

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

14.03.2019 nr 2

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Alar Irs (Raviamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ain Kaare (Tartu Ülikooli Kliinikum, telefon)
Ott Laius (Raviamet)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Emitsizumab (Lisa 2. Roche Eesti OÜ taotlus ravimi **Hemlibra** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Hüübimisfaktorid (Lisa 3. Eesti Hemofiiliaühingu ettepanek hüübimisfaktorite soodusravimite loetellu üleviimiseks, Memo: Hüübimisfaktorite lisamine Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu, hüübimisfaktorite hinnavõrdlus, taotleja pöördumine NovoEight and Immunate samasuse kohta);
3. Kladribiin (Lisa 1. Merck Serono OÜ taotlus ravimi **Mavenclad** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, taotluse lisad 1-4 ja 7, taotluse lisa 5, taotluse lisa 6, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Eesti Haigekassa ettepanekud (Lisa 4. Memo: Ettepanek toimeainet tenofoviiralafenamiid sisaldava ravimi VEMLIDY tablett 25mg N30 lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu 100% soodusmääraga; Memo: Ravimi DICLOPRAM (diklofenak+omeprasool) hinnastamisest ja hüvitamisest; Memo: Vorikonasooli rakendustingimuste laiendamine soodusravimite loetelus; Raviameti arvamus);
5. Kokkuvõtte ravimikomisjoni 2018. a tööst.

1. EMITSIZUMAB

Taotlus: 100% soodusmäär, verejooksuepisoodide profülaktikaks VIII hüübimisfaktori inhibiitoritega A-hemofiilia patsientidele.

Soodusravimite loetelus: Praegu on inhibiitorite esinemise korral kättesaadavad Feiba (faktor VIII inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorid) soodusravimite loetelu kaudu ja Novoseven (VIIa hüübimisfaktor) tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

Inhibiitorite olemasolul on võimalik läbi viia immuuntaluvuse induktsioon (*immune tolerance induction, ITI*), mille abil 2/3 haigetest vabaneb inhibiitoritest. Selleks kasutatakse rekombinantset

faktor VIII kontsentrati, mida manustatakse lähtuvalt inhibiitorite tiitrist, kas ülepäeva või igapäevaselt. Protseduur on aeganõudev (võib kesta kuid) ning vajab tsentraalveenikateetri või –pordi paigaldamist.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Keskmiselt 15-20% A-hemofiilia haigetest võivad tekkida inhibiitorid. Eestis on Maailma Hemofiilia Föderatsiooni andmetel 4 inhibiitoritega A-hemofiilia haiget. Sama kinnitavad ka PERH hematoloogiakeskuse, TÜK hematoloogia-onkoloogia kliiniku ja Tallinna Lastehaigla arstid.

Taotleja on välja toonud olemasoleva ravi puudused:

- ravimite pidev iseendale intravenoosne manustamine on patsiendile väga kurnav ja vahel ka võimatu (muundunud liigesed);
- mõlema ravimi poolväärtusaeg on lühike – ravimeid tuleb kasutada sageli;
- sagedaste manustamiste korral paigaldatakse tsentraalveeni püsikateeter, mis oma olemuselt on infektsiooniallikas ja võib muuta ravisoostumust;
- kuna vastavalt kehakaalule ja haiguse raskusele arvutatavad ravimkogused võivad olla väga suured ja vajavad intravenoosset manustamist, siis enamik haigeid ei ole valmis profülaktilist ravi 2-3 korda nädalas tegema. See on aeganõudev ja tülikas, sellest loobutakse ja ravitakse vaid juba tekkinud verejookse.

Emitsizumabi manustatakse subkutaanse süstena üks kord nädalas. Emitsizumab ei ole efektiivne ägeda verejooksu korral, kuna stabiilse oleku saavutamiseks vajab laadimisannuseid. Läbilöögi verejooksu tekkel tuleb kasutada inhibiitoritest mööda mineva aktiivsusega ravimeid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud 2 kliinilist uuringut:

Haven1 (noorukid ja täiskasvanud) oli III faasi randomiseeritud mitmekeskuseline avatud kliiniline uuring, milles hinnati profülaktilist ravi Hemlibra'ga inhibiitoritega A-hemofiiliaga haigetel. A grupi moodustasid patsiendid, kes olid eelnevalt saanud episoodilist ravi möödamineva aktiivsusega ravimiga ning jätkasid profülaktilist ravi emitsizumabiga. B gruppi kuulusid patsiendid, kes profülaktilist ravi ei saanud ning C gruppi patsiendid, kes olid saanud profülaktilist ravi möödamineva aktiivsusega ravimiga ning jätkasid profülaktikat emitsizumabiga.

Emitsizumabi profülaktika osutus 87% efektiivsemaks ($p < 0,001$). 63%-l haigetest A grupis ei esinenud jälgimisperioodi jooksul (24 nädalat) ühtegi veritsust, samal ajal B grupis ei olnud veritsusi 6%-l. C grupis oli emitsizumabi profülaktika korral veritsusmäär 79% madalam kui eelnev profülaktika möödamineva aktiivsusega ravimiga ($p < 0,001$; kohandatud aastane veritsusmäär 3,3 juhtu [95% UV, 1,3-8,1] vs 15,7 juhtu [95% UV, 11,1-22,3]). Emitsizumabi profülaktikat saanutel vähenes kõikide veritsuste määr 80% (RR 0,20, $p < 0,0001$), spontaansete veritsuste määr 92% (RR 0,08, $p < 0,0001$), liigeseverituste määr 89% (RR 0,11, $p = 0,0050$; ABR 6,7 vs 0,8), sihtliigese veritsusmäär 95% (RR 0,05, $p = 0,0002$), võrreldes profülaktikat mittesaanutega. Peamisteks kõrvaltoimeteks olid süstekoha reaktsioonid (15 juhtu, 8%), peavalu (9%), väsimus (6%), ülemiste hingamisteede infektsioon (9%) ja liigesvalu (6%). Kolmel patsiendil, kes said lisaks emitsizumabi profülaktikale läbilöögi veritsuse tõttu korduvalt aktiveeritud protrombiini kompleksi kontsentrati (> 100 TÛ/kg päevas, pikemalt kui 1 päeva) esines trombootiline mikroangiopaatia, 1 haigel kavernoossiinuse tromboos ning 1 haigel naha nekroos.

Uuringu **Haven2** (lapsed) vaheanalüüs seisuga 8. mai 2017 näitas, et 94,7% (korrigeeritud aastane veritsusmäär 0,2; 95% UV 0,06–0,62) emitsizumabiga profülaktilist ravi saanud lastest ei esinenud ühtegi veritsust. Emitsizumab oli hästi talutav. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid süstekoha reaktsioonid ja hingamisteede viirusinfektsioonid (esinesid 16,7%-l).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis näitas, et Hemlibra profülaktiline ravi inhibiitoritega A-hemofiiliaga patsientidel on võrreldes episoodilise raviga nii odavam kui ka kasulikum: andes juurde 3,548 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning hoides kulusid kokku ca 366 643 € võrreldes täna kasutuses oleva episoodilise raviga.

EHK on teinud inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübivusfaktorite lihtsustatud hinnavõrdluse arvestades maksimaalse ravisoostumusega kasutamisel verejooksuepisoodide profülaktikaks ja võttes arvesse reaalselt kasutusstatistikat:

....

Taotleja müügi mahu prognoos:

2019 – 1 700 000 eurot

2020 – 1 700 000 eurot

Haigekassa statistika andmetel kasutas 2018. a A-hemofiilia näidustusel Feibat 3 patsienti ja teenust 4091 ehk preparaati Novoseven 3 patsienti, kulu kokku oli haigekassale ca 1,6 miljonit eurot.

Tulenevalt ravimi kõrgest maksumusest peaks kaaluma, kas preparaadi rahastamine peaks toimuma soodusravimite või tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

Diskussioon

Dr Kaare täiendavad selgitused telefoni teel: Kui patsiendil esinevad inhibiitorid, siis on üheks ravivõimaluseks immuuntolerantsuse indutseerimine (ITI), seejärel saab patsient jälle VIII faktorit manustama hakata. Teiseks võimaluseks on preparaate Feiba või Novoseven kasutamine. Kindlat mõõdetavat parameetrit, mille alusel tehakse valik kahe preparaadi vahel, ei ole. Lastel puhul kasutatakse alati profülaktilist ravi ning alustatakse rekombinantse preparaadiga. Üldine suundumus on, et kõik patsiendid võiksid profülaktilisel ravil olla.

Arutleti ravimi vajaduse üle ning leiti, et kuna alternatiivsed ravimid on intravenoosselt manustatavad, mis võib põhjustada nii tüsistusi kui ka kehvat ravisoostumust, siis on vajadus subkutaanse alternatiivi järele olemas. Feiba kasutusandmetest lähtuvalt näib, et hinnanguliselt saab üks patsient profülaktilist ravi ja teised episoodilist ravi ehkki kindlaid andmeid selle kohta pole. Sellest tulenevalt on kohalikus kontekstis kliinilistest andmetest olulised nii erineva profülaktilise ravi võrdlus (C-rühm) kui ka profülaktilise ravi võrdlus episoodilise raviga (B-rühm). Mõlemal juhul on emitsiumabi efektiivsus sarnane.

Taotleja hinnangul on emitsiumab efektiivsem ja odavam, kui alternatiivsed raviviisid. Kui võrrelda ühte profülaktikat teise profülaktikaga, siis modelleerimisel ei ole eluiga pikenenud, kuid on paranenud elukvaliteet (verejooksude vähenemisest). Kui võrrelda episoodilist ravi profülaktilise raviga, siis on ka väike elua pikenemine (0,4 eluaastat) modelleeritud andmetel täheldatav. Taotletava profülaktilise ravi kulude võrdlemisel profülaktiliselt manustatava Feibaga kaasneks emitsiumabi hüvitamisega kokkuhoid. Kulud tõusevad, kui patsient, kes võiks piirduda Feiba episoodilise raviga, hakkab saama profülaktilist ravi emitsiumabiga. Dr Kaare hilisematest selgitustest nähtub siiski, et tänapäeval peaksid kõik patsiendid saama Feiba profülaktilist ravi.

Komisjon arutas, kas kõrge hinna tõttu peaks ravim olema rahastatud tervishoiuteenuste loetelu kaudu. Arvestades seda, et ülekasutamise ohtu hüübimisfaktorite puhul ei ole ning üks alternatiivne preparaat on juba soodusravimina rahastatav, peeti sobilikumaks siiski soodusravimite loetelu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel rahuldada taotlus ning lisada emitsizumab soodusravimite loetellu.

2. HÜÜBIMISFAKTORID

1. Eesti Hemofiiliaühing on teinud ettepaneku lisada soodusravimite loetellu täiendavaid hemofiiliaravimeid:
 - rekombinatne VII faktor (NovoSeven)
 - plasmapõhine VII faktor (Factor VII Baxalta)
 - plasmapõhine IX faktor (Octanine)
 - plasmapõhine VIII faktor (Octanate)
 - rekombinantne VIII faktor (Nuwiq)
 - plasmapõhine VIII/Willebrand (Wilate)

Eesti Hemofiiliaühing on oma ettepanekut põhjendanud järgnevalt: kuna apteegivõrk on laiem kui (regionaal-)haiglate võrk, tagaks kodus manustatavate ravimite apteegist kätte saamine kõikide hemofiiliahaigete võrdse kohtlemise. Apteegist saadud ravimite puhul on tagatud vajalik proviisori nõustamine ravimi säilitamise kohta. Väheneb risk saada ebatäielik ravimikomplekt: haiglast saadud ravimitega on esinenud juhtumeid, kus ravimi komplekt ei ole täielik – puuduvad ravimi kodus manustamiseks vajalikud vahendid.

2. On tekkinud küsimus, kas erineva tehnoloogia abil toodetud hüübimisfaktoreid võib soodusravimite loetellu lisada lihtsustatud korras või peaksid need kõik läbima täismahus menetluse.

Küsimuse on tõstatanud haigekassa, kuna hüübimisfaktorite soodusravimite loetellu lisamist on taotletud nii lihtsustatud korras kui ka täismahus menetluse läbi. Ravimiregistris on nii plasmapõhiseid kui rekombinantsel (rk) meetodil toodetud faktoreid, millel toimeaineks on märgitud VIII hüübimisfaktor. Haigekassa juhatus on veebruaris teinud otsuse ühe rk hüübimisfaktori lihtsustatud taotluse rahuldamiseks, millega ei ole olnud rahul alternatiivsete rk faktorite tootja, kes on esitanud täismahus taotluse Ravimitootja hinnangul ei saa erineva tehnoloogia abil toodetud hüübimisfaktoreid sisaldavaid preparaate pidada sama toimeainega ravimiteks.

Küsimused ravimikomisjonile ja erialaspetsialistidele:

- Kas eeldades ravimite paremat kättesaadavust apteekidest (mis parandab ravisoostumust) võib tekkida haigekassale lisakulu (Advate ja Adynovi taotleja on viimases taotluses leidnud, et see kasv võib olla ca 10% aastas)?
- Kuidas hakkab toimuma ravimite kojuvedu apteegist? Hetkel toimub hüübimisfaktorite kojuvedu haiglatest ning ka teatud apteekidest.
- Hüübimisfaktorite soodusravimite loetellu üleviimisel võib meil tekkida kohustus kehtestada toimeainepõhised piirhinnad. Et patsiendil ei tekiks omaosalust, peab ta apteegis valima piirhinda mitte ületava preparaadi. Piirhinnad (ja soodsaimad preparaadid) võivad muutuda kuni neli korda aastas. Kas selles võib näha mingeid ohte? Kas erinevad preparaadid (plasmapõhised ja rekombinantsed üksteisega ja omavahel) on vahetatavad?
- Kas plasmapõhist fVIII sisaldavat ja rekombinantse tehnoloogiaga toodetud fVIII (toimeaine alfaturtokog) sisaldavat preparaati saab käsitleda sama toimeaine ja manustamisviisiga ravimitena Tervise- ja tööministri määruse nr 59 mõistes?

Dr Kaare on varasemalt talle edastatud küsimustele vastanud kirjalikult järgmist:

Hetkel on hüübimisfaktorid kõikidele veritsushaigetele kättesaadavad kas soodusravimite loetelu alusel jaeapteegist või tervishoiuteenuste loetelu kaudu raviasutusest vastavalt patsiendi eelistustele. Kuna praegune jaotussüsteem arvestab patsiendi eelistusi, siis ei näe küll, et jaeapteegi nomenklatuuri suurendamine võiks tekitada haigekassale lisakulu.

Eesti hematoloogid on võtnud seisukoha, et kõik vastdiagnoositud A- hemofiiliaga lapspatsiendid alustavad ravi ja profülaktikat rk preparaadiga, mistõttu plasmapõhised ja rk preparaadid ei ole omavahel vahetatavad. VIII faktorit sisaldavate preparaate toimeainepõhiste piirhindade kehtestamisel tuleb need ravimid jaotada nelja rühma ja igale rühmale kehtestada oma piirhind:

- a. VIII ja von Willebrandi faktorit sisaldavad ravimid: IMMUNATE, WILATE
- b. Plasmapõhised VIII faktori preparaadid: OCATANATE
- c. Rekombinantset VIII faktori preparaadid: ADVATE; NOVOEIGHT ja NUWIQ
- d. Pikendatud toimeajaga VIII faktori preparaadid: ADYNOVI, ELOCTA

Dr. Kaarele jääb arusaamatuks, miks NOVOEIGHT (Alfaturtokog) taotlust käsitletakse IMMUNATEga sama toimeaine ja manustamisviisiga ravimina, aga ADVATE (Alfaoktokog) taotlust kui uue toimeainega ravimina, kuigi mõlema puhul on tegemist rk VIII faktori preparaadiga. Praegu ainus soodusravimite loetelus olev VIII faktorit sisaldav preparaat IMMUNATE aga sisaldab lisaks VIII faktorile ka von Willebrandi faktorit ning juba seepärast ei saa neid käsitleda kui sama toimeainega ravimit. Lisaks on üks plasmapõhine ja teised rekombinantset.

Dr Kaare täiendavad selgitused telefoni teel: Rk vs rk ning teisalt plasmapõhine vs plasmapõhine preparaate vahetusel vastuargumente ei ole, kuid erineval tehnoloogial valmistatud preparaate omavahel vahetada ei tohiks. Veel mõni aeg tagasi oli küsimus selles, et patsiendid tahtsid rk preparaate kasutada, mida meil veel saadaval ei olnud, sest plasmapõhistes preparaates oli hüpoteetiline oht nakatuda mõne seni tundmata viirusega. Nüüd me oleme seisukohal, et lapsed, kes värskelt diagnoosi saavad, alustavad ravi rk preparaadiga ning jäävad selle ravi peale. Eraldi piirhinnad tuleks kehtestada ka pikendatud toimeajaga rk preparaadidel, kuna manustamissageduse erinevuse tõttu ei ole hinnad võrreldavad.

Hematoloogidel ei ole midagi selle vastu, et need preparaadid oleksid apteegist kättesaadavad. Küsimus on selles, kuidas hakkavad suhestuma vastava tervishoiuteenuse hind ja piirhind. Teenuste struktuur ja piirhinnagruppide struktuur on erinevad, tõenäoliselt tuleks need ühtlustada. Erakorralisteks juhtudeks peavad olema ka haiglatest hüübimisfaktorid saadaval. Haiglad on hangetega seotud ja need on sageli mitmeaastased.

Diskussioon

Praegu on teatud hüübimisfaktorid kättesaadavad nii apteegist kui ka haiglast. Tuleb kaaluda korraldust, kus kõik hüübimisfaktorid oleksid kättesaadavad nii tervishoiuteenuste loetelu kui ka soodusravimite loetelu kaudu. Komisjon leidis, et hüübimisfaktorite soodusloetellu üleviimisel ei tohiks olulist lisakulu müügi mahu kasvust tekkida. Teatav ravimitarbimise suurenemine on siiski eeldatav ja ootuspärane.

Komisjon arvas, et kui täna pakutakse teatud juhtudel patsientidele haiglatest ravimi kojuveo teenust, siis jääks see ilmselt kehtima ka edaspidi ning need kokkulepped peaksid jääma müügiloahoidja ja haigla/apteegi vaheliseks. Dr Kaare on oma vastuses kirjeldanud, kuidas moodustada piirhinnagrupid selliselt, et see võimalikult vähe patsientide toimivat ravi muutma sunniks ja komisjon nõustus üldjoontes ettepanekuga.

Haigekassa esindaja kirjeldas, et varem on erinevate tehnoloogiatega valmistatud, kuid ühte ja sama faktorit sisaldavate ravimite taotlusi menetletud täismahus taotlustena. Üks tootja on aga esitanud lihtsustatud taotluse rk VIII faktori (Novoeight) loetellu kandmiseks ning kuna VIII faktor on loetelus olemas ning manustamisviis on loetellu kantuga sama, siis polnud põhjust taotlejalt täismahus taotlust nõuda.

Ravimiameti esindaja sõnul rõhub ravimitootja kaebuses sellele, et üks preparaat ei ole teise geneerik ning sellega tuleb nõustuda. Lihtsustatult saab taotlust menetleda siiski ka juhul, kui üks ravim ei ole teise geneerik. Seda eeldusel, et taotleja ei väida ravimi paremust ning näidustus on ravimitel sama. Täiendavate küsimuste korral on alati võimalik kaasata ravimikomisjon.

Ühtlasi tõdeti, et segaduste vältimiseks tuleks ühtlustada ravimiregistris olevad andmed. Hetkel on registris toimeainena märgitud kord faktori number ning kord täpsem toimeaine nimetus. Ravimiameti esindaja sõnul sõltub nimetus sellest, kas ravimile on eraldi ATC kood tehtud või mitte. Ravimiregistrit püütakse ses osas korrastada.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel teenuste loetelu kaudu kättesaadavad hüübimisfaktorid üle viia ka soodusravimite loetellu ning juba loetellu kantud hüübimisfaktorit sisaldavate ravimite taotlusi edaspidi lihtsustatult menetleda.

3.KLADRIBIIN

Taotlus: 100% soodusmäär, kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud äärmiselt aktiivse retsidiividega kulgeva hulgiskleroosi (sclerosis multiplex, edaspidi SM) raviks täiskasvanutel (kolmandasse raviritta)

Soodusravimite loetelus: interferoon beeta-1b, interferoon beeta-1a, peginterferoon beeta-1a, glatirameertasetaat – I ravireana ning dimetüülfumaraat ja teriflunomiid II ravireana.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Andmed SM-i levimuse määra kohta Eestis on erinevad. Näiteks 2009. aastal avaldatud artiklis hinnatakse SM-i levimuse näitajaks umbes 100 inimest 100 000 elaniku kohta - kokku umbes 1300 inimest (Gross-Paju et al., 2009). MS Atlase 2013. a andmetel on Eestis SM-i levimus aga 82/100 000 elaniku kohta. Eesti Haigekassa 2017. aasta andmete alusel kasutas erinevaid SM-i ravimeid ligi 977 patsienti.

Raviteenuste 346R ja 349R (kolmas ravirida) kasutajad 2017a (Eesti Haigekassa)

	2013	2014	2015	2016	2017
Teenuse kood 346R kasutajad	20	32	54	64	77
Teenuse kood 349R kasutajad			3	7	9
Kokku kasutajaid	20	32	57	71	86
Kasutajate arvu tõus		12	25	14	15

Erialaekspertide hinnangul võib olla Eestis patsiente, kelle jaoks teise rea ravimid on end praktiliselt ammendanud, suurusjärgus 500 ning praegune lepinguline SM kolmanda rea ravi maht võib olla ebapiisav.

Taotleja prognoosib, et igal aastal alustab Mavenclad (kladriiin) tabletraviga 15 patsienti, kellest 14 jätkavad ravi ka teisel aastal.

Kladriiini on unikaalne annustamiskeem, mis võimaldab ravimi manustamist väga vähestel päevadel (2x5 päeva tabletravi 1. aastal ja 2x5 päeva tabletravi 2. aastal annab taotleja andmetel 4 aastat kestva ravitoime).

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on rahastatavad järgmised teenused:

346R: Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, 4-nädalane ravikuur. Antud teenuse all kompenseerib haigekassa toimeaineid fingolimood (Gilenya) ja natalizumab (Tysabri).

349R: Sclerosis multiplex'i ravi alemtuzumabiga (Lemtrada), üks viaal (12 mg).

Ravi alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral (v.a primaarselt progresseeruv vorm):

1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon, glatirameeratsetaat teriflunomiid või dimetüülfumaraat);

2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist. Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga sclerosis multiplex'i primaarselt progresseeruva vormi (RHK 10 kood G35) korral (kood 346R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel 18–55-aastaselt patsiendil, kelle diagnoos on kinnitatud McDonald 2010 kriteeriumide põhjal ja puude skoor (EDSS) jääb vahemikku 3,0–6,5 ning funktsionaalsete süsteemide skoor on vähemalt 2,0. Ravi sclerosis multiplex'i primaarselt progresseeruva vormi korral lõpetatakse patsiendil, kelle EDSS skoor on 7,0 või kõrgem.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kladriiini efektiivsust ja ohutust on uuritud kahes kolmanda faasi uuringus –CLARITY ja CLARITY EXT. Mõlemad olid randomiseeritud, platseebovõrdlusega topeltpime uuringud, mille kestus oli 96 nädalat (192 nädalat kokku).

Uuringusse CLARITY kaasati patsiente, kellel oli diagnoositud ägenemiste ja remissioonidega SM vastavalt McDonaldi kriteeriumitele, kelle MRI uuringul esinesid SM-le iseloomulikud kolded vastavalt Fazekase kriteeriumitele, kellel oli viimase 12 kuu vältel esinenud vähemalt üks haiguse ägenemine ning kelle laiendatud puudestaatus skoor (EDSS) oli alla 5,5. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kelle varasem ravi kahe või enam haigust modifitseeriva ravimiga oli ebaõnnestunud. Seega oli uuringuvalim Eesti kolmanda rea ravile määratavatest patsientidest paremas seisus.

CLARITY uuringus randomiseeriti patsiendid saama kas platseebot (n=437), kladriiini annuses 3,5mg/kg (n=433) või kladriiini annuses 5,25 mg/kg (n=456). Patsientidel, kes lõpetasid CLARITY uuringu, oli võimalus jätkata CLARITY EXT uuringus (n=806), kus nad randomiseeriti uuesti saama väikeses annuses kladriiini või platseebot. CLARITY uuringu esmane tulemusnäitaja, aastane ägenemiste määr 96. Nädalal, oli 5,25 mg/kg kladriiini, 3,5 mg/kg kladriiini ja platseebo patsientidel vastavalt 0,15 (95% UV 0,12; 0,17), 0,14 (95% UV 0,12; 0,17) ja 0,33 (95% UV 0,29; 0,38). Ägenemiste

aastase määra suhteline vähenemine võrreldes platseeboga oli vastavalt 54,5% ja 57,6%. Retsidiivita patsientide osa 96. nädalal mõlemas kladribiini rühmas ja platseeborühmas oli vastavalt 78,9%, 79,7% ja 60,9% ($p < 0,001$ mõlemas ravirühmas). Aeg retsidiivi tekkeni oli kladribiini rühmades 13,3 kuud ja 13,4 kuud ning platseeborühmas 4,6 kuud. Erinevused olid statistiliselt olulised.

CLARITY uuringus esines kõrvalnähte platseeborühmas 73%-l, 3,5 mg/kg kladribiini rühmas 81%-l ja 5,25 mg/kg kladribiini rühmas 84%-l patsientidest. Kladribiini sagedamad kõrvalnähud olid lümfopeenia (võrreldes platseeboga 1,8% vs 26,7%), peavalu (17,2% vs 22,4%), nasofarüingiit (12,9% vs 13,6%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (9,7% vs 12,0%). Raskeid kõrvalnähte esines platseebo rühmas 6%-l, 3,5 mg/kg kladribiinitablettide ravirühmas 8%-l ja 5,25 mg/kg kladribiinitablettide rühmas 9%.

CLARITY EXT uuringus leiti, et 192-nädalast väikese annusega ravi saanud patsientide ning 96-nädalast väikese annusega ravi saanud patsiendirühmade vahel ei olnud olulisi erinevusi ARR-i (retsidiivide aasta keskmine määr) osas ega retsidiivita patsientide osakaalus ($p > 0,05$).

Uuringu CLARITY EXT ajal tekkis 29 patsiendil vähemalt üks ravieegne kõrvalnäht, mis liigitati kasvajate organsüsteemi klassi (hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajak). Põhjuslikku seost nende andmete alusel kinnitada ei ole võimalik.

Taotleja on koostanud ka võrgustik metaanalüüsi, mille eesmärk oli võrrelda kladribiini ja teiste haiguskulgu muutvate ravimite tõhusust ning ohutust ägenemiste ja remissioonidega hulgiskleroosi (RRMS) põdevatel patsientidel.

Olulist ARRI erinevust kladribiini ja dimetüülfumaraadi, fingolimoodi, daklizumab, alemtuzumabi, natalizumabi ega okrelizumabi kasutamisel ei leitud. Numbriliselt oli neli parimat HMRi alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab ja kladribiin. 6-kuulise kinnitatud puude progressioonis olid kõik toimeained efektiivsemad kui platseebo, kuid omavahelist erinevust ei tuvastatud. Numbriliselt olid kõige efektiivsemad beetainterferoon-1b, alemtuzumab, okrelizumab ja natalizumab. Kõrvalnähtude üldises esinemises ei tuvastatud toimeainete vahel olulisi erinevusi ning kladribiin oli võrreldav teiste HMR-dega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus ja mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimisanalüüsi, milles võrdleb kladribiini kasutamisega kaasnevaid kulusid teiste Eestis kättesaadavate III rea SM ravimitega (alemtuzumab, fingolimood, natalizumab). Kuna erinevate ravimite annustamisskeem on erinev (fingolimood ja natalizumab -stabiilse annusega püsiravi, alemtuzumab – manustamissagedus väheneb ajas, kladribiin – ravi kestab kaks aastat), on taotleja valinud ajahorisondiks 4 aastat. Taotleja on arvestanud kõikide ravimite kasutamisega eeldatavalt kaasnevaid kulusid (arsti vastuvõttud, laborianalüüsid, kõrvaltoimed jms) ning leidnud, et hetkel kättesaadavatest 3. rea SM ravimitest on kõige soodsam alemtuzumab (nelja aasta kogukulu 59 024 €). Teisele kohale paigutub fingolimood (nelja aasta kogukulu 66 779 €) ning kõige kallim on natalizumab (nelja aasta kogukulu 71 743 €). Kladribiini nelja aasta kogukuluks on taotleja leidnud 59 684 €, mis paigutaks selle teisele kohale alemtuzumabi järele. Taotleja leiab, et kui võrrelda ravi kogumaksumust (ravimi ostmine ja manustamine ning ravi jälgimine), on kladribiini 4 aasta pikkuse ravikuuri kogumaksumus 659,91 eurot suurem kui alemtuzumabi korral, kuid 7094,94 eurot väiksem kui fingolimoodi ja 12 058,94 eurot väiksem kui natalizumabi korral. Taotleja on kalkuleerinud, et kui 15 uut patsienti alustaks 3. rea ravi kladribiiniga, annaks see kaalutud keskmisena (proportsionaalselt senise ravimikasutusega) ravikindlustusele nelja aasta jooksul säästu 126 286 €.

EHK: Alemtuzumabi müügiloahoidja on teinud 2018. a lõpus haigekassale täiendava konfidentsiaalse hinnapakumise, mis sõltuvalt kasutusmahust tagab haigekassale alemtuzumabi avalikust hinnast täiendava olulise hinnalanguse. Seetõttu ei saa haigekassa antud juhul pidada kaalutud keskmist

ravimikasutust kohaseks võrdlusbaasiks. Mavencladi jaehind peaks langema 14%, siis oleks hinnatase alemtuzumabiga sarnane.

Mavencladi tablettide müügiimaht 2019-2020

	2019	2020	2021
Pakendite arv	191	369	369

Taotleja prognoosib, et igal aastal alustab Mavenclad tabletraviga 15 patsienti, kellest 14 jätkavad ravi ka teisel aastal ning ka järgneval kolmel aastal suureneb 3.ravirea patsientide arv keskmiselt 15 patsiendi võrra.

Diskussioon

Komisjon sai ülevaate taotleja vastulausest EHK ekspertarvamusele. Taotleja ei pea õigustatuks kladribiini hinna võrdlemist ainult alemtuzumabiga, sest suurima kasutusega ravimid kolmandas ravireas on natalizumab ja fingolimood ning vastavalt Balti riikide juhendile tuleb uut ravimpreparaati võrrelda samal näidustusel kõige enam kasutatud ravimitega.

Komisjon arvas, et natalizumabi ja fingolimoodi kasutus on suurim seetõttu, et need lisati esimestena loetellu. Kuna alemtuzumabil on omaette tervishoiuteenuste kood, siis on võimalik haiglate lepingutega selle toimeaine kasutus kokku leppida. SM III rea ravi on 2017. aastal saanud 86 patsienti. Neuroloogide hinnangul oleks aga vajadus III rea ravile ca 500 patsiendil (tuletatud Rootsi ravimikasutuse andmetelt). Seetõttu tõstis haigekassa 2019. aastal SM kolmanda rea ravi mahtusid - tavalise 15-20 patsiendi juurdekasvu asemel lisati sel aastal 80 uue patsiendi ravi rahastus lepingutesse juurde ja kokkuleppeliselt neist 10 on ravil alemtuzumabiga.

Komisjon arvas, et kuigi kladribiini erinevus alemtuzumabist, natalizumabist ja okrelizumabist ei ole statistiliselt oluline, võib esitatud võrgustik metaanalüüsi põhjal öelda, et suure tõenäosusega on viimased kolm veidi efektiivsemad kui kladribiin. Nenditi, et kladribiini ei ole veel kirjeldatud ravijuhendites, kuid seda ei peetud ravimi hüvitamist takistavaks asjaoluks. Clarity uuringusse kaasatud patsiendid olid Eesti kolmanda rea ravile määratavatest patsientidest paremas seisus, mis võib komisjoni hinnangul tähendada nii seda, et tegelik kasu on suurem kui ka väiksem, st hinnang toimele taotletaval rühmal on üsna ebakindel.

Teised riigid, kelle hinnanguid haigekassa jälgib, on kahel juhul võrrelnud kladribiini fingolimoodiga (ilmselt seetõttu, et mõlemal juhul on tegemist suukaudse raviga) ning ühel juhul nõudnud fingolimoodist 15% soodsamat hinda.

Arutleti selle üle, kas ravim peaks olema kättesaadav soodusravimite loetelu või tervishoiuteenuste loetelu kaudu. Kuivõrd neuroloogid hindasid III rea ravi vajavaks 500 patsienti ning taotleja prognoosib kladribiinravi kasutajateks 15 patsienti aastas, siis võib patsientide arvu prognoosi pidada väga alahinnatuks. Praktikas poleks ilmselt nii erinevate prognooside korral võimalik eelarveriski maandada ka mahupiiranguga hinnakokkuleppega, mistõttu peeti sobilikumaks ravimit hüvitada tervishoiuteenuste loetelu kaudu. Ka teine suukaudne preparaat, fingolimood, on kättesaadav teenuste loetelu kaudu.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravi hind ei ületa alemtuzumabi hinda ning teha ravim kättesaadavaks tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

4. EHK ETTEPANEKUD

1. Ravimi DICLOPRAM (diklofenak+omeprasool) hinnastamisest ja hüvitamisest

Tootja on andnud teada soovist tõsta DICLOPRAM modif kapsel 75mg+20mg N30 hind ... eurolt ... eurole e 10%. Võrdlusriikides on müügil samasid toimeaineid sisaldav ravim DIOMPRAZ, mis hinnalt Eestis turustatavast samade tugevuste ja pakendisuurusega ravimist oluliselt kallim. Hinnatõusu järgselt jääks DICLOPRAM ligikaudu 20% kallimaks samaväärse avatud kombinatsiooni maksumusest. Naprokseen+esomeprasool kombinatsioonravist on endiselt oluliselt soodsam. Küsitud hinnatõus tooks 1505 eurot aastas lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele.

Kas jätkata ravimi DICLOPRAM soodustamist?

Diskussioon

Komisjon arutas ravimi kasutuse üle. 2018. aastal kasutas Dicloprami 6457 patsienti, 2017. aastal 2561 patsienti. Kuigi kahe eraldi toimeaine kasutamine on kombinatsioonravimist soodsam, on viimase puhul ravisoostumus parem. Eeldati, et Dicloprami hüvitamise lõpetamisel läheksid patsiendid üle alternatiivsele kombinatsioonravile (naprokseen+esomeprasool), mis on Diclopramist oluliselt kallim. Eelnevat arvestades pidas komisjon väikest hinnatõusu seekord vastuvõetavaks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel pikendada hinnakokkulepet aasta võrra tootja pakutud hinnatasemel ning jätkata Dicloprami hüvitamist.

2. Vorikonasooli rakendustingimuste laiendamine soodusravimite loetelus (lubada ka patsientidele, kellel ei esine kaasasündinud või omandatud immuunpuudulikkust)

Ettepanek: Laiendada soodusravimite loetelus olevate vorikonasooli preparaate rakendustingimusi järgnevalt: 100% soodusmäär diagnoosi B44-B44 (aspergilloos) korral, tingimusel, et invasiivse seeninfektsiooni ravi on alustatud haiglas.

Rakendustingimuste laiendamine on meditsiiniliselt põhjendatud, halduskoormust vähendav ja ravikindlustusele kulusäästev, ühe ravipäeva kohta säästetakse 296,07 eurot.

Kas laiendada vorikonasooli sisaldavate ravimpreparaatide väljakirjutamise tingimusi?

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel laiendada vorikonasooli sisaldavate ravimpreparaatide väljakirjutamise tingimusi vastavalt ettepanekule.

3. Ettepanek toimeainet tenofoviiralafenamiid sisaldava ravimi VEMLIDY tablett 25mg N30 lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu 100% soodusmääraga

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis on B-hepatiidi raviks kättesaadavad esmavaliku ravimitest peginterferoon alfa-2a (Pegasys) ning teise valiku ravimitest entekaviir (Baraclude).

1.04.2016 asus EHK hüvitama esimest suukaudset ravimit B-hepatiidi raviks (entekaviir). Tollane esialgne prognoos piirdus maksimaalselt kümne patsiendiga. Järgnevate aastate jooksul on aga B-hepatiidi suukaudse ravi vajajate arv hoogsalt kasvanud, ületades 2018. aasta lõpuks tõenäoliselt 100 patsiendi künnise (EHK 2018. a ravimistatistika). Arvestades, et ligikaudu 20% entekaviiri saanud patsientidest on tuvastatud ravitava viiruse olemasolu organismis 2-aastase ravi järel, esineb kindel vajadus täiendava alternatiivi järele ligikaudu 52 patsiendil. Arvestades, et ravi on eluaegne, siis patsiendid üldjuhul aasta-aastalt kumuleeruvad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tenofoviiri ja entekaviiri efektiivsust B-hepatiidi ravis on võrreldud arvukates avatud mitmekeskuselistes randomiseeritud kontrollgruppidega uuringutes. On leitud, et mõlemad toimeained on efektiivsed ja ohutud ning hästi talutavad kasutamiseks B-hepatiidi ravis ning võrdselt soovitatavad kasutamiseks ravinaivsetele patsientidele, neist tenofoviir enam HepBAG-negatiivsetele patsientidele. Kliinilistes uuringutes on leitud, et olukorras, kus 12 kuu vältel entekaviiriga ravitud patsiendi organismis oli tuvastatav B-hepatiidi viirus, osutus ümberlülitumine tenofoviirile oluliselt efektiivsemaks olemasoleva ravi jätkamisest (soovitud ravivastus HBV DNA <20 IU/mL saavutati 55% tenofoviiri grupi patsientidest vs 20% kontrollgrupis).

Lähtuvalt eeltoodust toimib efektiivselt ümberlülitumine tenofoviirile optimaalse ravivastuse saavutamiseks kroonilise B-hepatiidiga patsientidel, kellel puudub täielik ravivastus entekaviir-ravi foonil. On leitud, et 2-aastase ravi järel entekaviiriga võib umbes 20%-l patsientidest tuvastada ravitava viiruse olemasolu organismis. Samuti on leitud, et tenofoviiriga ravitudel on 35% madalam risk hepatotsellulaarse kartsinoomi tekkeks, entekaviiriga ravitutega võrreldes.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Eestis on B-hepatiidi raviks kättesaadavad esmavaliku ravimitest peginterferoon alfa-2a (Pegasys) ning teise valiku ravimitest entekaviir (Baraclude).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotletava ravimi hind on oluliselt soodsam II valiku raviks hüvitatava entekaviiri hinnast. Müügiloa hoidja esindaja on valmis pakkuma Euroopa Liidu riikide soodsaimat hinnataset ka Eestile (256,63 eurot hulгимүүgi ostuhinnas km-ta).

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Ravimi hüvitamine ei tekita lisakulu ravimihüvitiste eelarvele. Arvestades entekaviiri (Baraclude) enimkasutatava pakendi (0,5mg N30) maksumust (337,15 eurot hulгимүүgi ostuhinnas km-ta alates 1.01.2019) ning taotletava ravimi müügiloa hoidja poolt kinnitatud hinda (256,63 eurot hulгимүүgi ostuhinnas km-ta), võiks taotletava ravimi soodustamisega kaasneda märkimisväärne (kuni 24%-line) langus B-hepatiidi suukaudse ravi maksumuses.

Diskussioon

Komisjon arutas taotletava ravimi efektiivsuse üle ning nentis, et tenofoviiralafenamiidi kasutamise võimaldamine ühe ravivalikuna hepatiit B ravis on kliiniliselt põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel lisada tenofoviiralafenamiidi sisaldav ravim VEMLIDY soodusravimite loetellu.

