

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

15.10.2020 nr 8

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.30

Juhatas: Ott Laius (Raviamet)  
Võtsid osa: Vivika Adamson (Eesti Arstide Liit, *Skype*)  
Raul-Allan Kiivet (Tartu Ülikool)  
Kärt Veliste (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts, *Skype*)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, *Skype*)  
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Eesti Kardioloogide Seltsi esindaja  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Alirokumab (Lisa 3. Sanofi-aventis Estonia OÜ taotlus ravimi Praluent lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
2. Evolokumab (Lisa 4. Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas taotlus ravimi Repatha lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
3. Emitsizumab (Lisa 5. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus ravimi Hemlibra väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Roche Eesti OÜ hinnapakumine ja täiendav hinnapakumine, taotleja tagasiside EHK arvamusele);
4. Fremanezumab (Lisa 6. Teva Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi Ajovy lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Niraparibi (Lisa 7. GlaxoSmithKline Eesti OÜ taotlus ravimi Zejula lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
6. Semaglutiid (Lisa 8. Novo Nordisk A/S Eesti filiaali taotlus ravimi Rybelsus lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
7. Ribotsikliib ja palbotsikliib (Lisa 9. Ravimikomisjoni 23.04.2020 ja 19.05.2020 koosolekute protokollid, memo: CDK4/6 inhibiitorite II ravireas rahastamisega kaasnev eelarvemõju);
8. Haigekassa ettepanek C-hepatiidi ravimite hüvitamise tingimuste laiendamiseks (Lisa 10. Selgitav memo);
9. Riskijagamise digilahendusega seotud preparaatide väljakirjutamise tingimuste muutmine (Lisa 11. Selgitav memo).

### 1. ALIROKUMAB

**Taotlus:** 75%, hiljutise ägeda koronaarsündroomiga (ÄKS) patsientidele, kes vaatamata ravile maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga ei saavuta LDL-C eesmärkväärtust (<1,4mmol/L).

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

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

Südame-ja veresoonkonna haigused (SVH) põhjustavad Eestis endiselt olulisel määral haigestumist ja suremust. SVH põhjuslik patoloogia on tavaliselt ateroskleroos, mille arengut kiirendavatest faktoritest olulisim roll on hüperkolesteroleemia. Kardiovaskulaarse riski kahandamise põhialuseks on LDL-C sisalduse vähendamine.

Taotleja prognoosib ravi alustajaid 50 patsienti aastas, kellest jätkab 40 patsienti, kolmandal aastal oleks ravil seega 130 patsienti. Prognoos on äärmiselt ebakindel ja patsientide hulk võib olla oluliselt suurem.

#### **Alternatiivne ravi:**

Eestis on hüperkolesteroleemia (E78) või ÄKS (I20, I21-22) näidustusel soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavad statiinid ja esetimiib ning perekondliku hüperkolesteroleemia raviks ravimiteenuse 249R kaudu PCSK9 monokloonsed antikehad (evolokumab ja alirokumab) järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1. patsiendi eelnev ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on need ravimid olnud vastunäidustatud;
2. patsiendi LDL-C tase ületab 200 mg/dL (5,2 mmol/L);
3. patsiendil on dokumenteeritud ateroskleroos;
4. teenust osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas otsuse alusel, mille on teinud vähemalt kaheliikmeline ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad kardioloogid kahest erinevast piirkondlikust haiglast.

Haigekassa soodustusega on statiinid ja esetimiib kättesaadavad enamuse näidustustel 75/90% soodusmääraga, kuid I20 näidustusel 50% soodusmääraga (kui patsiendil puudub muu kõrgemat soodusmäära tagav diagnoos). Samuti kasutavad E78 diagnoosiga patsiendid esetimiibi 50% soodusmääraga.

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

ODYSSEY OUTCOMES oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring (Schwartz *et al*, 2018).

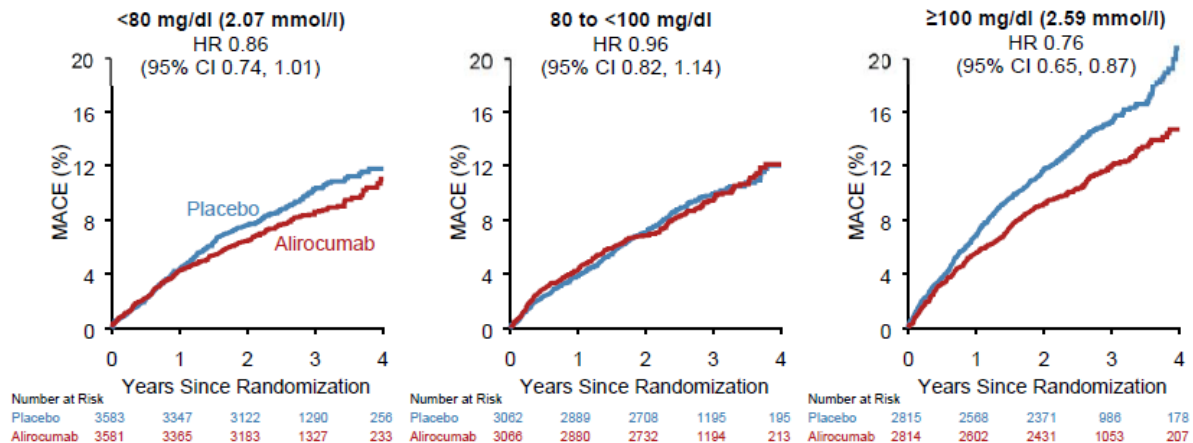
Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid vähemalt 40 aastased, olid hospitaliseeritud ägeda koronaarsündroomiga (müokardi infarkt või ebastabiilne stenokardia) 1 kuni 12 kuud enne randomiseerimist, kelle LDL kolesterooli tase oli vähemalt 1,8 mmol/L, mitte-HDL kolesterooli tase oli vähemalt 2,59 mmol/L ja apolipoproteiin B tase vähemalt 2,06 mmol/L. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas alirokumabi annuses 75mg või platseebot lisatuna statiinravile.

Kokku randomiseeriti 18 924 patsienti.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja südame-veresoonkonna oluline haigusjuht, mis koosnes mittesurmavast müokardi infarktist, surmavast või mittesurmavast isheemilisest insuldist või hospitaliseerimist vajavast ebastabiilsest stenokardiast.

**Tulemused:** Esmane tulemusnäitaja esines 903 patsiendil (9,5%) alirokumabi ja 1052 patsiendil (11,1%) platseebo rühmas, HR 0,85 (95% UV 0,78 – 0,93,  $p < 0,001$ ). Selleks, et ära hoida ühte esmase tulemusnäitaja juhtu, peaks ravima 49 patsienti 4 aasta vältel alirokumabiga.

Eelnevalt defineerimata patsientide alarühmas, kelle LDL kolesterooli algase oli üle 2,59 mmol/L (keskmise 3,6) näidati alirokumabi suuremat efektiivsust (11,5% vs 14,9%, HR 0,76 (95% UV 0,65 – 0,87). Sellistel tingimustel peaks ravima 16 patsienti 4 aasta vältel, et ära hoida ühte esmast tulemusnäitajat.



Südame isheemiatõve tõttu suremuse erinevus ei olnud statistiliselt oluline ning kuna teiseseid tulemusnäitajaid testiti hierarhiliselt, siis pärast esimest statistiliselt mitteolulist tulemust lõpetati analüüs. Seetõttu ei saa tõendatuks pidada ka üldsuremuse erinevust, kuigi numbriliselt on see statistiliselt oluline.

**Ohutus:** Kõrvaltoimete esinemissagedus oli rühmiti sarnane. Ainus erinevus oli süstekoha reaktsioonide arvus.

Ravimiameti kommentaarid:

Taotleja viitab ODYSSEY OUTCOMES uuringu täiendavale suremuse andmeid analüüsivale publikatsioonile (Steg *et al*, 2019). Kus leitakse, et üldsuremus vähenes rohkem patsientide alarühmades, kes said ravi vähemalt 3 aastat, kelle algne LDL-kolesterooli tase oli üle 2,59 mmol/L või kes saavutasid väga madalad LDL-kolesterooli tasemed. Siinjuures tuleb siiski meeles pidada, et tegemist on näitaja täiendava analüüsiga, mis ei olnud algselt statistiliselt oluline. Seega võib seda pidada pigem informatiivseks, kui üldsuremuse vähenemist tõestavaks.

Taotletakse alirokumabi soodustamist lisatuna statiinile ning esetimiibile. Samas oli ODYSSEY OUTCOMES uuringus kaasvalt esetimiibi saanud patsientide osakaal väike (~3%) ning nende tulemusi alagrupina ei analüüsitud, seetõttu ei saa sellele patsientide populatsioonile otseselt tulemusi üle kanda. Samas on ODYSSEY LONG TERM uuringus näidatud, et LDL-kolesterooli langetamises on alirokumab sarnase efektiivusega, sõltumata sellest, kas patsiendid said esetimiib-ravi või mitte.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassale on esitatud Markovi mudel, mis on mõeldud rahvusvaheliseks kasutamiseks, kuid sisaldab mh ka Eesti sisendandmetega analüüsi. Mudeliga on võimalik analüüsida alirokumabi kuluefektiivsust mitmes erinevas kõrge kardiovaskulaarse riskiga kohordis (sh ka taotletav post-ÄKS). Alirokumabi kasutamist eeldatakse täiendava ravimina patsientidel, kellel intensiivse statiini nn baasravi

(atorvastatiini 40mg/80mg või rosuvastatiin 20mg/40mg) ja esetimiibi kombinatsiooniga ei saavutata LDL-C ravieesmärki (<1,4mmol/L). Mudelis võrreldakse alirokumabi+baasravi platseeboga.

Alirokumab 150mg + baasteraapia vs platseebo	Baasteraapia		
	statiin <sup>+</sup> +esetimiib	statiin <sup>+</sup>	esetimiib monoterapia
ICER <sub>QALY</sub> 99-aastase ajahorisondiga. 3,5 diskonteerimismääraga	25 699 eurot 1,54 QALY	25 438 eurot 1,54 QALY	25 581 eurot 1,54 QALY

\* atorvastatiin 40mg või 80mg VÕI rosuvastatiin 20mg või 40mg

Haigekassa tegi kordusanalüüsi erinevate kolesteroolitaseme algtasemetega kasutades seejuures: 75mg toimeainetugevust (sh tiitrimine), lühemat ajahorisonti (10-a), keskmist vanust 71-aastat, meeste osakaalu 61% ja 5% diskonteerimismäärat:

Alirokumab 75mg (sh tiitrimine) + baasteraapia vs platseebo	Baasteraapia		
	statiin <sup>+</sup> +esetimiib	statiin <sup>+</sup>	esetimiib monoterapia
ICER <sub>QALY</sub> min baseline ≥2,59 mmol/L (kohordi keskmine 3,6 mmol/L)	44 267 eurot võidetakse 0,67 QALY	44 027 eurot võidetakse 0,67 QALY	44 158 eurot võidetakse 0,67 QALY
ICER <sub>QALY</sub> min baseline ≥3,36mmol/L (kohordi keskmine 4,30 mmol/L)	39 553 eurot võidetakse 0,72 QALY	39 312 eurot võidetakse 0,72 QALY	39 444 eurot võidetakse 0,72 QALY
ICER <sub>QALY</sub> min baseline ≥4,13 mmol/L (kohordi keskmine 4,8 mmol/L)	36 333 eurot võidetakse 0,76 QALY	36 092 eurot võidetakse 0,76 QALY	36 224 eurot võidetakse 0,76 QALY

\* atorvastatiin (40mg või 80mg) VÕI rosuvastatiin (20mg või 40mg)

### Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 3	I aasta		II aasta		III aasta	
	ravi alustajad	ravi jätkajaid	ravi alustajad	ravi jätkajaid	ravi alustajad	ravi jätkajaid
Patsientide arv (taotleja prognoos)						
Vajaminevate pakendite arv (taotleja prognoos)						
Eelarvemõju (taotleja prognoos) (€)						
Eelarvemõju kokku aastate lõikes 90% soodustusega (taotleja prognoos) (€)		• • •				
<b>HK prognoos 90% soodustusega, (€)</b>		<b>440 247</b>		<b>660 371</b>		<b>880 495,2</b>

Kui lähtuda taotleja patsientide prognoosist, arvestades seejuures konservatiivsemaid eeldusi (esimesel kompenseerimisaastal on ravil rohkem patsiente, sest taotletud on ravimi hüvitamist patsientidele, kellel on ÄKS kuni 12 kuud varem, ravi ÄKS tekkimise järgselt viivitusteta, ravisoostumus 100% nii nagu esitatud majandusmudelis) oleks lisakulu 5. aastaks ... eurot (iga-aastane kasv ca ... eurot), TRH rakendumisel on lisakulu suurem. Nelja nädalase ravi maksumus alternatiivse ravimiga evolokumab maksab ... eurot ja alirokumabiga ... eurot.

*Eksperti kommentaarid, komisjoni arutelu ja arvamus evolokumabi taotlusega ühised (vt allpool).*

## 2. EVOLOKUMAB

**Taotlus:** 75%, sekundaarseks preventsooniks väga kõrge riskiga patsientidel järgmistel tingimustel:

Z95, I21-I22, I25, Z45, I63, I70.2, E10-E11, E13-E14, I65-I66, kombinatsioonis atorvastatiini või rosuvastatiini ja esetimiibiga, kui vaatamata nimetatud ravimite optimaalsete annuste kasutamisele ei saavutata kolesteroolitaseme eesmärkväärtust.

I11-I12, raske südame- või neerukahjustusega hüpertensiooni korral kombinatsioonis atorvastatiini või rosuvastatiini ja esetimiibiga, kui vaatamata nimetatud ravimite optimaalsete annuste kasutamisele ei saavutata kolesteroolitaseme eesmärkväärtust.

E78 koos aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega või teise suure riskiteguriga, kombinatsioonis atorvastatiini või rosuvastatiini ja esetimiibiga, kui vaatamata nimetatud ravimite optimaalsete annuste kasutamisele ei saavutata kolesteroolitaseme eesmärkväärtust.

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

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

Taotleja prognoosib taotletud sihtrühmaks esimese nelja aasta jooksul 166-216 inimest, kellest esimesel aastal jõuaks ravile evolokumabiga 35% (58 pts), teisel 65% (120 pts), kolmandal 75% (151 pts) ja neljandal 80% (173 pts).

#### **Alternatiivne ravi:**

Eestis on hüperkolesteroleemia (E78) või ÄKS (I20, I21-22) näidustusel soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavad statiinid ja esetimiib ning perekondliku hüperkolesteroleemia raviks ravimiteenuse 249R kaudu PCSK9 monokloonsed antikehad (evolokumab ja alirokumab) järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1. patsiendi eelnev ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on need ravimid olnud vastunäidustatud;
2. patsiendi LDL-C tase ületab 200 mg/dL (5,2 mmol/L);
3. patsiendil on dokumenteeritud ateroskleroos;
4. teenust osutatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas otsuse alusel, mille on teinud vähemalt kaheliikmeline ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad kardioloogid kahest erinevast piirkondlikust haiglast.

Haigekassa soodustusega on statiinid ja esetimiib kättesaadavad enamus näidustustel 75/90% soodusmääraga, kuid I20 näidustusel 50% soodusmääraga (kui patsiendil puudub muu kõrgemat soodusmäära tagav diagnoos). Samuti kasutavad E78 diagnoosiga patsiendid esetimiibi 50% soodusmääraga.

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

Randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga III faasi uuringu FOURIER raames hinnati evolokumabi lisamist raviskeemi patsientidel, kellel oli anamneesis südame-veresoonkonna haigus (infarkt, insult) ning LDL-C vähemalt 1,8 mmol/l. Esetimiibi kasutas raviskeemis 5,2% uuringus osalenud patsientidest. Jälgimisaja mediaaniks kujunes 26 kuud.

Selle aja jooksul ilmnis evolokumabiga statistiliselt oluliselt vähem juhtumeid esmase tulemusnäitaja osas (komposiitnäitaja, mille hulka kuulusid kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse angiini tõttu või revaskulariseerimine (9,8% vs 11,3%; HR 0,85 UV: 0,79–0,92)).

Sekundaarsete tulemusnäitajatena esines evolokumabi grupis vähem müokardi infarkti (3,4% vs 4,6%; HR 0,73 UV: 0,65–0,82) ja insulti (1,5% vs 1,9%; HR 0,79 UV: 0,66–0,95).

Samal ajal jäi evolokumabi grupis kardiovaskulaarsete surmade hulk (1,8% vs 1,7%; HR 1,05 UV: 0,88–1,25) ning mistahes põhjusega surmade hulk (3,2% vs 3,1%; HR 1,04 UV: 0,91–1,19) kontrollgrupiga võrrelduna statistiliselt mitteoluliselt erinevaks. Ühtlasi ei vähendanud evolokumab kardiovaskulaarset suremust ega hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu (2,9% vs 3,0%; HR 0,98 UV:0,86–1,13).

Evolokumab on pikaajalise ravi korral hästi talutav ning aktsepteeritava ohutusprofiiliga. Sagedasemad kõrvaltoimed on nasofarüingiit, lihassümptomid ja jäsemevalu.

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

Haigekassale on esitatud Markovi mudel, mis on kohandatud Eesti oludele. Mudelis võrreldakse evolokumabi, lisatuna standardravile (kõrge või keskmise intensiivsusega statiin optimaalses annuses koos esetimiibiga), ainult standardraviga. Mudeli ajahorisont on ... aastat.

Mudelarvutuse patsiendipopulatsioon vastab järgmistele parameetritele:

- täiskasvanud patsiendid, kellel on väljakujunenud (kliiniliselt tõendatud) ateroskleroos
- LDL-kolesterooli sisaldus veres  $\geq 2.6$  mmol/L (100 mg/dL), vaatamata optimaalsele ravile statiini ja esetimiibiga,
- väga kõrge risk.

Baasstsenaariumi tulemused on järgmised:

- a) kliiniliselt väljakujunenud ateroskleroos, korduvad haigusjuhud, haigus veresoonkonna eri osades (polüvaskulaarne) LDL-C  $\geq 2.6$  mmol/L (100 mg/dL)

$\Delta QALY = \dots$ ; ICER ... €/QALY

- b) kliiniliselt väljakujunenud ateroskleroos koos täiendava ohuteguriga (suhkurtõbi, krooniline neerupuudulikkus) LDL-C  $\geq 2.6$  mmol/L (100 mg/dL)

$\Delta QALY = \dots$ ; ICER ... €/QALY

- c) kliiniliselt väljakujunenud ateroskleroos, äsjane südamelihase infarkt, LDL-C  $\geq 2.6$  mmol/L (100 mg/dL)

$\Delta QALY = \dots$ ; ICER ... €/QALY

Peamiste kulutõhususe mõjufaktoritena märgib taotleja evolokumabi maksumuse ja ravijuhtude maksumused. Kui piirata ajahorisont 10 aastaga, oleks tulemused vastavalt järgmised:

a)  $\Delta QALY = \dots$ ; ICER ... €/QALY

b)  $\Delta QALY = \dots$ ; ICER ... €/QALY

c)  $\Delta QALY = \dots$ ; ICER ... €/QALY

Et üheski segmendis ei ületaks evolokumabi kulutõhusus haigekassa kulude perspektiivis 10-aastase ajahorisondiga 20 000 €/QALY taset, peaks evolokumabi 4 nädala ravi maksumus haigekassale jääma alla ... €. Seega peaks ravimi konfidentsiaalne hind olema seni pakutust ... % võrra soodsam.

### Potentsiaalne lisakulu:

Haigekassa kulu evolokumabile oleks esimesel neljal aastal arvestades taotleja prognoosi ja hinnapakumist vastavalt ... €, ... €, ... ning ... €. Neljanädalase ravi maksumus evolokumabiga maksab ... eurot ja alternatiivse ravimiga alirokumab ... eurot.

### **Diskussioon (alirokumab ja evolokumab)**

## **Eksperti kommentaarid:**

*Seni on patsientide ravivõimalused piirdunud statiinide ja esetimiibi kombinatsiooniga. Esetimiibi on hakatud alles hiljuti seoses kombinatsioonpreparaatide tulekuga rohkem kasutama. Maksimaalses annuses langetavad statiinid LDL-kolesterooli 55-57%. Maksimumdoosis statiini kirjutatakse siiski suhteliselt vähe välja. Statiini kombineerimine esetimiibiga annab efektiivsust väga palju juurde. Nüüd on tekkinud uus ravivõimalus PCSK9 inhibiitorite näol. Nende preparaatidega saame tohutult suure lisa riskilanguse. Euroopa juhendites on LDL-kolesterooli eesmärkväärtusena toodud 1,4mmol/L, ning kui on esinenud kahe aasta jooksul korduv atakk, siis on eesmärkväärtus 1,0 mmol/L. Need on ambitsioonikad eesmärgid, mida ainult statiini kasutamisel ei saavutata.*

*Uuringutes on PCSK9 inhibiitorid näidanud suuremat efektiivsust patsientidel, kellel oli algselt kõrgem kolesteroolitase. Vähemalt 50% LDL-kolesteroolitaseme languse saavutasid uuringus 90% patsientidest. Efektiivsuselt ja ohutuselt on alirokumab ja evolokumab samaväärsed. Alirokumabi uuring viidi läbi patsientidel võimalikult ägedas faasis peale müokardiinfarkti. Evolokumabi uuringus oli haigete hulk suurem, kaasatud olid ka teised ateroskleroosi paikmed. Aga tulemused olid suhteliselt sarnased. Elulemuse paranemist ei ole uuringutes suudetud näidata, sest kuigi oli planeeritud 4-5 aastane uuring, siis esmase tulemusnäitaja saavutamisel see katkestati ning uuringu kestuseks kujunes natuke üle kahe aasta. Jätku-uuringud on praegu pooleli. Võib arvata, et pikas plaanis on võit PCSK9 inhibiitoritega palju suurem, kui seni suudetud näidata. Kummagi preparaadi puhul efekt aja jooksul ei vähene. Mille üle diskuteeritakse, on see, kas pikaajalisel kasutamisel võib ravi tekitada neurokognitiivseid häireid. Evolokumabiga uuringus 2,2 aasta jooksul kognitiivse funktsiooni langust siiski ei tuvastatud. Oodata on ka uue toimemehhanismiga ravimeid, mis pärsvivad PCSK9 sünteesi. Praegu on need veel uurimisjärgus ja pole teada, millal turule jõuavad. Kui selgub, et leidub patsiente, kellel alirokumabi või evolokumabi toime väheneb, siis saab tulevikus neil patsientidel ilmselt uusi toimeaineid kasutada.*

*Taotletud ravimite hind on väga kõrge, seetõttu võiksime ravimist alustada kõige raskemate haigetega. Olulisim on ravi PCSK9 inhibiitoritega tagada patsientidele ägeda infarkti järgselt, kuigi näidustus on laiem. Seda juhul, kui statiini ja esetimiibiga ei saavutata LDL-kolesterooli eesmärkväärtust. Kui lähtuda sihtrühmast, kes on aasta jooksul põdenud infarkti, siis on patsientide arv suhteliselt tagasihoidlik, sest kuigi värske infarktiga haigeid on tuhandeid, ei ole paljudel düslipideemiat ning enamuse saavutavad eesmärkväärtuse statiini ja esetimiibiga. Kui lähtuda kõikidest infarkti põdenud patsientidest, kes ei ole LDL-kolesterooli eesmärkväärtust saavutanud, on patsiente ca 50-100. LDL-kolesterooli väärtus, mille juures võiks PCSK9 inhibiitor kindlasti kättesaadav olla on 3,0 mmol/L. Paljud patsiendid saavutavad eesmärkväärtuse siiski ka statiiniga. Maksimaalses annuses statiini peaks patsient kasutama 1-3 kuud, enne kui saame öelda, kas sellest piisab LDL-kolesterooli eesmärkväärtuse saavutamiseks. Ravi lõpetamise kriteeriume minu hinnangul kehtestada ei saa. Kindlasti peaks ravi PCSK9 inhibiitoriga alustama kardioloog ning kehtima mahupiirang. Lätis kehtestati ravimitele kriteerium, et kui PCSK9 inhibiitor ei ole patsiendil LDL-kolesterooli langetanud vähemalt 40%, siis ravi katkestatakse.*

## **Komisjoni arutelu:**

Komisjon arutles alirokumabi ja evolokumabi efektiivsuse ja majandusliku põhjendatuse üle. Et uuringupopulatsioonis üks esmase tulemusnäitaja juhtum ära hoida, oli vaja ravida 49 inimest 4 aastat. Ravimite efektiivsus väljendub peamiselt mittesurmavate müokardiinfarktide ärahoidmises. Kui vaadata surmaga seotud tulemusnäitajaid, siis erinevusi platseebost ei olnud. Pikas perspektiivis ei ole selge kas need ravimid suremust vähendavad. Jätku-uuringute tulemused saavad ilmselt aastate pärast. Komisjoni hinnangul ei ole ravimite mõõdukat efektiivsust arvestades nende hüvitamisega kaasnev lisakulu aktsepteeritav. Ravimite kulutõhusus on modelleeritud, seega ebakindel ning ei ole

pakutud hindade juures vastuvõetaval tasemel. Üle 10 aastast ajahorisonti ei ole komisjoni hinnangul põhjendatud majandusanalüüsis kasutada.

Arutleti potentsiaalse patsientide arvu üle. Evolokumabi puhul on taotletud laiemat sihtrühma kui alirokumabi puhul. Infarktjärgsel kasutamisel prognoosis ekspert 50-100 patsienti. Laiemal näidustusel võib olla 166-500 patsienti ning ilmselt on patsientide arv aastate jooksul kasvav. Haigekassa eelarvele on see suur risk, eriti kui tekib surve hakata sihtrühma edaspidi laiendama. Vastavalt eksperdi tagasisidele on kõige olulisem sihtrühm infarktjärgsed patsiendid, kellele võiks ravi esmajärgus kättesaadavaks teha. Samuti pakkus ekspert ravi alustamise kriteeriumina välja LDL-kolesterooli algväärtust vähemalt 3,0mmol/L ning retsepti väljakirjutamise õiguse kardioloogile.

Kokkuvõttes tõdes komisjon, et ravimite mõju suremusele ning potentsiaalne patsientide arv on väga ebakindlad. Komisjon teeb ettepaneku küsida taotlejatelt, millal on oodata elulemuse ja pikaajalise efektiivsuse andmeid. Haigekassale teeb komisjon ettepaneku koostada täiendav eelarvemõju analüüs, mis võtab arvesse eksperdi poolt pakutud ravi alustamise ja võimalusel ka lõpetamise kriteeriume nii kitsamal (infarkti järgselt) kui ka laiemal (taotletud) sihtrühmal.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline, alirokumab ja evolokumab)**

Komisjon soovib haigekassal küsida taotlejatelt elulemuse ja pikaajalise efektiivsuse andmeid ning teha haigekassal täiendav eelarvemõju analüüs lähtudes eksperdi poolt pakutud kitsamast sihtrühmast ning arutada taotlusi seejärel uuesti.

## **3. EMITSIZUMAB**

**Taotlus:** 100%, verejooksuepisoodide profülaktikaks VIII hüübimisfaktori inhibiitoriteta raske kaasasündinud VIII hüübimisfaktori defitsiidiga patsientidele ehk raske A-hemofiiliaga patsientidele (VIII faktori tase <1% normiväärtusest) järgnevatel rühmadele:

- 1) lapsed ja alla 19-aastased noorukid;
- 2) probleemse veeniteega täiskasvanud (kellel veenisisene ravi on võimalik vaid meditsiinipersonali poolt teostatult).

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

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

Sõltuvalt hüübimisfaktori aktiivsuse tasemest (väljendatakse protsendina normaalväärtusest või kontsentratsioonina TÛ/mL) iseloomustatakse hemofiiliat raskusastme järgi: kerge (>5 kuni <40% ehk kontsentratsioon  $\geq 0,05$  kuni <0,40 TÛ/mL), mõõdukas ( $\geq 1$  kuni  $\leq 5\%$  ehk  $\geq 0,01$  kuni  $\leq 0,05$  TÛ/mL), raske (<1% ehk <0,01 TÛ/mL). Ligikaudu 2/3 haigusjuhtudest on raske kuluga.

Maailma Hemofiilia Föderatsiooni (*World Federation of Hemophilia*) andmetel on Eestis 101 A-hemofiilia haiget. Neist 4 patsiendil on inhibiitoritega ja 97 patsiendil inhibiitoriteta A-hemofiilia. Rasket A-hemofiiliat esineb neist 45%-l ehk 45 haigel. Raske A-hemofiiliaga lapsi on Eestis hinnanguliselt 8. Probleemse veeniteega raske A-hemofiiliaga patsiente võiks Eestis hinnanguliselt olla kuni 5.

#### **Alternatiivne ravi:**

A-hemofiilia raviks on soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavad plasmapõhised ja rekombinantset VIII hüübimisfaktorit sisaldavad preparaadid (Beriate, Advate, Novoeight), pikendatud toimeajaga rekombinantset VIII faktorit sisaldavad preparaadid (Adynovi ja Elocta) ja plasmapõhine von Willebrandi faktorit + VIII hüübimisfaktorit sisaldav preparaat (Immunate).



VIII hüübimisfaktori inhibiitorite esinemise korral on veritsuste profülaktikaks ja raviks kättesaadav faktor VIII inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktor (Feiba) ning veritsuste profülaktikaks kättesaadav taotletav ravim emitsizumab (Hemlibra).

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on kättesaadav teenus 4081 „VIII hüübimisfaktor“.

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

Taotletava preparaadiga on läbi viidud kolmanda faasi avatud, randomiseeritud kliiniline uuring (HAVEN 3), mis võrdles emitsizumabi profülaktika efektiivsust võrreldes VIII faktori episoodilise kasutamisega. Patsiendid olid üle 12 aastased inhibiitoriteta raske kaasasündinud A hemofiiliaga (endogeense faktor VIII aktiivsus <1%), kes said enne uuringut episoodilist või profülaktilist ravi faktor VIII-ga. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:2:1 saama iganädalaselt emitsizumabi (rühm A), üle nädala emitsizumabi (rühm B) või episoodilist ravi (rühm C). Patsiendid, kes olid varsemalt olnud uurija hinnangul adekvaatsel profülaktilisel ravil, määrati eraldi rühma D ning nad said samuti kord nädalas emitsizumabi.

Esmane tulemusnäitaja oli ravi vajanud veritsuste hulk 24 nädala jooksul. Teisesed tulemusnäitajad sisaldasid kõikide veritsuste hulka, spontaansete veritsuste hulka, liigestesse veritsuste hulka ning Haem-A-QoL alaskaala skoori.

**Tulemused:** Emitsizumabi rühmas esines kõiki erinevaid veritsusi oluliselt vähem kui episoodilise ravi rühmas. VIII faktoriga ravi vajanud aastaste veritsuseepisoodide määr oli 1,5 ja 1,3 vastavalt kord nädalas ja kord kahe nädala tagant emitsizumabi rühmas ning 38,2 episoodilise ravi rühmas. 56% ja 60% emitsizumabi patsientidest ei esinenud ühtegi lisaravi vajanud episoodi, võrdlusrühmas ravi mittevajanud patsiente ei olnud.

Rühmas D viidi läbi indiviiditi võrdlused nende varasema profülaktika efektiivsuse ning emitsizumabi efektiivsuse vahel. Selles rühmas olnud 48 patsiendi aastane veritsusemäär, kasutades emitsizumabi oli 1,5 (95% UV 1,0 – 2,3) ning varasema profülaktika veritsuste määr oli olnud 4,8 (95% UV 3,2 – 7,1).

**Ohutus:** Kõrvaltoimeid esines 127 patsiendil 150st emitsizumabi rühmades. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli süstekoha reaktsioon (25% patsientidest).

HAVEN 4 oli 3. faasi avatud kaheetapiline uuring, mis hindas emitsizumabi efektiivsust kord nelja nädala tagant manustamisskeemi puhul (Pipe *et al*, 2019). Üle 12-aastased patsiendid, kes olid eelnevalt saanud ravi VIII hüübimisfaktoriga või möödamineva aktiivsusega ravimiga, hakkasid saama profülaktilist ravi nahaalusi manustatava emitsizumabiga annuses 6 mg/kg igal 4 nädala järel.

Ravitute aastane veritsuste määr oli sellise skeemi korral 2,4 juhtu (95% UV 1,4 – 4,3).

56,1% haigetest ei esinenud 24-nädalase jälgimisperioodi jooksul ühtegi ravitud veritsust, 90% patsientidest esines vähem kui 3 ravitud veritsust. Kohandatud aastane kõikide veritsuste määr oli 4,5 juhtu (95% UV 3,1 – 6,6), ravitud spontaansete veritsuste määr 0,6 juhtu (95% UV 0,3 – 1,5), ravitud liigesveritsuste määr 1,7 juhtu (95% UV 0,8 – 3,7) ja ravitud sihtliigese veritsuste määr 1,0 juhtu (95% UV, 0,3 – 3,3).

Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid süstekoha reaktsioonid (9 juhtu, 22%), nasofarüingiit (27%), liigesvalu (20%), peavalu (12%), valu jäsemetes (10%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (7%).

Raske hemofiiliaga inhibiitoriteta alla 12 aastastel lastel läbiviidud uuring (HOHEMI) oli mitmekeskuseline avatud randomiseerimata uuring. Ühele rühmale manustati emitsizumabi 3mg/kg kahe nädala tagant (6 patsienti) ning teisele rühmale 6mg/kg nelja nädala tagant (7 patsienti).

33,3% 2 nädala tagant ja 71,4% 4 nädala tagant rühma patsientidest ei esinenud jälgimisperioodi jooksul (24 nädalat) ühtegi ravitud veritsust. Kohandatud aastane ravitud veritsuste määr oli 2 nädala tagant rühmas 1,3 juhtu (95% UV 0,6 – 2,9) ja nelja nädala tagant rühmas 0,7 juhtu (95% UV 0,2 – 2,6).

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

Ravimi müügiloo hoidja (MLH) on esitanud kuluminimeerimise analüüsi. Hemlibra kulused on võrreldud VIII hüübimisfaktori pikatoimelise preparaadi Elocta (alfaefmoroktokog) kuludega.

Analüüsis on leitud, et Hemlibra kasutamine Elocta asemel ei tekita haigekassale lisakulu ning võimaldab hoida kokku ... € aastas ühe 40 kg kaaluva patsiendi kohta. MLH on analüüsis kasutanud Elocta avalikke hindu. Vastavalt hinnaleppele rakendub Elocta pakenditele konfidentsiaalne allahindlus.

Haigekassa teostas VIII hüübimisfaktorite hinnavõrdluse arvestades maksimaalse ravisoostumusega verejooksuepisoodide profülaktikaks kasutamisel.

75 kg kaaluva patsiendi aastase profülaktilise ravi maksumus haigekassa poolt hüvitatavate VIII hüübimisfaktorit sisaldavate preparaatidega jääb vahemikku 115 830 - 122 850 eurot ning ravimiga Hemlibra ... eurot.

#### **Potentsiaalne lisakulu:**

Kui lähtuda taotleja prognoositud patsientide arvust, tekiks Hemlibra kasutamisel teiste A-hemofiilia näidustusel hüvitatud preparaatide asemel lisakulu esimesel aastal ... €, teisel aastal ... € ja kolmandal aastal ... €.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Emitsizumab vähendab võrreldes VIII hüübimisfaktori episoodilise raviga veritsusi, VIII hüübimisfaktori profülaktilise kasutamisega otsest võrdlust esitatud ei ole. Raviks on kättesaadavad mitmed alternatiivsed preparaadid. Põhiliseks emitsizumabi eeliseks on mugavus, sest ravimit manustatakse nahaaluse süstena mitte veenisisesse süstena nagu hüübimisfaktoreid. Ravimitootja ei ole taotluses emitsizumabi paremust alternatiividest ka väitnud ning pidanud kohaseks kuluminimeerimise analüüsi. Siiski ei ole tootja osanud arvestada konfidentsiaalse hinnaleppega. Tegelikke hindu arvestades kujuneb emitsizumab oluliselt kallimaks kui profülaktiline ravi VIII hüübimisfaktoriga.

Komisjon arutles taotleja soovi kehtestada ravimile erinev hind sõltuvalt sihtrühmast ehk inhibiitoriteta ja inhibiitoritega patsientidel. Seda ei pidanud komisjon võimalikuks ega ka soovituks. Komisjoni hinnangul on vaja saavutada kuluneutraalne hinnatase võrreldes VIII hüübimisfaktori preparaatidega antud näidustuse raames ning sama hinnatase peaks kehtima ka inhibiitorite olemasolul.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et lisakulu haigekassa eelarvele ei teki.

## **4. FREMANEZUMAB**

**Taotlus:** 100%, kroonilise migreeni (G43) profülaktiliseks raviks täiskasvanutele, kellel on ebaõnnestunud ravi vähemalt kahe ravimklassiga. Taotlus on siiski keskendunud patsientide sihtrühmale, kellel on ebaõnnestunud ravi vähemalt kolme ravimklassiga.

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

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

Igal aastal progresseerub 2,5%-l patsientidest episoodiline migreen (esineb alla 15 peavalupäeva kuus) krooniliseks migreeniks (esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus, millest 8-l päeval vastab peavalu migreeni kriteeriumidele ja seda 3 kuu vältel).

Kolme ebaõnnestunud profülaktilise raviga patsientide arvuks on taotleja prognoosinud 600 isikut. Arvestades ka ravimi kasutamise õpetamise vajadust ja turu jagunemist, on fremanezumabi kasutajate arvuks esimesel kolmel aastal prognoositud 100, 220 ja 375 patsienti.

Haigekassa hinnangul võivad ravi fremanezumabiga saada kõik prognoositud 600 patsienti ning eelduslikult lisanduvad patsiendid ravile võrdsetes osades kolme aasta jooksul.

#### Alternatiivne ravi:

Haigekassa hüvitab soodusravimite loetelu kaudu kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks 75% soodusmääraga amitriptüliini, propranolooli, topiramaati, duloksetiini, nortriptüliini ja venlafaksiini sisaldavaid ravimeid.

Migreenihoo või kaasnevate sümptomite leevendamiseks kasutatavaid ravimeid, hüvitatakse soodusmääraga 50%.

Alates 2020. aastast on haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatud A-tüüpi botulismitoksiini manustamine kroonilise migreeni raviks patsientidele, kel on ebaõnnestunud vähemalt kolm eelnevat profülaktilist ravi.

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

FOCUS oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga, III faasi fremanezumabi efektiivsuse ja ohutuse uuring, mis kaasas patsiente, kellel oli ebaõnnestunud kuni 4 varasemat ravi (Ferrari *et al*, 2019). Patsientidel võis olla nii episoodiline kui krooniline migreen. Kõikidel patsientidel pidi olema viimase 10 aasta jooksul dokumenteeritud 2 – 4 ravimiklassiga ravi ebaõnnestumine. Skriinimise ajal ei tohtinud patsiendid teisi migreeniravimeid kasutada, samuti olid keelatud botuliinitoksiini kosmeetilised ravikuurid näo ja kaela piirkonda.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas kord kvartalis fremanezumabi, kord kuus fremanezumabi või platseebot. Esmane tulemusnäitaja oli keskmine muutus kuu migreenipäevade arvus 12 nädala jooksul pärast esimest annust. Kokku kaasati uuringusse 838 patsienti, neist 509-l oli krooniline migreen.

**Tulemused:** Keskmiselt vähenes kroonilise migreeniga patsientidel võrreldes algtasemega migreenipäevade arv kuus 3,8 võrra (95% UV -4,8 kuni -2,8,  $p < 0,0001$ ) võrreldes platseeboga kord kuus fremanezumabi rühmas ja 3,2 (95% UV -4,2 kuni -2,2,  $p < 0,0001$ ) võrra kord kvartalis fremanezumabi rühmas.

50% või suurema vähenemise kuu keskmises migreenipäevade arvus saavutas 34% nii fremanezumabi kord kuus kui kord kvartalis rühma patsientidest ning 9% platseebo rühma patsientidest (OR 5,8 (95% UV 3,6 – 9,5,  $p < 0,0001$  võrreldes kord kuus rühmaga).

**Ohutus:** Kõrvalnähtude esinemine oli ravirühmade vahel sarnane. Tõsiseid kõrvalnähte teatati 1% (4/277) platseebo rühmas, <1% (2/276) fremanezumab kvartaalselt rühmas ja 1% (4/285) fremanezumab igakuiselt rühmas. Kõige sagedasemateks kõrvalnähtudeks kõigis ravirühmades olid erütem süstekohas, süstekoha kõvastumine ja nasofarüingiiit.

Taotleja on esitanud ka Silberstein *et al* 2017 uuringu, mis oli III faasi uuring kroonilise migreeni patsientidel, milles võrreldi fremanezumabi efektiivsust ja ohutust platseeboga. Kuna uuringusse oli

lubatud kaasata kuni 30% patsiente, kes olid juba migreeni profülaktilisel ravil, siis on selle uuringu patsiendipopulatsioon mõnevõrra erinev kui taotletav populatsioon.

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

Taotleja on esitanud MS Excel tarkvaral põhineva farmakoökonomilise analüüsi, mis koosneb ravimi efekti hindamise perioodi kujutavast otsustuspuust ja järgnevast Markovi mudelist. Kulud on esitatud haigekassa perspektiivist ning nende hulka on loetud ravimite, tervishoiuteenuste ja töölt puudumise kulud, kuid mitte kõrvaltoimete kulusid. Mudeli ajahorisont on 10 aastat, tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi on ravi fremanezumabiga ... euro võrra kallim kui botulismitoksiiniga, võidetakse ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ja fremanezumabi täiendkulu tõhususe määr (ICER) on ... eurot/QALY.

EHK märkused:

- Mudelis on ravivastuse määrad fremanezumabi ja võrdlusrühmade (botulismitoksiin, parim toetav ravi) kohta leitud läbi metaanalüüsi, mida pole aga taotlusele lisatud. NICE`i hinnangul on märgitud, et kuigi võrdluse tulemused olid fremanezumabi kasuks, polnud tulemus  $\geq 3$  eelneva ravimiga patsientide sihtrühmas statistiliselt oluline. PBAC on rõhutanud, et pole oodata, et fremanezumab oleks märkimisväärselt ja kliiniliselt oluliselt efektiivsem või vähem toksiline kui botulismitoksiin.
- Mudelis vastab ravi katkestanud patsientide migreenipäevade arv kuus kliinilise uuringu parima toetava ravi patsientide näitajatele. NICE`i hinnangul on tegemist liiga optimistliku eeldusega ja õigem oleks eeldada, et migreenipäevade arv kuus jõuab algtaseme väärtuseni.
- Analüüsis on rakendatud positiivset ravi lõpetamise kriteeriumit, mille järgi toimub hindamine 52 nädala tagant ja 20% positiivse ravivastusega patsientidest katkestab ravi. NICE`i hinnangul pole selle kriteeriumi rakendamine sobilik, sest ka uuringus FOCUS seda ei rakendatud ning pole tõenäoline, et inimesed oleksid nõus efektiivse ravi katkestama.
- Mudelis on igale migreenipäevade kuisele arvule vastav tervisekasu (*utility*) väärtus ravil ja ravita staadiumis erinev. SMC hinnangul ei pruugi erinevate väärtuste kasutamine kohane olla, sest eeldus paremale elukvaliteedile sama migreenipäevade arvu juures tänu sellele, et ravi vähendab ka iiveldust, migreenijärgset taastumisperioodi ja hoo raskusaset, on ebakindel.

Kui rakendada mudelis katkestamise korral raviefekti kahanemist ühe aasta jooksul, kasutada ravil ja ravita staadiumis võrdseid tervisekasu väärtuseid ning positiivset ravi lõpetamise kriteeriumit mitte arvestada, siis väheneb võidetud QALY-de arv ...-ni ja ICER tõuseb ... eurot/QALY-ni.

Võttes arvesse, et puuduvad usaldusväärsed andmed fremanezumabi märkimisväärse kliinilise kasu kohta võrreldes botulismitoksiiniga, peab haigekassa kohaseks kasutada kuluefektiivsuse analüüsi asemel kuluminimeerimise analüüsi.

Haigekassa võrdles analüüsis fremanezumabi ja botulismitoksiini (175 ühikut + manustamine) kulusid kahe aasta perspektiivis, võttes arvesse ravivastuse määrasid uuringutest PREEMPT ja FOCUS. Analüüsi järgi on fremanezumabi kuluneutraalne jaemüügihind 100% soodusmäära korral ... eurot, milleks on vajalik ...% hinnalangus. Arvestades, et vastavalt haiguste loetelule rakendub kroonilise migreeni korral profülaktiliste ravimite hüvitamisele soodusmäär 75%, on kuluneutraalne hind ... eurot ja vajalik hinnalangus ...%.

Potentsiaalne lisakulu:

...

## **Diskussioon**

Komisjon arutles taotletud sihtrühma üle. Patsientide sihtrühm on selle taotluse ja botulismitoksiini puhul sama. Käesoleva aasta I poolaastal on botulismitoksiini saanud 32 patsienti. Prognoositud patsientide arv oli botulismitoksiini taotluses suurem, aga väiksemat patsientide arvu võib põhjendada ilmselt sellega, et arstid said vastava väljaõppe botulismitoksiini manustamiseks alles selle aasta alguses. Tulenevalt manustamisega seotud erinevustest eelistaksid suure tõenäosusega enamus patsiente botulismitoksiini asemel fremanezumabi kasutamist. Botulismitoksiini ja fremanezumabi efektiivsuse ja ohutuse erinevust tõendatud pole ning seega ei ole ka fremanezumabi kõrgem hind põhjendatud. Sama järelduseni jõudis komisjon ka alternatiivse preparaadi (erenumab) arutelu käigus. Erenumab ning fremanezumab näivad kaudsel võrdlusel efektiivsuse ja ohutuselt olevat samaväärsed.

Komisjon hinnangul tuleks taotluse hindamisel lähtuda pigem 75% soodusmäärast, sest sellise määraga on ka teised kroonilise migreeni profülaktikas kasutatavad toimeained ravimite loetelu raames kättesaadavad. 75% soodusmäärakorral on aga eriti oluline, et ravimi hind oleks madalam ning ravim seega patsientidele paremini kättesaadav. Ravimi väljakirjutajaks või esmaseks väljakirjutajaks peaks komisjoni hinnangul olema neuroloog.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse rahuldada 75% soodusmääraga tingimusel, et ravimi hind on botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalne.

## **5. NIRAPARIIB**

**Taotlus:** 100%, monoravina plaatinatundliku retsidiiveerunud kõrge diferentseerumisastmega seroosse epiteliaalse munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähi säilitusravi täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus plaatinapõhisele keemiaravile ja kellel puudub BRCA1/2 geeni pärilik (iduliini) mutatsioon ning keda on eelnevalt ravitud kahe või enama plaatinapõhise keemiaraviga.

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

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

Eestis diagnoositi 2017. aastal 136 esmast munasarja vähi juhtu, sagedamini vanuses 60-64 aastat, haigestumuskordaja 100 000 elaniku kohta oli 19,4. Patsiendid, kellel on haigus avastatud varajases staadiumis, on retsidiivivabad 5 aasta pärast 80%. Enamikul kaugelearenenud munasarja kasvajaga patsientidest esinevad retsidiivid.

Taotleja prognoosib Eestis igal aastal ... uut taotletavale näidustusele vastavat patsienti.

#### **Alternatiivne ravi:**

Munasarjavähi esmaseks raviks on kirurgiline ravi (koos või ilma eelneva plaatinapõhise neoadjuvantraviga), eesmärgiga eemaldada võimalusel kõik nähtavad haiguskolded. Kirurgilisele ravile järgneb standardravina plaatinapõhine keemiaravi. Umbes 80% esmalt diagnoositud munasarjavähiga patsientidest allub hästi keemiaravile, kuid enamus neist vajab haiguse retsidiiveerumise tõttu korduvaid keemiaravikuure. Ravistandardiks plaatinatundliku retsidiiveerunud munasarjavähi remissiooni perioodidel on aktiivne jälgimine ja korduv keemiaravi haiguse taastekkel.

Munasarjakasvajate korral on haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu võimaldatud kirurgiline ravi ning keemiaravi teenusega 325R „Munasarjakasvajate kemoteraapiakuur“. Viimane sisaldab järgnevaid raviskeeme:

- 1) paklitakseeli monoterapia: metastaatilise munasarjakartsinoomi 2. rea ravi peale ravi ebaõnnestumist platiinapreparaatidega;
- 2) dotsetakseeli monoterapia: metastaatilise munasarjakartsinoomi 2. rea ravi peale ravi ebaõnnestumist platiinapreparaatidega, kui paklitakseel on vastunäidustatud;
- 3) karboplatiini monoterapia: munasarjakartsinoomi retsidiivi korral enam kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platiinapreparaadi kombinatsioonravist või 1. rea ravi, kui taksaan on vastunäidustatud;
- 4) topotekaani monoterapia: munasarjakartsinoomi retsidiivi korral vähem kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platiinapreparaadi kombinatsioonravist;
- 5) gemtsitabiini kombinatsioon karboplatiiniga: munasarjakartsinoomi retsidiivi korral vähem kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platiinapreparaadi kombinatsioonravist;
- 6) tsisplatiini monoterapia: metastaatilise munasarjakartsinoomi ravi, kui esineb vastunäidustus karboplatiinile ja taksaanidele;
- 7) paklitakseeli kombinatsioon platiinapreparaatidega: kaugelearenenud munasarjakartsinoomi 1. rea ravi;
- 8) dotsetakseeli kombinatsioon platiinapreparaatidega: kaugelearenenud munasarjakartsinoomi 1. rea ravi, kui paklitakseel on vastunäidustatud;
- 9) bevatsizumabi kombinatsioon paklitakseeli ja karboplatiiniga ning bevatsizumabi säilitusravi kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni maksimaalselt 15 kuu vältel kõrge riskiga (III–IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1 cm) heas üldseisundis (ECOG 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidele.

Soodusravimite loetelus on sama funktsionaalse klassi ravim olapariib kättesaadav monoterapiaks levinud (FIGO III ja IV staadium) BRCA mutatsiooniga (idurakuline või somaatiline) madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsientide säilitusraviks, kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platiinapõhise keemiaravi lõpetamist või retsidiveerunud haiguse korral patsientidele, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama platiinapõhise keemiaraviga ning kes on saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platiinapõhisele keemiaravile.

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

Randomiseeritud topeltpimedas kolmanda faasi uuringus ENGOT-OV16/NOVA (Mirza *et al* 2016) kaasati patsiendid (N=553), kes grupeeriti vastavalt idurakulise BRCA (gBRCA) mutatsiooni olemasolule, 2:1 suhte alusel saama ravi nirapariibiga (300 mg üks kord päevas 28 päevaste tsüklitena kuni haiguse progressiooni, eluohtliku kõrvaltoimeni, surmani või nõusoleku tagasivõtmiseni) või platseeboga üks kord päevas. Moodustati gBRCA positiivne (138 vs platseebo 65) ja gBRCA negatiivne (234 vs platseebo 115) kohort. gBRCA negatiivse kohordi siseselt jaotati haiged selle järgi, kas neil esines homologse rekombinatsiooni puudulikkus (HRD) või mitte.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood. Keskmine jälgimisaeg analüüsi teostamisel oli 16,9 kuud.

#### **Tulemused:**

gBRCA positiivses grupis oli keskmine progressiooni vaba periood nirapariibi grupis 21,0 kuud ning platseebo grupis 5,5 kuud, riskitiheduse suhe (HR) 0,27 (95% UV 0,17 – 0,41; p<0,001).

gBRCA negatiivses grupis oli keskmine progressiooni vaba periood nirapariibi saanutel 9,3 kuud ja platseebo grupis 3,9 kuud (HR 0,45; 95% UV 0,34 – 0,61; p<0,001).

HRD-positiivse gBRCA negatiivses grupis oli progressioonivaba periood 12,9 kuud vs 3,8 kuud platseebo, HR 0,38; 95% UV 0,24 – 0,59; p<0,001).

Nirapariibi ravi puhul oli keemiaravivaba intervall võrreldes platseeboga pikem sõltumata sellest, kas gBRCA oli positiivne (22,8 kuud vs 9,4 kuud, HR 0,26; 95% UV 0,17 – 0,41; p<0,001) või negatiivne (12,7 kuud vs 8,6 kuud, HR 0,50; 95% UV 0,37 – 0,67; p<0,001). Nirapariib pikendas teist progressioonivaba aega: gBRCA positiivsetel 25,8 kuud vs 19,5 kuud (HR 0,48; 95% UV 0,28 – 0,2; p=0,006) ja gBRCA negatiivsetel 18,6 kuud vs 15,6 kuud (HR 0,69; 95% UV 0,49 – 0,96; p=0,03).

16,1% nirapariibi ja 19,3% platseebo rühmas oli antud analüüsi teostamise ajaks surnud, kuid üldise elulemuse hindamiseks ei olnud andmeid veel piisavalt.

Terviseiga seotud elukvaliteedi küsimustiku (FOSI, *Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovarian Symptom Index*) ja EQ-5D-5L (*the European Quality of Life–5 Dimensions*) alusel kliiniliselt olulist erinevust nirapariibi ja platseebo vahel ei esinenud.

**Ohutus:** Nirapariibi ravi puhul esines kõigil vähemalt üks ravimist tingitud kõrvaltoime. Ravimi annuse redutseerimist kõrvaltoimete tõttu vajas 68,9% patsientidest. 14,7% haigetest nirapariibi grupist lõpetas ravi kõrvaltoimete tõttu (platseebo grupis 2,2%). Ravimist tingitud surmasid analüüsitava perioodi jooksul ei esinenud. Nirapariibi korral täheldati sagedamini raskemaid (raskusaste 3 ja 4) kõrvaltoimeid, 74,1% vs 22,9%.

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

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, mis tugineb NOVA uuringu populatsioonile.

Taotleja on leidnud nirapariibiga üldelulemuseks võrreldes platseeboga vastavalt 4,936 vs 2,807 aastat (vahe 2,129 aastat) ning QALY-de arvuks vastavalt 3,788 vs 2,052 (vahe 1,736 QALY-t). Saavutatava kliinilise kasu ulatusest 59% tuleb progressiooni edasi lükkumisest. Mudelis on kasutatud erinevaid elukvaliteedi koefitsiente nirapariibi (PFS ...; PD ...) ning platseebo (PFS ...; PD ...) puhul.

Pakutud hinnaga (täiendav hinnapakumine ...% taotluses pakutust) kujuneks mudeli baastsenaariumi järgi nirapariibi täiendkulu tõhususe määraks taotletud näidustusel ... €/QALY.

EHK kommentaarid:

- kui lähtuda sellest, et ravimi mõju üldisele elulemusele on ebaselge ehk tõendamata, ning eemaldada mudelist oletatav üldelulemuskasu, oleks nirapariibi täiendav kasu 1,02 QALY-t ning täiendkulu tõhususe määr ... €/QALY.
- kui lähtuda sellest, et nirapariibi ja platseebo rühmade elukvaliteet uuringus ei erinenud ning määrata sarnaselt nirapariibile platseebo elukvaliteedi koefitsientideks vastavalt PFS ...; PD ..., oleks nirapariibi täiendav kasu 1,651 QALY-t ning täiendkulu tõhususe määr ... €/QALY.
- mõlema eelduse liitmisel (üldelulemuskasu eemaldamine ning elukvaliteedi koefitsientide võrdsustamine) oleks nirapariibi kliinilise kasu ulatus 0,98 QALY-t ning täiendkulu tõhususe määr ... €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Aastane läbilõikeline jaemüügimaht on kuni 0,96 miljonit €.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles munasarjavähi ravivõimaluste ning taotletud ravi efektiivsuse üle. Praegu saavad BRCA negatiivsed patsiendid keemiaravi, nirapariib lisanduks keemiaravi kõrvale säilitusraviks. Kui patsiendid progresseeruvad nirapariibi säilitusravi foonil, siis saavad nad uuesti keemiaravi. Ravimite loetellu kuuluv olapariib on hüvitatud ainult BRCA mutatsiooni olemasolul. Nirapariibi hüvitamist taotletakse patsientidele, kellel BRCA1/2 geeni mutatsioon puudub, seega on sihtrühmad erinevad. Kuigi olapariibi taotlus keskendus BRCA positiivsetele, siis näidustus on olemas ka BRCA negatiivsetele. Taotletud sihtrühmal pikendab nirapariib progressioonivaba elulemust 5,4 kuud. Elulemuse kasu on tõendamata ja taotleja ei ole seda püüdnud ka kaudsete andmete abil kirjeldada.

Komisjon arutles ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon ei pea tõenäoliseks taotleja väidet, et 3. ja 4. astme kõrvaltoimed ei muuda oluliselt patsientide elukvaliteeti ning nõustub haigekassa poolt tehtud muudatustega majandusanalüüsis. Komisjoni hinnangul peaks ravimi hind langema konservatiivsetel eeldustel kulutõhusale tasemele ning ühtlasi ei ole põhjendatud kõrgem hinnatase kui on olapariibil. Kui olapariibi kasutamine on ka BRCA negatiivsetel kulutõhusal tasemel ning ei ületa nirapariibi hinnataset, peaks kaaluma ka olapariibi hüvitamistingimuste laiendamist.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb konservatiivsetel eeldustel kulutõhusale (40 000 €/QALY) tasemele.

## **6. SEMAGLUTIID**

**Taotlus:** 75%, E11 ja E14 rasvumusega patsientide raviks ( $\geq$ KMI 35 kg/m<sup>2</sup>), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes taluvates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud;

50%, E11 ja E14 näidustusel, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud.

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

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmetel diagnoositi Eestis 2016. aastal esmakordselt 2. tüüpi diabeet 6272 patsiendil (sagedamini vanuses 54-63 aastat) ehk 476,7 esmasjuhtu 100 000 elaniku kohta.

Taotleja on patsientide arvu järgmiseks kolmeks aastaks prognoosinud vastavalt 1000, 1900 ja 2100 patsienti.

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

#### **Alternatiivne ravi:**

Soodusravimite loetelu kaudu on GLP-1 retseptori agonisti (RA) preparaatidest kättesaadavad 1 x nädalas manustatavad semaglutiid, eksenatiid ja dulaglutiid ning 1 x päevas manustatavad liraglutiid ja liksisenatiid.

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

Suukaudse semaglutiidi efektiivsust ja ohutust on uuritud monoravina või kombinatsioonravina lisatuna 1-2 antidiabeetilisele ravimile (metformiin, insuliin, sulfonüüluurea, SGLT2 inhibiitor tiasolidiindioon) 8 erinevas peamiselt III faasi uuringus (PIONEER 1-8). Semaglutiidi võrreldi



uuringutes platseebo, 25 mg empaglifloosini (SGLT-2 inhibiitor), 100 mg sitagliptiini (DPP4 inhibiitor) ning 1,8 mg liraglutiidiga (GLP-1 RA), uuringute kestus oli 26-78 nädalat. Uuringutesse kaasatud patsiendid olid sõltuvalt uuringust kas ravinaivsed või saanud ühte või mitut diabeediravimit.

Kõigis uuringutes langetas semaglutiid HbA1c taset võrreldes algväärtusega (kuni 1,3% võrra) ja alandas kehakaalu (kuni 4,4 kg). Suurim erinevus saavutati raviefektis võrdluses platseeboga (HbA1c tase langes semaglutiidiga 1,2% võrra enam ning kehakaal 4,3 kg enam).

Võrdluses liraglutiidiga saavutati 52. ravinädalaks 0,3% võrra suurem HbA1c langus (-1,2% vs -0,9%; 95% CI -0,5 kuni -0,1; p=0,0002) ja 1,3 kg suurem kehakaalu langus (-4,3 kg vs -3 kg 95% CI -2,1 kuni -0,5; p=0,0019).

Semaglutiid on suhteliselt hästi talutav. Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, kõhuvalu ja -lahtisus.

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

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrdluses 1x ööpäevas manustatava liraglutiidiga. Liraglutiiidi kulude arvestamisel on taotleja tuginenud haigekassa statistikale (2019 I kv – 2020 I kv) ning leidnud, et liraglutiiidi keskmine annus on 1,34 mg ööpäevas ning keskmiselt ühes kvartalis ravi saanud 1594 patsiendi ravi maksumus haigekassale 473 574 eurot. 1594 patsiendi kvartaalne ravi suukaudse semaglutiidiga maksaks haigekassale taotleja arvutuste kohaselt ... eurot.

Taotleja on järeldanud, et patsientide ravi vahetamine liraglutiidilt semaglutiidile tooks haigekassale kokkuhoidu ... eurot kvartalis ja kuni ... eurot aastas.

EHK: Suukaudse semaglutiiidi ravipäeva maksumus (... eurot) on samaväärne enim kasutatavate s.c. semaglutiidiga ja ... mg liraglutiidiga, kuid raviminfo.ee andmetele tuginedes kallim liksisenatiidi (2,79 eurot) ja eksenatiidi (3,12 eurot) maksumusest, samuti konfidentsiaalse hinnaleppega seotud dulaglutiiidi päevaannuse maksumusest.

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on müügi mahu järgmiseks kolmeks aastaks prognoosinud vastavalt: 967 000 eurot; 1,83 mln eurot ning 2,031 mln eurot.

### Diskussioon

Kuna suukaudse semaglutiiidi näol on tegu sarnase efektiivsusega täiendava alternatiiviga GLP-1 RA klassis, siis keskenduti arutelus ravimi hinnale. Ravimi avalikud hinnad on teistes riikides kõrgemad, kui Eestile pakutud hind, kuid samas ei pruugi need andmed kajastada ravimi tegelikku hinnataset. Taotleja on haigekassa arvamusele vastusena leidnud, et kuna liraglutiiidi kasutajaid on niivõrd palju, siis on kohasem semaglutiiidi hinda võrrelda liraglutiiidi mitte teiste GLP-1 RA hindadega. 2019. a kasutasid süstitavat semaglutiiidi 1400 patsienti ning statistikast on näha, et liraglutiiidi kasutus väheneb. Patsientide jaoks on suukaudse ravi puhul eeliseks manustamise mugavus. Komisjon nentis, et kuna katmata ravivajadust ei ole, siis peaks täiendava preparaadi loetellu lisandumine tekitama säästu ehk positiivseks otsuseks peaks ravimi hind langema ca 10%.

Ulvi Tammer-Jäätes taandas ennast otsustamisest.

### Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb 10%.

## **7. PALBOTSIKLIIB JA RIBOTSIKLIIB**

### Taustainfo

Haigekassa on ravimite müügiloahoidjatega läbi rääkimas CDK4/6 inhibiitorite palbotsikliib ja ribotsikliib rahastuse tingimusi HR+, HER2-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks kombinatsioonis fulvestrandiga. Ravimikomisjon on ravimite taotlusi arutanud vastavalt 23.04 ja 19.05 koosolekul ning pidanud ravimite samaväärse efektiivsuse ja ohutuse tõttu põhjendatuks samaväärset hinnataset. Mõlema preparaadi osas on komisjon soovitanud haigekassa juhatusel taotlus rahuldada II ravirea näidustusel ning tingimusel, et ravimi hind langeb vastavalt haigekassa kalkulatsioonidele kulutõhusale tasemele ehk  $\leq 40\ 000$  eurot/QALY.

Menetluse käigus on haigekassa lähtunud patsientidest, kes progresseeruvad I rea ravilt II ritta ning pidanud tõenäoliseks, et järgnevatel aastatel võiks CDK4/6 inhibiitor + fulvestrant kombinatsioonravi saada 30-50 patsienti.

Mahupiirangu läbirääkimistes on palbotsikliibi müügiloahoidja konsulteerinud täiendavalt onkoloogidega, kes on seisukohal, et positiivse rahastamisotsuse korral lülitataks tõenäoliselt kombinatsioonravile ka mitmed patsiendid, kes täna juba saavad II ravireas fulvestrandi monoravi. Sellele infole tuginedes peab müügiloahoidja tõenäoliseks, et II ravirea patsiente on prognoositust ca poole rohkem ehk kokku ca 80-90 patsienti.

Arvestades uuendatud patsientide prognoosi, palbotsikliibi müügiloahoidja komisjoni tingimustele vastavat hinnapakumist (-...%) ning asjaolu, et hinnalanguse korral tekiks sääst ka I ravireas, tooks hüvitamise laiendamine II ravireas kokkuvõttes kuni ... euro suuruse lisakulu. Võrdluseks, 40 patsiendi korral oleks kulutõhusa hinnataseme juures palbotsikliibi lisakulu ... eurot.

Läbirääkimised ribotsikliibi müügiloahoidjaga ei ole andnud tulemust ning palbotsikliibi pakkumise valguses jääb ribotsikliib I ravireas ca ... % kallimaks. Seega on põhjendatud piirata ribotsikliibi väljakirjutamist selliselt, et alates 01.01.2021 saaksid ravi haigekassa soodustusega jätkata need patsiendid, kellele on ravim juba välja kirjutatud.

Arvestades, et 2019. aasta III kvartalil on CDK4/6 inhibiitorid kombinatsioonis aromataasi inhibiitoritega rahastatud I ravireas ning haiguse progresseerumisel oleks kombinatsioonravi fulvestrandiga II ravireas näidustatud vaid neile, kes ei ole varasemalt ravi CDK4/6 inhibiitoritega saanud, siis on tõenäoline, et järgnevatel aastatel kasvab CDK4/6 inhibiitorite kasutus I ravireas, kuid väheneb II ravireas.

### **Diskussioon**

Komisjon pidas arvestades kulutõhusat hinnataset jätkuvalt põhjendatuks palbotsikliibi näidustuse laiendamist, kui sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkuleppe.

Komisjon nentis, et kuna palbotsikliib ja ribotsikliib on samaväärse efektiivsuse ja ohutusega, siis pole hinnaerinevus põhjendatud. Ka tootjad ei ole väitnud, et ravimite efektiivsuses oleks erinevusi. Tekkiv hinnaerinevus viib selliste mahtude juures märkimisväärsete kulude erinevuseni. Komisjoni hinnangul ei halvenda ribotsikliibile piirangu kehtestamine oluliselt patsientide ravivõimalusi. Ühtlasi on loetellu lisamise taotlust esitamas ka kolmanda alternatiivi, abematsikliibi müügiloa hoidja esindaja, seega on üsna peaaegu oodata ravivalikute laienemist antud sihtrühmal.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada palbotsikliibi väljakirjutamise tingimuste laiendamise taotlus ning piirata ribotsikliibi väljakirjutamist selliselt, et alates 01.01.2021 saaksid ravi haigekassa soodustusega jätkata need patsiendid, kellel on ravim juba välja kirjutatud.

## **8. C-HEPATIIDI RAVIMITE TINGIMUSED**

## Taustainfo

Otsese toimega viirusevastased ravimid on haigekassa poolt soodustatud alates 01.01.2016. Alates 01.07.2018 rahastame pangenotüüpseid ravimeid ning täna kehtivad rakendustingimused on järgmised: 1. ja 4. genotüübi (elbasviir+grasopreviir)/sõltumata genotüübist (glekapreviir+pibrentasviir; sofosbuviir+velpatasviir), kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4).

Kokku on ligi viie aasta (2016 – 12.10.2020) jooksul ravi saanud 3252 isikut. Kui 2018.a patsientide arv tulenevalt pangenotüüpsete ravimite rahastusega (ravile lisandusid genotüüp 2 ja 3 patsiendid) kasvas oluliselt, siis sellel aastal on patsientide arv langustrendis.

Sel aastal on Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudis valminud C-hepatiidi ravi kulutõhusust käsitlev raport (TTH39). Raportis on kokkuvõtvalt leitud, et erinevate raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomiseeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenud raviskeemide vahel statistiliselt olulisi erinevusi ning et see on põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte raviskeemi, mida tuleks kindlasti teistele eelistada, ühtlasi ei sõltu ravi efektiivsus makstasirroosi olemasolust ega astmest. Raporti koostajad on analüüsi tulemusena järeldanud, et otsese toimega viirusevastaste ravimite kasutamine C-hepatiidi raviks Eestis on kulutõhus strateegia.

Arvestades ravimite efektiivsust, kulutõhusust ning maksumusi, on haigekassa analüüsimas võimalusi muuta kasutusel olevate raviskeemide väljakirjutamise tingimusi, et ravi alustamine haigetel ei sõltuks maksafibroosi või tsirroosi olemasolust. Seejuures ravikvaliteedi taseme hoidmiseks jääks ravimite väljakirjutamise õigus piiratuks gastroenteroloogide ja infektsionistidega.

TTH39 raporti eelarve mõju analüüsis on eeldatud, et hüvitamise tingimuste laiendamine võib kaasa tuua 300 kuni 1000 patsiendi ravile lisandumise viiendal aastal. Haigekassa hinnangul on tõenäoline, et patsientide arv jääb järgmisel aastal nende kahe eelduse vahele. Tuginedes raportis refereeritud Mansberg *et al.* (2018) uuringule, mille kohaselt moodustavad fibroosiastmetel F2–F4 olevad inimesed 61,6% kõigist maksafibroosiga inimestest Eestis ning arvestades, et viimastel aastatel on F2-F4 patsiente aastas ravitud ca 935, võib eeldada, et ravi vajavaid F0-F1 patsiente on aastas kuni 583. Lähtudes lisaks F2-F4 patsientide arvust 2020 I-III kvartalis, on tõenäoline, et mõõduka-raske fibroosiastmega patsiente on 2021. a ravil 700. Seega võiks tõenäoliselt rakendustingimuste laiendamisel ravi vajada 1283 patsienti. Žusinaite 2005 ja Tallo *et al* 2007 levimusuuringute andmetel moodustavad Eestis genotüübiga 1a kuni 1%, 1b 70-72%, 2 3-6%, 3 24% 4-6 0% patsientidest.

Ravimite müügiloa hoidjad on teinud haigekassale alljärgnevad keskmise patsiendi ravi kajastavad hinnapakumised:

glekapreviir +pibrentasviir (Maviret) - ... eurot  
sofosbuvir+velpatasvir (Epclusa) - ... eurot  
elbasviir +grasopreviir (Zepatier) - ... eurot.

Arvestades elbasviir +grasopreviiri alternatiividest ...% soodsamat hinnapakumist, kuid teisalt ka asjaolu, et ravim on näidustatud enim levinud genotüübi 1b korral ning harvaesinevatele genotüüpide 1a ja 4 (sh teatud juhtudel genotüüpide 1a ja 4 korral on ravi kestuseks 12 nädala asemel 16 nädalat ning seda tuleks kombineerida ribaviriiniga, mis ei ole alates 2021 Eesti turul enam kättesaadav) korral, oleks põhjendatud ravimitele rakendada järgmised väljakirjutamise tingimused:

### **elbasviir+grasopreviir:**

- 1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks.

### **glekapreviir +pibrentasviir ning sofosbuviir +velpatasviir:**

- 1a ja 2-6 genotüübi, kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning
- genotüübiga 1b kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kellele elbasviir+grasopreviir on meditsiiniliselt vastunäidustatud.
- sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4) ning
- patsientidele, kelle ravi haigekassa soodustustega on välja kirjutatud enne 01.01.2021.

Kasutades järgmiseid eelduseid:

- 1) kirjeldatud piirangute valguses ei ole pangenotüüpsete ravimite müügiloa hoidjad nõus ravi hinda tänasega võrreldes (... eurot) langetama ning 30% F2-F4 patsientidest (210 patsienti) ravitaks endiselt ravimitega glekapreviir + pibrentasviir või sofosbuviir + velpatasviir;
- 2) fibroosipiirangu kaotamine oleks hetkel põhjendatud genotüüp 1 patsientidel (70% kõigist F0-F1 patsientidest, s.o 408 patsienti), keda ravitaks elbasviir+grasopreviiriga.
- 3) valdav enamik genotüüp 1 F2-F4 patsientidest (490) ravitaks samuti elbasviir+grasopreviiriga, tähendaks see kulu 2021. a haigekassa eelarvele 4,3 miljonit eurot, mis oleks samaväärne 2020. hinnangulise eelarvemõjuga ning ca 1,6 mln euro võrra vähem kui 2019. aastal.

## **Diskussioon**

Komisjon arutles selle üle, kas arstid praegu määravad regulaarselt genotüüpe. Nenditi, et ilmselt tehakse seda seoses pangenotüüpsete ravimite tulekuga järjest vähem. Samas ei tohiks olla genotüübi määramisega taasalustamine kuigi keeruline, sest mõni aeg tagasi oli see veel tavapärane praktika. Komisjon oli seisukohal, et fibroosiasemega seotud piirangute eemaldamine on kindlasti vajalik, kuid lähtuda tuleb ravimitootjate hinnapakumistest ning haigekassa võimalustest.

Komisjon arutles, kas fibroosiasemega seotud piirangu kaotamist ainult teatud genotüüpide korral võib pidada patsientide ebavõrdseks kohtlemiseks. Siiski nenditi, et preparaatide hinnaerinevus on märkimisväärne ning seega pole piirangu kaotamine kõikide toimeainete puhul põhjendatud ning ühtlasi põhjustaks see olulist lisakulu. Kuna suur osa patsientidest on 1b genotüübiga, siis on muudatusest abi ca 400 patsiendil, kes fibroosiaseme piirangu kaotamisel ravi saaksid. Seda arvestades pidas komisjon põhjendatuks laiendada esialgu elbasviir + grasopreviiri väljakirjutamise tingimusi ning piirata teiste preparaatide väljakirjutamist selliselt, et 1b genotüübi F2-F4 korral oleks elbasviir + grasopreviiri kasutamine I valik.

## **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel laiendada elbasviir + grasopreviiri sisaldava preparaadi ning piirata glekapreviir + pibrentasviiri ja sofosbuviir + velpatasviiri sisaldavate preparaatide väljakirjutamise tingimusi alates jaanuarist 2021. Ühtlasi soovib komisjon haigekassal küsida müügiloa hoidjatelt täiendavaid hinnapakumisi ning arutada glekapreviir + pibrentasviiri ja sofosbuviir + velpatasviiri tingimuste laiendamist komisjonis uuesti.

## **9. RISKIJAGAMINE DIGILAHENDUSES**

### **Taustainfo**

Seoses ravimite riskijagamise funktsionaalsuse juurutamisega Retseptikeskuses on vaja muuta riskijagamise skeemi kuuluva 3 ravimi väljakirjutamise tingimusi. Muudatus on tehnilist laadi ja ei põhjusta lisakulu ravimihüvitiste eelarvele ega muuda sisuliselt väljakirjutamise tingimusi.

### **Haigekassa ettepanek on sõnastada tingimused järgnevalt:**

#### **Tafinlar/Mekinist:**

100%, ravimi väljakirjutamise õigus on onkoloogil (C43) konsiiliumi (vähemalt 2 onkoloogi) otsuse alusel BRAF V600 mutatsiooniga kauglearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise (IIIc-IV st) melanoomi raviks juhul, kui patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1 ja edaspidi 3-kuulise intervalliga hinnatuna püsib haigus vähemalt stabiilsena (KT- või/ja muu asjakohase uuringu alusel hinnatuna haiguse progressiooni ei esine).

#### **Raxone:**

- a) 100%, ravimi väljakirjutamise õigus on oftalmoloogil (H47.2) ravi alustamiseks geneetilise testiga kinnitatud Leberi päriliku optilise neuropaatia näidustusel ning jätkamiseks patsientidel, kellel ei ole iga 3 kuu järgsel ravivastuse hindamisel saavutatud olulist kliinilist paranemist (clinically relevant recovery, CRR) pärast 3. 6. ja 9. ravikuud. Ravi lõpetatakse kui 12.kuu järel ei ole CRR saavutatud. Off-chart patsiendil, kes enne ravi alustamist ei näe ühtegi tähte logMAR lugemistabelil, tähendab CRR võimet lugeda lugemistabelilt vähemalt 5 tähte (võrdne ühe rea lugemisega) ning on-chart patsiendil, kes suutis lugeda tähti lugemistabelilt enne ravi alustamist, tähendab CRR võimet lugeda täiendavalt vähemalt 10 tähte (võrdne 2 rea lugemisega lugemistabelil).
- b) 100%, ravimi väljakirjutamise õigus on oftalmoloogil (H47.2) ravi jätkamiseks kliiniliselt olulise paranemise (clinically relevant recovery, CRR) saavutamisel võrreldes idebenoon-ravi alustamisega geneetilise testiga kinnitatud Leberi päriliku optilise neuropaatia näidustusel. Ravi jätkamisel toimub ravivastuse hindamine iga 6 kuu tagant. Ravi lõpetatakse, kui pärast CCR saavutamist ei ole kahel järjestikusel mõõtmisel enam toimunud täiendavat nägemisteravuse paranemist. Off-chart patsiendil, kes enne ravi alustamist ei näe ühtegi tähte logMAR lugemistabelil, tähendab CRR võimet lugeda lugemistabelilt vähemalt 5 tähte (võrdne ühe rea lugemisega) ning on-chart patsiendil, kes suutis lugeda tähti lugemistabelilt enne ravi alustamist, tähendab CRR võimet lugeda täiendavalt vähemalt 10 tähte (võrdne 2 rea lugemisega lugemistabelil).

#### **Lynparza:**

100%, ravimi väljakirjutamise õigus onkoloogil (C48; C57.0; C56) monoteraapiaks levinud (FIGO III ja IV staadium) BRCA mutatsiooniga (idurakuline või somaatile) madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsientide säilitusraviks, kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platiinapõhise keemiaravi lõpetamist või retsidiveerunud haiguse korral patsientidele, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama platiinapõhise keemiaraviga ning kes on saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platiinapõhisele keemiaravile. Ravivastuse hindamine toimub pärast 20. ravinäädalat ning soodustusega väljakirjutamise õigus jätkub patsientidele, kellel raviarsti hinnangul on dokumenteeritult avaldanud ravim positiivset toimet. Soodustus ei laiene patsientidele, kelle ravi olapariibiga on ravimitootja vastutusel alustatud ja tagatud enne 1. juulit 2020. a.

**Komisjoni arvamus (ühelhääln)**

Komisjon toetab haigekassa ettepanekut.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija