

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Skype for Business* vahendusel

23.04.2020 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Burosumab (Lisa 1. Väljavõte 12.03.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, erialaeksperti tagasiside);
2. Lenvatiniib DTC näidustusel (Lisa 2. Ewopharma AG Eesti filiaali taotlus ja taotluse lisad ravimi **Lenvima** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
3. Lenvatiniib HCC näidustusel (Lisa 3. Ewopharma AG Eesti filiaali taotlus ja taotluse lisad ravimi **Lenvima** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
4. Regorafeniib (Lisa 4. Bayer OÜ taotlus ja taotluse lisad ravimi **Stivarga** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
5. Palbotsikliib (Lisa 5. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Ibrance** väljakirjutamise tingimuste laiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
6. Olapariib (Lisa 6. Väljavõte 10.12.2019 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, taotleja esitatud täiendav pakkumine koos lisamaterjalidega);
7. Saproteriin (Lisa 7. Väljavõte 21.01.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, taotleja vastuskiri, erialaeksperti tagasiside);
8. Tallinna Lastehaigla ettepanek (Lisa 8. Memo: Laste hematoloogia-onkoloogia erialaga seonduvad probleemid);
9. EHK ettepanek (Lisa 9. Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud takroliimuse soodustingimuste piirangutest).

1. BUROSUMAB

Jätk 12.03.2020 arutelule.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. Eelmisel korral arutleti alternatiivsete ravivõimaluste üle, milleks on fosfaadi ja D-vitamiini asendusravi. Asendusravi puudusena on välja toodud selle halba maitset, lisaks võib fosfaat tekitada seedetrakti kõrvaltoimeid, mistõttu osad patsiendid asendusravi järjepidevalt ei tarbi. Kui vaadata aga uuringuandmeid, siis burosumabiga esines oksendamist ja gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid isegi rohkem kui asendusraviga. Nenditi, et asendusravi tuleb manustada sagedasti, 3-6 korda päevas, mis võib elukvaliteeti negatiivselt mõjutada. Komisjonil tekkis küsimus, mil määral on olemasolevate patsientide puhul tehtud jõupingutusi, et lapsed asendusravi korralikult tarbiks. Kui ravi korralikult ei järgita, siis on raske öelda, kas haigus ei ole kontrolli all seetõttu, et asendusravi pole piisavalt efektiivne või seetõttu, et ravi ei ole järjepidev.

Komisjon nentis, et kliinilises uuringus on tõestatud efekti erinevus burosumabi ja asendusravi vahel. Teatud määral toimus paranemine siiski mõlemas grupis. Arutleti haiguse diagnoosimise võimaluste üle. Komisjon sooviks spetsialistide abiga täpsustada, kas Eestis on X-liitelise hüpofosfateemia diagnoosimine süstemaatiline või juhuslik ning millistele ja kui vanadele patsientidele test tehakse. Majandusanalüüsis on kasutatud eeldust, et ravi alustamisel on patsient 6,8 aastat vana, komisjon ei ole kindel, kas ravi alustamine sellises vanuses on tõenäoline ka Eestis. Komisjon arutles, kas patsiente on võimalik jagada raskema ja kergema haigusega patsientideks ning patsientide sihtrühma raskemate haigetega kitsendada. Uuring viitas, et ravi burosumabiga on efektiivsem raskematel haigetel.

Haigekassa esindaja tegi ülevaate teiste riikide hinnangutest burosumabile. Inglismaa on andnud positiivse soovitus viidates sellele, et haigus esineb harva ning tootjaga on saavutatud täiendav hinnakokkulepe, mis ravimi hinda langetab. Hinnangu kokkuvõttes öeldakse, et vaatamata kokkuleppele on tegemist väga kalli ravimiga. Šoti SMC on samuti ravimi kompenseerimist soovitanud, kuigi tõdeti, et on täiesti ebaselge, kuidas see ravim pikaajalist prognoosi ja täiskasvanuiga mõjutab. Elukvaliteedi andmed on uuringutest olemas, aga neid on väga raske tõlgendada. Lisaks hindab SMC, et kulu võrreldes tervisekasuga jääb väga suureks. Kanadas on burosumab hetkel hindamisel - esimene arvamus on olnud negatiivne, aga tootja on esitanud lisamaterjale ning vastavas komisjonis tuleb uus arutelu.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Haigekassale ei ole muudetavate sisendväärustega mudelit esitatud, seega haigekassa analüüsis kasutatud eeldusi muuta ei saa. Taotleja on täiendkulu tõhususe määraks leidnud ... €/QALY. Komisjon palus haigekassal täpsustada, miks erinevad majandusanalüüsis leitud lisakulu ühe patsiendi kohta ning lisakulu prognoosis leitud lisakulu ühe patsiendi kohta.

Komisjon mõõnis, et tegemist ei ole elulõpu ega elupäästva ravimiga, ravimile on alternatiiv olemas ning kulutõhususe näitaja on äärmiselt ebasoodne. Kuna arutelu käigus tekkis mitmeid lisaküsimusi, siis lükkab komisjon otsustamise edasi ning kutsub järgmisel arutelul osalema erialaspetsialisti, kes aitaks tekkinud küsimustele vastused leida.

Koosolekul komisjoni nõustanud erialaeksperti tagasiside:

Suurim probleem fosfaadi asendusravi puhul on selle manustamissagedus. Fosfaat väljutatakse organismist väga kiiresti, seega peab manustamine olema sage ja korrapärane. Kuna koolis ja lasteaias ei tohi õpetajad lastele ravimit anda, siis on manustamisskeemist kinnipidamine väiksemate laste puhul komplitseeritud. Asendusravi halb maitse ei ole suur mure ning minu patsiendid on suutnud ravimit korrapäraselt tarvitada vaatamata ebameeldivale maitsele. Asendusravi võib põhjustada kõhulahtisust ja teisi gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid, aga taluvus on väga individuaalne. Minu kogemus on kolme-nelja patsiendiga, kellel ravi talumisega probleeme ei olnud.

Fosfaatravi saab lugeda ebaõnnestunuks kliiniliste markerite alusel, milleks on parathormooni (PTH) ja aluselise fosfataasi (ALP) tase. Ravi eesmärk on saavutada ALP normaalne tase või minimaalselt üle normi koos PTH minimaalse tõusuga. Minul on kogemus patsiendiga, kes järgis ravi väga korralikult ning manustas maksimaalseid fosfaadi annuseid, kuid kelle ALP tase ei olnud sellele vaatamata normaalsel tasemel, samas kujunes välja ravi tüsistus – nefrokaltsinoos. Fosfaadiga alustatakse väiksemast doosist, hinnatakse ravi tulemust ning vajadusel tõstetakse annust ning hinnatakse jälle tulemust. Umbes kuue kuu ravi järel saab hinnata, kas fosfaatravi toimib või mitte. Fosfaatravi jätkamise kohta täiskasvanutel kindlaid juhiseid ei ole. Kui tegemist on sümptomaatilise patsiendiga, siis soovitatakse ravi jätkata või taasalustada, kuid patsiendid ei saa ravi püsivalt nagu lapsed kasvufaasis.

XLH diagnoositakse tavaliselt juhuslikult, süstemaatilist skriiningut ei ole. Haigus avaldub suhteliselt varases lapseas olulise jalgade deformatsiooniga, kliinilise rahhiidi tunnused muutuvad juba vanuses 1,5-2 aastat üsna selgeteks. Lõpliku diagnoosi aeg on ca 3-4 eluaasta. Seega reaalelus võib ravi alata varem, kui burosumabiga läbiviidud uuringutes (kus ravi alustati vanuses 6-7 a).

Võimalik on eristada raskemaid ja kergemaid haigeid, sest mutatsioonid ning haiguse kulg on erinevad. Võimalik on sätestada kindlad parameetrid, mille alusel raskemaid ja kergemaid haigeid eristada. Rahvusvahelist juhust selles osas ei eksisteeri.

Burosumabi saaks manustada ka kodustes tingimustes. Kuna ravim on kallid, siis võiks seda teha siiski meditsiinilise haridusega inimene haiglatitingimustes, sellisel juhul on ravim korrektselt säilitatud ning manustatud.

Kokkuvõttes on tegemist väga kalli elukvaliteeti parandava ravimiga. XLH on teatud määral invaliidistav haigus. Uuringutulemused on head, paremad kui standardravil, kuid probleem on selles, et ravi efekt saabub pika aja peale. Pikaajalise burosumabi kasutamisega efekt on võrreldes standardraviga ilmselt oluliselt parem sellest, mis kliinilistes uuringutes näidatud (jalaluude telje taastumine võtab lihtsalt pikka aega). Kui haigekassa ei ole valmis kogu ravi maksumust enda peale võtma, siis võiks haigekassa võtta rahastamise kohustuse laste kiire kasvu perioodiks. Kiire kasvu periood kestab 2-3 aastat puberteedieas, tavaliselt leiab see aset 10-14-aastaselt. Sel ajal kujuneb kõige kiiremini välja ka jalgade deformatsioon. Kiire kasvu ikka jõuavad lapsed aga eri vanuses. Antud valdkonna eksperdid spekulavad, et kiires kasvufaasis peaks ravi efekt olema kõige parem, kuid kogemus on liiga väike, et seda kindlalt väita.

23.04 arutelu:

Haigekassa esindaja tutvustas ka teise erialaeksperti kirjalikult edastatud tagasisidet eelmisel arutelul komisjoni poolt tekkinud küsimustele. Eksperti sõnul ei ole probleemiks ainult asendusravi preparaatide halb maitse ja sagedased manustamiskorrad, vaid see, et paljudel juhtudel isegi ravimi korrapärasel manustamisel ei saavutata soovitud ravitulemusi. Lisaks kirjutab ekspert, et X-liitelise hüpofosfateemiaga patsiendid, kes said ravi burosumabiga lapseas, jätkavad pärast kasvuaeg lõppemist konventsionaalse raviga. Tema sõnul diagnoositakse haigus kliiniliste, radioloogiliste ja biokeemiliste markerite alusel ning diagnoosini jõutakse teisel eluaastal, v.a. perekondlikel juhtudel. Eksperti hinnangul ei saa ravi seisukohast eristada raskemaid ja kergemaid haigeid ning pakub välja järgmised burosumabiga ravi alustamise tingimused: vanus üle 1a, hüpofosfateemia, radioloogiliselt tõendatud rahhiitilised muutused skeletisüsteemis, konventsionaalse ravi ebatõhusus 3 kuud. Tallinna Lastehaigla kogemuse põhjal kinnitab ekspert, et ravimi manustamine peab toimuma meditsiiniõe poolt. Ravimit tuleb süstida naha alla ettevaatlikult ja sinna süstitav kogus on üsna suur. Tema hinnangul tuleks kõne alla ravimi kodune manustamine juhul, kui turule tuleb burosumab pen-süstlis.

Komisjoni liikmed nentisid, et põhiline küsimus eelmisel arutelul oli see, kuidas saada veendumus, et asendusravi on tarbitud järjepidevalt ning vajadusel tehtud piisavalt jõupingutusi, et manustamine oleks korrapärane. Kui varasemalt on arstid viidanud, et asendusravi järjepidevat tarbimist takistab selle vastuvõetamatu maitse, siis eksperdi uute selgituste põhjal ei ole fosfaatravi maitse nii oluliseks probleemiks. Komisjon arutles burosumabi efektiivsuse üle. Uuringutes on selged erinevused kahe grupi vahel olemas, aga hinnatud skoorid paranesid mõlema raviga, burosumabi puhul siiski oluliselt kiiremini. Kuna ravi jätkub aastaid, siis on võimalik, et sarnase tulemuse saavutab uuringu jälgimisajast pikema aja vältel ka asendusraviga.

Nenditi, et ravim on väga kallis ja kulutõhususe näitaja ebasoodne. Kuna majandusolukorra prognoosid on kehvad, siis tuleb rahalist aspekti eriliselt silmas pidada. Raskete ainevahetushäirete raviks hüvitab haigekassa teenuste loetelu kaudu sarnases hinnaklassis ravimeid, kuid nendel puhkudel on patsiendid väga kehvast seisusest ning alternatiivne ravi pole saadaval. Komisjon arutles, et kui suudetakse välja selekteerida need patsiendid, kes tarbivad asendusravi vastavalt juhiste, kuid toime ei ole siiski piisav, siis ei ole burosumabi kulutõhususe määr võrreldes asendusraviga asjakohane, sest asendusravi ei ole neil patsientidel alternatiiv. Selle kindlaks tegemine, kas ravi tulemus on ebapiisav, sest ravi ei toimi või patsient ei tarvita ravimit järjepidevalt, on siiski väga keeruline.

Komisjon arutles, milline hinnalangus oleks vajalik, et asuda ravimi hüvitamist toetavale seisukohale. Komisjoni hinnangul võiks ...%-line hinnalangus olla eelduseks, et komisjon ravimi hüvitamist uuesti kaaluks.

Kokkuvõttes on ravimist saadav kasu kirjeldatud kliiniliste skooride muutusena, mille tähendus patsiendi elukvaliteedile on raskesti hinnatav. Seega on ravimist saadava kasu kliiniline olulisus väga ebakindel ning alternatiivse ravi korraliku tarvitamise kindlakstegemine keeruline. Komisjoni hinnangul ei saa pakutud tingimustel ravimi hüvitamist toetada, komisjon kaaluks ravimi hüvitamist uuesti, kui taotleja pakub ravimile ca ...% soodsamat hinda, on valmis sõlmima eelarvelaega hinnakokkuleppe ning ühtlasi tuleks ravimi väljakirjutamisel täpselt sõnastada eelneva ravi optimaalne kasutamine ning selle mittetoimimine.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel pakutud tingimustel taotlust mitte rahuldada ning pidada ravimi müügiloa hoidjaga läbirääkimisi saavutamaks hinnatase, mis on praegu pakutust ca ...% madalam. Seejärel arutada taotlust uuesti komisjonis.

2. LENVATINIIB

Taotlus: 100%, monoterapiana radioaktiivse joodiga ravi suhtes refraktoorse progresseeruva, lokaalselt levinud või metastaatilise, diferentseerunud (papillaarne/folikulaarne/Hürthle-rakuline) kilpnäärmevähiga täiskasvanud patsientide raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi alusel diagnoositi 2017. aastal Eestis 83 esmast kilpnäärme pahaloomulist kasvajat (6,3 uut juhtu 100 000 elaniku kohta).

Radioaktiivsele joodile refraktoorne diferentseerunud kilpnäärmevähk (RR DTC) moodustab vähem kui 5% kõikidest kilpnäärme vähkidest. RR DTC kujunemine mõjutab oluliselt prognoosi (5 aasta elulemus <50%, 10 aasta elulemus <20%, keskmine oodatav elulemus 3-5 aastat).

EHK soodusravimite statistika kohaselt sai kilpnäärme pahaloomulise kasvaja (RHK-10 järgi C73) diagnoosiga 100% soodusmääruga ravimitega ravi 23 patsienti. Taotleja prognoosib, et Eestis esineb 5-7 uut RR-DTC juhtu aastas ning ravi lenvatiniibiga vajab esimesel kolmel aastal vastavalt 5, 11 ja 13 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Eestis võimaldatakse RR DTC patsientidele parimat toetavat ravi, spetsiifilise ravi osas esineb katmata ravivajadus.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpimedas kolmanda faasi uuringus (SELECT, *Schlumberger et al 2015*) võrreldi RR DTC ravis lenvatiniibi platseeboga. Patsiendid (N=392) randomiseeriti 2:1 suhte alusel (N=261 vs N=131) saama ravi vastavalt lenvatiniibi (24 mg) või platseebot 28 päeva pikkuste tsüklitena. Kasvaja progresseerumise ilmnemisel jätkasid platseebot saanud haiged ravi avatud sildiga lenvatiniibiga. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi pikkus. Teisene tulemusnäitaja oli ravivastuse määr ja üldine elulemus.

Tulemused: Keskmine progressioonivaba periood oli lenvatiniibi rühmas 18,3 kuud (95% UV 15,1 kuni määramata) ja (95% UV 2,2-3,7) platseebo rühmas 3,6 kuud, HR (hazard ratio, riskitiheduse suhe) 0,21 (99% UV 0,14 – 0,3; p<0,001). Kuus kuud progressioonivaba oli lenvatiniibi rühmas 77,5% ja platseebo rühmas 25,4% patsientidest. Progressioonivaba periood ei sõltunud kasvaja histoloogiast ega ka BRAF ja RAS mutatsioonidest. Lenvatiniibil oli parem ravivastuse määr, 64,8% vs 1,5% (OR (odds ratio, šansside suhe) 28,87; 95% UV 12,46 – 66,86; p<0,001). Täieliku ravivastuse saavutas lenvatiniibi rühmas 4 patsienti (1,5% patsienti), osalise ravivastuse 165 (63,2%) ja kestva stabiilse haigusega oli 40 patsienti (15,3%), platseebo rühmas vastavalt 0 (0%), 2 (1,5%) ja 39 (29,8%). Kasvaja progresseerus lenvatiniibi rühmas 18 (6,9%) ja platseebo rühmas 52 (39,7%) patsiendil. Elulemus kahe grupi vahel ei olnud statistiliselt erinev.

Ohutus: Ravimist tingitud kõrvaltoimeid esines lenvatiniibi rühmas 97,3% haigetest (platseebol 59,5%). Raskeid kõrvaltoimeid (aste ≥ 3) esines lenvatiniibil rohkem (75,9% vs 9,9%).

Tõsisemad lenvatiniibi kõrvaltoimed on hüpertensioon (69,3%), proteiinuuria (32,2%), arteriaalne trombemboolia (5,4%), venoosne trombemboolia (5,4%), neerupuudulikkus (4,2%), maksapuudulikkus (0,4%), gastrointestinaalne fistul (1,5%), korrigeeritud QT aja pikenemine (8%), posterioorne reversiibelne entsefalopaatia sündroom (0,4%). Surmlõppele viinud kõrvaltoime esines 20 ehk 7,7% lenvatiniibi ravil olnud patsiendil, platseebo ravi puhul 6 ehk 4,6%. Ravimi kõrvaltoimest tingitud ravi lõpetamist esines lenvatiniibi saanutel 14,2% (platseebol 2,3%), ravi katkestamist 82,4% (vs 18,3%) ja annuse redutseerimist 67,8% (vs 4,6%).

Eelneva uuringu põhjal on koostatud eraldi analüüs (*Brose et al 2017*), mis hindab vanusest tingitud efekti ravitulemusele. Uuritavad jaotati vastavalt vanusele noorteks (vanus ≤ 65 aastat; keskmine vanus 56) ja eakateks (>65 aastat, keskmine vanus 71).

Keskmine progressioonivaba periood oli noorematel 20,2 kuud vs 3,2 kuud platseebo korral (HR 0,19; 95% UV 0,13 – 0,27; p<0,001) ja vanematel 16,7 kuud vs 3,7 kuud (HR 0,27; 95% UV 0,17 – 0,43; p<0,001). Lenvatiniibi PFS ei olnud statistiliselt oluliselt erinev vanuserühmade vahel (HR=0,80; 95% UI: 0,54-1,18; p=0,24).

Elulemuse mediaan platseebo ravil olnud eakatel oli 18,4 kuud (95% UV 13,3-20,3). Lenvatiniibi ravil olnutel ei olnud võimalik elulemuse mediaani hinnata. Seega statistiliselt oluliselt parem elulemus võrreldes platseeboga oli vanematel lenvatiniibi saanud patsientidel (HR 0,53; 95% UV 0,31 – 0,91;

p=0,020). Nooremad platseebo-ravil olnud patsiendid elasid kauem kui sama ravi saanud vanemad isikud (HR 0,48; 95% UV 0,27 – 0,85; p=0,010). Sellist erinevust vanusegruppide elulemuses lenvatiniib-ravil olnutel ei esinenud.

SELECT uuringus osalenud patsiente, kes reageerisid lenvatiniib-ravile (st saavutasid täieliku või osalise ravivastuse, N=157), jälgiti pikema aja jooksul (Gianoukakis et al 2018). Antud patsientide keskmine ravile reageerimise kestvus oli 30,0 kuud (95% UV 18,4 – 36,7), objektiivne ravivastuse määr 60,2% (95% UV 54,2 – 66,1), platseebol aga 2,3% (95% UV 0,0–4,9). Keskmine progressioonivaba periood lenvatiniibi saanutel oli 19,4 kuud, platseebo-ravil olnutel 3,7 kuud (HR 0,24; 99% UV 0,17 – 0,35; p<0,0001).

Lenvatiniibi ja sorafeniibi otseseid võrdlusuuringuid ei ole tehtud. Ravimite efektiivsusi on võrreldud kaudselt SELECT ja DECISION uuringute andmete alusel (Fleeman et al 2020). Võrreldes sorafeniibiga pikendas lenvatiniib progressioonivaba perioodi (18,3 vs 10,8 kuud), kuid mitte elulemust (41,6 vs 39,4 kuud). Paraku tuleb nende andmete võrdlemisel olla ettevaatlik, kuna uuringute ülesehitused ning haigete kaasamise kriteeriumid olid uuringutes erinevad. Lenvatiniib põhjustab võrreldes sorafeniibiga enam hüpertensiooni (>40% patsientidest esines >3 astme raskusega hüpertensioon). Sorafeniibi puhul täheldati enam alopeetsiat, palmaar-plantaar erütrodüsesteetsiat (>20% patsientidest esines raske vorm) ja nahalöövet.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis võrdleb lenvatiniibi kasutamise efekti ja kulusid parima toetava raviga. Taotleja on mudelis kasutanud parima toetava ravi kuludena erinevate kemoterapeutikumide (doksorubitsiin, taksaanid ja plaatina) agregeeritud keskmist kulu koos manustamisega, mis aga ei vasta alusuuringu võrdlusgrupi ravikäsitlusele, kuna alusuuring võrdles rangelt lenvatiniibi ja platseebot. Ajahorisondiks on taotleja võtnud ... aastat. Lenvatiniib raviga saavutati mudeli alusel ... QALY, mis on ... aastat rohkem kui parima toetusraviga (BSC) (1,54 QALY). Lenvatiniibi ravi kogukulu on ... eurot. BSC kogukulu on 3 947 eurot. Võrreldes BSC-ga on lenvatiniibi täiendkulu ühe QALY kohta ... eurot.

Haigekassa kordusanalüüsi tulemusel kujunes lenvatiniibi ravi kogukuluks patsiendi kohta ... € ning elulemuskasuks ... QALY ehk ... €/QALY. Kui lähtuda seni Eestis tavapärasest vastuvõetavast kulutõhususe tasemest (40 000 €/QALY) ning aktsepteerida taotleja teostatud matemaatilist crossover-i efekti elimineerimist, peaks ravimi päevane keskmine maksumus patsiendi kohta olema mitte kõrgem, kui ... € (...% pakutud hinnast soodsam).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib, et esimesel kolmel aastal on ravil vastavalt 5, 11 ja 13 patsienti ning lisakulu on vastavalt ... €, ... € ning ... €. Kui arvestada uuringus tuvastatud ravikestuse mediaaniga, doosivähendamisest tuleneva pakendite arvuga ning ...% täiendava hinnalangusega, oleks jaemüügimahu prognoos esimese kolme aasta kohta vastavalt ... €, ... € ning ... €.

Diskussioon

Komisjon nentis, et katmata ravivajadus taotletud sihtrühmal on olemas. Komisjoni hinnangul on ravi efekt üsna suur võrreldes teiste sarnaste onkoloogiliste ravimitega. Kõrvaltoimeid on märkimisväärselt, aga seda tasakaalustab ravimi oluline positiivne toime.

Haigekassa esindaja selgitas, milliseid sisendeid haigekassa kulutõhususe kordusanalüüsis muutis:

- tõstis mediaan päevase annuse 16 mg-lt 17 mg-le, kuna alusuuringus oli enam patsiente (155 vs 106) alla 65 aasta vanad, kelle mediaanannus oli 17,5 mg;

- langetas ajahorizonti 37 aastalt 17 aastani, mis oli lenvatiniibi rühma viiekordne üldelulemuse mediaan;
- elimineeris parima toetava ravi kulud, kuna selles oli arvestatud aktiivset keemiaravi, mida aga ei olnud alusuuringus tehtud;
- parandas progressioonijärgse elukvaliteedi koefitsiendi 0,64-lt 0,5-le (sarnaselt Šotimaa kulutõhususe hinnangule).

Mudel võimaldas kulutõhusust võrrelda ka sorafeniibiga, mis andis tulemuseks ... €/QALY.

Taotleja on oma vastuskirjas pakkunud ühele pakendile allahindlust ...%, vähendanud ajahorizonti ...-aastani, elimineerinud parima toetava ravi kulud ning parandanud progressioonijärgse elukvaliteedi koefitsiendi ...-lt ...-ni ning leidnud, et kulutõhususe näitaja langeb ... €/QALY. Komisjoni hinnangul on vaja saavutada mõlema taotletud pakendi puhul hinnatase, mille juures täiendkulu tõhususe määr haigekassa kordusanalüüsis kasutatud eeldustel ei ole kõrgem tasemest 40 000 €/QALY. Arvestades katmata ravivajadust pidas komisjon ravimi hüvitamise kaasnevat lisakulu aktsepteeritavaks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et taotleja pakub ravimile (mõlemale pakendile) hinda, mille juures jääb täiendkulu tõhususe määr 40 000 euro piiresse.

3. LENVATINIIB

Taotlus: 100% monoteerapiana kaugelearenenud või opereerimatu hepatotsellulaarse kartsinoomi ravimiseks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saanud eelnevat süsteemset ravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hepatotsellulaarne kartsinoom (HCC) on kõige sagedamini esinev primaarse maksavähi vorm, mis hõlmab 85–90% kõikidest primaarse maksavähi juhtudest. HCC haigestumus on rahvastiku vananemise ning viirusliku hepatiidi nakkuste tõttu tõusmas. HCC juhtudest 58% diagnoositakse Euroopas alles kaugelearenenud staadiumis (esinevad regionaalsed- ja kaugmetastaasid), kus haiguse prognoos on kehv.

2018. aastal kasutas sorafeniibi hepatotsellulaarse kartsinoomi näidustusel 41 patsienti ning 2019. aasta I-III kvartalis 31 patsienti. Taotleja prognoosib, et patsientide arv püsib 3 aasta jooksul 41 juures, lenvatiniibi saavate patsientide osakaal on esimesel kolmel aastal vastavalt 30%, 45% ja 55%, st patsientide arv 12, 18 ja 23.

Alternatiivne ravi:

Kaugelearenenud haigust ravitakse lokoregionaalse teraapiaga (TACE) või süsteemse ravimiga sorafeniib (EHK ravimite loetelus).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Lenvatiniibi efektiivsust ja ohutust võrreldes sorafeniibiga on uuritud III faasi avatud mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus REFLECT (Kudo *et al*, 2018). Uuringusse kaasati 954 kaugelearenenud HCC-ga (BCLC staadium B või C, Child-Pugh tase A ning ECOG skoor 0 või 1) patsienti. Patsiendid juhuslikustati suhtes 1:1-le lenvatiniibi (n=478; 12 mg/päevas kui kehakaal ≥60 kg või 8 mg/päevas kui kehakaal <60 kg) või sorafeniibi (n=476; 400 mg 2 korda päevas) rühma. Annuse

muutmine oli kõrvaltoimete esinemise korral lubatud. Esmane tulemusnäitaja oli elulemus. Uuringu peamine eesmärk oli näidata lenvatiniibi elulemuse mitte-halvemust võrreldes sorafeniibiga. Mitte-halvemuse piiriks määrati riskitiheduste suhe (HR) 1,08. Teisesena testiti lenvatiniibi paremust elulemuse osas. Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba perioodi pikkus, aeg haiguse progresseerumiseni, objektiivne ravivastuse määr, elukvaliteet ja farmakokineetika.

Tulemused: Elulemus lenvatiniibi rühmas oli 13,6 kuud (95% UV 12,1 – 14,9) ning sorafeniibi rühmas 12,3 kuud (95% UV 10,4 – 13,9), ravimite võrdluses HR 0,92 (95% UV 0,79 – 1,06), millega loeti lenvatiniibi mitte-halvemus võrreldes sorafeniibiga tõestatuks, aga lenvatiniibi elulemuse paremus statistilist kinnitust ei leidnud.

	(95% UV)	(95% UV)		
Uurija hinnang mRECIST järgi				
Progressioonivaba periood (kuudes)	7,4 (6,9-8,8)	3,7 (3,6-4,6)	0,66 (0,57-0,77)	<0,001
Aeg haiguse progresseerumiseni (kuudes)	8,9 (7,4-9,2)	3,7 (3,6-5,4)	0,63 (0,53-0,73)	<0,001
Objektiivne ravivastuse määr	24,1% (20,2-27,9)	9,2% (6,6-11,8) <1%	3,13 (2,15-4,56)	<0,001 -
Haiguse kontrolli määr	75,5% (71,7-79,4)	60,5% (56,1-64,9)	-	-

Kõik teised tulemusnäitajad olid nominaalselt statistiliselt oluliselt paremad lenvatiniibi rühmas.

Kõrgem α -fetoproteiini baastase viitab patsientide kehvemale üldisele prognoosile ning kuna kõrgema α -fetoproteiini baastasemega patsiente oli lenvatiniibi rühmas rohkem kui sorafeniibi rühmas (46% vs 39%), viidi läbi *post-hoc* elulemuse analüüs, milles kohandati tulemused lähtuvalt α -fetoproteiini baastase erinevustest ning selle analüüsi tulemusel näib lenvatiniibi elulemus statistiliselt oluliselt parem kui sorafeniibi oma – HR 0,80 (95% UV 0,68 – 0,93).

Ohutus: Kõrvalnähte esines kummaski ravirühmas 99%-l patsientidest. Kõige sagedasemad kõrvalnähtud lenvatiniibi rühmas olid hüpertensioon (42%), kõhulahtisus (39%), isutus (34%) ja kaalulangus (31%). Sorafeniibi rühmas esinesid kõige sagedamini palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia (52%), kõhulahtisus (46%), hüpertensioon (30%) ja isutus (27%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, milles on modelleeritud lenvatiniibi ja sorafeniibi eeldatavad kulud ja efektiivsusnäitajad ... aastasele ajahorisondile. Kõik kulud on esitatud Eesti Haigekassa kuluperspektiivist lähtuvalt. Taotleja leidis, et lenvatiniibi ravi on sorafeniibi ravist ... € kallim. Lisaks leidis taotleja, et lenvatiniibi ravi toob võrreldes sorafeniibiga täiendavat kasu ... QALY võrra. Lenvatiniibi ICER võrreldes sorafeniibiga oli QALY kohta ... €. Lenvatiniibi ICER võidetud eluaasta kohta oli ... € ning täiendava progressioonivaba eluaasta kohta ... €.

Haigekassa leiab, et taotleja poolt esitatud mudelis esineb kitsaskohti, mis omakorda annavad esitatud majandusanalüüsile teatava ebakindluse. Kuna REFLECT uuring tõestas lenvatiniibi mittehalvemust võrreldes sorafeniibiga, hindab haigekassa, et lenvatiniibi ravikulud ei tohiks ületada sorafeniibi ravikulusid. Kuna haigekassal puudub täpne statistika, kui suur osa HCC patsientidest on kehakaaluga ≥ 60 kg ehk kuidas jaguneb Eestis 8mg ja 12mg lenvatiniibi annuse kasutajaskond, võtab haigekassa hinna arvutamisel aluseks konservatiivse stsenaariumi, et see jaguneb vastavalt 10% ja 90%. Sellisel

juhul ei tohiks haigekassa hinnangul lenvatiniibi kõikide pakendite jaehind ületada ... € ehk kõikide pakendite jaehind peaks langema ...%.

Potentsiaalne lisakulu:

Kui lenvatiniib haaraks taotleja poolt ennustatud mahus (12 patsienti) oma müüginahku sorafeniibilt, peaks ravikindlustus kandma esimesel aastal lisakulu ligikaudu ... – ... €. Teisel aastal oleks see ca ... – ... € (18 patsienti) ja kolmandal aastal ca ... – ... € (23 patsienti).

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Uuringus REFLECT suudeti tõendada lenvatiniibi mitte-halvemus võrreldes sorafeniibiga, aga lenvatiniibi elulemuse paremus statistilist kinnitust ei leidnud. Uuringus ei olnud α -fetoproteiini baastase uuringurühmade vahel sarnane, mistõttu viidi läbi elulemuse *post hoc* analüüs, milles kohandati tulemused lähtuvalt α -fetoproteiini baastaseme erinevustest. Komisjoni hinnangul on randomiseeritud uuringus alati parameetreid, mis rühmade vahel juhuslikult erinevad, sellepärast randomiseeritud uuringuid tehaksegi ning rühmade vahelist erinevust võtab arvesse statistiline analüüs (usaldusintervalli vahemik ning p-väärtus). Komisjoni hinnangul ei ole *post hoc* analüüsi tulemused kuigi usaldusväärsed.

Taotleja on vastuskirjas väitnud vastu haigekassa poolt viidatud kitsaskohtadele taotleja majandusanalüüsis. Taotleja on muutnud patsientide kaalu jaotumise osakaale ning langetanud pakendi hulгимүүgi ostuhinda ...% ning leidnud, et täiendkulu tõhususe määr on sellisel juhul ... €/QALY. Haigekassa nõustub taotleja tagasisides pakutud patsientide kaalu jaotumise osakaaludega (<60kg/≥60kg: 13,4%/86,6%), vastavalt REFLECT uuringu Lääne populatsiooni alarühmale. Ravimikomisjon ei nõustu taotleja argumentidega lenvatiniibi elulemuskasu osas võrreldes sorafeniibiga. REFLECT uuringus tõendati lenvatiniibi mitte-halvemus võrreldes sorafeniibiga, kuid üldelulemuse paremus statistilist kinnitust ei leidnud.

Komisjoni hinnangul ei ole uuringuandmete alusel põhjendatud lenvatiniibi kõrgem hind sorafeniibist. Lähtudes eeldusest, et 13,4% patsientidest kaaluvad <60kg ja 86,6% ≥60kg, ei tohiks lenvatiniibi jaehind ületada ... eurot ehk peaks olema taotluses pakutust ...% soodsam.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravi maksumus ei ületa alternatiivse ravimi sorafeniibi maksumust.

4. REGORAFENIIB

Taotlus: 100 % hepatotsellulaarse kartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud sorafeniibiga ja kelle üldseisund on hea (funktsionaalne klass 0-1 ECOG järgi) ning maksa funktsioon ei ole oluliselt häiritud, ja ravi võib kasutada kuni haiguse progresseerumiseni.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Maksakasvajaga patsientide prognoos on kehv: haigus diagnoositakse tihti hilises staadiumis ja elulemuse mediaan jääb vahemikku 6-20 kuud.

Sorafeniibi kasutamist aluseks võttes prognoosib taotleja, et teises reas saab regorafeniibi kasutada 30% sorafeniibi patsientidest, ehk kolmandaks aastaks 12 – 13 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Kaugelearenenud haigust ravitakse lokoregionaalse teraapiaga (TACE) või süsteemse ravimiga sorafeniib (EHK ravimite loetelus). Teise rea ravimeid HCC näidustusel soodusravimite nimekirjas ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Regorafeniibi efektiivsust ja ohutust HCC patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud sorafeniibiga, hinnati **rahvusvahelises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platsebokontrolliga III faasi uuringus RESORCE (Bruix et al, 2017)**. Uuringusse kaasati 573 patsienti, kes randomiseeriti suhtega 2:1 saama kas 160mg regorafeniibi (n=379) või platseebot (n=194). Mõlema rühma patsiendid said samaaegselt nõ parimat toetavat ravi. Ravimit manustati kolmenädalaste tsüklitena, millele järgnes üks ravivaba nädal. Patsiendid kuulusid Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) klassifikatsiooni järgi B või C klassi ja neil polnud näidustatud resektsioon, ablatsioon või kemoembolisatsioon ning nende maksafunktsiooni staatus oli Child-Pugh klass A. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes lõpetasid ravi sorafeniibiga selle toksilisuse tõttu või kelle sorafeniibi annus enne ravi lõpetamist oli alla 400 mg üks kord ööpäevas. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli elulemus (analüüsitud ITT). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba periood, aeg progressioonini, objektiivne ravivastus ning haiguse kontrolli määr.

Tulemused: Elulemus regorafeniibi rühmas oli 10,6 kuud (95%UV 9,1 – 12,1) ning platseebo rühmas 7,8 kuud (95%UV 6,3 – 8,8). Surma riskitiheduste suhe (HR) oli 0,63 (95%UV 0,5 – 0,79, p<0,0001). Saavutatud elulemuskasu regorafeniibiga seega 2,8 kuud. Regorafeniibi rühmas oli progressioonivaba periood 3,1 kuud (95%UV 2,8 – 4,2) ning platseeborühmas 1,5 kuud (95%UV 1,4 – 1,6). Objektiivse ravivastuse määr (täielik või osaline ravivastus) oli vastavalt 11% vs 4% (p-väärtus 0,00365), haiguse kontrollimäär (lisaks eelnevale arvestab patsientidega, kelle haigus püsis stabiilsena \geq 6 nädala jooksul) 65% vs 36% (p-väärtus < 0,000001).

Ohutus: Kõik regorafeniibi patsiendid ning 93% platseebo patsientidest kogesid ravi ajal mõnd kõrvaltoimet. 3 või 4 astme kõrvaltoime esines 67% regorafeniibi ja 39% platseeborühmas. Sagedamini esinenud 3. või 4. astme kõrvaltoimed regorafeniibi rühmas olid hüpertensioon (15%), käe-jala nahareaktsioon (13%), kõrgeenenud bilirubiin (10%), kõrgeenenud maksaensüümid (10%) ning väsimus (9%). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 25% patsientidest regorafeniibi rühmas ning 19% patsientidest platseebo rühmas. Ravi katkestas ajutiselt või vajas annuse vähendamist 54% regorafeniibi rühma patsientidest ning 10% platseebo rühma patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud regorafeniibi ja parima toetusravi ehk BSC kuluefektiivsust võrreldes platseebo ja BSC-ga HCC-ga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi sorafeniibiga. Mudeli ajahorisont on eluaegne. Mudelis on lisaks ravimikuludele arvestatud kaasnevate tervishoiuteenuste, sh kõrvaltoimetest tingitud kuludega. Kulud on esitatud haigekassa perspektiivist, tulused ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga. Analüüsi järgi võidetakse regorafeniibi + BSC-ga 0,29 QALY-t (0,96 vs 0,67) ja kulutõhususe näitaja on 51 416 eurot/QALY.

Haigekassa lühendas esitatud mudelis ajahorisonti 5 aastale, korrigeeris tervisekasu väärtuseid vastavalt Kanada ekspertide soovitusel ega arvestanud annuse vähendamisega. Muudatuste sisseviimise tulemusel langes võidetud QALY-de arv 0,23-ni (0,83 vs 0,60), mis on sarnane Kanada ja Austraalia ekspertide poolt leitud. Kulutõhususe näitaja tõusis 72 921 euronit/QALY. Aktsepteerivata kulutõhususe saavutamiseks peaks Stivarga hulгимүүги ostuhind langema ... euronit (... %).

Potentsiaalne lisakulu:

Stivarga jaemüügimahuks on taotleja hinnanud 2020. aastal ... eurot ja 2022. aastal ... eurot.

Haigekassa tugineb lisakulu prognoosis eeldusele, et ravi regorafeniibiga saab 50% aastatel 2017-2019 keskmiselt sorafeniibi kasutanud diagnoosiga C22 patsientidest (ca 40), ja üks patsient vajab raviks keskmiselt 4 pakendit ravimit. Regorafeniibi hüvitamine 20 patsiendile tooks ravikindlustusele eelarvele kaasa lisakulu ca ... eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Ravim pikendab elulemust 2,8 kuud, aga sellega kaasneb kehv elukvaliteet. Mitmed patsiendid võivad kõrvaltoimete tõttu ravist keelduda. Komisjoni hinnangul on regorafeniibraviga kaasneva kasu-kahju suhe piiripealselt positiivse poole kaldu.

Komisjon arutles ravimi hinna ning kulutõhususe üle. Ravim on kallis ning täiendkulu tõhususe määr ebasoodne (72 921 €/QALY). Vastusena haigekassa arvamusele on taotleja pakkunud 5% hinnalangust. Komisjoni sõnul ei ole see piisav, et saavutada aktsepteeritav täiendkulu tõhususe määr.

Eelnevat arvestades ei pea komisjon ravimi hüvitamist põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimi efekt on väike, samas kõrvaltoimeid esineb palju ning kulutõhususe näitaja on ebasoodne.

5. PALBOTSIKLIIB

Taotlus: 100%, hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi raviks kombinatsioonis fulvestrandiga naistel, kes on varem endokriinravi saanud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on enamikes lääneriikides kõige sagedasem surma põhjus naistel. Igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmahaigestumise. Ligikaudu 8%-l kõikidest esmajuhtudest avastatakse see kaugelearenenud ehk metastaatilises faasis. Ligikaudu 30%-l patsientidest, kellel on diagnoositud rinnavähk varajases staadiumis, tekib haiguse progressioon ja arenevad metastaasid. HR+/HER2-alatüübil on parem prognoos võrreldes teiste kaugelearenenud rinnavähi alatüüpidega, kuid keskmine elulemus jääb ikkagi alla 5 aasta.

Taotleja prognoosib, et I ravireast II raviritta progresseerunud patsientide arv esimesel neljal aastal on vastavalt 14 (2020 IV kv), 45, 50 ja 46. II või hilisematest raviridadest ümber lülitatavate patsientide arv on minimaalselt 30, 50, 50, 30 patsienti ning maksimaalselt 100, 150, 150, 100 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Taotletavale ravimile võib II ravireas alternatiiviks pidada fulvestranti, teatud juhtudel kasutatakse ka keemiaravi ning tamoksifeeni kui ka aromataasi inhibiitorit (AI).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Palbotsikliibi/fulvestrandi kombinatsioonravi ja platseebo/fulvestrandi efektiivsust võrreldi rahvusvahelises randomiseeritud topeltpimedas paralleelrühmadega mitmekeskuselises uuringus PALOMA-3 (Turner *et al* 2015; Cristofanilli *et al* 2016; Turner *et al* 2018). Kokku randomiseeriti 521 menopausieelses/menopausi eas naist, kelle haigus oli progresseerunud adjuvantse endokriinravi ajal või 12 kuu möödumisel ravi lõpust või eelneva, kaugelearenenud haigusele suunatud endokriinravi

jooksul või 1 kuu möödumisel ravi lõpust, suhtes 2:1 palbotsikliibi/fulvestrandi või platseebo/fulvestrandi rühma. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood. Teised tulemusnäitajad olid elulemus, objektiivne ravivastus, kliinilise kasu määr, patsiendi hinnang ja ohutus.

Tulemused: PFSi mediaan palbotsikliibi/fulvestrant ravirühmas oli 11,2 kuud (95% UV 9,5...12,9) ja platseebo/fulvestrandi ravirühmas 4,6 kuud (95% UV 3,5...5,6) (HR 0,46, 95% UV 0,36...0,59, $p = 0,0001$). Üldelulemus palbotsikliib/fulvestrant grupis oli 34,9 kuud (95% UV 28,8- 40,0) ning 28,0 kuud (95% UV 23,6 - 34,6) platseebo/fulvestrant grupis. Surma riskitiheduste suhe (HR) oli 0,81 (95% UV 0,64 – 1,03, $p=0,09$). Seega statistilisest olulisust elulemuse erinevust rühmade vahel ei saavutatud. Lisaks viisid uurijad läbi eeldefineeritud alarühmade analüüsi, kus testisid erinevate algnäitajate võimalikku mõju patsientide üldelulemusele.

Leiti, et patsientide, kes olid varasemalt olnud tundlikud hormoonravile, elulemus oli oluliselt pikem, võrreldes ravile mittevastanud patsientidega, 39,7 kuud vs 29,7 kuud, HR 0,72 (95%UV 0,55 – 0,94), võrreldes 20,4 kuud vs 26,2 kuud, HR 1,14 (95%UV 0,71 – 1,84).

Postmenopausis patsientide elulemus pikenes palbotsikliibi toimele rohkem kui pre- või perimenopausis naistel, 34,8 kuud vs 27,1 kuud, HR 0,73 (95%UV 0,57 – 0,95) võrreldes 38,0 kuud vs 38,0 kuud, HR 1,07 (95%UV 0,61 – 1,86).

Ohutus: enamesinenud 3. ja 4. astme kõrvaltoimed palbotsikliib/fulvestrant grupis olid neutropeenia 62,0% vs 0,6%, leukopeenia 25,5% vs 0,6%, aneemia 2,6% vs 1,7%, trombotsütopeenia 2,3% vs 0% ning väsimus 2,0% vs 1,2%. Febriilse neutropeenia sagedus oli mõlemas ravigrupis 0,6%. Ravi katkestamist kõrvaltoimete tõttu tuli ette 2,6%-l ja 1,7%-l patsientidest palbotsikliibi- ja platseebogrupis. Jätkuanalüüsis tuvastatud kõrvaltoimed olid sarnased algse analüüsi omadega. 70% palbotsikliibi patsientidest täheldati 3 või 4 astme neutropeeniat vs 0% platseebo rühmas.

Petrelli et al, 2019 CDK4/6 inhibiitorite palbotsikliibi, ribotsikliibi ja abematsikliibi kaudne võrdlus. Võrdlusele kaasati kuus erinevat uuringut, kokku 3743 patsienti. Kõikides uuringutes võrreldi CDK4/6 inhibiitori ja fulvestrandi kombinatsioonravi fulvestrandi monoraviga.

Tulemused: Uurijaid ei tuvastanud II 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 on esitanud ravimi kulutõhususe hindamiseks lihtsustatud majandusanalüüsi. Taotleja kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse palbotsikliib/fulvestrandiga võrreldes fulvestrandi monoraviga ... QALY-t ja ravimi kulutõhusus on ICERQALY= ... eurot.

Haigekassa viis omalt poolt läbi kordusanalüüsi, kasutades järgmisi eeldusi:

- progressioonivabal perioodil on mõlemas grupis elukvaliteet sarnane (0,703), korrigeerides progressioonivaba elukvaliteedi näitajat võidetakse kombinatsioonraviga ... QALY-t;
- kuna ravist saadav kasu (QALY-de hulk) on lihtsustatud analüüsis diskonteerimata, on kohane ravikulud sarnaselt diskonteerimata jätta;
- taotleja on analüüsis arvestanud, et kombinatsioonravi grupis saavad fulvestranti 87% patsientidest, kuid fulvestrandi monoravi grupis 98%. Millele antud eeldus tugineb, on ebaselge. Haigekassa pidas kohasemaks eeldada, et mõlemas grupis saavad 100% patsientidest fulvestranti;
- haigekassa korrigeeris õe iseseisva vastuvõtu (TTL 3035) maksumust ning teenuse 228R maksumust.

Kordusanalüüsi tulemusena leidis haigekassa, et palbotsikliibi kulutõhususeks II ravireas kujuneb ICERQALY= ... eurot. Saavutamaks täiendkulu tõhususe määra $\leq 40\ 000$ eurot/QALY, tuleks saavutada täiendav hinnalangus palbotsikliibi jaemüügihinnast ...%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib, et kahe sihtgrupi (I ravireast II raviritta progresseerunud patsiendid ja II või hilisematest raviridadest ümber lülitatavad patsiendid) peale kokku jääb taotleja arvutuste kohaselt CDK 4/6 inhibiitorite jaemüügimaht aastas vahemikku ... – ... eurot.

Kombinatsioonravi rahastus II ravireas 40-le patsiendile (I ravireast II raviritta progresseerunud patsiendid) tähendaks lisakulu palbotsikliibile 12 ravitsükli eest ... eurot ning fulvestrandile lisanduva 7 ravitsükli eest 154 000 eurot, st. kokku oleks aastane lisakulu ... eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmas olemas. Arutleti ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Uuringus suudeti tõendada progressioonivaba perioodi pikenedust 6,6 kuu võrra, kuid elulemuse pikeneduses (numbriliselt 6,9 kuud) ei saavutatud rühmade vahel statistiliselt olulist erinevust. Uuring oli liigvõimsusega, et üldelulemuse kasu näidata. Uuritud patsiendirühmal on ravimi efektiivsus hea. Raviga kaasneb palju hematoloogilisi kõrvaltoimeid, kuid kõrvaltoimete tõttu katkestati ravi siiski harva.

Komisjon arutles ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Kulutõhususe näitaja on lähedal vastuvõetavale tasemele, kuid kuna põhiuuringus leitud elulemuskasu ei olnud statistiliselt oluline, siis muudab see kulutõhususe analüüsi tulemuse ebakindlaks. Ravimi hüvitamise kaasnev lisakulu on suur. Isegi kui ravi hind tuuakse kulutõhusale tasemele, siis lisakulu sellest oluliselt ei muutu. Komisjoni hinnangul on ravimi hüvitamine põhjendatud II reas (millele keskendus ka taotleja esitatud majandusanalüüsis) juhul, kui täiendkulu tõhususe määr jääb (ülalkirjeldatud) haigekassa eeldustel 40 000 €/QALY piiresse ning tootjaga sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb vastavalt haigekassa kalkulatsioonidele kulutõhusale tasemele ehk $\leq 40\ 000$ eurot/QALY ning tootjaga sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe.

6. OLAPARIIB

Jätk 10.12.2019 arutelule

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut.

Komisjon nentis tookord, et tegemist on halvasti ravitava ja hilises staadiumis avastatava vähiga ning haigus progresseerub ja areneb kiiresti. Taotletav ravim lükkab progressiooni edasi ning on onkoloogilise ravimi kohta tavapärase ohutusprofiiliga. Patsientidel on praegu võimalus olapariibi saada peale teist platiinipõhist keemiaravi. Uuringu tulemusi vaadates on kolme aasta möödudes elulemuse rühmade vahel väga sarnane, mida saab selgitada sellega, et algselt platseebot saanud patsientidel oli teises reas võimalus kasutada olapariibi. Komisjon tõdes, et uuringu tulemuste küpsus on väga madal – teisese progressiooni puhul 30%. Haigekassa esindaja tegi ülevaate teiste riikide hinnangutest olapariibile. Kanadas on otsustamine edasi lükatud põhjusel, et uuringuandmed on liiga toored. Kanada arvamusel: majandusanalüüsis kasutatud SOLO-1 üldise elulemuse andmed olid ebaküpsed, mis tähendab, et tervelt 99% saavutatud QALYsid saadi ekstrapoleerimise teel. NICE soovib olapariibi

vähifondi raames kompenseerida. Ravimit ei soovitata kompenseerida tavakorras, kuna uuringu ebaküpsede andmete tõttu pole veel teada, kas olapariib pikendab võrreldes platseeboga patsientide üldist elulemust ning seetõttu on ka ravimi kulutõhusus väga ebakindel. Komisjon tõdes, et täiendkulu tõhususe määr 47 000 eurot on väga suurt ebakindlust arvestades äärmiselt ebasoodne number. Komisjon soovitas haigekassal teha taotlejale ettepanek riskijagamise pakkumise esitamiseks, mis vähendaks umbes poole võrra QALY hinda ning seejärel taotlust komisjonis uuesti arutada.

23.04 arutelu:

Taotleja on muutnud majandusanalüüsis järgmisi sisendeid:

	Uus väärtus	Vana väärtus
Ajahorisont	20a	30a
Ravi kestvus peale 24 kuud	Lubatud	Maksimaalselt 24 kuud
Tootja kompensatsioon	Ravi alustamisel ...	Ravi alustamisel ...
Korrigeeritud ebatäpsus järgravi PARPi -te jaotuses	Ainuke PARP inhibiitor, mida Eestis on võimalik kasutada, on olapariib, st olapariibi osa PARPide hulgas on 100%	Oli 58% (viga taotleja kahjuks, st praegune standardravi oli madalama kuluga)

Taotleja on saanud tulemuseks, et ICER/QALY on 23 374 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib, et I ja II rea ravi kogukulu on ... €, ... €, ... €, ... € ja ... €. EHK kogukulu on eeldatavalt viiendal aastal ca 400 tuhat eurot suurem võrreldes ainult teise rea soodustuse kuluga.

Komisjon tõdes, et ravimi kulutõhususe näitaja on nüüd vastuvõetaval tasemel, kuid kliiniliste tulemuste ebakindlust see ei muuda. Komisjon hinnangul on arstide seas segaduste vältimiseks vajalik tootjal ühtlustada I ja II reas kehtivad tingimused ehk pakkuda ka I reas ravi alustamisel Ravimi hüvitamisega kaasnev lisakulu on suur ning haigekassa ei pruugi olla võimeline nii suurt lisakohustust kandma. Vahepealse (2-4 aasta) suurema lisakulu võiks komisjoni hinnangul enda kanda võtta tootja. Komisjoni toetab taotluse rahuldamisest, kui tootjaga sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe, mille aastane maht on vastavalt taotleja viienda aasta jaemüügimahu prognoosile ... € ning lisakulu on tootja kohustatud haigekassale tagasi maksuma.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et tootja pakub ravi alustamisel sarnaselt II ravireas kehtivatele tingimustele kõikidele patsientidele ... ning sõlmitakse eelarvelaega (... €) hinnakokkulepe.

7. SAPROPTERIIN

Jätk 21.01.2020 arutelule

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut.

Haigekassa esindaja selgitas tookord, et fenüülketonuuriaga patsientidele hüvitatakse ka toidusegusid, mille maksumus haigekassale on aastas ca 360 000 eurot. Fenüülketonuuriaga patsientide esindusorganisatsioonil on käimas läbirääkimised Sotsiaalkindlusametiga, mis võimaldaks neil saada riigi tuge spetsiaalsete Phe-vabade toiduainete (jahu, makaronid, helbed jm) soetamisel. Osadel patsientidel on biopteriniitundlik haiguse vorm ning nendele sobiks taotletav ravi Kuvaniga. Kuvani

hüvitamine kuni 12-aastastele lastele sai aastaid tagasi komisjonilt positiivse soovitus, sest ravi efekt on selles sihtrühmas selgem ja usutavam. Ravimiamet on oma arvamuses rõhutanud, et üle 12-aastastel patsientidel on efekt kliiniliste tulemusnäitajate osas ebaselge. Komisjon nentis, et mida varem patsiendid ravi saama hakkavad, seda paremad on tulemused. Üle 18-aastased patsiendid järgivad suurema tõenäosusega dieeti, aga närvisüsteemi areng ei ole enam nii kiire kui laste puhul. Ravi eesmärk on vaimse alaarengu vältimine ja muude sümptomaatikate (mh ADHD) vähendamine.

Kulutõhususe näitaja on haigekassa hinnangul ... eurot, mis on siiski väga ebakindel tulemus. Surrogaatnäitajaid nagu Phe taseme langus mõjutab ravim küll, aga kas ravim ka patsiendi jaoks tajutavamaid tulemusnäitajaid mõjutab, selle kohta on infot väga vähe. Uuring, mis näitas fenüülalaniini kontsentratsiooni olulist langust, hõlmas samuti ainult 42 patsienti. Seetõttu on kaulutõhususe näitaja ebakindel ning suures osas modelleeritud.

Haigekassa esindaja tõi näited, kui erinevatel seisukohtadel on Kuvani hüvitamise osas teised riigid. Austraalias on sapropteriin hüvitatud kõikidele patsientidele olenemata vanusest, Kanada on positiivse otsuse tingimuseks seadnud ravimi hinna 80% languse ning Šoti SMC ei soovita hüvitada Kuvanit üheski vanuserühmas.

Komisjon arutles, kas oleks võimalik patsientide sihtrühma piirata alla 18-aastaste lastega. Komisjon tegi ettepaneku teha haigekassal täiendavad arvutused, milline on lisakulu ja kulutõhusus, kui sapropteriini hüvitada kuni 18-aastastele ning teha taotlejale ettepanek pakkuda ravimile soodsamat hinda.

23.04 arutelu:

Haigekassa esindaja selgitas, et taotleja on esitatud täiendavad kalkulatsioonid 12-17 aastaste laste sihtrühmas ning leidnud, et ICER= ... €/QALY.

Kui arvestada konservatiivsemate eeldustega (keskmise ravimiannusega 18,7 mg/kg päevas ja loodusliku valgu tarbimine tõuseb 70% asemel 50%) sai haigekassa tulemuseks ICER= ... €/QALY.

Arvestades olemasoleva seitsme alla 12 aastase patsiendiga, kes vajavad ravi jätkamist Kuvaniga ja kelle kehakaal tõuseb vanemaks saades (annus sõltub kehakaalust), siis võiks kulu seitsmele 12-18 aastastele olla ca ... € aastas, samas kõik nad ei jõua samaaegselt vanusevahemikku 12-18.

Haigekassa esindaja andis ülevaate ka erialaeksperti tagasisidest:

Sapropteriinravi võimaldab vastava haigusvormi esinemisel patsientidel märkimisväärselt suurema valgusisaldusega (2-3 x rohkem – Burlina et Blau 2009) dieedi rakendamise. See on leidnud praktikas kinnitust ka Eesti patsientidel (allakirjutanu oli kuni 2017. aastani 4 sapropteriin-tundliku fenüülketonuuria patsiendi raviarst). Sapropteriinravi foonil oli võimalik lülitada menüüsse oluliselt suuremal hulgal mõõduka fenüülalaniini sisaldusega toiduaineid (näit. kartul, riis) ning piiratult ka kõrge fenüülalaniini sisaldusega toiduaineid (vähesel ka määral võid ja hapukoort) ning nendel perekondadel ei ole reeglina vajalik igapäevane Phe/valgu - sisalduse kalkulatsioon menüüs. Energeetiliste vajaduste katmiseks sisaldab menüü siiski madala Phe-sisaldusega eritoiduaineid (makaronid, jahu), kuid nende kulu on väiksem (näit. ei ole vaja kasutada igapäevaselt). Vajadusel on võimalik täpsemate kliiniliste andmete analüüsis (Phe tolerantsi tõus) TÜK ÜL Geneetikakeskuses olevate individuaalsete andmete alusel. Vähemalt ühel Eestis diagnoositud patsiendil oli vere Phe tase täielikult kontrollitav sapropteriiniga esimesel eluaastal tavapärase eale vastava menüü foonil (hilisemad andmed pole allakirjutanule teada). Seega saab empiirilisel teel öelda, et sapropteriinravi võimaldab rakendada vähem ranget dieeti vastava tundlikkusega haigusvormide korral ning sellel on kindlasti positiivne mõju nende patsientide soostumisele dieettraviga ning perekondade elukvaliteedile.

Kuna BH4 tundlike haigusvormide korral on menüüpiirangud oluliselt väiksemad alates imikueast ning patsiendid on sellega kohanenud, on menüü muutmine 12-aastaselt märkimisväärselt rangemas suunas problemaatiline ning seotud olulise riskiga haiguskontrolli halvenemiseks. Oluline on sealjuures silmas pidada, et teismeiga peetakse üheks riskifaktoriks nõuetekohasest dieedist kõrvalekaldumiseks (MacDonald et al 2010). Eelpooltoodud arvestades on patsientide raviskeemi muutmine 12-aastaselt seotud kindlasti olulise riskiga haiguskontrolli kaotamiseks - tõenäoline on vere Phe taseme tõus, mis on seostatav käitumishäirete jt. neurokognitiivsete probleemide kujunemisega. Kuigi selles vanuses on lubatud vere Phe sisaldus kõrgem kui nooremas eas (600 mkmol/l vs. 360 mkmol/l), on selle saavutamiseks langenud PAH aktiivsuse korral siiski vajalik märkimisväärne valgupiirang menüüs.

Kuigi Eesti ravijuhend (Uudelepp et al 2012) sätestab, et ravi peab kestma vähemalt 12. eluaastani ja eluaegne ravi on soovituslik, on 2017. a. avaldatud Euroopa ravijuhise alusel soovitatav eluaegne ravi juhtudel kui vere Phe sisaldus (ravita) on >600 mkmol/l ning muid vanuselisi iseärasusi ei eristata. Kliinilises praktikas ei rakendata ravi nendele FKU patsientidele, kelle vere Phe sisaldus jääb eelmainitud vanusest sõltuvate referentsväärtuste piiresse (v.a.rasedus), seega sapropteriin- ravi jätkamine vere Phe kontsentratsiooni alusel ei ole asjakohane.

Kokkuvõttes arvestades kehtivaid ravijuhiseid ja senist kliinilist praktikat, ei ole mõeldav sapropteriin-ravi katkestamine ning dieediga asendamine 12 aasta vanuses, kuna see tõenäoliselt halvendab ravisoostumust ning suurendab psühhosotsiaalsete probleemide kujunemise riski. Käesolevalt ei toeta seda käsitlust ka olemasolevad ravijuhised (s.t. ravi katkestamise kriteeriumid meditsiinipoolsetel põhjustel ei ole juhistes defineeritud). Sapropteriinravi rakendamise otsus fenüülketonuuria patsientidele peaks tuginema fenüülalaniini hüdroksülaasi (PAH) genotüübi andmetele ning BH4 koormustesti tulemustele- nende abi on võimalik selgitada välja patsiendid, kellel see ravi on efektiivsuseim. Elu jooksul on võimalik igapäevase valgukoormuse suurenemine (seeläbi Phe vabade eritoitude kasutamise vähenemine) Phe tolerantsi kasvu läbi.

Väide, et 12-aastaselt on dieedi järgimine välistatud, ei ole komisjoni hinnangul alati korrektne. Samas on dieet, mida antud haigus nõuab, väga piiratud ning elustiili muutmine 12-aastaselt on ilmselt keeruline. Komisjon arutles, milline täiendkulu tõhususe määr on antud haiguse puhul aktsepteeritav. Tegemist ei ole elulõpuhaigusega, mille puhul komisjon täiendkulu tõhususe määra 40 000 € vastuvõetavaks on pidanud ning alternatiiv on patsientidel dieedi näol olemas. Teisest küljest peetakse seda harvaesinevaks haiguseks. Kuna tegemist on kroonilise haigusega, siis peab komisjon ravimi hüvitamist põhjendatuks, kui täiendkulu tõhususe määr langeb 20 000 euro juurde. Ka Kanada on positiivse otsuse tingimuseks seadnud 80%-lise hinnalanguse.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemeni, mille juures täiendkulu tõhususe määr jääb mudelis tootja eeldusi kasutades 20 000 € piiresse.

8. TALLINNA LASTEHAIGLA ETTEPANEK

Taustainfo:

Tallinna Lastehaigla on haigekassa poole pöördunud seoses laste hematoloogia-onkoloogia erialaga seonduvate probleemidega. Nimelt on Lastehaigla hinnangul vaja laiendada mitme ravimi väljakirjutamise õigust pediatritele, sest vastasel juhul on lapsed patsientidena ebavõrdselt koheldud. Täna tegelevad Tallinna Lastehaiglas laste hemato-onkoloogiliste haigustega pediaater, hematoloog ja laste hematoloog-onkoloog (pediaatria aleriala).

Lastehaigla ettepanek on muuta järgmiste ravimite väljakirjutamise tingimusi, laiendades väljakirjutamise õigust ka pediatritele:

- Temosolomiid - praegu 100%-lise soodusmääraga väljakirjutatav onkoloogi poolt peaaegu pahaloomulise kasvaja (C71) korral, konsiiliumi (vähemalt 3 onkoloogi ühise) otsuse alusel heas üldseisundis patsiendile (WHO funktsionaalne klass 0...1);
- Puri-nethol (merkaptopuriin) – praegu 100%-lise soodusmääraga väljakirjutatav hematoloogi või onkoloogi poolt (C00-D48) korral;
- Trexan (metotreksaat) - praegu 100%-lise soodusmääraga väljakirjutatav hematoloogi või onkoloogi poolt (C00-D48) korral.

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts toetab ettepanekut.

Eesti Onkoteraapia Seltsi ja Eesti Onkoloogia Seltsi ühine seisukoht on, et onkoloogiliste ravimite väljakirjutamise õigus peab olema seotud erialalise (lisa)pädevusega. Seega ei pea õigeks laiendada väljakirjutamise õigust kõigile pediatritele.

Eesti Hematoloogide Seltsi sõnul tegeleb nimetatud valdkonnas samalaadsete raviotsuste tegemise ja ravimite väljakirjutamisega väga väike arv eriettevalmistusega arste. Mistõttu ei ole ilmselt otstarbekas laiendada spetsiifiliste ravimite väljakirjutamise õigust pediatritele, kes sellega niikuinii ei tegele. Küll aga tuleb leida lahendus eriarstidele vajalike ravimite väljakirjutamiseks. Selleks, et tagada õiglane ravimisoodustuse kättesaadavus lastele näeb Eesti Hematoloogide Selts järgmisi võimalusi:

1. Eesti Hematoloogide Selts kinnitab, et nimetatud arstid (K. Saks, K. Lepik, S. Mikkil ja L- T. Kõrgvee) tegelevad sarnaste patsientide kontingendiga ja neil on sarnane pädevus hematoloogiliste ja onkoloogiliste haiguste ravis lastel. Nende kolleegide puhul tuleb hematoloogina (E150) töötavad arstid võrdsustada hematoloogia- onkoloogia lisapädevusega pediatritega (E700).
2. Teeme ettepaneku, et samasuguse kinnituse onkoloogilise pädevuse vallas annaksid nimetatud arstidele ka onkoloogide seltsid.
3. Laiendada kõikide nimetatud ravimite 100%- lise soodusmääraga väljakirjutamise õigused onkoloogile, hematoloogile ja hematoloogilise- onkoloogilise lisapädevusega pediatritele.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel laiendada temosolomiidi, merkaptopuriini ja metotreksaadi väljakirjutamise tingimusi nii, et toimeaineid saaks 100%-lise soodusmääraga välja kirjutada ka hematoloogia - onkoloogia lisapädevusega pediatrid.

9. EHK ETTEPANEK

Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud takroliimuse soodustingimuste piirangutest

Taustainfo:

Soodusravimite loetelu kaudu hüvitatakse 100% soodusmääraga toimeainet takroliimuse sisaldavaid ravimpreparaate kahe erineva tootja poolt (Advagraf toimeainet prolongeeritult vabastav kõvakapsel 0,5mg N50; 1mg N50; 3mg N50 ja 5mg N50 ning Envarsus toimeainet prolongeeritult vabastav tablett 0,75mg N30; 1mg N60; 4mg N30) Z94 (siirikelundi- või -koeseisund) ja T86 (transplanteeritud [siirik]elundite ja -kudede puudulikkus ning hülgamine) näidustustel patsientidele, kellel esineb kõrge immunoloogiline risk (PRA>20%), korduvsüüdamise puhul, maksasüüdamise puhul, kopsusüüdamise

puhul, steroidresistentse ägeda äratõukereaktsiooni ravi järgselt ning müokardiinfarkti või müokardi revaskulariseeriva protseduuri järgselt.

Alates 1. aprillist 2020 on EHK soodusravimite loetellu lisatud kolmas alternatiivne geneeriline takroliimust sisaldav ravimpreparaat (Dailiport), mille hind on ligi 40% soodsam originaalravimist Advagraf ja 10% soodsam Envarsusest.

Advagrafi tootja on EHK-d teavitanud, et neil ei ole võimalik langetada Advagrafi hinda soodsaima alternatiivse ravimi hinnani. Euripidi andmebaasi järgi on Advagrafi kehtivad hulgimüügi ostuhinnad (ilma km-ta) Hispaanias ja Slovakkias siiski madalamad kui EHK poolt küsitav hinnatase. Takroliimus on kitsa terapeutilise vahemikuga toimeaine ning teaduskirjanduse järgi võivad patsiendid ravimi vahetamisel vajada arstipoolset täiendavat jälgimist ning annuse tiitrimist. Sellest tulenevalt soovib EHK rakendada takroliimuse piirhinna kehtestamisel üleminekuaga kuni 1. oktoobrini 2020 ning piirata uute patsientide ravi alustamist Advagrafiga alates 1. juulist 2020. Antud muudatus annab olemasolevatele Advagrafi patsientidele võimaluse esialgu jätkata oma ravi Advagrafiga ning piisava ajavaru soodsamale ravimile üleminekuks. Alates 01.10.20 kehtestatav takroliimuse piirhind loob annualiseeritud säästuks EHK ravimite eelarvele ligi 307 045 EUR.

2019. aastal kasutas Advagraf erinevaid pakendeid Z94 ja T86 näidustusel 737 patsienti ning EHK soodustuse summa oli 716 468,78 EUR.

Ettepanek:

Piirata alates 1.07.2020 takroliimusega ravi alustavate patsientidel ravimi Advagraf kasutamist ning kehtestada takroliimuse piirhind alates 1.10.2020.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib alates 1.07.2020 takroliimusega ravi alustavate patsientidel ravimi Advagraf kasutamist piirata, juhul kui tootja ei paku ravimile Advagraf sobivat hinnataset. Kui tootja ei ole ka pikemas perspektiivis valmis ravimi hinda langetama, siis soovib komisjon ravimi Advagraf EHK ravimite loetelust välja arvata.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija