

04.03.2021
Eesti Haigekassale

Eesti Hematoloogide Seltsi poolsed lisaandmed tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepanekute kohta

Taotlus nr 1425 „Refraktaarse/retsidi veerunud difuusse B-suurrakkloomfoomi ravikuur polatuzumabi ja immuunkemoteraapiaga“

Haiglaravimite komisjon 19.05.2020 ei soovitanud haigekassa juhatusel tulenevalt ebakindlatest efektiivsuse andmetest ning suurest lisakulust taotlust rahuldada. Kuna lisakulu on väga suur, siis soovib komisjon efektiivsuse andmetes ja ka majandusanalüüsis näha suuremat kindlust ning seega ära oodata käimasoleva uuringu lõplikud tulemused. Eesti Hematoloogide Selts on teavitanud haigekassat 30.12.2020 soovist antud taotluse menetlemist jätkata. Seetõttu palub haigekassa esitada ravimikomisjoni poolt palutud andmed (koos täistekstiga) menetluse jätkamiseks ning sealjuures ka sellest johtuvalt uuendatud majandusanalüüs (müügiloa hoida poolt).

Uued andmed:

Uued andmed registreerimisuringu GO29365 kohta

2020 detsembris toimunud ASH (*American Society of Hematology*) kongressil kanti ette uuringu GO29365 uued andmed (data cut off 07.07.2020):¹

- uuringu randomiseeritud kontrollitud II faasi r/r DLBCL kohorti tulemused pikema jälgimisaja korral (n=80, jälgimisaja mediaan 48,9 kuud ehk >4 aastat),
- andmed polatuzumabi turustatavat, lüofiliseeritud ravimvormi kasutanud avatud disainiga Pola-BR täiendava r/r DLBCL kohorti kohta (n=106, jälgimisaja mediaan 15,2 kuud) ja
- Pola-BR koondpopulatsiooni (uuringu Ib faasi ohutusalase *run-in* r/r DLBCL kohorti [n=6, jälgimisaja mediaan 56,1 kuud], randomiseeritud kontrollitud II faasi kohorti [n=40, jälgimisaja mediaan 48,9 kuud] ja täiendava kohorti [n=106, jälgimisaja mediaan 15,2 kuud] patsiendid; n=152) efektiivsuse andmed.

Värsked andmed on kooskõlas taotluses esitatud esmaste uuringutulemustega (jälgimisaja mediaaniga 27 kuud) ning näitavad polatuzumabvedotiini sisaldava raviskeemi püsivat oluliselt kõrgemat efektiivsust r/r DLBCL korral võrreldes praeguse alternatiivse raviskeemiga - rituksimabi ja bendamustiini kombinatsioonraviga - ning ohutusprofiili sarnasust ravirühmade lõikes.

Uuringu II faasi randomiseeritud osas saavutati Pola-BR saanud patsientidel ka 4-aastase jälgimisaja korral oluliselt paremad ravivastused ning elulemusnäitajad kui BR saanud patsientidel.

- **Oluline progressioonivaba elulemuse (PFS) ja üldelulemuse (OS) paremus püsis Pola-BR raviga vrs BR ka 4-aastase jälgimisaja korral:**
 - PFS mediaan oli Pola-BR korral 9,2 kuud (95% CI 6,0-13,9) ja BR korral 3,7 kuud (95% CI 2,1-4,5);
 - OS mediaan oli Pola-BR korral 12,4 kuud (95% CI 9,0-32,0) ja BR korral 4,7 kuud (95% CI 3,7-8,3);
 - Pola-BR rühmas oli 2 aasta PFS tõenäosus 28,4% ja 2 aasta OS tõenäosus 38,2%.

- **Ka ravivastuste osas püsis Pola-BR paremus BR ees ka 4-aastase jälgimise korral:**
 - Objektivne ravivastus (OR) oli Pola-BR rühmas 42,5% ja BR rühmas 17,5%;
 - Täielik ravivastus (CR) oli Pola-BR rühmas 42,5% ja BR rühmas 17,5%;
 - Parim objektivne ravivastus (BOR) oli Pola-BR rühmas 62,5% ja BR rühmas 25,0%;
 - Parim täielik ravivastus (BCR) oli Pola-BR rühmas 52,5% ja BR rühmas 22,5%;
 - Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli Pola-BR rühmas 10,9 kuud (95% CI 5,7-40,7) ja BR rühmas 10,6 kuud (95% CI 4,0-19,6);
 - Kümnel Pola-BR rühma patsiendil (25%) oli jätkuv DOR kestusega >25 kuud (26-49 kuud).

Pola-BR täiendava kohorti patsientidel kirjeldati randomiseeritud rühmadega sarnaseid efektiivsuse tulemusi:

- PFS mediaan oli 6,6 kuud (95% CI 5,1–9,2);
- OS mediaan oli 12,5 kuud (95% CI 8,3–23,1);
- Objektivse ravivastuse (OR) saavutas 41,5% patsientidest;
- Täieliku ravivastuse (CR) saavutas 38,7% patsientidest;
- Parim objektivne ravivastus (BOR) oli 56,6%;
- Parim täielik ravivastus (BCR) oli 52,8%;
- Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli 9,5 kuud (95% CI 7,9-12,1).

Pola-BR koondpopulatsioonis kirjeldatud tulemused kinnitavad seniseid efektiivsuse ja ohutuse andmeid.

- PFS mediaan oli vahemikus 5,1-13,4 kuud
 - kuigi elulemuse kasu kirjeldati kõigis raviliinides ja kõigi refraktaarsuse staatuste korral, oli PFS pikim varasemas raviliinis ja mitterefraktaarsetel patsientidel;
 - 2. raviliinis (n=50) oli PFS mediaan 11,5 kuud ja 3+ raviliinis (n=102) 6,1 kuud;
 - eelmisele ravile mitterefraktaarsetel patsientidel (n=36) 13,3 kuud ja refraktaarsetel (n=116) 6,0 kuud;
 - esmase ravirefraktaarsuse puudumisel (n=55) 13,4 kuud ja esinemisel (n=97) 5,1 kuud;
- OS mediaan oli vahemikus 7,6-32,0 kuud
 - kuigi elulemuse kasu kirjeldati kõigis raviliinides ja kõigi refraktaarsuse staatuste korral, oli OS pikim varasemas raviliinis ja mitterefraktaarsetel patsientidel;
 - 2. raviliinis oli OS mediaan 18,4 kuud ja 3+ raviliinis 9,5 kuud;
 - eelmisele ravile refraktaarsetel 9,1 kuud ja mitterefraktaarsetel patsientidel veel mittehinnatav;
 - esmase ravirefraktaarsuse puudumisel 32,0 kuud ja esinemisel 7,6 kuud;
- Objektivse ravivastuse (OR) saavutas 42,1% patsientidest;
- Täieliku ravivastuse (CR) saavutas 40,1% patsientidest (s.t. enamus ravile vastanud patsientidest saavutas täieliku ravivastuse);
- Parim objektivne ravivastus (BOR) oli 57,9%, kusjuures
 - olulisi ravivastuseid kirjeldati kõigis raviliinides ja kõigi refraktaarsuse staatuste korral;
 - efektiivsus oli kõrgeim varasemas raviliinis ja mitterefraktaarsetel patsientidel;
 - 2. raviliinis oli BOR 74% (CR 74%) ja 3+ raviliinis 50,0% (CR 42,2%, PR 7,8%);
 - eelmisele ravile mitterefraktaarsetel patsientidel oli BOR 94,4% (CR 91,7%, PR 2,8%) ja refraktaarsetel 46,6% (CR 40,5%, PR 6,0%);

- esmase ravirefraktaarsuse puudumisel oli BOR 89,1% (CR 87,3%, PR 1,8%) ja esinemisel 40,2% (CR 33,0%, PR 7,2%);
- Parim täielik ravivastus (BCR) oli 52,6%;
- Ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli 10,3 kuud (95% CI 8,6-14,6)
- Uusi ohutussignaale ei tuvastatud ka pikema jälgimisaja korral ega lisandunud patsientidel, kõrvaltoimete profiil oli sarnane varasemate uuringutulemustega
 - tõsiseid kõrvaltoimeid kirjeldati 57%-l patsientidest;
 - 3.-4. raskusastme kõrvaltoimeid raporteeriti 80,2%-l patsientidest ja 5. raskusastme (ehk surmaga seotud) kõrvaltoimeid 11,3%-l patsientidest;
 - sagedasemad kõrvaltoimed olid infektsioonid, neutropeenid (sh febriline neutropeenid), trombotsütopeenid, aneemia, kõhulahtisus, iiveldus ja palavik;
 - perifeerset neuropaatiat kirjeldati 31,1%-l patsientidest (sh 3.-4. raskusastme PN 2%-l).

Uued andmed kinnitavad, et polatuzumabvedotiini lisamine senisele standardravile bendamustiini ja rituksimabiga (BR) tõstab märgatavalt ravi efektiivsust, suurendades oluliselt täieliku ravivastuse saavutamise tõenäosust ning pikendades oluliselt nii progresioonivaba kui ka üldist elulemust. Ning et tulemused on paremad varasema ravi korral (2L vs 3+L).

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) kaasajastatud ravijuhised²

Hiljuti kaasajastatud NCCN ravijuhistes (V2.2021) on Pola-BR kombinatsioon soovitatud alates teisest ravireast ning kui eelistatud raviskeem vereloome tüvirakkude siirdamiseks mittesobilike r/r DLBCL patsientide teises ja enamas raviliinis.

NICE kulutõhususe hinnang³

2020. aasta augustis soovitas NICE kasutada polatuzumabvedotiini sisaldavat raviskeemi r/r DLBCL patsientidel, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, hinnates seda antud haiguse korral kulutõhusaks.

Patsientide arv

Eesti Hematoloogide Selts kinnitab, et taotluses esitatud võimalike Pola-BR patsientide arvu prognoos ei ole alahinnatud ning Haigekassale tekkiv lisakulu tuleks arvutada lähtudes 18-st võimalikust Pola-BR patsiendist.

Oma hinnangu kinnitamiseks on EHS valmis kaardistama Eesti viimaste aastate r/r DLBCL patsiendid.

Viited:

1. *Sehn, LH et al. Polatuzumab Vedotin Plus Bendamustin and Rituximab in Relapsed/Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma: Updated results of a Phase Ib/II Randomized Study and Preliminary Results of a Single-Arm Extension. Posterettekannet nr 3020 ASH 2020 kongressil.*
<https://bit.ly/2UdR9x8>
2. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/b-cell.pdf
3. <https://www.nice.org.uk/guidance/ta649/documents/final-appraisal-determination-document>

Taotlus nr 1449 „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoteraapiakuur - obinutuzumab lisamine tervishoiuteenuskoodi“

Taotluses on kirjeldatud, et mõningatel juhtudel kasutatakse peale esmavaliku ravi (rituksimab+keemiaravi) lõppu säilitusravi. Sooviksime täpsustada, millistel juhtudel rakendatakse praegu patsientidele säilitusravi ja millistel juhtudel seda ei tehta? Kas uue teenuse korral (obinutuzumab+keemiaravi) oleks patsiente, kellele säilitusravi ei tehta (isegi kui patsient saab obinutuzumab+keemiaraviga osalise või täieliku ravivastuse)? Kui võimalik, siis palun tooge välja, kui suur osakaal (%) patsientidest läheb enamasti säilitusravile edasi.

Taotluses on kirjeldatud, et vahel ravi alustamisega viivitatakse ning kasutatakse nn „oota ja vaata“ taktikat. Kas te oskate välja tuua patsientide osakaalu (%), kes alustavad esmase raviga kohe, kui haigus on diagnoositud vs kes alustavad esmase raviga hiljem? Kas on võimalik öelda, kui palju aega esmadiagnoosist keskmiselt möödub, kui nn „oota ja vaata“ patsiendid oma raviga alustavad?

Kas kõik esmase diagnoosiga patsiendid läheksid üle uuele teenusele (obinutuzumab+keemiaravi) või on mingid olukorrad, mil patsiendi esmast ravi alustatakse ikkagi rituksimab+keemiaravi skeemiga?

Hetkel saavad säilitusravi kõik patsiendid (ECOG 0-2, oluliste kaasuvate haigusteta, <70 aastased), kellel on alustatud immuunkemoteraapiat R-CHOP skeemi järgi.

Uuringutega on kindlaks tehtud, et 2aastane säilitusravi monoklonaalse antikehaga pikendab oluliselt progressioonivaba elulemust (median PFS 10.5 years versus 4.1, $P < 0.0001$), sh patsientidel, kes esmaliiniraviga saavutavad osalise ravivastuse. (Newly diagnosed and relapsed follicular lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, M.Dreyling et al).

30% patsientidest retsidiveerub esimese raviliinijärgelt (rituksimab+kemoteraapia), esimese 2 aasta jooksul, sh patsiendid, kes on saavutanud täisravivastuse (Association of early disease progression and very poor survival in the GALLIUM study in follicular lymphoma: benefit of obinutuzumab in reducing the rate of early progression, John F. Seymour et al).

Sellest tulenevalt on kõigile heas üldseisundis patsientidele, kelle ravieesmärgiks on saavutada võimalikult sügav ja kauakestev ravivastus näidustatud säilitusravi.

Säilitusravi eesmärk on eelkõige pikendada aega järgmise raviliinini.

Eakamad patsiendid, suure haiguskoormusega, säilitusravi ei saa ning selliste patsientide osakaal ei ületa 10% patsientide koguhulgast, arvestades, et keskmine iga diagnoosimisel on 61 eluaastat.

Selliste patsientide ravieesmärk on eelkõige haiguse koormuse vähendamine (enamasti Bendamustini+Rituksimab skeemi järgi), mis ei nõua säilitusraviga jätkamist.

- Erinevate allikate järgi rakendatakse nn „oota ja vaata“ taktikat umbes 10-15% esmaselt diagnoositud patsientidest. Kui suur osakaal patsientidest vajavad esmase diagnoosijärgselt ravi on raske prognoosida, haiguse väljendus ja kulg on väga heterogeenne.
- Kõik esmaselt diagnoositud, heas üldseisundis patsiendid (ECOG 0-2) läheksid üle uuele teenuskoodile.

Taotlus nr 1453 „Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 vial“

Palun tooge välja konkreetsed teenusekoodid, mis lisanduksid igale ravijuhule ravulizumabi/eculizumabi kodeerimisel.

| Teenus | Kood |
|---|-----------|
| Igal visiidil | |
| Eriarsti korduv vastuvõtt | 3004 |
| Hemogramm 5- osalise leukogrammiga | 66202 |
| Retikulotsüüdid | 66203 |
| Kreatiniin, urea, kusihape | 66102 x 2 |
| Bilirubiin, konjugeeritud bilirubiin | 66103 x 2 |
| Ensüümid: ALAT, ASAT, LDH jt | 66106 x 3 |
| Spetsiifilised valgud: haptoglobiin jt | 66124 |
| | |
| Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine | 7419 x 1 |
| | |
| Vajadusel | |
| Aneemiamarkerid | 66707 x4 |
| Transferrini lahustuvad retseptorid | 66127 |
| Erütrotsüütide suspensioon | 4065 x 2 |
| Vereprodukti kiiritamine | 4087 x 2 |
| Sobivusproov | 66409 x 2 |
| Erütrotsütaarsete antikehade sõeluuring | 66404 x 1 |
| ABO veregrupi määramine | 66402 x 3 |
| ABO veregrupi ja Rh(D) määramine | 66401 x 1 |
| | |

Taotlus nr 1472 „Asatsitidiin ägeda müeloidse leukeemia ravis juhtudel, kui intensiivne keemiaravi pole rakendatav“

Olete esitanud taotluse asatsitidiini (teenus 361R) kasutuse laiendamiseks ägeda müeloidse leukeemia raviks juhtudel, kui intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu võimalik. Sama sisuga taotlus (nr 1369) oli menetlemisel 2019. aastal. Haiglaravimite komisjoni 19.06.2019 seisukoht asatsitidiini rahastuse laiendamise küsimuses oli järgmine:

Kokkuvõttes ei pidanud komisjon taotluse rahuldamist seniste andmete põhjal põhjendatuks. Kliiniline ebakindlus on suur, taotletaval sihtrühmal ei ole tehtud veenvat uuringut. Kulutõhusus on samuti väga ebakindel ning ebasoodne. Lisakulu on märkimisväärne. Komisjon soovib rääkida ravimi müügiloa hoidjaga läbi ravimi hinnas. Komisjon soovib haigekassal teha ravimi müügiloa hoidjale ettepanek soodsama hinna pakkumiseks ning jätta taotluse menetlemine ootele.

Taotluste võrdlemisel ei ilmnenuid uusi andmeid, mistõttu palume täpsustada, millele tuginedes peaks haigekassa ning haiglaravimite komisjon oma senist seisukohta ravimi osas üle vaatama.

Asatsidiinil on olemas turul geneeriline ravivariant, mis on Eesti Hematoloogide Seltsi teada oluliselt soodsama hinnaga võrreldes originaalravimiga. Sellest tulenevalt on EHSi taotluse suund ja soov hinnata taotlus ning näidustuse laiendamisel lisanduvate patsientide arv uuesti üle, eeldusel, et teenuskoodi hinna langetamine geneerilise ravimi hinnatasandile peaks võimaldama katta lisanduvate patsientide hulga ilma tegelikke kulusid suurendamata. Tegu on võrdlemisi väikese haigete hulgaga, kellele praegu puudub rahvusvahelistes ravijuhistes soovitatud tänapäevane ravivariant.

Puuduolevat uuringut tõenäoliselt ei tulegi, sest nii tsütarabiini (praegune kasutatav ravim) kui asatsitidiini puhul on tegu tänaseks ajahetkeks juba vanade ravimitega, kus uute kliiniliste uuringute teostamine on ääretult ebatõenäoline, kuna originaalpatenti omaval farmaatsiakompaniil puudub selleks vajadus ja motivatsioon ning väge ebatõenäoline on ka uurija algatatud uuringute lisandumine, enamustes selleks piisavalt kõrge elatustasemega riikides on asatsitidiin sellel populatsioonil juba riiklikult rahastatud.

Lugupidamisega

Eesti Hematoloogide Seltsi nimel

Mariken Ross