

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

31.01.2019 nr 1

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.40

Juhatas: Alar Irs (Raviamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Raul-Allan Kiivet (Tartu Ülikool, telefonikonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Koit Arro (Novo Nordisk A/S Eesti filiaal)
Kaja Julge (Tartu Ülikooli Kliinikum)
Ott Laius (Raviamet)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, ekspertvaldkonnaga seotud huvide konflikt on kirjeldatud vastavate päevakorra punktide juures.

PÄEVAKORD:

1. Ranolasiin (Lisa 1. Berlin-Chemie Menarini Eesti OÜ taotluse muudatus ravimi **Ranexa** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH23: ranolasiin stabiilse stenokardia ravis, ravimikomisjonide 08.12.2014 ja 13.02.2015 protokollide väljavõtted, Eesti Haigekassa arvamus, Eesti Kardioloogide Seltsi arvamus);
2. Ertuglifloosiin ja ertuglifloosiin+metformiin (Lisa 2. Merck Sharp ja Dohme OÜ taotlus ravimite **Steglatro** ja **Segluromet** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Semaglutiid (Lisa 3. Novo Nordisk A/S Eesti filiaali taotlus ravimi **Ozempic** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele, Eesti Endokrinoloogia Seltsi arvamus);
4. Toitesegu (Lisa 4. NutriMedical OÜ taotlus toitesegu **Neocate Junior** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri, Tartu Ülikooli Lastekliinikumi allergoloogide toetus kiri);
5. Palbotsikliib (Lisa 5. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotluse muudatus ravimi **Ibrance** lisamiseks Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri haigekassa arvamusele);
6. Ribotsikliib (Lisa 6. Novartis Pharma Services Inc. taotluse muudatus ravimi **Kisqali** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, ravimikomisjoni 21.08.2018 protokollil väljavõte, Eesti Haigekassa arvamus/memo);
7. Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi taotlus (Lisa 7. ENSAS taotlus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
8. Alektiniib (Lisa 8. elektroonilise ravimikomisjoni 13.11.2018 protokollil väljavõte, taotleja esitatud kulutõhususe analüüs);
9. Lisaküsimused

1. RANOLASIIN

Ravimikomisjoni juhatajal on taotlusega seoses huvide konflikt, sest ta kuulub Eesti Kardioloogide Seltsi juhatusse, ta puudub arutelult. Komisjoni tööd juhib esimehe asendusliige.

Taotlust on varasemalt korduvalt ravimikomisjonis hinnatud (2013 - 2015 a.), ravimi soodustamist taotleti 75% soodusmääraga lisaravimina püsiva stenokardiaga patsientidele, kellele müokardi revaskulariseeriv ravi ei ole teostatav või on teostatud, aga osutunud sümptomite leevendamiseks ebapiisavaks ning beeta-blokaatorid ja kaltsiumikanali inhibiitorid on ebaefektiivsed või vastunäidustatud. Ravimikomisjon leidis tookord, et tõenäoliselt on mingi hulk patsiente, kellele ei piisa I valiku ravimitest ega sobi nitraat, trimetasidiin ega ivabradiin või on mõni juba kasutusel, aga toime ei ole ikka piisav. Arvati, et vajadus ravimi järele on olemas, samas nenditi, et kontrollitavaid andmeid sihtrühma suuruse kohta ei ole ja taotleja prognoos 1500 patsienti on ilmselt alahinnatud. Efektiivsuse osas arutati, kas ranolasiin on parem kui olemasolevad alternatiivid ning mis on kohane võrdlusravim, platseeboga võrdluses on ranolasiinil tõestatud mõõdukas sümptomaatiline toime, mis võib mõnede patsientide elukvaliteeti parandada. Leiti, et võrdlusravim võiks olla pikatoimeline nitraat. Otsus oli jätta taotlust rahuldamata, sest majandusliku põhjendatuse andmed on ebausaldusväärsed ning ravimi maksumus ligi 20 korda kallim nitraatidest, ravimi hüvitamine tooks kaasa suure lisakulu ravimihüvitiste eelarvele.

Taotluse muudatusega on taotleja esitanud uue hinnapakumise ning tervisetehnoloogiate hindamise raporti TTH23: ranolasiin stabiilse stenokardia ravis, 2017. Raport kirjeldab ranolasiini efektiivsust ja kulutõhusust, analüüsib stabiilse stenokardia standardravile lisatud ranolasiini kasutust ja kulutõhusust Eestis ning hindab ranolasiini eelarvemõju Eesti Haigekassale.

Taotlus: 50% või 75%/90% kompenseerimist kroonilise stabiilse stenokardiaga patsientidele, III-IV funktsionaalne klass, kellel müokardi revaskulariseeriv ravi ei ole teostatav või on osutunud sümptomite leevendamisel ebapiisavaks, samuti patsiendid, kellel esmavaliku stenokardiaravimid (beetablokaatorid ja/või kaltsiumkanali inhibiitorid) on osutunud ebaefektiivseks või kes neid ravimeid ei talu.

Soodusravimite loetelus: 75% soodusmääraga beetablokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid, pikatoimeline nitraat; 50% soodusmääraga ivabradiin ja trimetasidiin.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eesti Kardioloogide Selts on esitanud ravimikomisjonile pöördumise, milles selts toetab ranolasiini lisamist soodusravimite nimekirja, võimaldamaks ravimi rahalist kättesaadavust stenokardiaga patsientidele, kui interventsionaalsed ja kirurgilised revaskulariseerimise meetodid on ammendunud ning teiste ravimite toime ei ole piisav. Nende patsientide elukvaliteet ning füüsiline aktiivsus on stenokardiliste valude tõttu äärmiselt piiratud.

Seltsi hinnangul on ravim eriti vajalik patsientidele, kellel esinevad stenokardilised kaebused vaatamata adekvaatsele antiisheemilisele ravile (beeta-adrenoblokaator, kaltsiumikanali blokaator ja pika toimega nitropreparaat) või kellel need ravimid on vastunäidustatud ja kelle puhul on kardioloogide konsiilium, kuhu on kaasatud vähemalt üks regionaalhaigla kardiokirurg või invasiivkardioloog, otsustanud, et revaskulariseerimine ei ole võimalik. Esmase väljakirjutamise õiguse võib piirata kardioloogidega. Hinnanguline patsientide arv on seltsi arvates 300, pigem jääb see isegi veidi väiksemaks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Teaduskirjanduse andmetel parandavad stabiilse stenokardia standardravile lisatud ranolasiin, ivabradiin, trimetasidiin ja pikatoimelised nitraadid koormustaluvust ja leevendavad subjektiivseid kaebusi. Selgeid tõendeid selle kohta, et ravimite vahel on erinevused efektiivsuses või ohutuses, ei ole

publitseeritud. Kardiovaskulaarsele prognoosile nendel ravimitel tõestatud parandavat toimet ei ole. Kõigis kliinilistes uuringutes on patsiente jälgitud kuni 2 aastat, mistõttu ei saa nende tulemuste alusel prognoosida pikaajalisi raviefekte.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ranolasiini lisamine standardravile võimaldab ära hoida ~45 haiglaravi juhtu 1000 inimese kohta aastas, võit elukvaliteedis 0,037 QALYt. Ranolasiini ja standardravi kooskasutamise lisakulu tõhususe määr võrreldes vaid standardravi kasutamisega on 8543 eurot lisanduva QALY kohta. Tundlikkuse analüüsi stsenaariumite järgi jääb ICER vahemikku 2422 – 21 833 eurot lisanduva QALY kohta. Enim mõjutavad mudelis kulutõhususe hinnangut ranolasiini kasutamine topeltannuses ja ranolasiini hind.

Ranolasiini lisamisel standardravile saavutatakse võit elukvaliteedis võrdlemisi väikeste kuludega. Samas on Eestis kasutusel mitmeid ranolasiiniga võrreldava efektiivsusega toimeaineid, mille korral on ravi maksumus ranolasiiniravist märkimisväärselt väiksem.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Eesti Kardioloogide Seltsi soovitatud väljakirjutamise piirangute ja 300 patsiendi korral on lisakulu ravikindlustuse eelarvele hinnanguliselt 175 000 eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Vaadati kardioloogide saadetud ettepanekut väljakirjutamise piirangute osas, millega oluliselt kitsendatakse sihtgruppi, kellel ravimit vaja on. Komisjoni hinnangul taotletakse ravimi kättesaadavaks tegemist patsientidele, kellel stenokardilised kaebused püsivad vaatamata sellele, et kõik olemasolevad alternatiivsed ravimid on ära proovitud ning revaskulariseerimine ei ole võimalik. Arutleti, kas oluliselt odavamad teise ravirea ravivalikud ivabradiin ning trimetasidiin peaksid olema varasemalt proovitud ent ivabradiin ei sobi kõikidele patsientidele sõltuvalt südamerütmist ning trimetasidiin on ravijuhendites teise valiku ravimina soovitatud madalama tõenduse kvaliteedi tasemega. Arutleti, kas haigekassal on võimalik kontrollida ranolasiini kasutamist nn viimase ravivalikuna, nenditi, et seda saab hetkel teha rakendades ravimile väljakirjutamise piirangud ning kardioloog kinnitab, et kogu eelnev ravi on proovitud. Kardioloogide pöördumises on ettepanek sätestada ranolasiini määramise eelduseks tingimus, mille korral kardioloogide konsiilium on otsustanud, et revaskulariseerimine ei ole võimalik ja ranolasiini kasutamise vajaduse üle otsustab kardioloog ja see on komisjoni hinnangul hästi kontrollitav, dokumenteeritud otsus.

Arutleti ravimi efektiivsuse ja selle tõendatuse taseme üle taotletaval sihtgrupil. Nenditi, et kuna ranolasiini kliinilised uuringud ei olnud suuremahulised, siis alagruppe otsides tõenäoliselt usaldusväärseid andmeid ei ole. Teisalt on austraallased (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) sarnasel sihtgrupil ravimi hüvitamist soovitanud, tõdedes, et ravimist saadav kliiniline kasu on ebaselge, aga taotletud ravireas parem kui platseebo, kuigi kasu suurus ei ole kindel.

Kokkuvõttes leiti, et vajadus ravimi järele on kitsal sihtrühmal olemas, ravimi vajaduse üle otsustab kardioloog, kui konsiilium on leidnud, et muud ravivõimalused on ammendunud. Kliiniline kasu selles segmendis on ebaselge, aga tõenäoliselt parem kui platseebo ning inimeste eluea pikenedes on vajalik järgmine ravivalik. Tulenevalt ravimi oluliselt kõrgemast hinnast võrreldes juba hüvitatavate stenokardia ravimitega, kehtestatakse ravimile eelarvelagi, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada Eesti Kardioloogide Seltsi poolt kirjeldatud sihtgrupil taotluses toodud uue hinnapakumise alusel.

2. ERTUGLIFLOSIIN. ERTUGLIFLOSIIN JA METFORMIIN

Ravimikomisjoni liikmel, Eesti Puuetega Inimeste Koja esindajal, on taotlusega seoses huvide konflikt, olles Eesti Diabeediliidu juhatuse liige ja ta ei osale arutelus.

Taotlus: 50% 2. tüüpi diabeedi korral piiranguteta, 75/90% 2. tüüpi diabeedi raviks vastavalt

- ertugliflosiini monopreparaat 2. tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel (KMI \geq 30kg/m²); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud;
- ertugliflosiin koos metformiiniga kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel (KMI \geq 30kg/m²); kombinatsioonravi peab sisaldama sulfonüüluurea preparati, välja arvatud juhul kui see on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Praegu soodusravimite loetelus: 75/90% soodsmääraga on soodustatud biguaanid, sulfonüüluurea derivaadid, tiasolidiindioonid, DPP-4 inhibiitorid, SGLT-2 inhibiitorid, GLP-1 retseptorite analoogid; 100% soodsmääraga insuliinid.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2. tüüpi diabeet on krooniline haigus, mis tekib insuliiniresistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva defekti tõttu ning väljendub veresuhkru taseme tõusu ehk hüperglükeemiana. Pikaajaline hüperglükeemia ning puudulik metaboolne kontroll põhjustavad veresoonte kahjustusi, millest tulenevad nefropaatia, retinopaatia, neuropaatia ning südame- ja ajuveresoonekonna haigused. Haigus on kompleksne ja ravimite kõrval on olulisel kohal elustiili muutmine - toitumine, suitsetamisest loobumine, kehaline aktiivsus. Ravi alustatakse üldjuhul suu kaudu manustatavate suhkurtõve ravimitega. Kuivõrd haigus on progresseeruv, peab ravi aja jooksul tõhustama, lisades teise või kolmanda suukaudse ja/või süstitava ravimi ning suur osa patsientidest vajab lõpuks insuliinravi.

Taotleja on ertugliflosiini patsientideks prognoosinud kõikidest SGLT-2 inhibiitorite kasutajatest vastavalt 10% 2019.a., 15% 2020.a. ja 17% 2021.a.; monopreparaadi kasutajate arv vastavalt 351, 649 ja 849 patsienti ning kombinatsioonpreparaadi kasutajate arv 215, 428 ja 652 aastatel 2019, 2020 ja 2021.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Soodusravimite loetelus on SGLT-2 inhibiitorid dapagliflosiin ja empagliflosiin ning nende kombinatsioonid metformiiniga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ertugliflosiini uuringuprogramm VERTIS koosnes üheksast erinevast kliinilisest uuringust, millest seitse on lõppenud ning kaks veel käimas (sh. kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate uuring). Nende käigus hinnati ertugliflosiini efektiivsust ja ohutust erinevatel patsientidel ning erinevates kombinatsioonides teiste ravimitega. Ertugliflosiini lisamine metformiinile vähendas glükohemoglobiini (HbA_{1c}) taset 26 nädala jooksul võrreldes platseeboga täiendavalt -0,70% 5mg annuses ning -0,88% 15mg annuses. Kehakaal vähenes patsientidel 1,6 – 1,7 kg. Ertugliflosiini ohutusprofiil oli sarnane teiste SGLT2 inhibiitoritega.

SGLT-2 inhibiitorite võrdlusuuringuid rühma sees ei ole tehtud, aga taotleja esitas enda koostatud süstemaatilise ülevaate ning võrgustik meta-analüüsi (McNeill *et al*, 2018).

Kokkuvõttes järeldas Raviamet oma hinnangus, et teadusandmetele tuginedes ei ole põhjust ertuglifloosiini efektiivsust ega ohutust diabeedi ravis pidada oluliselt erinevaks, võrreldes teiste hetkel Eestis kasutusel olevate sama rühma toimeainetega. Taotleja esitatud võrgustik meta-analüüs tõi esile mõningad erinevused SGLT-2 inhibiitorite rühma sees HbA1c langetamise efektiivsuses ning eesmärkväärtuse $\leq 7,0\%$ saavutanute hulgas, kuid arvestades, et otseseid võrdlusuuringuid ei ole SGLT-2 inhibiitorite vahel läbi viidud ning erinevate tulemusnäitajate lõikes olid tulemused erinevad, ei saa ühtegi toimeainet teistest kliiniliselt efektiivsemaks pidada.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus ja mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, milles võrdles ertuglifloosiini ja selle kombinatsiooni metformiiniga hetkel Eestis soodsaimate vastavate analoogsete SGLT-2 inhibiitoritega (empaglifloosiin, empaglifloosiin+metformiin). Ravimi maksumus ei ületa praegu kasutusel olevatest SGLT-2 inhibiitoritest soodsaima maksumust ning otsest lisakulu haigekassa eelarvele ei teki.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. Ertuglifloosiini monopreparaadi ja ertuglifloosiini kombinatsiooni metformiiniga soodusravimite loetellu lisamine samadel tingimustel on täiendav ravimivalik 2. tüüpi diabeediga patsientide jaoks olemasolevate alternatiivide kõrval. Ravim on efektiivsusest ja ohutusest samaväärne Eesti Haigekassa ravimite loetelus olevate alternatiivsete SGLT-2 inhibiitorite dapaglifloosiini ja empaglifloosiiniga. Ravimi maksumus ei ületa praegu kasutusel olevatest SGLT-2 inhibiitoritest soodsaima maksumust ning lisakulu haigekassa eelarvele ei teki, kui mitte arvestada SGLT-2 inhibiitorite üldise osakaalu võimalikku kasvu. Arvestades katmata ravivajaduse puudumist ja tagamaks alternatiivsete ravimite jätkusuutlik hinnastamine, tuleb komisjoni hinnangul kehtestada hinnakokkuleppes lepingu muutmise nõue, mille kohaselt hinnakokkuleppet muudetakse, kui ravimi hind ületab teise haigekassa ravimite loetellu kantud sama grupi ravimi hinnakokkuleppe- või piirhinda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

3. SEMAGLUTIID

Ravimikomisjoni liikmel, Eesti Puuetega Inimeste Koja esindajal, on taotlusega seoses huvide konflikt, olles Eesti Diabeediliidu juhatuse liige ja ta ei osale arutelus.

Taotlus: 50% 2. tüüpi diabeet, juhul kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud;

- 75% rasvumusega patsientide raviks (\geq KMI 35kg/m²), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes taluvates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud;
- 75% kõrgeenenud kardiovaskulaarse riskiga 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide alarühm, kellele semaglutiid võiks olla soodustatud varasemas ravivalikus ja madalama kehamassiindeksi juures

Praegu soodusravimite loetelus: 75% soodusmääraga on soodustatud biguaaniid, sulfonüüluurea derivaadid, tiasolidiindioonid, DPP-4 inhibiitorid, SGLT-2 inhibiitorid, GLP-1 retseptorite analoogid; 100% soodusmääraga insuliinid.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotletakse ravimi soodustamist olemasolevate GLP-1 analoogide kõrvale ühe alternatiivse ravivalikuna samadel väljakirjutamise tingimustel (50% ja 75%). Lisaks taotletakse ravimi soodustamist 75% soodusmääraga kitsamale sihtrühmale. Kardiovaskulaarset ohutust hinnanud uuringu (SUSTAIN-6) andmete põhjal ning koostöös professor Margus Viigimaa ja Eesti Endokrinoloogide Seltsiga (prof. Vallo Volke) on taotleja määratlenud kõrgeenenud kardiovaskulaarse riskiga 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide alarühma, kellele semaglutiid võiks olla soodustatud varasemas ravivalikus ja madalama kehamassiindeksi juures.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

GLP-1 analoogid liraglutiid, liksisenatiid, eksenatiid, dulaglutiid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kliiniliste uuringute programm SUSTAIN koosneb seitsmest lõppenud III faasi uuringust, kus semaglutiidi võrreldi platseebo, sitagliptiini, eksenatiidi, glargiin-insuliini ja dulaglutiidiga. Tulemusnäitajad olid glükohemoglobiini (HbA_{1c}) ja kehakaalu muutus uuringu algusest kuni lõpuni, SUSTAIN 6 uuris kardiovaskulaarset ohutust.

40. nädalal oli HbA_{1c} hinnanguline keskmine muutus algväärtusest 0,5 mg ja 1,0 mg semaglutiidi puhul vastavalt -1,51% ja -1,78% ning 0,75 mg ja 1,5 mg dulaglutiidi puhul vastavalt -1,11% ja -1,37%. Kehakaalu langus vastavalt -4,56 kg ja -6,53 kg ning dulaglutiidi puhul vastavalt -2,30 kg ja -2,98 kg. Võrdluses eksenatiidiga oli 56. nädalal HbA_{1c} hinnanguline keskmine muutus algväärtusest 1,0 mg semaglutiidi puhul -1,54% ja 2,0 mg pikatoimelise eksenatiidi puhul -0,92%; kehakaalu langus vastavalt -5,63 kg ja -1,85 kg.

Eestis enimkasutatavaim GLP-1 analoog on liraglutiid. Liraglutiidi ja semaglutiidi otsesed võrdlusuuringud puuduvad, mistõttu oleks eelistatum hinnata pigem liraglutiidi ja semaglutiidi uuringute tulemusi ja pöörata tähelepanu nende ravimite mõjule kehakaalule, diabeedi kontrollile, kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele, samuti diabeetilise retinopaatia ja diabeetilise nefropaatia aspektidele. 2016. aastal on avaldatud topeltpimedate, mitmekeskuseliste randomiseeritud kliiniliste uuringute LEADER (Marso SP *et al* 2016) ja SUSTAIN 6 (Marso SP *et al*, 2016) tulemused (tabel), kuhu kaasati 2. tüüpi diabeediga patsiendid, kellel oli glükohemoglobiin vähemalt 7%, nad võisid olla varsemalt diabeediravimite kasutajad või mittekasutajad, nõutav oli mõne kardiovaskulaarse riskifaktori olemasolu, vajalike riskifaktorite loetelud erinesid ≥ 50 aastastel ja ≥ 60 aastastel patsientidel. Mõlema uuringu peamiseks eesmärgiks oli hinnata varasemalt tõendatud antidiabeetilise toimega ravimite liraglutiidi ja semaglutiidi mõju kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele (välistada kardiovaskulaarne ohtlikkus).

	LEADER	SUSTAIN-6
võrdlusravim	Liraglutiid 1,8mg (või maksimaalne talutav annus) s.c. või platseebo s.c. 1 kord päevas 1:1	Semaglutiid 0,5mg või 1,0mg või samades visuaalsetes kogustes platseebo s.c. 1 kord nädalas 1:1:1:1
glükohemoglobiin	36 kuu pärast; erinevus liraglutiid vs platseebo = -0,4%	24 kuu pärast; erinevus semaglutiid vs platseebo: 0,5mg -0,7%; 1,0mg -1,0%
kehakaalu langus	Liraglutiidi grupis -2,3kg võrreldes platseeboga	0,5mg semaglutiidi grupis -3,0kg ja 1,0mg grupis -4,3kg

Surm kardiovaskulaarhaiguse tõttu või mittefataalne müokardiinfarkt või mittefataalne insult, HR (95%UV)	0,87 (0,78 kuni 0,97)	0,74 (0,58 kuni 0,95)
--	-----------------------	-----------------------

Erineva pikkusega jälgimisperioodi jooksul olid kombineeritud tulemusnäitajad võrreldes platseeboga paremad nii liraglutidi kui semaglutidi osas, suurem oli väiksem vaid liraglutidiga ravitutel, semaglutidiga ravitud patsientidel oli vähem mittefataalset insulti. Kumbki ravim ei muutnud mittefataalse müokardiinfarkti tekkeriski. Semaglutidi HgbA1c muutus ajas ei erine palju liraglutidi omast, tabelis näidatud erinevus võib olla seotud pigem jälgimisperioodide pikkuse erinevustega. Kõrvaltoimetest tuleb semaglutidiga ravitud haigete puhul arvestada retinopaatia tüsistuste riski suurenemist, seda eriti neil kellel retinopaatia oli olemas enne ravi alustamist. Selliste patsientide üldarv, ei ole siiski suur – 50 (3,0%) semaglutidi grupis vs 29 (1,8%) platseebo grupis, riskisuhe 1,76 (95% UV 1,11 – 2,78).

Ravimiamet on oma hinnangus kokkuvõtlikult järeldanud, et semaglutiid langetas 24 kuuses uuringus patsientide HgbA1c taset 0,7% - 1,0% võrreldes platseeboga ning patsientide kehakaal langes 3 kuni 4 kg rohkem kui platseeboga. Teised GLP-1 agonistid on kliinilistes uuringutes näidatud sarnast efektiivsust. Otsese võrdlusuuringuga on näidatud, et semaglutiidil on eksenatiidiga võrreldes eelis glükohemoglobiini taseme ja kehakaalu muutuse osas, kuid nende näitajate erinevuse pikaajaline mõju mikro- ja makrovaskulaarsete tüsistuste sagedusele ei ole selge.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, 50-aastase ajahorisondiga. Võrreldes liraglutidiga võidetakse semaglutidiga 0,14 QALY ja semaglutidi täiendkulutõhususe määraks (ICER) on saadud 523 eur/QALY 2. tüüpi diabeedi patsientidel, kelle KMI ≥ 35 kg/m² ja kes ei ole saavutanud piisavat kontrolli suukaudsete diabeediravimitega. Võrreldes eksenatiidiga (üks kord nädalas kasutatav GLP-1 analoog) on semaglutidi ICER samal patsientide sihtgrupil leitud 3 575 eur/QALY. Eeldatav tervisevõit baasstsenaariumi järgi oli semaglutidiga 0,13 QALY.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Nenditi, et katmata ravivajadust ei ole, sest soodusravimite loetelus on neli alternatiivset GLP-1 analoogi, sh pikaajalise toimega, kord nädalas süstitavad ravimid. Taotletava ravimil on mõnevõrra paremad tulemused veresuhkru taseme ja kaalulangus osas, aga kliiniliste tulemusnäitajate osas otsevõrdlust ei ole ja uuringud on oluliselt erinevad, seetõttu ei ole komisjoni hinnangul võimalik kindlalt väita, kas mõni GLP-1 analoogidest on kardiovaskulaarsete tulemusnäitajate osas parem kui teised. Ohutus tundub sarnane alternatiividega.

Ettekanne, Koit Arro (Novo Nordisk)

Taotleja selgitas, et nende hinnangul on GLP-1 analoogid märkimisväärselt erinevad, vaadates ravitulemusi ja võrreldes omavahel ainult pikatoimelisi GLP-1 analooge (semaglutiid, eksenatiid, dulaglutiid), on otsestes võrdlustes glükohemoglobiini langus olnud semaglutidi ravigrupis suurem. Taotleja juhib tähelepanu võrdlusele eksenatiidiga, kus ravieesmärgi (glükohemoglobiini tase <7%) saavutab 40% eksenatiidi vs 67% semaglutidi patsientidest. Komisjon palus täpsustada, mis oli keskmine erinevus uuringus ning see oli 0,6% madalam semaglutidi grupis, 0,4% võrreldes dulaglutidiga. Teiseks töi esineja välja kaalulanguse muutused võrdlusravimitega (kirjeldatud efektiivsuse osas). Kolmandaks on taotleja sõnul mõningad GLP-1 analoogid näidanud uuringutes

kardiovaskulaarset kaitset, mida mõeldetakse läbi liitlulemusnäitaja, milleks on kardiovaskulaarne surm, mitte-fataalne infarkt ja insult. Esimene ravim sellest grupist, mis näitas sellise riski vähenemist, oli 13% liraglutiid ja semaglutiid on näidanud 26% raskete kardiovaskulaarsete juhtumite vähenemise tõenäosust. Komisjon täpsustab, et kuna vastav näitaja langes 8,9%-lt 6,6%-le, on selguse mõistes tegemist 2,3% muutusega. Koostöös erialaekspertidega on taotleja defineerinud eraldi patsientide grupi, kellele võiks semaglutiid olla soodustatud madalama kehamassiindeksi korral ning ravim võiks olla kättesaadav metformiini järel.

Kulutõhususe analüüs on tehtud võrdluses liraglutiiidi, kui Eestis enim kasutatavama GLP-1 analoogiga ning põhjusel, et dulaglutiid ei olnud sel hetkel soodusravimite loetelus. Taotleja selgitab, et semaglutiiidi kulutõhusus ilmneb pikema aja jooksul, täiendkulu tõhususe määra on uues pakkumises ... EUR lisanduva QALY kohta vs liraglutiid. Komisjon küsis Victoza (liraglutiid, Novo Nordisk ravim) süstevahendi kohta, mis võimaldab ravimit kasutada suuremas annuses, 1,2mg asemel kasutatakse 1,8mg, mis põhjustab olulise lisakulu ravikindlustusele. Taotleja selgitas, et glükohemoglobiini langetamise efektiivsuses on nimetatud annused võrdväärsed, ent 1,8mg võib olla suurem kaalulanguse mõju ning seetõttu patsiendid kasutavad suuremaid annuseid.

Lisaks arutati kuidas suurendada patsientide vastuvõtlikkust ravile ning jälgida nende ravisoostumust, kas ja kuivõrd Novo Nordisk saaks panustada. Taotleja tutvustas vastavat nutitelefoni rakenduse aplikatsiooni, mis tuleb patsiendile meelde ravimi võtmise vajadust, ent komisjoni hinnangul ei ole see vanemas populatsioonis praktiline lahendus. Teiseks toodi välja teoreetiline grandi võimalus uurimiskeskusele, et viia läbi jälgimisuuring Eestis, mida endokrinoloogia vms selts juhiks ning ravimifirma rahastaks.

Komisjon tänas ettekande eest ning jätkas aruteluga.

Vaadates alternatiivsete ravimite päevahindasid, on semaglutiiidi ravipäeva maksumus ... eurot (0,25/0,5/1mg) ja liraglutiiidi 1,2mg annusel 3.17 eurot ravipäev, mis tähendab ca ... kallimat hinda taotletaval ravimil samaväärsete efektiivsusnäitajate korral. Komisjoni hinnangul on vajadus ravimi järele väike, komisjon mõnab mõningaid ravimi lühiajaliste tulemuste erinevusi veresuhkru taseme ja kaalulanguses osas, ent tõdeti, et puudub kindlus nende transformeerumisel olulisteks erinevusteks pikaajalistes tulemusnäitajates. Vaadati ainsa seni kättesaadava hindamisraporti (SMC) tulemusi ja Šotimaal tehtud positiivse otsuse aluseid ning GLP-1 agonistide hinnastamist seal. Arvestati teiste selle rühma ravimite omadusi (k.a kardiovaskulaarset ohutust) ja hinnatase. Kokkuvõttes leiti, et ravimi soodustamiseks on vajalik võrdne hinnatase liraglutiid ... annusega. Arvestades katmata ravivajaduse puudumist ja tagamaks alternatiivsete ravimite jätkusuutlik hinnastamine, on komisjoni hinnangul vaja kehtestada hinnakokkuleppe lepingu muutmise nõue, mille kohaselt hinnakokkuleppet muudetakse, kui ravimi hind ületab teise haigekassa ravimite loetellu kantud sama grupi ravimi hinnakokkuleppe- või piirhinda.

Eraldi arutleti kehamassiindeksi (KMI) ja kitsendatud sihtrühma näidustuse üle. GLP-1 agonistide kehakaalu piirang on seatud eeskätt eelarvet silmas pidades, seda on ka Ravimiamet oma arvamuses tõdenud, et meditsiinilises mõttes ei ole kasutajate piiramine patsientidega kelle KMI>35, vajalik. KMI piirangu kaotamine on komisjoni hinnangul laiem küsimus, arvestades, et ravimite hinnad on samas suurusjärgus, tuleks piirangute kaotamist/leevendamist käsitleda komplekselt kõikide GLP-1 agonistide korral ning see vajab eraldi eelarveanalüüsi. Küsimuse juurde tullakse tagasi, kui analüüs olemas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et ravimi hinnatase on võrdne liraglutiiidi ... annusega.

4. AMINOHAPPELINE TOITSEGU

Taotlus: 100% soodusmäär, lehmapiimavalgu talumatusega üle 1 aastastele lastele diagnooside L20.8 (dermatiit või ekseem); L27.2 (toidu põhjustatud dermatiit); K52.2 (toidu põhjustatud gastroenteriit ning koliit); K90.4 (väärimendumine e malabsorptsioon) korral.

Soodusravimite loetelus: 75% soodusmääraga neli erinevat hüdrolüüsitud toitesegu ja kaks aminohapetel põhinevat toitesegu, mida hüvitatakse kuni ühe aastastele lastele diagnooside L20.8; L27.2; K52.2; K90.4 korral.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lehmapiimavalgu allergia (*edaspidi* LPVA) sümptomid on kliiniliselt jaotatud kaheks: koheselt/minutite jooksul avalduv ehk IgE vahendatud ja viivitusega ehk > 2 h möödumisel avalduv ehk mitte-IgE vahendatud. Lisaks jaotatakse sümptomeid ka raskusastme alusel. IgE vahendatud sümptomid on enamasti tõsised (anafülaksia, hingamisraskused, urtikaaria, angioödem, oksendamine, kõhulahtisus, koolikaline kõhuvalu). Mitte-IgE vahendatud sümptomid on peamiselt kerged kuni mõõdukad (gastroösofegaalne refluks, oksendamine, kõhulahtisus/-kinnisus, perianaalne lööve, kasvuhäired, rauavaegusaneemia), harvem ka rasked (näiteks FPIES (*food protein-induced enterocolitis syndrome*)). LPVA prognoos on hea. Esimese eluaasta täitumisel taluvad lehmapiimavalgu 50% lastest, kolmandaks eluaastaks >75% ning kuuendaks eluaastaks >90%.

Tartu Ülikooli Kliinikumi allergoloogide hinnangul vajavad aminohapete baasil tehtud toidusegu need üle ühe aasta vanused lapsed, kellel on esimesel eluaastal olnud raske lehmapiimavalgust põhjustatud allergia ja kes on vajanud lehmapiimavalgu täielikult hüdrolüüsitud segu asemel aminohapete segu kasutamist. Lähtudes eelnevate aastate kogemusest on Eestis sellist spetsiaalset toitesegu vajavaid väga raske lehmapiimavalguallergia diagnoosiga lapsi teisel eluaastal kuni 5 aastas.

Spetsiaalset toitesegu vajavad lehmapiimavalgu allergiaga lapsed, kellel on täidetud vähemalt üks järgnevatest kriteeriumidest:

1. haigusnähud ei ole kontrolli all kasutades täielikult hüdrolüüsitud piimasegu;
2. lehmapiima allergia tõttu on tekkinud kasvupeetus ja/või alatoitumus (kasvukõvera, kaaluübe ja pikkuskasvu hindamine);
3. polüallergia tõttu on näidustatud mitme toiduaine elimineerimine;
4. seedetrakti rasked kompleksed haigusnähud:
 - Toidus esineva valgu põhjustatud enterokoliidi sündroom (*FPIES - food protein-induced enterocolitis syndrome*)
 - Söögitoru eosinofiilne põletik (*EoE- eosinophilic esophagitis*);
5. anafülaktilise reaktsiooni oht lehmapiimavalgu sisaldavale toidule;
6. lehmapiimavalgu allergia/talumatuse on tõestatud eliminatsiooni/provokatsiooni testiga.

Ettepanek on, et esmane retsepti väljakirjutamise õigus on pediaater-allergoloogil ja pediaater-gastroenteroloogil ning korduskontroll lehmapiimavalgu suhtes taluvuse tekkeks teostatakse provokatsioonitestiga 6 kuu möödudes, mille järgselt otsustatakse toitesegu jätkamise vajadus.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Üle ühe aastastele lastele ei ole spetsiaalsed toitesegud hüvitatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravijuhendite soovitus kohaselt on raskekujulise lehmapiimavalgu allergia korral näidustatud aminohappeline toitesegu; kerge kuni mõõduka LPVA korral on esmavalik ekstensiivselt hüdrolüüsitud valguga toitesegu. Ravijuhendite soovitus on jätkata terapeutilist toitmist vähemalt kuni lapse 2 aasta vanuseni, üksikutel juhtudel pikemalt. Vaatlusuuringutega on näidatud, et aminohapetel põhinev toitesegu on hüdrolüüsitud valguga toiteseguga võrdväärselt ohutu ning hästi talutav, tagades adekvaatselt mineraalainete ja vitamiinide vajaduse, soodustades lapse normipärasest arengut.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja ei ole esitanud ravimite farmakoökonomilise hindamise juhendile vastavat farmakoökonomilist analüüsi, kuna puuduvad andmed selle koostamiseks.

Taotleja pakub preparaati Neocate Junior sama hinnaga loetelus juba oleva Neocate Syneo preparaadiga.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Neocate Juniori kompenseerimisel 10 lapsele aastas põhjustab ravikindlustusele kuni 47 500 euro suuruse lisakulu.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Haigekassa statistika andmetel sai 2018. aastal kuni ühe-aastastele hüvitatud aminohappelise sisaldusega toitesegusid (Neocate ja Neocate Syneo) kokku 65 patsienti. Allergoloogid on hinnanud, et väga raske lehmapiimavalguallergia diagnoosiga lapsi teisel eluaastal on kuni 5 aastast, taotleja prognoosis kuni 10 patsienti. Uuringute andmetel taluvad eluaasta täitumisel lehmapiimavalgu 50% lastest ning on võimalik hakata kasutama alternatiivseid, nt osaliselt hüdrolüüsitud toitesegusid. Arutleti, kas vajadus võib olla ka vanematel kui 2-aastastel lastel. Ravijuhendite soovitus on jätkata terapeutilist toitmist vähemalt kuni lapse 2 aasta vanuseni, üksikutel juhtudel pikemalt. Lisaks tõstatas Ravimiamet oma hinnangus küsimuse, kas samaaegselt antud taotlusega lahendamise peaks kaaluma soodustuse pikendamist hüdrolüüsitud valguga toitesegudele kuni 2. eluaastani. Tuleb silmas pidada, et võimaldades ka hüdrolüüsitud segusid vanematele kui ühe aastastele lastele, tähendaks see ravikindlustusele umbes 500 000 euro suurust lisakulu.

Tartu Ülikooli Kliinikumi allergoloog Kaja Julge oli üks toetuskirja saatjatest ning oli nõus vastama komisjoni küsimustele. Arst selgitas, et selliseid patsiente, kellel aminohappelist toitesegu on teisel eluaastal vaja, on vähe. Mõnel üksikul juhul vajab laps segu kauemgi, aga need on pigem harvad juhud. Komisjon palus selgitada, kas peaks kaaluma ka soodustuse pikendamist hüdrolüüsitud valgude toitesegudele kuni 2. eluaastani. Dr Julge sõnul oleks nende kasutajate hulk märkimisväärselt suurem, mis tooks kaasa arvestatava eelarvemõju. Sellised patsiendid hakkavad tavapärast saama kõiki teisi toiduaineid (aedvili, liha, jm) aastaseks saades ning piima osakaal toidust ei ole nii suur. Samuti soovitatakse piimavalguallergia korral kasutada kaera- või riisipiima, aga nende toiteväärtus on oluliselt madalam ning malabsorptsiooni korral imendumine häiritud ja saadav kaloraaž langeb veelgi. Sojapiim omakorda võib lehmapiimaga anda ristallergiat. Apteegist on võimalik osta täishüdrolüüsaati, aga toidupoes on kättesaadavad hüpoallergeensed segud, mis oma olemuselt on osalised hüdrolüüsaadid. Tavapraktikas on, et hüpoallergeenseid segusid kasutatakse teisel eluaastal nn üleminekuna hapendatud piimatoodetele ja piimatoodetele.

Komisjon tänas eksperti ning tegi kokkuvõtte. Vajadus ravimi järele on olemas üle ühe aastastel lastel, kellel esineb väga raske lehmapiimavalgu allergia, mille tuvastamise kriteeriumid on allergoloogid kirja pannud. Väljakirjutamise peaks piirama pediaater-allergoogi ja pediaater-gastroenterooloogiga, kui mõnes keskses Eestis on immunoloog, kes ei ole allergoloogina registreeritud, ent tegeleb taotletud sihtgrupiga, tuleb see välja selgitada ja retsepti väljakirjutamise õigus vastavalt määratleda. Komisjoni hinnangul on põhjendatud ravimi soodustamine soodusravimite loetelu kaudu kuni 2. eluaastani, kui

mõni laps vajab aminohappelist toitesegu jätkuvalt vanemas eas, tuleb taotleda ravimi hüvitamist erandkorras. Vabariigi Valitsuse haiguste loetelu määruses¹ on antud taotluse kontekstis loetletud haigused, mille ravimite soodustus on 75%:

- 18) allergiline ja toidu põhjustatud gastroenteriit ning koliit (K52.2) alla 1-aastastel lastel;
- 20) talumatusest tingitud väärimendumine ehk malabsorptsioon (K90.4) alla 1-aastastel lastel;
- 24) söödud toidu poolt põhjustatud dermatiit ja muu atoopiline dermatiit (L27.2; L20.8) alla 1-aastastel lastel.

Selleks, et teha Neocate Junior kättesaadavaks kuni 2-aastastele lastele, tuleb muuta haiguste loetelu ehk kaotada 75% soodusmäära juurest „alla 1-aastastele lastele“ ning lisada ravimi soodusravimite loetellu 75% soodusmääraga. Haigekassa esitab vastava muudatuseettepaneku Sotsiaalministeeriumile.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada kitsendatud sihtgrupil ning tulenevalt patsientide prognoosi mõningasest ebakindlusest kehtestada ravimile eelarvelagi, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

Haigekassal paluti üle vaadata ravimite/toitesegude erandkorras hüvitamise protsessi taotlejasõbralikkus.

5. CDK 4/6 INHIBIITORID. RIBOTSIKLIIB. PALBOTSIKLIIB

- Taotlus varasemast komisjonist: ribotsikliib

Eelmisel (21.08.2018) koosolekul arutles komisjon ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle ning leiti, et kuivõrd järjest enam suunatakse ressursse rinnavähi varajase avastamise sõeluuringuteks, peaks hakkama vähenema patsientide arv, kes hiliste staadiumitega ravile jõuavad, katmata ravivajadus ei ole väga suur. Teisalt on tegemist aktiivse ja progresseeruva kasvaja ning kroonilise, väljaravimatu haigusega, seega on vajadus efektiivse ravimi järele olemas patsientidel, kellel on haigus metastaseerunud. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas tõdeti, et ravimi kliiniline kasu on mõõdukas, ta stabiliseerib haiguse ning lükkab edasi haiguse progressiooni 9,3 kuu võrra võrreldes letrosooli monoraviga. Teisalt on ravim toksiline, põhjustades hulgaliselt kõrvaltoimeid, eeskätt neutropeeniat, mis ka oluliselt enamatel patsientidel ribotsikliibi ravirühmas ravi katkestamise või annuse vähendamiseni viis. Ravimi kogukasu on raske hinnata, andmed on ebaküpsed ehk jälgimisperiod on olnud lühike, puuduvad andmed elulemuse mediaani muutuse kohta, tulemused on modelleeritud. Komisjoni hinnangul on haigus niivõrd sage, et elulemuskasu peaks olema võimalik tõendada. Täna ei ole ükski patsient ravita, ravi on kättesaadav ka järgnevatel raviridades haiguse progresseerumisel.

Taotletud hinna juures ei olnud ravim kombinatsioonis letrosooliga võrreldes letrosooli monoraviga kulutõhus ning kaasnev eelarvemõju on märkimisväärne, eelarvemõju ebakindlust suurendab asjaolu, et taotleja patsientide prognoos võib olla alahinnatud. Ravimi kulutõhususe analüüs on koostatud ebaküpsede andmete põhjal ning sellega seotud ebakindlus on suur. Komisjoni hinnangul tuleb usaldusväärse kulutõhususe arvutamisel lähtuda konservatiivsematest kvaliteedile kohandatud eluaastate väärtusest NICE hinnangus (0,53 QALY) ja seda arvesse võttes ei tohi kulutõhusus (ICER/QALY) ületada 40 000 eurot, ja tuleb kehtestada eelarvelagi, sest lisakulu võib olla märkimisväärne.

Tootja tagasiside ja uus pakkumine komisjonile

Vastuskirjas on taotleja rõhutanud Eestis ja Suurbritannias esitatud mudelite erinevat ülesehitust, samuti erinevusi kasutatud üldise elulemuse ekstrapoleerimise meetodites ja rinnavähi ravivalikutest

¹ <https://www.riigiteataja.ee/akt/129122017032>

võrreldavates riikides. Lisaks toob taotleja välja, et NICE'i lõplik hüvitamisotsus tugines taotleja uuendatud mudelile, kus võidetud QALY-de arv oli 0,89.

Uuendatud analüüsis on ajahorisonti lühendatud 20 aastalt 15 aastale. Nii üldise kui ka progressioonivaba elulemuse ja ravi katkestamiseni kuluva aja modelleerimisel on kasutatud algselt mudelist konservatiivsemaid funktsioone. Lisaks on vähendatud nii progressioonivabas kui ka progresseerunud tervisestaadiumis kasutatud elukvaliteedi väärtuseid. Uuendatud mudelis on võidetud QALY-de arvuks leitud ... ja Kisqali hinda on võrreldes algses taotluses esitatud hinnaga langetatud, saavutades ravimi kulutõhususe näitajaks ...eurot/QALY.

Haigekassa hinnangul on leitud kulutõhususe näitaja ja QALY-de arv tundlikud ajahorisondi suhtes. Austraaliale (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, PBAC) esitatud algses analüüsis kasutas tootja 10-aastast ajahorisonti, kuid PBAC'i hinnangul oli kohane kasutada 5-aastast ajahorisonti. Uuendatud analüüsis kohandas tootja ajahorisondi 7 aastale. Vaatamata ajahorisondi lühendamisele oli PBAC'i hinnangul leitud elulemuskasu siiski ebausutav ning kulutõhususe näitaja ebakindel ja alahinnatud. Ebakindla kulutõhususe tingimustes tegi PBAC siiski positiivse hüvitamisotsuse, mille aluseks oli ravimi hinna langus ja kululaega hinnakokkulepe. Taotleja esitatud uuendatud mudelis 7-aastase ajahorisondi kasutamisel väheneb võidetud QALY-de arv 0,59-ni ja kulutõhususe näitaja on ... eurot/QALY.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmise korra arutelu. Arvestades, et Kisqali efektiivsusandmed on ebaküpsed ja puuduvad andmed üldise elulemuse mediaani muutuse kohta, on Kisqaliga võidetavate QALY-de arvuga seotud märkimisväärne ebakindlus. Seetõttu toetab komisjon haigekassa konservatiivset lähenemist, kasutades taotleja mudelis 7-aastast ajahorisonti, millele vastab võidetud QALY-de arv 0,59 ja ravimi kompenseerimiseks on vajalik jaemüügihinna täiendav langetamine ...% võrra.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta jääb konservatiivsema stsenaariumi korral 40 000 euro juurde ja sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

6. PALBOTSIKLIIB

Taotlus: 100%; hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga.

Praegu soodusravimite loetelus: aromataasi inhibiitorid (anastrosool, letrosool ja eksmestaan), östrogeenretseptori antagonist (fulvestrant) ja selektiivne östrogeenireseptori modulaator (tamoksifeen) ja keemiaravi - määratakse juhul, kui metastaatilisel patsiendil on sümptomaatiline vistseraalse ulatusega haigus või ta on hormoonravile resistentne.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on pahaloomuline kasvaja, seejuures hormoonretseptor positiivne, HER2-negatiivne alatüüp on kõige sagedasem, esinemissagedus 66% kõikidest alatüüpidest. Metastaatiline rinnavähk on ravimatu haigus, ravi eesmärgiks on parandada progressioonivaba ja üldist elulemust ning säilitada kauem patsientide elukvaliteeti. Hormoonretseptor-positiivne rinnavähk võib muutuda resistentseks spetsiifilise hormoonravi suhtes, aga säilitada siiski endokriinravi tundlikkus, kui kasutada haiguse progressioonil erineva toimemehhanismiga hormoonravi. Ligikaudu 25%-l patsientidest esineb hormoonravi resistentsus ja suurem osa metastaatilise rinnavähi patsientidest progresseeruvad 2-3 aasta jooksul omandatud resistentsuse tõttu. Metastaatilise rinnavähi patsiendi elulemuse mediaan on 18 kuni

24 kuud. 5-aastane elulemus I staadiumi rinnavähil on 90%, IV staadiumi rinnavähil 20%. HR+/HER2-alatüübi keskmine elulemus jääb alla 5 aasta.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Letrosool, anastrosool, eksmestaan, tamoksifeen. CDK 4/6 inhibiitorid Eestis püsivalt kasutuses ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpimedas platseebkontrolliga uuringus PALOMA-2 (Finn RS et al, 2016) hinnati palbotsikliibi 125 mg/p suukaudselt manustatuna 4-nädalaste tsüklitena (3 nädalat ravi+1 ravivaba nädal) efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis letrosooliga 2,5 mg/p suukaudu manustatult ER-positiivsetel, HER-2 negatiivsetel kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausaalsel naistel, kes polnud varem saanud kaugelearenenud haiguse ravi. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan, mis oli 24,8 kuud (95%UV 22,1 kuni saavutamata väärtus) palbotsikliib-letrosooli grupis (HR haiguse progressioonile või surmale 0,65; 95%UV 0,51 kuni 0,84) ning 14,5 kuud (95%UV 12,9 kuni 17,1) platseebo-letrosooli grupis (HR haiguse progressioonile või surmale 0,58; 95%UV 0,46 kuni 0,72; $p < 0,001$). Elulemuse andmeid veel publitseeritud ei ole.

Sagedasemad 3. ja 4. astme kõrvaltoimed olid palbotsikliib-letrosooli ja platseebo-letrosooli gruppides vastavalt neutropeenia 66,4% vs 1,4%; leukopeenia 24,8% vs 0%, aneemia 5,4% vs 1,8% ja väsimus 1,8% vs 0,5%. Tõsistest kõrvaltoimetest esines febrilset neutropeeniat 1,6%-l ning kopsuembooliat 0,9%-l patsientidest palbotsikliib-letrosooli grupis. Platseebo-letrosooli grupis tuli ette kopsuembooliat 1,4%-l patsientidest. Ravi jäädavalt katkestama sundinud kõrvaltoimeid esines grupiti 9,7%-l vs 5,9%-l patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus ja mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja on esitanud lihtsustatud analüüsi kirjelduse, milles hinnati palbotsikliibi kulutõhusust kombinatsioonis letrosooliga võrreldes letrosooli monoraviga postmenopausis lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate osas tugineti nelja rahvusvahelise hinnangu keskmisele ning tervishoiukulude arvestamisel lähtuti PALOMA-1 uuringu elulemuse andmetest (ca 3 aastat) ja SA PERH-i andmetest. Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et kombinatsioonraviga lisanduv kulu patsiendi kohta on ... eurot ning ICER/QALY ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

... patsiendi korral on kaasnev eelarvemõju ... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tegemist on lokaalselt levinud või metastaatilise haigusega, kus mingil hetkel on alati vaja järgmise rea ravi. Ravimi kliiniline kasu on mõõdukas, ta stabiliseerib haiguse ning lükkab edasi haiguse progressiooni 10,3 kuu võrra võrreldes letrosooli monoraviga. Teisalt on ravim toksiline, põhjustades hulgaliselt kõrvaltoimeid, eeskätt neutropeeniat ja leukopeeniat. Ravimi kogukasu on raske hinnata, andmed on ebaküpsed lühikese jälgimisperioodi tõttu, puuduvad andmed elulemuse mediaani muutuse kohta.

Palbotsikliib + letrosool raviga saavutatud progressioonivaba mediaani elulemuse pikenedamine (10,3 kuud) on võrreldav analoogse CDK4/6 inhibiitori ribotsikliibi + letrosooli kombinatsioonraviga saavutatud progressioonivaba perioodi mediaani pikenedamisega (9,3 kuud). Olemasolevatele andmetele tuginedes on PBAC (Austraalia) seisukohal, et ribotsikliibi ja palbotsikliibi kliiniline efektiivsus on sarnane. Palbotsikliibi + letrosooli kombinatsioonraviga võidetud QALY-de arv on erinevate hinnangute alusel olnud 0,411 (Austraalia) ja 0,538 (Iirimaa). Taotleja on erinevate riikide hinnangute/neile esitatud mudelite alusel leidnud palbotsikliibi ja letrosooli kombinatsioonraviga võidetavate QALY-de

keskmiseks arvuks Peab siiski arvestama, et praktikas ei pruugi progressiooni ilmnedes ravi koheselt lõppeda. Arvestades prognoositavat patsientide hulka, on eelarvemõju väga suur.

Komisjoni hinnangul tuleb palbotsikliibi usaldusväärse kulutõhususe arvutamisel lähtuda sarnaselt ribotsikliibile konservatiivsematest kvaliteedile kohandatud eluaastate väärtusest, mis vastavad kuluandmete kasutamise ajahorisondile (ca 3 aastat) ja seda arvesse võttes ei tohi kulutõhusus (ICER/QALY) ületada 40 000 eurot.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust pakutud tingimustel mitte rahuldada. Komisjon soovib taotlejal esitada uue kulutõhususe analüüsi eespool kirjeldatud tingimustel ning seejärel hinnatakse ravimi soodustamist ja kaasnevat eelarvemõju uuesti. Kui taotleja nimetatud tingimustel uut pakkumist ei esita, jääb kehtima taotluse mitte rahuldamise soovitus.

7. EESTI NAHA- JA SUGUHAIGUSTE ARSTIDE SELTSI TAOTLUS

Taotlus: Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts teeb ettepaneku lisada kõrgema soodusmääraga (75%) ravimite loetellu:

- (1) tsüklosporiin ja asatiopriin – keskmise raskusega ja raske atoopilise dermatiidi (L20) raviks;
- (2) isotretinoiin – raske papulopustulaarse/ mõõduka sõlmelise akne (L70.0) ning papulopustulaarse rosaatsea (L71.8) raviks.

Hetkel on nimetatud ravimid taotletud diagnooside korral hüvitatud 50% soodusmääraga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Raske atoopiline dermatiit on näidustusena registreeritud vaid kahe süsteemse ravimi puhul – tsüklosporiin ja dupilumab, viimase kasutamise eeltingimuseks on haiguse mitte allumine tsüklosporiinravile. Atoopilise dermatiidi Euroopa ravijuhises on soovitatud tsüklosporiini kasutada raske atoopilise dermatiidi puhul kas lühikeste kuuridena või ka püsiravina pikema aja vältel (1-2 aastat) ja asatiopriini raske atoopilise dermatiidi ravivõimalusena (*off-label*) kui tsüklosporiin osutub ebaefektiivseks või on see vastunäidustatud. Mõlemad ravimid oleks kordades soodsamad kui dupilumab, seltsi hinnangul jääb patsientide arv aastas alla 100.

Akne Euroopa ravijuhises on isotretinoiinravi oma tõhususe tõttu saanud ainsana tugeva soovitusena ka raske papulopustulaarse ja mõõduka sõlmelise akne puhul. Papulopustulaarse rosaatsea puhul kasutatakse süsteemsetest ravimitest doksütsükliini ja isotretinoiini. Doksütsükliini optimaalne kasutusaeg on bakterite ravimresistentsuse kujunemise ohu tõttu piiratud paari kuuga ning doksütsükliin on sageli ka halvasti talutav. Isotretinoiinil on hea kvaliteediga uuringutes näidatud doksütsükliinist mõnevõrra paremat efektiivsust ning tal on oma koht rosaatsea ravisoovitustes.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu. Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Atoopilise dermatiidi süsteemse ravi esmavalik on enamasti tsüklosporiin. 2013. aastal avaldatud süstemaatiline ülevaade, mis kaasas 14 erinevat uuringut, võrdles tsüklosporiini platseebo või teiste immunomoduleerivate ainete, prednisolooni ning mükofenolaatmofetiiliga. Lühiajalise ravi järel (10 päeva kuni 8 nädalat) osutus tsüklosporiin kõikides uuringutes efektiivsemaks kui platseebo. Erinevates kliinilistes haiguse raskust kirjeldavates skoorides paranesid patsientide tulemused võrreldes algtasemega 50 kuni 95 protsenti. Otsestes võrdlusuuringutes teiste ravimitega osutus tsüklosporiin efektiivsemaks kui prednisoloon või intravenoosne immunoglobuliin ning sama efektiivseks kui mükofenolaatmofetiil.

Asiatriini efektiivsust raske atoopilide dermatiidi ravis on hinnatud mõnedes üsna väikestes uuringutes. Ühes 37 patsiendiga uuringus näidati, et asiatriin vähendas SASSAD skoori (*Six Area, Six Sign Atopic Dermatitis severity score*) 26 protsenti võrreldes 3 protsendiga platseebo patsientidel. Asiatriini kõrvaltoimed olid peamiselt iiveldus, oksendamine ning muud seedetrakti sümptomid. Teises uuringus 63 aktiivse AD-ga patsiendil, kellel paiksed ravimid ei olnud piisavalt efektiivsed, vähendas asiatriin SASSAD skoori 12. nädalaks 37 protsenti, võrreldes 20 protsendiga platseebo rühmas. Pikaajalist asiatriini kasutamist seostatakse lümfopeenia, aneemia ning maksaensüümide tõusuga.

Papulopustulaarse rosaatsea ravis võib patsient, kes ei allu ravile paiksete preparaatidega või suukaudsetele antibiootikumidele, saada abi isotretinoiinist. Isotretinoiini ei soovitata esmavaliku ravimina peamiselt selle kõrvaltoimete (eelkõige teratogeensus) tõttu. Randomiseeritud platseebovõrdlusega uuringus, mille esmane tulemusnäitaja oli lesioonide hulga vähemalt 90%-ne vähenemine, saavutas eesmärgi 57% isotretinoiini vs 10% platseebo patsientidest. Isotretinoiini peamised kõrvaltoimed olid huulepõletik, nahakuivus ja alakõhu valu. Isotretinoiin vs doksütsükliiniga vähenes lesioonide hulk vastavalt 90% vs 83%. Täieliku remissiooni saavutas 24% isotretinoiini patsientidest ning 14% doksütsükliini patsientidest.

Randomiseeritud platseebokontrolliga või aktiivseid võrdlusi teiste toimeainetega raske papulopustulaarse/mõõduka sõlmelise akne raviks isotretinoiniga ei õnnestunud Ravimiametil leida. Leitud uuringutes uuriti isotretinoiini erinevate annuste efektiivsust kerge või mõõduka raskusega akne patsientidel, erinevate uuringute tulemused on näidanud, et kerge või mõõduka akne ravis on isotretinoiini madalamad annused sama tõhusad kui raske akne ravis kasutatavad suuremad annused.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Tulenevalt asjaolust, et taotleja on arstlik erialaorganisatsioon, ei ole taotlusega esitatud majanduslikku analüüsi ravimite kulutõhususe kohta taotletud näidustustel. Haigekassal puuduvad piisavad andmed hinnatavate ravimite kohta taotletud näidustuste korral kulutõhususe analüüsi läbiviimiseks. Haigekassa on varasemalt rõhutanud vajadust atoopilise dermatiidi bioloogilisele ravile eelneva immunosupressiivse ravi kättesaadavuse parandamiseks, mis võib vähendada oluliselt kallima bioloogilise ravi kasutamist.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Tsüklosporiini ja asiatriini soodustingimustel väljakirjutamise tingimuste laiendamisega kaasneb ravikindlustuse eelarvele lisakulu kuni 9800 eurot, isotretinoiini soodustingimustel väljakirjutamise tingimuste laiendamisega kaasneb võrreldes 2018. aastaga lisakulu umbes 4500 eurot.

Diskussioon

Ravimikomisjoni hinnangul on tegemist raskete nahahaigustega ning taotletud ravimid on dermatoloogidele hädavajalikud, kui alternatiivsete ravimitega efekti ei saavutata. Ravimite kompenseerimine kõrgema soodusmääraga parandab ravimite ja ravi kättesaadavust patsientidele. Arvestades ravimite raskeid kõrvaltoimeid (lisaks teratogeensussele ka meeleoluhäired, depressioon), ei ole ravimite ülekasutamine tõenäoline, ent komisjon nõustub taotleja hinnanguga, mille kohaselt piiratakse ravimite väljakirjutamise õigus taotletavatel näidustustel soodusmääraga 75% dermatoveneroloogia erialaga. Majandusliku efektiivsuse kohta andmed puuduvad, ent parandades immunosupressiivse ravi kättesaadavust, võib väheneda vajadus oluliselt kallima bioloogilise ravi järele. Selleks, et nimetatud toimeained taotletud näidustustel muutuksid patsientidele kõrgema soodusmääraga kättesaadavaks, tuleb muuta haiguste loetelu. Haigekassa esitab vastava muudatusettepaneku Sotsiaalministeeriumile.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

8. ALEKTINIIB

Taotlus: 100%; anaplastilise lümfoomkinaaspositiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (ALK+ NSCLC) esmavaliku ravi täiskasvanutele.

Tuletati meelde varasemate ravimikomisjonide (04.06.2018, 29.10.2018 ja elektrooniline komisjon novembris 2018) arutelu. Elektrooniline komisjon käsitles alternatiivseid ravimeid tseritiniib ja alektiniib, võrreldes nende efektiivsust ja ohutust ning majanduslikku põhjendatust ja eelarvemõju. Võttes arvesse erialaekspertide tagasiside, ravikindlustuse rahalisi võimalusi ja katmata ravivajadust, leidis komisjon, et on põhjendatud vähemalt ühe ALK-inhibiitori kättesaadavaks tegemine 1. ravireas, sest nende patsientide märklaudravi ei ole praegu Eestis kättesaadav. Komisjon toetas ühehäälselt tseritiniibi lisamist soodusravimite loetellu alates jaanuarist 2019. Komisjoni ei soovitanud lisada ravimit alektiniib soodusravimite loetellu jaanuarist 2019. Leiti, et tekkinud konkurentsiolukorras tuleb hinnata, kas ja mil määral on õigustatud alektiniibi kõrgem hinnatase võrreldes tseritiniibiga. Ravimite meditsiinilise efektiivsuse info esialgsel hindamisel avaldati arvamust, et mõnevõrra kallim hind võib olla põhjendatud, ent tootja peaks seda tõendama, esitades vastava kulutõhususe analüüsi võrdluses tseritiniibiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Otsesed võrdlused alektiniibi ja tseritiniibi vahel puuduvad, EUNETHTA on analüüsis kajastatud alektiniibi müügiloahoidja poolt koostatud vastavat võrgustik-metaanalüüsi, milles on tseritiniibi ja alektiniibi efektiivsusandmed seatud omavahelisse võrdlusesse läbi krisotiniibi ja kemoterapia, kuna olemas on järgmised võrdlused: alektiniib vs krisotiniib, krisotiniib vs kemoterapia ning tseritiniib vs kemoterapia. Siiski juhitakse analüüsis korduvalt tähelepanu, et kuna erinevate uuringute patsiendipopulatsioonid olid väga heterogeensed, siis on analüüsi tulemused ebakindlad.

Üldelulemuses osas statistiliselt olulist erinevust alektiniibi ja tseritiniibi vahel ei leitud (HR 0.85; 95% UV 0.41 kuni 1.73). Progressioonivaba perioodi mediaan oli alektiniibil tseritiniibist statistiliselt parem (HR 0.41; 95% UV 0.2 kuni, 0.67). Sama täheldati ka kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientide alagrupis (HR 0.30; 95% UV 0.13 kuni 0.71), kuid analüüsis rõhutatakse, et alektiniibi progressioonivaba perioodi mediaani eelis on siiski ebakindel. Elukvaliteedi erinevuste kohta infot ei ole. Kõrvaltoimete poolest ei saa alektiniibi üldiselt pidada tseritiniibist kehvemaks.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Hetkel on samal näidustusel soodusravimite loetelus jaanuarist 2019 tseritiniib ning menetsluses on taotlus brigatiniibi lisamiseks täiendava alternatiivina ALK+ NSCLC raviks (tervishoiuteenuste loetellu).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud 30-aastase ajahorisondiga mudelanalüüsi, milles on ekstrapoleeritud puuduolevad andmed sarnaselt EUNETHTA analüüsis viidatule. Mudel põhineb peamiselt otsestest võrdlusuuringutel krisotiniibiga, kuid võimaldab kaudselt kasutada võrdlusena ka kemoterapiat (pemetrekseed+platina) ja tseritiniibi. Baastsenaarium on 30-aastase ajahorisondiga ning alektiniibi täiendkulu tõhususe määraks on võrreldes tseritiniibiga leitud ... eurot/QALY.

Haigekassa vähendas tseritiniibi eeskujul ajahorisonti 20 aastale ja sai alektiniibi täiendkulu tõhususe määraks ... eurot/QALY.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

40 000 eur/QALY saavutamiseks vajalik ..., sellisel juhul näitab mudel keskmiseks lisakuluks ühe patsiendi kohta ... eurot (võrreldes tseritiniibi kasutamisega), 10 patsiendi korral lisakulu aastas ... eurot.

Diskussioon

ALK-inhibiitorite näol on tegemist märklaudraviga, mis toimib üksnes patsientidel, kellel esineb spetsiifiline ALK-translokatsioon, mille määramiseks tuleb kasvajakoes teha immuunohistokeemiline analüüs ja/või FISH test. Komisjoni liikmed väljendasid muret, kas Eestis on kasutusel vastavad valideeritud testid ja ravi alustatakse alles testimise järgselt ning see kõik dokumenteeritakse ehk teisisõnu, kas ravimi määramisele eelneb kindel protokoll. Tõstatati küsimus, kas nende ja taoliste kallite ravimite kasutusele võtmine vajaks süsteemsemat käsitlemist, nt hinnata geenitestide efektiivsust ja kulutõhusust, mida tuleb ravimite määramiseks kasutada ning arvestada kaasneva eelarvemõjuga.

Komisjon arutles taotleja esitatud mudelanalüüsi üle. Arvestades, et kopsuvähi 5-aasta elulemus on 10%, ei ole 30-aastase ajahorisondi kasutamine põhjendatud. Lühendades tseritiniibi eeskujul ajahorisondi 20 aastale, on alektiniibi täiendkulu tõhususe määr ... Komisjon nendib, et efektiivsusandmeid vaadates tundub alektiniib olevat kvalitatiivselt parem kui juba soodustatud tseritiniib, aga seda ei ole võimalik hinnata, kui palju parem. Tseritiniibi ja alektiniibi efektiivsusandmed on seatud omavahelisse võrdlusesse läbi mitmete vaheuringute, kus erinevate uuringute patsiendipopulatsioonid olid väga heterogeensed, muutes analüüsi kvantitatiivsed tulemused juba ainuüksi progressioonivaba perioodi kasvu osas ebakindlaks. Samuti pole võimalik esitatud uuringutulemuste alusel usaldusväärselt hinnata üldelulemuse muutust.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb aktsepteeritavale tasemele ning sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse ning ravi määratakse Eestis *lege artis*.

9. LISAKÜSIMUSED

- **Eesti Haigekassa ettepanek imatiniibi soodustingimuste laiendamiseks B-lümfoblastleukeemia/lümfoomi raviks**

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

- 1) Äge lümfoblastne leukeemia – harvikaigus, esineb kõige sagedamini 2-5 a vanustel lastel (4 juhtu 100 000 lapse kohta aastas) ja harvem täiskasvanutel (0,3...0,5 esmasjuhtu 100 000 elaniku kohta aastas). Dr Ain Kaare hinnangul võib Eestis esineda 1...3 imatiniibravi vajavat Philadelphia kromosoompositiivse ägeda lümfoidse leukeemia patsienti aastas.
- 2) Lümfoblastne lümfoom (LL) on harvaesinev mitte-Hodgkin tüüpi lümfoomi vorm, mis esineb peamiselt alla 35 a vanustel inimestel. Kirjandusest lähtudes võib Eestis antud haigusega olla maksimaalselt 1-2 patsienti aastas; erialaspetsialistide andmetel selliseid patsiente Eestis esinenud veel ei ole.

Imatiniib on näidustatud koos kemoteeraapiaga täiskasvanute ja laste raviks, kellel on esmakordselt diagnoositud Philadelphia kromosoompositiivne äge lümfoidne leukeemia (Ph+ ALL) ning monoteeraapiana täiskasvanutel, kellel on retsidiveerunud või refraktaarne Ph+ ALL.

Imatiniibil puudub müügiloajärgne näidustus LL raviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Imatiniib on väikesemolekuline proteiintürosiinkinaasi inhibiitor (TKI), mis pärsib tugevalt nii Bcr-Abl türosiinkinaasi aktiivsust kui ka mitmeid türosiinkinaasi retseptoreid.

Eestis soodustatavatest TKI-dest on müügiloajärgne näidustus kasutamiseks ALL ravis imatiniibil ja dasatiniibil. Ehkki need ravimid omavad efekti ka üksikuna, avaldub nende maksimaalne toime siiski kasutamisel koos polükemoteraapiaga. Selliselt on saavutatud näiteks koos imatiniibiga annuses 600mg päevas 3 aasta vältel täielik hematoloogiline paranemine 68%-l patsientidest, samas kui ainult polükemoteraapiaga paranes 24% patsientidest. Onkopedia ravijuhiste andmetel on imatiniibi lisamisega raviskeemile saavutatav hematoloogiline paranemine isegi kuni 90%-l Ph+ ALL juhtudest. Ravi võimaldab suurendada tüvirakkude siirdamise kandidaatide hulka.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ALL 2018. a ravijuhis soovib TKI kasutamist Ph+ positiivse ALL standardravis, kombinatsioonis kas kemoteraapia või kortikosteroididega. LL NCCN ravijuhis (14) näeb antud haiguse ravipõhimõtteid sarnastena ALL-le, samuti viitavad kirjandusandmed ALL ja LL sarnasusele nii olemuses kui ka ravipõhimõtetes. Imatiniibi kõrvaltoimed ALL/LL ravi saavatel patsientidel on sarnased teiste näidustustega.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

ALL ravi eesmärgiks on saavutada patsiendi täielik tervistumine. ALL kemoteraapias kasutatakse erinevate ravimite kombinatsioone, peamiselt vinkristiini, deksametasooni või prednisooni ja dokso- või daunorubitsiini. Lähtuvalt patsiendi prognoosist, võib raviskeem sisaldada veel tsüklofosfiidi, L-asparaginaasi ja/või metotreksaati või tsütarabiini suurtes annustes. Konventsionaalse kemoteraapiaga on saavutatud head paranemisnäitajad kuni 90%-l lapspatsientidest, kuid täiskasvanud patsientide ravitulemused on jäänud suboptimaalseteks, 5 aasta elulemusega 30-40%. Erialspetsialistide andmetel saavad need patsiendid praegu ravi järgmiselt: lapsed EsPhALL protokoll järgi (European intergroup study on post-induction treatment of Ph+ ALL) ja täiskasvanud kas NOPHO-2008 või GMALL protokoll järgi, milles on kajastatud TKI. Senini on haiglad TKI-sid finantseerinud oma vahenditest, mis käib neile finantsiliselt üle jõu. Mis puudutab TKI valikut, siis EsPhALL protokollis on TKI-ks imatiniib, täiskasvanute ravimisel eelistatakse dasatiniibi selle parema hematoentsefaalbarjääri läbimisvõime pärast.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Imatiniibravi lisamine parandab ALL või LL ravi efektiivsust, vähendamata sealjuures olemasoleva standardravi kulusid EHK jaoks. Puuduvad piisavad andmed adekvaatse kuluefektiivsuse analüüsi teostamiseks imatiniibi kasutamise kohta Ph+ ALL või LL ravis. Võttes arvesse geneerilise konkurentsi tulemusel langenud imatiniibravi maksumust (piirhind) ning ravimi kasutamise soodsaid tulemusnäitajaid võib haigekassa hinnangul pidada imatiniibi hüvitamist Ph+ ALL ja LL näidustustel majanduslikult põhjendatuks.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Arvestades patsientide maksimaalse võimaliku kumulatsiooniga võib lisakulu 3. aasta perspektiivis ulatuda 127 899 euron.

Diskussioon

Taotletud on imatiniibi väljakirjutamise tingimuste laiendamist kahe harvaesineva haiguse korral, millest üks esineb lastel, teine noortel inimestel. Ravimil puudub lümfoblastse lümfoomi näidustus, ent komisjoni hinnangul on olemas piisavad andmed efektiivsuse kohta, samuti toetavad ravijuhendid imatiniibi kasutamist taotletud näidustusel. Võttes arvesse erialaekspertide tagasiside, on vajadus ravimi järele oluline ja hinnanguline patsientide hulk väike (potentsiaalsed ravisaajad taotluse esitamise hetkel mõlema näidustuse osas puuduvad) ning lisakulu on aktsepteeritav.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

- Ravimi Soliris (ekulizumab) lisamine tervishoiuteenuste loetellu

07.05.2018. a arutas haiglaravimite komisjon Eesti Nefroloogide Seltsi taotlust lisada Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu uus teenus „Bioloogiline ravi ekulizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord“.

Tuletati meelde komisjoni arutelu². Komisjon leidis, et kuigi ravimi kliiniline tõendus põhjus on nõrk, on vajadus ravimi järele olemas, sest tegemist on harvikaigusega, mille patogeneesimehhanismid on välja selgitatud, ent siiani kasutusel olevad alternatiivsed raviviisid – terapeutiline plasmavahetus ning maksa ja neeru üheaegne siirdamine, ei ole patogeneetiline ravi ning haiguse taasteke neerusiirikus 2. a jooksul on kõrge, 50 – 80%. Seega otsesed alternatiivsed ravimeetodid ekulizumabile puuduvad. Taotluse hindamise ajal oli teada, et Eestis vajab ravi üks patsient, kellel on aHUS diagnoositud.

Ravimi efektiivsusest rääkides tõdes komisjon, et ekulizumabiga ei ole teostatud ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut, on vaid prospektiivsed kohortuuringud või haigusjuhupõhised ülevaated, ent tulenevalt aHUS harvikaiguse staatusest ei ole paremaid andmeid tõenäoliselt niipea juurde tulemas. Ravimi kulutõhususe osas puuduvad haigekassal andmed, mitu eluaastat ravimiga võidetakse ning mitu aastat ravi tuleb osutada. NICE hinnangul võidetakse ekulizumab raviga võrreldes standardraviga 10,14 täiendavat kvaliteetset eluaastat, ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on soovitatav jätkata raviga kogu patsiendi elu, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud. Kuna ravimi kulutõhusus on teadmata, aga mõju ravikindlustuse eelarvele märkimisväärne, eriti kui patsiente juurde sugeneb, on ravimi lisamine tervishoiuteenuste loetellu põhjendatud juhul, kui patsiendi aastane maksumus ei ületa teiste sarnastel näidustusel kasutatavate ravimite aastast maksumust.

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi aastane kulu patsiendi kohta ei ületa 300 000 euro piiri.

Diskussioon

Haigekassa selgitas, et läbirääkimistel ravimitootjaga saavutati nõutav hinnatase ravimi teise näidustuse korral – paroksüsmaalne õine hemoglobiinuuria ning ekulizumab lisati jaanuarist 2019 selle näidustusel tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud näidustusel ravimi hüvitamist esialgu ei taotletud, ent aasta jooksul selgus, et vajadus ravimi järele sellel näidustusel on olemas ning haigekassa otsustas selle rahuldada. aHUS näidustusel nõutavat hinnataset ei saavutatud, tulenevalt ravimi erinevast manustamiskeemist aHUS korral jääb ravimi aastane kulu patsiendi kohta aastas 425 000 euro juurde. Teadaolevalt on Eestis hetkel 2 aHUS patsienti, kes ravi vajaksid.

Haigekassa juhatus suunas küsimuse komisjonile taas arutamiseks seoses avaliku diskussiooniga sel teemal.

Komisjon arutles tehtud otsuse üle ja hindas, kas vahepeal on midagi muutunud. Peamine küsimus on ravimi nõrk kliiniline tõendus põhjus, on teadmata reaalne pikaajaline efektiivsus, aga ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on soovitatav jätkata raviga kogu patsiendi elu. Arvestades ravimi soodustamisega kaasnevat eelarvemõju (425 000 eurot aastas), saaksime kogu olemasoleva ravimite hüvitamiseks ettenähtud eelarvega, milleks on 195 miljonit eurot, ravida aastas 460 patsienti, kui lõpetaksime ära kõikide teiste inimeste ravimite hüvitamise. Teisisõnu on ravimiga kaasnev eelarvemõju ebaetiliselt kõrge, kahjustades teiste ravikindlustatute huve. Ravimikomisjoni tehtud otsus lähtus põhimõttest, et ravimi hind peab olema võrreldav eelnevalt sarnaste harvikaiguste raviks kompenseeritud ravimite hindadega, mis on 200 000 kuni 300 000 eurot aastas patsiendi kohta. Ka see hinnatase on jätkusuutmatult kõrge, kui ka seni ravimatute harvikaiguste ravivõimalused paranevad ning Eesti tervishoiu rahastamine kvalitatiivselt ei parane. Komisjon adub suurt vajadust efektiivse ravi järele, ent

² https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Haiglaravimid_07.05.2018_avalik.pdf

ei saa toetada olulise kliinilise ebakindluse ja ülisuurte kuludega seotud erandit, kuna selle tulemusel jääks ravita mõni teine ravikindlustatu, kuni tervishoidu lisaraha ei leita.

Kokkuvõttes, komisjonile ei ole esitatud uut infot, mille valguses varem antud soovitus ümber vaadata. Puuduvad täiendatud meditsiinilise efektiivsuse andmed või uus hinnapakkumine, mis toetaks eelarvemõjude vähenemist.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija