. Hinnanguline üldine elulemus (OS) dMMR/MSI-H populatsioonis



- ligikaudu 2-aastase keskmise jälgimisajaga täheldati platseebo rühmas 24 surmajuhtu, võrreldes 7 juhuga dostarlimabi ja CP rühmas;
- kõige sagedamini teatatud ≥ 3 astme TEAE-d olid aneemia (11,5 % dostarlimab vs 20,0% platseebo), neutropeenia (17,3% dostarlimab vs 12,3% platseebo), neutrofiilide arvu vähenemine (7,7% dostarlimab vs 18,5% platseebo), valgete vereliblede arvu vähenemine (3,8% dostarlimab vs 12,3% platseebo).

Taotleja on esitanud RUBY-1 uuringu avalikustatud 3-aastased *follow-up* andmed, mida presenteeriti 2024. aasta märtsis San Diegos konverentsil: SGO ANNUAL MEETING ON WOMEN'S CANCER (joonis 3). Näidustuse põhise patsiendipopulatsiooni (dMMR/MSI-H staatusesga patsientide) üldise elulemuse (OS) tulemused olid järgmised: 3 aasta möödudes (jälgimisperioodi mediaan kestus 36,6 kuud) oli elulemus vastavalt 78% dostarlimabi + CP (n=88) rühmas ning 46% platseebo + CP rühmas (n=67). Siiani ravil on veel vastavalt 27 ja 22 patsienti. Siinkohal tuleb täheldada, et üldise elulemuse mediaani polnud dostarlimabi grupis saavutatud. CP grupis oli see 31,4 kuud ning 41,5% patsientidest olid alustanud ka teise rea immuunravi.

Joonis 3. RUBY-1 uuringu elulemuskasu 3-aastase jälgimisajaga



Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on edastanud Tervisekassale kulutõhususanalüüsi hindamaks dostarlimabi (Jemperli) + karboplatiin-paklitakseel (CP) kombinatsioonravi CP raviga endomeetriumivähiga täiskasvanud patsientidel. Analüüsi populatsiooniks on täiskasvanud patsiendid, kellel on dMMR/MSI-H primaarne kaugelearenenud või retsiveerunud endomeetriumivähk ning kes vajavad süsteemset ravi. Analüüs

kasutati kohordi-põhist jaotatud elulemusmodelit kolme üksteist välistava tervisestaadiumiga: progressiooni-vaba haigus (PFD), progresseerunud haigus (PD) ja surm. Ajahorisondiks oli valitud eluaegne (37 aastat). Baasstsenaariumi järgi saavutati 3,599 täiendavat QALY võrreldes CP-ga ning täiendkulu tõhususe määr saadi 39 985€/QALY kohta.

Mudelisi oli arvestatud järgneva ravi kuludega, kuid analüüsi ei olnud kaasatud pembrolizumabi monoterapia võimalust endomeetriumi vähiga patsientidel II ravireas.

Taotleja on esitanud uuendatud farmakoökonomilise analüüsi, milles on lisanud pembrolizumabi ravi võimaluse teises ravireas. Kuna Eestis pole sellisel näidustusel rahastatud pembrolizumab + lenvatiiniib kombinatsioon, siis kohandati immuunravi vastavalt Eestis kehtivatele võimalustele. Tervisekassa korrigeeris hinnad vastavalt Eestis kehtivatele hindadele. Mudelis eeldatakse, et patsiendid saavad järgneva rea ravi pärast haiguse progresseerumist esimese rea ravis. Lisaks sellele uuendati ka PFS ja OS ekstrapoleerimise võimalusi. Baasjuhtumi analüüsi (ajahorisont 36,70 aastat) tulemused olid järgmised: dostarlimab pluss CP-ga saavutati 4,976 täiendavat LY-d ja 3,599 täiendavat QALY-t võrreldes CP-ga. Täiendkulu oli 128 217 €, andes ICER/QALY tulemuseks 35 628 €.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja poolt on edastatud patsientide prognoos järgmiseks 4 aastaks. Eesti Vähiregistri andmetel perioodil 2015-2020 diagnoositi keskmiselt 240 emakakehvahi (C54) esmasjuhtu aastas. Nendest eeldatavalt ligi 90% on endomeetriumi vähiga patsiendid ehk 216 patsienti. Nendest:

- FIGO I ja II 80% - 173 patsienti
- Kaugelearenenud diagnoosimisel 20% - 43 patsienti
- Taasteke I ja II staadiumis 20% - 35 patsienti

Kokku on 78 patsienti ning nendest dMMR/MSI-H 30% ehk 23 patsienti – Jempreli raviks sobilikud patsiendid. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on patsientide prognoos aktsepteeritav.

Tabel 1. Taotleja esitatud patsientide prognoos järgneva neljaks aastaks

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	12	17,38	209
2. aasta	23 uut + 7 jätkab	17,38	521
3. aasta	23 uut + 21 jätkab	17,38	765
4. aasta	23 uut + 28 jätkab	17,38	886

Täiendav lisakulu esimesel aastal oleks ...€ ning nelja aasta peale kokku ...€.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et ravivajadus on olemas ning hetkel on lisaks kirurgilisele ravile patsientidele esimeses ravireas kättesaadav keemiaraviskeem. Tuginedes esitatud uuringuandmetele lükkab dostarlimabi lisamine kombinatsiooni oluliselt edasi patsientide progressiooni.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Uuemate jälgimisandmete järgi on keemiaravi kombinatsiooniga oodatav elulemus ligikaudu 2,5 aastat. Võttes arvesse ravimiga saadavat märkimisväärset kliinilise kasu ulatust ja täiendatud mudeli tulemustega saavutatud kulutõhususe määra, on kulutõhusus komisjoni hinnangul vastuvõetav. Ravivajadust ja aktsepteeritavat kulutõhususe määra arvestades soovib komisjon taotluse rahuldada. Küll aga on ravimi kasutamisega seotud

märkimisväärne lisakulu, mistõttu soovitab komisjon Tervisekassal sõlmida eelarve mahulaega hinnakokkulepe.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel taotluse ravimiteenuse „dostarlimabi ravi kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseliga patsientidele, kellel on valepaardumisreparatsiooni geenide defektiga (dMMR)/ mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (MSI-H) retsidiveerunud või kaugelearenenud endomeetriumi vähk ja kes on kandidaadid süsteemsele ravile, 3-nädalane ravikuur” lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu rahuldada.

4. DARATUMUMAB

Taotlus: UAB „Johnson ja Johnson“ Eesti filiaal taotleb uue ravimiteenuse „Esmaselt diagnoositud kerge ahelaga amüloidoosi ravikuuri daratumumabiga, üks manustamiskord“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kerge ahelaga (AL) amüloidoos kuulub haiguste rühma, mida nimetatakse süsteemseks amüloidoosiks, mida iseloomustab leukotsüütide talitlushäire luuüdis. Ebanormaalsed plasmarakud toodavad kergeid ahelaid, mis muutuvad vistseraalsete organite, nagu neerud, süda, seedetrakt, maks, põrn ja närvisüsteem, suhtes affiinseteks amüloidfibrillideks, mis ladestuvad kudedesse ning põhjustavad lõpporganite progressiivset elundikahjustust ja talitlushäireid.

AL amüloidoos on kõige levinum süsteemse amüloidoosi vorm, moodustades ligikaudu 70% kõigist juhtudest. Haiguse sümptomid varieeruvad suuresti sõltuvalt sellest, milliseid organeid ladestumine mõjutab ja kui palju neisse akumulereb. Erinevalt hulgemüeloomist (MM, *Multiple Myeloma*) iseloomustab AL amüloidoosi tavaliselt monoklonaalsete plasmarakkude vähene koormus luuüdis.

Tegemist on harvaesineva haigusega, mille esinemissagedus on ligikaudu 3–12 juhtu miljoni inimese kohta aastas ning hinnanguliselt on Euroopa Liidus ja Ameerika Ühendriikides 30 000 kuni 45 000 AL amüloidoosiga patsienti, kellest ligikaudu 60% on mehed. Mediaanvanus diagnoosimisel on 64 aastat, enamik patsientidest on üle 65-aastased ja vähem kui 5% AL-ga patsientidest on nooremad kui 40-aastased. AL amüloidoosi prognoos on halb – elulemuse mediaanaeg ilma ravita on 13 kuud alates diagnoosimisest. Eestis on hematoloogide hinnangul 3-5 esmaselt diagnoositud AL amüloidoosi patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

AL amüloidoosi patsientide raviks kasutatakse esmavalikuna bortesomiib, tsüklofosfamiid ja deksametasoon (VCD) raviskeemi. Kui patsientidel on halvenenud neerufunktsioon, siis kasutatakse bortesomiibi ainult deksametasooniga.

Meditasiinilise eksperdi hinnangul on müeloomiravi esmaliinis olev lenalidomiidi, bortesomiibi ja deksametasooni (RVD) kombinatsioon efektiivne ka amüloidoosi korral, kuid eksperdi hinnangul on RVD toksilisus suurem kui müeloomi korral ning seetõttu on amüloidoosi ravijuhistes soovitatud immuunmodulaatoritel põhinevat ravi kasutada amüloidoosi korral II raviliinis, progresseeruva haiguse korral või kui esmaliini raviga pole soovitud tulemust saavutatud. Autoloogne vereloome tüvirakkude siirdamine on amüloidoosi esmaliini ravi osa, kui patsient on selleks sobiv. Vanematel patsientidel ja siirdamiseks mittesobivatel kasutatakse ka bortesomiibi, melfalaani ja deksametasooni kombinatsiooni.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

ANDROMEDA on käimasolev randomiseeritud aktiivkontrolliga avatud III faasi kliiniline uuring, kuhu randomiseeriti suhtes 1:1 388 esmase AL amüloidoosi diagnoosiga patsienti, kellel oli vähemalt üks mõjutatud elund ja mõõdetav hematoloogiline haigus. Uuringus hinnati subkutaanselt manustatava daratumumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, bortesomiibi ja deksametasooniga (DVCd) võrreldes tsüklofosfamiidi, bortesomiibi ja deksametasooni (VCd) kombinatsiooniga. Hetkel kättesaadavate andmete jälgimisperioodi mediaanaeg on 25,8 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli täielik hematoloogiline ravivastus (*hematologic complete response* HCR). Teised tulemusnäitajad olid elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba periood, üldine elulemus (OS) ja ohutus.

Tabel 1. Efektiivsustulemused kliinilises uuringus ANDROMEDA

	D-VCd (n=195)	VCd (n=193)	P väärtus
Hematoloogiline ravivastus, % (mediaanaeg 11,4 kuud)	92	77	
Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %	53,3	18,1	< 0,001
Väga hea osaline ravivastus (VGPR), %	25,1	31,1	
Osaline ravivastus (PR), %	13,1	27,5	
Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR + VGPR), %	78,5	49,2	< 0,0001
Hematoloogiline ravivastus, (mediaanaeg 25,8 kuud)			
Täielik hematoloogiline ravivastus (HemCR), %	60	19	< 0,0001
Hematoloogiliselt VGPR või parem (HemCR+VGPR), %	79	50	< 0,0001

Jälgimise mediaanaja jooksul ei saavutatud MOD-PF mediaani kummagi ravirühma patsientidel. Üldise elulemuse andmed ei olnud valmis. Kokku täheldati 56 surma (n=27 D-VCd rühmas vs n=29 VCd ravirühmas). Tõsiste südamehäirete, mis esinesid $\geq 2\%$ patsientidest, hulka kuulusid südamepuudulikkus (D-VCd 6,2% vs. VCd 4,3%), südameseiskus (D-VCd 3,6% vs. VCd 1,6%) ja kodade virvendus (D-VCd 2,1% vs. VCd 1,1%). Kõigil D-VCd patsientidel, kellel esinesid tõsised või letaalsed südamehäired, oli alghetkel AL amüloidoosiga seotud kardiomüopaatia. Võrreldes südamehäirete esinemissagedust kahes ravirühmas, tuleb arvesse võtta pikemat mediaanset ravi kestust D-VCd ravirühmas võrreldes VCd ravirühmaga (vastavalt 9,6 kuud vs. 5,3 kuud). Üldiselt olid surmad uuringu AMY3001 mõlemas rühmas (D-VCd 14% vs VCd 15%) mediaanse jälgimisperioodiga 11,4 kuud peamiselt põhjustatud AL amüloidoosiga seotud kardiomüopaatia. Uuringu esimese analüüsi neli kõige sagedamat 3. või 4. raskusastme kõrvaltoimet daratumumabi ravirühmas vs kontrollrühmas olid lümfopeenia (13,0% ja 10,1%), pneumoonia (7,8% ja 4,3%), südamepuudulikkus (6,2% ja 4,8%), kõhulahtisus (5,7% ja 3,7%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on edastanud Tervisekassale kulukasulikkuse analüüsi, mis põhineb Markovi simulatsioonil kombinatsioonis otsustuspuuga. Ühe ravitsükli pikkus on 28 päeva ning võrdlusravina kasutati VCD kombinatsiooni. Mudel jaotab AL amüloidoosi patsiendid kolme hematoloogilise ravivastuse (täielik - CR, väga hea osaline - VGPR, osaline ravivastus - PR ja ei saavutatud ravivastust - NP) gruppi, milles patsient liigub edasi ravifaasidesse - 1 rea ravi, ravivaba, 2 rea ravi või surma faasi. Patsientide jaotus erinevate hematoloogiliste ravivastuste gruppides kujunes ANDROMEDA 18-kuu vaheanalüüsi tulemustel. Patsiendid liikusid ravivastuse gruppidesse pärast 6 tsüklit. Protsentuaalsed osakaalud võeti retrospektiivsest Palladini *et al* (2022) uuringust, milles uuriti AL amüloidoosi patsientide ravivastust I rea ravis. Lõppstaadiumi organpuudulikkuse faasi mudel ei kajasta, kuna ANDROMEDA uuring ei andnud selleks piisavalt andmeid. Kuna ANDROMEDA uuring ei võimaldanud OS Kaplan-Meieri

kõvera id ekstrapoleerida, kasutati selleks lisaks andmeid Palladini *et al.* ja Kastritis *et al.* (2021) uuringutest.

Taotleja poolt esitatud baasstsenaariumi tulemused 3,5% diskonteerimismäär ja 30-aastase ajahorisondiga on järgmised: võidetud QALY võrreldes VDC kombinatsiooniga on ... aastat, LY ... aastat ja ICER/QALY väärtus ... €.

Tervisekassa muutis mudelis järgmisi sisendeid: diskonteerimismäär 5%-le, teise rea ravis võeti maha daratumumabiga kombinatsioon, kasutatud tervishoiuteenuste hinnad vastavalt 2024. a aprilli määrusele, ajahorisont 25 aastat ja kasulikkuse määr teise rea ravis ... → ... Taotleja eeldas UK andmetel, et daratumumabi saab kasutada ka teise rea ravis. Eesti tingimustes ei ole see kohane, meditsiinilise eksperdi hinnangul on kasutusel RVD raviskeem. Sarnaselt PBAC hinnangule on Tervisekassa hinnangul kohane kasutada maksimaalselt 20-25-aastast ajahorisonti, kuna elulemuse andmed on otseselt modelleeritud HemCR ja VGPR andmetest, mis on vägagi ebakindel. Mudelis kasutatud II rea ravi kasulikkuse määras oli eeldatud haiguse progressiooni, kuid Tervisekassa hinnangul ei saa see olla ... korda madalam lõppstaadiumi organpuudulikkuse kasulikkuse määrast, seega muudeti määr samasuguseks.

Tervisekassa muudetud mudelist tuleneb, et võidetud QALY võrreldes VCD kombinatsiooniga on ... aastat, LY võit ... aastat ning ICER/QALY väärtus ...€.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi, mis on kooskõlastatud erialaspetsialistidega 2023. a novembris (tabel 1). Prognoosi kohaselt oleks 4 aasta kulu AL amüloidoosi raviks koos daratumumabiga nii siirdamiseks sobilikele kui mittesobilikele patsientidele kokku ... €.

Tabel 1. Patsientide prognoos ja elarvemõju

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	Kulu Tervisekassale koos manustamiskuludega
DVCd skeem siirdamiseks sobilikud patsiendid esmaselt diagnoositud AL amüloidoosiga				
1.aasta	2	22 (50%) ja 16 (50%)	38	
2. aasta	1	22	22	
3. aasta	3	22 (50%), 16 (33%) ja 8 (33%)	46	
4. aasta	2	16 (50%) ja 8 (50%)	24	
DVCd skeem siirdamiseks mittesobilikud patsiendid esmaselt diagnoositud AL				
1. aasta	7	22 (50%), 16 (25%) ja 8 (25%)	136	
2. aasta	5	22 (40%), 16 (20%) ja 8 (40%)	76	
3. aasta	8	22 (50%), 16 (25%) ja 8 (25%)	136	
4. aasta	8	22 (50%), 16 (15%) ja 8 (35%)	128	

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Tõdeti, et tegemist on raske haigusega, mille oodatav elulemus ilma ravita on 13 kuud. Patsientidele kättesaadavad raviskeemid on paigutatud tulenevalt nende toksilisusest ravijuhendites teise raviritta. Tüvirakkude siirdamine on esmavaliku ravivõimalus, kuid paljud patsiendid sellele ei kvalifitseeru. Seetõttu peab komisjon täiendava ravikombinatsiooni lisandumist esimesse raviritta põhjendatuks.

Arutleti esitatud efektiivsusandmete ja majandusliku põhjendatuse üle. Hetkel on uuring veel käimas ning kättesaadavatele andmetele tuginedes ei ole suremuses kahe võrdlusrühma vahel võrreldavat erinevust ning üldise elulemuse mediaani ei ole saavutatud. Komisjonile teadaolevalt hinnatakse elutähtsate elundite halvenemise progressioonivaba perioodi ja üldelulemust uuesti 200 sündmuse täitumisel³ ning seda arvesse võttes on põhjendatud küpsemate tulemuste saabumisel taotluse uuesti hindamine. Kokkuvõttes leiab komisjon, et ravimist saadava kliinilise kasu ulatuse üle seisukoha kujundamiseks on vaja kindlamaid andmeid, sh elulemuse andmeid ning soovib otsustamise edasi lükata kuniks need on avaldatud.

Komisjoni otsus (ühehäälneline):

Komisjon soovib taotluse üle otsustamise edasi lükata kuni on saabunud küpsemad uuringutulemused.

Ott Laius
Juhataja

Kati-Riin Võsaste
Protokollija

³ Comenzo jt. (2021) Subcutaneous Daratumumab with Bortezomib, Cyclophosphamide, and Dexamethasone in Patients with Newly Diagnosed Light Chain (AL) Amyloidosis: 18-Month Analysis of the Phase 3 ANDROMEDA Study. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S000649712102156X>