

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Skype for Business* vahendusel

14.01.2021 nr 1

Algus kell 13.00, lõpp kell 14.00

Juhatas: Ott Laius (Raviamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Maie Thetloff (AstraZeneca)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Durvalumabi lisamine levinud väikerakk kopsuvähi raviskeemi (Lisa 1. Väljavõte 18.06.2020 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, kulutõhususe hinnang);
2. Memo: Ettepanek remdesiviiri (Veklury) kandmiseks tervishoiuteenuste loetellu.

### 1. DURVALUMAB

#### Jätk 18.06.2020 arutelule.

Müügiloa hoidja (MLH) on esitanud 18.06.2020 haiglaravimite komisjoni otsuse järgselt pakkumise: ... kõigile väikerakk-kopsuvähi patsientidele tootja kulul, millele järgneva ravi (kellel see jätkub) hüvitaks haigekassa.

MLH on esitanud lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, mille fookuses on durvalumabi patsiendid, kelle ravi eest maksaks haigekassa ning kalkulatsioonist välja on jäetud patsiendid, kelle ravi jääks täielikult MLH kanda (patsiendid, ...). MLH on lihtsustatud kalkulatsioonis näidanud, et ... .

Taotleja on seeläbi leidnud durvalumabi kulutõhususeks vaadeldaval sihtgrupil uuringu CASPIAN efektiivsusandmetele tuginedes ... €/QALY.

MLH on kulutõhususe lihtsustatud kalkulatsioonis püüdnud leida lisakasut ainult nende patsientide kohta, kelle eest maksaks haigekassa. Selleks on MLH täiendavalt analüüsinud alusuuringu andmestikku ning tsenseerinud sealt elulemusandmed (progressioonivaba periood - PFS, elulemus - OS) spetsiifiliselt nende durvalumabi patsientide kohta, kes ... .

MLH kasutab lisakasut leidmisel ühelt poolt nende patsientide elulemusandmeid, kes said durvalumabi ning ... (...) ning teiselt poolt kõigi nende patsientide andmeid, kes ei saanud durvalumabi sõltumata nende PFS-ist (terve uuringupopulatsiooni kontroll-õlg.; 269 patsienti 269-st).

#### EHK tähelepanekud:

MLH poolt kasutatud lähenemine ei näita durvalumabist saadavat lisakasu õigesti, kuna lisakasu näitamiseks võrreldavad populatsioonid on leitud erinevatel alustel. Sellise andmete käsitlemise tulemuseks pole ainult durvalumabi kasutamisest tulenev lisakasu, vaid sinna on lisandunud ka patsientide võrreldavatesse rühmadesse selektiivsest allokeerimisest tulenev valikunihe (*selection bias*).

Kui arvutada lisakasu patsientidel, kes saavad durvalumabist suuremat kasu kui kogu uuringu populatsioon ning valida durvalumabi tulemusnäitajate arvestusse need patsiendid, ... , tuleb võrdlusravi tulemusnäitajate arvestusse kaasata samuti patsiendid, ... . Kui asendada vastavad tulemusnäitajad MLH esitatud kalkulatsioonis, kujuneb riskijagamise pakkumise ICER väärtuseks ... €/QALY (kliinilise kasu ulatus 0,34 QALY).

Kui haigekassa korrigeeris enda koostatud (juuni 2020) kalkulatsiooni MLH poolt esitatud pakkumises leitud lisakulu ning täpsustatud elukvaliteedi koefitsientidega, kuid jättis muutmata kliinilise kasu muud tegurid (ei kitsendanud populatsiooni kummaski õlas), siis kujunes riskijagamise pakkumise ICER väärtuseks ... €/QALY (kliinilise kasu ulatus 0,185 QALY).

Lisakulu ravikindlustuse eelarvele oleks MLH kehtiva pakkumise järgi 64 patsiendi puhul aastas kuni ... €. Kui MLH suudaks tagada durvalumabi kulude vähenemise haigekassale ... % võrra (praeguse pakkumisega kaasneva ... % asemel), langeks durvalumabi kulutõhususe näitaja tase alla 40 000€/QALY ning lisakulu 64 patsiendi kohta kuni ... €.

## Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmist arutelu 18.06.2020.

*Durvalumabi puhul on progressioonivaba periood olnud uuringus lühem kui keemiaraviga, samas on näidatud 2 kuud pikemat mediaanelulemust. Komisjon nentis, et tegemist on paikmega, mille puhul ei ole praegu hüvitatud midagi muud peale keemiaravi. Head alternatiivi ei ole, aga kõrvaltoimeid arvestades võib mõnel puhul ka tavaline pallitiivravi olla patsientidele parem. Komisjon oli taotluse rahuldamise osas negatiivne, sest saadav lisakasu on väike, kulutõhusus on väga ebakindel ja ebasoodne ning lisakulu on suur.*

Nüüdseks on müügiloa hoidja teinud riskijagamise pakkumise ning leidnud, et pakkumise puhul on kulutõhususe näitaja ... €/QALY. Et haigekassal ja taotlejal on erinevad arusaamad, kuidas on riskijagamise korral meetoodiliselt korrektne kulutõhusust arvutada, siis on taotleja palunud võimalust komisjonile enda seisukohti tutvustada.

**MLH selgitused (14.01.2021):** *Durvalumabi puhul on elulemuse paranemine selgelt tõestatud. Eelmise komisjoni arutelu ajaks ei olnud vastavaid publikatsioone veel avaldatud, kuid nüüdseks on avaldatud andmed, mis kinnitavad durvalumabiga ka elukvaliteedi paranemist võrreldes standardraviga. Elukvaliteet oli durvalumabiga parem kõikides mõõdetud näitajates ning see oli täheldatav juba ravi alguses, seega aitab ravi kõiki patsiente juba varajases staadiumis. Vajadus durvalumabi järele on taotletud sihtrühmal väga suur, sest sellele patsientide grupile (kaugelearenenud väikerakuline kopsuvähk) pole peaaegu 40 aasta jooksul lisandunud ühtegi ravimit, mis pikendaks patsientide elu ja parandaks nende elukvaliteeti.*

*Haigekassa eelarve seletuskirjas viidatakse, et haigekassa otsib võimalusi riskijagamise kokkulepeteks ravimitootjatega. Koostamisel olevas Vähitõrjeplaani projektis otsitakse samuti erinevaid viise, kuidas uued ravimid kiiremini patsiendini jõuaksid. Tootja on teinud ettepaneku tulemuspõhiseks riskijagamiseks, st haigekassa rahastab ravi vaid siis, kui sellega on saavutatud teatav kokkulepitud tulemus. Uuringus progressioonivaba elulemuse mediaanides erinevate rühmade vahel erinevust ei olnud. Siiski teatud hetkest alates pikendab durvalumab võrreldes standardraviga ka progressioonivaba perioodi.*

*Pakutud riskijagamise korral tasub haigekassa ainult nende patsientide eest, ..., nende patsientide elulemus on parem standardravi rühma patsientide elulemusest. Kulutõhususe arvutuses oleme võtnud arvesse ühelt poolt need kulud ja tulud, mis on tänase standardravi rühmas ning teiselt poolt nende patsientidega seotud kulud ja tulud, kelle eest haigekassa hakkaks tulevikus maksma ehk patsiendid, ... . Selliselt on kulutõhususe näitaja ... €/QALY. Kui arvutada riskijagamise pakkumine keskmiseks allahindluseks, siis tekib arvutustesse nihe sisse. Me oleme nõus, et nihe on sees nii meie enda kui ka haigekassa arvutustes. Kui teha kõik arvutused mediaanide tasemel, siis tuleb ICER/QALY veelgi soodsam, umbes ... eurot. Samas kui võrrelda mõlema rühma puhul ainult neid patsiente, ..., siis jäävad arvestusest välja osad keemiaravi patsiendid, kelle ravi haigekassa praegu rahastab (...).*

#### **14.01.2021 arutelu:**

Komisjoni liikmete hinnangul on väga positiivne, et arutluse all on tulemuspõhine riskijagamine, mis võimaldaks ravi alustada kõikidel patsientidel. Siiski on oluline kokku leppida, kuidas on sellistel puhkudel korrektne ravimi kulutõhusust arvutada, sest ilmselt on edaspidi järjest sagedamini põhjust kaaluda riskide jagamist ravimitootjatega.

Komisjon nentis, et iga konkreetse patsiendi tasandil ei ole võimalik arstil isegi tagantjärgi öelda, kas saavutatud efekt on tingitud ravimist või millestki muust. Seetõttu tehaksegi ravimitega kliinilisi uuringuid, mis võimaldavad kindlaks teha, kas efekt on tingitud ravimist või nt mõne inimese paremast loomulikust vastupanuvõimest haigusele. Vastavalt MLH tehtud pakkumisele ravivad nad patsiente ... enda kulul ning sõeluvad sellega välja tugevamad patsiendid. Neid tugevamaid patsiente tuleks haigekassa esindaja sõnul võrrelda standardravi rühmas samuti loomuliku vastupanuvõime poolest tugevamate patsientidega. Ainult selliselt võrrelduna on võimalik öelda, milline on ravimi tõeline efekt.

Komisjoni liikmed pidasid vajalikuks küsida Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudist ekspertarvamust, milline lähenemine kulutõhususe arvutustes on korrektne ning arutada seejärel taotlust uuesti.

#### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks saabub Tartu Ülikooli ekspertarvamus korrektse kulutõhususe arvutamise osas ning arutab seejärel taotlust uuesti.

## **2. REMDESIVIIR**

**Taotlus:** Eesti haigekassa (edaspidi EHK) on algatanud menetluse ravimi VEKLURY (remdesiviir 100 mg; N1 infusioonilahuse kontsentratsioon) arvamiseks EHK tervishoiuteenuste loetellu hospitaliseeritud COVID-19 patsientide raviks. Remdesiviir on näidustatud koroonaviirushaigus 2019 (COVID-19) raviks täiskasvanutel ning noorukitel (12-aastased ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg), kellel on pneumoonia tõttu vajalik lisahapnik.

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Umbes 5% COVID-19 haigestunutest avalduvad rasked nähud ja tüsistused (kopsupõletik, hingamispuudulikkus, erinevate organsüsteemide, s.h. närvisüsteemi häired), mis võivad lõppeda surmaga. Haigus on ohtlikum vanemaeliste seas ning muude krooniliste haiguste olemasolu korral.

4. jaanuari 2021 seisuga oli Eestis kinnitatud haigusjuhtusid 29 950, kellest surnud on kokku 258 inimest (suremusmäär punkthinnang 0,9%). Haiglaravil oli 4. jaanuari seisuga 423 inimest, kellest intensiivravil 47. Aktiivseid haigusjuhte oli hinnanguliselt 7 298 ning hospitaliseerimismäär 6,2%.

##### **Alternatiivne ravi:**

Hetkeseisuga ei ole teisi spetsiifiliselt COVID-19 näidustusega ravimeid Euroopas registreeritud. Raskemate juhtude korral rakendatakse sageli sümptomaatilist ning organismi funktsioone toetavat ravi.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Topeltpimendatud randomiseeritud uuringusse **ACTT-1** kaasati kerges/mõõdukas (määratleti kui  $SpO_2 > 94\%$  ja hingamiskiirusega  $< 24$  hingetõmmet/min ilma lisahapnikuta) ning raskes seisus ( $SpO_2$  toaõhus  $\leq 94\%$  või hingamiskiirus  $\geq 24$  hingetõmmet/min ning vajasid lisahapnikku või mehaanilist hingamisabi) tõendatud alumiste hingamisteede haaratusega COVID-19 patsiente, kellest 541 sai ravi remdesiviiriga (esimesel päeval 200 mg, igal järgneval päeval 100 mg kuni 9 päeva jooksul) ning 521 sai ravi platseeboga standardravi foonil. Esmane tulemusnäitaja oli aeg paranemiseni, mis oli defineeritud kui aeg haiglast lahkumiseni või hetkeni, mil kadus vajadus lisahapniku ning muu senise meditsiinilise sekkumise järele. Remdesiviiri rühmas kulus paranemiseni (mediaan) 10 päeva (95% UV 9-11 päeva) ning platseeborühmas 15 päeva (95% UIV 13-18 päeva). Raskes seisus haigete puhul oli erinevus suurem (11 vs 18 päeva). Lisaks hinnatud 29-päevane suremus remdesiviiri (11%) ning platseebo rühmas (15%) ei olnud statistiliselt olulise erinevusega. Vaid ligikaudu 33% (180/541) patsientidest said täies mahus ettenähtud 10-päevase ravikuuri remdesiviiriga. Tõsiseid kõrvaltoimeid (hingamispuudulikkus, endotrahheaalse intubatsioonivajaduse teke) registreeriti 24,6% remdesiviiri ja 31,6% platseeborühma patsientidel. Kergeid kõrvaltoimeid (hemoglobiini taseme langus, vähenenud lümfotsüütide hulk, aneemia, pürektsia, hüper- ja hüpopglükeemia) esines mõlemas rühmas sarnasel määral.

Avatud randomiseeritud uuringus **GS-US-540-5774** võrreldi mõõduka raskusastmega COVID-19 patsientidel ( $SpO_2 > 94\%$ , ASAT, ALAT mitte rohkem kui 5 korda üle ülemise referentsnormi ning kreatiniini kliirens mitte alla 50 mL/min) 5-päevase (N=191) ja 10-päevase (N=193) remdesiviiri ravikuuri efektiivsust standardravi saavate patsientidega (N=200). Kliinilise seisundi hindamine toimus 11. päeval. Raviefekti võrrelduna standardraviga nähti mõlemas remdesiviiri rühmas, kuid ainult 5-päevase ravi rühmas oli see ka statistiliselt oluline. Hindamine toimus seitsmeastmelises skaalas, mille aluseks oli peamiselt lisahapniku ja muude funktsioone toetavate tegevuste vajaduse tase (kehaväline gaasivahetus (ECMO seade), mitteinvasiivne kunstlik hingamine, jms). 10-päevane ravikuur esimeses tulemusnäitajas olulist erinevust ei andnud. 5-päevane ravikuur andis peamises tulemusnäitajas küll statistiliselt olulise paranemise (tõenäosuste suhe, 1,65; 95% UI, 1,09-2,48;  $P = 0,02$ ), aga selle kliiniline tähtsus jäi ebaselgeks. 28. päevaks oli surnud 2 patsienti (1%) 5-päevase remdesiviiri ravikuuri rühmas, 3 patsienti (2%) 10-päevase remdesiviiri ravikuuri rühmas ning 4 patsienti (2%) standardravi rühmas. Iiveldust (10% vs 3%), hüpokaleemiat (6% vs 2%) ja peavalu (5% vs 3%) esines enam remdesiviiriga ravitud patsientide seas võrrelduna standardraviga.

Avatud randomiseeritud uuringus **GS-US-540-5773** võrreldi omavahel 5 ja 10 päeva pikkuse remdesiviiri ravikuuri efektiivsust COVID-19 patsientidel, kellel  $SpO_2$  oli 94% või vähem ning kellel oli radioloogiliselt kinnitatud kopsupõletik. Väga raskes seisus patsiente (mehaanilisel ventileerimisel või ECMO-l olevaid) patsiente uuringusse ei kaasatud. 200 kaasatud patsiendile määrati 5-päevane ning 197 patsiendile 10-päevane ravikuur. Esmane tulemusnäitaja oli patsiendi kliinilise staatuse muutus 14. päevaks järgnevate kategooriate vahel: 1) surm; 2) hospitaliseeritud, invasiivse kunstliku ventilatsiooni või ECMO seadmega; 3) hospitaliseeritud, mitteinvasiivsel kunstlikul ventilatsioonil või kõrge pealevooluga lisahapnikul; 4) hospitaliseeritud, madala pealevooluga lisahapnikul; 5) hospitaliseeritud, iseseisval hingamisel, kuid vajab muud toetavat ravi; 6) hospitaliseeritud, kuid ei vaja mingit aktiivset ravi; 7) mitte hospitaliseeritud. Uuring ei näidanud olulist erinevust 5 ja 10 päevase remdesiviiri kuuri efektiivsuse vahel. Patsientidel, kellele ordineeriti 5-päevane kuur kujunes ravikuuri pikkuse mediaaniks 5 päeva. Patsientidel, kellele ordineeriti 10-päevane ravikuur, kujunes ravikuuri pikkuse mediaaniks 9

päeva. Peamiste kõrvaltoimetena täheldati iiveldust (9%), hingamispuudulikkuse süvenemist (8%)alaniini aminotransferaasi tõusu (7%) ning kõhukinnisust (7%).

Kokkuvõtvalt on leidnud kinnitust, et remdesiviiri kasutamine hospitaliseeritud ning lisahapnikku vajavatel haigetel lühendab tervenemiseks kuluvat aega ligikaudu 5 päeva võrra. Remdesiviiri mõju elulemusele pole olnud uuringutes statistiliselt oluline. Uuringud ei ole näidanud, et 10-päevane ravikuur oleks oluliselt efektiivsem kui 5-päevane ravikuur.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

5-päevase ravikuuri maksumus haiglale koos hulгимüügi juurdehindluse ning käibemaksuga on 2 299 €. Ühegi patsiendi ravikuur ei ületa 10 päeva, seega ravimi maksumuse lagi on 4 213 €.

Haigekassa andmetel on Eestis lisahapnikku ja/või kunstlikku ventileerimist vajava COVID patsiendi haiglaravi kogumaksumus suurusjärgus 18 000 € ning haiglas viibimise aeg keskmiselt 24 päeva (tüüpilisel juhul 10 päeva tavaosakonnas, millele intensiivravi vajaduse tekkimise korral lisandub ca 14 päeva). Seega on keskmine haiglas viibimise maksumus ühe päeva kohta umbes 750 €. Kui arvestada, et remdesiviiri kasutamine vähendab haiglas viibimise aega 5 päeva võrra proportsionaalselt kõigi voodipäeva tüüpide lõikes, võib see tuua säästu ligikaudu 3750 €. Seega võib sõltuvalt remdesiviiri kuuri pikkusest (5 või 10 päeva) olla selle kasutamine kulusäästev.

#### **Potentsiaalne lisakulu:**

Ravi vajavate patsientide arvu on raske prognoosida. 100 patsiendi ravi remdesiviiriga maksab 230 000 €, kuid tõenäoliselt toob see kaasa sarnases suurusjärgus säästu ravikindlustusele nende patsientide haiglaravi lühenemise kaudu.

#### **Diskussioon**

Komisjon nentis, et haiglaravi lühenemine on väga oluline argument. Võib eeldada, et seoses vaksineerimisega kaasneb lähiajal remdesiviir-ravi vajaduse langus. Ravimitootja on hinnanud, et nad saavad ravimi aprillist hulгимüüjate kaudu kättesaadavaks teha.

#### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel lisada ravi remdesiviiriga tervishoiuteenuste loetellu.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija