

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413
Algus kell 13.00, lõpp kell 14.00

07.12.2023 nr 8

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: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Ibrutiniib+venetoklaks (Lisa 1. UAB Johnson ja Johnson Eesti filiaali taotlus ravimi **Imbruvica** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügilohoidja tagasiside Ravimiameti ja Tervisekassa arvamustele);
2. Zanubrutiniib (Lisa 4. BeiGene Ireland Limited taotlus ravimi **Brukinsa** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu Waldenströmi makroglobulineemia näidustusel, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);

1. IBRUTINIIB + VENETOKLAKS

Taotlus: 100%, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (C91.1) fikseeritud kestusega esmavaliku raviks koos toimeainega venetoklaks täiskasvanud patsientidel

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline lümfoidne leukeemia (KLL) on valgeliblede pahaloomuline kasvaja, mille puhul tekib aegamööda juurde küpsetele lümfotsüütidele sarnaseid kasvajalisi ilma normaalse funktsioonita B-lümfotsüüte, mis kuhjuvad luuüdis, veres, lümfisõlmedes, põrnas ja teistes elundites. Kroonilise lümfotsüüt leukeemia varajases staadiumis kliinilisi nähte ei pruugi olla ning haigus avastatakse sageli juhuslikult. Kasvajaliste lümfotsüütide akumulereerumisest luuüdis või lümfisüsteemis võivad tekkida väga erinevad mittespetsiifilised sümptomid - muuhulgas suurenenud, valutud lümfisõlmed, suurenenud põrn (võib põhjustada täiskõhutunnet, ebamugavust ja vahel valu vasakul ülakõhus), aneemia, väsimus, öine higistamine, põhjusetu kaalulangus, palavik ja sagedased infektsioonid. Umbes kolmandikul patsientidest esineb asümptomaatiline, indolentne haigus ja nad ei vaja kunagi ravi.

KLLi peetakse ravimatuks haiguseks, enamikel sümptomaatilistel patsientidel esineb varem või hiljem retsidiiv. Keskmine vanus haiguse diagnoosimisel on 72 aastat ning see on kõige sagedasem vere kasvajaline haigus täiskasvanutel – keskmine aastane esinemissagedus Euroopas on 4,92 juhtu 100 000 inimese kohta.

Kuni 80%-l kroonilise lümfoidleukeemiaga patsientidest on leitavad tsütogeneetilised muutused 17. kromosoomi lühikeses õlas (17p deletsioon). 17. kromosoomi lühikeses õlas paikneb TP53 (*tp - tumor protein*) kodeeriv geen. TP53 on valkude rühm, mis osaleb DNA defektide parandamises, vigaste rakkude kasvu pärssimises ning apoptoosi esilekutsumises. Nimetatud geen on muteerunud enam kui pooltel pahaloomulise kasvajaga patsientidest.

17p deletsiooniga patsiendid moodustavad erinevatel andmetel 3% – 10% patsientide üldarvust ning 30% – 50% ägenenud ja ravile allumatu haigusega patsientidest. Selle patsientide alarühma elulemuse mediaan on ligikaudu 2 kuni 3 aastat. 11q deletsiooniga patsientide osakaal on hinnanguliselt 15% – 20% kõikidest KLL patsientidest. Nende elulemuse prognoos on samuti lühem kui mutatsioonideta patsientidel. 11q deletsiooniga patsientide oodatavaks elulemuse mediaaniks on hinnatud ligikaudu 80 kuud, mutatsioonita patsientide oodatav elulemus on 120 kuud. KLL ravi eesmärk on elulemuse pikendamine ning püsiva remissiooni saavutamine, parandades või säilitades samal ajal patsiendi elukvaliteeti ning piirates ravi toksilisust.

Alternatiivne ravi:

Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu sisaldab kroonilise lümfootsütleukeemia raviks (kood 321R) järgmisi raviskeeme:

- 1) rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga (FCR) 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
- 2) rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga (BR) 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
- 3) CD20 antikeha kombinatsiooni kloorambutsiiliga (CD20+Chl) 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
- 4) rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või CD20 antikeha monoterapiat 2. ja enama rea ravina;
- 5) bendamustiini monoterapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- 6) R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Soodusravimite loetelu kaudu hüvitatakse KLL näidustusel toimeaineid kloorambutsiil, tsüklofosfamiid, ibrutiniib, akalabrutiniib ja venetoklaks. Ibrutiniib ja akalabrutiniib on hüvitatud patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon, 11q deletsioon või TP53 mutatsioon ja venetoklaks kombinatsioonis rituksimabiga kroonilise lümfootsütleukeemia raviks patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi ning kombinatsioonis obinutuzumabiga eelnevalt ravimata patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud.

2023. aasta NCCN ravijuhised soovivad eelistatud raviviisidena nii ilma mutatsioonideta kui ka mutatsioonidega patsientidel akalabrutiniibi ja venetoklaksi monoterapiana või kombinatsioonis obinutuzumabiga ning zanubrutiniibi. Ibrutiniib + venetoklaks on välja toodud teiseste esmavaliku soovitude hulgas (2b kategooria soovitus).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

GLOW oli 3. faasi, randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline uuring, mis võrdles ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsiooni ning kloorambutsiili ja obinutuzumabi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust kroonilise lümfootsütleukeemiaga patsientidel. Uuringusse kaasati üle 65 aastased patsiendid

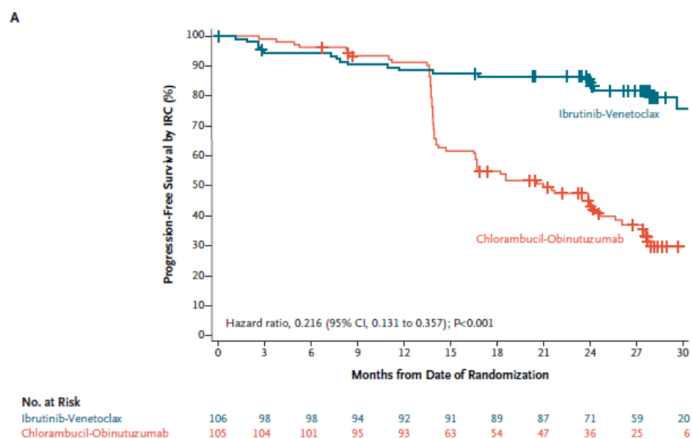
või 18 kuni 64 aastased patsiendid, kelle kumulatiivne haiguse hindamise skaala (CIRS) skoor oli üle 6 (CIRS-i skaala on 0–56 ning suuremad väärtused viitavad suurematele organsüsteemide funktsioonihäiretele) ja/või kreatiniini kliirens vähem kui 70ml/min. Del17p või TP53 mutatsioon olid välistavaks kriteeriumiks. Kokku kaasati uuringusse 211 patsienti mediaanvanusega 71 aastat.

Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli sõltumatu hindamiskomitee alusel registreeritud progressioonivaba periood (PFS). Lisa tulemusnäitajaks oli ka uurija hinnatud progressioonivaba periood. Teised tulemusnäitajad olid parim tuvastamatu minimaalse jääkhaiguse (uMRD) tase luuüdis, täielik ja üldine ravivastus, üldine elulemus, aeg järgmise ravini ning ohutus. Jälgimisaja mediaan oli 27,7 kuud.

Tulemused:

- Progressiooni riskitiheduste suhe oli 0,216 (95% UV: 0,131 – 0,357, $p < 0,001$). Ibrutiniibi ja venetoklaksi rühmas PFS-i mediaani ei saavutatud (95% UV: 31,2 – NA) ning kloorambutsiili ja obinutuzumabi rühmas oli see 21,0 kuud (95% UV: 16,6 kuud – 24,7 kuud). Hinnangulise progressita patsientide osakaalud 24. kuul olid vastavalt 84,4% ja 44,1%.

Joonis 1. Sõltumatu hindamiskomitee hinnatud progressioonivaba periood kahe kombinatsioonravi puhul



- Üldises elulemuses uuringus erinevust rühmade vahel välja ei tulnud. Algse analüüsi hetkel HR 1,048 (95% UV: 0,454 – 2,419) ning täiendava jälgimisperioodi järel HR 0,760 (95% UV: 0,352 – 1,642).
- Uuringu vältel esines ibrutiniibi ja venetoklaksi rühmas 7 raviaegset surma. 4 nendest ibrutiniibi ravitsükli ajal. Kloorambutsiili ja obinutuzumabi rühmas esines 2 surma. 4 südame või äkksurma juhtu ibrutiniibi ja venetoklaksi rühmas esines patsientidel, kelle CIRS oli üle 10.
- 3.-4. taseme kõrvaltoimeid oli mõlemas rühmas arvestatavalt, kuid ibrutiniibi ja venetoklaksi rühmas mitte oluliselt rohkem (joonis 2).

Joonis 2. Kõrvaltoimete esinemine kahe kombinatsioonravi korral

Treatment exposure — mo, median (range)	Ibrutinib-Venetoclax (n=106)		Chlorambucil-Obinutuzumab (n=105)	
	13.8 (0.7–19.5)		5.1 (1.8–7.9)	
Adverse events — n (%)	Grade 3/4	Grade 5	Grade 3/4	Grade 5
Patients with ≥1 adverse events	73 (68.9)	7 (6.6)	71 (67.6)	2 (1.9)
Neutropenia†	37 (34.9)	0	52 (49.5)	0
Infections and infestations‡	16 (15.1)	2 (1.9)§	11 (10.5)	1 (1.0)
Diarrhea¶	11 (10.4)	0	1 (1.0)	0
Hypertension	8 (7.5)	0	2 (1.9)	0
Atrial fibrillation	7 (6.6)	0	0	0
Thrombocytopenia	6 (5.7)	0	21 (20.0)	0
Hyponatremia	6 (5.7)	0	0	0
Cardiac failure	3 (2.8)	1 (0.9)§	0	0
Sinus node dysfunction	1 (0.9)	1 (0.9)§	0	0
Cholestasis	1 (0.9)	0	0	1 (1.0)
Sudden death	0	2 (1.9)	0	0
Ischemic stroke	0	1 (0.9)	0	0
Malignant neoplasm	0	1 (0.9)	0	0
Cardiac arrest	0	1 (0.9)	0	0
Tumor lysis syndrome	0	0	6 (5.7)	0

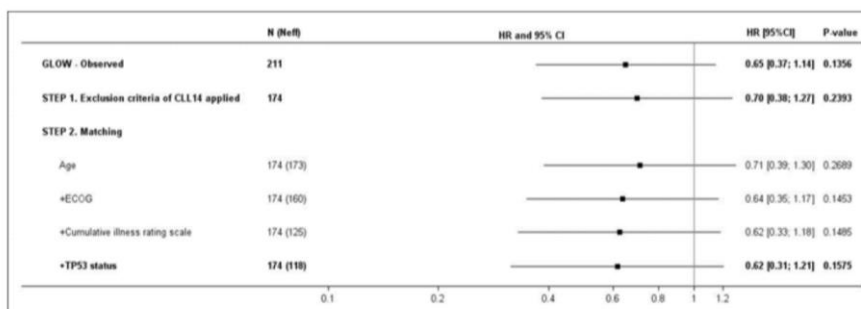
CAPTIVATE oli võrdlusrühmata 2. faasi venetoklaksi ja ibrutiniibi uuring. Erinevalt GLOW uuringust, kaasati sellesse uuringusse ka del17p ja TP53 mutatsiooniga kroonilise lümfotsüüt leukeemia patsiendid ning näidati, et progressioonivabas perioodis, üldises elulemuses ega teistes uuritud parameetrites ei olnud del17p ja TP53 mutatsiooniga ning mutatsioonita alarühmades olulist erinevust.

Rohkem võrdlusuuringud ei ole taotletava kombinatsiooniga läbi viidud. Majandusanalüüsi jaoks on taotleja läbiviinud kaudse võrdluse FCR raviskeemiga tuginedes uuringutele CAPTIVATE ja E1912 ning leidnud, et PFS-i riskitiheduste suhted erinevate patsiendirühmade puhul varieeruvad vahemikus 0,40 kuni 0,58. Sarnase kaudse analüüsi alusel on NICE-i ekspertarvamus pidanud tõenäoliseks, et ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioonil on PFS eelis FCR skeemi ees, aga erinevuse täpne suurus on ebakindel.

Patsientide alarühmas kellel FCR raviskeemi kasutada ei saa, võib kõige otsemaks alternatiiviks pidada venetoklaksi ja obinutuzumabi kombinatsioonravi. Nende raviskeemide võrdlemiseks on taotleja teinud sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse. Selleks kasutati uuringute GLOW ja CLL14 andmeid. Mõlema uuringu puhul oli võrdlusravimiks kloorambutsiili ja obinutuzumabi kombinatsioon. Võrdluseks kasutati vastavalt 46 kuu ja 39,6 kuu jälgimise ajapunkte.

Analüüsi tulemusel leiti, et kõigi nelja parameetri alusel sobitatud patsientide puhul oli PFS riskitiheduste suhe numbriliselt ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsiooni kasuks (0,62; 95% UV 0,31 – 1,21), aga tulemus ei olnud statistiliselt oluline. Sarnased olid ka üldise elulemuse analüüsi tulemused, kuid samuti statistiliselt mitte olulised.

Joonis 3. Uuringute GLOW ja CLL14 alusel tehtud MAIC analüüsi PFS tulemused



Abbreviations: CI = confidence interval; CLL = chronic lymphocytic leukemia; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group; HR = hazard ratio; Neff = effective sample size; TP53 = tumor protein 53

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

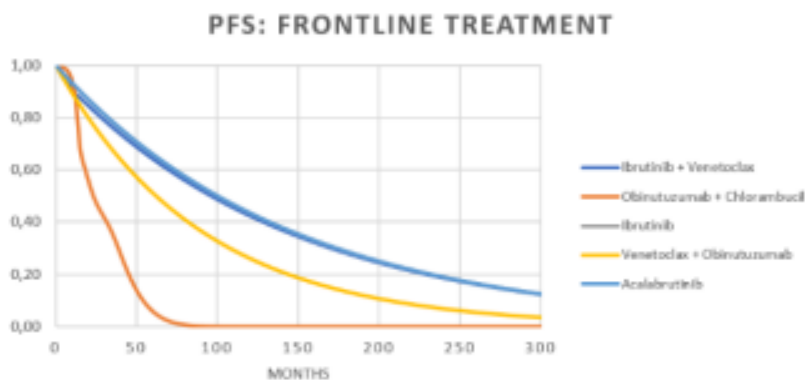
Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi. Võttes arvesse GLOW ja CAPTIVATE uuringuid, on taotleja liigitanud patsiendid kahte gruppi: FIT ehk fludarabiini põhisele kemoterapiale (FCR) sobilikud ja UNFIT ehk FCR mittesobilikud patsiendid. Del17p ja TP53 mutatsioonidega ehk suurema riskiga patsiendid liigitati UNFIT gruppi. I+V on võrreldud Eestis 1.rea ravis saadaval olevate raviskeemidega FIT ja UNFIT grupis. Taotleja on valinud võrdlusravimid vastavalt Eesti hematoloogide soovitusetele.

Võrdlusandmed kohaste raviskeemidega on saadud taotleja poolt läbi viidud kaudsest võrdlusest. I+V efektiivsuse võrdlemist ravistandardiks oleva FCR skeemi efektiivsusega kasutati FIT grupis uuringu CAPTIVATE (I+V) andmeid ja uuringust E1912 võeti FCR grupi andmed. NICE hinnangul olid sellise kaudse võrdlusuuringu tulemused ebakindlad, kuid üldiselt peeti seda sobilikuks parema puudumisel. UNFIT grupis on taotleja teinud sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse kasutades andmeid GLOW (I+V vs O-Chlo) ja CLL14 (Ven-O vs O-Chlo) uuringutest. Kasutati 4% diskonteerimismäära ja 20 aastast ajahorisont mõlemas grupis. FIT grupis leiti ICER/QALY väärtuseks ... eurot. ... Del17p ja TP53 mutatsiooniga patsientidel kasutatavatest ibrutiniibist ja akalabrutiniibist on I+V vähem efektiivne kuid soodsam (fikseeritud ravi kestuse tõttu).

Tervisekassa muutis vastavalt kehtivatele juhistele diskonteerimismäära 5%-le ning kaasajastas hinnad vastavalt kehtivatele hinnakokkulepetele. 20 aastase ajahorisondi korral kujunes FIT grupis ICER/QALY väärtuseks ... eurot. UNFIT grupis kujunes venetoklaks + obinutuzumabi ravikombinatsiooniga võrrelduna ICER/QALY väärtuseks ... eurot.

Mutatsioonidega patsientidel (UNFIT grupp) kasutatakse hetkel esmavalikuna ibrutiniibi või akalabrutiniibi monoterapiana. Kohandatud kaudne võrdlus näitas, et I+V annab paremaid tulemusi PFS osas võrreldes Ven + O kombinatsiooniga.

Joonis 4. PFS tulemused esimese rea ravis UNFIT grupi patsientidel



Taotleja on ravikulude arvutuses toonud välja ravimi kulud nii esimeses kui teises reas pärast esimese ravi ammendumist. Sellest tingitult on ravikulud kujunenud FIT ja UNFIT grupis vastavalt joonistel 5; 6 väljatoodule. Vaadates väljatoodud kulusid UNFIT grupis 1. ja 2. ravireas, siis on I+V kombinatsiooni korral 2. rea ravikulud väiksemad võrreldes Ven+O kuludega. Taotleja sõnul sõltub see ajast, kui kaua mudelis patsiendid 2. rea ravil viibivad. ...

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Tervisekassa hinnangule omapoolse tagasiside ning kalkulasioonid kaalutud keskmisele ICER/QALY väärtusele FIT ja UNFIT populatsioonidel 20 ja 30 ajahorisondi korral, millest on näha, et mõlemal juhul jääb ICER/QALY väärtus alla ...€/QALY kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades varasemalt lümfotsütleukeemia ravile lisandunud patsientide hulka ning erialaspetsialistide hinnanguid, prognoosib taotleja, et ibrutiniibi ja venetoklaksi kombinatsioon on näidustatud aastas maksimaalselt 50 kuni 60 patsiendile. Eeldades, et maksimaalselt 60 patsienti hakkab kasutama I+V kombinatsiooni, on prognoositava lisanduva jaemüügi mahuks venetoklaksi puhul ... ja ibrutiniibi puhul ... eurot aastas, kokku ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et vajadus on pigem tagasihoidlik ning alternatiivsed ravimid on kättesaadavad patsientidele nii 1. kui ka 2. ravireas. Uuringutele tuginedes on kombinatsioon kõige enam kasu näidanud FIT populatsiooni patsientidel, kellel saab FCR raviskeemi kasutada, leitud PFS-i riskitiheduste suhted erinevate patsiendirühmade puhul varieeruvad vahemikus 0,40 kuni 0,58 ja on statistiliselt olulised. Ometi on nendes andmetes üksjagu ebakindlust, kuna tegemist on kaudsete võrdlustega. Teistes rühmades ei saavutanud kombinatsioon progressioonivaba perioodi näitajates statistilist olulist paremust võrdlusravimitega võrreldes. UNFIT populatsiooni patsientidel on alternatiivseks võimaluseks Ven+O kombinatsioon ning mutatsioonidega patsientidel, kelle prognoos on mõnevõrra kehvem, on kättesaadav ibrutiniibi monoterapia. Komisjon nentis, et taotletaval ravikombinatsioonil on teiste alternatiivide ees teatav eelis ravi kestuse osas, mis I+V kombinatsiooni puhul on fikseeritud pikkusega. Tegemist on suukaudse raviga, mis võib olla osadele patsientidele eelistatum manustamisviis (osasid alternatiive manustatakse intravenoosselt). Ravivaliku laiendamine annaks arstidele võimaluse valida mutatsioonidega patsientidel mitme raviskeemi vahel. Mõnevõrra parem on ka I+V toksilisuse profiil võrreldes alternatiividega, seda on arvestanud oma arvamustes ka teised I+V kombinatsiooni hinnanud riigid.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud mudeli, milles toonud välja 1. ja 2.ravirea kulud nii FIT kui ka UNFIT populatsioonides. 1.rea kulud on komisjoni hinnangul põhjendatud ja aktsepteeritavad. Mudelis eeldatakse, et ravimikombinatsiooni kulud 2. ravireas vähenevad, kuid Tervisekassa on leidnud, et see ei ole päriselu peegeldav ning kuludega peab arvestama ka 2. ravireas. Paraku ei võimaldanud mudel sisendeid vastavalt muuta. Arvestades kaudsetel võrdlustel põhinevat analüüsi, jääb ka nendesse andmetesse üksjagu ebakindlust.

Komisjoni hinnangul on Tervisekassa analüüs 2. ravirea kulude mitteerinevuse kohta põhjendatud. Arvestatud on patsientide mediaanvanust ning lähtuvalt sellest põhjendatud 20 aastase ajahorisondi kasutamine, mille korral tuleb kaalutud keskmine ICERi väärtus ...€/QALY kohta. Saadud tulemuse järgi on sekkumine kulutõhus. Komisjon nõustub ravikombinatsiooni eelisega alternatiivide ees fikseeritud kestvuse osas ning soovib Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus ibrutiniibi hüvitamiseks kroonilise lümfotsütleukeemia fikseeritud kestusega esmavaliku ravis koos toimeainega venetoklaks täiskasvanud patsientidel rahuldada.

2. ZANUBRUTINIIB

Taotlus: 100%, Waldenströmi makroglobulineemia monoterapiaks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat ravi, või esmavaliku ravimina patsientidele, kellele ei sobi kemoimmunoterapia.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Waldenströmi makroglobulineemia (WM) on haruldane ravimatu ja aeglaselt progresseeruv mitte-Hodgkini lümfoomi B-rakuline alamvorm, mida iseloomustab kõrge IgM tase ja monoklonaalsete lümfolasmatsüütiliste rakkude infiltratsioon luuüdis. Kõrge IgM tase põhjustab vere hüperviskoossust mis võib avalduda veritsustena, nägemishäiretena (udune või topeltnägemine), närvisüsteemi haaravate (peavalud, pearinglus, krambid) ning kardiovaskulaarsete sümptomitena (õhupuudus, valu rinnus). Umbes 90% patsientidest esineb MYD88^{L265P} geenimutatsioon. Neist omakorda 40% kannavad CXR4 geenimutatsiooni, mille kandjatel võib olla lühem ja aeglasem ravivastus BTK-inhibiitorile (ibrutiniib, zanubrutiniib). Ülejäänutel 5-10% diagnoositutest on kas mõnda teist tüüpi MYD88 mutatsioon või esineb neil metsiktüüpi MYD88.

Umbes 25% patsientidest on diagnoosimise hetkel asümptomaatilised. Kõige sagedasemad diagnoosimisel ilmnevad sümptomid on aneemia ja konstitutsionaalsed sümptomid ehk B-sümptomid nagu palavik, väsimus, öine higistamine ja kaalulangus. Tänapäevaste ravivõimalustega on WM patsientide keskmine elulemus ligikaudu 10 aastat.

WM esineb peamiselt eakatel ning kuna haigus progresseerub aeglaselt, surevad patsiendid sageli muudest põhjustest tingituna. Ravi alustatakse alles patsiendi elukvaliteeti häirivate sümptomite tekkimisel ning ravi eesmärk on progressiooni edasi lükata ja sümptomeid leevendada. Ravivastusena saavutab haigus remissiooni, mille järgselt ravi lõpetatakse (kuni relapsini). Taotleja on eksperdi arvamusele tuginedes hinnanud, et Eestis võib olla 2022. aasta seisuga 5-7 WM patsienti, kes saavad kasvaja ravimist ravi.

Alternatiivne ravi:

Hetkel kasutatakse WM raviks esimeses reas peamiselt rituksimabil põhinevat kemoimmunoteraapiat. Bendamustiini koos rituksimabiga (BR), deksametasooni koos rituksimabi ja tsüklofosfamiidiga (DRC) ning bortesomiibi koos rituksimabiga ja deksametasooniga või ilma (vastavalt BDR või VR). Varem ravi mittesaanud WM patsientidele, kes ei talu kemoimmunoteraapiat, soovatakse esmase ravivalikuna ibrutiniibi. Samuti on ravivalikusse lisandunud ibrutiniibi ja rituksimabi kombinatsioon. WMi näidustusel ei ole ibrutiniib ega selle kombinatsioon Eestis soodustatud. Seetõttu on peamiseks võrdluseks keemiaraviskeemid.

2023. aasta NCCN ravijuhend soovib 1. ja 2. rea ravis lisaks keemiaraviskeemidele ka zanubrutiniibi 1. kategooria soovitusena.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Zanubrutiniibi ohutust ja efektiivsust on hinnatud III faasi avatud sildiga randomiseeritud uuringus ASPEN, kus võrreldi 1. kohordis zanubrutiniibi ja ibrutiniibi ravivastust patsientidel, kellel oli MYD88^{L265P} mutatsioon (102 zanubrutiniibi- ja 99 ibrutiniibirühmas) ning 2. kohordis olid MYD88 metsiktüüpi mutatsiooniga patsiendid (N=28), kes said ainult zanubrutiniibi. 1. kohordi patsientidest 164 olid saanud varasemat ravi ning 37 patsiendil oli kemoimmunoteraapia vastunäidustatud ja ravi esmakordne. Mediaanvanus uuringurühma patsientidel oli 70.

Esmane tulemusnäitaja oli täielik (CR) või väga hea osaline (VGPR) ravivastus. Teised tulemusnäitajad olid MRR (*major response rate*), ravivastuse kestvus (aeg ravivastuse saabumisest kuni progressiooni või surmani) ja progressioonivaba periood (PFS).

Tulemused:

- Ükski patsient ei saavutanud täielikku ravivastust. VGPR-i sagedus sõltumatu komitee hinnangu alusel oli zanubrutiniibi rühmas 28% ja ibrutiniibi rühmas 19% (p=0,09). MRR-i mittehalemust ei testitud kuna CR ega VGPR ei olnud statistiliselt oluliselt erinevad;
- 18 ja 18,5 kuulise jälgimisaja mediaani juures vastavalt zanubrutiniibi ja ibrutiniibi rühmas oli progresseerunud 15 ja 16 patsienti. Progressiooni mediaani ei olnud saavutatud kummaski rühmas;
- 44-kuulise mediaan-jälgimisaja jooksul PFS ja OS mediaane ei saavutatud. 1. kohordis oli väga hea ravivastuse määr zanubrutiniibi rühmas arvuliselt suurem kui ibrutiniibi rühmas (38,2% vs 25,3%; p=0,037);
- aeg VGPR+CR saavutamiseni oli zanubrutiniibi rühmas märkimisväärselt lühem kui ibrutiniibi rühmas: 16,6 vs 8,3 kuud;
- 48-kuulise jälgimisperioodi lõpuks ei olnud mediaan ravivastuse kestvust (DOR) VGPR/CR/MRR puhul saavutatud kummaski ravirühmas üldiselt ega ravinaivsetel (TN, *treatment naïve*) patsientidel. Retsidiveerunud/refraktaarsetel (R/R) patsientidel ei saavutatud DOR-i zanubrutiniibi rühmas. Ibrutiniibi rühmas oli R/R patsientide MRR kestuse mediaanaeg 53,5 kuud, kuid see tulemus ei ole veel küps;
- kõrvaltoimete profiil ja ohutus on zanubrutiniibil ja ibrutiniibil üldpildis võrreldav. Ibrutiniibi rühmas esines rohkem kodade virvendust (15% vs 2%) ning ≥ 3 . astme kõrvaltoimena rohkem ka hüpertensiooni (11% vs 5,9%). Hemorraagia (1-3 kategooria) esinemine oli sagedasem samuti ibrutiniibi rühmas (60% vs 48%). Zanubrutiniibi saanud patsientidel esines enam ≥ 3 . astme neutropeeniat (16% vs 8,2%). Ravimi annuse vähendamist kõrvaltoimetest tingituna tuli rakendada rohkem ibrutiniibi rühmas (23% vs 14%). Kõrvaltoimete tõttu katkestasid ravi vastavalt 4% zanubrutiniibi ja 9% ibrutiniibi saanud patsientidest;

Tabel 1. Uuriija poolt hinnatud efektiivsuse näitajad 1-kohordis 48 kuulise mediaan-jälgimisperioodil

	R/R		TN		Üldine	
	IBR (n=81)	ZANU (n=83)	IBR (n=18)	ZANU (n=19)	IBR (n=99)	ZANU (n=102)
Parim üldine ravivastus						
CR	0%	0%	0%	0%	0%	0%
VGPR	26%	39%	22%	37%	25%	38%
PR	57%	42%	50%	53%	55%	44%
MR	12%	13%	17%	11%	13%	13%
SD	3%	4%	6%	0%	3%	3%
PD	3%	1%	0%	0%	2%	1%
Pole hinnatav	0%	1%	6%	0%	1%	1%
Ravivastuse määr						
VGPR või CR	26%	39%	22%	37%	25%	38%
MRR	83%	81%	72%	90%	81%	82%
ORR	95%	94%	89%	100%	94%	95%

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, hinnates zanubrutiniibi kulutõhusust WM diagnoosiga patsientidel võrdluses kahe peamiselt kasutusel oleva ravikombinatsiooniga (BR ja DRC). Mudeli ajahorisont oli valitud 30 aastat. Otseste võrdlusuuringute puudumisel on taotleja läbi viinud sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse ja leidnud, et võrreldes bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooniga võidetakse zanubrutiniibiga 2,77 QALY-t ja tsüklofosfaamid, deksametasoon ja rituksimab skeemiga võrreldes 1,95 QALY-t. Taotleja toob analüüsi võrdlusena välja zanubrutiniibi üldelulemuse ebaküpsed andmed. See ning fakt, et tegemist on kaudse võrdlusega, muudavad analüüsi tulemused ebakindlaks.

Tervisekassa kaasajastas mudelis hinnad vastavalt hetkel Eestis kehtivale hinnakirjale, kuid hindade muudatus olulisel määral tulemust ei mõjutanud. Lisaks leidis Tervisekassa, et asjakohasem on kasutada 20 aastast ajahorisonti, kuna haigus diagnoositakse eakatel ning ühtlasi on 20 aastast ajahorisonti kasutanud ka Kanada ja Austraalia eksperdid. Tervisekassa sai tulemused vastavalt:

Ajahorisont	BR		DRC	
30 a	... €/QALY		... €/QALY	
	3,52 LY	2,77 QALY	2,29 LY	1,95 QALY
20 a	... €/QALY		... €/QALY	
	3,3 LY	2,6 QALY	2,14 LY	1,83 QALY

Zanubrutiniibi soovitud kulutõhususe (40 000 eur/QALY) saavutamiseks võrdluses BR raviskeemiga peaks pakendi hind langema ... eurolt ... euroni ehk vastavalt ...%. Sellise hinnalanguse puhul oleks DRC raviskeemiga võrreldes kulutõhususe määr ...€/QALY kohta. DRC raviskeemiga võrdluses kulutõhususe saavutamiseks peaks Brukinsa 1 pakendi jaemüügihind olema mitte rohkem kui ...€ ehk langus vastavalt ...%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib tuginedes eksperdi arvamusele, et aastas vajab kasvajakavast ravi 5-7 WM patsienti. Eeldati, et aastas lisandub 1 patsient ning 1 patsiendi ravi kestvuseks on 3 aastat. Uuringu tulemustest selgus, et 48 kuuse jälgimisperioodi lõpuks oli progressioonivaba perioodi määr zanubrutiniibi rühmas 78,3%. Arvestades, et ravi zanubrutiniibiga kestab kuni progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni leidis Tervisekassa, et patsientide arv ja jaemüügihaht võib olla prognoosis alahinnatud. Lisaks peab arvestama, et ravimit taotletakse ka esimesse raviritta, juhul kui patsiendile kemoimmunoterapia ei sobi. Tuginedes taotlusele ja ravijuhistele, ei ole üheselt piiritletud kriteeriumeid, mille alusel mittersobivust hinnatakse ning seetõttu on raviks sobivuse määramine küllaltki subjektiivne. Sellest tulenevalt võib ka sinna raviritta lisanduda patsiente rohkem kui taotluses prognoositud.

Tabel 1. Ülevaade Brukinsa jaemüügi prognoosist konfidentsiaalse allahindlusega

	I aasta	II aasta	III aasta
Uute patsientide arv	1	1	1
II rea patsiendid	2	1	1
Ravi jätkumine järgneval aastal		3	5
Patsiente kokku	3	5	7
Pakendeid kokku	36	60	84
Pakendi hind (EUR)			
Jaemüük (EUR)			

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravivajadus on tagasihoidlik, kuna alternatiivsed keemiaraviskeemid on sellel näidustusel patsientidele kättesaadavad. Uuringus, millele taotleja kliinilise efektiivsuse ja ohutuse tõendamiseks toetub, on ravimit hinnatud võrdluses ibrutiniibiga, mis Eesti tingimustes ei ole kohane võrdlusravim, kuna ibrutiniib ei ole antud näidustusel hüvitatud. Komisjoni hinnangul on 20 aastase ajahorisondi kasutamine põhjendatud tuginedes patsientide mediaanvanusele diagnoosimisel ja asjaolule, et patsientide oodatav eluiga on 4-12 aastat.

Seetõttu ei saa siinkohal lähtuda ka elulõpuravi kriteeriumitest. Sarnaselt on arvamuse kujundanud ka teised ravimid hinnanud riigid.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. 20 aastase ajahorisondi korral on ICER/QALY väärtus ... eurot, mis on tugevalt üle aktsepteeritava kulutõhususe lävendi. Mudelis on taotleja kasutanud sobitatud-kohandatud kaudset võrdlust otseste uuringuandmete puudumise tõttu, mis teeb majandusanalüüsi tulemused võrdlemisi ebakindlaks. Võttes arvesse teatavat kliinilist kasu võidetud kvaliteetsete eluaastate näitel soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhusus ei ületa 20 aastase ajahorisondi korral võrdluses BR raviskeemiga 20 000€/QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse zanubrutiniibi hüvitamiseks Waldenströmi makroglobulineemia monoterapiaks täiskasvanud patsientidele, kes on saanud vähemalt ühte eelnevat ravi, või esmavaliku ravimina patsientidele, kellele ei sobi kemoimmunoterapia rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhususe määr ei ületa 20 aastase ajahorisondi juures BR raviskeemiga võrreldes 20 000€/QALY kohta.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija