

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams* 'i vahendusel

18.03.2021 nr 3

Algus kell 13.30, lõpp kell 16.30

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Abematsikliib (Lisa 2. Eli Lilly S.A. Eesti filiaali taotlus ja taotluse lisad ravimi **Verzenio** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Atsikloviir (Lisa 3. Agepha Pharma s.r.o. taotlus ravimi **ACICLOVIR AGEPHA** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Empaglifloosiin (Lisa 4. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **Jardiance** hüvitamistingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Dapaglifloosiin (Lisa 5. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Forxiga** hüvitamistingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Kariprasiin (Lisa 6. Väljavõtted 02.07.2018, 10.09.2018 ja 16.10.2019 ravimikomisjoni koosolekute protokollidest, taotleja täiendav eelarvemõju analüüs, ekspertide seisukohad);
6. Lisaküsimus (Memo: Taotlus välisravina geeniteraapia rahastamiseks ravimiga aksikabtagentsiloleutseel (YESCARTA) difuusse B-suurerakulise lümfoomi (IV staadium) korral);
7. Kokkuvõte ravimite soodustaotluste menetlemisest ja ravimikomisjoni tööst 2020. a.

1. ABEMATSIKLIIB

Taotlus: 100%, hormoonretseptor (HR) positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2) negatiivse rinnavähi raviks kombinatsioonis aromataasi inhibiitori (AI) või fulvestrandiga naistel, kes on saanud eelnevat endokriinravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

HR+/HER2- alatüübil on võrreldes teiste kaugelearenenud rinnavähi alatüüpidega parem prognoos, kuid keskmine elulemus jääb alla 5 aasta.

Taotleja prognoosib 2. reas abematsikliib-ravile kokku ... patsienti (... AI + abematsikliib patsienti ning ... fulvestrant + abematsikliib patsienti). Eelduslikult võiks 2. reas CDK4/6 inhibiitoriga ravi vajavate patsientide arv ajas väheneda.

Alternatiivne ravi:

Metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi peamisteks ravivalikuteks teises ravireas on endokriinravi ja keemiaravi. Alates 01.01.2021 on kättesaadav palbotsikliib + fulvestrant kombinatsioonravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MONARCH-2 oli randomiseeritud, platseebo-kontrolliga, topeltpime III faasi uuring, mis võrdles abematsikliibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust võrrelduna fulvestrandi monoraviga HR-positiivsetel, HER2-negatiivsetel patsientidel (Sledge *et al*, 2017).

Patsiendid pidid olema progresseerunud 12 kuu vältel endokriinravi lõpust või endokriinravi ajal. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid saanud rohkem kui 1. rea endokriinravi, kemoterapiat, fulvestranti või CDK4/6 inhibiitorit. Kokku kaasati uuringusse 669 patsienti. Abematsikliib + fulvestrant rühma randomiseeriti 446 patsienti ning fulvestrandi rühma 223 patsienti. Jälgimisaja mediaan oli 19,5 kuud.

Tulemused: Progressioonivaba perioodi mediaan oli abematsikliibi rühmas 16,4 kuud ning platseebo rühmas 9,3 kuud, riskitiheduste suhe (HR) 0,553 (95% UV 0,449 – 0,681, $p < 0,001$).

Objektiivse ravivastuse määr oli abematsikliibi rühmas 35,2% (95% UV 30,8% – 39,6%) ning platseebo rühmas 16,1% (95% UV 11,3% – 21,0%), rühmade vaheline erinevus oli statistiliselt oluline.

Algses uuringus ei olnud elulemuse andmed hindamiseks piisavalt küpsed. Seetõttu on publitseeritud need eraldi (Sledge *et al*, 2019), kui patsientide jälgimisaja mediaan oli 47,7 kuud. Elulemuse mediaan oli abematsikliibi rühmas 46,7 kuud ning platseebo rühmas 37,3 kuud. Erinevus 9,4 kuud, HR 0,757 (95% UV 0,606 – 0,945, $p = 0,01$).

Ohutus: Sagedasemad kõrvaltoimed olid abematsikliibi rühmas diarröa, neutropeenia, iiveldus, väsimus ning alakõhu valu. Tõsiseid kõrvalnähte esines 22,4% abematsikliibi patsientidest ning 10,8% platseebo patsientidest.

MONARCH-3 oli topeltpime, randomiseeritud, III faasi uuring, mis võrdles abematsikliibi ja platseebo efektiivsust ja ohutust, lisatuna mittesteroidsele aromataasi inhibiitorile. (Neo)adjuvant endokriinravi oli lubatud, kui patsientidel oli selle järgselt olnud vähemalt 12 kuuline haigusevaba periood.

Kokku kaasati uuringusse 493 patsienti. 328 neist randomiseeriti abematsikliibi rühma ning 165 platseebo rühma. Varasemat endokriinravi oli saanud rühmiti vastavalt 45,7% ja 48,5% patsientidest.

Tulemused: Jälgimisaja mediaan oli vaheanalüüsi hetkeks 17,8 kuud. Progressioonivaba perioodi riskitiheduste suhe (HR) oli abematsikliibi rühmas võrreldes platseebo rühmaga 0,54 (95% UV 0,41 – 0,72, $p = 0,00021$). Progressioonivaba perioodi mediaani ei saavutatud abematsikliibi rühmas ning see oli 14,7 kuud platseebo rühmas.

Objektiivne ravivastuse määr oli abematsikliibi rühmas 48,2% (95% UV 42,8% – 53,6%) ning platseebo rühmas 34,5% (95% UV 27,3% – 41,8%), $p = 0,002$. ITT populatsioonis saavutas kliiniliselt olulise kasu 78,0% (95% UV 73,6 – 82,5) abematsikliibi patsientidest ning 71,5% (64,6 – 78,4) platseebo patsientidest, $p = 0,101$.

Patsientide, kes olid saanud varasemalt ravi aromataasi inhibiitoriga, progressioonivaba perioodi tulemused ei erinenud oluliselt varasema endokriinravita patsientide omast.

Abematsikliibi ja fulvestrandi kombinatsiooni 2. ravireas on võrreldud teiste CDK4/6 inhibiitorite ja fulvestrandi kombinatsiooniga kaudses võrdluses (Petrelli *et al*, 2019).

Võrdluse kaasati kuus erinevat uuringut, kokku 3743 patsienti. 3 uuringut võrdles CDK4/6 inhibiitoreid 1. rea ravis ning 3 uuringut 2. rea ravis, millest kõikides võrreldi CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kombinatsioonravi fulvestrandi monoraviga.

Tulemused: Uurijaid ei tuvastanud 2. reas kasutamisel progressioonivabades perioodides ega ravivastustes toimeainete vahel statistiliselt olulisi erinevusi. PFS: HR 0,78 (95% UV 0,57 – 1,07), 0,84 (95% UV 0,61 – 1,14) ja 1,07 (95% UV 0,81 – 1,43) vastavalt palbotsikliib vs ribotsikliib, palbotsikliib vs abematsikliib ja ribotsikliib vs abematsikliib ning samades võrdluspaarides ORR: RR 1,21 (95% UV 0,66 – 2,22), 1,04 (95% UV 0,57 – 1,91) ja 1,26 (95% UV 0,8 – 1,98).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas kuluefektiivsuse analüüsi, milles hinnati ABE + FUL kombinatsiooni võrreldes FUL monoterapiaga. Kuna EHK rahastab teises ravireas juba analoogset ravimit palbotsikliibi (PAL) kombinatsioonis fulvestrandiga, on asjakohane võrrelda ABE + FUL kombinatsiooni maksumust PAL + FUL kombinatsiooni maksumusega.

Ravim	Pakendi hind	N ühikut pakendis	Ühiku hind	Tsükli pikkus	Manustamisi tsükli kohta	N ühikut päevas	Ühe ravitsükli hind
abematsikliib	■	42	■	28 päeva	28 päeva	2 ühikut päevas	■
palbotsikliib	■	21	■	28 päeva	21 päeva	1 ühik päevas	■

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul on ABE kasutamine RIBO-ga võrreldes kuluneutraalne ning PAL-ga võrreldes kulusäästev.

Arvestades PAL ja RIBO konfidentsiaalseid hindu omab ABE kasutamine haigekassa eelarvele arvestatavat negatiivset mõju.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse üle. Kuivõrd alternatiivne samasse ravimrühma kuuluv toimeaine, palbotsikliib, on sellel näidustusel kättesaadav, siis on vajadus täiendava ravimi järele mõõdukas. Komisjon nentis, et kuigi toimeainetel on erinevad kõrvaltoimed, siis ravi katkestamisi kõrvaltoimete tõttu esines abematsikliibi ja palbotsikliibiga sarnaselt. Komisjon pidas eelnevast lähtudes õigeks majandusanalüüsis lähtuda kulude võrdlemisest kättesaadava CDK4/6 inhibiitori ehk palbotsikliibiga. Kokkuvõttes toetab komisjon taotluse rahuldamist, kui abematsikliibi hind ei ületa palbotsikliibi hinda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et abematsikliibi maksumus ei ületa alternatiivse taotletaval näidustusel kättesaadava samasse ravimklassi kuuluva toimeaine palbotsikliibi maksumust.

2. ATSIKLOVIIR

Taotlus: 100%, Herpes Simplex'i põhjustatud silma sarvkestapõletiku raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Herpesviiruse poolt põhjustatud silma sarvkestapõletik on valulik ja ebamugav krooniline haigus, millele on omane taasteke ning mis aja jooksul võib põhjustada nägemise halvenemist.

Sagedamini väljendub see epiteliaalse keratiidina (hõõrdumistunne silmades, vesine eritis, udune nägemine), lisanduda võib ka laugude naha infektsioon.

Taotleja prognoosib varasemate aastate atsikloviiri silmasalvi müügiandmetel, et atsikloviiri silmasalvi vajab ligikaudu 800 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Herpesviiruse raviks on 50% soodusmääraga kättesaadavad atsikloviiri või valatsikloviiri sisaldavad suukaudsed tabletravimid erinevatelt ravimitootjatelt.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Paikse atsikloviiri kasutamist Herpes simplex'i põhjustatud silma sarvkestapõletiku raviks soovitatakse ravijuhendites ning seda toetavad mitmed väikesed ning pigem madala kvaliteediga teadusuuringud.

Atsikloviiri paikse ravimvormi efektiivsust ja ohutust nende uuringute põhjal adekvaatselt võrrelda teiste ravialternatiividega, näiteks suukaudse viirusvastase raviga, ei ole võimalik. Pigem ei ole põhjust eeldada olulist efektiivsuse erinevust. Süsteemseid kõrvaltoimeid on paikse ravimvormi kasutamisel tõenäoliselt vähem, kuid ravimi manustamine võib olla osadele patsientidele keerulisem.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Farmakoökonomilises analüüsis on taotleja võrrelnud ACICLOVIR AGEPHA kuluefektiivsust ja kulukasulikkust potentsiaalse majandusliku kahjuga, mis tekiks haiguse ravimata jätmisel. Et suukaudse valatsikloviiri näol on sobiva müügiloajärgse näidustusega võrdlusravim olemas, ei ole haigekassa hinnangul esitatud analüüs asjakohane.

Ravikuuride maksumuste võrdlus:

Ravim	Ravikuuriks vajalik kogus	Ravikuuri jaehind
Atsikloviir, tablett	20g	30,25 eurot
Valatsikloviir, tablett	50g	14,83 eurot
ACICLOVIR AGEPHA, silmasalv	4,5g	26,66 eurot*

*taotletav hind

Potentsiaalne lisakulu:

Taotletava ravimi hüvitamine taotleja poolt soovitud hinnataseme ja soodusmääraga põhjustaks 47 860,96 eurot lisakulu EHK ravimihüvitiste eelarvele aasta kohta, võttes arvesse haiguse üldist levimust taotleja toodud andmetel (14,9/10 000 elaniku kohta).

Kui taotlus rahuldada 50% soodusmääraga Euroopa riikide soodsaimal hinnatasemel, oleks EHK lisakulu sama levimuse arvestamisel 14 560,35 eurot aasta kohta.

Diskussioon

Komisjon arutles taotletud soodusmäära üle. Taotleja soovib atsikloviiri silmasalvile 100% soodusmäära, kuid HSV põhjustatud keratiit ei ole 100% kompenseeritavate haiguste loetelus. Kuivõrd teised samal näidustusel kasutatavad ravimid on hüvitatud 50% soodusmääraga ning haigus ei vasta

ravikindlustuse seaduses loetletud 100% soodusmääraga hüvitatavate haiguste kriteeriumitele, peab komisjon põhjendatuks kehtestada ravimile 50% soodusmäär. Ühtlasi oli 50% soodusmääraga hüvitatud varem haigekassa poolt rahastatud atsikloviiri silmasalvi originaalpreparaat.

Komisjoni hinnangul on patsientide eelistused erinevad. Mõned eelistavad mugavuse tõttu suukaudset ravi ning teiste jaoks on oluline vältida süsteemset toimet ning nad eelistavad paikset ravi. Suukaudset ja paikset atsikloviiri otse võrreldud ei ole, aga võib eeldada, et efektiivsus on ligikaudu samaväärne. Süsteemseid kõrvaltoimeid on paikse ravimvormi kasutamisel vähem, kuid ravimi manustamine võib olla osadele patsientidele keerulisem.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on pakkunud ravimi jaehinnaks 26,66 eurot. Haigekassa esindaja sõnul oli sama toimeainet sisaldava originaalpreparaadi jaehind enne ravimite loetelust väljaarvamist ca 11,50 eurot. Hinnavõrdlusest nähtub, et suukaudselt manustatavad valatsikloviiri sisaldavad preparaadid on oluliselt soodsamad kui taotletud ravimile pakutud hind. Kuluneutraalsuse saavutamiseks peaks taotletud ravimi jaehind langema 44%. Taotleja on oma vastuskirjas haigekassa arvamusel selgitanud, et valatsikloviiril Herpes simplex'i põhjustatud silma sarvkestapõletiku ravi näidustus puudub, mis ei vasta ravimiregistri andmetel siiski tõele. Seega on hinna võrdlemine valatsikloviiriga komisjoni hinnangul igati põhjendatud. Taotletud ravimi hind on oluliselt soodsam ka teistes Euroopa riikides. Euroopa soodsaima hinnataseme tagamiseks peaks ravimi hulгимүүги ostuhind olema 35% soodsam. Et patsientidel oleks võimalik lähtudes oma eelistusest valida endale sobivaima manustamisviisiga ravim, peab komisjon oluliseks ka paikse ravimvormi kättesaadavaks tegemist ning soovib seetõttu lähtuda taotletava ravimi Euroopa soodsaimast hinnatasemest mitte suukaudse valatsikloviiri hinnast. Komisjon nentis, et hinnalangus on väga oluline ka seetõttu, et vähendada patsientide omaosalust ravimi eest tasumisel.

Kokkuvõttes pidas komisjon põhjendatuks ravimi hüvitamist 50% soodusmääraga, kui ravimi hulгимүүги ostuhind langeb 35%.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada 50% soodusmääraga tingimusel, et ravimi hulгимүүги ostuhind langeb ca 35% ehk Euroopa soodsaimale tasemele.

3. EMPAGLIFLOSIIN

Taotlus: 75% E11 ja E14:

- kombinatsioonraviks; kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea preparaati (SU) või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või SU preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud;
- kõrge kardiovaskulaarse (KV) riskiga patsientidele kombinatsioonis metformiiniga või monoravis, juhul kui metformiin on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Lisaks on taotleja tähelepanu juhtinud, et ettepanek on kohaldatav nii empaglifloosiinile kui tema fikseeritud kombinatsioonravimitele.

Praegu kehtivad piirangud:

75/90% E11 ja E14 kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja SU või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või SU on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Muudetud taotlusega ei ole esitatud patsientide arvu prognoosi. Eelmises taotluses prognoositi ravisaajate arvuks esimesel aastal 2000 patsienti ning järgneval kolmel aastal patsientide arvu 1000 võrra suurenemist.

Haigekassa andmetel oli 2019. a E11 märgitud raviarvele kas põhi- või kaasuva diagnoosina 70 120 patsiendil, nendest 45 158 (64%) patsiendil oli kõrge kardiovaskulaarne risk.

Alternatiivne ravi:

Toimeaineklass	Isikuid	Retseptid	Realiseeritud originaalide arv	Retsepti kogumaksumus (€)	EHK soodustuse summa (€)	EHK soodustuse summa pt kohta aastas (€)	EHK soodustuse summa retsepti kohta (€)
biguaaniidid (metformiin)	46 254	199 117	222 508	1 701 879	747 524	16	4
sulfonüülurea derivaadid (SU)	17 078	81 876	129 841	1 006 196	407 361	24	5
tiasolidiindioonid (TZD)	214	1 116	2 168	43 454	35 242	165	32
DPP4 (sh + metformiin)	15 210	78 087	143 632	4 609 787	3 196 669	210	41
SGLT-2 (sh + metformiin/+DPP4)	10 994	52 778	94 926	4 151 746	3 391 511	308	64
GLP-1 RA	4 882	30 630	49 458	4 515 760	3 814 640	781	125
diabeediravimid (va insuliin)	61 534	443 604	642 533	16 028 821	11 592 947	188	26
insuliinid	11 093	65 623	116 181	6 755 626	6 549 305	590	100
KOKKU	64 409	509 227	758 714	22 784 448	18 142 251	282	36

Võrreldes 2019. aastaga on patsientide arv suurenenud 1307 isiku, kulu eelarvele 1,36 mln euro võrra.

Kui SU kasutajate arv väheneb (-890 isikut) ning metformiini, TZD, DPP-4 inhibiitorite ja insuliinide kasutajate arv on jäänud sarnasele tasemele, siis SGLT-2 inhibiitorite ja GLP-1 RA kasutajate arv kasvab (vastavalt +2190 isikut ja +1164 isikut).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Topeltpimedas uuringus EMPA-REG-OUTCOME võrreldi olemasoleva KV haigusega T2DM patsientidel standardravile lisatud empaglifloosiini platseeboga.

Tulemused: Esmane tulemusnäitaja - KV suremusest, mittefataalsest müokardiinfarktist või mittefataalsest insuldist koosnev liitulemusnäitaja – esines 10,5% empaglifloosiini patsientidel ja 12,1% võrdlusrühmas (p=0,038; HR=0,86 UV 0,74 – 0,99). Seega vähendab uuringu andmetel empaglifloosiini lisamine tavapärasele T2DM ravile liitulemusnäitaja absoluutrisi (ARR) 1,6% võrra ning riskisuhet 14%.

Lisaks vähendas empaglifloosiin võrreldes platseeboga KV suremuse riski (ARR 2,2%, suhtelise riski langus 38%), üldsuremuse riski (2,6%; 32%) ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise riski (1,4%; 35%). Surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti ja insuldi risk oluliselt ei muutunud.

16-kuulise jälgimisajaga EMPEROR-Reduced uuringus kroonilise südamepuudulikkusega (SP, NYHA II-IV \geq 3 kuud), vähenenud väljutusfraktsiooniga (\geq 40%) ning kaasuva T2DM-ga (50% uuritavatest) patsientidel vähendas empaglifloosiini kasutamine lisatuna standardravile esmase tulemusnäitaja, KV surma või SP tõttu hospitaliseerimise absoluutrisi 6,9%; (21,6% vs 28,5%) ning suhtelist riski 28% (HR=0,72, 95% UV 0,60 – 0,87).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse kõrge KV riskiga patsientidel empaglifloosin + standardravi vs DPP-4 inhibiitor/GLP-1 RA + standardraviga. Kulutõhusust hinnati rahastaja perspektiivist 50-aastase ajahorisondiga, kulused ja tulused diskonteeriti 5% määraga aastas.

Taotleja baasstsenaariumis võidetakse empaglifloosiniga lisatuna metformiin + SU-le (glikasiid) võrreldes sitagliptiiniga (sulgudes tulemus, kui sitagliptiini hind on -50%) 0,626 eluaastat ja täiendkulu tõhususe määr ICERLYG= 1072 eurot (3261 eurot) ning 0,407 QALY- t, ICERQALY = 1651 eurot (5020 eurot); võrreldes saksagliptiiniga vastavalt 0,899 eluaastat, ICERLYG= 2811 eurot ning 0,603 QALY- t, ICERQALY = 4193 eurot.

Enim mõjutas tulemusi lühema ajahorisondi kasutamine kombinatsioonis sitagliptiini madalama hinnaga. Neid eeldusi kasutades võideti empaglifloosiniga 0,084 QALY- t ning kulutõhususe näitaja ICERQALY tõusis 11 624 euroni.

EHK tähelepanekud:

Haigekassale võimaldati veebipõhisele mudelile ligipääs, kuid muudatusi analüüsis kasutatud andmetes teha polnud võimalik, mistõttu ei ole võimalik hinnata, kas või milliste sisendandmete muutmine eraldi või kombinatsioonis oleks tulemusi enam muutnud.

Arvestades, et kulutõhususe analüüs käsitles empaglifloosini kasutamist ravi teisesel intensiivistamisel ning analüüs tugines peamiselt põhiuuringul, kuhu kaasati KV haigusega patsiendid, siis ei peegelda tulemus kulutõhust nendel diabeediga patsientidel, kellel KV risk on madal.

Haigekassa hinnangul on põhjendatud lähtuda aktsepteeritava empaglifloosini hinna arvutamisel kaalutud keskmisest, kus KV riskiga patsientide osas on kehtiv hinnatase sobiv, kuid madalama riskiga patsientide osas on põhjendatud DPP-4 inhibiitorite hinnatase. Ühtne hinnatase oleks vajalik, sest kõrge ja madala kardiovaskulaarse riskiga patsientidele erinevate väljakirjutamistingimuste loomine oleks patsientidele segadust tekitav ning ressursimahukas kontrollida.

Sellest lähtuvalt kujuneb haigekassa hinnangul aktsepteeritav empaglifloosini hind järgmiselt:

$64\% * \dots \text{€ (kehtiv empaglifloosini hind)} + 36\% * 23,89 \text{€ (s.o vilda-, saksa-, linagliptiini keskmine hind võttes arvesse nende ravimite turuosa 2020. aastal)} = \dots \text{€}$

$64\% * \dots \text{€ (kehtiv empaglifloosini hind)} + 36\% * 28,98 \text{€ (s.o DPP-4 inhibiitorite keskmine hind võttes arvesse nende ravimite turuosa 2020. aastal)} = \dots \text{€}$

Seega oleks vajalik saavutada täiendav allahindlus 10- 15%.

Potentsiaalne lisakulu:

2000 - 5000 patsiendi ravi empaglifloosiniga maksaks ravikindlustusele 541 000 – 1 350 000 eurot aastas.

Haigekassa poolt soovitud hinna korral (\dots - \dots eurot) tekiks teatav sääst juba olemasolevate ravimikasutajate pealt (ca 296 000 - 204 000 eurot) ning lisakulu 2000 – 5000 patsiendi ravimisel jääks kokkuvõttes suurusjärku 166 000 - 1 013 000 eurot aastas.

Metformiini monoravina kasutas 2020. a soodusravimite statistika andmetel 27 465 isikut, SU monoravi 1879 isikut. Kui eeldada, et neist patsientidest on kõrge riskiga 64%, siis tähendaks see kuni 18 780 täiendava patsiendi ravimist empaglifloosiniga ning potentsiaalset lisakulu aastas ca 5,1 mln eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles taotletud väljakirjutamise tingimuste üle. KMI piirangu eemaldamist tingimustest taotletakse kogu sihtrühmale ning lisaks taotletakse kõrge riskiga patsientide puhul empaglifloosiini varasemasse raviritta toomist - kombinatsioonis metformiiniga või monoravis, juhul kui metformiin on meditsiiniliselt vastunäidustatud. Et peatselt on valmis saamas uuendatud Eesti diabeedi ravijuhend, siis arutles komisjon, kuidas on taotlus ja ravijuhend omavahel kooskõlas. Komisjon nentis, et kõrge riski definitsioon on väga lai, nt on ka rasvumine KV risk. Kuivõrd see on raskesti määratletav sihtrühm, siis on potentsiaalseid kõrge KV riskiga patsiente väga palju ning patsientide arvu prognoos väga ebakindel. Valmivas ravijuhendis kaalutakse ravi määramisel soovitusi lähtuda KV riskist. Kõrgema KV riskiga patsientidele on soovitatav SGLT-2 lisada SU asemel juba peale metformiini proovimist. Komisjonile teadaolevalt ei pruugi sellest majanduslike argumentide tõttu tulla tugevat soovitusi.

Komisjon nentis, et ravimi efekt ning majandusanalüüsi tulemused on head. Siiski on kulutõhususe numbrid leitud kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientide sihtrühmas. Seetõttu on haigekassa aktsepteeritava empaglifloosiini hinna arvutamisel lähtunud kaalutud keskmisest, kus KV riskiga patsientide osas on kehtiv hinnatase sobiv, kuid madalama riskiga patsientide osas on põhjendatud DPP-4 inhibiitorite hinnatase.

Komisjon arutles kõrgema riskiga patsientidele empaglifloosiini varasemasse raviritta toomist. Põhiuuringusse kaasatud patsientidel oli enamusel (82%) diabeet rohkem kui viis aastat ning nad olid valdavalt eelnevalt kaksikravil (45%, peamiselt metformiin + SU/insuliin). Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi nende sihtgruppide osas. Eeldusel, et metformiini ja SU-d kasutanud patsientidest 64% on kõrge riskiga, tähendaks see kuni 18 780 täiendava patsiendi ravimist empaglifloosiiniga ning potentsiaalset lisakulu aastas ca 5,1 mln eurot. Kõrge riskiga patsientide sihtrühm on väga lai ja piirangute kontrollimine oleks väga keeruline. Nii lisakulu suurust, kui ka ebaselget kulutõhusust arvestades, ei pea komisjon kõrge KV riskiga patsientidele empaglifloosiini varasemasse raviritta toomist põhjendatuks. Patsiendid, kes SU ei talu, saavad kasutada SGLT-2 koos metformiiniga.

Kokkuvõttes peab komisjon põhjendatuks empaglifloosiini väljakirjutamise ühtlustamist DPP4 inhibiitoritega ehk piirangu „rasvumisega patsientidele ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$)“ eemaldamist, kui ravimi hind langeb 10-15%. Arvestades ebakindlust patsientide arvu osas, peab komisjon vajalikuks eelarvelaega hinnakokkuleppe sõlmimist. Kõrge riskiga patsientidele empaglifloosiini varasemasse raviritta asetamist komisjon ei toeta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel taotlus osaliselt rahuldada ehk eemaldada väljakirjutamise tingimustest KMI piirang tingimusel, et ravimi hind langeb ca 15% ning lähtuvalt taotleja prognoosist sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkuleppe.

4. DAPAGLIFLOSIIN

Taotlus: 75/90% südamepuudulikkuse raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Südamepuudulikkuse enimlevinud tekkepõhjusteks on nt südame isheemiatõbi, hüpertooniatõbi, südameklappide haigused, südame rütmihäired. Haiguse esinemissagedus on erinevates maades 1-2% ümber.

Taotleja on tuginenud patsientide prognoosis SP diagnoosidega kasutatud kardioloogiaravimite andmetele, seejuures lähtunud beetablokaatorite kasutajate arvust (24 270 pt), eksperthinnangutest

patsientide osakaalude kohta, kelle on LVEF <40% (40%) ja neerufunktsioon eGFR >30 (70%). Lisaks on taotleja arvestanud, et osa patsiente juba kasutab SGLT2i (4%) ning patsientide ravisoostumus on tagasihoidlik (50%). Kokkuvõttes prognoosib taotleja, et dapaglifloosiini võiks kasutama hakata ligikaudu 3300 -3500 patsienti.

2020. a ravimistatistika andmetel kasutas kardiovaskulaarsüsteemi ravimeid diagnoosiga I50 kokku 23 174 isikut.

Alternatiivne ravi:

Eestis on südamepuudulikkuse haigetel 75/90% soodusmääraga kättesaadavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (edaspidi ACEI) ning selle kombinatsioonpreparaadid diureetikumi või kaltsiumkanali blokaatoriga, angiotensiin II retseptori blokaatorid (edaspidi ARB), beetablokaatorid (edaspidi BB), diureetikumid, mineralokortikoidretseptori antagonistid (edaspidi MRA, spironolaktoon), südameglükosiid (digoksiin) ning sakubitriil + valsartaan.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Dapaglifloosiini südamepuudulikkuse näidustus põhineb DAPA-HF uuringul (McMurray *et al*, 2019). See oli rahvusvaheline, mitmekeskuseline, randomiseeritud topeltpime, platseebokontrolliga 3. faasi uuring. Uuringusse kaasati südamepuudulikkusega patsiendid (NYHA II – IV), kellel oli vähenenud väljutusfraktsioon (vasaku vatsakese väljutusfraktsioon [LVEF] \leq 40%). Patsiendid pidid saama juba standard SP ravi ACE inhibiitori, ARBi või sakubitriil + valsartaani ja beetablokaatoriga.

Kokku kaasati uuringusse 4744 patsienti. Diabeet oli randomiseerimisel mõlemas rühmas 42% patsientidest. Esmase tulemusnäitaja oli südamepuudulikkuse süvenemine, mis oli defineeritud kui erakorraline hospitaliseerimine, erakorralise visiidi (mille jooksul rakendati intravenooset SP ravi) ning kardiovaskulaarsurma kombinatsioon.

Tulemused: Dapaglifloosiiniga esines esmane liittulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine või erakorraline visiit) 16,3% patsientidest ning platseeboga 21,2% patsientidest, absoluutne riski langus 4,9%, HR 0,74 (95% UV 0,65 – 0,85, $p < 0,0001$).

Esmase tulemusnäitaja komponendid eraldi hinnatuna olid samuti numbriliselt dapaglifloosiini kasuks, kuid statistilist olulisust ei hinnatud nende puhul, sest neid ei kaasatud algselt hierarhilise testimise kavasse. Hospitaliseerimise risk - HR 0,70 (95% UV 0,59 – 0,83), kardiovaskulaarsurm – HR 0,82 (95% UV 0,69 – 0,98).

Esmase tulemusnäitaja esinemissageduste erinevus rühmade vahel ei sõltunud diabeedi olemasolust. Riskitiheduste suhe oli vastavalt 0,75 (95% UV 0,63 – 0,90) diabeediga patsientidel ning 0,73 (95% UV 0,60 – 0,88) ilma diabeedita patsientidel.

Ohutus: Kõrvaltoimete esinemissagedus ei erinenud rühmade vahel olulisel määral. Ravi katkestas kõrvalnähtude tõttu 4,7% dapaglifloosiini rühmas ning 4,9% platsebo rühmas. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines dapaglifloosiini rühmas numbriliselt vähem (37,8% vs 42%).

SGLT2 inhibiitorite efektiivsust südamepuudulikkuse näidustusel on kokku võetuna vaadeldud meta-analüüsis (Zannad *et al*, 2020). Antud meta-analüüs koondas DAPA-HF ning empaglifloosiiniga läbiviidud uuringu EMPEROR-Reduced tulemusi. Meta-analüüsi eesmärgiks ei olnud mitte toimeainete omavaheline võrdlemine vaid SGLT2 inhibiitorite kui ravimirühma efektiivsuse kirjeldamine vähenenud väljutusmahuga südamepuudulikkusega patsientidel.

Uurijad leidsid kokkuvõttes, et SGLT2 inhibiitorid vähendavad südamepuudulikkuse tõttu esmase hospitaliseerimise ning kardiovaskulaarsurma kombineeritud suhtelist riski 26% võrra (HR 0,74, 95% UV 0,68 – 0,82, p<0,0001). Kardiovaskulaarsurma risk väheneb 14% võrra (95% UV 0,76 – 0,98, p=0,027) ning üldsuresuse risk 13% võrra (HR 0,87, 95% UV 0,77 – 0,98, p=0,018).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Markovi mudelil baseeruva kulukasulikkuse analüüsi, milles võrreldi dapaglifloosiini koos standardraviga võrdluses standardraviga kroonilise SP-ga ≥ 18 a patsientidel, kelle LVEF $\leq 40\%$. Arvutused on tehtud 50 aastases ajaperspektiivis 3,5%-se kulude ja tulude diskonteerimismääraga.

Taotleja baasstsenaariumis võidetakse dapaglifloosiin + standardraviga võrreldes standardraviga 0,574 eluaastat ja täiendkulu tõhususe määr ICERLYG = 3 439 eurot ning 0,471 QALY- t, ICERQALY = 4 191.

EHK tähelepanekud:

- lähtuvalt Balti riikide juhiseist on kohane kulude ja tulude diskonteerimisel kasutada 5% määra;
- taotleja on selgitanud, et BB kulused ei ole mudeli sisendisse kaasatud, sest eeldati selle ühesugust kasutamist mõlemas ravigrupis. Arvestades, et ka teiste ravimite kasutamine oli grupiti sarnane, tuleks arvestamata jätta kõigi loetletud ravimite kulud. Muudatuse mõju kulude erinevusele ja kulutõhususele oli siiski marginaalne;
- baasstsenaariumis kasutas taotleja suremuse modelleerimisel Weibulli jaotust. NICE leidis, et kohasem oleks kasutada Gompertz jaotust, mis sarnaneb paremini UK patsientidel hiljuti läbi viidud uuringu tulemustele. Sarnast eeldust kasutas ka haigekassa;
- arvestades patsientide keskmist vanust ja eeldatavat eluiga, on haigekassa hinnangul vaadeldav ajahorisont liiga pikk, mistõttu lähtus haigekassa kordusanalüüsis konservatiivsematest ajaparametritest: 20 ja 10 aastat.

Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et dapaglifloosiini lisamisel standardravile võrreldes standardraviga võidetakse 10-20 aasta pikkuses ajahorisondis vastavalt 0,238-0,239 QALY-t, ja 0,277-0,279 LYG ning kulutõhusus ICERQALY on 5 644 - 5 639 eurot ning ICERLYG 4 840 - 4 835 eurot. Tundlikkuse analüüsides jäi ravimi kulutõhusus vahemikku 4 438 – 7 025 eurot QALY kohta, enim mõjutas tulemust terviseseisundi väärtuste madalamaks hindamine.

Potentsiaalne lisakulu:

2020. a ravimistatistika andmetel maksis keskmine 75-90% I50 diagnoosiga retsept AKEI/ARB 7-12 eurot (sh EHK-le 1-6 eurot), BB 10-13 eurot (EHK-le 2-5 eurot) vs dapaglifloosiin 76 eurot (sh EHK-le 64 eurot). Seega on dapaglifloosiin haigekassale üle 10x kallim, seejuures on aga ravimi maksumus oluliselt soodsam sakubitriil + valsartaani keskmisest maksumusest ... eurot (EHK-le ... eurot).

	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta	5. aasta
Dapaglifloosiiniga ravil olevate SP patsientide arv	587	1 957	3 262	3 360	3 461
Keskmine ravikestvus kuudes (=pakendites) patsiendi kohta	4	8	8	8	8
Pakendeid kokku
Kokku jaemüügimaht (€)
EHK kulu (€), keskmise soodusmääraga 84% (75%/90% korral) 2019 a andmeil.	79 484	529 891	883 152	909 647	936 936

Arvestades SP diagnoosiga patsientide võimalikku arvu (kuni 47 000) ning asjaolu, et prognoos tugineb mitmetele eksperthinnangutele, on tulemusega seotud arvestatav ebakindlus. Täiendav hinnalangus (ca 15%) võimaldaks hüvitamise laiendamisega kaasnevat lisakulu mõnevõrra minimeerida (lisakulu 3 aastal oleks ca 661 000 eurot).

Diskussioon

Komisjon arutles patsientide arvu prognoosimisel kasutatud eelduste üle. 50% revisioostumus on komisjoni hinnangul väga tagasihoidlik, kuid kuna tegemist on kroonilise haigusega ning dapaglifloosin lisanduks mitme teise ravimi kõrvale, siis võib komisjoni hinnangul tagasihoidliku revisioostumuse eeldus olla põhjendatud. Kuivõrd patsientide arvu osas on palju ebakindlust, siis peab komisjon vajalikuks sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe. Taotleja on ka ise tunnistanud, et patsientide arvu prognoos on ebakindel ning patsiente võib olla prognoositust rohkem. Komisjon nentis, et kuigi empaglifloosinil veel südamepuudulikkuse näidustust ei ole, siis *HFA of ESC 2020.a* uuendatud seisukohadokumentides (Seferović *et al* 2020) soovitatakse dapaglifloosiniga samadel tingimustel ka empaglifloosini kasutamist.

Komisjoni hinnangul on majandusanalüüsi tulemused soodsad, kuid eelarvemõju märkimisväärne. Taotleja ei ole esialgu pakkunud kompenseerimistingimuste laiendamisel dapaglifloosinile täiendavat hinnalangust. Vastuses haigekassa arvamusele on taotleja teinud ettepaneku 2% hinnalanguseks, mis tagaks meile soodsaima teadaoleva Euroopas kehtiva hinna. Arvestades seda, et kolmandaks aastaks, taotleja prognoosi järgi, dapaglifloosini kompenseerimiskulu kahekordistuks, siis ei pea komisjon 2% hinnalangust piisavaks.

Kokkuvõttes peab komisjon ravimi efektiivsust ja kulutõhusust heaks, kuid eelarvemõju märkimisväärseks. Komisjon soovib taotluse rahuldada, kui eelarvemõju vähendamise eesmärgil langeks ravimi hind 10-15%.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb ca 15% ning sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe.

5. KARIPRASIIN

Jätk 16.10.2019 arutelule.

Taotleja on esitanud täiendavad argumendid

Ravi alustamise kriteerium:

Ravi alustatakse patsientidele, kelle esmase episoodi diagnoosimisest ei ole möödunud enam kui 5 aastat ning kellel esinevad väljendunud negatiivsed sümptomid hinnatuna psühhiaatri kliinilise intervjuu ajal ning vajadusel negatiivseid sümptome hindavate skaalade alusel (SANS, BNSS).

Ravi lõpetamise kriteerium:

12-kuulise ravi järel püsivad väljendunud negatiivsed sümptomid hinnatuna psühhiaatri kliinilise intervjuu ajal ning vajadusel negatiivseid sümptome hindavate skaalade alusel (SANS, BNSS).

Eelarvemõju analüüs:

Taotleja on teinud eelarvemõju analüüsi ja leidnud, et kariprasiini hüvitamine tekitaks I aastal lisakulu (170 000 eurot) ning edaspidi kokkuhoidu 160 000 kuni ligi 280 000 eurot aastas. Võrdlusrühmaks on praegune standardravi ehk amisulpriidi, aripiprasooli, olansapiini ning risperidooni kaalutud keskmine

kulu. Analüüsis on lähtunud sellest, et ülekaalukalt negatiivse sümptomaatika korral on keskmine aastane hospitaliseerimise kestus 115 päeva ning ravi eesmärgi saavutamisel 74,47 päeva.

Vastavalt ekspertide hinnangule on eeldatud, et viimase 5 aasta jooksul diagnoositud patsientide arv on 1500. Samuti vastavalt ekspertide hinnangule on eeldatud, et ülekaalukalt negatiivsete sümptomitega patsientide osakaal nendest on ligikaudu 25% ehk 375 patsienti esimesel aastal ning 75 uut patsienti järgnevatel aastatel.

Efektiivsuse osas on lähtunud Nemeth *et al* uuringu tulemustest, mille alusel ravieesmärgi saavutanud patsientide osakaalud (PANSS negatiivsete sümptomite skoori langus $\geq 20\%$ algtasemest) olid järgmised:

Kariprasiin	69%
Võrdlusravi (risperidoon)	58%

EHK tähelepanekud:

Ravimile pakutakse soodsamat hinda (... €), kui see, millega viimati (2019. a) komisjon taotlust arutas (... €). Sellise hinna juures on kariprasiin endiselt 8,8 korda kallim risperidoonist ning 1,7 korda kallim kvetiapiinist (kõige kallim alternatiiv).

Kasutades mudelis varasemalt haigekassa poolt heaks kiidetud sisendeid (st ajahorisont 1 aasta ja hospitaliseerimise kulud puuduvad) on ICERQALY 18 296 EUR (vs risperidoon), eelneva pakkumise juures oli 26 970 EUR.

Lähtudes taotleja prognoositud patsientide arvust oleks kulu kariprasiinile kolmandaks kompenseerimise aastaks ca 253 000 EUR ja lähtudes meditsiinilise eksperdi varasemast hinnangust, mille kohaselt negatiivsete sümptomitega patsientidel kasutatakse praegu valdavalt aripiprasooli või amisulpriidi, mida kariprasiin asendada hakkaks, oleks lisakulu kolmandaks kompenseerimise aastaks ca 201 000 EUR.

Kokkuvõte ekspertide pöördumisest:

Vastavalt erialaekspertide hinnangule on Eestis oluline ravivajadus ülekaalukalt negatiivse sümptomaatikaga patsientide grupis. Olemasolevad ravivalikud on puudulikud. Amisulpriidi kasutamist nimetatud patsientide grupis on olulisel määral piiratud oluliste kõrvaltoimete sagedase esinemise tõttu.

Eriala ekspertide arvamus kohaselt on kariprasiin viimase aja üheks innovaativsemaks ja läbimurdelisemaks ravimiks psühhiaatrias – uusim unikaalsete kliiniliste omadustega (D3-selektiivne antagonist) atüüpiline antipsühhootikum. Kariprasiini on esitletud kui üht viimaste aastakümnete olulisemat innovatsiooni psühhiaatriliste ravimite seas. Kariprasiin on ainuke antipsühhootikum, mille efektiivsust on hinnatud aktiivkontrolliga võrdlevalt valdavalt negatiivsete sümptomitega skisofreeniaga patsientidel. Kariprasiiniga on Eestis viidud läbi kliinilisi uuringuid, kogemus neist on kasutama julgustav. Selle ravimi lisamine soodusravimite nimekirja avardaks oluliselt skisofreenia kui raske psüühikahäire ravivõimalusi, muudaks ravi tulemuslikumaks ja aitaks vältida osade patsientide invaliidistumist.

Ülekaalukalt negatiivse sümptomaatika raviks puudub praegu efektiivne alternatiiv. Amisulpriidi puhul on uuringutes näidatud efekti negatiivsele sümptomaatikale, kuid kliinilises praktikas leiab amisulpriid vähe kasutust väga levinud kõrvaltoime – prolaktiini taseme märgatava tõusu tõttu.

Diskussioon

Haigekassa esindaja selgitas, et taotlus on uuesti komisjoni päevakorras advokaadibüroo ning taotleja ühisel palvel, sest väidetavalt ei ole komisjon kõiki taotluse aspekte korrektselt kaalunud. Komisjon tutvus esitatud väidetega.

Komisjon ei nõustu, et ravimikomisjoni seisukoht „kariprasiinil ei ole tõestatud kliinilisi eeliseid asjakohaste alternatiivide ees“, on meelevaldne. Eksperdid on varasemalt välja toonud, mida nad näevad taotletud sihtrühmal alternatiividena ning nendeks on aripiprasool ja amisulpriid. Kliinilist uuringut nende toimeainetega võrreldes tehtud ei ole ning uuring on tehtud võrdluses risperidooniga, mida ei soovita valdavalt negatiivsete sümptomite korral esmavalikuna ka teiste riikide juhendid. Ka nt Saksamaa ravijuhend aastast 2019¹ soovib negatiivsete sümptomite korral ravi alustada amisulpriidi või olansapiiniga. Et võrdlus risperidooniga ei ole asjakohane, näitab ka Raviameti 2018. a arvamus kirjeldatud meta-analüüs, mille põhjal on ka kvetiapiin negatiivse sümptomaatika korral näidanud risperidoonist paremust. Kui otsesed võrdlusuuringud puuduvad, siis on järgmine võimalus vaadata kaudseid võrdlusi, kuid selliste analüüside usaldusväärsus on väiksem. Siiski peab ka kaudne võrdlus olema tehtud sobiva võrdlusravimiga.

Kuivõrd kariprasiiniga teostatud uuringust olid välja jäetud viimase 6 kuu jooksul hospitaliseeritud patsiendid ning uuring ei mõõtnud kariprasiini mõju hospitaliseerimiste arvule, siis ei ole hospitaliseerimise vähenemine tõendatud ning majandusanalüüsis sellele tuginemine ei ole korrektne. Komisjon nendib, et soodusravimite nimekirja lisamisel ei ole seadusandja kehtestanud piirmäära, mille võrra ei tohi olla uus ravim vanemast ravimist kallim, kuid hinnavahe peab olema põhjendatud korrektsest võrdlusravimist parema efektiivsusega.

Kõrvaltingimuste kehtestamist on komisjon varasemalt arutanud, kuid leidnud, et selliste piirangute järgimine ei ole antud juhul hästi kontrollitav, sest eeskätt negatiivse sümptomaatika kirjeldamiseks puudub eraldi RHK kood. Eelarveriske maandava hinnakokkuleppe sõlmimine on saanud haigekassal kallimate ravimite ja ebakindla patsientide arvu prognoosi korral tavapäraseks praktikaks, kuid see ei ole komisjoni hinnangul mitesobiva hinnataseme korral lahenduseks.

Komisjoni hinnangul ei ole jäetud olulisi asjaolusid otsustamisel arvestamata ning jääb oma endise seisukoha juurde, et pakutud hinnatasemega ei ole kariprasiini hüvitamine põhjendatud. Komisjon toetab ühehäälselt ravimi hüvitamist tingimusel, et selle hind ei ole kõrgem kvetiapiini hinnast, mis on kõrgeima hinnatasemega skisofreenia näidustusel ravimite loetellu kantud toimeaine ning ühtlasi näidanud negatiivsete sümptomite korral risperidoonist paremust.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et kariprasiini hind ei ületa kvetiapiini hinnataset.

6. LISAKÜSIMUS: VÄLISRAVI TAOTLUS

1. Taustainfo

Haigekassa on saanud taotluse tervishoiuteenuse rahastamiseks välisriigis. Taotletakse nn geeniteraapiat difuusse B-suurerakulise lümfoomi (IV staadium) korral ravimiga *axicabtagene ciloleucel* (YESCARTA™). Ravi eesmärgiks on taotluses märgitud tervistumine, täieliku ravivastuse ja haiguse remissiooni saavutamine.

¹

https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/038_D_G_f_Psychiatrie__Psychotherapie_und_Nervenheilkunde/038-009e_S3_Schizophrenie_2020-01.pdf

Tulenevalt ravikindlustuse seaduse (edaspidi RaKS) § 27¹ lõikest 1 võib haigekassa anda kindlustatud inimesele loa välisriigis tervishoiuteenuse hüvitise saamiseks juhul, kui on täidetud kõik järgnevad tingimused:

- 1) taotletavat tervishoiuteenust ega sellele alternatiivset tervishoiuteenust ei saa kindlustatud isikule Eestis osutada;
- 2) taotletava tervishoiuteenuse osutamine on kindlustatud isikule näidustatud;
- 3) taotletaval tervishoiuteenusel on tõendatud meditsiiniline efektiivsus;
- 4) taotletava tervishoiuteenuse eesmärgi saavutamise keskmine tõenäosus on vähemalt 50 protsenti (edaspidi plaanilise välisravi tingimused).

Haigekassa hinnangul puuduvad tõenduspõhised materjalid ravi tõendatud meditsiinilise efektiivsuse ning selle eesmärgi saavutamise vähemalt 50%-lise tõenäosuse kohta, kui ravi eesmärgiks on tervistumine (RaKS § 27¹ lg 1 punktid 3 ja 4). Haigekassa hinnangul tuleb kõnealuse juhtumi raames arvestada ravikindlustuse seaduse üldist eesmärki, sh sarnaseid hindamiskriteeriume, olenemata sellest, kas teenust saab osutada Eestis või tuleb seda teha välisriigis: ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus võrreldes kasutuseloleva alternatiiviga ning mõistlik kulutõhusus (RaKS § 31 lg 1 p 2 ja 4). Vastasel korral tekib patsientide ebavõrdne kohtlemine, mida ei tohiks välisravi võimaldamisel tekkida.

2. Ravimi üldiseloostus

YESCARTA™ (aksikabtageen siloleutseel) on CD19 vastu suunatud immuunravi geenmuundatud autoloogsete T-rakkudega. YESCARTA™ valmistamiseks kogutakse patsiendi enda T-rakke, mida geenmuundatakse *ex vivo* retroviraalse transduktsiooni teel, et ekspresseerida kimäärset antigeeni retseptorit (CAR). Anti-CD19 CAR-positiivsed eluvõimelised T-rakud paljundatakse ja infundeeritakse tagasi patsiendile, kus nad suudavad tuvastada ja hävitada CD19 ekspresseerivaid sihtmärkrakke.

YESCARTA™ on ravim, millele Ameerika Ühendriikide Raviamet (*FDA*) andis müügiloa 18.10.2017 ning 23.08.2018 väljastati sellele Euroopa Raviameti (*EMA*) luba. Ravimi müügiloa hoidja on *Kite Pharma EU B.V*, Amsterdam, Madalmaad.

1. Ravimi YESCARTA™ hüvitamise põhjendatuse hindamine

1) kindlustatud isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest

Näidustatud difuusse B-suurerakulise lümfoomi raviks. Patsiendil on olnud 2 retsidiivi, viimane neist 2020. a detsembris peale 2020 a juunis teostatud vereloome tüvirakkude autoloogset siirdamist.

2) kokkuvõtte haigekassale esitatud ravimi tõendatud meditsiiniline efektiivsuse materjalide kohta

Haigekassale esitati neli teaduskirjanduse viidet taotletava tervishoiuteenuse tervistava, täieliku ravivastuse ja haiguse remissiooni saavutamise kohta.

Locke FL *et al* artiklis kirjeldatakse kliinilise uuringu tulemusi, kus 111 leukofereesi läbinud patsiendist said 101 YESCARTA™-t. Üheksa patsienti ei saanud ravi, peamiselt progresseeruva haiguse või raskete kõrvalnähtude tekkimise tõttu pärast nimekirja kandmist ja enne rakkude manustamist. Üks patsient 111-st ei saanud toodet tootmistõrke tõttu. Peamine tulemusnäitaja oli objektiivne ravivastuse määr (*objective response rate, ORR*). Sekundaarsed tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (*duration of response, DOR*), üldine elulemus (*overall survival, OS*) ja kõrvaltoimete raskusaste.

Patsiente oli tulemustest raporteerimise hetkeks jälgitud 27 kuud. Objektivne ravivastus täheldati 83%-l uuritavatest ning see kestis 11,1 kuud. 24 kuu möödudes 34%-l jälgitavatest patsientidest oli jätkuv ravivastus, kuid tuvastatavad CAR T rakud puudusid. 61-l patsiendil 101-st arenes haigus edasi või patsient suri. Progressiooni-vaba elulemuse mediaan oli ligikaudu 6 kuud.

Kõigil ravi saanud patsientidel esines kõrvaltoimeid, 98%-l patsientidest registreeriti 3. või kõrgema raskusastme kõrvaltoimed.

Aldallai SM artiklis sisalduv informatsioon viitab tagasi *ZUMA-1* kliinilise uuringu tulemustele ega sisalda uut teaduslikku informatsiooni tervistumise, täieliku ravivastuse ja haiguse remissiooni saavutamise kohta.

Nastoupil LJ *et al* artiklis kirjeldatakse Ameerika Ühendriikides läbiviidud retrospektiivse uuringu tulemusi. Ravivastust hinnati 30 päeva möödudes (ORR 79%, 50% CR) ja/või 100 päeva möödudes (CR 49%).

Crump M *et al* artiklis võetakse kokku retrospektiivse *SCHOLAR-1* uuringu andmed, kus analüüsiti refraktaarse difuusse B-suurerakulise lümfoomiga patsientide ravitulemusi ning nenditi, et on vajadus efektiivsema ravi järele. Uuringu läbiviimist toetas osaliselt *YESCARTA*TM tootja, *Kite Pharma*. Tegemist ei ole teadusartikliga, milles avaldatud informatsioon kinnitaks ravimi *YESCARTA*TM tõendatud mõju tervistumisele.

Varasematele ekspertarvamustele tuginedes võib eeldada, et tervistumine tähendab kokkuleppeliselt kasvajaliste haiguste puhul haigusest vabanemist vähemalt 5 aastaks ehk antud ravimi väga pikaajalist toimet. Haigekassa hinnangul ei saa tõenduspõhiste teaduskirjanduse allikatele tuginedes väita, et tegu on tervistava raviga. Lisaks põhjustab ravi raskeid kõrvaltoimeid nagu tsütokiini vabanemise sündroom (93%), entsefalopaatia (58%) ja infektsioonid (38%). 3. või kõrgema astme neutropeenia, trombotsütopeenia ja aneemia, mis olid alles ka 30. päeval või pärast seda, esinesid vastavalt 31%, 27% ja 17% patsientidest.

3) ravimi annustamise ning ravimi kasutamise optimaalse kestuse kirjeldus

Ühekordne veenisisene infusioon (30 min), millele eelneb ettevalmistamine keemiaraviga ning patsiendi leukotsüütide kogumine leukofereesi teel.

Iga patsiendispetsiifiline *YESCARTA*TM infusioonikott sisaldab anti-CD19 CAR T-rakkude dispersiooni umbes 68 ml kohta, sihtannusega 2×10^6 anti-CD19 CAR-positiivset eluvõimelist T-rakku kehamassi kg kohta (vahemik: 1×10^6 ... 2×10^6 rakku/kg), maksimaalselt 2×10^8 anti-CD19 CAR T-rakku.

*YESCARTA*TMt tuleb manustada kvalifitseeritud ravikeskuses. Ravi *YESCARTA*TMga tuleb alustada hematoloogiliste maliigsete haiguste ravis kogenud tervishoiutöötajate juhendamise ja järelevalve all, kes on saanud väljaõppe *YESCARTA*TM manustamise ja ravi alal. Tsütokiinide vabanemise sündroomi puhuks peab enne infusiooni olema käepärast vähemalt neli annust *tositlizumab*'i ja elustamisvahendid.

4) ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Ravimi kulutõhusus Eesti oludes võrreldes hetkel kättesaadava parima toetusraviga ei ole teada. Ravimi arvatav maksumus on 375 000 USD (~307 528 EUR). Lisanduvad voodipäevade kulu välisriigi haiglas (vähemalt seitse päeva haiglas ning lisaks vähemalt neli nädalat haigla lähedal viibimist), transport välisriiki ja tagasi.

Kirjanduses avaldatud kulutõhususe analüüsid annavad täiendkulu tõhususe määrad, mis reeglina ületavad 100 tuhat USD võidetud kvaliteetse eluaasta kohta.

Kulutõhusust on raske hinnata ka seetõttu, et puuduvad võrdlusuuringud alternatiividega, mis näitaks, mis on tulemuste erinevus keemiaraviga ning mis on kulude erinevus võrreldes keemiaraviga.

5) alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu

Patsientide raviks on Eestis kättesaadav keemiaravi ning luuüdi siirdamine.

6) vastavus ravikindlustuse rahalistele vahenditele

Viimase kolme aasta (2018–2020) lõikes on Eestis 785 difuusse B-suurerakulise lümfoomiga patsienti, igal aastal lisandub keskmiselt 100 uut patsienti. Täpne, raviks kvalifitseeruvate patsientide arv ei ole teada, kuna ravimi tootja seab ravi saavatele patsientidele omapoolsed kriteeriumid. Küll aga peab haigekassa võimaldades ravi ühele patsiendile, seda võimaldama ka kõigile teistele.

Diskussioon

Haigekassa esindaja selgitas, et komisjoni seisukohta ootab haigekassa ravi meditsiinilise efektiivsuse osas, st kas komisjoni hinnangul on taotletava tervishoiuteenuse eesmärgi saavutamise keskmine tõenäosus vähemalt 50%, kui ravi eesmärgiks on taotluses märgitud tervistumine, täieliku ravivastuse ja haiguse remissiooni saavutamine.

Komisjon tutvus ka ZUMA-1 uuringu jätkuanalüüsi tulemustega, mis seni veel on esitatud posterettekandena. Kolme aasta jälgimise andmed on järgmised: elulemuse mediaan on 25,8 kuud ja 3-aasta elulemuse määr 47%. Komisjon tuletas meelde, et komisjoni korduvalt nõustanud hematoloogia valdkonna ekspert on samuti kinnitanud, et patsiendi võib tervistunuks lugeda, kui 5 aasta jooksul retsidiivi ei esine. ZUMA-1 jätkuanalüüsi tulemuste põhjal pooled patsiendid siiski ei ela kolm aastat. Tavapärase elulemuse mediaan antud haigusega on ca 6 kuud ja 2 aasta elulemuse määr umbes 20%. Komisjon nentis, et tegemist on üsna efektiivse ja elulemust pikendava raviga, kuid mitte 50% tõenäosusega tervistumist tõotava raviga.

Komisjon nentis ka seda, et ravi maksumus väga kallis. Kui lähtuda antud diagnoosiga patsientide arvust ja ravi maksumusest, siis mõjuks ravi tagamine kõikidele seda vajavatele patsientidele haigekassa finantsstabiilsust ohustavalt.

Lisaks soovitas komisjon haigekassal teha ettepanek õigusaktide muutmiseks, mis lõpetaks patsientide ebavõrdse kohtlemise tervishoiuteenuste rahastamise üle otsustamisel olenevalt sellest, kas teenust osutatakse Eestis või välisriigis. Õigusselguse huvides tuleks selgelt sätestada, et lisaks meditsiinilisele efektiivsusele peab ravimi/teenuse mõistlik kulutõhusus olema tõendatud mõlemal juhul ning ravimi/teenuse kulu peab vastama haigekassa eelarve võimalustele.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija