

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

08.07.2020 nr 5

Algus kell 15.30, lõpp kell 16.10

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Apalutamiid (Lisa 7. UAB Johnson & Johnson Eesti filiaali taotlus ravimi **Erleada** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Eesti Haigekassa täiendatud arvamus, taotleja tagasiside haigekassa arvamustele);
2. Budesoniid (Lisa 8. CentralPharma Communications OÜ taotlus ravimi **Cortiment** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Raltegraviir (Lisa 9. EHK memo ravimis **Isentress** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu).

1. APALUTAMIID

Taotlus: 100% mittemetastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi (nmCRPC) raviks täiskasvanud meestele, kellel on suur risk metastaatilise haiguse tekkeks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eesnäärmevähk on kõige sagedamini esinev pahaloomuline kasvaja meestel, mis moodustab Eestis ~25% kõikidest vähijuhtudest. NmCRPC, *non-metastatic castration resistant prostate cancer*) moodustab ca 7% eesnäärmevähi patsientidest Euroopas. Tegemist on heterogeense haigusega, kus haigetel ei esine veel metastaase, kuid PSA \uparrow vaatamata sellele, et testosterooni tase on kastraadi tasemel. Lühikese perioodi jooksul tõusnud PSA-d (kahekordistumise aeg ≤ 10 kuud) on seostatud kõrgema metastaseerumise riskiga, mistõttu on ravi teostamise eesmärgiks antud patsientide populatsioonil haiguse progresseerumise ja metastaaside tekke edasi lükkamine.

Taotleja prognoosib, et Eestis on maksimaalselt 30 patsienti aasta jooksul ning esimesel aastal mitte rohkem kui 20.

Alternatiivne ravi:

100% soodusmääruga (kuni 2 aasta vältel) on kättesaadavad LHRH agonistid triptoreliin ja gosereliin (lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga esnäärmevähiga patsientidele) ning anti-androgeen bikalutamiid (kui haigus on pärast kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni progresseerunud, metastaatilise haiguse korral lühiajaliselt ravi alustamisel LHRH analoogiga, kombinatsioonis kiiritusraviga või juhul kui patsient keeldub eelistatud hormoonravist).

Metastaatilises staadiumis on kättesaadavad abirateroon (kemoterapia eelselt ning -järgselt), kemoterapia ning ensalutamiid (kemoterapia järgselt patsiendid, kelle ravi on alustatud enne 01.01.2020).

Kättesaadav on ka luumetastaaside ravi 223-raadiumiga (teenus 244R ja 79469).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust on uuritud ühes III faasi topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus SPARTAN, kuhu kaasati mittemetastaatilise (N0 ja N1) kastratsioonresistentse esnäärmevähiga patsiendid, kellel on suur risk metastaaside tekkeks (PSA kahekordistumise aeg ≤ 10 -kuud). Uuringu alustamisel randomiseeriti 1207 patsienti, 806 apalutamiidi gruppi (240 mg) ja 401 platseebo gruppi. Mõlema grupi patsiendid jätkasid samal ajal ravi androgeeni deprivatsiooniraviga (ADT).

Uuringu esmane analüüs viidi läbi 20,3-kuulise mediaan-jälgimisaja järel ja teine vaheanalüüs 41-kuulise mediaan-jälgimisaja järel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli metastaasivaba perioodi pikkus (MFS).

Tulemused: Esmasel analüüsil oli MFS apalutamiidi grupis 24,3 kuud pikem võrreldes platseeboga (MFS mediaan vastavalt 40,5 kuud vs 16,2 kuud, HR=0,28; 95% CI: 0,23-0,35; $p < 0,001$). Lisaks oli apalutamiidi grupis pikem ka progressioonivaba perioodi (PFS) mediaan: 40,5 kuud vs 14,7 kuud (HR=0,29; 95% CI: 0,24-0,36; $p < 0,0001$). Esimese vaheanalüüsi ajaks ei saavutatud mediaanset aega sümptomaatilise progressioonini ega ka tsütotoksilise kemoterapieni. Lisaks ei saavutatud elulemuses (OS) uuringugruppide vahel statistilist olulist erinevust, HR=0,70 (95% CI: 0,47-1,04 $p=0,07$).

Teise vaheanalüüsi hetkeks oli esinenud 285 surma (67% vajalikust) ning eeldefineeritud p-väärtuseks kinnitati 0,0121. Elulemuse HR oli 0,75 95% CI: 0,59 – 0,96, $p=0,0197$. Seega ei õnnestunud ka teises vaheanalüüsis näidata apalutamiidi elulemuse paremust võrreldes platseeboga.

Ohutus: Kõrvaltoimete tõttu pidi apalutamiidi grupis ravi katkestama 85 patsienti (10,6%) ja platseebo grupis 28 patsienti (7,0%). 3.-4. raskusastme kõrvaltoimeid esines apalutamiidi grupis 45,1% patsientidest ja platseebo grupis 34,2% patsientidest. Tõsiste kõrvaltoimete esinemine oli kahes grupis sarnane – 24,8% patsientidel apalutamiidi grupis ja 23,1% patsientidel platseebo grupis. Kõrvaltoimetega seotud surmasid oli apalutamiidi grupis 10, platseebo grupis 1. Kõrvaltoimetest esines apalutamiidi grupis rohkem väsimust, löövet, kukkumisi, luumurde, hüpotüreooosi ja krampe.

Teise generatsiooni androgeeni retseptori antagonistide efektiivsuse hindamiseks mittemetastaatilise kastratsioonresistentse esnäärmevähi ravis on koostatud ka süsteemseid ülevaateid. Ühes ravimeid võrdlevas meta-analüüsis võeti kokku uuringute SPARTAN (apalutamiid), PROSPER (ensalutamiid), ARAMIS (darolutamiid) tulemused. Nimetatud uuringute tulemuste hindamise põhjal näib apalutamiidi, ensalutamiidi ja darolutamiidi efektiivsus olevat sarnane. Ravimite vahel ilmnis enam erinevusi kõrvaltoimete osas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassale on esitatud jagatud elulemuse mudelil põhinev kulukasulikkuse analüüs, mis põhineb uuringu SPARTAN andmestikul. Mudel on kohandatud Eesti oludele (ajahorisont 30 aastat), kulud ja efektid on diskonteeritud 3,5% määraga. Mudelis võrreldakse apalutamiidi + ADT vs ADT monoravi

kõrge riskiga (PSADT \leq 10 kuud) nmCRPC-ga meeste hulgas. Ravimi müügiloa hoidja on leidnud APA+ADT kombinatsiooni kulukasulikkuseks ICUR/QALY=... eurot (võidetakse 1,10 kvaliteetset eluaastat).

Taotleja on esitanud uuendatud majandusanalüüsi mudeli, mis põhineb SPARTAN uuringu avaldamata tulemustel, mille mediaan jälgimisaja pikkus on 52-kuud ning tegi pakkumuse ravimi Erleada N120 60mg ... % soodsamale hinnale. 52-kuu jälgimisaja andmed: OS mediaan 73,9 kuud vs 59,9 kuud, kohandamata HR 0,784 (95% CI:0,643-0,956, p=0,016*), kohandatud HR

*statistiliselt oluline, uus eeldefineeritus p-väärtus \leq ...

Müügiloa hoidja on leidnud *final analysis* (FA) analüüsi andmetega ja ravimi uut konfidentsiaalset hinda kasutades apalutamiidi kulukasulikkuseks (20-a ajahorisont, 5% diskonto määr, kohandatud OS andmed) ICUR/QALY ... eurot (võidetakse 0,90 QALY).

EHK tähelepanekud:

- kasutatud ajahorisont on liiga pikk (sobilikum 10 aastat). Mudel ei võimalda kasutada lühemat ajahorisonti kui 20 aastat;
- kliinilise efektiivsuse andmed mudelis põhinevad mitmest erinevast vaheanalüüsist, olukorras kus OS andmestik on värskem kui TTTD (aeg ravi lõpetamiseni) andmestik, võib tulemus kalduda apalutamiidi soosivamaks;
- mudel kasutab kohandatud elulemuse andmeid üldise elulemuse ekstrapoleerimiseks. Olukorras, kus üldise elulemuse kasu suurus on ebakindel, tuleks mudelis kasutada kohandamata elulemuse andmeid;
- mudelis on esitatud ravisoostumus APA+ADT kohordis ... % ning ADT monoravi kohordis ... %;
- Eestile esitatud mudeli baasstsenaarium ei arvestada kõrvaltoimete kulude ega ka sellest tulenevate tervisekasulikkuse väärtustega.
- kuna ei ole teada ensalutamiidi ja abiraterooni kulutõhusus apalutamiidi järel, ei tohiks apalutamiidi ravile järgneda ensalutamiidi ega abiraterooni ravi.

Tehes uues esitatud mudelis muudatused (ravisoostumus mõlemas grupis võrdväärne, abiraterooni eemaldamine I-RL mCPRC patsientidel ning ensalutamiidi eemaldamine) on ICURQALY ... eurot (võidetakse 0,902 QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoos (uue hinnaga):

Tabel 1	I aasta		II aasta		III aasta	
	ravi alustajad	ravi jätkajad	ravi alustajad	ravi jätkajad	ravi alustajad	ravi jätkajad
Patsientide arv (taotleja prognoos)	20	0	30	20	30	44 HK: 50
Eelarvemõju (taotleja prognoos) (€)	██████████	0	██████████	██████████	██████████	HK: ██████████
Eelarvemõju kokku aastate lõikes (taotleja prognoos) (€)	██████████		██████████		HK: ██████████	

Arvestades müügiloa hoidja esitatud patsientide prognoosi ja pikema ravialaja (uuringus PFSmedian ja MFSmedian 40,5 kuud) prognoosi, on surve kõige suurem haigekassa eelarvele IV ja V aastal, vastavalt 1,96 mln ja 2 mln eurot ning jääb edaspidi V aasta tasemele.

Diskussioon

Komisjon arutles kastratsioonresistentse eesnäärmevähi ravivõimaluste üle. Kõikide uute toimeainete nagu apalutamiid, abirateroon ja ensalutamiid eesmärk on viia hormooni süntees miinimumini. Kui see ravivõimalus ammendub esimeses reas apalutamiidiga, siis ei ole komisjoni hinnangul selge, mis on sarnase toimetehhanismiga ravimite kasutamise eesmärk edaspidi haiguse progresseerumisel ja metastaseerumisel. Teadaolevalt ei ole uuritud abiraterooni ja ensalutamiidi kasutamise mõju metastaseerunud haiguse ravis, kui varasemas ravireas on kasutatud apalutamiidi. Kuna tegemist on põhimõttelise otsusega, mis võib edaspidi oluliselt muuta kastratsioonresistentse eesnäärmevähi ravivalikuid, siis soovib komisjon ekspertide abiga täpsustada, kuidas näevad nad järgnevat ravi juhul, kui apalutamiid lisanduks taotletud näidustusel loetellu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal täpsustada ekspertide abiga, milliseks kujuneb kastratsioonresistentse eesnäärmevähi edaspidine ravi, kui apalutamiid lisanduks taotletud sihtrühmal ravimite loetellu. Seejärel arutada taotlust komisjonis uuesti.

2. BUDESONIID

Taotlus: 75% remissiooni induktsioon kerge kuni mõõduka raskusega ägeda haavandilise koliidiga täiskasvanutel, kellel ravi 5-aminosalitsüülhappega ei ole piisav.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Crohni tõve ja haavandilise koliidi esmashaigestumus Eestis oli 2016. aastal Tervise Arengu Instituudi Terviseuuringute ja –statistika andmebaasi alusel 100 000 elaniku kohta 37,7 haigusjuhtu.

Taotleja hindab, et kortikosteroidiga ravi võiks vajada aastas kuni 250 põletikulise soolehaigusega patsienti ning taotlevat ravimit võiks hakata järgmise kolme aasta jooksul kasutama vastavalt ...%, ...% ja ...% patsientidest.

Alternatiivne ravi:

Eestis on haavandilise koliidi korral haigekassa poolt soodustatud järgmised ravivõimalused:

- 5-aminosalitsülaadi preparaadid mesalasiin ja sulfasalasiin;
- prednisoloon ja metüülprednisoloon sümptomaatiliseks raviks;
- asatiopriin;
- bioloogiline ravi mõõduka ja raske ägenemise korral, kui immuunsupresseeriv ravi (asatiopriin või 6-merkaptopuriin või metotreksaat) ja/või kortikosteroidravi on toimetu, vastunäidustatud või talumatu (teenused 222R ja 225R);
- ravi JAK inhibiitoriga mõõduka ja raske ägenemise korral, kui immuunsupresseeriv ravi (asatiopriin või 6-merkaptopuriin või metotreksaat) ja/või kortikosteroidravi on toimetu, vastunäidustatud või talumatu (teenus 258R).

Lisaks on haavandilise koliidiga patsientidele hüvitatud erandkorras (90% soodusmääraga) budesoniidi rektaalseid preparaate (Entocort).

Suukaudset budesoniidi (Entocort ja Budenofalk) kasutas 2019. a kaks patsienti, kuid seda omafinantseeringul. Ravimit Cortiment kasutas 26 patsienti.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Cortiment'i efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud kontrollitud topelt-pimedates III faasi kliinilistes uuringutes CORE I ja CORE II.

CORE I uuringusse kaasati 509 kerge kuni mõõduka raskusega aktiivse haavandilise koliidiga patsienti. Patsiendid randomiseeriti nelja ravirühma (1:1:1:1): 9 mg budesoniidi, 6 mg budesoniidi, 2,4 mg mesalasiini ja platseebo rühma. Ravikuur kestis kokku 8 nädalat.

Tulemused: statistiliselt oluline erinevus haiguse remissiooni osas (kliiniline ja endoskoopiline remissioon) leiti vaid 9 mg budesoniidi ja platseebo rühma vahel – 9 mg budesoniidi rühmas saavutas remissiooni 17,9% patsientidest ja platseebo rühmas 7,4% patsientidest $p=0,014$, šansside suhe 2,71; 95% CI: 1,19-6,16. Ka teiste rühmade korral olid remissioonimäärad võrreldes platseebo rühmaga kõrgemad (6 mg budesoniid 13,2% ja mesalasiin 12,1%), kuid erinevused polnud statistiliselt olulised.

Teisestest tulemusnäitajatest saavutati statistiliselt oluline erinevus platseebo rühmaga ainult sümptomite taandumise osas budesoniidi 9 mg ja budesoniidi 6 mg rühmas – vastavalt 28,5% ($p=0,0258$) ja 28,9% ($p=0,0214$) vs platseebo 16,5%.

Kõrvaltoimeid esines uuritavates gruppides sarnaselt, sagedasemad kõrvaltoimed olid haavandilise koliidi ägenemine ja peavalu. Kortikosteroididega seostatavate kõrvaltoimete esinemise osas gruppide vahel statistilist erinevust ei leitud.

CORE II uuringusse kaasati algselt 509 kerge kuni mõõduka raskusega aktiivse haavandilise koliidiga patsienti, kuid lõplikul efektiivsuse hindamisel osales 410 patsienti, sest ülejäänud patsientidel oli tegemist infektsioosse koliidiga või oli rikutud uuringu tingimusi. Patsiendid randomiseeriti nelja ravirühma (1:1:1:1): 9 mg budesoniidi, 6 mg budesoniidi, 9 mg Entocort EC (budesoniid kontrollitud vabanemisega niudesooles) ja platseebo rühma. Esmaseks tulemusnäitajaks oli kombineeritud endoskoopiline ja kliiniline remissioon peale 8-nädalast ravi.

Tulemused: kombineeritud kliiniline ja endoskoopiline remissioon saavutati 17,4% patsientidest budesoniid 9 mg rühmas, 8,3% patsientidest budesoniid 6 mg rühmas, 12,6% patsientidest Entocorti rühmas ja 4,5% patsientidest platseebo rühmas. Statistiliselt oluline erinevus võrreldes platseebo rühmaga saavutati vaid 9 mg budesoniidi rühmas ($p=0,0047$, šansside suhe 4,49; 95% CI: 1,47-13,72).

Kortikosteroidide kasutamisega seostatavaid kõrvaltoimeid esines vähe, olulist statistilist erinevust gruppide vahel ei leitud. Sagedamini esines meeleolu ja une muutusi, unetust.

Puuduvad otsesed võrdlusuuringud, mis võimaldaksid hinnata budesoniid MMX efektiivsust võrreldes 5-aminosalitsüülhappega või teiste kortikosteroididega HK ravis.

2019. aastal avaldatud süstemaatilises ülevaates, kuhu kaasati 15 uuringut (kokku 4083 uuritavat), leiti, et mesalasiin annuses >2.4 g/päevas ja budesoniid MMX 9 mg võivad olla kerge kuni mõõduka haavandilise koliidi ravis kliinilise ja endoskoopilise remissiooni saavutamises sarnase efektiivsusega, lisaks leiti, et mesalasiinil võib olla vähem kõrvaltoimeid (Bonovas *et al*, 2019).

31 uuringu (kokku 5689 uuritavat) põhjal koostatud süstemaatilises ülevaates (Bonovas *et al*, 2017) leiti, et põletikulise soolehaiguse ravis on budesoniid MMX-l vähem kortikosteroididega seotud kõrvaltoimeid kui suukaudse prednisooni/prednisolooni kasutamisel, OR 0,25 (95%UV 0,13 – 0,49). Tõsiste kõrvaltoimete ning ravi katkestamiste arv ei erinenud budesoniid MMX ja prednisoon/prednisoloon rühmade vahel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas haigekassale kulutõhususe analüüsi, kus Cortimenti võrreldakse suukaudse prednisolooniga. Kõik kulud esitati EHK perspektiivist lähtuvalt. Kasutati MS Excel tarkvaral põhinevat

Markovi mudelit ning ajahorisondiks valiti 5 aastat. Taotleja leidis, et Cortimenti kasutamine on võrreldes prednisolooni raviga ... eurot kallim ning annab täiendavat kasu ... QALY. Cortimenti ICER/QALY väärtuseks saadi ... eurot.

Haigekassa uuendas mudelis toodud võrdlusravimite ja tervishoiuteenuste hindasid ning ümardas ravitsükli vajaminevate ravimite pakendid täisarvudeni. Selle tulemusel tõusis Cortimenti ICER/QALY ... euroni.

Potentsiaalne lisakulu:

Kui Cortiment haaraks taotleja poolt ennustatud mahus turuosa prednisoloonilt, peaks ravikindlustus kandma esimesel aastal lisakulu ... eurot, teisel aastal ... eurot ning kolmandal aastal ... eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et tegemist on raske haigusega, mille ravivalikuid oleks vaja laiendada. Komisjoni hinnangul võib pidada tõepäraseks süstemaatilise ülevaate tulemusi, mis näitavad, et mesalasiin ja budesoniid on kerge kuni mõõduka haavandilise koliidi ravis sarnase efektiivsusega.

Haigekassa esindaja tutvustas teiste riikide otsuseid ravimi Cortiment hüvitamise osas. Šotimaa on lähtunud kulumineerimise analüüsist ning toetanud ravimi hüvitamist, Kanada samuti toetab ravimi hüvitamist, kuid Austraalia mitte.

Komisjoni tões, et kuna suukaudse prednisolooniga võrdlemiseks andmeid ei ole, siis on majandusanalüüsi tulemused väga ebakindlad. Komisjoni hinnangul ei ole lisakulu tõendamata eeliste tõttu põhjendatud ning tuleks lähtuda kulumineerimise analüüsist. Komisjon toetab ravimi hüvitamist juhul, kui ühe kuu ravi maksumus Cortiment'iga ei ületa mesalasiini säilitusravi maksumust (st ... % hinnalangust).

Komisjoni arvamus (ühehääline)

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

3. RALTEGRAVIIR

Taotlus: EHK ettepanek raltegraviiri hüvitamiseks 100% soodusmääraga kombinatsioonis tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiiniga kokkupuute-järgseks profülaktiliseks raviks HIV-infektsiooni nakatumise vältimiseks (PEP).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2019. aastal diagnoositi Eestis kokku 200 uut HIV infektsiooni juhtu. HIV infektsiooni esmashaigestumine ei ole Eestis viimaste aastate jooksul oluliselt vähenenud ning Eesti on jätkuvalt Euroopas üks kõrgema HIV infektsiooni esmashaigestumisega riike. Pärast potentsiaalselt ohtlikku kokkupuudet verega on võimalik nakatumist vältida kokkupuutejärgse profülaktikaga, milleks kasutatakse antiretroviirusravimeid.

Infektsioonhaiguste arstide hinnang PEPi kasutavate patsientide kohta:

- PEP – kokkupuute järgne mittetöölase kokkupuutejuhtumi puhul kuni 20 patsienti aastas
- PEP tööalane – töölase kokkupuute järgsete juhtumite puhul 90 patsienti aastas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Rahvusvahelistes ravijuhendites soovitud praktika näeb PEP raviks ette raltegraviiri kasutamist kombinatsioonis kahe nukleosiidse pöördtranskriptaasi inhibiitori emtritsitabiin + tenofoviirdisoproksiilfumaraadiga. Tenofoviirdisoproksiil + emtritsitabiin on soodusravimite loetellu kantud ja patsientide PEP raviks kättesaadav alates 01.04.2020.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud konfidentsiaalse allahindlusega hinnapakumise, mille kohaselt on ühe ravimi originaalpakendi hind ... €, mis on oluliselt soodsam, kui teadaolevad hinnad teistes EL riikides.

Potentsiaalne lisakulu:

	Patsientide arv ühes aastas	1 OP hulgimüügi ostu hind	1 OP jaemüügi hind	EHK kulu aastas
2020	10	... €	... €	... €
2021	20	... €	... €	... €
2022	20	... €	... €	... €

Töölase kokkupuutejuhtumi korral katab ravimite kulud 100% tööandja.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija