

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams*'i vahendusel

17.02.2021 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 13.40

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
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-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Lamivudiin + dolutegraviir (Lisa 5. GlaxoSmithKline Eesti OÜ taotlus ravimi **Dovato** lisamiseks Eesti Haigekassa hangitavate antiretroviirusravimite loetellu, meditsiinilise tõendus põhise ja kulutõhususe hinnangud);
2. Durvalumab (Lisa 6. Väljavõte 14.01.2021 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, Tartu Ülikooli kommentaarid).

1. LAMIVUDIIN + DOLUTEGRAVIIR

Taotlus: Taotletakse ravimi DOVATO (lamivudiin + dolutegraviir) lisamist Eesti Haigekassa poolt hangitavate antiretroviirusravimite loetellu ja Dovato kättesaadavaks tegemist alljärgnevatele patsientide gruppidele:

- 1) raviga alustavatele patsientidele, kellel on kõrge viiruskoormus (HIV RNA > 100 000 ja < 500 000 koopiat/ml) ning sellest tingitud suurem risk ravi nurjumiseks resistentsuse tekke tõttu;
- 2) viroloogiliselt supresseeritud Triumeqi (dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin) patsientidele, kellel on võimalik ravi vahetada vähem toimeained (abakaviir) sisaldavale samaväärse efektiivsusega soodsamale raviskeemile;
- 3) kõrval- ja koostoimete tõttu raviskeemi vahetust vajavatele viroloogiliselt supresseeritud PI ravimklassi patsientidele (darunaviir+kobitsistaat/ritonaviir), kellel tuleb resistentsusest tingitud ravi nurjumise riski vähendamiseks säilitada uues raviskeemis samaväärne resistentsusbarjäär.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis oli HIV-positiivsete keskmine vanus 2020. aastal 41 eluaastat. Ekspertide hinnangul kasvab tulevikus suure tõenäosusega patsientide vananemisega seotud pikaajalise ravimite kasutamise seotud kõrvaltoimete esinemise sagedus. Arvestades ARV patsientide vananeva populatsiooni eluaegset ravi,

vanusega kaasnevaid haigusi, võimalikke kõrvaltoimeid ja koostoimeid, oleks oluline omada alternatiiviks kahest toimeainest koosnevat kombineeritud preparaati.

Alternatiivne ravi:

Enim kasutatavad toimeained kuuluvad integraasi inhibiitorite (INI), proteaasi inhibiitorite (PI), nukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NRTI) ning mittenukleosiidsete pöördtranskriptaasi inhibiitorite (NNRTI) ravimklassi. Lisaks NRTI-le kuulub raviskeemi alati ravim kas INSTI, PI või NNRTI ravimklassist.

Nukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NRTIs)	Emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiil	TDF + FTC	2600
	Abakaviir/lamivudiin	ABC + 3TC	914
Mittenukleosiidsed pöördtranskriptaasi inhibiitorid (NNRTI-id)	Rilpiviriin	RPV	1132
Proteaasi inhibiitorid (PI-id)	Darunaviir/kobitsistaat/ritonaviir	DRV/c	1506
Integraasi inhibiitorid (INST-id)	Raltegraviir 600mg/400mg	RAL	919
	Dolutegraviir/abakaviir/lamivudiin	DTG + ABC + 3TC	632
	Dolutegraviir	DTG	86

Taotleja on potentsiaalseks patsientide arvuks prognoosinud

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

GEMINI 1 ja GEMINI 2 on identsed 148. nädalased III faasi randomiseeritud topeltpimedad mitmekeskuselised paralleelsete rühmadega uuringud, mis viidi läbi varem retroviirusvastast ravi mittesaanud patsientide seas (ravinaivsed). Uuringutesse kaasati kokku 1433 patsienti, kellel oli ravi alustamisel HIV RNA väärtused vahemikus 1000 – 500 000 koopiat/ml ning puudus ravimresistentsus.

Uuritavad stratifitseeriti HIV RNA (\leq või $>100,000$ koopiat/mL) ja CD4 rakkude (\leq või >200 rakku/mm³) järgi ning randomiseeriti vahekorras 1:1 kaheks ravirühmaks:

- 1) DTG+3TC - dolutegraviir 50 mg ja lamivudiin 300 mg üks kord ööpäevas (716 patsienti);
- 2) DTG+TDF/FTC - dolutegraviir 50 mg ja tenofoviirdisoproksiil/emtritsitabiin 245/200 mg üks kord ööpäevas (717 patsienti).

Uuringute esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli viroloogilise supressiooni (HIV-1 RNA < 50 koopiat/ml) saavutanute osakaal 48. nädalal. Ravi efektiivsust mõõdeti ka 96. nädalal. Teisese efektiivsuse tulemusnäitajana vaadeldi 48. ja 96. nädalal ravi efektiivsuse osakaalu kõrge viiruskoormusega patsientide grupis, kellel ravi alustamisel oli HIV RNA $> 100\ 000$ koopiat/ml.

Tulemused:

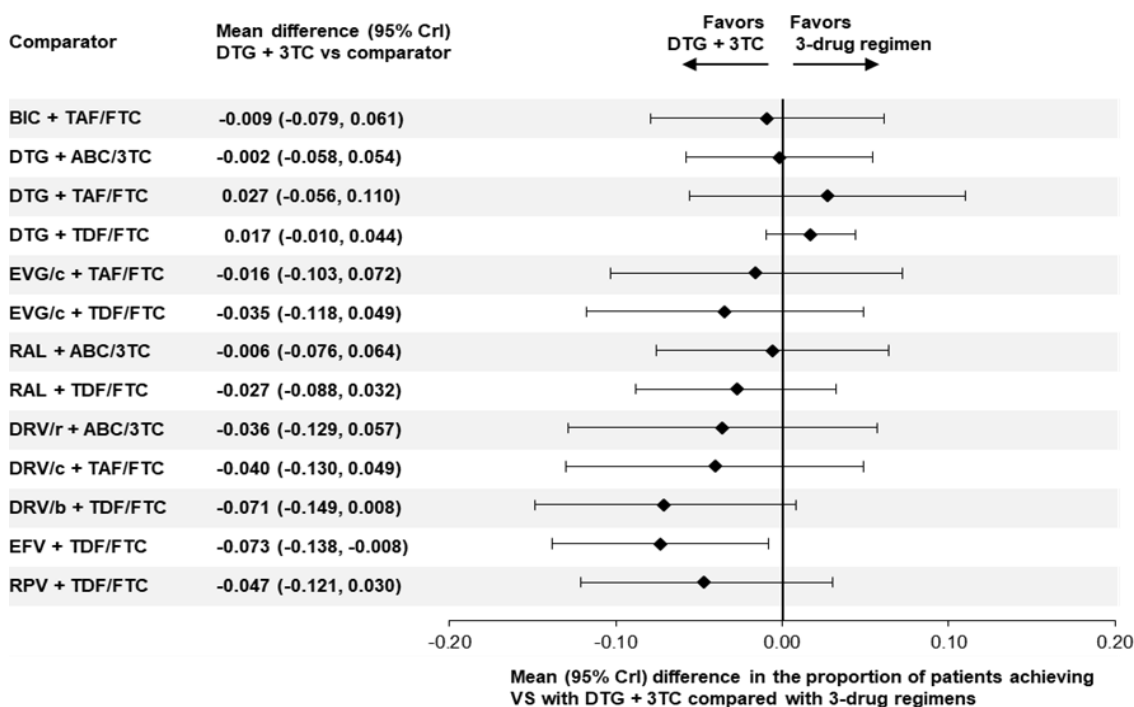
- 48. nädalal olid DTG+3TC rühma tulemused (91%) samaväärsed DTG+TDF/FTC rühma (93%) tulemustega (ravierinevus -1,7%, 95% usaldusvahemik -4,4; 1,1).

- 96. nädala tulemused olid DTG+3TC rühmas (86%) jätkuvalt samaväärsed DTG+TDF/FTC rühma (90%) tulemustega (ravierinevus -3,4%, 95% usaldusvahemik -6,7; 0,0007).
- Kõrge viiruskoormusega patsientide rühmas (ravi alustamisel HIV RNA > 100 000 koopiat/ml) olid 48. ja 96. nädala tulemused samaväärsed DTG+3TC ja DTG+TDF/FTC rühmas: 48. nädalal vastavalt 92% ja 90% ning 96. nädalal vastavalt 84% ja 86%.

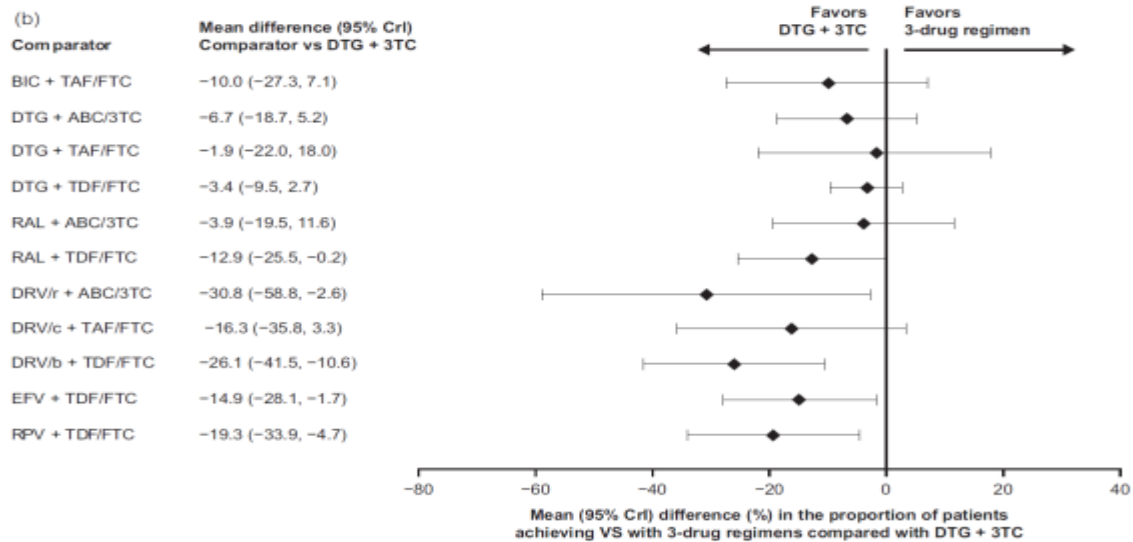
Ohutus: Ravimiga seotud kõrvaltoimeid esines 48. ja 96. nädalaks DTG+3TC rühmas vähem kui DTG+TDF/FTC rühmas: 48. nädalaks vastavalt 18% ja 24% ning 96. nädalaks vastavalt 20% ja 25%. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestanute määr mõlemas grupis oli 2%, seejuures ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 1% uuritavatest.

Lisaks on tehtud võrgustik meta-analüüsi (NMA) abil kaudne võrdlus teiste rahvusvahelistes ravijuhistes heakskiidetud kolmikravi skeemidega ravinaiivsetel patsientidel. Meta-analüüsi võeti kolmanda faasi randomiseeritud topeltpimedad uuringud, kus esmaseks tulemusnäitajaks oli viiruse supressiooni (<50 koopiat/ml) saavutamine 48.-ks nädalaks ja stratifikatsioonifaktoritega \leq või >100 000 koopiat/ml viiruskoormuse baasväärtuse suhtes.

Tulemused:



Kõrge viiruskoormusega (HIV RNA > 100 000 koopiat/ml) patsientide osakaal, kes saavutasid viiruse supressiooni <50 koopiat/ml:



Enamike kolmikravi skeemidega võrreldes täheldati DTG+3TC skeemi puhul oluliselt vähem ravist tingitud kõrvaltoimeid. DTG+3TC skeemiga sarnane kõrvaltoimete profiil oli BIC/TAF/FTC, DTG+TAF/FTC ja RAL+TDF/FTC skeemidel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud aastase täiendkulu kalkulatsiooni, mis võtab arvesse erinevates sihtrühmades tekkivat säästu ja lisakulu.

Patsiendi grupp	Aastane sääst/täiendkulu
Ravivahetus Triumeq → Dovato (80% Triumeq patsientidest)	... €
Ravivahetus Darunaviir → Dovato (5% darunaviir patsientidest)	... €
Ravinäivsed proportsioonid 35% Dovato, 15% Triumeq, 50% Isentress	... €
Täiendkulu aastas kokku	...€

Potentsiaalne lisakulu:

Haigekassa kalkulatsioon:

Raviskeem, mida Dovato hakkaks asendada	Toimeainete lühendid	Patsientide arv 2020. a vastaval skeemil kokku	Lisakulu 2021	Lisakulu 2022	Lisakulu 2024	Kommentaar
darunaviir + ritonaviir + tenofoviir/emtritsitabiin	DRV + r + TDF/FTC	1612	■	■	■	■ lisakulu EHKle
Isentress + emtritsitabiin/tenofoviir	RAL + TDF/FTC	910	■	■	■	■ lisakulu EHKle
Triumeq	DTG/ABC/3TC	400	■	■	■	EHK lisakulu aastal 2021, 2022-2024 a.

Ravinaiivsed pt Isentress + emtritsitabiin/tenofoviir	RAL + TDF/FTC	100				■ lisakulu EHKle
Lisakulu EHK eelarvele kokku:						Lisakulusse on arvestatud HLA B*5701 alleeli testi tasu

Diskussioon

Tegemist on esimese aruteluga, mis puudutab tsentraalselt hangitavaid ARV ravimeid. Haigekassa esindaja selgitas, et hangitavate ravimite loetellu lisamise üle otsustamine peaks edaspidi käima sarnastel alustel haigekassa ravimite loetellu ja tervishoiuteenuste loetellu kuuluvate ravimite üle otsustamisega. Haigekassa on moodustanud eraldi loetelu ARV ravimitest, mida on õigus tsentraalselt hankida. Praegu on ARV ravil umbes 4500 patsienti ning ravimite eelarve on ca 12 000 000 - 15 000 000 eurot. Seni on hankimisel pandud toimeained ühe ravimigrupi sees hinna alusel konkureerima, et tekitada toimeainete/tootjate vahel konkurents, maandada riske ja anda arstidele valikuvõimalus. Integraasi inhibiitoreid on hangitud selliselt, et parima hinna pakkuja saab 70% turust ning paremuselt teine pakkuja 30% turust.

Komisjon arutles, kuidas on lisakulu osas tootja ja haigekassa arvutustes nii suured erinevused. Haigekassa esindaja selgitas, et tootja ei ole osanud arvestada teiste ravimite korrektsete hinnatasemetega. Lisaks erinevad tootja ja haigekassa prognoosid selles osas, kui paljud patsiendid liiguksid erinevate ravimite pealt üle Dovato ravile. Haigekassa lähtus kalkulatsioonides ravi vahetavate patsientide arvu osas eksperdi prognoosist.

Kuna Dovato on efektiivsusest teiste kasutusel olevate kombinatsioonravimitega samaväärne ning ohutuselt võib omada teatud eeliseid, siis toetab komisjon preparaadi lisamist hangitavate ARV ravimite loetellu ning soovib hankes endiselt lähtuda sellest, et integraasi inhibiitorite rühmas saab soodsaima hinna pakkuja ka suurima osa turust. Dovato patsientide sihtrühm peaks kattuma Triumeqi patsientide sihtrühmaga. Ühtlasi rõhutas komisjon, et juba hangitud ravimid ei tohiks minna raisku ning jääda kasutamata.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel lisada Dovato (lamivudiin + dolutegraviir) hangitavate ARV ravimite loetellu ning lähtuda integraasi inhibiitorite hankimisel jätkuvalt pakutud hinnatasemest.

2. DURVALUMAB

Jätk 14.01.2021 arutelule.

Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudi ekspertide hinnangul on durvalumabi kulutõhususe lihtsustatud hindamisel kohane Eesti Haigekassa lähenemine - võrreldakse durvalumab + etoposiidravi ja etoposiidravi rühmi kas tervikuna või võrreldes mõlemas rühmas üksnes nende patsientide alarühmi, kellel haigus ... ravikuu jooksul ei progresseerunud. *Algselt on olnud tegu juhuslikustatud kontrolluuringuga. Juhuslikustamise eesmärk on muuta uuringurühmad omavahel (mistahes tunnuste alusel) võimalikult sarnaseks, et hinnata raviskeemi durvalumabi lisamisest saadavat n-ö puhaskasu. Kui durvalumab + etoposiidravi saanutest valida vaid need patsiendid, kel haigus esimese ... jooksul ei progresseerunud, samas võrdluseks võtta kogu etoposiidravi saanute rühm, siis ei ole need patsientide rühmad kõigi teadaolevate ja ka mitteteadaolevate tunnuste (nt haiguse*

agressiivsus/progresseerumise kiirus, patsiendi vastupanuvõime/immuunsüsteemi omadused) jaotumise poolest enam võimalikult sarnased ning ka saadud tulemus (elulemuskasu) võib olla nihkes.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde 14.01.2021 arutelu.

Komisjoni liikmed tõdesid, et on väga oluline leppida kokku, kuidas on riskijagamise puhul 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.

17.02 arutelu:

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts on edastanud pöördumise, milles paluvad leida võimalus durvalumabi kompenseerimiseks. Seltsi sõnul on tegemist ühe esimese ravikombinatsiooniga, mis on viimase peaaegu 40 aasta jooksul pikendanud levinud väikerakulise kopsuvähiga patsientide elulemust, lükanud edasi haigusega seotud sümptomite halvenemist ning parandanud patsientide elukvaliteedi ja toimetuleku säilimist võrrelduna senise standarddraviga.

Komisjoni hinnangul ei põhjenda asjaolu, et antud diagnoosiga patsientidele ei ole pika aja jooksul täiendavaid ravivõimalusi lisandunud ebasoodsama kulutõhususe aktsepteerimist kui vähiravi puhul tavapäraselt vastuvõetav. Komisjon peab tõenäoliseks, et katmata ravivajadusega sihtrühmi on vähiravis teisigi ning erinevatele sihtrühmadele võimalikult laia ravimivaliku tagamiseks tuleb komisjonil majandusliku põhjendatuse hindamisel jääda oma seniste seisukohtade juurde. Komisjon peab põhjendatuks ravimi hüvitamist, kui haigekassa arvutustest lähtuvalt on ravi maksumus kulutõhusal tasemel.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi durvalumabi hind langeb tasemeni, mille juures haigekassa arvutustest lähtuvalt on ravim aktsepteeritava kulutõhususega (ICER/QALY \leq 40 000 eurot).

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija