

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

13.05.2024 nr 3

Algus kell 13.45 lõpp kell 15.00

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava rauapreparaadiga, taotlus nr **1587** (Lisa 8. Eesti Kardioloogide Selts ja Eesti Sisearstide Ühenduse taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg, taotlus nr **1639** (Lisa 9. UAB Norameda Eesti filiaal taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).
3. Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga 100mg, taotlus nr **1633** (Lisa 8. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. I/V MANUSTATAVAD RAUAPREPARAADID

Taotlus: Eesti Kardioloogide Selts taotleb olemasolevate teenuste 388R „Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava pikatoimelise rauapreparaadiga, 500 mg“ ja 389R „Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava lühitoimelise rauapreparaadiga, 500 mg“ laiendamist südamepuudulikkusega (SP) patsiendi rauavaeguse ja rauavaegusaneemia raviks.

Hetkel kehtivad teenustele 388R ja 389R järgnevad rakendustingimused: Tervisekassa võtab koodidega 388R ja 389R tähistatud ravimiteenuste eest tasu maksmise kohustuse üle patsiendilt, kellel on diagnoositud aneemia hemoglobiini tasemega alla 10 g/dl ehk alla 6,2 mmol/l, tingimusel, et suukaudne ravi rauapreparaatidega on olnud ebaefektiivne või vastunäidustatud. Samuti võetakse tasu maksmise kohustus üle aneemiaga patsiendilt kroonilise neerupuudulikkuse korral (välja arvatud hemodialüüsil olev patsient), põletikulise soolehaiguse korral, preoperatiivselt (diagnoositud <6 nädalat enne operatsiooni) või postoperatiivselt, ägeda verekaotuse järel ja pärast 34. rasedusnädalat (hemoglobiini tase rasedal alla 10 g/dl ehk alla 6,2 mmol/l).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel (EGPA)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Südamepuudulikkuse (SP) korral väheneb südame võime efektiivselt töötada s.t. väheneb nii südame pumbafunktsioon kui ka lõõgastumisvõime. Südamepuudulikkusega patsientide pikaajaline prognoos on halb: 50% raske SP-ga patsientidest sureb ühe aasta jooksul. SP patsientidel esineb sageli kaasuvana rauavaegust. Rauavaegus, sõltumata aneemia olemasolust, on seotud halvema koormustaluvuse ja elukvaliteediga ning hospitaliseerimise ja suremuse kõrgema riskiga. Südamepuudulikkuse levimuseks peetakse Euroopas 1–2% elanikkonnast. Täpne ülevaade SP haigestumusest Eestis puudub, kuid arvutusloogikast lähtudes võiks Eestis SP-patsiente olla umbes 30 000. Puudub ülevaade rauavaeguse esinemissagedusest, kuid erinevate Euroopa registriandmete alusel võiks see esineda ligikaudu 30-40% patsientidest ehk Eestis võiks olla rauaasendusravi vajavaid SP patsiente umbes 10 000. Praeguse ajani on saanud kroonilise SP patsiendid teenust kaasuva kroonilise rauavaegusaneemia diagnoosi tõttu. PERH kardioloogiakeskuse näitel sai 2021. aastal ravi 252 patsienti ning 2022. aastal 315 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Alternatiivsed raviviisid SP patsientidel rauavaeguse ja rauavaegusaneemia raviks on:

- 1) Suukaudsed rauapreparaadid: hetkel kehtivate rakendustingimuste kohaselt peab enne intravenoosse raua manustamist kasutama suukaudseid rauapreparaate. Viimased pole paljudel patsientidel aga efektiivsed või on need seedetrakti kõrvaltoimete tõttu talumatud, lisaks võtab suukaudsete preparaatidega rauavaru taastamine aega 3-6 kuud.
- 2) Erütrotsüütide suspensiooni ülekanne: doonorvere ülekandel on tegemist piiratud varuga ning tegu on nn võõra koe siirdamisega, millega võivad kaasneda spetsiifilised kõrvaltoimed (sh alloimmunisatsioon). Vereülekannet saanud patsientide suremus on suurem ja haigestumus sagedasem ning haiglaravi aeg on pikem.
- 3) Erütropoetiin: trombembooliliste kõrvaltoimete risk suureneb – ei ole ravijuhistes soovitatud.

Eesti ravijuhendis „Kroonilise südamepuudulikkusega täiskasvanud patsiendi käsitlus esmatasandil“ (2021) soovitatakse kõigile vasaku vatsakese vähenenud väljutusfraktsiooniga NYHA II–IV funktsionaalse klassi kroonilise südamepuudulikkusega patsientidele, kellel esineb rauavaegus (rauadefitsiit kaasuva aneemiaga või ilma: ferritiin < 100µg/L või ferritiin 100–299 µg/L ja TSAT< 20%), määrata ravitulemuse parandamiseks intravenoosne rauavaeguse asendusravi (eelistatult raudkarboksümaltoosiga). Euroopa Kardioloogide Seltsi ning Ameerika Südameassotsiatsiooni ravijuhendid soovitavad langenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooniga (HFrEF ja HFmrEF) sümptomaatilistele patsientidele rauavaeguse puhul i/v asendusravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

I/v rauavaegusaneemia ravi efektiivsust on uuritud 12-s platseebokontrolliga randomiseeritud uuringus, kuhu oli kaasatud 2381 patsienti. 90,8% patsientidest sai i/v raudkarboksümaltoosi, 7,5% i/v raudsahharoosi ja 1,6% i/v raudderisomaltoosi. Tulemused näitasid, et i/v rauaasendusravi vähendas hospitaliseerimist SP tõttu ($p<0,0001$) ning ka kombineeritud tulemusnäitajat: „surm või hospitaliseerimine SP tõttu“ ($p=0,016$). Eraldi võetuna ei leitud statistiliselt olulist erinevust üldsuresuses ega kardiovaskulaarses surmas. Paranes ka NYHA funktsionaalne klass, elukvaliteet ja koormustaluvus. PGA (*Patient Global Assessment*) näitas 24. nädalal paremust i/v rauavaegusaneemiaravi (raud(III)karboksümaltoosi) rühmas, kus 50% patsientidest teatasid, et nende seisund on palju või mõõdukalt paranenud, võrreldes 28% patsientidega platseeborühmas (OR 2,51, 95% UV 1,75-3,61, $P<0,001$).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Võttes arvesse hetkel kehtivaid teenuse 338R ja 389R piirhindu oleks ühe patsiendi lisakulu 44,64€ või 105,21€, millele lisandub päevaravi teenuse hind (kood 3075, piirhind 90,49€).

Tabel 1. Lisakulu ühe patsiendi kohta

	Teenus 388R „Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava pikatoimelise rauapreparaadiga, 500 mg“	Teenus 389R „Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava lühitoimelise rauapreparaadiga, 500 mg“
Piirhind, € (TTL)	70,14	29,76
Maht	1,5	1,5
Ühe patsiendi maksumus, €	105,21	44,64

Tervisekassa arvutas ka lisakulu ühe patsiendi hospitaliseerimise vältimise kohta. Andmete aluseks võeti Ponikowski *et al* 2015 10 uuring, milles FCM (raudkarboksümaltoosi) ravi seostati südamepuudulikkusega patsientide hospitaliseerimise riski olulise vähenemisega. SP patsientide hospitaliseerimisi oli i/v rauavaegusaneemia ravi saanute grupis (n=150) 10 ja platseebo grupis (n=151) 32. Tervisekassa arvutuste kohaselt tuleb ühe patsiendi kohta hospitaliseerimise vähenemise määr 0,1452 (ühe patsiendi kohta saab FCM raviga ära hoida 0,1452 hospitaliseerimisjuhtu). Arvestades teenuse 388R ühe patsiendi maksumust, mis on 105,21 eurot, võib i/v rauavaegusaneemia ravi kasutamisel tänu hospitaliseerimise vähendamisele sellelt kokku hoida ligikaudu 15,28 eurot ühe patsiendi kohta ja 152 800 eurot 10 000 patsiendi kohta (ravimi kulu 10 000 patsiendi korral on vahemikus 446 400 - 1 052 100 eurot)

Tabel 2. Lisakulu ühe patsiendi hospitaliseerimise vältimise kohta Ponikowski *et al* 2015 uuringu järgi

	Ravi FCM-ga	Platseebo
Patsientide arv	150	151
Hospitaliseerimine SP süvenemise tõttu	10	32
Hospitaliseerimise määr	0,0667	0,2119
Hospitaliseerimise vältimise määr 1 pt kohta	0,1452	

Taotleja on välja toonud, et publitseeritud majandusanalüüside alusel on intravenoosne rauaasendusravi ilmselt kulutõhus ja lisakulu ravikindlustuse eelarvele on aktsepteeritav. Tervisekassa analüüsis lisaks veel kahte publitseeritud majandusanalüüsi. Näiteks Rootsi tervishoiu vaatenurgast läbiviidud kulutõhususe analüüsis 24-nädalase ajahorisondiga hinnati intravenoosne rauaravi (FCM ravi) võrreldes platseeboga (ravi puudumine) kulutõhusaks. Andmed tervisetulemite ja meditsiiniliste ressursside kasutamise kohta võeti peamiselt FAIR-HF uuringust ja kombineeriti Rootsi kuluandmetega. Põhistsenaariumi korral oli keskmine manustatud raua kogus 1500 mg ja keskmine manustamiskordade arv 1,75. FCM rühm andis platseeboga võrreldes kõrgemad kvaliteetsemad eluaastad (erinevus = 0,037 QALY-d), kuid ka kõrgemad kulud patsiendi kohta (erinevus = SEK 2789 (303€)). ICER tuli põhistsenaariumi korral kaks korda kõrgem kui esialgu arvati, SEK 75,389 (8194€) QALY kohta, kuid märkimisväärselt alla TLV lävendi 500 000 Rootsi krooni (54 300€) QALY kohta. Saadud tulemuse peamisteks teguriteks peetakse paranenud elukvaliteeti ja hospitaliseerimiste arvu vähenemist.

Arvestades, et Rootsi tervishoiukulud on Eesti omadest kõrgemad, võib see ICER tulemust oluliselt mõjutada ning seega ei pruugi Rootsis saavutatud kulutõhusus Eesti konteksti kohaldada. Lisaks peaks arvesse võtma, et antud uuring on rahastatud ravimitootja poolt ning analüüs on tehtud vaid 24-nädalase ajahorisondiga, mille järgi on keeruline ennustada kulutõhusust pikemas perspektiivis.

2018. aastal läbiviidud majandusanalüüsis hinnati intravenoosse rauaravi kulutõhusust neljas Põhjamaa riigis aastase perioodi jooksul (Taanis, Soomes, Norras ja Rootsis) ning arutati erinevused patsiendi kulude ja kvaliteediga kohandatud eluaastate vahel. QALY-d olid kõrgemad (0,050 QALY-d patsiendi kohta) i/v rauaga ravitud rühmas ning kulud patsiendi kohta olid kõikides riikides madalamad (hinnalangused vahemikus 36 kuni 484€) võrreldes platseeboga, mille peamiseks põhjuseks oli vähenenud hospitaliseerimiste arv. Kokkuvõtvalt leiti, et ravi FCM-ga võrreldes platseeboga parandab kõigis Põhjamaa riikides nii tervisega seotud elukvaliteeti kui ka säästab tervishoiukulusid.

Viies läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüs Eesti oludes, sarnaselt Rootsi majandusanalüüsiga, kus FCM rühm andis platseeboga võrreldes kõrgemad kvaliteetsemad eluaastad (erinevus = 0,037 QALY-d) ning kombineerides need Eesti kuluandmetega, saaksime ICER väärtuseks 3317,43€ QALY kohta.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et vajadus tõhusama sekkumise järele võrreldes suukaudselt manustatavate rauapreparaatidega on olemas. Suukaudselt manustatava rauapreparaadi mõju võtab aega, mida sageli raske südamepuudulikkusega patsientidel ei ole. Lisaks on nende patsientide raviskeemis tavapäraselt väga palju ravimeid ning ravijärgimus võib olla probleemiks. Uuringutes on näidatud, et intravenoosse raua manustamise korral väheneb hospitaliseerimise risk, kuid komisjoni hinnangul ei ole üheselt selge, kui suurel määral hospitaliseerimine väheneb ning kui suur on ühe hospitaliseerimisega seotud kulu.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja ei ole esitanud majandusanalüüsi ning seetõttu tugineb komisjon Tervisekassa poolt läbi viidud lihtsustatud analüüsile ja teistest riikidest leitud infole. Rootsi majandusanalüüsile tulemustele tuginedes ning kombineerides need Eesti kuluandmetega leiti, et hinnanguline kulutõhusus näitaja on ligikaudu 3317€/QALY kohta. Sellele tuginedes saab 24-nädalase ajahorisondi korral hinnata pikatoimelist intravenoosse rauaravi võrreldes ravi puudumisega Eesti tingimustes kulutõhusaks. 10 000 patsiendi korral võib lisakulu küündida kuni miljoni euroni. Komisjoni hinnangul võib olla patsientide prognoos ülehinnatud, kuna rauainfusiooni teostamine vajab haiglasse kohale sõitmist, mille jaoks ei pruugi valmidust ja võimalust kõigil patsientidel olla. Ravivajadusest ja aktsepteeritavast kulutõhususest tingituna soovib komisjon taotluse rahuldada.

Lisaks taotlusele tuli pöördumine ka erakorralise meditsiini arstidelt, kes soovivad kasutada pikatoimelist i/v rauapreparaati aneemilistel (hemoglobiin < 100g/l) erakorralistel patsientidel. Hetkel on võimalik kiire vajaduse korral aneemilistele patsientidele üle kanda erütrotsüütide suspensiooni, mis on mõjutatud haigla verevarudest ning on kulukam kui pikatoimeline rauainfusioon. Kulude võrdlusel on rauainfusioon soodsam kui ainuüksi erütrotsüütide suspensioon (ERS). Arvestades soodsamat hinda ning järjest restriktiivsemat käsitlust ERS ülekannete tegemisel kroonilise rauavaegusaneemia puhul, soovib komisjon käesoleva taotluse raames erakorralise meditsiini arstide pöördumise rahuldada.

Komisjoni otsus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse teenuste 388R ja 389R laiendamiseks südamepuudulikkusega patsiendi rauavaeguse ja rauavaegusaneemia raviks, rahuldada. Lisaks soovib komisjon laiendada teenuste kättesaadavust ka aneemilistele erakorralise meditsiini patsientidele.

2. ALFAPEGUNIGALSIDAAS

Taotlus: UAB Norameda Eesti filiaal taotleb toimeaine alfapegunigalsidaasi 1 mg lisamist raviteenuse 335R Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega beetaagalsidaas 1 mg või alfaagalsidaas 0,2 mg nimekirja uue ravimikomponendina (RHK-10 diagnoos E75.2).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Fabry tõbi (FT) on harvaesinev X-liiteline retsessiivselt päranduv lüsosomaalne haigus, mis on põhjustatud GLA geeni mutatsioonist. Selle tulemusena ei toodeta üldse või piisavalt ensüümi α -galaktosidaas A (α -Gal A), mille substraadid hakkavad kogunema erinevates elundites ja kudedes ning aastate jooksul põhjustab selline kuhjumine organkahjustusi (närvisüsteem, neerud, süda jt organid). Fabry tõve sümptomid on erinevad: nende hulgas on neerufunktsiooni halvenemine, südamehäired, neuropaatiline valu, peajuveresoonte haigused, gastrointestinaalsed nähud, angiokeratoomid ja hüpopohidroos. Fabry tõbi halvendab tuntavalt patsientide elukvaliteeti, sest neerufunktsiooni häired ilmnevad juba varases eas ning need esinevad 20% lastest, 38% täiskasvanud naistest ja 59% täiskasvanud meestest. Neerufunktsiooni halvenemist näitab glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) vähenemine ja/või proteinuuria teke, mis viib kroonilise neeruhaiguse ning lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemiseni. Neerufunktsiooni, südame- ja ajuverevastuse häireid seostatakse suurenenud suremusega. Leitakse, et haigus on oluliselt aladiagnoositud, kuna haiguse avaldumise fenotüüp võib olla väga erinev ning võivad esineda mittespetsiifilised sümptomid. FT ravi eesmärgiks on vältida elundikahjustuste progresseerumist, pikendada eluiga, vähendada sümptomeid ja parandada patsiendi elukvaliteeti.

Alternatiivne ravi:

Käesolevalt on Eestis Fabry tõbi spetsiifilises ravis kompenseeritud läbi ravimiteenuse 335R (piirhind 108,81 eurot) kaks ensüümasendusravi (ERT) – ravi alfaagalsidaasi (0,2 mg) või beetaagalsidaasiga (1 mg).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Alfapegunigalsidaasi kliinilist efektiivsust ja ohutust on uuritud rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas 3. faasi uuringus BALANCE, mille kestvus oli 24 kuud. Uuringu eesmärk oli hinnata ravimi efektiivsust ja ohutust võrreldes toimeainega beetaagalsidaas Fabry diagnoosiga ja halvenenud neerufunktsiooniga täiskasvanud patsientidel, keda oli varem ravitud beetaagalsidaasiga. Randomiseeriti 78 patsienti (2:1), kellest 53 määrati alfapegunigalsidaasi gruppi ja 25 beetaagalsidaasi gruppi. Esmaseks tulemusnäitajaks oli eGFR-i aastane muutusmäär, mis mõõdab neerufunktsiooni halvenemist aja jooksul. Esmast tulemusnäitajat analüüsiti 12. kuul ning 24. kuul.

Tulemused:

- 12. kuul olid eGFR-i keskmised kalded alfapegunigalsidaasi rühmas ja beetaagalsidaasi rühmas vastavalt $-2,507$ ml / min / $1,73$ m² aastas ning $-1,748$ ml / min / $1,73$ m² aastas (erinevus $-0,749$ [$-3,026$; $1,507$]);
- 24. kuul olid eGFR-i kallete mediaanid alfapegunigalsidaasi rühmas ja beetaagalsidaasi rühmas ja vastavalt $-2,514$ [$-3,788$; $-1,240$] ml / min / $1,73$ m² aastas ja $-2,155$ [$-3,805$; $-0,505$] (erinevus $-0,359$ [$-2,446$; $1,726$]);

- kahe aasta pärast näitasid sekundaarsed tulemusnäitajad (vasaku vatsakese massiindeks, premedikatsiooni kasutamine, lühiajalised valuanalüüsi skoorid ja Lyso-Gb3 tasemed) stabiilsust ja/või olid rühmade vahel sarnased;
- ohutusanalüüs näitas infusiooniga seotud reaktsioone (IRR): 21,2% alfapegunigalsidaasi saanud patsientidest teatas 13 infusioonireaktsioonist (0,5 sündmust 100 infusiooni kohta) ja 24% beetaagalsidaasi saanud patsientidest 51 infusioonireaktsiooni (4 sündmust 100 infusiooni kohta);
- ravi ajal ilmnenu kõrvaltoimeid (TEAE) täheldati 40% alfapegunigalsidaasi saanud patsientidest (42,85 sündmust 100 ekspositsiooniaasta kohta) ja 44% beetaagalsidaasi saanud patsientidest (152,91 juhtu 100 ekspositsiooniaasta kohta).

Enamik (90%) patsiente otsustas ravi jätkata 3.faaasi avatud ühe uuringugrupiga (n=20) uuringus BRIDGE, milles hinnati 12 kuu jooksul alfapegunigalsidaasi pikaajalist ohutust ja efektiivsust Fabry tõvega patsientidel, kes eelnevalt said alfaagalsidaasravi ≥ 2 aastat. Esmane tulemusnäitaja oli alfapegunigalsidaasi ohutus. Paaegu kõik (96,9%) ravi ajal tekkinud kõrvaltoimed (TEAE) olid kerge või mõõduka raskusastmega ja ainult 10,2% leiti olevat seotud alfapegunigalsidaasiga. Kahel (10%) patsiendil olid ravimivastased antikehad (ADA) olemas juba uuringu alguses ja viiel (25%) patsiendil tekkisid ADA-d *de novo* ajutiselt (n = 3) või püsivalt kuni 12. kuuni (n = 2). Kõige sagedamini teatatud TEAE-d (> 2 patsienti) olid nasofarüingit, peavalu ja hingeldus.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Viimase nelja aasta jooksul on FT diagnoosiga püsivalt ravil olnud 5 patsienti, 2023. a lisandus üks patsient. 2023. a tasus Tervisekassa nende patsientide ravi eest 937 077,28 eurot.

Tervisekassa võrdles alfapegunigalsidaasi aastast kulu ühe patsiendi kohta alternatiivsete ravimite beetaagalsidaasi ja alfaagalsidaasi kuludega. Võttes arvesse taotleja poolt pakutud Elfabrio konfidentsiaalset hinda, tuleks Tervisekassa arvutuste kohaselt ühe patsiendi aastane kulu kokku ligikaudu ... eurot. Patsiendi keskmiseks kaaluks arvestati 70 kg ning teenuse osutamise kordade arvuks ühe patsiendi kohta aastas 26. Alternatiivsete ravimite puhul on arvestatud ravimiteenuse 335R hinda (piirhind 108,81 eurot), mille tulemusel saadi aastane kulu ühe patsiendi kohta mõlemal puhul 198 034,20 eurot. Kulude võrdlus näitab, et Elfabrio aastane kulu on ligikaudu ...% soodsam alternatiivravimite teenuse aastasest kulust ning on seetõttu kuluneutraalne.

Tabel 1. Fabry tõvega patsiendi aastase ravi maksumuse võrdlus

Ravim	Annustamine	Manustamiskordade arv aastas	Aastane kulu Tervisekassale, üks patsient
<u>Elfabrio (alfapegunigalsidaas)</u>	1 mg/kg 2 nädala tagant	26	
<u>335R: Fabrazyme (beetaagalsidaas)</u>	1 mg/kg 2 nädala tagant	26	198 034,20 €
<u>335R: Replagal (alfaagalsidaas)</u>	0,2 mg/kg 2 nädala tagant	26	198 034,20 €

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi 4 aasta lõikes, mille kohaselt ennustatakse esimesel aastal patsientide arvuks 5 ning järgneval kolmel aastal stabiilselt 6 patsienti. Kuna taotletava ravimi annustamise skeem põhineb patsiendi kaalul (1 mg/kg kohta), on taotluses arvestatud keskmise patsiendi kehakaaluks 70kg. Taotleja eeldab, et ravi saavate Fabry patsientide arvu uue ravimikomponendi lisamine ei mõjuta ja seega on mõju eelarvele neutraalne.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravivajadust ei ole, kuna raviteenuse 335R raames on kättesaadavad alfa- ja beetaagalsidaas. Alates juulist lisandub samal näidustustel soodusravimite loetellu ka suukaudselt manustatav toimeaine migalastaat, mis laiendab patsientide ravivõimalusi veelgi. Kliinilistes uuringutes on näidanud alfapegunigalsidaas samaväärset efektiivsust alternatiivsete ravimitega. Meditsiinilise eksperdi sõnul uuringutes ravimi paremust näidatud ei ole. Küll aga on uuringutes ilmnenud vähem infusiooniga seotud kõrvaltoimeid ning madalam on ka immunogeensuse risk.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, mille kohaselt on taotletav ravim ligikaudu ...% soodsam kättesaadavatest alternatiividest. Ravimi soodsamast hinnast, väiksemast kõrvaltoimete ja immunogeensuse riskist ning samaväärsest efektiivsusest kättesaadavate alternatiividega soovib komisjon taotluse rahuldada.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse alfapegunigalsidaasi lisamiseks raviteenuse 335R nimekirja rahuldada.

3. RAVULIZUMAB

Taotlus: AstraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100mg“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Myasthenia gravis (MG) ehk raskekujuline müasteenia on harvesinev autoimmuunne neuromuskulaarne autoimmuunhaigus, mida iseloomustab lihaste väsimine ja nõrkus skeletilihastes, mis kontrollivad hingamist, neelamist ja keha liikumist. Sageli on esimesteks kaebusteks kahelinägemine ja silmalau allavaje. Kuni 15% patsientidest võibki see jääda silmavormiks, kuid ca 85% patsientidel haigus generaliseerub järgneva kahe aasta jooksul, põhjustades lihasnõrkust kätes ja jalgades, raskusi neelamise, mälumise ja kõnelemisega, ning hingamispuudulikkust, mis võib rasketel juhtudel nõuda mehaanilist ventilatsiooni. Kuni 20% generaliseerunud MG-ga patsientidest kogeb müasteenilist kriisi, mis tekib siis, kui hingamislihased muutuvad funktsioneerimiseks liiga nõrgaks, mille tulemuseks on hingamispuudulikkus ning patsiendid vajavad mehaanilist ventilatsiooni. Kuni 20% MG-ga patsientidest kogeb müasteenilist kriisi vähemalt kord elus. MG korral esinevad 85%-l juhtudest atsetüülkoliini retseptori (*acetylcholine receptor*, AChR) vastased antikehad.

Tabel 1. Müasteenia kliiniline klassifikatsioon MGFA (*Myasthenia gravis Foundation of America*) järgi

Klass	Kirjeldus
I	Silmalihaste nõrkus
II	Kerge nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IIa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüngeaalsed lihased
IIb	Mõjutatud on peamiselt orofarüngeaalsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
III	Mõõdukas nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IIIa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüngeaalsed lihased
IIIb	Mõjutatud on peamiselt orofarüngeaalsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
IV	Raske nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IVa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüngeaalsed lihased
IVb	Mõjutatud on peamiselt orofarüngeaalsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
V	Määratletakse vajadusega intubatsiooni järele (mehaanilise ventilatsiooniga või ilma), välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse rutiinse operatsioonijärgse ravina. Ilma intubatsioonita toitmissondi kasutamine paigutab patsiendi IVb klassi.

MG levimus Euroopa Ravimiameti määratluse järgi on 50/100 000 ning seda peetakse harvikaiguseks. Kõige sagedamini esineb MG naistel vanuses 20-39 aastat ja meestel vanuses 50-70 aastat. MG esinemissagedus Euroopa riikides on vahemikus 0,4–3,0 juhtu 100 000 inimese kohta aastas.

Generaliseerunud MG (gMG) ravi eesmärkideks on saavutada ja säilitada kliiniline remissioon, mille puhul patsient on asümptomaatiline või ainult kergete sümptomitega, parandada patsiendi elukvaliteeti, ja minimeerida raviga seotud kõrvaltoimeid. Täiendavad ravivõimalused gMG ravis on vajalikud, sest kuni 80% patsientidest ei saavuta olemasoleva raviga remissiooni ja ligikaudu 10-30% patsientidest on praeguste ravimeetodite suhtes ravirefraktaarsed. Hiljutise meta-analüüsi kohaselt on keskmiselt 50%-i MG patsiente töötud, vaatamata nende suhteliselt noorele vanusele (keskmine vanus analüüsis oli 48 aastat).

Alternatiivne ravi:

MG ravi jaguneb sümptomaatiliseks ja immuunmoduleerivaks. Sümptomaatiliste ravimite alla kuuluvad koliinesteraasi inhibiitorid (nt. püridostigmiin), mis aga põhjustavad rohkelt kõrvaltoimeid (kõhulahtisus, suurenenud süljeeritus, liigne higistamine, bradükardia), mille vältimiseks ei tohiks päevane annus ületada 360 mg. Suuremate annuste korral on oht kolinergilise kriisi tekkeks. Samuti ei ole sümptomaatilise raviga võimalik autoimmuunset protsessi pidurdada ning enamik patsientidest vajab immuunteraapiat. Immuunravi hõlmab steroidseid ja mittesteroidseid immunosuppressiivseid ravimeetodeid (IST) nagu glükokortikoidid, asatiopriin, mükofenolaat-mofetiil (MMF), tsüklosporiin, takroliimus või metotreksaat. Osa patsiente ei saa olemasoleva raviga sümptomitele leevendust ehk on standardravile refraktaarsed ning sel juhul kasutatakse uuemaid bioloogilisi ravimeid (nt rituksimab, ekulizumab).

Müasteenilise kriisi/haiguse ägenemise leevendamiseks kasutatakse plasmavahetust (PLEX, *plasma exchange*) või immuunoglobuliinide veenisisest (IVIg) ülekannet. Lisaks on kasutusel ka tümektoomia, kuid see sobib vaid varase algusega MG-ga patsientidele, kellel esinevad AChR-vastased antikehad.

Eestis on gMG raviks 100% soodusmääruga hüvitatavad ravimid püridostigmiin ja immunosupressantidest asatiopriin ja prednisoloon. 50% soodusmääruga on hüvitatavad mükofenolaatmofetiil ja metotreksaat. Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on patsientidele kättesaadavad

rituksamab, immuunoglobuliinide veenisisene ülekanne (IVIg), plasmaferees ning kirurgilise meetodina tümektoomia.

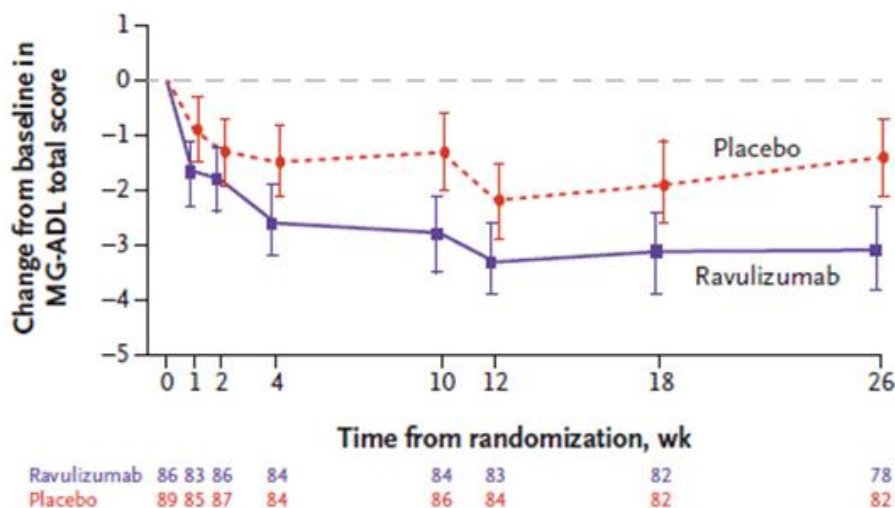
Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskulises uuringus CHAMPION, mille eesmärk oli hinnata ravulizumabi ohutust ja efektiivsust gMG-ga täiskasvanud patsientidel. Uuringusse kaasati täiskasvanud gMG-ga patsiente, kelle haigus oli diagnoositud vähemalt 6 kuud enne uuringu algust, kellel oli AChR-Ab+ haigus, MGFA kliinilise klassifikatsiooni järgi II kuni IV klassi haigus, ja ülejäänud sümptomid müasteenia igapäevaelu tegevuste (MG-ADL) skaalal üldskooriga ≥ 6 . Uuringusse kaasati 175 patsienti, kes randomiseeriti ravulizumabi (n=86) või platseebo (n=89) rühma. Uuringu topeltpimeda osa kestvus oli 26 nädalat. Esmane tulemusnäitaja oli muutus MG-ADL-i üldskooris võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal. Teised tulemusnäitajad olid muutus QMG üldskooris võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal, muutus patsientide osakaalus, kelle QMG ja MG-ADL üldskoor paranes vastavalt vähemalt 5 ja 3 punkti võrra (ehk ravivastuse saavutanud patsientide osakaal) võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal, muutused elukvaliteedi hindamistes võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal ja ohutus.

Tulemused:

- keskmine muutus MG-ADL üldskooris võrreldes algtasemega oli uuringu 26. nädalal -3,1 ravulizumabi rühmas ja -1,4 platseeborühmas (erinevus -1,6; $p < 0,001$);
- MG-ADL skoori paranemist ravulizumabiga täheldati juba 1. ravinädala jooksul ja see püsis 26 ravinädala jooksul (joonis 1);
- QMG kliinilise ravivastuse (vähemalt 5-punktiline paranemine) saavutanud patsientide osakaal 26. nädalal oli ravulizumab rühmas 30,0% võrreldes 11,3%-ga platseeborühmas ($p = 0,0052$);
- MG-ADL kliinilise ravivastusega (vähemalt 3-punktiline paranemine) patsientide osakaal oli 26. nädalal ravulizumabi rühmas 56,7% võrreldes 34,1%-ga platseeborühmas (nominaalne $p = 0,0049$);
- muutused algtasemest MG-QOL15r ja neuro-QoL väsimuse alamskaala skoorides uuringu 26. nädalal ei olnud võrreldes platseeborühmaga statistiliselt olulised;
- kliinilise seisundi halvenemist ravulizumabi rühmas 8 (9%) patsiendil ja platseeborühmas 15 (17%) patsiendil;
- kõrvaltoimeid esines kummaski ravirühmas sarnasel määral (91% vs 87% platseeborühmas). Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (19% vs 26% platseeborühmas), kõhulahtisus (15% vs 12%) ja iiveldus (10% vs 10%);
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 23%-l patsientidest ravulizumabi rühmas ja 16%-l patsientidest platseeborühmas. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid seotud MG ja Covid-19 süvenemisega.

Joonis 1. Muutus algtasemest MG-ADL üldskooris uuringu topeltpimeda perioodi jooksul



Avatud sildiga jätku-uuringus jätkas 161 põhiuuringus osalenud patsienti, kes said kõik ravulizumabi. Uuringu avatud sildiga osa kestvus oli 34 nädalat. Algselt topeletpimedal perioodil ravulizumabiga ravitud patsientidel, kes jätkasid ravulizumabi kasutamist avatud sildiga jätkuperioodi esimesel 34 nädalal, ravitoime püsis. Algselt 26-nädalasel topeletpimedal perioodil platseebot kasutanud ja avatud sildiga jätkuperioodil ravulizumabiga ravi alustanud patsientidel täheldati kiiresti püsiva ravivastuse tekkimist.

Tabel 1. Muutus efektiivsuse tulemustes avatud sildiga perioodil

	Ravulizumab-ravulizumab (n=78)		Platseebo-ravulizumab (n=83)	
	Algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)	Avatud sildiga perioodi algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)	Algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)	Avatud sildiga perioodi algtasemest kuni 60. nädalani (95% CI)
MG-ADL	-4,0 (-4,8; -3,1) p<0,0001	-0,3 (-0,9; 0,3) p=0,3095	-3,3 (-4,3; -2,2) p<0,0001	-1,7 (-2,7; -0,8) p=0,0007
QMG	-4,1 (-5,4; -2,9) p<0,0001	-0,9 (-1,9; 0,0) p=0,0555	-3,8 (-5,1; -2,4) p<0,0001	-3,1 (-4,2; -1,9) p<0,0001
MG-QOL15r	-5,0 (-6,9; -3,1) p<0,0001	-0,8 (-1,8; 0,3) p=0,1562	-5,4 (-7,3; -3,5) p<0,0001	-3,1 (-4,8; -1,4) p=0,0005
Neuro-QoL väsimus	-10,2 (-15,1; -5,3) p<0,0001	-1,5 (-5,0; 1,9) p=0,3831	-14,0 (-18,6; -9,4) p<0,0001	-8,0 (-12,3; -3,6) p=0,0005

Tõenduspõhisuse võrdlemiseks alternatiividega on taotleja välja toonud hiljutise võrgustiku metaanalüüsi, mis hindas uudsete MG ravimite (ekulizumab, ravulizumab, efgartigimood, rozanolixizumab, zilucoplan ja rituksimab) efektiivsust 7 randomiseeritud platseebokontrollitud uuringu põhjal. Leiti, et kõikide uudsete ravimitega, v.a rituksimab, saavutati MG-ADL kliiniline ravivastus. Ravimite omavaheline kaudne võrdlus näitas, et komplemendi inhibiitorite (ekulizumab, ravulizumab, zilucoplan) ja anti-FcRn ravimite (efgartigimood, rozanolixizumab) vahel statistiliselt olulist vahet ei esinenud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on edastanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on kasutatud 3-kuuliste tsüklitega Markovi mudelit ja hinnatud ravulizumabi + standardravi kulutõhusust võrreldes Eestis kehtiva standardraviga. Standardravi all pole arvestatud Eestis refraktaarse haiguse puhul kasutatavaid

ravimeetodeid: IVIg, rituksimab ja plasmavahetus. REGAIN (ekulizumabi kliiniline uuring) uuringus on välja toodud, et IVIg ravi kasutatakse 50% patsientidel, kes on MG-ADL 8–9 staadiumis, ja 100% patsientidel, kes on MG-ADL ≥ 10 staadiumis. IVIg ja PLEX kasutati mudelis ainult haiguse ägenemise puhul. Baasjuhtumi ajahorisont on 50 aastat (eluaegne ajahorisont) ning kulud ja tulud diskonteeritud määraga 5% aastas. Patsientide algnäitajad on võetud CHAMPION kliinilisest uuringust ning mudeli patsientide kehakaalu-põhise jaotuse andmed on võetud UK patsientide reaalmaailma andmetest. Baasjuhtumi analüüsi tulemused näitavad, et ravulizumab raviga saavutatakse 1,10 täiendavat kvaliteedi kohandatut eluaastat (QALY) võrreldes standardraviga. Täiendkulu tõhususmäär (ICER) on ... eurot QALY kohta.

Võttes arvesse mudeli baasstsenaariumit, peaks ravimi hind langema ...%, et see saavutaks Eesti tingimustes kulutõhusa taseme. Tervisekassa täheldas sarnaselt CADTH hinnangule, et taotletakse uut ravimteenust just ravirefraktaarsetele patsientidele, kuid eelnevas teadusuuringus pole eraldi seda segmenti vaadeldud.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on patsientide prognoosi esitanud 2022. aasta müügistatistika andmetel (268 patsienti). Avaldatud kirjanduse põhjal esineb Eestis gMG umbes 81%-l patsientidel, 72%-l Eesti patsientidest on AChR-Ab+ ja Läti andmetel on 85%-l patsientidest haigus klassifitseeritud kui MGFA klass II kuni IV. Immunosupressiivsete ravimeetodite suhtes on refraktaarsed 10-30% patsientidest, mida on eeldanud Eesti Neuroloogide Selts. Seega võiks täiendavat ravi ravulizumabiga vajada 13-40 patsienti. Võttes arvesse ravimi SPC-järgset manustamist, on taotleja eeldanud, et esimesel raviaastal kasutatakse seega 7,25 annust ja alates teisest raviaastast 6,5 annust patsiendi kohta aastas. Prognoosis on arvestatud keskmiselt 6 annusega aastas, kuna kõik patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest ning osa patsiente katkestavad ravi. Ühe annuse kohta on keskmiselt arvestatud 33 teenusega, mis vastab keskmisele annusele 3300 mg (hind 3x1100mg viaali ...€). Eeldatav lisakulu Tervisekassale 1 patsiendi kohta aastas oleks ...€.

Tabel 2. Prognoositav lisakulu järgneval neljal aastal

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv	Prognoositav lisakulu Tervisekassale
1. aasta	27	6	162	
2. aasta	30	6	180	
3. aasta	35	6	210	
4. aasta	40	6	240	
Kokku	132	-	792	

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et haigus on oluliselt patsientide elukvaliteeti langetav ning raske kuluga. Mõningad ravivõimalused nendele patsientidele on kättesaadavad, kuid vajadus täiendavate efektiivsete ravivõimaluste järele on siiski olemas. Uuringutulemuste järgi saavutas ligikaudu 30% patsientidest kliiniliselt olulise ravivastuse QMG üldskooris. MG-ADL skaala tulemuse hinnates on ravim näidanud võrgustik meta-analüüsis sarnast efektiivsust teiste uudsete MG ravimitega võrreldes. Komisjonil on eelnevalt mainitud tulemustele tuginedes mõnevõrra keeruline hinnata patsientide reaalselt kliinilise kasu ulatust.

Arutleti majandusliku efektiivsuse üle. Komisjon nentis, et taotleja esitatud mudelis ei olnud arvestatud Eestis refraktaarse haiguse puhul kasutatavaid meetodeid nagu IVIg, rituksimab ja terapeutiline plasmavahetus. Mudeli baasstsenaariumi korral on saavutatud täiendkulu tõhususe määr ...€/QALY kohta, mis on ulatuslikult üle aktsepteeritava lävendi ning 27 patsiendi ravi korral oleks esimesel aastal

lisakulu ligikaudu ... eurot. Äärmiselt ebatõhusast kulutõhususest ja sellest tulenevalt märkimisväärsest lisakulust tingituna soovib komisjon taotlust mitte rahuldada.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse uue ravimteenuse „generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100mg“ lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu mitte rahuldada tingituna äärmiselt ebasoodsast kulutõhususest.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Võsaste

Protokollija