

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

10.09.2018 nr 7

Algus kell 14.00, lõpp kell 17.00

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Gerda Mälk (Sotsiaalministeerium)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Inga Talvik (Eesti Lasteneuroloogide Selts)
Klari Noormets (Eesti Lasteneuroloogide Selts)
Karin Laas (Eesti Reumatoloogia Selts)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, ekspertvaldkonnaga seotud huvide konflikt on kirjeldatud vastava päevakorra punkti juures.

PÄEVAKORD:

1. 5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga (Lisa 1. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang ja lisaküsimused, kulutõhususe hinnang);
2. Hiidrakulise arteriidi ravi totalsilizumabiga (Lisa 2. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. PCSK9* monokloonsete antikehade ehk PCSK9 inhibiitorite kasutamine perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide ravis (*Subtilisiini ja keksiini sarnase prooteiini konverteas 9) (Lisa 3. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
4. Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral (Lisa 4. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, tootja vastuskiri);
5. Etelkaltsetiid (Parsabiv) (Lisa 5. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral (Lisa 6. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Inimese fibrinogeen (Fibryga) (Lisa 7. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, tootja kommentaarid kulutõhususe hinnangule, verekeskuse vastus);
8. Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga (Lisa 8. Taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. NUSINERSEEN

Taotlus: Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb uue teenuse „5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga“ lisamist loetellu spinaalse lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*, SMA) raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

SMA on harvaesinev geneetiline (autosoom-retsessiivne) neuromuskulaarne haigus, mida põhjustab motoneuroni ellujäämiseks vajaliku valgu (*survival of motor neuron*, SMN) puudulikkus või taseme langus, mis viib seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioonini, põhjustades jäsemete ja kehatüve vöötlihaste atroofiat, motoorse funktsiooni kadumist ja hingamispuudulikkust. SMA on üks sagedamini varase surmaga lõppev geneetiline haigus imiku- ja lapseas. Haigusel on erinevaid avaldumismorme ja mitmeid alatüpe, millel on erinevad raskusastmed; need klassifitseeritakse vastavalt patsiendi vanusele sümptomite avaldumisel ning saavutatud motoorsele funktsioonile.

Vajadus haiguse kulgu kestvalt kliiniliselt olulisel määral muutva ravi järele on väga suur.

Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud igal aastal 2 patsienti ehk neljandal aastal oleks ravil 8 patsienti. Müügiloahoidja on prognoosinud SMA levimuseks tuginedes rahvusvahelistele demograafilistele ja epidemioloogilistele andmetele Eestis I tüübil 3 patsienti, II tüübil 12 patsienti ja III tüübil 10 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Nusinerseen on esimene heakskiidetud SMA haiguskulgu modifitseeriv ravim, mis suurendab SMA-ga patsientidel SMN valgu taset, mille kaudu toetab motoorse funktsiooni ja elulemise paranemist. Seni kättesaadav parim ravi koosneb respiratoorsest toest, toitumise abist, ortopeedilistest vahenditest, funktsioone säilitavast taastusravist ning mitmetest teistest mittesekkuvatest meetmetest.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Uuring ENDEAR oli III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga võrdlusrühmaga uuring, mis viidi läbi 121 sümptomaatilisel imikul vanuses ≤ 7 kuud, kellel oli diagnoositud SMA (sümptomid tekkisid enne 6-kuuseks saamist). Esmase tulemusnäitajana hinnati aega surma või püsiva kunstliku ventilatsiooni alustamiseni (≥ 16 tundi pidevat ventileerimist ööpäevas > 21 päeva ägeda pöörduva nähu või trahheostoomia puudumisel) ja motoorsete arengutähiste saavutamist (pea liigutamine, keha pööramine, istumine, roomamine, seismine või kõndimine).

394. päevaks täheldati nusinerseeni rühmas statistiliselt olulist erinevust patsientide proportsioonis, kes olid kas surnud või püsival kunstlikul ventilatsioonil: 39% vs 68% võrdlusrühmas (riskisuhe 0,53; $p=0,0046$); suremuses: 16% nusinerseeniga vs 39% võrdlusrühmas (riskisuhe 0,37, $p=0,0041$) ning motoorses funktsioonis positiivseid muutusi saavutanud patsientide proportsioonis (51% vs 0%, $p < 0,0001$).

Uuring CHERISH on III faasi randomiseeritud topeltpime imiteeriva protseduuriga võrdlusrühmaga uuring 126 sümptomaatilisel patsiendil, kellel tekkis SMA hiljem (sümptomid tekkisid pärast 6 kuu vanuseks saamist). Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt II või III tüüpi SMA. Esmane tulemusnäitaja oli Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala ravieelse skoori muutus 15. kuuks .

Hammersmithi laiendatud funktsionaalse motoorse skaala järgi vähemalt 3-punktilise paranemise saavutanud patsientide osakaal Spinraza rühmas oli 57,3%, imiteeriva võrdlusgrupi rühmas 20,5%, vastavalt vähimruutude keskmine 4,0 (95% UV 2,9 kuni 5,1) vs -1,9 (95% UV -3,8 kuni 0,0) $p=0,0000002$.

Uuring NURTURE on avatud uuring presümptomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA ja kes kaasati 6-kuusena või nooremas vanuses. Selles uuringus osalenud patsientidel tekkis kõige tõenäolisemalt I või II tüüpi SMA. Mediaanne vanus esimese annuse saamisel oli 19 päeva. Esmane tulemusnäitaja oli surm või respiratoorne sekkumine.

NURTURE uuringu kolmanda vaheanalüüsi (kui patsiendid elasid 64. päevani) tulemuste alusel olid 100% patsientidest elus ning ei vajanud püsivat kunstlikku ventilatsiooni. Enamuse imikute kasv oli eakohane ning nad saavutasid motoorse arengu etapid, mis I või II tüüpi puhul ei olnud oodatavad ja olid pigem normaalsele arengule vastavad: 12 patsienti istusid iseseisvalt, 9 patsienti seisis toega või ilma ning 6 patsienti kõndisid toega või ilma.

Ravimi sagedased kõrvaltoimed peavalu, seljavalu, oksendamine, on tõenäoliselt tingitud lumbaalpunktsioonist. Veel on kirjeldatud hüübimishäireid ja trombotsütopeeniat (11%). Neerukahjustust nusinerseen ravi korral on kirjeldatud uriini valgusisalduse tõusuna 17/51 (33%) vs. 5/25 (20%) võrdlusrühmal (ravi kestus 7 k.), hilise algusega SMA puhul (ravikestvus 34 k.) leiti valgutõusu uriinis 36/52 (69%). Samuti esines kõhukinnisust ja respiratoorseid infektsioone.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja ei ole haigekassale esitanud kulutõhususe analüüsi, seetõttu täpne kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. Arvestades, et ravimi avalik maksumus on erinevates riikides sarnane, on alust arvata, et ravimi kulutõhusus jääb samasse suurusjärku teiste riikidega: I tüüpi patsientidel on ICER/QALY ... kuni ... eurot ning hilise algusega patsientidel on ICER/QALY ... kuni ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu ravikindlustuse eelarvele on esimesel täisaastal (6 annustamist) ühe patsiendi ravi eest ... eurot, teisel aastal (3 annustamist) ... eurot.

Diskussioon

Komisjon pöördus Eesti Lasteneuroloogide Seltsi poole sooviga kaasata nusinerseen arutelu juurde komisjoniväline erialaekspert ning dr Inga Talvik ja dr Klari Noormets soostusid komisjoni nõustama.

Arutleti ravi vajavate patsientide arvu üle. Haigekassa 2004-2018 mai raviarvete andmeil on diagnoosidega G12, G12.0 ja G12.1 patsiente elus 251 isikut, neist ≤ 18 -aastaseid on 24 isikut, ≤ 9 -aastaseid on 5 isikut. Laste neuroloogide hinnangul võib tõenäoline arv jääda vahemikku 20 kuni 30 patsienti. Nad lisasid, et SMA I tüüpi patsienti täna ühtegi elus ei ole, need on patsiendid, kellel haigus avaldub enne 6 kuuseks saamist ning elulemus on väga lühike (alla kahe aasta). Kõige raskema SMA vormiga (tüüp 0) imikud ei ela ravita kauem kui esimesed kuud ning nende elulemus on vähem kui 6 kuud, selliseid patsiente on Eestis viimase 20 aasta jooksul olnud ekspertide sõnul 2. Kokkuvõttes ei ole tegemist paari patsiendiga, vaid ravi vajaks kümnekond last. Eeldusel, et ravi toimib, hakkab patsientide arv aastatega kumuleeruma. Mõningad riigid on seadnud piiranguid, mis vähendavad ravisaajate hulka, lisaks on osa patsiente, kelle kohta siiani ei teata, miks nad ravile ei allu, kuigi kõik vajalikud kriteeriumid on täidetud (SMN2 geenikoopiad jms). Eestis ükski patsient nusinerseen ravi saanud ei ole, on pakutud ravimiuuringuid, ent siiani ei ole patsiendid uuringu kriteeriumidele vastanud.

Arutleti ravimi efektiivsuse üle. Ravimi efektiivsust kirjeldab 3 uuringut, üks presümptomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA (tüüp 0); teine imikutel, kelle sümptomid tekkisid enne 6 kuuseks saamist (tüüp I) ning kolmas imikutel, kelle sümptomid tekkisid pärast 6 elukuud ja kellel tekkis kõige tõenäolisemalt II või III tüüpi SMA. Komisjonil tekkis küsimus, kas haigus on prenataalselt diagnoositav. Ekspertid selgitasid, et kui perekonnas on haigus esinenud, siis prenataalset diagnostikat tehakse. Üksikud jõukamad riigid teostavad skriiningut, aga see ei ole levinud, SMA diagnoositakse geneetiliselt enne sümptomite avaldumist SMN1 geeni homotsüootse deletsiooni põhjal.

Kõige rohkem on andmeid ägeda lapsega SMA kohta, need on patsiendid, kelle sümptomid tekivad enne 6 kuuseks saamist, tüüp I. Puudub spetsiifiline ravi, elulemuse mediaan SMA I tüübiga patsientidel varieerub 6,1 elukuust kuni 24 elukuuni sõltuvalt SMN2 geeni koopiade arvust ja respiratoorsest

sekkumisest. Sekundaarselt neuromuskulaarsele nõrkusele tekkinud kopsuhaigus on SMA I tüübiga patsientidel peamiseks suremuse põhjustajaks.

Uuringu ENDEAR kestus oli 442 päeva, 394. päevaks täheldati nusinerseeni rühmas märkimisväärselt väiksemat surnud või kunstlikule ventilatsioonile viidud patsientide proportsiooni, 39% vs 68%. Ravimi pikaajaline efektiivsus ja ohutus ei ole selge.

Eksperdid selgitasid, et on püütud selgitada, millisel patsientide rühmal oleks ravi kõige efektiivsem, ent selliseid andmeid praegu veel ei ole, kuna kaugtulemusi on väga vähe. Ravim on uus, uuringud on vaevu paari aasta pikkused. Tootjad arvavad, et ravim on tõhusaim SMA2 korral patsientidel, kellel on sobilik arv SMN2 geenikoopiaid.

Uuringus CHERISH kasutatud Hammersmithi skaala ei pruugi kajastada neuroloogide hinnangul kogu muutust, ning võib olla subjektiivne sõltuvalt hindajast. Hammersmithi skaala näitab, et esineb motoorse funktsiooni paranemine, aga ei pruugi kirjeldada kvalitatiivselt, skoori 3 punktilise paranemise alusel ei saa nt öelda, kas patsient, kes lamab hakkab istuma või kes istub hakkab kõndima. Eestis see skaala kasutusel ei ole.

Komisjon küsis ekspertide hinnangut, kas oskaksime teha järeltõlget olemasolevate kliiniliste andmete põhjal pikemaajalise elulemuse kohta, ent arstide hinnangul on seda vara öelda, sest andmeid on vähe. Haigusel on siiani puudunud efektiivne ravi ja nusinerseeni esmased efektiivsuse tulemusnäitajad on lühikeses perspektiivis lootustandvad. Seni ei ole tõendatud, et iga laps hakkab käima ja funktsionaalselt normaalselt arenema igas mõttes. Ravi eesmärk ei ole lapsi igal juhul elus hoida aasta, vaid tagada pikaajaline ning täisväärtuslik elu, aga aasta-paari tulemuste põhjal ei ole seda veel võimalik hinnata.

Komisjon vaatas teiste riikide hinnanguid ning seatud ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriume ja arutleti, kas oleks võimalik sarnaseid piiranguid Eestis kehtestada. Neuroloogide hinnangul on siin eetiline dilemma, nt milline minimaalne efekt on ravi jätkamiseks piisav põhjendus või olukord, kus ei ilmne motoorse funktsiooni paranemist teatud kuude jooksul, ent haigus püsib stabiilsena, aga ilma ravita oleks ehk patsient surnud. Arutati analoogia üle kopsuhaiguste kontekstist, kus on oldud sarnases seisukorras, et stabiilse seisundi püsimine võib olla kasu. Ei saa paremaks minna, aga ilma ravita läheks kiiresti halvemaks – sel juhul oli siiski tegemist täiskasvanud ning funktsioneerivate patsientidega, kellel senine seisund püsis. SMA korral tähendaks see nt olukorda, kus patsiendil tekib hingamispuudulikkus ning tuleb alustada kunstlikku ventilatsiooni, aga paljudes riikides on ventileerimine üheks ravi lõpetamise kriteeriumiks. Lisaks juhivad neuroloogid tähelepanu, et nende andmetel ei ole SMA I tüüpi Eestis palju kodus pikaajaliselt kunstlikult ventileeritud (II tüüpi on).

Komisjon tänas laste neurolooge ning tegi kokkuvõtte. SMA on harvaesinev geneetiline haigus, millel tänaseni on puudunud spetsiifiline ravi, vajadus püsivalt efektiivse ravi järele on väga suur. Patsientide arv, kes Eestis ravi vajavad, on hinnanguliselt parkümmend ning ravi toimimisel nende arv aastatega kumuleerub. Nusinerseen on esimene heakskiidetud SMA haiguskulgu modifitseeriv ravim, mille esmased kliinilised efektiivsuse tulemusnäitajad on lühikeses perspektiivis (1 aasta) lootustandvad. Teisalt kasutati II/III tüübi uuringus ning presümptoomsete patsientide uuringus meetodikaid, mis ei pruugi tulemusi kõige objektiivsemalt kajastada ning mille puhul on keeruline hinnata raviefekti kliinilist olulisust. Lühiajaliste uuringute andmetel oli ravim võrdlemisi ohutu, kirjeldatud on suhteliselt suure sagedusega proteiinuuriat. Puuduvad pikaajalised kasu/riski andmed: ei ole teada, kas laps hakkab igas mõttes funktsionaalselt arenema ning kas ta suudab iseseisvalt liikuda ja hiljem elada. Kulutõhususe hindamiseks ei ole piisavalt andmeid, teiste riikide hinnangul jääb ICER/QALY vahemikku ... kuni ... eurot. Ravimi hind on ebaetiliselt kõrge, eelarvemõju ebakindel ja vastuvõetamatu.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

2. TOTSILIZUMAB

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts taotleb bioloogilise ravimi totsilizumab lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu hiidrakulise arteriidi näidustusega:

- püsivalt kõrge aktiivsuse (kiirenenud ESR, kõrge CRV) ja kõrge tüsistuste riskiga (haaratud silmade veresooned, aort ja selle harud) kulgeva hiidrakulise arteriidiga patsiendid;
- patsiendid, kel on hiidrakulise arteriidi raviks kasutatud suurtes doosides glükokortikosteroididest tingitud toksilisus ja sellest tulenevad tüsistused.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

Glükokortikosteroidid, metotreksaat, asatiopriin, hüdroksüklorokviin, tsüklosporiin.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hiidrakuline arteriit on harvaesinev kõrge põletikulise aktiivsusega krooniline haigus, mis haarab suuri ja keskmiseid artereid, kõige sagedamini on haaratud temporaal-, silma-, näo-, keele- ja oksipitaalarter, kuid põletik võib esineda ka aordis ja selle harudes. Patsiendil esineb pea- ja skalbivalu, mälumisraskus ja nägemislangus ning üldised haigestumise tunnused. Kui haigusega käib kaasas ka reumaatiline polümüalgia, esinevad lisaks õla- ja puusaliigeste ning õlavarre- ja reielihaste põletik ja valu. Haiguse kõige tõsisemateks tüsistusteks ebapiisava ravi korral on aordi aneurüsm, aordidissekatsioon ja pimedaks jäämine. Haigus esineb enamasti üle 50-aastastel patsientidel.

Proгноositav patsientide arv on 10 kuni 12 patsienti aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Kõrges annuses glükokortikosteroidid, kuigi pole ühtki randomiseeritud uuringut, mis toetaks glükokortikoidide kasutamist hiidrakulise arteriidi ravis ja võrdleks erinevaid annustamisrežiime. Enamik arste tugineb ravi määramisel isiklikule kogemusele ning EULAR (*The European League Against Rheumatism*) ja Briti Reumatoloogide Seltsi (*British Society for Rheumatology*, BSR) ravijuhenditele. Soodusravimitest kasutatakse immunosupressante (metotreksaat, asatiopriin, hüdroksüklorokviin, tsüklosporiin) vähendamaks glükokortikosteroidide annust.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebovõrdlusega III faasi uuringus. Uuringu eesmärk oli hinnata, kas totsilizumab suurendab võrreldes platseeboga püsiva glükokortikoidide vaba remissiooni määra hiidrakulise arteriidiga patsientidel. Uuringusse, mis kestis 52 nädalat, kaasati 251 esmaselt diagnoositud (47%) või ägenenud (53%) hiidrakulise arteriidiga patsienti. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1:1:1 saama

- kord nädalas nahaalusi manustatavat totsilizumabi + prednisooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=100);
- üle nädala nahaalusi manustatavat totsilizumabi + prednisooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=50);
- nahaalusi manustatavat platseebot + prednisooni, mille annus langetati 26 nädalaga (n=50);
- nahaalusi manustatavat platseebot + prednisooni, mille annus langetati 52 nädalaga (n=51).

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid 52. nädalaks püsiva prednisoonivaba remissiooni, võrrelduna totsilizumabi ravirühmade ja 26-nädalase prednisooni annuse langetamisega platseeborühma vahel. Püsivaks remissiooniks loeti remissiooni 12. kuni 52. nädalani, pidades seejuures kinni prednisooni annuse langetamise skeemist.

Haiguse püsiva remissiooni saavutas 52. nädalaks 56% patsientidest iganädalaselt manustatava totsilizumabi rühmas ja 53% patsientidest üle nädala manustatava totsilizumabi rühmas, võrreldes 14% patsientidega 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseeborühmas ($p < 0,001$ mõlema totsilizumabi rühma võrdluses platseeboga) ja 18% patsientidega 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseeborühmas ($p < 0,001$ mõlema totsilizumabi rühma võrdluses platseeboga).

Haiguse ägenemist esines totsilizumabi iganädalase manustamise grupis 23%-l patsientidest (ägenemise HR võrreldes 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupiga 0,23; 99% UV 0,11 kuni 0,46; $p < 0,001$), totsilizumabi üle nädala manustamise grupis 26%- l patsientidest (ägenemise HR võrreldes 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupiga 0,28; 99% UV 0,12 kuni 0,66; $p < 0,001$), 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 68%-l patsientidest ning 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo grupis 49%-l patsientidest.

Väga sagedased kõrvaltoimed olid ülemiste hingamisteede infektsioonid ja hüperkolesteroleemia; kõige tõsisemad totsilizumab ravi saanud patsientidel kirjeldatud kõrvaltoimed olid raskekujulised infektsioonid, divertikuliidi komplikatsioonid ja ülitundlikkusreaktsioonid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassa viis läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, võttes aluseks uuringu G-FACTA 52- nädalase raviperioodi jooksul manustatud totsilizumab ravi maksumuse ning manustatud glükokortikoidide mediaanannuste (totsilizumabi grupis 1862 mg ja platseebogrupis 3818 mg) maksumused. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidel 1-aastase ravi korral ($\Delta QALY = 0,15$) pärineb NICE'i hinnangu materjalidest ning lihtsustatud analüüsi alusel on totsilizumabi kulutõhusus taastekkinud/refraktaarse haigusega patsientidel 95 553 eurot/QALY.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu võrreldes glükokortikosteroidide kasutamisega on esimesel aastal 110 210 eurot ja järgnevatel aastatel 132 250 eurot.

Diskussioon

Komisjoni nõustas Eesti Reumatoloogide Seltsi esindaja dr Karin Laas.

Esmalt selgitas ekspert hiidrakulise arteriidi senist ravi. Tegemist on harvikaigusega, Eestis on hinnanguliselt 75 uut juhtu aastas. Eestis juhendatakse EULAR ravijuhendist, mis soovib raske hiidrakulise arteriidiga haigetele glükokortikosteroidide annustada 1mg/kg kohta, maksimaalne päevane annus 60mg esimestel kuudel ning annust vähendatakse järk-järgult. See on siiani olnud ainuke ravimeetod . Totsilizumab on IL-6 antikeha, mis on näidustatud hiidrakulise arteriidi raviks ja mida ka NICE kulutõhusust arvesse võttes soovib. Hiidrakuline arteriit ei ole ühetaoline haigus, vaid tegemist on väga erinevate haigusjuhtudega. Enamikel juhtudel saavutatakse glükokortikosteroididega hea efekt, põletik taandub hästi, aga on ravirefraktaarseid patsiente, kellel ravim toimet ei avalda ning kelle haigus progresseerub vaatamata ravile. Eesti Reumatoloogide Seltsi juhatus teeb ettepaneku kasutada ravimit ravirefraktaarsetel patsientidel ning on Briti Reumatoloogide Seltsi eeskujul välja töötanud vastavad ravi alustamise kriteeriumid: hiidrakulise arteriidi ravi totsilizumabiga alustatakse juhul kui on täidetud kolmest tingimusest kas 1 ja 2 või 1 ja 3:

1. Hiidrakuline arteriit on tõendatud biopsia ja/või pildidiagnostikaga;
2. Patsiendil on ravirefraktaarne hiidrakuline arteriit, vaatamata optimaalsele standardravile ei saavutata remissiooni, silmas peetakse eelkõige kõrge tüsistuste riskiga haigeid, kellel on isheemiale viitav kliiniline leid ja lõpporgani kahjustuse risk;
3. Patsiendil on taastekkinud hiidrakuline arteriit: kindel ja tõendatud haigustunnuste või isheemiliste komplikatsioonide taastekkimine koos põletikumarkerite tõusuga eelnevalt hästi toimunud glükokortikosteroidravi foonil.

Ravi alustamise üle otsustab vähemalt kolmest reumatoloogist koosnev konsiilium.

Arutleti ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Ekspert selgitas, et hiidrakulise arteriidi korral on kriitilise tähtsusega ravi alustamise aeg, sest sagedasti kulgeb haigus temporaalarteri haaratusega, haigus võib nädalate jooksul tüsistuda nägemiskaotusega. Tegemist on tüüpilise erakorralise patsiendiga Eesti kontekstis, kellel nt on ühest silmast nägemine kadunud ning kes vajab kiiret ravi, et päästa teine silm, mõnikord see õnnestub. Eestis on seni kogemus ühe patsiendi raviga. Ravimi kliiniline uuring on üles ehitatud nii, et üks rühm patsiente sai taotletavat ravimit aasta aega, võrdlusrühmal hakati poole aasta pealt prednisooni annust langetama. Uuringu tulemustel ägenes haigus uuringurühmas ca poole vähem ning 50% ulatuses vähenes glükokortikosteroidide kasutamine. Glükokortikosteroidide pikaajalise kasutamisega kaasneb ravitüsistuste risk. Keskmiselt saab hiidrakulise arteriidiga patsient suure kumulatiivse annuse, millega kaasneb suur kõrvaltoimete risk. Lisaks infektsioonidele, gastrointestinaaltraktiga seotud kõrvaltoimetele ja kardiovaskulaarse riski tõusule tekivad GKS pikaajalise ravi kõrvaltoimetena ka osteoporoos ja diabeet. Totsilizumab on Eestis kompenseeritud reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, tal on samuti oma kõrvaltoimed, ent ei ole teada pikaajalisest kasutamisest tulenevaid olulisi tüsistusi. Ravi kestab taotletaval näidustusel aasta, mis tuleneb kliinilisest uuringust. Bioloogilise ravi lõppedes soovitab BSR jätta rasketel juhtudel baasraviks väikeses annuses prednisoon ja immunomodulaator metotreksaat, ennetamaks vaskuliidi kordumist.

Majandusliku hindamise osas on tootja teinud pakkumise, mille kohaselt ei ületa totsilizumabi ravi maksumus teiste bioloogiliste ravimite maksumust.

Komisjon tänas eksperti ning tegi kokkuvõtte. Vajadus ravimi järele on suur, sest haigus on kõrge põletikulise aktiivsusega ja progresseerub kiiresti. Alternatiivina kasutatavad glükokortikosteroidid ei ole taotletaval sihtrühmal efektiivsed ning on pikaajalisel kasutamisel raskete kõrvaltoimetega. Totsilizumabi efekt on hea ning raviga kaasnevad tavapärased bioloogilise ravimi kõrvaltoimed, ravim on ohutum võrreldes GKS pikaajalise kasutamisega. Ravimi maksumus ei ületa teiste bioloogiliste ravimite maksumust ning lisakulu eelarvele on prognoositav, ravi kestab aasta ja vähendab oluliselt GKS annuseid bioloogilise ravi lõppedes.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning sätestada ravi alustamisele väljakirjutamise piirangud koostöös Eesti Reumatoloogide Seltsiga.

3. ALIROKUMAB, EVOLOKUMAB

Ravimikomisjoni juhatajal on taotlusega seoses huvide konflikt, sest kuulub Eesti Kardioloogide Seltsi juhatusse. On kaasatud arutellu eksperdina ning ei osale hääletuses. Arutelu koordineeris liikmete poolt valitud asendaja.

Taotlus: Eesti Kardioloogide Selts taotleb Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu täiendamise kaudu PCSK9 inhibiitorite (evolokumab ja alirokumab) kasutuselevõttu perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kel maksimaalses talutavas doosis statiinraviga koos või ilma esetimiibi lisamiseta ei ole LDL-kolesterooli väärtus langenud ravi eesmärkväärtuseni vastavalt kehtivale ravijuhisele.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

Soodusravimite loetelus on 75% soodusmääraga kättesaadavad simvastatiin, pravastatiin, fluvastatiin, atorvastatiin, rosuvastatiin ja esetimiib.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Perekondlik hüpekolesteroleemia (PH) on kõrge või väga kõrge kardiovaskulaarse tüsistuste riskiga haigus. PH esinemissagedus ning ateroskleroosi agressiivsus sõltub sellest, kas haigus on homotsügootne (HoPH) või heterotsügootne (HePH). Haigust diagnoositakse rahvusvaheliselt aktsepteeritud Dutch Lipid Clinic Network kriteeriumite alusel. HoPH on väga harva esinev haigus – ühel inimesel 300 000-st. HoPH korral esineb kardiovaskulaarseid tüsistusi juba elu esimesel dekaadil ning tavaliselt jääb taotleja hinnangul eluiga selle haiguse puhul alla 30 eluaasta.

HePH on sagedasem, levimus 1: 200–500-st. Hiljutine metaanalüüs ligi 2,5 miljoni uuritava hulgas näitas HePH esinemissageduseks 1:250, Euroopa populatsioonis 1:217. HePH puhul on kardiovaskulaarhaigustesse haigestumus oluliselt kõrgem võrreldes geenimutatsiooni mitte kandvate sugulastega. Ilma kolesterooli langetava ravita on varane suremus väga kõrge, enne 60. eluaastat on meeste ja naiste suremus vastavalt 50% ja 15%. Euroopa Ateroskleroosi Ühing (*The European Atherosclerosis Society*, EAS) soovib LDL-kolesterooli eesmärgtasemeteks alla 3,5 mmol/l lastel, alla 2,5 mmol/l täiskasvanutel ning alla 1,8 mmol/l täiskasvanutel, kellel on väljakujunenud südame-veresoonkonna haigus. HePH puhul jääb erinevate uuringute andmetel LDL-kolesterooli taseme sihtväärtus intensiivse ravi foonil saavutamata 41 - 89% patsientidest.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Soodusravimite loetelu kaudu on soodustatud statiinid ja esetimiib.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus FOURIER hinnati **evolokumabi** lisamist raviskeemi patsientidel, kellel oli anamneesis südame-veresoonkonna haigus (infarkt, insult) ning LDL-kolesterool vähemalt 1,8 mmol/l. Patsiente oli evolokumabi rühmas 13 784 ning võrdlusrühmas 13 780. Jälgimisaja mediaan 26 kuud.

Jälgimisaja jooksul esines evolokumabiga statistiliselt oluliselt vähem esmase tulemusnäitaja juhtumeid (liittulemusnäitaja, mille hulka kuulusid surm kardiovaskulaarsetel põhjustel, müokardiinfarkt, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse stenokardia tõttu või koronaarrevaskulariseerimine, 9,8% vs 11,3%; HR 0.85 UV: 0.79 kuni 0.92). Sekundaarsete tulemusnäitajatena esines evolokumabi grupis vähem müokardi infarkti (3,4% vs 4,6%; HR 0.73 UV: 0.65 kuni 0.82) ja insulti (1,5% vs 1,9%; HR 0.79 UV: 0.66 kuni 0.95). Samal ajal jäi evolokumabi grupis kardiovaskulaarsete surmade hulk (1,8% vs 1,7%; HR 1.05 UV: 0.88 kuni 1.25) ning mistahes põhjusega surmade hulk (3,2% vs 3,1%; HR 1.04 UV: 0.91 kuni 1.19) võrdlusgrupiga võrrelduna statistiliselt samaks. Ühtlasi ei vähendanud evolokumab hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu (2,9% vs 3,0%; HR 0.98 UV: 0.86 kuni 1.13).

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus ODYSSEY hinnati **alirokumabi** efektiivsust patsientidel, kellel oli anamneesis 1-12 kuu jooksul enne randomiseerimist esinenud äge koronaarsündroom (äge müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia). Patsiendid said vähemalt 2 nädalat maksimaalses talutavas annuses statiini (rosuvastatiin või atorvastatiin) ja nende LDL-kolesterooli väärtus oli vähemalt 1,8mmol/L. Kummaski rühmas oli 9462 patsienti, jälgimisaja mediaan 48 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli kombinatsioon, mis koosnes ajast esimese olulise kardiovaskulaarse sündmuseni (MACE) järgnevast loetelust: surm kardiovaskulaarsel põhjusel, mitfefataalne müokardiinfarkt või mitfefataalne isheemiline insult.

Jälgimisaja jooksul ilmnis alirokumabiga statistiliselt oluliselt vähem esmase tulemusnäitaja juhtumeid võrreldes platseeboga (9,5% vs 11,1%; HR 0,85, 95% UV 0,78 kuni 0,93, p=0,0003). Sekundaarsete tulemusnäitajatena esines alirokumabi grupis vähem mistahes põhjusel surmaga lõppenud juhte (3,5% vs. 4,1%, p=0,026).

Ravimite sagedased kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid (ainus kõrvaltoime, mida ravimrühmas veidi rohkem); ülemiste hingamisteede infektsioon; sügelus. Raskete kõrvaltoimete esinemine väga harv, ei erine platseebogrupid - ülitundlikkus; ülitundlikkusvaskuliit

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Evolokumabi müügiloahoidja esindaja esitas omapoolse farmakoökonomilise analüüsi (evolokumab + senine lipiide langetav ravi vs. senine lipiide langetav ravi), milles lähtus ennustatavast eluea mediaani tõusust 1,4 aastat patsiendi kohta ning leidis ICER/LYG väärtuseks 37 612 eurot.

Haigekassa tegi mudelis mõned parandused soodustuse arvutamise meetodikas ja ravimi hinnas ning sai ICER/LYG väärtuseks 46 530 eurot.

Alirokumabi müügiloahoidja esindaja on leidnud eeldatavaks ühe patsiendi elulemuskasuks 1,99 aastat või 2,00 QALY ning ICER/QALY väärtus on müügiloahoidja hinnangul võrdluses mitteravimisega ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Soodsama ravimi ja 100 kuni 200 patsiendi korral on lisakulu ravikindlustuse eelarvele ... kuni ... eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Eesti ei ole hetkel teadaolevalt ühtegi homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia diagnoosiga patsienti, see on väga harva esinev haigus, mille ainus alternatiiv on LDL-aferees. Heterosügootse vormi esinemissagedus arvatakse olevat vahemikus 1:200 kuni 1:500, Eesti Geenivaramu andmeil on PH esinemissagedus Eestis hinnanguliselt sama, mis Taani populatsioonis – 1:217¹ ning EGV andmebaasi sekveneeritud patsientide hulgast on senini leitud u 30 indiviidi. Epidemioloogilisi uuringuid Eestis tehtud ei ole. Arvatavasti on patsiente Eestis suurusjärgus kuni 6000 (1:200). Kuna perekondlikul hüperkolesteroleemial puudub ka eraldi RHK kood, on andmeid ka diagnoositud juhtude arvu kohta väga napilt.

Ravimitega läbiviidud uuringud ei ole teostatud samal populatsioonil, mida taotletakse. Erinevus on selles, et perekondliku hüperkolesteroleemia korral esineb hüperkolesteroleemia lapseast saadik võrreldes nn tavainimestega, kellel kolesterool tõuseb elustiili jm faktorite tõttu alates keskeast. PH korral on patsientidel kõrgem kardiovaskulaarse tüsistuse risk ehk teisisõnu saavad nad müokardiinfarkti või hüperkolesteroleemia muu tüsistuse ca 10 aastat varem võrreldes tavapopulatsiooniga. Ravimid on efektiivsed, tõendatult esines mõlema ravimi korral statistiliselt vähem kardiovaskulaarset surma, müokardiinfarkti ja insulti võrreldes platseeboga. Ravimid tunduvad kliiniliste uuringute alusel ohutud, tõsiseid kõrvaltoimeid ei ole täheldatud, ent jälgimisaeg on olnud suhteliselt lühike. Teiste riikide kogemusele tuginedes, kus on kasutusel registrid, on teada, et enamusel perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel ei saavutata maksimaalses talutavas doosis statiinide ja esetimiibiga kolesterooli eesmärkväärtuseid.

Arutleti, kas on võimalik kitsendada patsientide sihtgruppi, kes ravimist kõige rohkem kasu saavad ning seda enim vajavad. Viimati avaldatud publikatsioonid viitavad, et mida suurem on taustarisk, seda parem on ravimite kulutõhusus. Teisisõnu, PH haigel, kellel juba on mingisugune kardiovaskulaarne haigus, on ravi majanduslik efektiivsus parem. Alternatiivne LDL-aferees on efektiivne aga äärmiselt koormav meetod, millega elimineeritakse kehavälisest vereringest adsorberi abil selektiivselt LDL-kolesterool. Patsient ühendatakse veno-venoosselt kehavälise ringe aparaadiga ja puhastatud veri kantakse haigele

¹Benn M et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J. Clin.Endocrinol. Metab, 2012; 97: 3956-3964

kohe tagasi, protseduur kestab mitu tundi ning seda tuleb korrata keskmiselt 2 nädala järel. Eeldab väga head ravikoostööd.

Kokkuvõttes järeltas komisjon, et vajadus on kõige suurem homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia puhul, kuigi praegu ei ole ühtegi sellist patsienti ootel. Heterosügootse vormi puhul on suurim vajadus kõige kõrgema kolesterooliväärtusega patsientidel, kellel hea ravijärgimuse korral ei saavutata maksimaalses annuses statiinide ja esetimiibiga kolesterooli eesmärkväärtuseid. Primaarses preventioonis on absoluutne risk väiksem, ent vajadus sarnane ja ravimi soodsa toime avaldumise aeg pikem. Patsientide arv ei ole teada, aga võib olla väga suur. Efektiivsuse osas on teada, et kolesterool langeb ca poole võrra ka juhul, kui statiine on varasemalt kasutatud. Uuringu andmetel väheneb sekundaarse preventiooni patsientidel, kellel ei olnud perekondlikku hüperkolesteroleemiat liitlülenduse näitaja suhteline risk 15% ja mida suurem on taustarisk, seda suurem on absoluutne efekt. Perekondliku hüperkolesteroleemia patsientidel ei ole efekti kliinilistele tulemusnäitajatele hinnatud, eelduslikult on riski suhteline vähenemine vähemalt sama suur. Uuringud on olnud lühiajalised, seetõttu ei ole teada pikaajaline ohutus ega suremus. Perekondlik hüperkolesteroleemia ei ole harvikaigus (v.a. homosügootne vorm), seetõttu ei tohiks ravimi kulutõhusus sellisel laial näidustusel olla üle 20 000 eur/QALY. Sõltuvalt patsientide arvust võib lisakulu olla väga suur, esmalt oleks vaja registrit, hindamaks ravivajajate tegelikku arvu ja täna tehtava ravi efektiivsust.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada homosügootse vormi näidustusel. Heterosügootse vormi puhul tuleks taotluse menetlemist jätkata, hinnata ravivajajate arvu ning pidada tootjatega läbirääkimisi. Vajalik oleks luua vastav register.

4. DUPILUMAB

Taotlus: Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300 mg” lisamist loetellu patsientidele, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele see on vastunäidustatud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Atoopiline dermatiit (edaspidi AD) on krooniline retsidiiveeruv põletikuline nahahaigus, mida iseloomustab piinavalt sügelev lööve ja tugev nahakuivus, sageli ka teised atopia ilmingud (konjunktiviit, riniit, astma). Taotleja andmetel leevendab dupilumab nahasümpptomeid, pärsib haiguse aktiivsust, vähendab ärevust ja depressiooni ning parandab elukvaliteeti. AD ravi on eluaegne.

Taotleja selgituste kohaselt on Eestis 42 uuringute raames dupilumabiga ravitud patsienti, kes vajavad dupilumabiga ravi jätkamist. Igal aastal lisandub prognoositavalt 10 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Pikaajalises ravis kasutatakse naha baaskreeme ning paikseid põletikuvastaseid ravimeid - kortikosteroidide või kaltsineuriiniinhibiitoreid (nt. takroliimuse salv). Süsteemseid kortikosteroidide manustatakse ainult ägenemistel ja lühiajaliselt (kuni 1 nädal). Ravis kasutatakse ka valgusravi (UVB, UVA1, PUVA). Raske standardravile allumatu AD juhtudel soovitatakse EDF 2018. a ravijuhendi järgi süsteemset immunosupressiivset ravi tsüklosporiiniga (omab raske AD näidustust), tsüklosporiini ebaefektiivsuse või vastunäidustuse korral on *off-label* kasutusel asatiopriin, mükofenoolhape, või metotreksaat. Taotletaval sihtgrupil ühtegi tõendus põhiseid alternatiivset raviviisi dupilumabile ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud 4 topeltpimedas platseebovõrdlusega randomiseeritud uuringus mõõduka kuni raske AD patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus varasemale paiksele ravile: SOLO 1 ja 2 monoteerapiana (st. paikne põletikuvastne ravi ning süsteemsed glükokortikoidid ja immunosuppressandid ei olnud lubatud) ning koos samaaegse paikse kortikosteroidraviga (LIBERTY AD CAFE ja LIBERTY AD CHRONOS). Kolm uuringut olid 16-nädalased ning LIBERTY AD CHRONOS 52-nädalane. LIBERTY AD CAFE uuringus ja LIBERTY AD CHRONOS alagrupianalüüsis (taotlusele vastav populatsioon) oli täiendavaks tingimuseks, et ravivastus tsüklosporiinile on ebapiisav, tsüklosporiin on osutunud talumatuks, oli ametlikult vastunäidustatud või meditsiiniliselt ebasoovitav. LIBERTY AD CAFE uuringus oli patsientide, kelle ekseemi leviku ja raskuse indeksi (*Eczema Area and Severity Index*, EASI) skoor paranes 16. nädalaks läheväärtusega võrreldes vähemalt 75% (EASI-75), osakaal 62,6% dupilumabiga iga 2 nädala järel ravitud patsientidest. vs 29,6% platseebogrupis ($p < 0,0001$). LIBERTY AD CHRONOS *CAFE-like* patsientide alarühmas saavutas 52. nädalaks EASI-75 tulemusnäitaja 52,4% dupilumabiga ravitud patsientidest ning 18,6% platseebot saanud patsientidest, sügeluse numbrilise hindamise skaala (*Numerical Rating Scale*, NRS) protsentuaalne muutus läheväärtusega võrreldes oli 52. nädalal vastavalt 54,8% ja 30,9%.

Väga sagedased kõrvaltoimed olid seerumtõbi/seerumtõve laadsed reaktsioonid ja süstekoha reaktsioonid, rasketest kõrvaltoimetest esines ülitundlikkusreaktsioone.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja esitas haigekassale Rootsi TLV-le (Dental and Pharmaceutical Benefits Agency) esitatud, kuid Eesti oludele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, milles võrreldakse dupilumabi koos paikse raviga võrreldes toetava raviga (paikne ravi, UV-teraapia, päästeravi) eluea perspektiivis. Analüüsi tulemusel võidetakse 1,36 QALY ja ning ravimi täiendkulu tõhususe määr QALY kohta võrreldes toetava raviga on ... eurot.

Kulutõhususe hinnangus teostati konservatiivsem kordusanalüüs, mille tulemusel võidetakse dupilumabiga võrreldes toetava raviga 1,21 QALY ja ICER/QALY väärtuseks leiti 35 929 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu esimesel aastal, 42 koheselt ravi alustava patsiendi korral on ... eurot ja neljandal aastal, 72 patsiendi korral, ... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse, alternatiivide ja efektiivsuse ning ohutuse üle.

Atoopiline dermatiit on ebameeldiv, sügelev nahahaigus, mis vähendab patsientide elukvaliteeti. Vajadus efektiivse ravi järele on olemas, praegu on kompenseeritud lisaks kreemidele ka immunomoduleerivad ravimid, mida rahvusvahelistes ravijuhendites soovitatakse (tsüklosporiin või *off-label* asatiopriin, mükofenoolhape või metotreksaat).

Kirjeldatud kliinilistes uuringutes on esmaseks tulemusnäitajaks patsientide osakaal, kelle ekseemi leviku ja raskuse indeksi skoor paranes 16. nädalal läheväärtusega võrreldes vähemalt 75% (EASI-75). EASI-75 on rahvusvaheliselt aktsepteeritud ravitulemuslikkuse näitaja dermatoloogias, mis on kohustuslik kasutamiseks Euroopa Liidus korraldatud kliinilistes uuringutes. Esmase tulemusnäitaja saavutas uuringute andmetel tähelepanuväärne osa platseeboga ravitud patsientidest, mis kirjeldab komisjoni hinnangul, et haiguse ravis on olulisel kohal psühholoogiline komponent ja platseebol on arvestatav efekt, samuti võis mõju avaldada standardravi standardiseeritud kasutamine. Arvestades, et ravi on suunatud elukvaliteedi paranemisele, esinesid dupilumabi ravirühmas märkimisväärsed kõrvaltoimed. Kokkuvõtvalt on ravim komisjoni hinnangul mõõdukalt efektiivne.

Majandusliku hindamise osas on võrdse kohtlemise printsiibist lähtudes kõige kohasem võrdlus komisjoni hinnangul psoriaas, kus bioloogiline ravi on rahastatud raskete haigusjuhtude korral. Psoriaasi ravi tõhususe hindamiseks määratakse psoriaasi ulatuse ja ägeduse skoori paranemine 75% võrreldes PASI skooriga ravi algul (*Psoriasis Area Severity Index*, PASI-75). Dupilumabi kulutõhusus jääb analüüside kohaselt vahemikku ... kuni 35 929 eurot/QALY, eelarvemõju on väga suur. Arvestades, et atoopilise dermatiidi ravi on eluaegne ja ravimi kliinilise uuring oli aasta pikkune, siis on ravimist saadav kasu modelleeritud elueale eeldusega, et toime kestab ning ravimi kasutamisel ei teki kumulatiivset rasket kõrvaltoimet, mis avaldub pikaajalisel kasutamisel. Võrreldes mitmete teiste bioloogiliste ravimitega, on ravimi efekt tagasihoidlik. Ebakindlust ravimi pikaajalises efektiivsuses ja leitud kulutõhususe näitajas on komisjoni hinnangul palju. Tegemist on sümptomaatilise, elukvaliteedi paranemisele suunatud ravimiga, mille kulutõhusus ei tohiks ületada 20 000 eur/QALY. Vaadeldi teiste riikide värskelt avaldatud hinnanguid. NICE soovib dupilumabi kasutada mõõduka kuni raske AD korral täiskasvanutel juhul, kui varasemalt on proovitud vähemalt üht süsteemset ravi (tsüklosporiin, metotreksaat, asatiopriin, mükofenoolhape) või on need vastunäidustatud või talumatud, lisaks on paika pandud ravi lõpetamise kriteeriumid 16. nädala järel, kui ravi ei ole soovitud tulemusi andnud. Ravimi kulutõhusus leiti olevat vahemikus 27 410 kuni 28 495 naela/QALY. Rootsi hinnang on tingimuslikult positiivne, rahastades ravimit raske atoopilise dermatiidi korral patsientidel, kellel meditsiinilistel põhjustel puuduvad alternatiivsed ravivõimalused. TLV hinnangul on ravimi kulutõhusus ca 37 800 eur/QALY.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et patsientidel, kellel on vähemalt üks süsteemne ravi ära proovitud ning ei saada rahuldavat raviefekti, on vajadus ravimi järele olemas. Arvestades ravimi mõõdukat efektiivsust ja haiguse kroonilist iseloomu, ei tohi ravimi kulutõhusus ületada 20 000 eur/QALY kohta. NICE eeskujul oleks komisjoni hinnangul põhjendatud kaaluda ravi lõpetamise kriteeriumide sätestamist, kui ravi ei toimi. Ravi loetakse toimivaks kui ekseemi leviku ja raskuse indeksi skoor 16. nädalal lähteväärtusega võrreldes paraneb vähemalt 50%. Teisalt võib arutada tootjaga riskijagamise lahendust, mil tootja tagab 16. nädala ravi ning haigekassa võtab üle patsientide ravikulud, kellel ravi toimib.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ei ületa 20 000 eurot või tootja tagab 16. nädalat tasuta ravi ning seejärel hinnatakse raviefekti.

5. ETELKALTSETIID

Taotlus: Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue teenuse „Etelkaltsetiid (Parsabiv) 2,5 mg süstelahus“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu, eesmärgiga kasutada toimeainet etelkaltsetiid kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsravi saavatel patsientidel sekundaarse hüperparatüreoosi raviks.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

Sekundaarse hüperparatüreoosiga kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele, kes saavad hemo- või peritoneaaldialüüsi, on 100% soodusmääraga kättesaadavad toimeained parikaltsitool (D-vitamiini kaltsitriooli analoog) tingimusel, et ravi teiste vitamiin D analoogidega on ebaõnnestunud (seerumi parathormooni taseme eesmärkväärtust ≤ 300 pg/ml ei saavutata) ning tsinakaltseet (kaltsimimeetikum) tingimusel, et ravi vitamiin D analoogidega on ebaõnnestunud (seerumi parathormooni taseme eesmärkväärtust ≤ 300 pg/ml ei saavutata) või vitamiin D analoogid on vastunäidustatud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Sekundaarne hüperparatüreoos on kroonilise neeruhaiguse ja lõppstaadiumi neeruhaiguse üks tüsistustest, mis esineb eelkõige dialüüsi saavatel patsientidel. Kõrvalkilpnäärmetes toodetud liigne parathormoon häirib organismi kaltsiumi ja fosfori ainevahetust, mistõttu ilmnevad patsientidel sümptomid nagu lihasnõrkus, osteoporoos, luu- ja liigesvalu, luumurrud, väsimus, suurenenud unevajadus, kõhuvalu, iiveldus ja oksendamine, kõhukinnisus, isutus, kardiovaskulaarsed tüsistused, mälu halvenemine ja depressioon. Kroonilise neerupuudulikkusega dialüüsiravil olevate patsientide sekundaarsest hüperparatüreoosist tingitud tüsistuste teket seostatakse ka üldise suremuse ja kardiovaskulaarse suremuse suurenemisega.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Tsinakaltseet.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpime uuring võrdles etelkaltsetiidi tsinakaltseediga 683 patsiendil, kellel oli sekundaarne hüperparatüreoos ning said hemodialüüsiravi kroonilise neerupuudulikkuse tõttu. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli ravimite samaväärsuse tõestamine patsientide osakaalu järgi, kes saavutavad parathormooni taseme languse rohkem kui 30% algväärtusest.

Samaväärsus tõestati, tsinakaltseedi grupis saavutas parathormooni taseme languse rohkem kui 30% 57,7% patsientidest ja etelkaltsetiidi grupis 68,2% (samaväärsuse näitaja $p < 0,001$, paremus näitaja $p = 0,004$). Teise tulemusnäitaja, rohkem kui 50% parathormooni taseme languse algväärtusest saavutas 40,2% tsinakaltseedi patsientidest ja 52,4% etelkaltsetiidi patsientidest.

Raviga seotud kõrvaltoimed esinesid etelkaltsetiidi ja tsinakaltseedi ravirühmadest vastavalt: vere kaltsiumisisalduse langus (68,9% vs 59,8%) iiveldus (18,3% vs 22,6%), oksendamine (13,3% vs 13,8%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Teiste riikide andmetel on erinevus kahe ravimi efektiivsuse osas minimaalne (0,032 kuni 0,039 QALY), seetõttu võrdleb haigekassa otsesid kulusid ainult ravimitele. Tulemused on toodud tabelis 1, kust on näha, et taotletav toimeaine etelkaltsetiid on ... kallim haigekassa poolt juba rahastatavast tsinakaltseedist.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja poolt prognoositud patsientide arvust lähtuvalt oleks kulu ravikindlustuse eelarvele esimesel aastal ... eurot ja neljandal aastal ... eurot.

Diskussioon

Komisjoni hinnangul on vajadus ravimi järele väike, alternatiivsed ravimid, sh sama kaltsimimeetilise toimega tsinakaltseet, on patsientidele Eesti Haigekassa soodusravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga kättesaadavad. Taotluse kohaselt on tsinakaltseedi kõige sagedasemad ja peamised ravi katkestamist tinginud kõrvaltoimed iiveldus ja oksendamine, seega on patsientidele oluline alternatiivse ravimi, mis võimaldab ravida mitmeid tüsistusi põhjustavat sekundaarset hüperparatüreoosi, kättesaadavaks tegemine. Kliinilise uuringu andmetel ei ole nimetatud kõrvaltoimete esinemissagedus taotletava ravimiga madalam kui tsinakaltseediga, ravimid on samaväärse efektiivsuse ja ohutuse profiiliga. Etelkaltsetiid on kolm korda kallim soodustusel olevast tsinakaltseedist, ent kolmekordne paremus ravimi efektiivsuses ei ole tõendatud. Erinevus kahe ravimi efektiivsuse osas on minimaalne, 0,04 QALY, ent QALY-d on leitud hormoonitaseme languse kaudu, mis on komisjoni hinnangul väga kaudne ning mitte usaldusväärne tulemus. Lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei ole põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust rahuldada tingimusel, et etelkaltsetiidi ravi maksumus ei ületada juba soodustatud tsinakaltseedi ravi maksumust.

6. TOFATSITINIIB

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts taotleb olemasoleva teenuse „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur“ muutmist nii, et see võimaldaks kasutada toimeainet tofatsitiniib. Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga on näidustatud keskmise kuni raske aktiivse reumatoidartriidi raviks täiskasvanutele, kelle ravivastus metotreksaadile oli ebapiisav või kes ei talu üht või mitut haigust modifitseerivat antireumaatilist ravimit, võib kasutada ka monoterapiana metotreksaadi sobimatuse korral.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Haigekassa rahastab tervishoiuteenuste loetelu kaudu reumatoidartriidi raviks kahte bioloogilise ravi teenust, mis võimaldavad kasutada kõiki vastavat näidust omavaid bioloogilisi preparaate:

221R „1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur.“;

224R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur“.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tofatsitiniib on oma toimelt sihtmärgistatud sünteetiline haigust modifitseeriv ravim, selektiivne Janus-kinaasi (JAK) perekonna inhibiitor, mis omab sarnast raviefekti bioloogiliste ravimitega.

Bioloogilistest ravimitest erineva toimemehhanismiga ravimi tofatsitiniibi lisamine olemasolevasse teenusesse 224R reumatoidartriidi näidustusel võimaldab avardada Eesti patsientide ravivõimalusi ning suurendada nende reumatoidartriidihaigete osakaalu, kellel saavutatakse optimaalne ravivastus.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Teenuse 221R raames on kättesaadavad odavamad bioloogilised preparaadid (enamasti TNF α inhibiitorid) ning teenuse 224R raames kallimad bioloogilised preparaadid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tofatsitiniibiga on läbi viidud 6 randomiseeritud topeltpimedat uuringut, valdavas enamuses neist on võrdlusgrupiks olnud platseebo või sünteetilised haigust modifitseerivad ravimid. Ühes III faasi uuringus randomiseeriti metotreksaati saavad patsiendid tofatsitiniibi 5mg annuse (2 korda päevas), tofatsitiniibi 10mg annuse (2 korda päevas), adalimumabi 40mg annuse (kord kahe nädala jooksul) ja platseebo gruppi. Platseebo patsiendid lülitati mõne aja möödudes samuti tofatsitiniibi gruppidesse. Esmane tulemusnäitaja oli ACR 20 (*American College of Rheumatology*) ravivastuse saavutanute osakaal. ACR skoor kirjeldab mil määral on patsient paranenud Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi juhiste järgi. ACR20 tähendab, et patsient on paranenud 20% ulatuses (vähemalt 20% vähem valutavaid ja vähemalt 20% vähem paistes liigeseid kui enne ravi alustamist)

Kuue kuu möödudes olid ACR 20 ravivastuse saavutanud 51,5% tofatsitiniibi 5mg grupist, 52,6% tofatsitiniibi 10mg grupist, 47,2% adalimumabi grupist ning 28,3% platseebo grupist. Uuring järeldas, et tofatsitiniibi võib pidada efektiivsuselt adalimumabiga samaväärseks. Sarnaselt teistele põletikku vähendavatele ravimitele on ka tofatsitiniibil kõrvaltoimeid, mis tulenevad selle immuunmoduleerivast toimemehhanismist.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tofatsitiniibi hind jääb samasse hinnaklassi bioloogilise ravi teenusega, mille koosseisu lisamist taotletakse (teenus 224R, 2. valiku biol ravimid). Tofatsitiniib pole bioloogiline haigust modifitseeriv ravim, kuid omab viimastega analoogset efekti. Eesti Haigekassa hinnangul saab ravimit võrreldes teenusega 224R kulutõhusaks lugeda, samas on teada, et ravimi avalik hind teistes riikides on soodsam Eestile pakutavast hinnast.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lisakulu ravimi lisamisest olemasolevasse teenusesse puudub.

Diskussioon

Komisjoni arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tofatsitiniib on väikemolekulaarne sünteetiline ühend, mis on alternatiiviks senistele haigust modifitseerivatele bioloogilistele raviviisidele, omades viimastega sarnast raviefekti. Hetkel kehtiva regulatsiooni kohaselt tuleb esmalt kasutada vähemalt kahte 1. valiku bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi. Tofatsitiniib kombinatsioonis metotreksaadiga positioneerub 2. valiku raviks, pärast haigekassa poolt määratletud esimese rea valikuid – infliksimabi ja etanertsepti - ja ravimi lisamine tervishoiuteenuste loetellu laiendaks patsientide ravivalikuid.

Majandusliku hindamise osas on tootja teinud pakkumise, mille kohaselt jääb tofatsitiniibi hind samasse hinnaklassi bioloogilise ravi teenusega 224R ehk teise valiku bioloogilise raviga, mille koosseisu toimeaine lisamist taotletakse ja lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele ei teki, sest ravim asendab teisi bioloogilise ravi teenuse raames kasutatavaid toimeaineid. Tofatsitiniib on tablett, ravimi annuseks reumatoidartriidi näidustusel on 5 mg kaks korda päevas. Komisjon arutles, kas suukaudne ravim võiks olla soodusravimite nimekirjas (samal tingimusel ehk 2. ravireas) ning leiti, et see oleks teostatav juhul, kui leppida tootjaga kokku eelarvemaht, mille ületamisel teeb tootja haigekassale ületavas osas tagasimakse. Patsientide visiite arsti juurde see muudatus oluliselt ei vähendaks, kuna bioloogilise ravi korral tuleb vastuvõtul käia iga 3 kuu järel.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

7. INIMESE FIBRINOGEEN

Taotlus: Eesti Anestesioloogide Selts taotleb uue teenuse „Inimese fibrinogeen (fibryga), mõõtühik 1 gramm“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks inimese fibrinogeeni kasutamist verejooksu raviks või perioperatiivseks profülaktikaks hüpo- või afibrinogeneemiaga veritsuskalduvustega patsientidel.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

Tervishoiuteenuste loetelus teenus 4017 „Krüopretsipitaat (70–150 TÜ/doosis)“ ja teenus 4011 „Vereplasma“.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotluse eesmärk on tagada inimese fibrinogeeni kättesaadavus intensiivravis akuutsete hüübimishäirete raviks alternatiivina (asendusena) praegu kasutatavale krüopretsipitaadile. Taotleja hinnangul omab puhast inimese fibrinogeeni sisaldav ravim mitmeid olulisi eeliseid praegu kasutatava verekomponendi ees:

- standardiseeritud koostis,

- toatemperatuuril stabiilne,
- võimalik kiiresti manustamiskõlblikuks muuta,
- puudub vajadus sobitada veregrupi suhtes,
- ei pea sulatama,
- väike mahukoormus tulenevalt manustatava annuse väikesest vedelikumahust,
- minimaalne risk patogeenide transfusiooniks tulenevalt ravimi tootmisel rakendatavatest inaktivatsioonimeetoditest,
- suhteliselt madalam tromboogeensus.

Lähtuvalt varasemast krüopretsipitaadi teenuse kasutamise statistikast eeldab taotleja, et potentsiaalseid fibrinogeeni kontsentradi kasutajaid oleks 150 aastas ning keskmiselt kasutatakse 3g patsiendi (ravijuhu) kohta.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Krüopretsipitaat.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

FORMA-01 oli rahvusvaheline mitmekeskuseline prospektiivne juhuslikustatud kontrollitud ristvahetusega II faasi farmakokineetika, efektiivsuse ja ohutuse uuring 22 kaasasündinud fibrinogeeni puudulikkusega patsiendiga. Võrdlusravim oli teise tootja fibrinogeeni kontsentraat (Haemocompletan P/RiaSTAP). Põhieesmärk oli määrata Fibryga (taotletav ravim) ühe annuse manustamisjärgne farmakokineetiline profiil, võrreldes võrdlusravimiga. Uuringu andmetel saavutati fibrinogeeni eesmärkväärtus kahe tunni jooksul mõlema preparaadiga, vereplasma keskmine fibrinogeenitase püsis Fibryga korral kauem kõrgem kui võrdluspreparaadi korral. Ohutusprofiil ei erinenud võrdlusravimist.

Kolmanda faasi uuringus said afibrinogeneemiaga patsiendid Fibrygat, võrdlusravim puudus. Kokku kasutati preparaati 11 patsiendil 23 verejooksu episoodi raviks, esmaseks tulemusnäitajaks oli Fibryga efektiivsuse hindamine ägeda verejooksuepisoodi (spontaanne või traumajärgne) vajadusepõhises ravis. Uuring kestab, vaheanalüüsi tulemusel oli ravi edukus uurijate hinnangul 95,7% ja 100% ning 91,3% juhtudel oli vaja ainult ühte infusiooni.

Kliinilistes uuringutes Fibryga'ga on üksikutel juhtudel teatatud järgmistest kõrvaltoimetest: kerge pürektsia, kerged nahareaktsioonid (sügelemine ja punetus) pärast ravimi manustamist. Fibrinogeeni manustamise ohutusprofiil on soodsam kui krüopretsipitaadil, sest inimese fibrinogeen asendab puuduva hüübimisfaktori ilma VIII faktori või von Willebrandi faktori taseme tõusuta. Välistatud on verepreparaatide ülekandega seotud riskid (vajadus sobitada veregrupiga, patogeenide transmissiooni oht jms). Samuti ei saa tekkida transfusiooniga seostatud tsirkuloorset ülekoormust (*transfusion-associated circulatory overload*, TACO) ja transfusiooniga seostatud ägedat kopsukahjustust (*transfusion-related acute lung injury*, TRALI).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravijuhend soovib verejooksu korral kasutada kas fibrinogeeni või krüopretsipitaati, võrdlusuuringuid kahe ravivõimaluse vahel avaldatud veel ei ole. Tulenevalt eelnevast eeldab haigekassa nende efektiivsuste samaväärsust ning võrdleb otseseid kulusid kummalegi ravimeetodile. Tulemused on toodud tabelis 2. Vastavalt taotluse ja ravijuhendi andmetele vastab 3g fibrinogeeni kontsentradi 15 doosi krüopretsipitaati (Krüopretsipitaat^A). Põhja-Eesti Regionaalhaigla Verekeskuse andmetele tuginedes sisaldab fibrinogeeni kontsentradi alternatiiviks olev teenus 4017 „Krüopretsipitaat (70–150 TÜ/doosis)“ 2017 aasta kasutuse põhjal keskmiselt 303mg fibrinogeeni (piirid 155-400 mg/ü), mis tähendab, et 3g fibrinogeeni kontsentradi vastab 10 doosi krüopretsipitaati (Krüopretsipitaat^B).

	Annuse maksumus (EUR)	Soovitatud annus	Manustamiskorra maksumus (EUR)
Fibrinogeen	367,34	3g	1102,02
Krüopretsipitaat^A	76,34	15 doosi	1145,10
Krüopretsipitaat^B	76,34	10 doosi	763,4

Tabel 2. Ravi maksumus alternatiivsete ravimeetoditega

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lähtuvalt sellest, kas võtta aluseks taotleja esitatud fibrinogeeni sisaldus krüopretsipitaadi teenuses või verekeskuse andmed, kaasneb fibrinogeeni kontsentradi teenuse loetellu lisamisega kas sääst (6 462 eurot) või lisakulu (50 793 eurot).

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse ning taotluses toodud eeliste üle. Fibrinogeeni kontsentradiil on mitmeid olulisi eeliseid krüopretsipitaadi ees nagu kõrgem puhtuse aste, standardiseeritud fibrinogeeni koostis, kiirem ettevalmistamise ja manustamise aeg, puudub vajadus veregrupiga sobitamiseks ning teoreetiline risk patogeenide transfusiooniks on veelgi väiksem. Reeglina viibib patsient intensiivravi või kirurgia osakonnas, mistõttu on kiirem ettevalmistamise ja manustamise aeg relevantne kliinilises praktikas. Patsientide prognoos on komisjoni hinnangul usutav.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Ravijuhendi² andmetel vastab 3g fibrinogeeni kontsentradiile 15 doosi krüopretsipitaati. Haigekassa uuris Põhja-Eesti Regionaalhaigla Verekeskuselt, milline on loetelus oleva teenuse „Krüopretsipitaat (70–150 TÜ/doosis)“ fibrinogeeni keskmine sisaldus. 2017 aasta kasutuse põhjal sisaldab fibrinogeeni kontsentradi alternatiiviks oleva teenuse 4017 „Krüopretsipitaat (70–150 TÜ/doosis)“ keskmiselt 303mg fibrinogeeni, mistõttu on kulutõhususe hinnangus välja toodud kaks erinevat lähenemist lisakulu kalkuleerimiseks. Komisjoni hinnangul tuleb lähtuda ravijuhendis soovitatud annustamisskeemist (15 doosi), sest ravi alustamisel ei vaata arstid keskmist kasutust vaid ravimit manustatakse vastavalt juhistele.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

8. PASIREOTIID

Taotlus: Eesti Endokrinoloogia Selts taotleb uue teenuse „Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine pasireotiidi kasutamist Cushingi haiguse korral patsientidel, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik. Ravi pasireotiidiga rakendatakse vaid patsientidel, kellel vaba kortisooli eritus ööpäevases uriinis püsib >150% normi ülapiirist.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

² Rossaint R et al (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Critical Care 20:100.

Eesti Haigekassa tervishoiu teenuste loetelu kaudu kompenseeritakse Cushingi haiguse raviks kasvaja kirurgilist eemaldamist, neerupealiste kirurgilist eemaldamist, hüpofüüsi tuumori kiiritusravi ning erandkorras kompenseerimise mehhanismi alusel kabergoliini.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Cushingi haigus on harvikaigus, mille levimus on harvaesinevate haiguste andmebaasi (Orphanet) andmetel 1-9 juhtu 100 000 kohta. Taotluse kohaselt on opereeritakse TÜ Kliinikumis selle sündroomiga keskmiselt 1-2 patsienti aastas (Prof Toomas Asseri publitseerimata andmed). Kõigi hüperkortisoleemiaga kulgevate haiguste kliiniline pilt on suhteliselt sarnane. Kortisooli liigsest hulgast tekkivad kaalutõus, glükoosi ainevahetuse häirumine (prediabeedist kuni raskekujulise diabeedini), infektsioonid immuunsüsteemi supressioonist, kardiovaskulaarsed haigused (hüpertensioon, tromboemboolilised tüsistused jne), väljendunud osteoporoos, naha atroofia ja valmidus marrastusteks ja hematoomideks, lihaskahjustus ning psühhiaatrilised haigused (tavaliselt depressioon, aga sagedased on ka paranoia ja psühhooosi teke). Tegemist on eluohtliku haigusega: ravimata juhtudel surevad 5 aasta jooksul 50% patsientidest.

Taotleja prognoosi kohaselt lisandub igal aastal 1 patsient, kes vajab kuni 13 ravikuuri aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Taotleja hinnangul puuduvad hetkel tõenduspõhised alternatiivid, aga kogemuslikult on kasutuses bilateraalne adrenaalektoomia ning hüpofüüsi piirkonna kiiritusravi. Kabergoliin on Eestis kättesaadav ja kompenseeritav eritaotlusega, aga ühtegi suuremahulist kliinilist uuringut taotletaval näidustusel ravimiga tehtud ei ole, enamasti on andmed juhupõhistest ülevaadetest, ametlik näidustus kabergoliinilpuudub.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kolmanda faasi kliinilises uuringus said patsiendid (n=150) Cushingi tõve raviks pikatoimelist pasireotiidi iga nelja nädala tagant annuses 10 mg või 30 mg kokku 12 kuud, võrdlusgrupp puudus. Raviks kvalifitseerusid patsiendid, kelle vaba kortisooli keskmine eritus ööpäevases uriinis oli 1,5 kuni 5 korda kõrgem normi ülempiirist, adrenokortikotroopse hormooni plasma kontsentratsioon oli normis või normist kõrgem ning tegemist oli hüpofüüsist lähtuva Cushingi tõvega (püsiva või korduva haigusega või uued patsiendid, kes polnud operatsiooniks sobilikud). Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kes saavutasid seitsmendaks ravikuuks vaba kortisooli keskmise erituse ööpäevases uriinis, mis jäi normi piiresse.

Pasireotiidi 10 mg annuses saanud patsientidest saavutas esmase tulemusnäitaja 41,9% ning annuses 30 mg saanutest 40,8%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid vastavalt 10mg ja 30mg ravigrupis hüperglükeemia (49% ja 47%), kõhulahtisus (35% ja 43%), kolelitaas (20% ja 45%), diabeet (19% ja 24%) ja iiveldus (20% ja 21%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus:

Cushingi haigusega patsientidel, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik, taotletaval toimeainel Eestis rahastatavad alternatiivid puuduvad. Pole teada, kui kaua Cushingi haigusega patsiendid pasireotiidravi saades kauem elavad või kui palju nende elukvaliteet paraneb võrreldes ravi puudumisega. Tulenevalt eelnevast pole võimalik kulutõhusust Eesti oludes hinnata.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lähtuvalt taotleja patsientide arvu prognoosist on lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele esimesel kompenseerimise aastal 16 570 eurot ja neljandal aastal 115 990 eurot.

Diskussioon

Komisjoni arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Cushingi haigus on raske harvikaigus, mille korral tavaliselt õnnestub patsiente kirurgiliselt ravida, aga kui mitte, siis on eesmärk redutseerida perifeerseid efekte. Teostatakse mõlemapoolne neerupealiste eemaldamine ja proovitakse ülejäänud hormoonide taset ravimitega mõjutada. Harvikaiguste korral on üsna tavapärane, et ravimi kohta kliinilisi tõendus põhiseid andmeid napib. III faasi uuringuga on tõendatud, et patsientide osakaal, kes saavutasid seitsmendaks ravikuuks vaba kortisooli keskmise erituse ööpäevases uriinis, mis jäi normi piiridesse, oli 41,9%. Ravimi kõrvaltoimed on haigusega võrreldes talutavad ning ei vaja taotleja hinnangul erilist lisaravi. Taotleja prognoos patsientide arvu osas on komisjoni hinnangul tõepärane, sest kui vähegi õnnestub haigust kirurgiliselt ravida, siis seda tehakse.

Arutleti tekkiva lisakulu üle. Taotletaval näidustusel Eestis rahastatavad alternatiivid puuduvad. Patsiente on üksikuid ja nad on väga raskes seisundis. Pasireotiid on rahastatud akromegaalia näidustusel ja ravimi kasutuskogemus on olemas. 41% patsientidest said uuringu andmetel ravivastuse, ravi kestus on teadmata. Taotleja hinnangul vajab ca 40% patsientidest (kellel on mõistlik/võimalik läbi viia tuumori kiiritusravi) ravi pasireotiidiga keskmiselt 4 aastat ja ca 60% patsientidest jääb see püsiraviks. Eelarvemõju on prognoositav ja arvestades harvikaiguse raskust ning alternatiivide puudumist, komisjoni hinnangul mõistlik ja põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija