

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Tartu ruum 212

19.09.2024 nr 8

Algus kell 13.20 lõpp kell 15.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Liis Rooväli (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. Söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantravi nivolumabiga, taotlus nr **1594** (Lisa 1. Swixx Biopharma OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 5 , taotlus nr **1604** (Lisa 2. Eesti Onkoterapia Ühingu ja Swixx Biopharma OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10 , taotlus nr **1618** (Lisa 3. Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
4. Pneumokokivastane vaktsineerimine konjugeeritud polüsahhariidvaktsiiniga, üks doos, taotlus nr **1588** (Lisa 4. PFIZER LUXEMBOURG SARL Eesti filiaali taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang)
5. Lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga, taotlus nr **1581** (Lisa 5. Komisjoni protokoll 23.01.2024, taotleja esitatud lisamaterjalid)

1. NIVOLUMAB

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb nivolumabi monoterapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantraviks patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioterapiat.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Käesolev taotlus käsitleb lokaalselt levinud söögitoru- või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi (edaspidi „EC“, *esophageal cancer*) ravi. EC on üks kõige agressiivsemaid vähivorme, mis sageli diagnoositakse kaugelearenenud staadiumites; sealjuures ligikaudu üks kolmandik patsiente diagnoositakse lokaalselt levinud staadiumis. Eestis haigestub söögitoru pahaloomulistesse kasvajatesse keskmiselt 89 isikut aastas (2016-2020 aastate keskmine). Enamasti haigestutakse söögitoruvähki pärast 50. eluaastat ning ca 79% patsientidest on meessoost. Söögitoruvähi ühe ja viie aasta suhteline elulemus Eestis aastatel 2012-2016 oli vastavalt 33% ja 9%.

Kemoradioterapia ja reseksiooni läbinud EC-ga patsientidel kasutatakse staadiumi määramiseks AJCC poolt väljatöötatud post-neoadjuvant staadium süsteemi (ypTNM), mis võtab arvesse neoadjuvantsete interventsioonide kasutust. ypTNM ei sõltu histoloogilisest klassifikatsioonist (lamerakuline kartsinoom või adenokartsinoom).

Alternatiivne ravi:

Lokaalselt levinud EC soovituslik ravi on neoadjuvantne kemoradioterapia (CRT), kuid meditsiinilise eksperdi hinnangul adenokartsinoomidega patsientidel võib kaaluda perioperatiivse ravina keemiaravi, millele järgneb reseksioon. Operatsiooni edukust hinnatakse patoloogilise täieliku ravivastuse (pCR) määra järgi, mis on määratletud patsientide protsendina, kellel on täielik kasvaja regressioon nii resekteeritud söögitorus kui ka lümfisõlmede proovides (ypT0N0). Uuringud on näidanud, et pCR saavutatakse ainult 19–29% patsientidel, mis tähendab, et ligikaudu 75% (71–81%) patsientidel on reseksiooni järgselt patoloogiline jääkhaigus. pCR-i mittesaavutanud patsientide prognoos on halb: 42% patsientidest esineb retsidiiv, võrreldes ainult 17%-ga pCR-i saavutanute hulgas. Ilma pCR-ita patsientide 5 aasta elulemusmäär on 17–41%.

Alternatiivne ravi reseksiooni järgselt taotletud näidustusele puudub. Retsidiivi tekkimisel saab kasutada tervishoiuteenuste loetelu teenusekoodi 323R („mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“) ning 411R („söögitoruvähi ravi nivolumabiga kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga, mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiiveerunud või metastaatilise lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat“).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

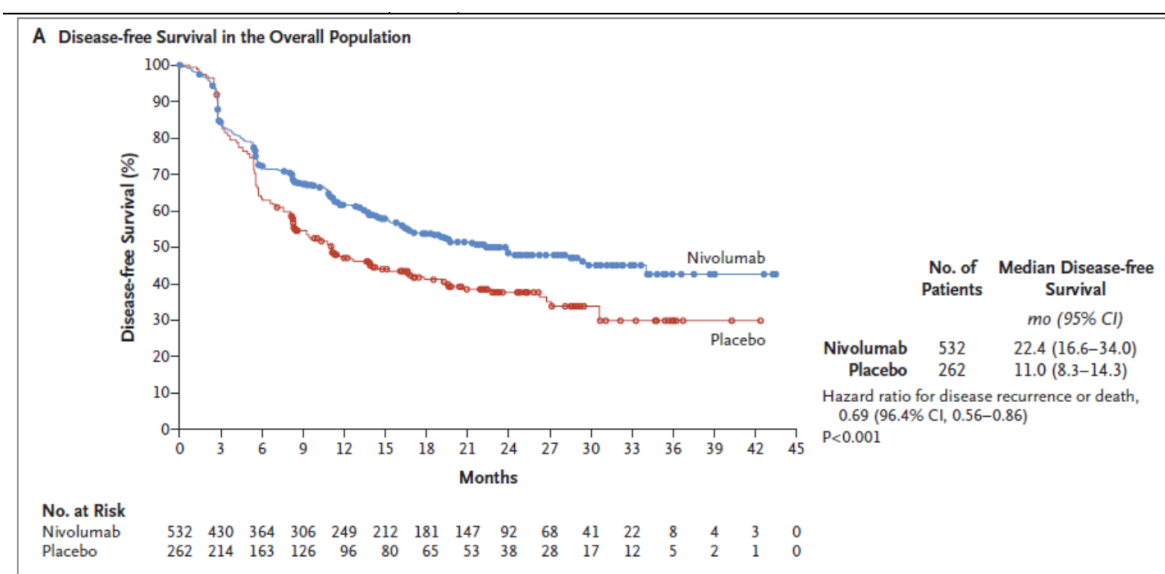
Adjuvantse nivolumabi efektiivsust ja ohutust söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi ravis on uuritud III faasi mitmekeskulises randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus CheckMate577. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kes olid saanud kemoradioterapiat, millele järgnes kartsinoomi täielik kirurgiline reseksioon 16 nädala jooksul enne randomiseerimist, ning kellel esines uurija kinnitatud jääkhaigus ning vähemalt ypN1 või ypT1 (ypTNM). Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest. Patsiendid (n=794) randomiseeriti vahekorras 2:1 saama kas nivolumabi (n=532) või platseebot (n=262). Algnäitajad olid kahe rühma vahel sarnased. Adenokartsinoomi (AC) esines nivolumabi rühmas 376 patsiendil ja lamerakk kartsinoomi (SCC) 155 patsiendil, platseebo rühmas vastavalt 187 ja 75 patsiendil.

Nivolumabi manustati intravenoosselt 240 mg 30 minuti jooksul iga 2 nädala järel 16 nädala vältel, millele järgnes 480 mg infusioon 30 minuti jooksul iga 4 nädala järel alates 17. nädalast. Sama annustamisskeemi järgi manustati ka platseebot. Ravi jätkati kuni haiguse retsidiivi või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või kokku kuni 1 aasta. Esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba

period (disease-free survival, DFS), mida määratleti kui aeg randomiseerimise kuupäevast kuni esimese retsidiivi või mis tahes põhjusel surma kuupäevani. Esmase vaheanalüüsi teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid kaugmetastaaside-vaba periood ja patsientide raporteeritud tulemused FACT-E (*Functional Assessment of Cancer Therapy – Esophageal*) ja EQ-5D-3L (*European Quality of Life – 5 Dimensions questionnaire*) küsimustike järgi. Esmase vaheanalüüsi tulemuste mediaanne jälgimisaeg (seisuga mai 2020) oli 24,4 kuud. Lõplik üldise elulemuse analüüs (OS) on planeeritud siis, kui on aset leidnud 460 OS sündmust, esmase vaheanalüüsi ajaks oli esinenud 30 surma.

Tulemused:

- DFS mediaan nivolumabi puhul oli 22,4 kuud (95% UV: 16,62 – 34,00) ja platseebo puhul 11,0 kuud (95% UV: 8,34 – 14,32), HR 0,69 (96,4% UV: 0,56 – 0,86; $p < 0,001$);



Joonis 1. DFS kogupopulatsioonil.

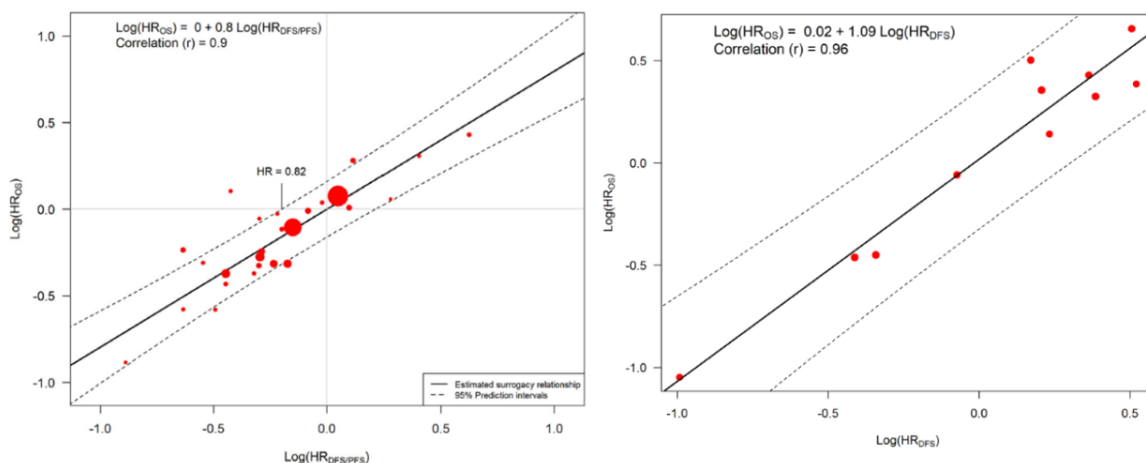
- mediaanne kaugmetastaaside-vaba periood oli nivolumabi rühmas 28,3 kuud (95% UV: 21,3 - mittehinnatav) ja platseebo rühmas 17,6 kuud (95% UV: 12,5 - 25,4) (HR 0,74; 95% UV 0,60 - 0,92);
- nivolumabi kui ka platseebo rühmades täheldati mitmel ajahetkel kliiniliselt olulist paranemist EQ-5D-3L visuaalse analoogi skaalal;
- FACT-E üldskooris ega EQ-5D-3L kasulikkuse (*utility*) indeksis ei esinenud kliiniliselt olulist paranemist.

Meditiiniline ekspert on välja toonud Yan Lin *et al* 2023 aastal avaldanud CheckMate577 alagrupi analüüsil baseeruva ülevaate, milles kritiseeritakse uuringu võrdlusrühma (platseebo) kehva tulemust võrreldes teiste varasemalt publitseeritud söögitoruvähi neoadjuvantsete kemoradiatsiooni uuringutega, millele on järgnenud kirurgia, kuid mitte adjuvantset süsteemset ravi. Põhjuseks on välja toodud puudujääke nii CRT kui kirurgia kvaliteedikontrollis. Siinkohal soovivad uuringu autorid oodata ära pikemaajalise jälgimise ja üldelulemuse tulemused, et hinnata raviskeemi mõju ja tulemuslikkust võrreldes senise standardjälgimisega. Lisaks tuuakse välja, et selgelt eristub raporteeritud tulemustest ypN+ alagrupp, kes saavad selgelt ravist enim kasu.

Meditiiniline ekspert on välja toonud ka Daniel Park *et al* ülevaate artikli, milles on kirjeldatud kiiritusravi ja/või CRT ning immuunravi võimalikke positiivseid interaktsioone sh vähivastase mõju potentseerimist üldiselt ja söögitoruvähi näitel. Artikkel annab ka hea ülevaate käimasolevatest II-III-

IVA faasi uuringutest, mis sisaldavad immuunraviga kombinatsioone söögitoruvähi raviks neoadjuvantselt. Nimelt on andmeid, et ka selline lähenemine (immuunravi varasemas, operatsiooni eelses etapis kasutamine) võib anda senisest standardist (neoadjuvantne kemoradiatsioon -> operatsioon -> jälgimine) paremaid tulemusi.

Müügiloa hoidja esindas täiendavalt meta-analüüsi andmeid, milles hinnati seost OS-i ja haigusvaba perioodi (DFS) vahel resetseeritava EC-ga patsientidel (neo)adjuvantses ja perioperatiivses raviks. See 26 uuringut kaasanud meta-analüüs leidis, et DFS-i riskisuhe (HR_{DFS}) ja OS-i riskisuhe (HR_{OS}) on omavahel korrelatsioonis ning et DFS-i riskisuhe on sobilik surrogaat-tulemusnäitaja ennustamiseks OS-i riskisuhet, korrelatsiooni koefitsient oli 0,83 (95% UV 0,70-0,90).



Joonis 1. Kaalutud lineaarse regressiooni mudelid metaanalüüsist (vasak) ja reaalelu andmebaasi uuringust (parem).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud majandusanalüüsi hindamiseks OPDIVO (nivolumab) monoterapia kulutõhusust EC adjuvantravis täiskasvanud patsientidel. Tegemist oli Markovi simulatsiooniga, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist: retsidiivi-eelne (RE), retsidiivi-järgne (RJ) ja surm (D). Mudelis alustavad patsiendid ravi RE seisundis. Elus patsiendid, kellel esineb retsidiiv, jätkavad RJ staadiumis ja võivad saada järgnevat ravi. Mudelis kasutatud järgnev ravi oli ainult kemoterapia (teenus 323R). Tervisekassa hinnangul võiks tegelikult platseebogrupis (SCC patsientidel) kasutada ka 411R teenust, kuna seda rahastatakse mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsidiiveerunud või metastaatilise lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks. Ehk kui patsiendid retsidiiveeruvad võiksid nad saada kasutada 411R teenust, mis võiks ICER-i tulemust mõningal määral vähendada. Taotleja hinnangul on tegemist kahe erineva patsiendirühmaga. Mudeli populatsioon põhineb CheckMate577 populatsioonil. Patsientide mediaan vanus oli 60,5 aastat ning baasjuhtumianalüüsis kasutati 30-aastast ajahorisonti.

Interventsioonraviks on nivolumab (kuni üks aasta) ja võrdlusena rakendati aktiivset jälgimist (BSC). Mudeli peamised efektiivsussisendid on haigusvaba periood (*disease-free survival*, DFS) ja aeg ravi katkestamiseni (TTD). Mudelisse oli arvesse võetud ka ohutussisendid ning nendega kaasnev kulu ja elukvaliteedi langus. DFS ekstrapolatsiooniks kasutati nivolumabi grupis *spline odds 2-knot* ja BSC grupis *spline odds 1-knot* mudelit (samad ka Kanada majandusanalüüsis). Retsidiivijärgse elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutati andmeid Hollandi IKNL nn reaalelu registrist. Üleminek retsidiivi-järgselt surmastaadiumisse oli ravist sõltumatu. Tervisekassale edastatud analüüsis kasutati aega paranemiseni

3 aastat. Tervisekassa hinnangul peaks sarnaselt teiste riikide majandusanalüüsiga kasutama ka Eestis 5 aastat ning sarnaselt Austraaliale 15 – või 20 – aastast ajahorisonti.

Baasstsenaariumi analüüsi tulemused olid 30-aastase ajahorisondiga järgmised: nivolumabi rühmas võideti 4,34 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes BSC võidetud 3,33 QALY (lisandus 1,01 QALY); nivolumabi rühmas oli võidetud eluaastaid (LY) 5,08 ning BSC rühmas 3,88 (lisandus 1,18 LY); täiendkulu tõhususe määr saavutati 44 808 eurot QALY kohta.

Tervisekassa kohandatud analüüsi tulemused olid järgmised:

- 15 – aastane ajahorisont: nivolumabi rühmas saavutati 3,353 QALY vs BSC 2,675 QALY (lisandus QALY 0,678 aastat), nivolumabi rühmas saavutati 3,906 LY vs BSC 3,118 LY (lisandus 0,788 LY), täiendkulu tõhususe määr (ICER) 67 216€/QALY
- 20 – aastane ajahorisont: nivolumabi rühmas saavutati 3,657 QALY vs BSC 2,888 QALY (lisandus QALY 0,767 aastat), nivolumabi rühmas saavutati 4,260 LY vs BSC 3,355 LY (lisandus 0,905 LY), täiendkulu tõhususe määr (ICER) 58 293€/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on koos Eesti ekspertidega prognoosinud, et patoloogilise jääkhaigusega pärast resektsiooni on Eestis 7-8 patsienti igal aastal. Tervisekassa esitab prognoosi eeldusel, et teenust kasutatakse maksimaalselt (taotleja on hinnanud, et esimesel aastal kasutaks patsiendid 6 korda ja järgmistel aastatael 11 korda ühe isiku kohta).

Tabel 1. Ravimi kulu järgneval neljal aastal

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta	Ravimi kulu Tervisekassale kokku
1. aasta	7-8	13 (17)	
2. aasta	8	13 (17)	
3. aasta	8	13 (17)	
4. aasta	8	13 (17)	

Nelja aasta peale kokku oleks ravimikulu Tervisekassale ... €.

Müügiloa hoidja tagasiside:

Ajahorisont oli originaalselt esitatud analüüsis 30 a, kuid Tervisekassa eelistas 15- või 20- aastast ajahorisonti vastavalt Austraalia PBAC hinnangule. Taotleja juhib tähelepanu, et teised Tervisekassa poolt viidatud agentuurid eelistasid pikemaid ajahorisonte:

- Inglismaa NICE pidas sobivaimaks eluaegset (40 aastat) ajahorisonti.
- Kanada CADTH pidas taotleja esitatud 30-aastast horisonti liialt lühikeseks, kuna ajahorisondi lõpus olid 10,2% patsientidest jätkuvalt elus.

Eesti analüüsis, kasutades 3-aastast tervenemise ajapunkti, on 30. aastal elus 5,0% nivolumabi rühma ja 3,4% võrdlusrühma patsientidest. Taotleja toob välja, et NICE juhis soovitab eluaegse ajahorisondi kasutamist juhtudel, kus võrreldavate ravimite mõju elulemusele kestab kuni inimese elu lõpuni. Seega leiame, et eluaegne (30-aastane) ajahorisont on käesoleval juhul asjakohane.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Taotletakse nivolumabi adjuvantravina, hetkel rakendatakse patsientidele resektsiooni järgselt äraootavat taktikat. Uuringud on näidanud, et ligikaudu 75%

patsientidel esineb reseksiooni järgselt patoloogiline jääkhaigus, mille korral on prognoos elulemusele kehv. Komisjon tõdes, et neile patsientidele on täiendav vajadus ravi järele olemas.

Arutleti efektiivsusandmete üle. Üldelulemuse lõplik analüüs on plaanitud 460 OS sündmuse esinemisel ning tõdeti, et selle ootamine võtab oluliselt aega ja ei ole seega põhjendatud. Müügiloa hoidja on esitanud täiendavalt meta-analüüsi andmed, milles hinnati seost OS ja DFS vahel resetseeritava EC-ga patsientidel. Tulemustest järeldati, et nende riskisuhe on omavahel korrelatsioonis ja on sobilik surrogaatmarker hindamiseks üldelulemuse riskisuhet. Komisjon väljendas mõningast muret selle üle, kas see ennustab täpselt taotletava sihtrühma puhul nii tugevat korrelatsiooni, kuid usuti, et tõenäoliselt on ravimist siiski kasu ka üldelulemuse pikendamisele, kuigi kasu täpne suurus on teadmata. Põhiuuringu järgi pikenes haigusvaba perioodi mediaan patsientidel 11 kuud. Meditsiiniline ekspert on välja toonud, et selgelt eristub raporteeritud tulemustest ypN+ alagrupp, kes saavad taotletavast ravist enim kasu. Komisjon soovib ühe variandina taotlejal esitada antud alarupi kohta täpsemaid andmeid, mh kui suur osa patsientidest sinna alarühma kuulub ning milline on täpsem efektiivsus ja kasu selles populatsioonis.

Arutleti majandusliku efektiivsuse üle. Komisjon tõdes, et 30-aastane ajahorisont on põhjendatud kuivõrd siis on mudeli järgi elus 5% patsientidest. Lisaks nõustub komisjon Tervisekassa muudatusega mudelis, mis kasutab aega paranemiseni 5 aastat sarnaselt teiste riikide majandusanalüüsile. Selliselt kohandatud sisenditega tuleb kulutõhususe määraks 54 030€/QALY kohta, võidetakse 0,840 QALY. Komisjoni hinnangul on põhjendatud ravimi hüvitamine tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 20 000€/QALY kohta. Selle saavutamiseks on vajalik hinnalangus hulgimüügi ostuhinnast ligikaudu 65 %.

Komisjoni otsus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse nivolumabi monoterapia lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud söögitoruvähi või mao- ja söögitoru ühenduskoha vähi adjuvantraviks patsientidele, kellel esineb jääkhaigus pärast eelnevat neoadjuvantset kemoradioterapiat, rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 20 000€/QALY kohta.

2. NIVOLUMAB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 5 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Maovähk, sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) vähk, on neljas peamine vähisurma põhjus maailmas. Adenokartsinoom on söögitoru ja mao-söögitoru ühenduskoha vähi kõige levinum vorm (üle 90%) ning hõlmab ligikaudu 65% ja 40% söögitoru vähkidest vastavalt Põhja-Ameerikas ja Euroopas. Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel aastas umbes 370 maovähi esmasjuhtu. Vähiregistri 2020.a. statistika andmetel on 39,6% meestel ja 26,8% naistel esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega vähk. Kaugmetastaasidega patsientide elulemus on äärmiselt madal. Patsientide viie aasta suhteline vähielulemus on Eestis 2016–2020 statistika alusel ainult 3%, kümne aasta alusel 2%.

Alternatiivne ravi:

Fluoropürimidiini ja plaatina baasil põhinev keemiaravi (sisaldub teenuse 323R „mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuur“ on standardne esimese rea ravi mitteresetseeritavate kaugelearenenud või metastaatiliste inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivsete maovähi ja GEJ adenokartsinoomiga patsientidel, kuid vaatamata keemiaravile on haigete keskmine üldine elulemus alla 1 aasta.

Nivolumab on kättesaadav retsidiveerunud või metastaatilise lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks kombinatsioonis plaatina ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteeraapiaga heas üldseisundis (ECOG 0–1) täiskasvanud patsiendile, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$, kuni haiguse progresseerumiseni või progressiooni puudumise korral maksimaalselt kaks aastat (teenus 411R „Söögitoruvähi ravi nivolumabiga kombinatsioonis plaatinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoteeraapiaga, kahenädalane ravikuur“).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Nivolumabi efektiivsust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoteeraapiaga hinnati uuringus CheckMate649, millesse kaasati täiskasvanud varem ravimata, mitteopereeritava, mitte-HER2-positiivne mao / GEJ / söögitoru adenokartsinoomiga olenemata PD-L1 ekspressioonist. Patsiendid randomiseeriti nivolumab (360mg iga 3 nädala järel või 240mg iga 2 nädala järel) + keemiaravi (XELOX iga 3 nädala järel või FOLFOX iga 2 nädala järel), nivolumab + ipilimumab ravile või keemiaravile. Uuringusse randomiseeriti 1581 patsienti. Nivolumab + keemiaravi ja keemiaravi esmased tulemusnäitajad olid üldelulemus (OS) või progressioonivaba periood (PFS) PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) ≥ 5 patsientidel, pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamise järgi. Ohutust hinnati kõigil patsientidel, kes said vähemalt ühe doosi määratud ravi.

12,1 kuu jälgimisaja tulemused PD-L1 CPS-iga ≥ 5 patsientidel:

- nivolumabi kombinatsiooniga oli elulemuskasu 3,3 kuud (14,4 vs 11,1 kuud);
- surmariski vähenemine 29% võrreldes ainult kemoteeraapiaga (HR 0,71[98,4% UV 0,59–0,86]; $p < 0,0001$);
- 12 kuud hiljem elus olevate patsientide osakaal oli arvuliselt suurem nivolumab + kemoteeraapia rühmas (57% [95% UV 53–62]) vs kemoteeraapiat saanud patsientidel (46% [95% UV 42–51]), erinevus 11%;
- mediaan PFS oli nivolumab + kemoteeraapia rühmas 7,7 kuud (95% UV 7,0 – 9,2) ja 6,05 kuud (5,6 – 6,9) kemoteeraapia rühmas, erinevus 1,65 kuud;
- 12-kuuline PFS hinnang oli 36% (95% UV 32–41) nivolumab + kemoteeraapia korral vs 22% (95% UV 18 – 26) kemoteeraapia korral;
- progresseerumise või surma risk vähenes 32% võrreldes keemiaraviga (HR 0,68, 98% UV 0,56–0,81, $p < 0,0001$).

Lisaks põhipopulatsioonile näitas nivolumab kombinatsioonis keemiaraviga PD-L1 CPS ≥ 1 patsientide ja kõigi randomiseeritud patsientide OS olulist paranemist võrreldes ainult keemiaraviga (HR 0,77 [99,3% UV 0,64–0,92]), $p < 0,0001$ ja 0,80 [0,68 – 0,94], $p = 0,0002$).

36,2 kuu jälgimisaja andmed PD-L1 CPS-ga ≥ 5 patsientidel:

- üldelulemus 14,4 kuud (95% UV 13,1 – 16,2) vs 11,1 kuud (95% UV 10,0 – 12,1); kogu populatsioonis vastavalt 13,7 (95% UV 12,4 – 14,5) ja 11,6 kuud (95% UV 10,9 – 12,5);
- HR 0,70 (95% UV 0,61 – 0,81), OS kasu oli ka kogu populatsioonis, HR 0,79 [95% UV 0,71 – 0,88];

- 36 kuu pärast oli elus vastavalt 21% ja 10% patsientidest (PD-L1 CPS \geq 5)
- PFS 8,3 kuud (95% UV 7,0 – 9,3) vs 6,1 kuud (95% UV 5,6 – 6,9) (erinevus 2,2 kuud); kogu populatsioonis vastavalt 7,7 kuud (95% UV 7,1 – 8,6) ja 6,9 kuud (95% UV 6,7 – 7,2);
- HR 0,70 (95% UV 0,60 – 0,81); PFS kasu oli ka kogu populatsioonis HR 0,79 (95% UV 0,71 – 0,89).
- PD-L1 CPS-iga \geq 5 populatsioonis oli 36 kuu PFS-i määrad olid vastavalt 13% vs 8%.

Kõigi ravitud patsientide seas oli ravi keskmine kestvus 6,8 kuud (vahemikus 0,1–57,7) nivolumab + kemoterapia puhul ja 4,9 kuud (vahemikus 0,0–55,2) ainult kemoterapia puhul. Keskmise ravivastuse kestus oli rühmades vastavalt 9,6 kuud (95% UV 8,2 – 12,4) vs 7,0 kuud (95% UV 5,6 – 7,9).

Tõsisemaid (3.-4. aste) kõrvaltoimed esines küll immuunravi saanute rühmas sagedamini (15% võrra) kui ainult keemiaraviga, kuid kergemaid (1.-2.aste) samas vähem (9% võrra), elukvaliteet sealjuures säilis võrreldaval tasemel kogu ravi aja (immuunravi rühmas esines trend ajas paranemisele).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoterapiaga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru (GC/GEJ) adenokartsinoomi esimese rea ravis. Mudel tugineb uuringu CheckMate-649 andmetele. Keemiaravina sisalduvad mudelis CM 649 uuringus kasutatud skeemid XELOX (kapetsitabiin, oksaliplatiin; Eestis CAPOX) ja FOLFOX (foliinhape, fluorouratsiil, oksaliplatiin). Kasutatud on 20-aastast ajahorisonti, ravi nivolumabiga kestab 24 kuud, mis on võrdne 104 mudeli tsükliga. Analüüsis leiti, et nivolumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab oluliselt PD-L1 CPS \geq 5 patsientide elukvaliteeti, saavutades 0,65 lisanduvat QALY-t ning 1,06 lisanduvat eluaastat (LY) võrreldes ainult keemiaraviga, 20-aastase ajahorisondi korral on ICUR tulemuseks 76 688 eurot QALY kohta.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Mudeli ajahorisont (20 aastat) võib antud sihtgrupi elulemust (pärast kolme aastat oli elus 21% nivolumabi grupi patsientidest) arvestades olla liialt pikk. Tervisekassa lühendas kordusanalüüsil ajahorisonti 10-le aastale.
2. Keemiaravi (XELOX/CAPOX, FOLFOX) osakaalud on mudelis ümberkaalutud kahe võrdlusravina vastavalt teenuse 323R osakaalude järgi. Need on rakendatud mudelis võrdlusravis, kuid kombinatsioonis nivolumabiga on osakaalud teised. Tervisekassa leiab, et ümberkaalutud osakaalud on korrektseks, kuid mudelis võiks rakendada lisaks võrdlusravile (keemiaravi) samad osakaalud ka nivolumabi ravi korral koos kemoterapiaga. Uuringu järgi kasutati rohkem XELOX skeemi, mis on soodsam, kuid tegelikkuses ei ole teada, kas see ka praktikas nii on.

Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10-aastale ning muuta keemiaravi osakaalud mõlemas grupis ühesuguseks, langeb võidetud QALY-de arv 0,53-ni, lisanduvaid eluaastad 0,78 ja kulutõhususe näitaja on 99 177 eurot/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi aastas ca 31 patsienti. Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi nivolumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib seda kulu täies mahus lisakulukuks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks nivolumabi hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ... eurot (31 patsienti, ravikuuri pikkus 6,8 kuud). Tegelikult võib

ravi teha kuni 24 kuud ning seetõttu võivad ka taotleja poolt esitatud patsiendid aastatega summeeruda, ent kõikide patsientide ravivajadus ei pruugi olla 24 kuud. Arvestades taotleja poolt esitatud prognoosi (31 patsienti) ning maksimum 24 kuulist ravi pikkust, oleks maksimaalne lisakulu Tervisekassale ühe patsiendi korral ... eurot, 31 patsiendi korral ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Uuringus on näidanud nivolumabi lisamine raviskeemi elulemuskasu 3,3 kuud, mis on arvestades patsientide elulemusmediaani oluline kasu. Komisjon tõdes, et kuigi raviga kaasneb arvestatavad kõrvaltoimed, hinnatakse elulemuskasu oluliseks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjoni hinnangul on põhjendatud lähtuda 10-aastasest ajahorisondist kuivõrd oli elulemusmediaan uuringus 11 kuud ning Vähiregistri statistika andmetel on 5 aasta elulemus ca 2%. Kulutõhususe määr jääb ulatuslikult üle elulõpuhaiguse puhul aktsepteeritava lävendi, milleks on 40 000€/QALY kohta. Tõdeti, et ravimi hüvitamisega kaasneb eelarvele ulatuslik lisakulu. Müügiloa hoidja on andnud tagasisidet, et nõustuvad Tervisekassa hinnanguga, kuid paraku ei ole neil võimalik pakkuda 65% hinnalangust, mis oleks vajalik soovitud taseme saavutamiseks. Paralleelselt arutas komisjon ka taotlust nr 1618, mille puhul taotleti teenuse lisamist patsientidele samal näidustusel, kuid kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 . Komisjon arutles, et kui nivolumabi müügiloa hoidja esindajal on näidata uuringutele tuginedes mudelis suuremat kasu patsientidele, kelle puhul on PD-L1 CPS ≥ 10 , siis on see oodatud ning ehk on kitsama patsiendipopulatsiooni puhul võimalik vajalikku hinnalangust saavutada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel teenuse „Nivolumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru adenokartsinoomide esimese rea raviks patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 5 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu rahuldada tingimusega, et kulutõhususe määr ei ületa 40 000€/QALY kohta.

3. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Merck Sharp ja Dohme OÜ taotleb koos Eesti Onkoteraapia Ühingu uue teenuse „Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD L1 CPS-iga ≥ 10 “ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotletud näidustus on piiratud PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , mille osakaal mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga haigete hulgas on 35%, eesmärgiga teha piiratud vahendite tingimustes ravi kättesaadavaks vähemalt patsientidele, kellel on ravist kõige suurem kasu.

Taotleja kirjelduse järgi on maovähk, sealhulgas mao-söögitoru ühenduskoha (GEJ) vähk (RHK-10 järgi C15, C16) neljas peamine vähisurma põhjus maailmas. Adenokartsinoom on söögitoru ja mao-söögitoru ühenduskoha vähi kõige levinum vorm (üle 90%) ning hõlmab ligikaudu 65% ja 40% söögitoru vähkidest vastavalt Põhja-Ameerikas ja Euroopas. Eestis diagnoositakse Vähiregistri andmetel aastas umbes 370 maovähi esmasjuhtu. Vähiregistri 2020.a. statistika andmetel on 39,6%

meestel ja 26,8% naistel esmasdiagnoosil kaugmetastaasidega vähk. Kaugmetastaasidega patsientide elulemus on äärmiselt madal. Patsientide viie aasta suhteline vähielulemus on Eestis 2016–2020 statistika alusel ainult 3%, kümne aasta alusel 2%.

Alternatiivne ravi:

Fluoropürimidiinide ja plaatina baasil põhinev keemiaravi on standardne esimese rea ravi mitteresetseeritavate kaugelearenenud või metastaatiliste inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivsete maovähi ja GEJ adenokartsinoomiga patsientidel, kuid vaatamata keemiaravile on haigete keskmine üldine elulemus alla ühe aasta.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Pembrolizumabi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava kemoterapiaga on hinnatud randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-859. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli varasemalt ravimata, mitteopereeritav, mitte-HER2-positiivne mao/GEJ/söögitoru adenokartsinoom, olenemata PD-L1 ekspressiooni tasemest (ECOG 0-1). Eelnev neoadjuvantne ja/või adjuvantne ravi oli lubatud, kui see oli lõppenud vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Kogu populatsioonist 279 patsiendil oli pembrolizumabi ja 272 patsiendil kemoterapia rühmas kasvajakasv, mis ekspresseerisid PDL1 CPS \geq 10. 1579 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama pembrolizumabi 200mg iga 3 nädala järel kombinatsioonis kemoterapiaga või platseebot kemoterapiaga.

Ravi pembrolizumabi ja kemoterapiaga või platseebo ja kemoterapiaga jätkati kuni RECIST v1.1 alusel määratletud haiguse progressioonini, mis oli kinnitatud BICR käigus, vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni või maksimaalselt 24 kuud (35 tsüklit). Kasvajastaatust hinnati iga 6 nädala järel. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kogu populatsioonis (ITT), PD-L1 kombineeritud positiivse skooriga (CPS) \geq 1 ja (CPS) \geq 10 patsientidel.

31 kuu mediaan-jälgimisajaga (data cutoff 03.10.2023) tulemused:

- OS mediaan kogupopulatsioonis (ITT) oli 12,9 kuud (95% UV 11,9 – 14,0) pembrolizumabi rühmas ning 11,5 kuud platseeborühmas (95% UV 10,6 – 12,1), HR 0,78 (95% UV 0,7 – 0,87), $p < 0,0001$);
- OS mediaan PD-L1 CPS \geq 1 populatsioonis 13 kuud (95% UV 11,6–14,2) vs 11,4 kuud (95% UV 10,5–12,0), HR 0,74 (95% UV 0,65–0,84; $p < 0,0001$);
- PD-L1 CPS \geq 10 populatsioonis OS kasu 3,9 kuud [15,7 kuud (95% UV 13,8–19,3) vs (95% UV 10,3–12,7), HR 0,65 (95% UV 0,53; 0,79, $p < 0,0001$) 11,8 kuud]
- PFS mediaan oli kogupopulatsioonis (ITT) 6,9 kuud (95% UV 6,3–7,2) vs 5,6 kuud (95% UV 5,5–5,7), HR 0,76 (95% UV 0,67–0,85); $p < 0,0001$);
- PFS mediaan PD-L1 CPS \geq 1 populatsioonis oli 6,9 kuud (95% UV 6,0–7,2) vs 5,6 kuud (95% UV 5,4–5,7) platseeborühmas, HR 0,72 (95% UV 0,63–0,82); $p < 0,0001$);
- PD-L1 CPS \geq 10 populatsioonis PFS kasu 2,5 kuud [8,1 kuud (95% UV 6,8–8,5) vs 5,6 kuud (95% UV 5,4–6,7) HR 0,62 (95% UV 0,51–0,76); $p < 0,0001$);
- 24 kuu pärast oli elus kogu populatsioonist pembrolizumabi rühmas 28% ja platseeborühmast 19% patsientidest, PD-L1 CPS \geq 1 populatsioonis vastavalt 30% ja 18% patsientidest, PD-L1 CPS \geq 10 alagrupid aga vastavalt 38% ja 21% patsientidest.

Raviga seotud kõrvaltoimeid (3. aste või rohkem) esines pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 59%-l ja platseebo grupis 51%-l patsientidest. Tõsiseid raviga seostatud kõrvaltoimeid oli pembrolizumab kombinatsioonravi grupis 23% ja platseebo grupis 19%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pembrolizumabi (Keytruda) ja kemoterapia kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes kemoterapiaga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao ja söögitoru (GC/GEJ) adenokartsinoomi esimese rea ravis. Mudel tugineb uuringu KEYNOTE-859 andmetele. Mudelis on patsiendi populatsiooniks kaks valikut: PD-L1 kombineeritud positiivne skoor (CPS) ≥ 1 ja ≥ 10 . Keemiaravina sisalduvad mudelis KEYNOTE-859 uuringus kasutatud skeemid CAPOX (kapetsitabiin, oksaliplatiin) ja FP (fluorouratsiil, tsisplatiin). Kasutatud on 30-aastast ajahorisonti. Analüüsis leiti, et pembrolizumab kombinatsioonis keemiaraviga parandab oluliselt PD-L1 CPS-iga ≥ 10 patsientide elukvaliteeti, saavutades 1,03 lisanduvat QALY-t ning 1,82 lisanduvat eluaastat (LY) võrreldes ainult keemiaraviga, 30-aastase ajahorisondi korral on ICER/QALY 44 215 eurot.

Tervisekassal olid esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. Mudeli ajahorisont (30 aastat) võib antud sihtgrupi elulemuse tase (24 kuu üldise elulemuse tase oli pembrolizumabi grupis 38%) arvestades olla liialt pikk. Tervisekassa lühendas kordusanalüüsil ajahorisonti 10-le aastale.
2. Mudelis ei ole pembrolizumabi ravi kestvus piiratud. Tervisekassa leiab, et kuna ravi kestab maksimaalselt 24 kuud ehk 35 tsükli, tuleks mudelis maksimaalset ravi kestust piirata 24 kuuga.

Kui lühendada mudeli ajahorisonti 10 aastale ja piirata pembrolizumabi ravi 24 kuuga, langeb võidetud QALY-de arv 0,77-ni, lisanduvaid eluaastad 1,11 ja kulutõhususe näitaja on 56 566 eurot/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravi aastas ca 31 patsienti. Arvestades asjaolu, et patsiendid saaksid ravi pembrolizumabiga kombinatsioonis kemoterapiaga, mida nad muidu saaksid asendatava teenuse 323R raames, siis võib seda kulu täies mahus lisakuluks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest, kaasneks pembrolizumabiga hüvitamisega ravikindlustuse eelarvele lisakulu ... eurot (31 patsienti, ravi pikkus 6,7 kuud).

Müügiloa hoidja tagasiside:

Edastame käesolevaga täiendavalt pikema jälgimisajaga andmed, mis on avaldatud ASCO 2024 konverentsil (*data cut-off* 22.august 2023) mediaan jälgimisajaga 41,6 kuud. Pikaajalise jälgimisajaga andmed kinnitavad algselt esitatud andmeid (taotletud patsiendipopulatsioonil PD-L1 CPS ≥ 10 , algselt esitatud andmetes OS mediaan 15,7 vs 11,8 kuud OS HR 0,65; pikema jälgimisajaga andmetes OS mediaan 15,8 kuud vs 11,8 kuud OS HR 0,64). Palume hindamisel rakendada eluaegset ajahorisonti hõlmamaks kõiki taotletud raviga seonduvaid kasusid ja kulusid (vähemalt viiekordset ajahorisonti 208 kuud (17,3 aastat)).

Tervisekassa piiras mudelis pembrolizumab kasutust kahe aastaga. Kulutõhususe hinnang mainib samuti samal näidustusel esitatud nivolumab taotlust. Võimaliku hinnavõrdluse korral, palume kindlasti arvestada nivolumab täiendava maksumusega peale kahte aastat (vastavast mudelist kasutus peale kahte aastat / kasutus kahe aasta jooksul). Tervisekassa hinnangus kasutatakse maksimaalse eelarvemõju hinnanguna eeldust, et kõik patsiendid saaksid ravi 24 kuud. Eeldus ei ole tõenduspõhine ja on radikaalselt erinev Tervisekassale esitatud kliiniliste andmetega (PPFS periood).

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Ravimi hüvitamist taotletakse patsientide alarühmale, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 , mis taotleja hinnangul on ligikaudu 35% kõikidest patsientidest. Uuringu tulemuste järgi on ravist sellel patsiendipopulatsioonil kõige enam kasu. Alternatiivseks raviks on keemiaravi, mille korral keskmine üldine elulemus jääb alla 1 aasta, mistõttu on vajadus elu pikendava ravi järele olemas. Müügiloa hoidja on esitanud täiendavalt ka pikema jälgimisaja andmed (41,6 kuud), mille kohaselt on taotletavas populatsioonis elulemuskasu pembrolizumabi saanud patsientidel 4 kuud. Komisjon hindab saadud kasu oluliseks nentides siiski, et raviga kaasneb ka arvestataval hulgal kõrvaltoimeid.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Sarnaselt nivolumabi arutelule peab komisjon ka siin põhjendatuks lähtuda 10-aastasest ajahorisondist võttes arvesse patsientide viie ja kümne aasta elulemust tuginedes Vähiregistri statistika andmetel. Siiski soovib komisjon lähtuda ravimi omaduste kokkuvõttest, mille kohaselt tehakse ravi kuni progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Seega lühendades ajahorisonti mudelis, kuid mitte piirates ravi kestvust, saadakse kulutõhususe määr 58 624€/QALY kohta, võidetakse 0,77 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Komisjon tõdes, et ravimi hüvitamisega kaasneb eelarvele märkimisväärne lisakulu. Tuginedes uuringus näidatud elulemuskasule on komisjoni hinnangul põhjendatud taotluse rahuldamine tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 40 000€/QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib uue Tervisekassa juhatusel taotluse teenuse „Pembrolizumab kombinatsioonis fluoropürimidiini ja plaatina sisaldava keemiaraviga lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-negatiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi esimese rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 “ lisamise tervishoiuteenuste loetellu rahuldada tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 40 000€/QALY kohta.

4. PNEUMOKOKKIVASTANE VAKTSINEERIMINE KONJUGEERITUD POLÜSAHHARIIDVAKTSIINIGA

Taotlus: PFIZER LUXEMBOURG SARL Eesti filiaal (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse APEXXNAR 20-valentse polüsahhariidide konjugaatvaktsiini (PCV20), lisamiseks ravimiteenuste loetellu laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivseks vaktsineerimiseks *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu.

Taotluse esitamise ajal 2023. aasta novembris oli APPEXXNAR vaktsiinil näidustus täiskasvanute vaktsineerimiseks. Näidustuse laiendamine pediatrilistele patsientidele oli Euroopa Raviametis (EMA) menetluses. Taotlusesse oli pediatriline näidustus lisatud lootuses, et see saab 2024. aasta jooksul EMA poolt heakskiidu. Tänapäevaks on pediatriline näidustus lastel alates 6-st elunädalast *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse, pneumoonia ja keskkõrvapõletiku vastu EMA poolt heakskiidu saanud. Vaktsiini registreeritud nimetuseks sai EMA otsusega PREVENAR20.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Streptococcus pneumoniae ehk pneumokokk on laialdaselt levinud bakter, mis põhjustab invasiivset pneumokokkinfektsiooni (baktereemia, meningiit, bakterieemiaga kulgev kopsupõletik ja sepsis),

mitteinvasiivne infektsioon piirdub vaid limaskestaga (keskkõrva-, põskkoopa- või kopsupõletik). *S. pneumoniae* on keskkonnatekkelise ehk kodutekkelise pneumoonia (*community-acquired pneumonia*, CAP) enimlevinud bakteriaalne patogeen. CAP defineeritakse kui haigus, mis tekib väljaspool haiglakeskkonda. CAP infektsioonidest on ligikaudu 25% juhtudest raskema, invasiivse kuluga (*invasive pneumococcal disease*, IPD) ja vajavad sageli haiglaravi.

CAP-i seostatakse arvestatava suremusriskiga. USAs läbiviidud kohortuuring hospitaliseeritud CAP patsientidel (n=7449) leidis, et hospitaliseeritud patsientide 1-kuu suremusmäär oli 6,5% ja 6-kuu suremusmäär oli 23,4%. Mitmed uuringud on näidanud, et suremusrisk suureneb vanuse kasvades, samuti on kaasuvate haigustega patsientidel ükskõik millises vanusegrupis kõrgem CAP-i suremusrisk.

On teada üle 40 pneumokoki serogrupi, mis jagunevad omakorda üle 95 serotüübiks, mis erinevad levimuse, virulentsuse ja pneumokokihaiguse põhjustamise tõenäosuse poolest. Kuigi erinevatest konkreetsetest serotüüpidest tingitud haiguste esinemissagedus on aja jooksul muutunud, on konjugeeritud polüsahhariidvaktsiini järgsel ajastul (alates 2000. aastast) kümme kõige levinumat serotüüpi üldiselt moodustanud rohkem kui 60% invasiivsetest haigusjuhtudest.

Weinberg *et al* ja van Hoek *et al* on uurinud serotüübi-spetsiifilist suremust. Mõlemad publikatsioonid kasutasid suremusrisiki hindamisel referentsina enimlevinud serotüüpi 14. Leiti, et oluliselt kõrgema suremusriskiga on serotüübid 3, 6A, 6B, 9N, 11A, 19F ja 31; oluliselt madalama suremusega olid serotüübid 1, 7F, 8 ja 12F.

Eestis on võimalik vaksineerida osade *S. pneumoniae* serotüüpide vastu. Olenemata sellest haigestub aastas umbes 100-200 inimest pneumokokkinfektsioonidesse. COVID pandeemia ajal juhtumite arv vähenes, kuid 2023. aastast on märgata tõusu. 2023. aasta esimese poolaasta jooksul registreeriti 101 haigusjuhtu ja aasta lõpuks tõusis see arv 174-ni. 2024. aasta esimeses kvartalis on diagnoositud juba 72 haigusjuhtu, sealhulgas 23 septitseemiat ja 2 meningiiti.

Alternatiivne ravi:

Eestis on laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivseks vaksineerimiseks tervishoiuteenuste loetelu kaudu hetkel hüvitatud:

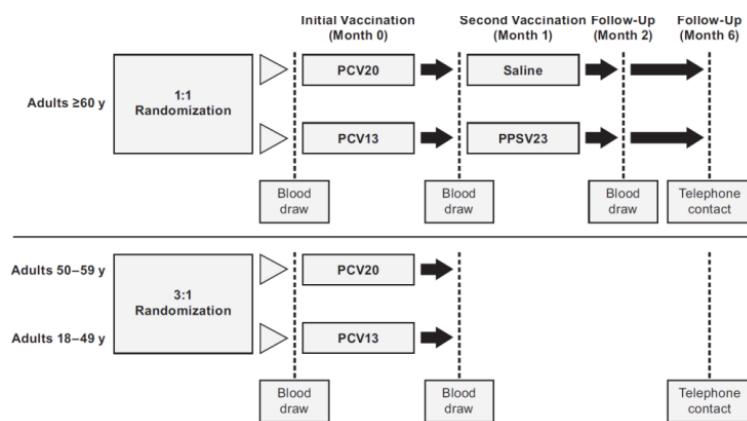
278R - Pneumokokkivastane vaksineerimine konjugeeritud polüsahhariidvaktsiiniga, üks doos – 44,06€ (PCV13, PCV15, PCV10)

279R - Pneumokokkivastane revaksineerimine polüsahhariidvaktsiiniga, üks doos – 25,39€ (PPSV23)

Pneumokokkivastane vaksineerimine koodidega 278R ja 279R tähistatud ravimiteenustega tehakse tervise- ja töoministri nõustava immunoprofülaktika eksperdikomisjoni 18. veebruari 2021. a otsustes „Pneumokokk-nakkuse ja meningokokk-nakkuse riskirühmad” ja „Pneumokokk-nakkuse ja meningokokk-nakkuse riskirühmade vaksineerimisskeemid” nimetatud kõrge riskiga täiskasvanutel ja lastel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Uuring B7471007 oli randomiseeritud topeltpime aktiiv-kontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, kuhu kaasati täiskasvanud patsiendid kolmes kohordis (18-49 aastased, 50-59 aastased, ≥60 aastased). Kõik vanuserühmad said ühe 0,5 ml doosi PCV20 vaktsiini.



Joonis 1. Uuringu B471007 ülesehitus.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli immunogeensus ehk mittehalvemus PCV13 serotüüpide suhtes ja täiendava seitsme PPSV23 sisalduva serotüübi suhtes ning ohutus.

Tulemused:

- Prevenar20 vaktsiiniga saavutati mittehalvemus kõigi 13 PCV13 serotüübi suhtes. Nii PCV20 kui PCV13 rühmas oli OPA tiitrite arv oluliselt tõusnud 1 kuu pärast vaktsineerimist;
- täiendava seitsme PPSV23 serotüübi hulgast saavutati mittehalvemust kuue serotüübiga. Nende 6 serotüübiga esines PCV20-ga tugevam vastus kui PPSV23-ga. Ainult serotüübiga 8 ei saavutatud OPA tiitri mittehalvemuskriteeriumi ($p=0,55$; 95% UV 0,49-0,62) PCV20 ja PPSV23 vahel;
- PCV20 ja PCV13 vaktsiinidel olid sarnased kerge kuni mõõduka intensiivsusega paiksed reaktsiooni, kõige sagedasem süstekoha valu. Palavikku raporteeriti 0,9-1,5% PCV20 vaktsineeritud patsientidest ja 0,8-1,8% PCV13 vaktsineeritud patsientidest.

Lisaks esitati taotlusega ka pediaatrilisel populatsioonil läbiviidud faas 2 uuringutulemused ning kolme 3. faasi uuringu kokkuvõtted, mis on toodud välja tabelis 1.

Tabel 1. Pediaatrilises populatsioonis läbiviidud 3.faaasi uuringute lühikokkuvõtted

Uuringu kirjeldus	Senders et al, 2023 [54]	Hajdu et al, 2023 [55]	Meyer et al, 2023 [56]
Disain	Topelt-pime 3 faasi uuring	Topelt-pime 3 faasi uuring	Ühe rühmaga faas 3 uuring
Vanuserühm	Imikud	Imikud	15 kuud kuni 17 a
Patsientide arv	N=1991	N=1511	N=831
Võrreldavad ravid	<ul style="list-style-type: none"> • 4 annust PCV20 • 4 annust PCV13 Manustati vanuses 2, 4, 6 ja 12-15 kuud	<ul style="list-style-type: none"> • 4 annust PCV20 • 4 annust PCV13 Manustati vanuses 2, 4, 6 ja 12-15 kuud	<ul style="list-style-type: none"> • PCV20
Peamised järeldused	PCV20 ohutusprofiil oli sarnane PCV13-le. Serotüübi-spetsiifilised immuun-	PCV20 ohutusprofiil oli sarnane PCV13-le.	PCV20 immuun-vastused ja ohutusprofiil olid rahuldavad.
	vastused olid robustsed.		

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrreldes PCV13, PCV15 ja PPSV23 vaktsiinide ning manustamise kulusid PCV20 vaktsiini kuludega täiskasvanud patsientidel.

Kulude võrdlus täiskasvanud patsientidel:

Tänane vaksineerimisplaan	Annuseid*	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu kokku
PCV13 või PCV15	1	44,06 €	26,56 €	174,20 €
PPSV23	2	50,46 €	53,12 €	

*Immunoprofülakтика ekspertkomisjon: 1 doos PCV13 või PCV15 ja 1 doos PPSV23 (vähemalt 8-nädalase intervalliga) ja 1 doos PPSV23 (5 a möödudes) [35]

Apexnari kasutuselevõttu korral	Annuseid	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu kokku
PCV20 (Apexnari)	1	61,13 €	26,56 €	87,69 €

Tänase vaksineerimisplaani raames tehakse lastele sõltuvalt vanusest 1-4 doosi PCV10, PCV13 või PCV15 vaktsiini, üle 2-aastastel lisaks PPSV23 vaksineerimine ning 5 aasta möödudes tehakse kõrge riski püsimise korral PPSV23 korduv vaksineerimine.

Tabel 2. Kulude võrdlus lastel

VAKTSIINID	Vanuserühmad		
	6 nädalat - 6 kuud	7-11 kuud	12-23 kuud
PCV13 (Prevenar13) PCV10 (Synflorix) PCV15 (Vaxneuvance) PPSV23 (Pneumo 23) (Immunoprofülakтика ekspertkomisjon)	3 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15. Neljas doos 11-15 kuu vanuses.	2 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15 3. doos 12-15 kuu vanuses	2 doosi PCV13 või PCV10 või PCV15
Kulu:	176,24 eurot	132,18 eurot	88,12 eurot
PCV20 (Prevenar20) (Ravimiregister)			
	3 doosi. Neljas doos 11-15 kuu vanuses.	2 doosi. 3. doos teisel eluaastal.	Kaks doosi
Kulu:	244,52 eurot	183,39 eurot	122,26

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on järgmise nelja aasta patsientide arvuks prognoosinud 300 – 600 patsienti. Võrreldes hetkel kehtiva vaksineerimisplaaniga, saadi PCV20 vaktsiiniga kulusääst Tervisekassal täiskasvanud patsiendi kohta 93,05 eurot ehk kokkuhoid 300 patsiendi korral on 27 915 eurot.

Müügiloa hoidja tagasiside:

2023. a on 48 last saanud pneumokokkvaktsiine vanusrühmas 0-4 ning 9 patsienti vanusrühmas 5-9; 2024. a tänase seisuga on need numbrid vastavalt 43 ja 10, seega jääb noorema vanusrühma, kes vajavad mitut vaktsiinidoosi, kasutus 14-19% vahele. Kui teha teoreetiline arvutus üle kogu pneumokokkvaktsiinide kasutuse, siis suurem enamus patsiente vajavad üheannuselise vaktsiini ning sealt saadav kokkuhoid ravirahastamise kuludele on märkimisväärne.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Immunoprofülakтика ekspertkomisjon on hinnanud pneumokoki vaktsiini põhjendatuks teatud riskirühmadele. Taotletava vaktsiini lisandumine avardaks nende patsientide valikuvõimalust ühe vaktsiini näol. Tõdeti, et taotletav vaktsiin annab laialdasema katvuse serotüüpide osas ning seda peab alates 2-aasta vanusest manustama ühekordselt. Immunoloogia ekspert on lisanud, et PCV20 vaktsiinis on lisaks veel teised serotüübid 8, 11a, 10a, 12F, 15B, mis

kahjuks puuduvad PCV13 ja PCV15 vaktsiinides ja mida seni on saanud kaitsta ainult polüsahhariidvaktsiiniga. PCV20 vaktsiini oluline eelis PPSV23 vaktsiini ees ei ole mitte manustamiskeemi lihtsuses vaid konjugeeritud vaktsiini paremas efektiivsuses ja pikemaajalises kaitstes võrreldes polüsahhariidvaktsiiniga kuna PCV indutseerib T-rakulise immuunvastuse ja B-mälurakkude kujunemise. Pneumokokile on iseloomulik serotüüpidele asendusfenomen (see tähendab et serotüüpide ringlus ajas muutub), mistõttu on oluline võimalikult lai serotüüpide kaetus vaktsiiniga. Kuna PPSV20 puhul saabub suurem efekt revaktsineerimise järgselt, siis on oluline mõlemad annused teostada. Tuginedes Tervisekassa statistikale ja arstide tagasisidele, ei tehta PPSV20 puhul sageli revaktsineerimist täies ulatuses ning paljud patsiendid ei tule teise doosi jaoks haiglasse tagasi. Kuna ei ole täpselt teada, kui suur osa patsientidest revaktsineerimata jääb, ei pruugi olla kulu täiskasvanutel selline nagu välja toodud vaid võib olla mõnevõrra väiksem. Sellegipoolest saavutatakse PREVENAR20 lisamisega loetellu sääst, mille täpne ulatus siiski ei ole täpselt teada.

Arvestades, et vaktsiini lisandumisega kaasneb eelarve teatav sääst ning vaktsiiniga on võimalik saavutada laiemat serotüüpide kaetavust, soovib komisjon taotluse rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse PREVENAR20 20-valentse polüsahhariidide konjugaatvaktsiini (PCV20), lisamiseks ravimiteenuste loetellu laste (alates 6. elunädalast) ja täiskasvanute aktiivseks vaktsineerimiseks *Streptococcus pneumoniae* põhjustatud invasiivse haiguse ja kopsupõletiku vastu, rahuldada.

5. ALFAASFOTAAS

Taotlus: AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue teenuse „Lapseea algusega hüpopofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu hüpopofosfataasia (*hypophosphatasia*) raviks.

Taotlust arutati haiglaravimite komisjonis esmakordselt 23.01.2024¹

Diskussioon – alfaasfotaas 23.01.2024

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Haigusele puudub põhjuslik ravi ja imikute suremus ühe aasta jooksul pärast sündi on suur, seega esineb vajadus efektiivse ravimi järele sellel sihtgrupil. Patsientide tänane ravi on sümptomaatiline ja elufunktsioone toetav. Läbiviidud uuringud on väikesemahulised, kuid harvaesinevate ensüümhaiguste puhul on see üsna tavapärane. Komisjon nentis, et ravimist saadav kasu, mis mõjutab patsientide igapäevast toimetulekut, on küsitav. Uuringute andmetel tugev motoorne defitsiit veidi paranes, aasta möödudes hingamisabi need lapsed ei vajanud enam, kuid normikohast motoorset võimekust ka enamasti ei saavutanud. Tähelepanuta on jäetud asjaolu, kuidas on ravi korral lood hambumusega. Lisaks, kui imikueas on motoorne tugev defitsiit ja hingamisraskused, esineb lastel kaasuvana vaimne puue ja arengupeetus. Uuringutes leitud kliinilisi tulemusnäitajaid on keeruline reaalse elu konteksti üle kanda, näiteks muutused skeletiilmingutes – kuidas neid tõlgendada, kas patsiendid on võimelised liikuma ja istuma? Lisaks puuduvad andmed, millisel arengutasemel on lapsed võrreldes eakaaslastega näiteks kas nad saavutavad 7. aastaks 6 kooliküpsuse. Et paremini mõista ravimist saadavat kasu, on komisjoni hinnangul vaja taotlejal

¹ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/haiglaravimite_komisjon_23.01.24_avalik.pdf

kirjeldada lisaks nendele küsimustele paremini patsientide arengu kõverat võrreldes eakaaslastega ja näidata, kuidas ning kas nad saavad hakkama igapäevaelus või millist abi vajavad.

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

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

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

Komisjoni otsus (ühehüälne):

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

Müügiloa hoidja esitatud täiendavad andmed:

Taotluses kirjeldasime peamisi uuringutulemusi kliinilistest uuringutest, mille alusel ravim on saanud heakskiidu üleilmsetelt Ravimiametitelt. Käesolevaga esitame lisaandmeid samadest kliinilistest uuringutest ning mõningatest reaalelu uuringutest, k.a globaalse HPP registri andmed. Püüame välja tuua uuringute tulemused, kus ravimi mõju on mõõdetud ja selle suurust kirjeldatud võrreldes (tervete) eakaaslastega ning seeläbi kirjeldada ravimi mõju igapäevaelule ja kaudselt ka arengukõverale. HPP puhul on tegemist ultraharvikaigusega, seetõttu on uuringute kohordid väikesed.

1. Ravimist saadav kasu: ravimi mõju patsientide igapäevasele toimetulekule, laste arengutasemed võrreldes eakaaslastega

Lisaks taotluses välja toodud alfaasfotaasravi positiivsele mõjule luustikule kirjeldatuna läbi radioloogiliste meetodite ja hingamisabi vähenemise/lõpetamise, toome täpsemalt välja ENB-002-08/ENB-003-08 põhjal alfaasfotaasi ravi mõju nii üldise motoorse mahajäämuse kui ka peenmotoorika ning kognitiivsete oskuste normaliseerumise osas 90-100% pediaatrilistel patsientidel. Antud uuringus

kasutatud metoodika - *Bayley Scales of Infant and Toddler Development, 3rd Edition (BSID-III)* - alusel hinnatakse muutusi üldiste mootorsete võimete, peenmootorika ja kognitiivse arengu osas lastel vanuses 1-42 kuud. BSID-III-s määratud vanusele kohandatud skoorid (keskmine skoor 10 (standardhälve 3)) näitavad keskmist vanust, mil terve laps tavaliselt teatud oskuse omandab vastaval skaalal, skaleeritud skoorid (vahemik 1-19, keskmine skoor 10 (standardhälve 3)) peegeldavad patsiendi tulemuse suhet tervete eakaaslaste tulemustesse.

Uuringute ENB-002-08/ENB-003-08 alguses või esimesel hindamisel oli 9-1 patsiendil 11-st (81,8%) üldiste mootorsete võimete skaala skoor 1, mis näitab sügavat arengu mahajäämust võrreldes tervete eakaaslastega (keskmine skoor vaadeldaval populatsioonil on 10, seega skoor 1-3 on alla normaalset keskmist). Uuringu lõpuks oli 100%-l uuringu lõpetanud patsientidel (n=9) tõusnud üldiste mootorsete oskuste vanusele kohandatud skoor 5 punkti võrra, mis kinnitab uute oskuste omandamist ravi ajal alfaasfotaasiga ja vähenenud arengupeatust. Veelgi enam, üle pooltel patsientidel (5/9st, 56%) mõõdeti üldiste mootorsete oskuste skaleeritud skoori tõusu, mis viitas nende patsientide puhul sellele, et nemad omandasid uusi oskusi kiiremini kui seda eeldatakse tervetelt eakaaslastelt.

Nii peenmootorika kui kognitiivse skaala järgi oli enamikul patsientidest (6/11; 54,5%) ravi alguses või esimesel hindamisel skoorid <7. Kõik 9 uuringu lõpetanud patsienti näitasid eale kohandatud skooride tõusu, tõestades uute oskuste omandamist peenmootorikas ning kognitiivsetes võimetes, ning need oskused normaliseerusid uuringu 2. ja 3. aastal. Lisaks sellele saavutas üle poole neist patsientidest tõusu ka mõlema alateesti skaleeritud skoorides – viidates sellele, et need lapsed omandasid uusi oskusi kiiremini kui terved eakaaslased (kohordist 66,6%-l peenmootorika ja 66%-l kognitiivse võimete osas).

Teise uuringu, ENB-010-10, raames ravitud patsientidel kasutati BSID-III testi nende mootorsete ja kognitiivsete oskuste hindamiseks, uuringuga liitumisel olid patsiendid vanuses kuni 5 aastat, analüüsiti 43 uuritavat, kellele tehti 2 või rohkem mõõtmist erinevatel ajahetkedel. Algtasemed testi komponentidel olid normaalsest keskmisest skoorist (=10) madalamad: üldine motoorne võimekuse skoor 3,0, peenmootorika skoor 6,7 ja kognitiivsete oskuste skoor 6,2 – viidates mahajäämusele või hilinemisele arengus võrreldes tervete eakaaslastega. Siinkohal tuleb märkida, et halvemad tulemused kognitiivsetes testides on suure tõenäosusega seotud sellega, et HPP-ga patsientide haiguse algpõhjusest tulenevalt on nad piiratud motoorse võimekusega ja kuna paljud kognitiivsete oskuste hindamise testid nõuavad patsiendilt motoorseid oskusi nende edukaks läbimiseks (nt klotside kokku korjamine, peidetud esemete otsimine), siis tähendab piiratud liikumisvõime ka taoliste testide läbimisele pärssivat mõju. Antud uuringu raames näitasid 90,9% patsientidest üldiste mootorsete oskuste ja võimete, 90% peenmootorika ning 92,5% kognitiivse võimekuse paranemist läbi eale kohandatud skooride tõusu (defineeritud kui positiivne muutus algtasemest viimase hindamiseni) ravi 48 kuu jooksul ja seeläbi uute oskuste omandamist ravi ajal alfaasfotaasiga.

Võrdlust eakaaslastega ja ravimi mõju igapäevaelule saab vaadelda läbi pikendatud jälgimisuuringu ENB-008-10 tulemuste. Selles uuringus näidati, et kui enne ravi alustamist esines viivitusi mootorikas ja funktsionaalset puuet enamusel patsientidest (n=12), siis pärast ravi alustamist enamus patsiente saavutas eakaaslastega võrreldava füüsilise funktsioneerimise juba 6. ravikuul ja patsientide tervisega seotud elukvaliteet (hinnatuna EQ-5D-s) paranes ravi 48. nädalaks, tulemused paranesid või püsisid uuringu 7. aastaks.

Kokkuvõtvalt, faas 2 uuringutes ENB-006-09/ENB008-10 osalenud patsientidel, kes said alfaasfotaasravi, paranes elukvaliteet statistiliselt oluliselt – patsientide puudeskoori mediaan oli 0 (st CHAQ-i järgi puuet ei tuvastatud) 96-ndal uuringu nädalal.

Täiskasvanud patsientide kohta saame esitada alfaasfotaasravi mõju läbi äsja publitseeritud andmete ravimi reaalelu efektiivsuse kohta Kishnani *et al* poolt. Tegemist on globaalse HPP-registri põhjal

analüüsitud patsientide kohordiga (n=190), kus alfaasfotaasravi efektiivsust mõõdeti läbi erinevate funktsionaalsete mõõdikute ja PRO-de 36 kuu jooksul pärast ravi alustamist alfaasfotaasiga. Selles reaalelu täiskasvanud patsientide valimis paranesis järgnevad igapäevaelu mõjutavad näitajad:

- liikumisvõime, nt 6MWT tulemus paranes 93 meetrit (kirjeldab ca 25%-st paranemist algtaseme liikumisvõimekest). Kuigi tulemus ei olnud statistiliselt oluline (uuritavate madala arvu tõttu), siis autorite hinnangul on oluline välja tuua, et tulemus on siiski oluliselt parem kui eelnevalt sellele analüüsile määratud hinnanguline minimaalne kliiniliselt oluline erinevus – 31,1 meetrit
- HPP-ga täiskasvanule. Igasugune liikumisvõime paranemine tähendab HPP-ga patsiendile kvaliteetsemat elu.
- elukvaliteedinäitajad tõusid patsientidel järjepidevalt;
- valu vähenemine nii valu intensiivsuse kui ka selle igapäevaelu segava rolli osas.

2. Ravi mõju hambumusele

Kliinilistes uuringutes hambumuse efekti tulemusnäitajana ei ole analüüsitud, seetõttu saame siinkohal viidata reaalelu andmetele Scroth *et al* (2021) põhjal ning selle uuringugrupi andmetel mõjutab varane alfaasfotaasravi enneaegselt välja kukkuvate hammaste arvu. Scroth *et al* poolt läbi viidud uuringus osales 11 HPP-ga pediaatrilist patsienti (5 väikelast, keskmine vanus 3,0 +/- 2,3 kuud; 6 eelkooliealist last, keskmine vanus 52,5 +/- 11,3 kuud) ning tulemused näitasid, et patsiendid, kes alustasid ravi alfaasfotaasiga imikutena, kaotasid enneaegselt vähem hambaid (1,8 +/- 2,1 (mediaan 1.5)) võrreldes patsientidega, kes alustasid ravi alfaasfotaasiga eelkooliealistena (10,2 +/- 3,4 (mediaan 4), p=0,18).

3. Muutuste tõlgendamine skeletiilmingutes

Uuringutes kasutatud „skeleti ilmingud“ sisaldab luude hüpominalisatsioonist põhjustatud vaevuseid, nt rahhiit ja osteomalaatsia, luumurrud, pseudolumurrud, luuvalu, mis on HPP-ga kaasnev põhisümptomaatika. Skeleti ilmingud varieeruvad vanuseliselt, neist johtuvad ka muud füüsilised ilmingud, nt respiratoorsed raskused, hilinenult kõndima hakkamine, ebaloomulik kõnnak.

Skeleti ilmingute muutust alfaasfotaasravi foonil mõõdeti kliinilistes uuringutes radioloogilise skaalal RGI-C (*Radiographic Global Impression of Change*). RGIC tulemuste korrelatsioon valideeriti omakorda teistes, HPP põhisümptomaatikat hindavatesse analüüsidesse ja testidesse. Valideeritud analüüsides hulka kuulusid mh testid, millega hinnati patsientide kasvu (pikkuse ja kaalu eale kohandatud Z-skoorid), liikumisvõimet (6MWT), kiirust ja liikuvust (BOT2), rahhiidi tõsiduse skoor (RSS). Enamus nimetatud analüüsimeetodeid ja RGI-C näitasid, et pärast ravi alustamist alfaasfotaasiga paranesis patsientide tulemused HPP põhisümptomaatikat hindavates testides võrreldes ravieelsete tulemustega – seega skeleti ilmingute paranemist saaks lisaks radioloogilisele numbrilisele tulemusele kirjeldada ka läbi teiste, HPP põhisümptomaatikat hindavate, alfaasfotaasiga läbi viidud uuringutes kasutatud testide tulemuste.

Haiguse põhisümptomaatika mõjutab eelkõige HPP-ga patsiendi liikumisvõimet ja tulemusliku ravi korral muutused skeletiilmingutes võivad patsiendile tähendada seda, et varasemalt teistest sõltunud patsient tuleb iseseisvalt toime, või kui haigus avaldub varases eas, siis saab efektiivse raviga patsient võimaluse uusi oskusi omandada vastavalt arenguetapile – nt kõndima õppida, ning kokkuvõttes elada puudevabalt.

Meditiinilised eksperdid on täiendavalt edastanud Tervisekassale ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid, mida kohandati olemasoleva info ja kirjanduse põhjal Eesti oludele. Nende kohaselt otsustab ravi vajaduse üle kolme liikmeline konsiilium, kuhu kuuluvad meditsiinigeneetik, raviarst ja endokrinoloog. Ravi alustamise kriteeriumid vanuserühmiti on toodud välja tabelis 1. Ensüümasendusravi efekti hinnatakse pärast ravi alustamist alfaasfotaasiga 6. ja 12. ravikuul ning

seejärel 12-kuulise intervalliga raviarsti poolt. Ensüümasendusravi alfaasfotaasiga lõpetatakse konsiiliumi otsusega kui alfaasfotaasi raviefekt hinnatakse puudulikuks, ravisoostumus on puudulik või kui patsiendi elukvaliteet ei parane võrreldes ensüümasendusravile eelneva ajaga. Müügiloa hoidja on nõustunud tagama, et kui ühe patsiendi ravi maksumus ületab 300 000 eurot aastas, kompenseeritakse üle kulunud summa Tervisekassale.

Tabel 1. Alfaasfotaasiga ravi alustamise kriteeriumid

Vanus HPP diagnoosimisel (k - kuud, a - aastat)	Kriteeriumid ravi alustamiseks alfaasfotaasiga lapseea algusega hüpofosfataasia (HPP) puhul
Ravi alfaasfotaasiga on näidustatud kui...	
IMIKUD (0 - 6 k)	...HPP sümptomid avalduvad enne sündi, sünnil või sünnijärgselt kuni 6 kuu vanuses
LAPSED (6 k - 17 a)	...HPP sümptomid avalduvad ning esineb 1 allolevast kriteeriumist 1) patsient ei ole saavutanud eakohaseid motoorseid oskusi <i>või</i> 2) patsiendi liikumisvõime on olulisel määral piiratud (hinnatud füsioterapeudi või taastusravi arsti poolt*) <i>või</i> 3) patsiendil püsib või taastekib pidev luu-lihaskonna valu, mis mõjutab oluliselt tema elukvaliteeti, ja eelnev valuravi on jäänud efektita, st valu on proovitud kontrollida vähemalt kahe erineva klassi valuvaigistiga
TÄISKASVANUD (alates 18 a)	...HPP sümptomid avalduvad ning esineb vähemalt 2 allolevast kriteeriumist 1) patsiendil esinevad luumurrud, mis on tekkinud ilma traumata, 2) patsiendi liikumisvõime on olulisel määral piiratud (hinnatud füsioterapeudi või taastusravi arsti poolt*), 3) patsiendil püsib või taastekib pidev luu-lihaskonna valu, mis mõjutab oluliselt tema elukvaliteeti, ja eelnev valuravi on jäänud efektita, st valu on proovitud kontrollida vähemalt kahe erineva klassi valuvaigistiga

*vajadusel kinnitame sobivaima testi hiljemalt september 2024

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Komisjon tuletas meelde eelmist diskussiooni ning nentis, et vajadus HPP algpõhjuse ravi järele on olemas. Täiendavalt esitatud andmete järgi on võimalik hinnata paremini kliinilise kasu ulatust sihtgrupil ning nenditi, et ravitud patsiendid võiksid saavutada sarnase arengutaseme teiste eakaaslastega võrreldes. Erialaekspertidelt on soovitatud ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid, mille kohaselt hinnatakse ravi tulemuslikkust 6. ja 12. kuul ning edaspidi 12-kuulise intervalliga. Müügiloa hoidja on taganud, et ühe patsiendi ravi maksumus Tervisekassale ei ületaks 300 000 eurot, mis on komisjoni sõnul aktsepteeritav. Komisjon tänab müügiloa hoidjat ja erialaeksperte täiendavate selgituste eest ning soovib Tervisekassa juhatusel taotluse rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse teenuse „Lapseea algusega hüpofosfataasia ensüümasendusravi alfaasfotaasiga“ lisamiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu hüpofosfataasia raviks, rahuldada.

Ott Laius
Juhataja

Kati-Riin Vösaste
Protokollija