

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

11.09.2019 nr 6

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.30

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Valsartaan+sakubitriil (Lisa 1. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali (keda esindab advokaadibüroo Sorainen) taotlus ravimi Entresto väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Ravimiameti arvamusele);
2. Dabrafeniib/trametiniib (Lisa 2. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimitele Tafinlar/Mekinist uue näidustuse lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele);
3. Seleksipaag (Lisa 3. UAB Johnson & Johnson Eesti filiaali taotlus ravimi Upravi lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele);
4. Edoksabaan (Lisa 4. Servier Laboratories OÜ taotlus ravimi Lixiana lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Edoksabaan (Lisa 5. Servier Laboratories OÜ taotlus ravimi Lixiana lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
6. Ensalutamiid (Lisa 6. Memo: ravimi Xtandi edasisest hüvitamisest, müügiloa hoidja pakkumine);
7. Isavukonasool (Lisa 7. Memo: ravimi Cresemba hüvitamisest, väljavõte 21.08.2018 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist).

1. VALSARTAN+SAKUBITRIIL

Taotlus: Entresto väljakirjutamise tingimuste muutmiseks järgnevalt:

Ravimi esmane väljakirjutamise õigus on kardioloogil ja sisearstil kroonilise südamepuudulikkuse (I50) raviks täiskasvanud patsientidele, kes vastavad kõigile järgnevatele kriteeriumitele:

- a) kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ($LVEF \leq 35\%$);
- b) kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi;
- c) kellel ravikoostöö on hea;

d) keda on eelnevalt vähemalt 3 kuud püsivalt ravitud Euroopa ravijuhendi järgse või sellele alternatiivse AKE-inhibiitori või ARB eesmärknusega (selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega või maksimaalselt talutava annusega), kombinatsioonis maksimaalses talutavas annuses beetablokaatoriga;

e) kellel kaksikravile mineralokortikoidireseptori antagonisti lisamise järgselt südamepuudulikkuse sümptomid endiselt püsivad või süvenevad.

Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhendis on AKE inhibiitoritest nimetatud kaptopriil, enalapriil, lisinopriil, ramipriil ning trandolapriil. Nimetatamata on jäänud perindopriil. Seetõttu on tekkinud olukord, kus kardioloogid ja sisearstid ei saa patsientidel, kes on saanud perindopriili ja beetablokaatori kaksikravi ning kellel kaksikravile MRA lisamise järgselt südamepuudulikkuse sümptomid endiselt püsivad või süvenevad, asendada algses kombinatsioonis perindopriili Entrestoga, kuna see oleks vastuolus ravimi väljakirjutamisele kehtestatud tingimustega.

Diskussioon

Komisjon nentis, et ravijuhendites lähtutakse tõendus põhjustest andmetest ja ükski toimeaine juhuslikult juhendist välja ei jää. Perindopriili kohta ei ole ravijuhendis ära toodud AKE inhibiitoritega võrdsel määral kliinilisi teadusandmeid südamepuudulikkuse näidustusel. Juhendis on viidatud nii AKE-inhibiitorite kui ka ARB-ide puhul ainult nendele toimeainetele, millega on vastavad uuringud tehtud. On väga tõenäoline, et järgmisel aastal alustatakse Eestis uue südamepuudulikkuse ravijuhendi koostamist. Komisjoni liikmed olid seisukohal, et seni kuni Eestis ei ole kohalikku ravijuhendit, tuleks lähtuda Euroopa juhenditest (Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhend).

Arutleti taotleja tehtud teise ettepaneku üle täiendada väljakirjutamise tingimusi selliselt, et AKE-inhibiitor või ARB peab olema kasutatud maksimaalselt talutavas annuses. Meditsiiniliselt on ettepanek korrektn, sest ravimit ei saagi manustada rohkem, kui patsient seda talub. Samas muutub tingimus sellises sõnastuses väga subjektiivseks. AKE-inhibiitorite puhul vähendatakse annuseid, kui ravim kõrvaltoimena liiga palju vererõhku langetab või kõha tekitab. Kui patsient ei talu AKE-inhibiitori või ARB-i keskmist annust, siis ei talu ta suure tõenäosusega ka sakubitriil-valsartaani. Sageli piirab maksimaalse AKE-inhibiitori või ARB-i annust arsti ettevaatlikkus vererõhu languse suhtes. Meditsiiniliselt ei ole komisjoni hinnangul muudatus vale, aga ei ole kindel, kas need patsiendid kvalifitseeruvad praktikas sakubitriil-valsartaani saama.

Komisjon nentis, et Entresto väljakirjutamist piirab enim tingimus, et vasaku vatsakese väljutusfraktsioon peab olema $LVEF \leq 35\%$ ning see, et varasem ravi peab olema optimaalne. Seega pole ilmselt olulist patsientide arvu kasvu oodata.

Komisjoni arvamus (ühehääln, komisjoni juhataja taandas ennast hääletusest)

Komisjon soovib valsartaan+sakubitriil väljakirjutamise tingimustes lähtuda jätkuvalt Euroopa ravijuhendist ning täiendada väljakirjutamise tingimusi selliselt, et eelnev ravi AKE-inhibiitori või ARB-iga peab olema proovitud maksimaalselt talutavas annuses.

2. DABRAFENIIB/TRAMETINIIB

Taotlus: 100% soodusmäär, BRAF V600 mutatsiooniga III staadiumi täielikult resetseeritud melanoomi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Melanoomid moodustavad umbes 5% nahakasvajatest, kuid põhjustavad 80-90% nahakasvajatest tingitud surmadest. Haigust iseloomustab varajane metastaseerumine lümfi- ja vereringesüsteemi. IIB/C ja III staadiumit loetakse taastekke osas kõrge riskiga kasvajakaks (kasvaja taastekke tõenäosus >30%). Melanoomi haigestunute elulemus sõltub väga suurel määral haiguse staadiumist diagnoosimisel. III staadiumiga patsientide 10-aasta elulemus on sõltuvalt alastaadiumist 20-70%.

Tuginedes olemasolevatele epidemioloogilistele andmetele prognoosib taotleja, et dabrafeniib ja trametiniib on näidustatud 15-le patsiendile aastas. Kuna adjuvantravi kestus on 1 aasta, ei toimu ravitavate kumuleerumist aastate lõikes.

Alternatiivne ravi:

Melanoomi raviks II staadiumi korral täieliku resektsiooni järgselt on Eestis rahastatud interferoon alfa. Kaugelearenenud (mitteresetseeritava või metastaatilise) melanoomi raviks on rahastatud tervishoiuteenuse 313R komplekshinna raames kaks erinevat dakarbasiini sisaldavat raviskeemi, teenusega 237R PD-1 inhibiitorid (pembrolizumabi ja nivolumabi) ning BRAF V600 mutatsiooni esinemise korral ravimite loetelu kaudu toimeained dabrafeniib ja trametiniib.

Kõrge retsidiivi ja/või metastaseerumise riskiga III staadiumi melanoomi patsientide standardraviks Eestis on peale kasvaja täielikku resektsiooni hetkel patsientide jälgimine.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud adjuvantravi efektiivsuse ning ohutuse kirjeldamiseks uuringu COMBI-AD (Hauschild *et al*, 2018; Long *et al*, 2017). Esmase analüüs viidi läbi kuni 30.06.2017 kogutud andmetega ning 2018. aasta detsembris avaldati pikemaajalise jälgimise tulemused kuni 30.04.2018 kogutud andmetega.

Tegemist on mitmekeskuselise, randomiseeritud, topeltpimedaga platseebovõrdlusega III faasi uuringuga, milles hinnati trametiniibi ja dabrafeniibi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust III staadiumi BRAF V600 mutatsiooniga nahamelanoomi patsientidel pärast täielikku resektsiooni. Patsiendid randomiseeriti saama kas kombinatsioonravi 150 mg dabrafeniibi kaks korda ööpäevas ja 2 mg trametiniibi üks kord ööpäevas või sarnase skeemi alusel kahte platseebo tabletti 12 kuu vältel. Patsiente jälgiti kuni haiguse taastekkeni ja seejärel kuni surmani.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli uurija hinnatud retsidiivivaba periood (*relapse-free survival*, RFS) - aeg randomiseerimisest kuni haiguse taastekkeni või mis tahes põhjusel surmani. Retsidiiviks loeti lokoregionaalse- või kaugmetastaasi teke või teine primaarne melanoom. Teisesteks tulemusnäitajateks olid elulemus, retsidiivivaba aeg, kaugmetastaasivaba periood ja ohutus.

Pikema jälgimise analüüsi tulemustel tekkis haiguse retsidiiv 174-l (40%) patsiendil dabrafeniib + trametiniib rühmas ja 253-l patsiendil (59%) platseebo rühmas (riskisuhe 0,49 95% UV, 0,40 – 0,59). Retsidiivivaba perioodi mediaan platseeborühmas oli statistiliselt oluliselt lühem kui kombinatsioonravi rühmas (16,6 kuud ja dabrafeniib + trametiniib rühmas saavutamata). Hinnangulised 1-, 2- ja 3- ja 4-aasta retsidiivivabad määrad dabrafeniib + trametiniib rühmas olid vastavalt 88%, 67% ja 59% ja 54% ning platseeborühmas 56%, 44% ja 40% ja 38%. Retsidiivivaba periood ei sõltunud patsientide east, soost, rassist, BRAF V600 mutatsiooni tüübist, III staadiumi alarühmast, mikro- või makrometastaaside ja/või haavandumise esinemisest või kasvajast haaratud lümfisõlmede arvust.

Esmase analüüsi ajaks oli dabrafeniib + trametiniib rühmas surnud 60 (14%) patsienti ja platseeborühmas 93 (22%) patsienti. Hinnangulised 1-, 2- ja 3-aasta elulemuse määrad dabrafeniib + trametiniib rühmas olid 97%, 91% ja 86% ning platseeborühmas 94%, 83% ja 77% (riskisuhe 0,57; 95% UV 0,42-0,79; p=0,0006). Kuna eeldefineeritud statistilise olulisuse lävi oli 0,000019, siis ei saa tulemusi lugeda statistiliselt olulisteks. Samas on elulemuse trend üsna selgelt dabrafeniib + trametiniib ravi kasuks. Järgmine elulemuse analüüs on planeeritud pärast 50% patsientide surma.

Raskeid kõrvaltoimeid esines 36%-l patsientidest dabrafeniib + trametiniib rühmas ja 10%-l platseeborühmas. Sagedaseimad olid pürektsia, külmavärinad ja südame väljutusfraktsiooni langus. Raske kõrvaltoimega (pneumoonia) oli seotud 1 surmajuhtum dabrafeniib + trametiniib rühmas. Dabrafeniib + trametiniib rühmas lõpetas ravi kõrvaltoime tõttu 26%, 38%-l vähendati kõrvaltoime tõttu ravimi annust ja 66% katkestas ajutiselt ravi. Platseeborühmas olid vastavad osakaalud 3%, 3% ja 15%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe hindamiseks 5 tervisestaadiumiga (retsidiivivaba, lokaalsete retsidiividega, kaugmetastaasidega ja esimese rea raviga, kaugmetastaasidega ja teise rea raviga ja surm) semi-markovi mudeli, mis võrdleb dabrafeniibi ja trametiniibi kombinatsiooni patsientide jälgimisega. Mudeli kulud ja tulud on diskonteeritud 5% ning kasutatud on eluaegset ajahorisonti ehk 50 aastat. Mudeli baasstsenaarium andmetel võidetakse kombinatsioonraviga võrreldes patsientide jälgimisega ... täiendavat eluaastat (... vs ...) ja ... kvaliteetset eluaastat (... vs ...), ühe eluaasta maksumuseks saadi ... eurot ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot.

Taotleja on pakkunud täiendavalt ...% hinnalangust ravimile Tafinlar.

Lühendades ajahorisonti 25 aastale (sarnaselt Kanada ekspertidele¹) ja kasutades korrektseid metastaatilise melanoomi ravimite hindu sai haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot (võideti ... kvaliteetset eluaastat). Arvestades ainult uuringu perioodi andmetega (5 aastat), sai haigekassa ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot (võideti ... kvaliteetset eluaastat).

Potentsiaalne lisakulu:

Võttes arvesse taotleja tehtud hinnapakumist ja mõlema ravimi ... tasuta pakki ravi alguses, on ühe patsiendi ravi maksumuseks Mekinisti ja Tafinari kombinatsiooniga ... eurot, taotleja prognoositud 15 patsiendi ravi maksumus ... eurot ning võimaliku 35 patsiendi ravi maksumus ... eurot.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et haiguse taastekke tõenäosus on suur – rohkem kui kolmandikul patsientidest tuleb haigus tagasi. Vajadus seda tõenäosust vähendada ravimi järele on olemas. Tegemist ei ole elulõpuravimiga, kui haigus progresseerub, siis on valida erinevate ravimite vahel, muu hulgas on võimalik kaugelearenenud haiguse korral kasutada ka dabrafeniib/trametiniib kombinatsioonravi. Varasemas reas rahastamise korral oleks patsiente ilmselt oluliselt rohkem, kui kaugelearenenud haiguse ravi korral. Komisjoni hinnangul ei ole kõige mõistlikum rahastada vähiravimeid vaid viimases reas, kui patsient on juba väga kehvast seisust. Praegu saavad metastaatilise haiguse ravi dabrafeniib/trametiniibiga 35 patsienti. Komisjoni hinnangul ei mõjuta adjuvantravi saavate patsientide arv oluliselt hilisemas reas ravi vajavate patsientide arvu.

Komisjon tuletas meelde, et mõni aeg tagasi arutati ka PD-1 inhibiitorite adjuvantravina rahastamist. PD-1 inhibiitorite puhul soovitas komisjon taotlust mitte rahuldada uuringutulemuste ebaküpsuse tõttu. PD-1 inhibiitorite ja dabrafeniib/trametiniibi uuringuandmed on sarnased, kuid esimestel on andmed oluliselt lühema aja kohta (18 kuud vs 4 aastat). Ilmselt muutub riskisuhe ajapikku vähem muljetavaldavamaks, kuid tulemus muutub täpsemaks. Komisjoni hinnangul on ravi efektiivsuse andmed paljulubavad. Elulemuse kasu suurus ei ole eriti täpne ja kindel, aga tõenäoliselt parandab ravim elulemust. Küllalt palju oli uuringus siiski ka patsiente, kellel kõrvaltoimete tõttu tuli ravi modifitseerida, seega ei ole tegemist täiesti ohutu ravimiga.

1

Arvestades seda, et taotletava sihtrühma 10-aasta elulemus on 20-70%, on komisjoni arvates 25-aastane ajahorisont maksimaalne, mida majandusanalüüsis adekvaatne kasutada on.

Komisjon summeeris, et ravimi kliinilised andmed on lootustandvad, aga veel ebatäpsed ning ravimi kõrvaltoimed on märkimisväärsed. Kulutõhusus on tulenevalt kliiniliste andmete ebakindlusest samuti ebakindel ja sõltub suuresti kasutatavast ajahorisondist. Kliinilised andmed on ainult kolme aasta kohta ja eelarvemõju on märkimisväärne. Kuna tegemist ei ole viimase rea raviga, siis peaks kulutõhususe näitaja jääma maksimaalselt 20 000 euro juurde QALY kohta (taotleja esitatud mudelis 25-aastase ajahorisondi juures). Komisjon soovib patsientide arvu ebakindluse tõttu haigekassal sõlmida eelarveriske maandav hinnakokkulepe.

Komisjoni liikmed ei olnud ravi hüvitamise osas üksmeelel ning korraldati hääletus.

Hääled jagunesid järgnevalt: 1 komisjoni liige hääletas ravimi hüvitamise poolt (tingimusteta) ning 7 komisjoni liiget soovitasid taotluse rahuldada, kui kulutõhususe näitaja kvaliteetse eluaasta kohta ei ületa 20 000 eurot (25-aastase ajahorisondi juures).

Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)

Komisjon soovib taotluse rahulda, kui kulutõhususe näitaja kvaliteetse eluaasta kohta ei ületa 20 000 eurot (25-aastase ajahorisondi juures).

3. SELEKSIPAAG

Taotlus: 100%, I27.0 pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajaliseks kombineeritud raviks WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kellel haiguse kontrolli all hoidmiseks ei piisa endoteliinireseptori antagonistist (ERA) ja 5. tüüpi fosfodiesteriäsi (PDE-5) inhibiitorist.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

PAH ravi eesmärk on pidurdada haiguse arengut, säilitades või tuues patsiendid madala riskiga staatusesse ning funktsionaalsesse klassi \leq II ehk teisisõnu säilitada madalat suremusriski. Samuti soovitakse vältida vajadust kopsusiirdamise järele.

PAH on harvaesinev haigus, mille esinemissagedus on vahemikus 0,9 kuni 7,6 patsienti miljoni inimese kohta. Eestis on PAH-i esinemissagedus hinnanguliselt 10 patsienti miljoni elaniku kohta. PAH võib esineda igas vanuses inimestel, k.a lastel. Euroopas on keskmine vanus diagnoosimise ajal 45-65 aastat. Põhinedes iloprosti patsientide arvule 2018. aasta müügistatistika kohaselt ning Eesti pulmonoloogide hinnangule, on Eestis 6-10 patsienti aastas, kes vajavad prostatsükliini mehhanismiga PAH ravi.

Alternatiivne ravi:

Eestis on haigekassa poolt PAH spetsiifiliseks raviks kompenseeritud järgmiste ravimiklasside esindajad:

- 5. tüüpi fosfodiesteriäsi inhibiitor (PDE-5i) sildenafil (esmavalikuna NYHA III-IV klassi PAH-i raviks konsiiliumi otsuse alusel);
- endoteliini retseptori antagonistid (ERA) bosentaan (kui sildenafil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid), ambrisentaan ja matsitentaan (kui sildenafil ja bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid);

- prostanoidid iloprost (kui sildenafil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid) ja treprostiniil (kopsusiirdamise järjekorras olevale patsiendile, kellel muud ravivõimalused on ebapiisavad või ravimvormi tõttu sobimatud);
- guanülaadi tsüklaasi stimulaator riotsiguat (patsientidele, kellele kirurgiline ravi ei ole teostatav või kellel haigus kirurgilise ravi järel püsib või taastekib ning kelle seisund vastab NYHA III-IV klassile).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Suurde kolmanda faasi randomiseeritud topelt-pimedasse platseebovõrdlusega uuringusse GRIPHON (Sitbon *et al* 2015) kaasati PAH diagnoosiga patsiendid, kes kuulusid WHO II ja III funktsionaalsesse klassi, vanuses 18–75 eluaastat, n=1156. Uuringusse kaasatud patsiendid võisid eelnevalt olla ravinaiisvad, saada ravi endoteeliinretseptori antagonisti, fosfodiesteras-5 inhibiitoriga või nende kombinatsiooniga, olles seejuures viimased 3 kuud stabiilsel ravil. Prostanoidravil olevaid patsiente uuringusse ei võetud. Haiged randomiseeriti 1:1-le platseebo või seleksipaag (200–1600 µg x 2 päevas) rühma.

397 haigel esines esmane tulemusnäitaja (surm või PAH-iga seotud tüsistus), platseebo rühmas 41,6% ja seleksipaagi rühmas vastavalt 27,0%, riskisuhe 0,60 (99% UV, 0,46 – 0,78, p<0,001). Seleksipaag oli võrreldes platseeboga seotud hospitaliseerimise (13,6% vs 18,7%), haiguse progressiooni (6,6% vs 17,2%) vähenemisega, kuid mitte niivõrd paranenud elulemusega (ükskõik, mis põhjusel surm 4,9% vs 3,1%). Uuringu lõpuks oli seleksipaagi rühmas surnud 100 (17,4%) ja platseebo rühmas 105 (18,0%, p=0,42) patsienti, PAH-ist tingitud surmi oli aga vastavalt 70 (12,2%) ja 83 (14,3%), p=0,18. Siinkohal tuleb aga arvesse võtta, et platseebo rühmast 155 patsiendil jätkati ravi seleksipaagiga pärast esmast tulemusnäitajat.

Kõrvaltoimete tõttu katkestasid ravi 7,1% platseebo ja 14,3% seleksipaagi ravil olnutest. Sagedamateks seleksipaagi kõrvaltoimeteks olid peavalu (65% vs 33%), kõhulahtisus (42% vs 19%), iiveldus (34% vs 19%), lõualuu valu (26% vs 6%), oksendamine (18% vs 9%), jäseme- (17% vs 8%), lihavalu (16% vs 6%), naha punetus (12% vs 5%) ning hüpertüreoidism (1,4% vs 0%). Seleksipaagi lisamine kombinatsioonravile suurendas antud kõrvaltoimete esinemist.

Kui võrrelda seleksipaagi ja platseebo lisamist kaksikkombinatsioonravile (ERA+PDE-5i) (Goghlan *et al*, 2018) jaotades haiged WHO II ja III funktsionaalsesse klassi (FC), siis seleksipaag vähendas WHO II FC-is esmase tulemusnäitaja (surm või PAH-iga seotud tüsistus) riski 64% võrra (riskisuhe 0,36; 95% UV 0,14–0,91) ja WHO III FC-s 26% (riskisuhe 0,74; 95% UV 0,50–1,10), kuid mõlema rühma andmeid kokku võttes oli riskisuhe 0,63 (95% UV 0,44–0,90) ning p=0,14. 6-minuti käimistesti alusel vähendas seleksipaag WHO II FC haigetel riski 63% (riskisuhe 0,37; 95% UV 0,15–0,95) ja WHO III FC puhul 33% (riskisuhe 0,67; 95% UV 0,45–1,01). 12-kuulist sündmustevaba elulemust hinnati seleksipaagi korral WHO II FC 93,3%-le (95% UV 80,6–97,8) ja WHO III FC korral 79,5% (95% UV 70,2–86,1) ning platseebo korral vastavalt 79,3%-le (95% UV 65,7–88,0) ja 70,1% (95% UV 61,1–77,4).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab seleksipaagi kuluefektiivsust võrreldes iloprostiga PAH-i III FC patsientide ravis. Mudeli ühe tsükli pikkus on 3 kuud ja ajahorisont on eluaegne (50 aastat). Tulud ja kulud on diskonteeritud 5% määraga, kulud on esitatud haigekassa perspektiivist lähtuvalt. Analüüsi kohta on esitatud kaks versiooni, ühel juhul on haiguse progresseerumisel või ravi katkestamisel kõrvaltoimete tõttu võimalik FC IV patsientidel kasutada treprostiniili, teisel juhul mitte.

Koos treprostiniiliga	Seleksipaag	Iloprost	Vahe
Kulud kokku	███ €	554 152 €	███ €
Kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY)	███	3.097	███
ICER/QALY			███ €/QALY
Ilma treprostiniiliga	Seleksipaag	Iloprost	Vahe
Kulud kokku	███ €	376 076 €	███ €
Kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY)	███	2.792	███
ICER/QALY			███ €/QALY

Mudelis tervisekasu vähenemise kordajate korrigeerimisel väheneb võidetud QALY-de arv ...-ni ja seleksipaagi kulutõhususe näitaja suureneb ... €/QALY-ni, taotleja pakutud täiendava hinnalanguse korral langeb kulutõhususe näitaja ... €/QALY-ni.

Taotleja langetas seleksipaagi säilitusravi pakendi hinda nii, et võrreldes iloprostiga (... inhalatsiooni päevas) on seleksipaag kuluminimeerimise analüüsi järgi 3 aasta perspektiivis kuluneutraalne.

Potentsiaalne lisakulu:

Kuna valdavalt kasutatakse seleksipaagi iloprosti asemel, siis seleksipaagi kuluneutraalse hinnataseme juures märkimisväärset lisakulu tõenäoliselt ei tekiks. Siiski tuleb arvestada võimalusega, et seleksipaagiga võib ravijärgimus tänu selle suukaudsele manustamisviisile olla parem ja pole välistatud ka mõne hetkel prostatsükliinravi mitte kasutava, kuid väljakirjutamise tingimustele vastava patsiendi lisandumine ravile. Lisaks tekib seleksipaagi ravivaliku lisandumisel võimalus kasutada ravimeid üksteise järel: kui haigus seleksipaagravi saades progresseerub või tekivad kõrvaltoimed, on järgnevalt võimalik kasutada iloprosti. Eelnevalt tulenevalt võib seleksipaagi lisamisel ravimite loetellu tekkida lisakulu, mille täpset suurust on aga keeruline prognoosida.

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv	6	8	10
sh alustavad ravi	6	3	3
sh jätkavad ravi	0	5	7
Jaemüük kokku (taotleja), €	███	███	███
Jaemüük kokku (EHK), €	███	███	███

Diskussioon

Komisjon nentis, et PAH-i ravis on kättesaadavad juba võrdlemisi palju erinevaid ravimiklasse. Taotletav ravim täiendaks prostanoidide klassi kuuluvate ravimite valikut. Samasse rühma kuuluva toimeaine, treprostiniili, kasutamine on piiratud kopsusiirdamise järjekorras olevate patsientidega ning väidetavalt Eestis selliseid patsiente ei ole. Vajadus täiendava ravimi järele on olemas. Kui kopsusiirdamist teha ei saa, on haigus ravimatu.

Seleksipaagi efektiivsusuuring on tehtud pärast Eestiski kasutatavat kahte esimest ravimiklassi ning toimet on võrreldud platseeboga. Platseebost on seleksipaag efektiivsem. Suremust ravim ei mõjuta, kuid positiivne efekt väljendus hospitaliseerimiste ja haiguse progressiooni vähenemises. Ravimi alternatiiviks võib pidada iloprosti, millega võrdlusuuringud puuduvad, kuid mida võib pidada seleksipaagiga efektiivsuselt võrdväärseks. Suukaudse manustamise tõttu on seleksipaagi iloprostist oluliselt mugavam manustada.

Arutleti ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Kulutõhusus on liiga pika ajahorisondi tõttu ebakindlatel alustel arvatud. Haigekassa on lähtunud kuluminimeerimise analüüsist ning võrrelnud taotletavat ravimit iloprosti ... annusega päevas. Kui seleksipaagi kasutatakse iloprosti asemel, siis

lisakulu ei teki. Kui aga patsiendid kasutavad seleksipaagi ning selle ammendumisel jätkavad ravi iloprostiga, tekib haigekassale siiski lisakulu. 2019. aastal on iloprosti kasutanud 7 patsienti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi hind ei ületa iloprosti (... inhalatsiooni päevas) maksumust.

4. EDOKSABAAN (KVA)

Taotlus: 75%, insuldi ja süsteemse emboolia ennetuseks kodade virvendusarütmia (KVA) patsientidel (RHK-10 järgi I48).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kodade virvendusarütmia levimusmäär maailmas on ligikaudu 2–3%. Haiguse esinemissagedus kasvab koos vanusega, alla 60-aastaste seas on levimus alla 1%, 80-aastaste ja vanemate seas 7–9%. Eestis võib hinnanguliselt olla kuni 26 000 kodade virvendusarütmia inimest. Taotleja planeerib oma turuosaks 15-25% OSAK-ide kogukasutamist Eestis. Patsientide arv I-III aastal oleks vastavalt 1472, 1962 ja 2453.

Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis 75% määraga kompenseeritud üks vitamiin K antagonist (VKA) - varfariin ja kolm otsese toimega suukaudset antikoagulant (OSAK) - apiksabaan, dabigatran, rivaroksabaan. Ravijuhendite kohaselt on OSAK-id eelistatud VKA-le kõigile patsientidele, kellele ei ole OSAK vastunäidustatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ENGAGE AF-TIMI 48 (Giugliano *et al*, 2013) oli randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline III faasi uuring, mis võrdles edoksabaani ja varfariini efektiivsust insuldi ja süsteemse emboolia ennetamisel. Uuringusse kaasati mõõduka kuni kõrge riskiga KVA-ga ≥ 21 -aastaseid patsiente, kelle riskiskoor CHADS2 skaala järgi oli vähemalt 2. Patsiendid randomiseeriti 1:1:1 suhtes kolme rühma - edoksabaan 30mg päevas, edoksabaan 60mg päevas ja varfariin (kohaldatava annusega, kuni saavutatakse INR suhe vahemikus 2,0 – 3,0).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese insuldini või süsteemse embooliani. Teised tulemusnäitajad olid erinevad kombineeritud tulemusnäitajad: insult, süsteemne emboolia või kardiovaskulaarsurm (k.a verejooks); müokardiinfarkt, insult, süsteemne emboolia või surm kardiovaskulaarsurm; insult, süsteemne emboolia või surm igal põhjusel.

Uuringusse kaasati kokku 21 105 patsienti, neist 99,6% said vähemalt ühe annuse uuritavat ravimit (n=21 026). Patsientide jälgimisaja mediaan oli 1022 päeva (2,8 aastat).

Ravi jooksul esines insult või süsteemne emboolia 232 patsiendil varfariini rühmas (esinemismäär 1,50% aastas), 182 patsiendil 60mg edoksabaani rühmas (1,18% aastas; riskisuhe vs varfariin 0,79; 97,5% UV 0,63 – 0,99; $p < 0,001$; paremus $p = 0,02$), ja 253 patsiendil 30mg edoksabaani rühmas (1,61% aastas; riskisuhe vs varfariin 1,07; 97,5% UV 0,87 – 1,31; mitte-halvemus $p = 0,005$; paremus $p = 0,44$).

Kogu uuringuperioodi jooksul oli insuldi või süsteemse emboolia aastane esinemismäär varfariini rühmas 1,80%, kõrge annusega edoksabaani rühmas 1,57% (HR 0,87; 97,5% CI 0,73-1,04; $P = 0,08$) ja madala annusega rühmas 2,04% (HR 1,13; 97,5% CI 0,96-1,34; $P = 0,10$).

Aastane raskete verejooksude määr oli varfariini rühmas 3,43%. Edoksabaani rühmades oli see vastavalt: 60mg rühmas 2,75% (riskisuhe 0,80; 95% UV 0,71 – 0,91; p<0,001) ja 30mg rühmas 1,61% (riskisuhe 0,47; 95% UV 0,41 – 0,55; p<0,001).

Eeldefineeritud teisesed kombineeritud tulemusnäitajad olid statistiliselt oluliselt madalamad 60mg edoksabaani rühmas võrreldes varfariiniga ning varfariiniga sarnased 30mg edoksabaani rühmas.

Kõrvaltoimeid (sh tõsiseid kõrvaltoimeid) esines uuringus rühmiti sarnaselt.

Uusi suukaudseid antikoagulante on võrreldud varfariiniga ka suures meta-analüüsis (Ruff *et al*, 2014). Selleks koondati kõigi nelja toimeaine suurimad kliinilised uuringud - RE-LY (dabigatraan), ROCKET AF (rivaroksabaan), ARISTOTLE (apiksabaan) ja ENGAGE AF-TIMI 48 (edoksabaan). Kokku kaasas meta-analüüs 71 683 patsiendi andmed. 42 411 patsienti said uusi suukaudseid antikoagulante ning 29 272 patsienti said varfariini. Meta-analüüsi tulemusnäitajad olid insult ja süsteemsed emboliad, isheemiline insult, hemorraagiline insult, üldsuremus, müokardi infarkt, raske verejooks, intrakraniaalne verejooks ning seedetrakti verejooks. Jälgimisaja mediaan kõikus uuringutes 1,8 aastast 2,8 aastani.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks kulu-minimeerimisanalüüsi, võrreldes ravimi maksumust teiste EHK ravimite loetellu kantud OSAK-ite ravipäeva kaalutud keskmise maksumusega, võttes arvesse ravimite apteegihindasid. Taotlejale pole teada, et dabigatraani ja rivaroksabaani kõrgemad apteegihinnad ei ole tegelikult EHK poolt kompenseerimise aluseks olevad hinnad. Edoksabaani pakutav hinnatase ületab eeltoodut ligikaudu ...%, kui võrrelda jaehinda km-ga.

Potentsiaalne lisakulu:

Võttes arvesse OSAK-ite hüvitamise 2019. a statistikat KVA näidustusel 75% soodusmääraga, taotleja maksimaalset müügiprognoosi ning hinnaerinevust EHK-le teiste hüvitatavate OSAK-itega võrreldes, on lisakulu ligikaudu ... eurot aasta kohta.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et taotletav ravim ei oma eeliseid samal näidustusel juba kättesaadavate suukaudsete antikoagulantide ees. Tegemist on pigem tagasihoidliku toimega ravimiga, mis suurendab ravimivalikut lisaväärtust andmata. Kuna vajadus täiendada ravimi järele on minimaalne, siis on komisjoni hinnangul ravimi loetellu lisamine põhjendatud ainult juhul, kui see tekitab ravikindlustusele säästu. Komisjon nentis, et dabigatraani sisaldavale originaalravimile lisaks on varsti turule tulemas geneeriline preparaat ning siis tuleb uue põlvkonna otsese toimega antikoagulantide hüvitamise tingimused uuesti üle vaadata.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Vajadus täiendada ravimi järele on minimaalne, taotletav ravim ei oma tõestatud lisaväärtust teiste kasutusel olevate sama ravimirühma kuuluvate toimeainete ees, seega soovib komisjon haigekassa juhatusel ravim loetellu lisada eeldusel, et see toob kaasa säästu ravikindlustusele (ca ...% madalamal hinnatasemel, kui taotluses pakutud).

5. EDOKSABAAN (VTE)

Taotlus: 75%, süvaveenitromboosi (SVT) ja kopsuarteri trombemboolia (KATE) raviks ning korduva SVT ja KATE ennetamiseks täiskasvanutel (RHK-10 järgi M16-M17, S72.0-S72.2, S72.7) ravimi väljakirjutamise õigusega kuni 30 päevaks. Järgnevatel ravikuudel rakenduks 50% soodusmäär.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

VTE on kolmas levinuim kardiovaskulaarhaigus maailmas, mida esineb 1-3 juhtu 1000 elaniku kohta aastas. EHK soodusravimi statistika kohaselt müüdi OSAK tüüpi ravimeid VTE näidustusel 2018. aastal ligikaudu 200 000 pakendit. Lixiana turuosaks esimesel kolmel aastal on hinnatud 15%–25%. Patsientide arv I-III aastal oleks vastavalt 4123, 5497 ja 6871.

Alternatiivne ravi:

SVT ja KATE raviks on Eestis saadaval kolm OSAK-it - apiksabaan, dabigatraan, rivaroksabaan, kaks madalmolekulaarset hepariini (LMWH-d) - enoksapariin, nadropariin ning üks VKA - varfariin. NOAC-te puhul rakendub esimesel 30 ravipäeval 75% soodusmäär, järgnevatel ravikuudel rakendub 50% soodusmäär.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud, mitmekeskuselises, topeltpimendatud uuringus **Hokusai-VTE (Büller *et al*, 2013)** hinnati edoksabaani efektiivsust VTE ravis. Uuringu eesmärk oli tõestada edoksabaani mittehalmvumus võrreldes varfariiniga. Mittehalmvumuse piiriks seati riskisuhte 95% UV ülemine piir 1,5.

Uuringusse kaasati ≥ 18 aastaseid patsiente, kellel oli diagnoositud äge sümptomaatiline süvaveeni tromboos (SVT) või kopsuarteri trombemboolia (KATE). Ravi edoksabaani ja varfariiniga kestis minimaalselt 3 kuud ja maksimaalselt 12 kuud. Esmane tulemusnäitaja oli korduva sümptomaatilise venoosse tromboosi (SVT või KATE) esinemine.

Teised tulemusnäitajad olid surm VTE tõttu, surm kardiovaskulaarpõhjustel ning surm igal põhjusel. Peamine ohutuse tulemusnäitaja oli raske verejooksu ja kliiniliselt olulise mitteraske veritsuse esinemine. Raske verejooks defineeriti kui hemoglobiini taseme vähenemine $\geq 2,0$ g/dL võrra või vajadus ≥ 2 vereühiku transfusiooni järele või kui verejooks oli üheks surma põhjuseks. Kliiniliselt oluline mitteraske veritsus defineeriti kui veritsus, mis ei vastanud raske verejooksu kriteeriumitele, kuid nõudis meditsiinilist sekkumist, kontakti arstiga, või ravimi manustamise peatamist või põhjustas ebamugavust ja takistas igapäevase eluga toimetulekut.

Korduv VTE esines 3,2% patsientidel edoksabaani rühmas ja 3,5% patsientidel varfariini rühmas (riskisuhe 0,89; 95% UV 0,70 – 1,13; mittehalmvumuse p-väärtus $< 0,001$). Edoksabaani ja varfariini VTE taastekke riski vahe oli $-0,39$ (95% UV $-1,16$ – $0,39$). Seega kinnitati edoksabaani mittehalmvumus võrreldes varfariiniga.

Kliiniliselt olulist veritsust (raske või mitteraske) esines edoksabaani rühmas statistiliselt oluliselt vähem: 8,5% patsientidel võrreldes 10,3% patsientidel varfariini rühmas (riskisuhe 0,81; 95% UV 0,71 – 0,94; $p=0,004$). Edoksabaan vähendas veritsuse riski 18% võrra (95% UV $-3,04$ kuni $-0,53$) võrreldes varfariiniga. Raskete verejooksud sagedus ei erinenud rühmade vahel - 1,4% edoksabaani rühmas ja 1,6% varfariini rühmas (riskisuhe 0,84; 95% UV 0,59 – 1,21).

Otseste toimega suukaudsete antikoagulantide otsest võrdlust venoosse trombemboolia ravis ei ole läbi viidud, aga Mantha *et al*, 2014 on avaldanud kaudse võrdluse. Sellesse kaasasid nad III faasi apiksabaani, dabigatraani, edoksabaani ning rivaroksabaani uuringud (AMPLIFY, RECOVER I, RECOVER II, Hokusai-VTE ja EINSTEIN-DVT, EINSTEIN PE) kus uuriti nende toimeainete efektiivsust ja ohutust VTE näidustusel. Kõik need uuringud on sarnase ülesehitusega, tegemist on mittehalmvumus uuringutega võrreldes varfariiniga.

Efektiivsuse osas ravimite vahel erinevusi ei tuvastatud. Raskeid verejooke oli apiksabaaniga vähem kui dabigatraaniga või edoksabaaniga, kuid kuna tegemist on kaudse võrdlusega, soovivad uurijad kasutada mõistet „näib olevat vähem“, ehk kaudse võrdluse tulemused on seotud olulise ebakindlusega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks kulu-minimeerimisanalüüsi, võrreldes ravimi maksumust teiste EHK ravimite loetellu kantud OSAK-ite ravipäeva kaalutud keskmise maksumusega, võttes arvesse ravimite apteegihindasid.

EHK ei pea põhjendatuks edoksabaani hüvitamist kõigi OSAK-ite kaalutud keskmise hinna alusel ja leiab, et võrrelda tuleb apiksabaani kui kõige soodsama alternatiivi hinnaga. Apiksabaaniga samaväärsel hinnatasemel saavutamiseks on vajalik hinnalangus ligikaudu ...%, jaehinnast km-ga arvatuna.

Potentsiaalne lisakulu:

Edoksabaani soodustamine taotluses pakutud hinnaga põhjustab EHK-le ligikaudu ... euro suuruse lisakulu aasta kohta, võttes arvesse OSAK-ite hüvitamise 2019. a statistikat VTA näidustusel 75% soodusmääraga, taotleja maksimaalset müügiprognooosi ning hinnaerinevust apiksabaaniga võrreldes. Eeltoodud näitaja võib küündida kokkuvõttes summani ca ... eurot aasta kohta, kui arvestada lisaks ka OSAK-ite hüvitamist 50% soodusmääraga.

Diskussioon

Komisjon arutles OSAK-ite väljakirjutamise piirangute üle. Komisjon tõdes, et hetkel ei ole OSAK-id süvaveenitromboosi ja kopsuarteri trombemboolia korral kõrgema soodusmääraga kättesaadavad. 75% soodusmäär rakendub 30 päevaks vaid ortopeediliste perioperatiivsete näidustuste korral. 30- päeva piirang tuleneb sellest, et varem soovitati kasutada madalmolekulaarset hepariini 30 päeva ja edasi vajadusel varfariini ja kuna NOAC-id olid madalmolekulaarse hepariiniga enam-vähem võrdse hinnaga, siis lisati selline piirang ka neile. Komisjon nentis, et virvendusarütmia ei ole raskem haigus, kui süvaveenitromboos või kopsuarteri trombemboolia ning erinevaid soodusmääradeid ei ole seega hästi põhjendatud.

Müügiloa hoidja on ravimi hüvitamist taotlenud ainult endoproteeserimise ja luumurru järgselt, taotlusest puuduvad SVT ja KATE koodid. Ravimiregistri andmetel edoksabaanil ortopeedilisi näidustusi ei ole, seega saaks ravimit hüvitada ainult SVT ja KATE raviks ning sarnaselt teiste suukaudsete antikoagulantidega 50% soodusmääraga. Komisjoni hinnangul vajavad suukaudsete antikoagulantide hüvitamise tingimused ülevaatamist. Ilmselt on põhjendatud soodusmäärade tõstmine ka SVT ja KATE raviks.

Komisjon leidis, et kuna ravim ei oma teiste toimeainete ees eeliseid ning vajadus täiendava suukaudse antikoagulandi järele on minimaalne, siis ei ole ravimi kõrgem hind põhjendatud ning ravimi hüvitamine peaks tooma kokkuhoidu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Vajadus täiendava ravimi järele on minimaalne, taotletav ravim ei oma tõestatud lisaväärtust teiste kasutusel olevate sama ravirühma kuuluvate toimeainete ees, seega soovib komisjon haigekassa juhatusel ravim 50% soodusmääraga KATE ja SVT raviks loetellu lisada eeldusel, et see toob kaasa säästu ravikindlustusele (ca ...% madalamal hinnatasemel, kui taotluses pakutud).

6. ENSALUTAMIID

- Ensalutamiidi väljakirjutamise õigus on uroloogil ja onkoloogil diagnoosi C61 korral: metastaseerunud kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1 või valusündroomist tingitud ECOG 2) patsientidele, kelle haigus on eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoteraapia vältel või pärast seda progresseerunud. Ravimi kasutamisele ei või eelneva ravi abiraterooniga;

- Alates 01.07.2019 on alternatiivse ravimi Zytiga (abirateroon) väljakirjutamise tingimusi laiendatud keemiaravi eelsel näidustusel: ravimi väljakirjutamise õigus on uroloogil ja onkoloogil diagnoosi C61 korral: metastaseerunud kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks patsientidele, kes on asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised pärast ebaõnnestunud androgeenide deprivatsioonravi, ning kellele kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud ning heas üldseisundis (ECOG 0-1 või valusündroomist tingitud ECOG 2) patsientidele, kelle haigus on eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoterapia vältel või pärast seda progresseerunud. Ravimi kasutamisele ei või eelneva ravi ensalutamiidiga või abiraterooniga varasemas ravireas;
- Haigekassa tegi ravimi müügiloahoidja esindajale ettepaneku Xtandi väljakirjutamise tingimuste muutmiseks sarnaselt abiraterooniga tingimusele, et ravimi hind langeb vähemalt ...% (st. 40mg N112 pakendi jaehind ei tohi ületada ... eurot, hulгимүүgi ostuhind ... eurot) ning sõlmitakse ühine konservatiivne mahulepe abiraterooniga, mis tagaks kokkuvõttes soovitud allahindluse ...% ;
- MLH ei ole valmis soovitud tingimusi täitma ning on esitanud ensalutamiidi väljakirjutamise tingimuste muutmiseks omapoolse ettepaneku koos hinnapakumise ja selgitustega, miks taotleja hinnangul on mõlema ravimi kättesaadavus oluline. MLH viitab järgnevale:
 - ✓ erinevused ohutusprofiilis ja vastunäidustustes- kuigi ravimitel on mõnevõrra erinev kõrvaltoimete ja vastunäidustuste profiil on rahvusvahelised eksperdid ja ka ravimikomisjon hinnanud/käsitlenud ravimeid võrdväärsete alternatiividena.
 - ✓ abiraterooni peab manustama koos kortikosteroidiga, ensalutamiidi mitte
 - ✓ ravimite järjestus – MLH sõnul ei tohiks abiraterooni ja ensalutamiidi järjest kasutamine olla välistatud ning seda toetavad väidetavalt kõik EL liikmesriigid, Eesti eksperdid ei esitanud tagasisides haigekassale veenvalt andmeid, mis tõendaksid ravimite järjestikku kasutamise põhjendatust (sh üks ekspert viitab prospektiivsele uuringule, kus enamikul eelnevalt abiraterooni saanud patsientidest tekkis ensalutamiidiga ristresistentsus).
- MLH ettepanek on jätkata ensalutamiidi rahastamist koos täiendava ...% allahindlusega MJMHst järgmistel tingimustel:
 - ✓ kõigile patsientidele kemoterapia järgselt,
 - ✓ kemoterapia eelselt patsientidele, kellele abiraterooni kombinatsioonravi on vastunäidustatud (hinnanguliselt 20% pre-kemo patsientidest: südamepuudulikkus, mõõdukas-tõsine hüpertensioon, tõsine/ebastabiilne rinnaangiin, diabeet, glaukoom, osteoporoos).
- Kemoterapiajärgses seades kasutas abiraterooni 2018. aasta EHK ravimistatistika andmetel 135 patsienti. Pidades väljakirjutamist kemoterapiajärgselt patsientidega, kellele abirateroon ei sobi, teeb see ensalutamiidi-raviks sobivaid patsiente ca 27 -34. Samas on tõenäoline, et osad patsiendid, kes täna abiraterooni ei talu, saavad ravi teenuste loetelu kaudu raadiumi või kabasitakseeliga.

Kas ja millistel tingimustel jätkata ensalutamiidi hüvitamist?

Diskussioon

Komisjon tõdes, et abiraterooni ja ensalutamiidi järjestikku kasutamine on praegu väljakirjutamise tingimustega välistatud, sest nende toimeainete järjestikku kasutamine ei ole tõenduspõhine ja esineb võimalus ristresistentsuse tekkeks. Kui haigus hakkab progresseeruma, aga kemoterapiat veel teha ei soovita, siis valitakse abirateroon ja selle toime ammendumisel tehakse kemoterapiat. Sellisel juhul kemoterapia järgselt abiraterooni või ensalutamiidi kasutada ei saa. Edasi valitakse kas raadiumi, kabasitakseeli või dotsetakseeli kordusravi.

Komisjoni hinnangul on vaja kriitiliselt hinnata, kas kõik patsiendid, kellel esineb südamepuudulikkus, diabeet, glaukoom ja osteoporoos, vajavad abiraterooni asendamist ensalutamiidiga. Komisjoni hinnangul võib selliseid patsiente olla päris palju, kelle puhul arst eelistaks glükokortikosteroidravi mitte

alustada. Abiraterooni tuleb manustada koos 10 mg annuses prednisolooniga, mis ei ole komisjoni hinnangul nii suur annus, et see enamike patsientide elukvaliteeti mõjutaks.

Komisjoni jaoks on eelistatud lahendus selline, et ravi abiraterooni ja ensalutamiidiga maksaks sama palju ja erisusi väljakirjutamise tingimustes ei oleks. Müügiloa hoidja pakutud piirang on ebapraktiline, ei ole kontrollitav ning toob kaasa lisakulu, samas ravimi eelised abiraterooni ees on minimaalsed ning raskesti kvantifitseeritavad. Patsientide arvu, kellel võib arstide arvates olla vajadus kallima ravimi järele, on äärmiselt keeruline prognoosida.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal jätkata müügiloa hoidjaga hinnaläbirääkimisi abiraterooniga samaväärse hinna saavutamiseks ning soovitud hinnataseme mittersaavutamisel kaaluda järgmisel koosolekul ravimi väljaarvamist haigekassa ravimite loetelust.

7. ISAVUKONASOOL

Isavukonasool on näidustatud invasiivse aspergilloosi (IA) raviks ning mukormükooosi (MM) raviks patsientidele, kellele amfoteritsiin B ei sobi. Ravim on alates 01.01.2019 teenuse 338R „*Invasiivse seeninfektsiooni ravi või eeldatava invasiivse seeninfektsiooni empiirilise ravi ehhinokandiini, liposomaalse amfoteritsiini või triasooli derivaadiga (välja arvatud itrakonool, flukonasool või suukaudne vorikonasool), ühe päeva raviannus*“ kaudu IA ja MM patsientidele kättesaadav haiglaravina. Invasiivsete seeninfektsioonide ravi on üldjuhul pikaajaline ning võib jätkuda ka ambulatoorselt mitmeid kuid (sõltudes patsiendi seisundist, kaasuvatest haigustest jms), kuni on saavutatud kliiniline või radioloogiline paranemine. Kuna suukaudne kodune ravi isavukonasooliga täna rahastatud ei ole, siis haiglast väljakirjutamisel ei ole võimalik isavukonasooliga raviga jätkata.

Eesti Infektsioonhaiguste Selts, Eesti Kopsusarstide Selts ja Eesti Hematoloogide Selts (EHS) on haigekassale teinud pöördumise, milles juhitakse tähelepanu, et isavukonasool on oluline alternatiiv olemasolevatele ravimitele ning et sellel on nii farmakokineetilisi kui ohutuselaseid eeliseid: nt ei vaja seerumi taseme monitoorimist; vähem ravimite koostoimeid, toksilisi kõrvaltoimeid (nt hepatotoksilisus, nefrotoksilisus, nahakasvajad, QT-aja pikenemine). Erialaseltside ettepanek on lisada isavukonasooli suukaudsed kapslid ravimite loetellu järgmiste kasutuspiirangutega: *B46 – esimese valikuna MM raviks, kui ravi on alustatud haiglas; B44 – teise valikuna aspergilloosi raviks, kui eelnev ravi vorikonasooliga on olnud ebaefektiivne või vastunäidustatud ravimite koos- ja/või kõrvaltoimete tõttu ning ravi on alustatud haiglas.* Müügiloahoidja on teinud ettepaneku piirata ravimi välja kirjutamist järgmiselt: „*Haiglas alustatud IA või MM ravi jätkamiseks ambulatoorselt*“.

Isavukonasooli rahastust arutati 21.08.2018 komisjonis: komisjoni ühehääline arvamus oli lisada suukaudne ravimvorm soodusravimite loetellu tingimusel, et isavukonasooli ühe ravipäeva maksumus ei ületa vorikonasooli ühe ravipäeva maksumust.

Kuigi hinnapakumine (MJMH ... eurot) ei vasta komisjoni poolt soovitatule, on haigekassa nõus ettepanekut veelkord kaaluma, arvestades haiguse raskust (eriti MM näidustus, mis on oma olemuselt resistentne kõigi enamkasutatavate seenevastaste ainete suhtes), suukaudsete alternatiivide vähesust (nt. posakonasool, mis on ravimite loetelu kaudu rahastatud vaid mükooosi profülaktikaks ehk kättesaadav raviks ainult läbi erandkorra), patsientide olemasolu, kes vorikonasooli ei talu ning asjaolu, et statsionaarse ravipäeva maksumus on üle ... suukaudse ravi hinnast kallim (... vs ... eurot).

IA ravi kestus jääb tõenäoliselt vahemikku 31 päeva (EHS prognoos²) kuni 45 päeva (SECURE uuringu ravipikkuse mediaan) ning MM ravi kestus jääb tõenäoliselt vahemikku 60 päeva (seltsi prognoos²) –

² https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/1281_lisaandmed_avalikustamiseks.pdf punkt 2

84 päeva (VITAL uuringu ravipikkuse mediaan). Võttes lisaks arvesse ravimi müügiloahoidja uut hinnapakumist ning teenuse 338R keskmist ravijuhu pikkust 2018. aastal (17 päeva), kujuneb maksimaalseks ambulatoorse ravi maksumuseks AI korral ... eurot ehk võrreldes vorikonasooliga kaasneks ... eurot lisakulu ning MM korral ... ehk võrreldes posakonasooliga ... eurot kokkuhoidu. Samas tuleb arvestada, et posakonasooli geneerilised alternatiivid on peatselt turule sisenemas, seega tõenäoliselt posakonasooli hind lähiajal langeb.

5 patsiendi ravi (4 AI patsienti ja 1 MM patsient) kokku toob lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele ... eurot aastas.

Arvestades eeltoodut, on haigekassa hinnangul põhjendatud isavukonasooli rahastamine alljärgnevatel tingimustel: mukormükoosi (B46) raviks patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi ning kelle ravi on alustatud haiglas ning teise valikuna invasiivse aspergilloosi (B44) raviks, kui eelnev ravi vorikonasooliga on olnud ebaefektiivne või vastunäidustatud ravimite koos- ja/või kõrvaltoimete tõttu ning ravi on alustatud haiglas. Kuna nii EHS kui MLH hinnangul on patsiente aastas kuni 5, tuleks kaaluda mahupiiranguga hinnakokkuleppe sõlmimist. Samuti vajab täiendamist haiguste loetelu mukormükoosi (B46) diagnoosiga.

Diskussioon

Arutleti ravimile rakenduvate väljakirjutamise piirangute üle, mis võiksid komisjoni hinnangul olla lihtsamad. Kui ravi alustatakse igal juhul haiglas, siis ei pea komisjon põhjendatuks sellele väljakirjutamise tingimustes eraldi viidata.

Komisjoni hinnangul ei ole mahupiirangu kehtestamine tingimata vajalik, sest patsientide arv on väga väike. Võib juhtuda, et ühel aastal on patsiente kaks korda rohkem kui prognoositud ja teisel aastal jälle vähem. Ravi vajavate patsientide arv ei sõltu selle näidustuse puhul müügiloa hoidja turundustööst.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada isavukonasool ravimite loetellu mukormükoosi (B46) raviks patsientidel, kellele amfoteritsiin B ei sobi ning kelle ravi on alustatud haiglas ning invasiivse aspergilloosi (B44) raviks, kui ravi vorikonasooliga on olnud ebaefektiivne või vastunäidustatud ning ravi on alustatud haiglas.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija