

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413
Algus kell 13.00, lõpp kell 14.30

23.01.2024 nr 1

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (*edastas seisukohad kirjalikult*)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

- Kannabidiool (Lisa 1. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Epidyolex** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloahoidja tagasiside);
- Teriparatiid (Lisa 2. Accord Healthcare OÜ taotlus ravimi **Sondelbay** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, Eesti Reumatoloogide Seltsi arvamus);
- Relugoliks (Lisa 3. Accord Healthcare OÜ taotlus ravimi **Orgovyx** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
- Guanfatsiin (Lisa 4. Takeda Pharma AS taotlus ravimi **Intuniv** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
- Memo: Ranolasiini väljakirjutamise tingimuste muutmisest
- Taotlus varasemast komisjonist: selumetiniib

1. KANNABIDIOOL

Taotlus: 100%, koos klobasaamiga Lennox-Gastaut' sündroomi (LGS) või Dravet' sündroomiga (DS) seotud krampihoogude ning tuberoosse skleroosi kompleksiga (TSC) seotud epileptiliste hoogude lisaraviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lennox-Gastaut' sündroomi (LGS), Dravet' sündroomi (DS) ja tuberoosse skleroosi kompleksiga (TSC) seotud krampid on harva esinevad, kuid keerulised ja elukestvad epilepsia vormid, mis ilmnevad varases lapsepõlves. Neid epilepsia tüüpe seostatakse refraktaarsete (ravile allumatute) krampide ja halbade ravitulemustega täiskasvanueas. LGS-i, DS-i ja TSC-ga patsientidel on krampihoogude arv suur ja neil võib esineda peaaegu igat tüüpi epilepsiahooge. Need epilepsia vormid põhjustavad aju

progresseeruvad düsfunktsiooni koos sellega seotud kognitiivsete ja käitumuslike häiretega, mis takistavad lastel täiskasvanueas iseseisvumist. Patsiendid vajavad sageli elukestvat hooldust, mis nõuab hooldajate ja pereliikmete elurütmi vastavat kohandamist. Lisaks füüsilisele hooldusvajadusele lisandub pereliikmetel psühholoogiline stress, mis on seotud patsiendi hooldamisega, kellel on krambihooegade tõttu risk saada vigastusi.

LGS-i, DS-i ja TSC-ga patsientide praegune ravieesmärk on eelkõige püüda saavutada optimaalne epilepsiahoogude kontroll. Siinjuures tuleb arvestada ravimite põhjustatud võimalike kõrvaltoimetega, et mõju patsientide elukvaliteedi paranemisele oleks optimaalsem. Sellepärast ei ole sageli reaalne ka täieliku krambivabaduse saavutamine. Hoogude ennetamine ning kontrollimine parandab laste kognitiivset neuroloogilist arengut ja võib tõsta elukvaliteeti. Eriti tuleks tähelepanu pöörata krampidega kulgevate hoogude kontrollimisele, sest need mõjutavad elukvaliteeti rohkem kui mittekonvulsiivsed hood.

Alternatiivne ravi:

LGS-i, DS-i ja TSC ravis on kasutusel enamik epilepsiavastaseid ravimeid. Diagnoosi G40.4 korral on enim kasutatud valproehape, karbamasepiin, levetiratsetaam, lamotrigiin, okskarbasepiin, topiramaat. Erandkorras on hüvitatud ka vigabatriini, etosuksimiidi, klobasaami, rufinamiidi ja sultiaami.

Tabel 1. NICE soovitusel LGS-i, DS-i ja TSC raviks

Lennox-Gastaut syndrome		Dravet syndrome		International TSC Consensus Group [1]	
First-line	Sodium valproate	First-line	Sodium valproate (or first-line add-on triple therapy with stiripentol and clobazam)	First-line	Vigabatrin
Second-line	Lamotrigine (monotherapy or add-on treatment)	Second-line	Cannabidiol in combination with clobazam	Second-line	Adrenocorticotropin hormone or prednisolone
Third-line	Add-on: Cannabidiol (in conjunction with clobazam), clobazam, rufinamide or topiramate	Further treatment options	Add-on: Ketogenic diet, levotracetam or topiramate	Subsequent adjunctive therapies	ASMs should follow that of other epilepsies: Everolimus and cannabidiol are approved by regulatory authorities for treatment of TSC-associated seizures
Further treatment options	Add-on: Ketogenic diet or folbamate	ASMs that may exacerbate seizures	Carbamazepine, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, pregabalin, tiagabine, and vigabatrin	Refractory seizures (after failing 3 medications)	Epilepsy surgery for refractory seizures after failing three medications
ASMs that may exacerbate seizures	Carbamazepine, gabapentin, lacosamide, lamotrigine, oxcarbazepine, phenobarbital, pregabalin, tiagabine, and vigabatrin				

Kannabidioli on Tervisekassa hüvitanud erandkorras kokku 6 patsiendile (LGS 4 patsienti, DS 1 patsient, ravimrefraktaarne epilepsia 1 patsient) tingimusel, et Tervisekassa poolt tavakorras hüvitatavad ravijuhistes käsitletud medikamentoossed ravivõimalused on patsiendi ravis ära proovitud. Ilma soodustusega on kannabidioli kasutanud alates 01.01.2020 kuni 31.12.2022 6 patsienti.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Lennox-Gastaut' sündroomi (LGS), Dravet' sündroomi (DS) ravis kannabidioli efektiivsuse ning ohutuse tõestamiseks on kokku läbi viidud 4 randomiseeritud 3. faasi uuringut, nende tulemusi on koondina analüüsitud.

LGS-i uuringutesse kaasati 2-55 aastased patsiendid, kellel oli ebaõnnestunud vähemalt üks või rohkem antiepileptilist ravi, kes parasjagu kasutasid ravi ning kellel oli sellele vaatamata vähemalt 2 kukkumisega hoogu nädalas 4-nädalase baasperioodi vältel. DS-i uuringutesse kaasati 2-18 aastased patsiendid, kes kasutasid vähemalt ühe antiepileptilist ravimit ning kellel ei olnud haigus kontrolli all. Seda defineeriti kui vähemalt nelja krampidega hoogu 4-nädalase baasperioodi vältel. Kõikides uuringutes pidi patsientide ravi olema olnud vähemalt nelja nädala jooksul stabiilne.

Esmased tulemusnäitajad olid kõikides uuringutes peamiste hoogude sageduste muutus 14-nädalase raviperioodi jooksul. LGS-i ja DS-i puhul loeti peamiseks hoo tüübiks kukkumisega hoog, mis võis olla tooniline, toonilis-klooniline või atooniline hoog, mis päädis kukkumise või vigastusega. DS-i puhul

loeti peamiseks hoo tüübiks krampidega kulgev hoog, mis võis olla tooniline, toonilis-klooniline või atooniline.

Peamised teised tulemusnäitajad olid $\geq 50\%$ vastuse määr, defineeritud kui patsientide osakaal, kelle peamiste hoogude sagedus vähenes ravi vältel vähemalt 50%, ≥ 75 vastuse määr ja peamiste hoogude vabade päevade arv.

Tulemused:

- LGS-i patsientidel oli kannabidiooli patsientide alarühmas, kes kasutasid samaaegselt klobasaami kukkumistega hoogude määr võrreldes platseeboga 0,56 (95% UV 0,47 – 0,67, $p < 0,0001$). $\geq 50\%$ ravivastusega patsientide määr oli klobasaami saavate patsientide alarühmas 3,48 (95% UV 1,96 – 6,17, $p < 0,0001$);
- DS-ga patsientidel oli kannabidiooli patsientide alarühmas, kes kasutasid samaaegselt klobasaami, krampidega hoogude määr võrreldes platseeboga 0,63 (95% UV 0,52 – 0,77, $p < 0,0001$). $\geq 50\%$ ravivastusega patsientide määr oli klobasaami saavate patsientide alarühmas 2,78 (95% UV 1,62 – 4,77, $p < 0,0001$);
- kõige sagedasemad kõrvaltoimed oli unisus, vähene isu, diarröa, püreeksia, väsimus ja oksendamise. Peamine ravi lõpetama sundinud kõrvaltoime oli maksaensüümide tõus.

Uuringutele järgnes kuni 3-aastane avatud sildiga jätkufaas, kus eelkõige jälgiti patsientide ohutust, aga kirjeldati ka efektiivsust. Kannabidioolist saadav kasu jätkufaasis püsis.

Tuberoosse skleroosi kompleksiga (TSC) patsientidel efektiivsuse ja ohutuse tõendamiseks viidi läbi 3. faasi, topeltpime, randomiseeritud uuring võrdluses platseeboga. Kaasati patsiente vanuses 1 – 65, kellel oli kinnitatud kliiniline TSC diagnoos ning vähemalt 8 TSC-ga seotud hoogu 4-nädalase baasperiodi jooksul. Patsiendid pidid kasutama juba vähemalt ühte antiepileptilist ravimit.

Esmane tulemusnäitaja oli TSC-ga seotud hoogude määra muutus võrreldes algtaasemega 16-nädalase raviperiodi jooksul. Teisene tulemusnäitaja oli 50%-line vähenemine TSC-ga seotud hoogudes. Patsiendid randomiseeriti kolme rühma: kannabidiool 25 mg/kg/päevas (CBD25), kannabidiool 50 mg/kg/päevas (CBD50) ja platseebo.

Tulemused:

- CBD25 rühmas vähenes peamiste hoogude hulk 48,6%, CBD50 rühmas 47,5% ning platseebo rühmas vähenes peamiste hoogude hulk 26,5%, protsentuaalne erinevus platseebost seega 30,1% (95% UV 13,9% – 43,3%, $p < 0,001$), CBD25 rühmas ning 28,5% (95% UV 11,9% – 42,0%, $p = 0,002$) CBD50 rühmas;
- vähemalt 50% vähenes hoogude hulk 36% CBD25 rühma patsientidel, 40% CBD50 rühma patsientidel ning 22% platseebo rühma patsientidel;
- kannabidiooli rühmades olid kõige sagedasemad kõrvaltoimed diarröa, unisus, vähenenud isu ja maksaensüümide tõus. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 21% CBD25 rühmas, 14% CBD50 rühmas ning 3% platseebo rühmas. Kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli maksaensüümide tõus. Raviannust vähendati vastavalt 12%, 29% ning 5% patsientidest.

Uuringule järgnes avatud jätkufaas, kus leiti, et kannabidioolist saadav kasu püsis vähemalt 72 nädalat ehk ca 2 aastat.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

DS ja LGS kulutõhususe analüüs

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, kus kannabidioli ja tavakäsitluse (erinevad epilepsiaravimid, sh klobasaam) kombinatsiooni võrreldakse ainult haiguste tavakäsitlusega.

Kannabidioli kasutati annuses 10 mg/kg/päevas ning kuna kannabidioli manustamine on kehakaalupõhine, kasutati arvutamiseks mediaan kehakaalu. Analüüs esitati Šotimaa riikliku tervishoiuteenistuse (NHS) ja isiklike sotsiaalteenuste (PSS) kuluperspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeriti 3,5% määraga aastas. Ajahorisondiks valiti eluaeg ehk 90 aastat ning ühe tsükli pikkuseks mudelis oli 3 kuud.

Leiti, et kannabidioliga võidetakse DS korral 1,09 QALY ja ICER QALY on ...£ ehk ...€ ning LGS korral võidetakse 1,97 QALY ja ICER QALY on ...£ ehk ...€.

Tervisekassa tähelepanekud:

1. Mudelis kasutati diskonteerimismäärana 3,5%, kuid vastavalt Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks diskonteeritakse kulusid ja tulusid 5% määraga aastas.
2. Mudelis oli ravimi Epidyolex hinnaks märgitud ... £ ehk ... eurot**, kuid taotleja pakub Tervisekassale Epidyolexi hinnaga ... eurot ehk ... £ ** .
3. Mudelis oli klonasepaami 1 mg hinnaks märgitud 587,44 £ ehk 684,02 eurot**, kuid Eestis on see oluliselt soodsam – 0,0387 eurot ehk 0,0332 £ ** .
4. Mudelis kasutati kannabidioli säilitusannust 10 mg/kg/päevas, kuid kannabidioli maksimaalne lubatud päevane doos on 20 mg/kg/päevas. Tõenäoliselt siiski kõik patsiendid kannabidioli maksimaalses annuses ei vaja ja ei talu, kuid annus 10 mg/kg/päevas võib kannabidioli ravikulusid alahinnata. Inglismaa, Šotimaa ja Austraalia eksperdid jõudsid kokkuleppeni, et mudelis oleks kohane kasutada kannabidioli annuses 12 mg/kg/päevas.
5. Mudelis kasutati eluaegset ajahorisonti ehk 90 aastat, samas on kannabidioli efektiivsusandmed DS ja LGS korral teada vaid kuni kolme aasta kohta. Pikemad jälgimisaja andmed puuduvad ehk pole tegelikult teada, kas ja kui kaua kannabidioli raviga saadud kasu püsib. Seega mida kaugemale tulemusi ekstrapoleerida, seda ebakindlamaks muutub kannabidioli kulutõhusus. Lisaks eeldati mudelis, et kõik patsiendid, kes saavutasid 27 kuuks ehk 9 tsükliks ravivastuse, elasid selle sama kasuga elu lõpuni. Tervisekassa hinnangul lisab see lähenemine kulutõhususe andmete palju ebakindlust ning see võib näidata kannabidioli kulutõhusamana kui see tegelikult on. Kasu kahanemise efekti polnud aga võimalik mudelis hinnata. Seetõttu oleks mudelis mõistlik võtta konservatiivsem lähenemine ning hinnata lühemate ajahorisontide mõju kannabidioli kulutõhususele. Austraaliale esitati majandusanalüüs näiteks 30-aastase ajahorisondiga, hinnati ka 5-aastase ajahorisondi mõju, mida kasutati stiripentooli hinnangus.
6. Mudelis eeldati, et kannabidioli jaoks kehtestatakse nn ravi peatamise reeglid (stopping rule). Kuiigi kannabidioli ravimi omaduste kokkuvõtte ei kohusta kannabidioli efekti suurust hindama, siis mudel võttis arvesse Inglismaa NHS-i reeglit, et ravi kannabidioliga tuleks peatada, kui võrreldes baastasemega ei ole kannabidioliga saavutatud minimaalset 30% hoogude vähenemist. Hindamine peaks toimuma esialgu 6 kuud pärast ravi alustamist, seejärel aasta peale ravi alustamist ning viimasena kaks aastat peale ravi alustamist. Kuna kannabidioli ravimi omaduste kokkuvõtte ei kohusta ravi lõpetama, kui kannabidioli raviga saavutatakse <30% hoogude vähenemine, oleks õigem ravi peatamise reeglit mudelis mitte kasutada.
7. Mudel arvestas kannabidioli kulutõhususe hindamisel, et kannabidioli raviga võidavad nii patsiendid kui ka kaks tema hooldajat. Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks toob välja, et ravimite majandusanalüüs tuleks läbi viia peaaesjalikult tervishoiu perspektiivist lähtuvalt (hõlmates vaid otseseid tervishoiualaseid kulusi ning selles valdkonnas saadavat kasu). Ka Austraalia ja Iirimaa tõid välja, et selline lähenemine pole

korrektnete, kuna kulutõhususe hindamine peaks toimuma tervishoiu perspektiivist lähtuvalt mitte ühiskonna perspektiivist lähtuvalt. Samuti täheldas seda Šotimaa. Seega esitame tulemused nii patsiendi vaatest kui ka patsiendi ja hooldajate vaatest.

Kordusanalüüsil ületatakse kõikide stsenaariumite korral Tervisekassa poolt aktsepteeritavat kulutõhususe määra (tabel 1). Punktides 1-4 ja 6 toodud tähelepanekud tõstsid kannabidioli kulutõhususe määra DS korral üle kolme korra ja LGS korral ca kaks korda. Ajahorisondi valik mõjutas kannabidioli kulutõhusust pigem mõõdukalt. Et pidada kannabidioli kasutamist DS ja LGS korral kulutõhusaks, peaks ravimi hind langema vastavalt vähemalt ...% (...€ -> 20 000€) ja ...% (...€ -> 20 000€).

Tabel 1. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused DS ja LGS korral

Dravet sündroom					
Stsenaariumid	Ajahorisont	ICER QALY patsiendi vaade	**	ICER QALY patsiendi ja hooldaja vaade	**
baasstsenaarium		£			€
1,2,3,4,6	90	£			€
1,2,3,4,6	30	£			€
1,2,3,4,6	20	£			€
1,2,3,4,6	10	£			€
1,2,3,4,6	5	£			€

Lennox-Gaustaut sündroom					
Stsenaariumid	Ajahorisont	ICER QALY patsiendi vaade	**	ICER QALY patsiendi ja hooldaja vaade	**
baasstsenaarium		£			€
1,2,3,4,6	90	£			€
1,2,3,4,6	30	£			€
1,2,3,4,6	20	£			€
1,2,3,4,6	10	£			€
1,2,3,4,6	5	£			€

TSC kulutõhususe analüüs

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, kus kannabidioli ja tavakäsitluse kombinatsiooni võrreldakse ainult TSC tavakäsitlusega. Kannabidioli kasutati annuses 12 mg/kg/päevas ning kuna kannabidioli manustamine on kehakaalupõhine, kasutati arvutamiseks patsientide keskmist kehakaalu. Analüüs esitati Inglismaa riikliku tervishoiuteenistuse (NHS) ja isiklike sotsiaalteenuste (PSS) kuluperspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeriti 3,5% määraga aastas. Ajahorisondiks valiti eluaeg ehk 100 aastat ning ühe tsükli pikkuseks mudelis oli üks nädal. Leiti, et kannabidioliga võidetakse 1,1 QALY ning ICER/QALY saadi ...£ ehk ...€.

Tervisekassa tähelepanekud:

- Mudelis kasutati diskonteerimismäära 3,5%, kuid vastavalt Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks diskonteeritakse kulusid ja tulusid 5% määraga aastas;
- kaasajastati mudelis ravimite hinnad;
- mudelis kasutati kannabidioli säilitusannust 10 mg/kg/päevas, kuid kannabidioli maksimaalne lubatud päevane doos on TSC korral 25 mg/kg/päevas. Tõenäoliselt siiski kõik

patsiendid kannabidioli maksimaalses annuses ei vaja ning ei talu, kuid annus 10 mg/kg/päevas võib kannabidioli ravikulusid alahinnata. Inglismaa eksperdid leidsid, et mudelis oleks kohane kasutada kannabidioli annuses 15 mg/kg/päevas. Ka Šotimaa eksperdid kasutasid kordusanalüüsil kannabidioli annuses 15 mg/kg/päevas;

- mudelis kasutati eluaegset ajahorizonti ehk 100 aastat, samas on kannabidioli efektiivsusandmed TSC korral teada vaid kahe aasta kohta. Pikemad jälgimisaja andmed puuduvad ehk pole tegelikult teada, kas ja kui kaua kannabidioli raviga saadud kasu püsib. Seega mida kaugemale tulemusi ekstrapoleerida, seda ebakindlamaks muutub kannabidioli kulutõhusus. Lisaks eeldati, et kannabidioli kasutamisega saadud raviefekt püsib samasugusena elulõpuni ning ei vähene. Tervisekassa hinnangul lisab see lähenemine kannabidioli kulutõhususse palju ebakindlust ning võib näidata kannabidioli kulutõhusamana kui see tegelikult on. Kasu kahanemise efekti polnud aga võimalik mudelis hinnata. Seetõttu oleks mudelis mõistlik võtta konservatiivsem lähenemine ning hinnata lühemate ajahorizontide mõju kannabidioli kulutõhususele;
- mudelis arvestati everoliimuse ravikuludega, kuid Tervisekassa seda TSC korral ei rahasta. Seetõttu oleks õigem everoliimuse ravikulud mudelis välistada;
- Inglismaa eksperdid leidsid, et mudelis on tervishoiu ressursside kasutamine ülehinnatud, mistõttu tuleks haiglaravi määra vähendada 50%-ni;
- mudelis eeldati, et kannabidioli jaoks kehtestatakse nn ravi peatamise reeglid (*stopping rule*). Kuigi kannabidioli ravimi omaduste kokkuvõtte ei kohusta kannabidioli efekti suurust hindama, siis mudel võttis arvesse Inglismaa NHS-i reeglit, et ravi kannabidioliga tuleks peatada, kui võrreldes baastasemega ei ole kannabidioliga saavutatud minimaalset 30% hoogude vähenemist. Hindamine peaks toimuma iga 6 kuu tagant kuni kaks aastat. Kuna kannabidioli ravimi omaduste kokkuvõtte ei kohusta ravi lõpetama, kui kannabidioli raviga saavutatakse <30% hoogude vähenemine, et oleks õigem ravi peatamise reeglit mudelis mitte kasutada;
- mudel arvestas kannabidioli kulutõhususe hindamisel, et kannabidioli raviga võivad nii patsiendid kui ka tema 1,8 (lapsed) või 1,5 (täiskasvanud) hooldajat. Balti riikide juhis ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks toob välja, et ravimite majandusanalüüs tuleks läbi viia peaaesjalikult tervishoiu perspektiivist lähtuvalt (hõlmates vaid otseseid tervishoiualaseid kulutusi ning selles valdkonnas saadavat kasu). Ka Šotimaa eelistab pigem lähtuda tervishoiu perspektiivist mitte ühiskonna perspektiivist. Seega esitame tulemused nii patsiendi vaatest kui ka patsiendi ja hooldajate vaatest.

Kordusanalüüsil ületatakse kõikide stsenaariumite korral Tervisekassa poolt aktsepteeritavat kulutõhususe määra (tabel 2). Et pidada kannabidioli kasutamist TSC korral kulutõhusaks, peaks ravimi hind langema vähemalt ...% (...€ -> 20 000€).

Tabel 2. Tervisekassa kordusanalüüsi tulemus TSC korral

Tuberoosse skleroosi kompleks					
Stsenaariumid	Ajahorisont	ICER QALY patsiendi vaade	□	ICER QALY patsiendi ja hooldaja vaade	□
<u>baasstenaarium</u>		£			€
1,2,3,5,6,7	100	£			€
1,2,3,5,6,7	30	£			€
1,2,3,5,6,7	20	£			€
1,2,3,5,6,7	10	£			€
1,2,3,5,6,7	5	£			€

** Eesti Panga valuutakurss 18.09.2023

Seega, et pidada kannabidioli kasutamist kulutõhusaks kõigi kolme näidustuse osas, peaks ravimi Epidyolex hind langema ca ...%, mis teeks ravimi hinnaks ca ...€.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja esitas ravimi jaemüügimahu prognoosi kolme aasta kohta. Taotleja prognoosib kõigi kolme sündroomi peale kokku esimesel kolmel aastal vastavalt 7, 19 ja 29 patsienti. Kuna ravimi manustamine on kehakaalupõhine ja sellest tulenevalt ka vanusepõhine, jagati patsiendid nelja vanuserühma: 2-6 aastased, 7-11 aastased, 12-17 aastased ja 18-65 aastased. Vastavalt GWPCARE uuringutele määrati erinevate näidustuse puhul vanuseline jaotus, samuti kehakaalud. Kuna DS, LGS ja TSC levimus ja esinemissagedus on geograafiliselt varieeruv ning täpsed andmed Eesti kohta puuduvad, võeti analüüsil arvesse Poola andmed. Eeldati, et kolmandaks aastaks kasutab Epidyolexi 32,8% patsientidest ning ca 14,2% patsientidest katkestab oma ravi. LGS ja DS korral oli eelduseks, et kannabidioli kasutatakse annuses 10 mg/kg/päevas ning TSC korral 12 mg/kg/päevas. Analüüsi tulemusel leiti, et kolmandaks aastaks võiks Eestis Epidyolexi ravi vajada 89 patsienti, kellest 29 oleksid kannabidioli ravil.

Tervisekassa hinnangul on eelarvemõju analüüsis teatavaid ebakindlusi. Esiteks pole teada, millised on haiguste täpsed levimused Eestis ning kuidas need suhestuvad Poola näitajatega. Samuti on keeruline hinnata, kui palju patsiente realselt kolmandaks aastaks kannabidioli ravile jõuab. Analüüsi järgi võiks kannabidioli ravi vajada kolmandal aastal kokku 89 patsienti, kuid on eeldatud, et ravi alustab nendest kolmandik. Seega võib kannabidioli kasutajate arv olla tegelikkuses suurem.

Kui eelarveanalüüsis kasutada samu annuseid nagu Tervisekassa kasutas kannabidioli majandusanalüüsides (DS ja LGS 12 mg/kg/päevas ja TSC 15 mg/kg/päevas), oleks ravimi Epidyolex kolme aasta jaemüügimaht vastavalt ...€, ...€ ja ...€.

Müügiloahoidja tagasiside:

- Analüüsides püüti kaasata kliinilist praktikat kajastavat annustamist, tuginedes viimastele avaldatud reaalelu uuringute andmetele (Saksamaa 2023)

– LGS-iga (kokku 175 patsienti) täiskasvanutel 8,6 mg/kg/päevas ja lastel 12 mg/kg/päevas

– DS-ga (kokku 116 patsienti) täiskasvanutel 9,9 mg/kg/päevas ja lastel 11 mg/kg/päevas

– TSC-ga (kokku 85 patsienti) täiskasvanutel 8,4 mg/kg/päevas ja lastel 12,7mg/kg/päevas.

s.o kannabidioli kaalutud keskmine annus LGS-iga patsientidel 10,2 mg/kg/päevas, DSC-ga patsientidel 10,5 mg/kg/päevas ja TSC-ga patsientidel 11,72 mg/kg/päevas.

- Nagu kõigi krambivastaste ravimite puhul, tohib Epidyolexi kasutada ainult kasu saavatel patsientidel. Kui krambivastane toime pole märkimisväärne, on soovitatav ravi muuta. Seetõttu eeldati, et sarnaselt teiste Euroopa riikidega (Austria, Soome, Holland, Norra, Poola ja Ühendkuningriik) võiks ka Eestis kehtestada efektiivsuse puudumisega seotud peatamisreeglit: krambihoogude sageduse vähenemine $\geq 30\%$ võrreldes lähteväärtustega ja 6-kuuline hindamisperiood;
- Epidyolexi kulutõhusust (“*Orphan designation*” kõigil kolmel hinnataval näidustusel) ei tohiks hinnata Eestis kasutatavate tavapäraste ICERi mõõdikute järgi, kuna see ei võta arvesse ravitavate haiguste haruldust ja tõsidust ning olulisi sotsiaalmajanduslikke mõjusid;
- Epidyolex toob kasu nii ühiskondlikul kui ka individuaalsel tasandil: vähendab majanduslikku koormust patsiendi perekonnale; lühendab haiguslehel viibimise ning hooldamisele kuluvat aega; vähendab koormust ühiskonnale seoses vähenenud tööpanusega. Kuna esitatud kulutõhususe analüüsis võeti arvesse vaid üks väike osa sellest suurest haiguskoormusest (ainult mõju hooldajate elukvaliteedile), siis see ei kajasta Epidyolexi kogu potentsiaalset kasu;
- harvaesinevate haiguste puhul on tavaline, et puuduvad kohalikud epidemioloogilised andmed, võimalikult usaldusväärsete ja ajakohaste prognooside tegemiseks kasutati epidemioloogilisi andmeid hiljuti Poolas esitatud taotlusest.

Kõike eeltoodut arvesse võttes leiab müügiloahoidja, et üldiste kulutasuvuse mõõdikute asemel peaks hüvitamisotsus põhinema patsiendi ravikuludel. Epidyolexi keskmine kulu patsiendi kohta aastas on prognooside kohaselt ...€.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et olemasolevad epileptiliste krampide ravivõimalused on laialdased, ent vaid vähesed patsiendid saavad täieliku ravivastuse ning tavapärase praktika on ravi optimeerimine sh ravimikombinatsioonide vahetamine. Komisjoni hinnangul on tervitav täiendavate ravivõimaluste lisandumine, kui eelnevalt proovitud ravimid ei ole osutunud piisavalt efektiivseteks. Uuringutes näitas kannabidiool koos klobasaamiga efektiivsust platseebo ees hoogude vähendamisel. Komisjon nendib, et uuringutest ei tule välja kannabidiooli mõju väikelapse kognitiivsetele võimetele. Tõdeti, et uuringud on kestnud 3 aastat ning pikemaajalisi järelusi, eriti laste puhul, on keeruline teha.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa kordusanalüüsis leiti kulutõhususe tulemused nii patsiendi kui ka patsiendi ja hooldaja vaatest. Diskuteeriti hooldaja mõju arvestamise üle mudelis. Tõdeti, et haigusega seotud krambihood on sagedased, ettearvamatud ja patsientidel on risk saada vigastusi, mistõttu nad vajavad sageli elukestvat hooldust ning hooldaja perspektiivi arvestamine on komisjoni hinnangul põhjendatud. Müügiloahoidja on selgitanud, et ravimil on kõigi kolme näidustuse korral orbravimi staatus ning Epidyolexi ei tohiks hinnata Eestis kasutatavate tavapäraste ICERi mõõdikute järgi, kuna see ei võta arvesse ravitavate haiguste haruldust. Komisjon ei vaidle vastu kehtestatud harvikaiguste definitsioonile Euroopa Liidus, aga Eesti tingimustes ei saa me käsitleda kõiki selliseid haiguseid, kus ravi vajab mitukümmend patsienti, eristaatuses. Samuti on müügiloahoidja tagasisides täpsustanud, et analüüsis kasutati kannabidiooli annuseid tuginedes viimastele reaalelu uuringute andmetele ning komisjoni hinnangul võib seda aktsepteerida. Samas tuleb nii patsientide prognoosi kui kasutatava annuse ebakindlusest lähtuvalt jagada riski eelarvemõjule, st sätestades hinnakokkuleppes eelarvele mahulae, mille ületamisel maksab ravimi müügiloahoidja teatud % ravi maksumusest tagasi. Komisjoni hinnangul tuleb arvesse võtta ka ravi lõpetamise kriteerium ning ravimi hüvitamisel rakendada väljakirjutamise tingimus, mil raviefekti hinnatakse iga 6 kuu järel. Juhul kui ravieelse perioodiga võrreldes ei ole epilepsiahood vähenenud vähemalt 30%, ravi lõpetatakse.

Kokkuvõttes on vajadus ravimi järele olemas ning kannabidiooli kasutatakse viimase ravivalikuna kui teised kättesaadavad alternatiivid on osutunud ebaefektiivseteks. Peab arvestama teatavat väär- ja liigkasutamise riski, mistõttu on vaja kooskõlastada ravimi väljakirjutamise tingimused erialaekspertidega. Võttes arvesse kõike eelmainitud, ei tohi ravimi kulutõhususe määr üle kolme näidustuse ületada 20 000 eur/QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse kannabidiooli hüvitamiseks koos klobasaamiga Lennox-Gastaut' sündroomi (LGS) või Dravet' sündroomiga (DS) seotud krampihoogude ning tuberoosse skleroosi kompleksiga (TSC) seotud epileptiliste hoogude lisaraviks 2-aastastel ja vanematel patsientidel rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhusus ei ületa 20 000€/QALY kohta.

2. TERIPARATIID

Taotlus: 75%, postmenopausis naiste ning suurenenud luumurru esinemissageduse ohuga meeste osteoporoosi raviks, eesmärgiga ennetada sekundaarseid luumurde haigetel, kes ei ole saanud ravivastust alendronaadi või risedronaadiga ja

1) kes on 65-aastased või vanemad

- kelle T-skoor on $-4,0$ SD või alla selle või
- T-skoor $-3,5$ SD või alla ja kellel on rohkem kui kaks luumurdu

2) kes on vanuses 55–64 aastat

- T-skoor on -4 SD või alla selle ja kellel on rohkem kui kaks luumurdu

3) või haigetele, kellel on alendronaadi ja risedronaadi kasutamine vastunäidustatud või esineb ravitalumatus

Varasemalt on teriparatiidi osteoporoosi raviks arutatud komisjonis 2007. ja 2013. aastal. Tervisekassa on hinnanud 2007.a teriparatiidi osteoporoosist tingitud luumurdude sekundaarseks profülaktikaks postmenopausaalses eas naistel, kellel bisfosfonaadid on vastunäidustatud või ebaefektiivsed. Ravimikomisjon leidis, et teriparatiidi koht osteoporoosi ravis ei ole selge. Võttes arvesse kättesaadavaid alternatiivseid ravimeid, ei olnud teriparatiidi efektiivsus ja kuluefektiivsus teada, seega ei olnud ravimi soodustamisest tulenev lisakulu Tervisekassa ravimihüvitiste eelarvele põhjendatud. Lisaks on Tervisekassa hinnanud teriparatiidi 2013.a, jäädes samale seisukohale nagu varasemalt - puudusid uuringud, mis lubaks väita, et ravim on taotletaval näidustusel olemasolevatest alternatiividest kasulikum. Lisaks ei olnud taotleja võimeline ravimi hinda põhjendama ning suure tõenäosusega ei olnud ravim kulutõhus.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Osteoporoos on progresseeruv metaboolne luuhaigus, mille puhul väheneb luu mineraalne tihedus, millega kaasneb luude struktuuri halvenemine. Skeleti nõrkus viib luumurdude tekkimiseni väikeste või ilmsete traumade korral, eriti rinna- ja nimmelülides, randmes ja puusas (nn hapruse luumurrud).

Osteoporoosi kõige tõsisem tüsistus on puusaliigese murd ning sarnaselt teiste osteoporootiliste murdudega on see seotud suurenenud suremusriski ja halvenenud elukvaliteediga.

Maailma Terviseorganisatsioon (WHO) defineerib osteoporoosi BMD (luu mineraalne tihedus) mõõdetud T-skoori alusel:

- osteopeenia (osteoporoosile eelnev seisund) T-skoor alla -1 ja üle -2,5;
- osteoporoos T-skoor on võrdne või väiksem -2,5;
- raske osteoporoos T-skoor on võrdne või väiksem kui -2,5 ning anamneesis on luumurd.

2019. aastal hinnati osteoporoosi levimuseks kogu Eesti populatsioonis 5,8% (82 000 juhtu, millest 82% moodustasid naised). Samal aastal esines hinnanguliselt Eestis 7900 uut haprusmurdu. Hinnanguliselt esines 100 000 üle 50-aastase elanikkonna kohta 121 luumurruga seostatud surma aastas.

Alternatiivne ravi:

Osteoporoosi alternatiivsed ravimid on suunatud luude lagunemisprotsessi pärssimisele (nn. antiresorptiivsed ained). Nende abil saab vähendada edasist luuhõrenemist, kuid juba tekkinud kahjustust ei ole võimalik parandada.

Tervisekassa ravimite loetelus on alendroonhape, alendroonhape + kolekaltsiferool, ibandroonhape ja risedroonhape soodustusega 75% patsientidele, kelle lülisamba või reieluukaela mineraalne tihedus on -2,5 SD või vähem DEXA meetodil määratuna. Denosumab on soodustusega 75% patsientidele, kelle lülisamba või reieluukaela mineraalne tihedus on -2,5 SD või vähem DEXA meetodil määratuna ja kellel esineb kaasvalt raske neerupuudulikkus või söögitoru akalaasia, striktuur, düskineesia või põletik.

2022. a jooksul hüvitas TK luu mineralisatsiooni mõjutavaid ravimeid diagnoosiga M80 50% soodustusega 463 patsiendile 23 375 euro eest ja 75/90% korral 6051 patsiendile ca 718 527 euro eest.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Teriparatiidi efektiivsust ja ohutust on uuritud nii platseebokontrolliga kui ka võrdlusrühmaga uuringutes:

1. Randomiseeritud platseebo-kontrolliga uuringusse kaasati 1637 postmenopausaalset naist, kellel oli eelnevalt esinenud ≥ 1 lülisambamurdu. Võrreldes platseeboga vähendas teriparatiid annuses 20 μg luumurru riski 65% ja annuses 40 μg võrra, suurendas luu mineraalset tihedust lülisamba nimmepiirkonnas vastavalt 9% (20 μg) ja 13% (40 μg) ning reieluukaelas vastavalt 3% (20 μg) ja 6% (40 μg). Teriparatiidi annustel 20 ja 40 μg oli sarnane efekt luumurru riskile, kuid annusel 40 μg esines sagedamini kõrvaltoimeid - iiveldust, peavalu, pearinglust, lihaskrampe, kergelt hüperkaltseemiat.
2. Meta-analüüsis, kuhu kaasati 14 randomiseeritud kontrollitud uuringut, võrreldi teriparatiidi bisfosfonaatidega (risedronaat, alendronaat ja zoledroonhape) postmenopausaalsetel osteoporoosiga patsientidel. Uuringute jälgimise kestus oli 12-36 kuud. Teriparatiid vähendas lülisambamurdude esinemist 5,8% ja mitte-lülisambamurdude esinemist 4,2%. Teriparatiidi puhul paranes luu mineraalne tihedus lülisamba nimmepiirkonnas (keskmine erinevus 1,03; 95% UV 0,65-1,40; $p < 0,001$) ja reieluukaelas (keskmine erinevus 0,85; 95% UV 0,65-1,06; $p < 0,001$) rohkem kui bisfosfonaadi puhul. Olulist erinevust tüsistuste osas kahe grupi vahel ei esinenud (RR 1,05; 95% UV 0,90-1,22; $p = 0,516$).
3. Teriparatiidi on võrreldud risedroonhappega, topeltpime uuring, kuhu kaasati postmenopausaalsed naised, kellel oli vähemalt kaks mõõdukat või üks raske lülisambamurd ja T-skoor $\leq -1,50$. Uuritavad randomiseeriti 1:1 saama 24 kuu jooksul üks kord päevas teriparatiidi ja kord nädalas suukaudset platseebot (N=680) või kord nädalas risedroonhapet ja

kord päevas platseebo süste (N=680). Teriparatiidi rühmas esines 24 kuu jooksul 5,4% haigetel uus lülisambamurd, risederoonhappe rühmas 12,0% haigetest (RR (riskisuhe) 0,44; 95% UV (usaldusvahemik) 0,29–0,68; p<0001). Mitte-lülisambamurrud esinesid vastavalt 4,0% ja 6,1% (RR 0,66; 95% UV 0,39–1,10; p=0,10). Jäsemevalu (5,4% vs 2,6%), pearinglust (4,4% vs 1,8%) ja hüperkaltsseemiat (2,2% vs 0,1%) esines teriparatiidi rühmas sagedamini kui risederoonhappe omas.

- Ameerika Arstide Kolledži poolt 2023.a publitseeritud metaanalüüs sisaldas 34 randomiseeritud kontrolliga uuringut ja 32 vaatlusuuringut. Bisfosfonaadid ja denosumab vähendasid reieluu-, lülisamba- ja muude luumurdude teket postmenopausaalses eas osteoporoosiga naistel (kuni kõrge tõendusega). Abaloparatiid ja teriparatiid vähendasid lülisambamurdude esinemist, kuid suurendasid kõrvaltoimete tõttu riski ravi katkestamisele (kuni kõrge tõendusega). Abaloparatiid, teriparatiid ja romosozumab, millele järgnes ravi alendronaadiga, olid tõhusamad postmenopausis naiste puhul kliiniliste luumurdude vähendamisel (17 kuni 24 kuu jooksul) kui bisfosfonaadid (kuni mõõduka tõendusega).

Eesti Reumatoloogia Selts:

UK tervishoiutehnoloogiate hindamise grupp on leidnud, et teriparatiid on käesolevalt kõige tugevama toimega ravim lülisambamurru riski vähendamiseks (HR 0,23 95% UV 0,16-0,32). Enamikus rahvusvahelistes ravijuhistes on teatud tingimustel teriparatiidi kasutamist väga kõrge riskiga patsientidel soovitatud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja ei esitanud Tervisekassale ravimi kulutõhususe hindamiseks majandusmudelit, vaid esitas teriparatiidi sisaldava originaalravimiga (Forsteo) Ühendkuningriigis läbiviidud kulu-efektiivsusanalüüsi hinnangu. Sihtgrupis oli sarnaselt Eestis taotletavale postmenopausaalses eas naisterahvad, kellel esines osteoporoos koos kliiniliselt tõendatud osteoporootilise luumurruga, võrdluses platseeboga.

Tabel 1. Tootja poolt esitatud analüüsi tulemused

Võrdlusravi	Sihtgrupp	ICER / QALY
Baasstenaarium		
	luumurd enam kui 6 kuud tagasi	£35,400
	luumurd vähem kui 6 kuud tagasi	£28,863
Muudetud eeldus: püsiv efektiivsus mitte-veretbraalmurdude korral		
	Naised vanuses üle 69 aasta, luumurd enam kui 6 kuud tagasi	£18,845
	luumurd vähem kui 6 kuud tagasi	£12,106

NICE viis läbi omapoolse analüüsi. Tootja mudel ja hindamisrühma mudel erinesid mitmete eelduste poolest. Tootja mudelit ei kohandatud eelnenud luumurdude esinemissageduse järgi ja kasutati erinevaid kasutasemeid (*utility*). Hindamisrühma mudel eeldas oluliselt soodsamat, ravi lõppemise järgset efektiivsuse püsimist.

Esimese rea ravi tulemus: risedronaadi, raloksifeeni, strontsiumranelaadi ja teriparatiidi puhul viidi läbi täiendavad analüüsid, et hinnata sekkumiste kulutõhusust võrreldes sekkumiseta. Kõik tulemused näitasid vähem soodsat kulutõhusust võrreldes alendronaadiga.

Teise rea ravi tulemus: ravi teriparatiidiga naistel, kellel on taotletud tingimustel T-skoor, vanus ja luumurdude erinevate riskitegurite kombinatsioon, andis ICER-i väärtuse alla 30 000€ lisanduva QALY kohta.

Komitee märkis, et teriparatiid oli platseeboga võrreldes efektiivne lülisambamurdude ja mittelülisambamurdude ennetamisel osteoporoosi põdevatel naistel, kellel on varem esinenud luumurd. Komitee võttis arvesse ka teriparatiidi positiivseid tulemusi teriparatiidi ja alendronaadi kliinilisest uuringust, kus tõendati, et teriparatiid andis suhteliselt soodsa seljavalu leevenduse.

Tervisekassa hinnangul on uuringutesse kaasatud patsiendid olnud erineva osteoporoosi raskusastmega, st et ravimi efektiivsust patsientide grupil, kellel antud taotlusega ravimit soodustada soovitakse (T-skoor -3,5 või väiksem), on raske hinnata.

Tabel 2. Taotletava ravimi hinna võrdlus Eestis soodustingimustel kättesaadavate enim kasutatavate alternatiivsete preparaasidega 2023.a III kvartali hindade alusel

Toimeaine	Preparaat	Ühe pakendi maksumus TK-le (€)	Ravimi annustamine	1 ravikuu maksumus TK-le (€)	Kahe raviaasta maksumus TK-le (€)
alendroonhape	Sedron 70 mg N4	6,56	1 tbl 1x nädalas	6,56	157,44
ibandroonhape	Ibandronic Acid Teva tbl 150 mg N3	7,9	1tbl 1x kuus	2,63	63,20
risedroonhape	Risedronate Sodium Accord tbl 35 mg N12	27,35	1 tbl 1x nädalas	9,12	218,80
alendroonhape + kolekaltsiferool	Fosavance tbl 70 mg +5600 RÜ N4	4,78	1 tbl 1 x nädalas	4,78	114,72
denosumab	Prolia inj lah süstlis 60 mg/ml 1 ml N1	205,56	60 mg nahaaluse süstena iga poole aasta järel	34,26	822,24
teriparatiid	Sondelbay 20 mcg N1 (28 doosi)	151,76	20 µg nahaaluse süstena 1x ööpäevas		

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud jaemüügi mahu prognoosi 3 aasta kohta ning prognoos tugineb Tervisekassa poolt kompenseeritud ravimipakendite statistikale aastal 2022, millele rakendub 75% soodustus radioloogiliselt verifitseeritud murruga osteoporoosi näidustusel. Väga kõrge riskiga patsientide osakaaluks hinnatakse keskmiselt 16%. Rakendades täiendavalt NICE kriteeriume võib eeldada, et patsientide arv on veelgi enam piiratud.

Tabel 3. Taotleja jaemüügi mahu prognoos

	I aasta	II aasta	III aasta
OP ravi saavate patsientide arv aastas	6209	6209	6209
Väga kõrge luumurru riskiga patsientide osakaal	16%	16%	16%
Väga kõrge luumurru riskiga patsientide arv	993	993	993
Teriparatiid ravi osakaal			
Teriparatiid ravi patsientide arv			
Teriparatiidi pakendite arv aastas			
Teriparatiidi jaemüük			

Arvestades taotleja poolt prognoositavaid järgneva kolme aasta müügimahte, oleks ühe patsiendi aasta ravi maksumus ca ...-...€, kahe aasta korral ca ...-...€ (arvestades keskmiselt 13 pakki patsiendi kohta) aastas. Kuna teriparatiidi hakatakse kasutama olemasolevatele ravimitele lisaks ja lähtudes taotleja patsientide arvu prognoosist ning võttes aluseks patsientide varasema jaotuse soodustuse saamisel, oleks lisakulu esimesel aastal ca ...€, teisel aastal ca ...€ ning kolmandal aastal ca ...€.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Osteoporoos on sagedasti esinev ja elukvaliteeti mõjutav haigus, mille korral on Eestis ravivalikud üsna laialdased, ent esineb vajadus efektiivsete ravivõimaluste järele, millega hoida ära lülisambamurde. Teriparatiidi taotletakse patsientidele, kes ravist bisfosfonaatidega ei ole saanud piisavat raviefekti. Tõdeti, et luumurrud (eriti reieluukaelamurd) on osteoporoosi puhul kõige olulisemad ära hoida, kuna need võivad olla invaliidistavad ja püsivalt elukvaliteeti langetavad. Ometi ei tule uuringutest välja teriparatiidi otsesest mõju lülisamba- ja reieluukaela murdudele ning ei ole võimalik teha järeldusi, kui palju neid taotletava raviga ära hoitakse, sest uuritud on ravimit varasemas ravireas võrdluses bisfosfonaadiga (risendroonhape), aga mitte peale bisfosfonaate. Komisjoni hinnangul oleks täiendav vajadus uuringu järele, milles hinnatakse teriparatiidi efektiivsust patsientidel, kes on saanud ravi bisfosfonaatidega paari aasta jooksul ja selle foonil on tekkinud haprusmurd. Paraku sellise ülesehitusega uuringut komisjonile teadaolevalt läbiviidud ei ole. Käesolevad uuringud on lühiajalised ning uuritud on patsiente, kelle t-skoor on alates 1,5, s.o patsiendid on kliiniliselt kergemas seisundis kui taotletaval näidustusel ravi saama hakkavad patsiendid. Arvestades, et tegemist on haigusega, mille korral ravi efektiivsust ei ole võimalik koheselt hinnata, on vajadus pikema jälgimisajaga uuringute järele.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja ei ole esitanud ravimi majanduslikuks hindamiseks vajalikku farmakoökonomilist analüüsi, mistõttu ei ole võimalik ravimi kulutõhusust Eesti tingimustes hinnata. Komisjoni hinnangul on ärahoitud luumurrud osteoporoosi puhul väga olulise mõjuga, kuid esitatud kliiniline tõendusmaterjal ei veena üheselt teriparatiidi efekti suuruses taotletavas segmendis. Paraku ei ole esitatud taotlusega kulutõhususe analüüsi, mistõttu ei saa komisjon ravimi kuluefektiivsuse kohta seisukohta võtta. Teriparatiid on kordades kallim juba soodustatud alternatiivsetest ravimitest ja potentsiaalne lisakulu ravikindlustuse eelarvele on suur, mida ei saa aktsepteerida teadmata, millist tervisekasu patsiendid sellest saavad.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi teriparatiidi kasutamiseks taotletud näidustustel.

3. RELUGOLIKS

Taotlus: 100%, kaugelearenenud hormoontundliku eesnäärmevähi raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eesnäärmevähk on meestel esinev pahaloomuline kasvaja, mille korral kasvaja areneb eesnäärmeekoes. Eesnäärmevähi puhul saab eristada lokaalset, regionaalset ja metastaatilist vormi sõltuvalt sellest kui kaugele kasvaja on levinud. Lokaalset ja regionaalset eesnäärmevähki jagatakse omakorda veel madala, keskmise või kõrge progressiooniriskiga vähiks sõltuvalt prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) väärtusest, Gleasoni skoorist ja kasvaja suuruselt.

Euroopa Vähiregistri andmetel on eesnäärmevähk kõige sagedasem vähkkasvaja Eesti meeste seas hõlmates 2022. aastal koguni 28,7% kõigist diagnoositud kasvajatest. Kuigi eesnäärmevähi üldine viie aasta elulemus on ligi 98%, progresseerub esmane diagnoositud metastaatiline hormoonsensitiivne eesnäärmevähk sageli agressiivseks hormoonresistentseks vähiks, mille puhul on viie aasta elulemus umbes 30%. Metastaatilise hormoonresistentse prostata vähi elulemuse mediaanaeg on ca 3 aastat.

Taotleja hinnangul esineb vajadus ravi järele, mis alandab kaugelearenenud eesnäärmevähiga meestel raviga seotud kardiovaskulaarsete sündmuste esinemise riski, reguleerib testosterooni optimaalsemalt, ning on suukaudselt manustatav. Patsientide arvu taotleja hinnangul keeruline prognoosida, see sõltub eelistustest, ent arvatakse, et 3 aastaks võib patsiente olla ca 300.

Alternatiivne ravi:

Kaugelearenenud hormoontundliku eesnäärmevähi ravis on esmavalikuks androgeenide deprivatsioonravi (ADT) abirateroonatsetaadi ja prednisolooniga, apalutamiidi, ensalutamiidi või dotsetakseeliga. ADT hõlmab endas peamiselt kirurgilist kastratsiooni ehk orhiektoomiat või medikamentooset kastratsiooni LHRH agonisti (gosereliin, triptoreliin, leuproreliin), GnRH antagonist (relugoliks, degareliks) või varasema põlvkonna antiandrogeenidega (tsüproteroon, bikalutamiid). Kui haigus progresseerub hoolimata testosterooni kastraadi tasemest, jätkatakse medikamentoosse ADT raviga, millele lisatakse juurde muid ravivõimalusi (nt abirateroon, apalutamiid, dotsetakseel, ensalutamiid).

NCCN toob välja, et relugoliksit ei ole veel uuritud kombinatsioonis androgeeni retseptori inhibiitoritega (nt abirateroon) või keemiaraviga.

Eestis on eesnäärmevähi näidustusel 100% soodusmääraga hüvitatavad luteiniseerivat hormooni vabastava hormooni agonistidest (LHRH agonistid) gosereliin ja triptoreliin. Alates 01.01.2024 on eelmainitud ravimid kättesaadavad 100% soodusmääraga ka metastaatilise haiguse korral.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Relugoliksi efektiivsust ja ohutust on hinnatud III faasi avatud sildiga randomiseeritud uuringus HERO, milles võrreldi relugoliksiti ja leuproreliini androgeen-sensitiivse kaugelearenenud eesnäärmevähiga patsientidel. 622 patsienti randomiseeriti suhtes 2:1 saama 1x päevas suukaudselt relugoliksiti või leuproreliini 1x kolme kuu järel 48 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli püsiv testosterooni langus kastraaditasemele ehk alla 50 ng/detsiliitri kohta 48 nädala jooksul. Peamine teisene tulemusnäitaja hõlmas relugoliksi paremust püsiva kastratsiooninäitaja kohta, mille marginaal oli -10 protsenti. Teised tulemusnäitajad olid kumulatiivne tõenäosus testosterooni languseks alla 50 ng/dL kohta raviperioodi 4. ja 15. päeval, prostata-spetsiifilise antigeeni (PSA) vähenemine vähemalt 50% raviperioodi 15. päeval (kinnitatud 29.päeval) ning ulatuslik testosterooni languse määr alla 20 ng/dL kohta raviperioodi 15. päeval.

Tulemused:

- Relugoliksi rühmas saavutas testosteroonitaseme alla 50 ng/dL kohta 96,7% patsientidest (95% UV: 94,9-97,9), leuproreliini rühmas oli ravivastuse määr 88,8% (95% UV: 84,6-91,8);
- kinnitus nii relugoliksi mittehulvemus kui paremus võrreldes leuproreliiniga. 4. päevaks saavutas kastratsiooni 56% relugoliksi patsientidest ning 0% leuproreliini patsientidest. 15. päevaks olid vastavad näitajad 98,7% ja 12,0%;
- pärast ravi lõpetamist taastus testosteroonitase kiiremini relugoliksi rühmas;
- 48 nädala järel oli relugoliksi rühmas esinenud olulisi kardiovaskulaarseid sündmusi 2,9% patsientidest (95% UV 1,7 – 4,5) ning 6,2% leuproreliini patsientidest (95% UV 3,8 – 9,5);

- 3. või 4. taseme tõsiseid kõrvaltoimeid esines kokku relugoliksi rühmas 9,8% ja leuproreliini rühmas 11,4%. Sagedasemad relugoliksi kõrvaltoimed olid kuumahood, väsimus, kõhulahtisus, kõhukinnisus, artralgia ja hüpertensioon.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale kuluminimeerimise analüüsi, milles on võrreldud omavahel relugoliksi ja LHRH agonistide eelarvemõju kuni 10 aastase ajahorisondi korral. Patsientide andmed pärinevad uuringust HERO, kus on võrreldud relugoliksit leuproreliiniga. Analüüsis on arvestatud lisaks ravi hinnale ka jätkuravi ja MACE kõrvaltoimete maksumusega.

Tervisekassa leidis, et tuginedes HERO uuringule, mille andmed tuginevad kuni 48 nädalasele jälgimisperioodile, ei ole tõenduslikku alust teha pikemaajalisi järeldusi eelarvemõju kohta, kuna ravimist saadav pikemaajaline kasu ei ole teada. Arvestades, et ei ole läbiviidud uuringud relugoliksi kasutamisest koos teiste eesnäärmevähi ravis kasutatavate ravimitega, peab ravivastuse puudumisel või selle lõppemisel patsiendid ümber lülitama LHRH agonistidele, et rakendada jätkuravis ka abirateroon, ensalutamiid jt. Sarnaselt NCCN-ile ei leidnud Tervisekassa kardiovaskulaarse toksilisuse puudumise kohta piisavalt tõendust ning seetõttu ei ole põhjendatud MACE kulude arvestamine kuluminimeerimise analüüsis. Sellest lähtuvalt on Tervisekassa võrrelnud aastase perioodi ravikulude maksumust võrdluses enimkasutatava LHRH agonisti triptoreliiniga (tabel 1).

Tabel 1. Relugoliksi ja triptoreliini ravიაasta maksumus

	Pakendi maksumus	Pakendite arv aasta jooksul	Manustamis kulu	Aastase ravi maksumus
Relugoliks (Orgovyx 120mg N30)		12 tk	0	
Triptoreliin (Diphereline 11,25mg N1)	252,34€	4 tk	76,28€ (4x TTL 3035)	1085,64€

Aastase ravi maksumust võrreldes jääb ravi relugoliksiga ... eurot kallimaks kui ravi Eestis enim kasutatava triptoreliini sisaldava preparaadiga. Tuginedes eelpool välja toodud tähelepanekutele peaks relugoliksi tsükli hind langema triptoreliini tsükli maksumusega samale tasemele ehk ca ...%. See teeks ühe relugoliksi pakendi jaehinnaks mitte rohkem kui ...€.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib järgnevatel aastatel relugoliksi ravile ...-... patsienti, mis teeb eeldatavaks jaemüügimahuks taotleja pakutud hinnaga ... – ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et ravivajadus on pigem mõõdukas kuivõrd patsientidele on kättesaadavad mitmed alternatiivsed toimeained. Uuringutulemused ei ole näidanud relugoliksi paremust triptoreliiniga võrreldes. Uuringutest on selgunud küll osaline paremus leuproreliini ees, kuid taotleja eelduses, et leuproreliin, gosereliin ja triptoreliin on kastratsioonitaseme saavutamise efektiivsuse osas võrdsed ning efekti erinevus relugoliksiga on identne 7,9% 48. nädalal, ei ole komisjon üheselt veendunud. Näiteks leiti Shim et al, 2019 uuringu alusel, et triptoreliin on seerumi testosteroonitaseme langetamisel efektiivsem kui gosereliin ning numbriliselt parem kui leuproreliin. Võrdlusuuringuid relugoliksi ning triptoreliini ja gosereliini vahel läbi viidud ei ole ning seetõttu otseseid järeldusi nende kohta teha ei saa. Seetõttu leiab komisjon, et relugoliksit peaks käsitlema triptoreliiniga samaväärsena. Tõdeti, et lisaks eelmainitule ei ole teadaolevalt läbiviidud uuringuid, mis käsitleks relugoliksi kasutamist kombinatsioonravina, mis on eesnäärmevähi puhul

sagedane praktika. Arutleti ka ravimi manustamise üle. Relugoliksi manustatakse suukaudselt üks kord päevas, mis võib komisjoni hinnangul olla osadele patsientidele mugavam raviviis, kuid eelisena seda käsitleda ei saa, sest patsientide eelistused on individuaalsed, kas harvemini manustatav süsteravim või igapäevane tabletravi, mida tuleb võtta kindlal kellaajal.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi ning kuluminimeerimise analüüsis toetab komisjon Tervisekassa ettepanekut lähtuda ühe patsiendi aastase ravi maksumuste võrdlemisest. Kuna relugoliksi paremust uuringutega näidatud ei ole, ei tohi relugoliksi lisandumine soodusravimite loetellu tekitada lisakulu ravimihüvitiste eelarvele. Sellest lähtuvalt soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa juba hetkel soodustatud LHRH agonistide (triptoreliin, gosereliin) aastase ravi maksumust. Komisjoni hinnangul tuleb lisaks arvestada asjaolu, et kui hetkel lisada ravim soodusravimite loetellu triptoreliini ja gosereliiniga võrreldes kuluneutraalse hinnaga, võib juhtuda, et teatud aja pärast eelmainitute hind langeb. Seetõttu on vajalik sõlmida hinnalepe, mille kohaselt vaadatakse ka relugoliksi hind üle juhul kui alternatiivsete, Tervisekassa poolt hüvitatavate ravimite hind peaks muutuma.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse kaugelearenenud eesnäärmevähi raviks relugoliksiga rahuldada tingimusel, et patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa juba hetkel soodustatud LHRH agonistide (triptoreliin, gosereliin) aastase ravi maksumust.

4. GUANFATSIIN

Taotlus: 75/90%, aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks patsientidel, kellele stimulandid ei sobi, ei ole talutavad ja/või ei ole osutunud efektiivseks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

ATH-d määratletakse kui püsivat, erinevates olukordades esinevat tähelepanematuset ja/või hüperaktiivsuse-impulsiivsuse mustrit, mis ei sobi indiviidi arengustaadiumisse ja häirib tema toimimist või arengut. ATH kliiniline väljendus on väga heterogeenne, laia raskusastme ja sümptomite skaalaga, mis osaliselt kattuvad teiste haigusseisunditega. Ravimata ATH-l on tõsised tagajärjed, mis mõjutavad nii patsienti kui ka nende perekonda ja/või hooldajaid. Lisaks esineb ATH sageli koos teiste psühhiaatriliste seisunditega, nagu käitumis- ja õppimishäired, ärevus, depressioon, epilepsia, tikid või Tourette'i sündroom. Vajadus ATH ravimitele on viimastel aastatel oluliselt kasvanud.

Alternatiivne ravi:

ATH ravis kasutatakse 2 tüüpi medikamentooset ravi:

1. Stimulandid – metüülfenidaat, lisdeksamfetamiindimesülaat
2. Mittestimulandid – guanfatsiin, atomoksetiin, klonidiin

Hetkel on guanfatsiin Eestis kättesaadav 100% omaosalusega. Metüülfenidaati ja atomoksetiini sisaldavad ravimid on Eestis soodusravimite loetelus. Klonidiinil puudub Eestis müügiluba, aga on erandkorras hüvitatav. Mittestimulandid jagunevad omakorda kaheks: α -agonistid (guanfatsiin või klonidiin) ja tsentraalse toimega sümpatomimeetikumid (atomoksetiin).

2023.aastal kinnitatud ATH Eesti ravijuhendi soovitusel:

- ATH diagnoosiga lapsel ja noorukil kaaluge atomoksetiini, guanfatsiini või klonidiini kasutamist, kui metüülfenidaadi ja lisdeksamfetamiini kehakaalupõhise annusega ei ole ATH sümptomid piisavalt leevenenud või ravimid ei ole talutavad (nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste) [RAKENDUSPIIRANG]
- ATH diagnoosiga lapsel ja noorukil eelistage stimulandi kombinatsiooni α -agonistiga (guanfatsiin või klonidiin) (nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste) [RAKENDUSPIIRANG]
- ATH diagnoosiga täiskasvanul pigem ärge kasutage bupropiooni ega guanfatsiini enne, kui ta ei ole proovinud lisdeksamfetamiini, metüülfenidaadi ja atomoksetiini, sest uuringud ei ole soovitud efekti näidanud (nõrk negatiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste) [RAKENDUSPIIRANG]

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Guanfatsiini efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud topelt-pimedas mitmekeskuselises paralleelrühmadega platseebokontrolliga uuringus SPD503-316, kuhu kaasati patsiendid vanuses 6-17, kellel oli vähemalt mõõduka raskusega ATH (defineeritud kui ADHD-RS-IV alusel 32 punkti või rohkem, testi koguskoor 54 punkti). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas guanfatsiini, atomoksetiini või platseebot. Optimaalseks ravivastuseks loeti vähemalt 30% vähenemine ADHD-RS-IV skaalal võrreldes algtaasemega ning tase 1 (väga oluliselt paranenud) või 2 (oluliselt paranenud) CGI-I skaalal.

Tulemused:

- ADHD-RS-IV muutus ravi algusest 15. visiidini (10. nädal) oli guanfatsiini rühmas 23,9 punkti ning platseebo rühmas 15,0 punkti. Erinevus -8,9 punkti (95% UV -11,9 – -5,8, $p < 0,001$). Vähenemine atomoksetiini rühmas oli -18,8 punkti;
- CGI-i skaalal taseme 1 või 2 saavutanud patsientide osakaal oli 67,9%, 56,3% ning 44,1% vastavalt guanfatsiini, atomoksetiini ja platseebo rühmas;
- Protsentuaalselt oli CGI-I skaalal paranenud patsientide osakaal võrreldes platseeboga guanfatsiini rühmas 23,7% ja atomoksetiini rühmas 12,1%

Artikli autorid juhivad tähelepanu, et uuring ei olnud disainitud guanfatsiini ja atomoksetiini omavaheliseks võrdlemiseks, aga toovad siiski välja sekundaarsed analüüsid, mille tulemusena andis guanfatsiin 5,1 punktise paremus võrreldes atomoksetiiniga ADHD-RS-IV skooris.

SPD503-315 oli mitmekeskuseline topelt-pime platseebokontrolliga randomiseeritud uuring, mis koosnes 7 nädalasest annuse optimeerimise faasist ja 6 nädalasest optimaalse annusega säilitusravi faasist. Uuringusse kaasati 6 – 17 aastased patsiendid (528), kellel oli kaasamise hetkel ADHD-RS-IV skoor vähemalt 32 punkti. Topelt-pimedasse faasi kaasati 316 osalejat. Esmane tulemusnäitaja oli ravi ebaõnnestumine ehk vähemalt 50% kasv ADHD-RS-IV skaalal või 2 või rohkem punktine tõus CGI-I skaalal.

Tulemused:

- Avatud faasis saavutas ravivastuse 68,6% patsientidest;
- randomiseeritud faasis ebaõnnestus ravi 49,3% guanfatsiini patsientidel ning 64,9% platseebo patsientidel, erinevus -15,6% (95% UV -26,6 – -4,5, $p = 0,006$);
- randomiseeritud faasi jooksul teatasid kõrvaltoimetest 56,7% guanfatsiini patsientidest ning 48,1% platseebo patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 1,9% guanfatsiini ning 1,3% platseebo rühmas.

Lisaks sellele on Ravimiamet välja toonud guanfatsiini ja atomoksetiini sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse lastel ja noorukitel. Guanfatsiini annuse 0,09 – 0,12 mg/kg/päevas juures langes ADHD-RS-IV skoor 7,6 punkti võrra võrreldes atomoksetiini 1,2 mg/kg/päevas annusega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi vaid eelarvemõju analüüsi ning selle põhjuseks on toonud välja asjaolu, et võrdlusravimiks olev atomoksetiin on kaotanud patendikaitse ning turul on oluliselt madalama hinnaga geneerilised preparaadid. Atomoksetiini peetakse alternatiivseks raviviisiks, kuid sellel on teine toimemehhanism ning kõrvaltoimete profiil. Taotleja sõnul pole neid seetõttu võimalik alati alternatiivsete ravivõimalustena käsitleda. Taotleja väljatoodud Tervisekassa statistika alusel oli 2023. teises kvartalis Intuniv hinnanguliselt lisatud ~60 patsiendi raviplaani, kellele järelikult teised raviviisid ei ole sobinud.

Taotleja poolt arvestatud eelarvemõju analüüsi kohaselt oleks Intunivi hüvitamisega kaasnev lisakulu patsiendi omaosalusmääraga 75%(90%) Tervisekassale järgnevatel aastatel ~83 000-94 000€ aastas. Lisakulu on arvestatud tingimusel, et 25% (umbes 30 000€ aastas) tänasest atomoksetiini kasutamisest asendub Intunivi kasutamisega (hõlmab nii neid patsiente, kellel atomoksetiin vahetatakse guanfatsiini vastu kui ka uusi patsiente, kellel atomoksetiini asemel alustatakse ravi guanfatsiiniga).

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Ravimiameti ja Tervisekassa statistika andmetel on ATH ravimite kasutajate hulk Eestis viimastel aastatel plahvatuslikult kasvanud. Ravijuhendites on taotletav ravim soovitusena ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel välja toodud atomoksetiini ja klonidiini kõrval, kui metüülfenidaadi ja lisdeksamfetamiini kehakaalupõhise annusega ei ole ATH sümptomid piisavalt leevenenud või ravimid ei ole talutavad. Samas täiskasvanutel ei soovitata guanfatsiini enne, kui ei ole proovitud lisdeksamfetamiini, metüülfenidaati ja atomoksetiini. Guanfatsiini ja atomoksetiini otsesed võrdlusuuringud puuduvad, kaudse võrdluse tulemusena näitas guanfatsiin väga vähesel määral paremust, ent see uuring ei olnud disainitud ravimite omavaheliseks võrdluseks. ATH diagnoosiga lastel ja noorukitel soovitatakse Eesti ravijuhendis eelistada stimulandi kombinatsiooni α -agonistiga (guanfatsiin või klonidiin) ehk kombinatsioonravi vajaduse korral on toodud välja guanfatsiini eelistus atomoksetiini ees.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kuna ravijuhendid seavad guanfatsiini ja atomoksetiini samale ravireale ning otseseid võrdlusuuringuid läbi viidud ei ole, ei tohiks guanfatsiini hind ületada atomoksetiini maksumust. Toimeainel atomoksetiin on saadaval geneerilised ravimid ning hind on oluliselt soodsam taotletava ravimi hinnast, mistõttu ei ole taotleja hinnangul võrdluses atomoksetiiniga kulutõhususe saavutamine võimalik. Komisjoni hinnangul on põhjendatud toetuda ravijuhendi soovitusel ja kaaluda guanfatsiini kasutamist kombinatsioonravis, kus teda on soovitatud eelistatud valikuna atomoksetiini ees. Kombinatsioonravi efektiivsuse ja kulude hindamiseks on vaja kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse stimulandi kombinatsiooni guanfatsiiniga vs stimulandi monoravi.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuniks müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles on võrreldud stimulandi kombinatsiooni guanfatsiiniga vs stimulandi monoraviga

5. MEMO: RANOLASIINI VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE MUUTMISEST

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud toimeainet ranolasiini sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks 75%/90% soodusmäära korral.

Taustainfo

Tervisekassa ravimite loetelus on 75%/90% soodusmääraga hüvitatud stenokardia (I20) näidustusel haiguse esmavaliku ravimid beeta-blokaatorid metoprolol, atenolol, bisoprolol, kaltsiumikanali blokaator amlodipiin ning pikatoimeline nitropreparaat isosorbiidmononitraat. Stenokardia teise valiku ravimitest ranolasiin on hüvitatav 75%/90% määraga stenokardia (I20) näidustusel ravimi esmase väljakirjutamise õigusega kardioloogil III-IV funktsionaalse klassi haigusega patsiendile, 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. Teised Tervisekassa ravimite loetellu kantud stenokardia teise valiku ravimid (ivabradiin ja trimetasidiin) on stenokardia näidustusel hüvitatavad 50% soodusmääraga.

Ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud ranolasiini sisaldavate ravimite soodustingimuste muutmiseks

Eesti Kardioloogide Selts on teinud ettepaneku ranolasiini väljakirjutamise tingimuste muutmiseks 75%/90% soodusmääraks korral. See piirang on kaasa toonud ravimi suhteliselt tagasihoidliku (0,1 DPD/1000/p) kasutamise Eestis (vrd nt trimetasidiin (7,3 DPD/1000/p), mille ohutusprofiil on oluliselt erinev) ning piirab Seltsi hinnangul asjatult patsientide juurdepääsu ravijuhendis soovitatud sümptomeid leevendavale ravile ning ei võta arvesse patsiendi eelistusi. Kardioloogide Selts soovib laiendada keskhaiaglate otsustusõigust ning sõnastada piirang järgmiselt: ravimi esmase väljakirjutamise õigus kardioloogil ja sisearstil III-IV funktsionaalse klassi stenokardiaga (I20) patsiendile, kellel esinevad stenokardilised kaebused vaatamata adekvaatsele antiisheemilisele ravile (beetaadrenoblokaator, kaltsiumikanali blokaator ja pika toimega nitropreparaat) või kellel need ravimid on vastunäidustatud ja kelle puhul on kardioloogide konsiilium, kuhu on kaasatud vähemalt üks kardiokirurg või invasiivkardioloog, otsustanud et revaskulariseerimine ei ole võimalik. Nimetatud muudatus ei tekita lisakulu Tervisekassa ravimihüvitiste eelarvele, kuid kiirendab mõnevõrra patsientide ravile pääsemist.

Diskussioon

Komisjon nentis, et väljakirjutamise tingimuste muutmisel paraneks patsientide ligipääs ravile ning väljakirjutamise piiratus regionaalhaigla kardiokirurgidega ei ole enam antud hetkel asjakohane. Arutleti ka konsiiliumi nõude ja kehtestatud koosseisu üle. Tõdeti, et hetkel ootavad ravi vajavad patsiendid mitu kuud konsiiliumi otsust ning ravile pääsemine on keerukas ja kulutab aega. Komisjoni hinnangul tuleb koostöös kardioloogidega hinnata, kas tingimustest võiks kaotada konsiiliumi nõude või seda lihtsustada (nt asendada kardiokirurg kardioloogiga) ning seejärel muuta toimeainet ranolasiini sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimusi.

Arutleti muudatusega kaasneva eelarvemõju üle. Tõdeti, et mõju eelarvele võib kaasneda, kuid see oleks pigem aeglane. Hetkel jõuavad patsiendid ravile aeglasemalt ning kulud on jaotunud pikema ajaperioodi peale. Tingimuste leevendamisel saaksid patsiendid alustada raviga kiiremini, mistõttu võib väike mõju eelarvele kaasneda, kuid patsientide arv jääks sealjuures samaks.

Komisjon teeb Tervisekassale ettepanek rahuldada ning kooskõlastada soovitud muudatused Eesti Kardioloogide Seltsiga.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku ranolasiini väljakirjutamise tingimuste muutmiseks rahuldada.

Taotlus: 100%, monoterapiaplane sümptomaatiliste mitte-opereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 3-aastastel ja vanematel lastel, kellel on 1.tüüpi neurofibromatoos.

13.09.2023 ravimikomisjoni diskussioon

Komisjon arutles haiguse olemuse üle ja nentis, et tegemist on elukvaliteeti langetava haigusega, millele heakskiidetud kättesaadav ravi hetkel puudub. Kirjanduse andmetel on umbes 10%-l juhtudest haigus eluohtlik. Juhiti tähelepanu, et taotlus on suunatud lastele, kuid vajadus ravimi kasutamiseks võib jätkuda ka täiskasvanueas. Vanemate kui 18-aastaste patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, seetõttu peab arst patsiendi täiskasvanuks saamisel hindama ravi jätkamise vajaduse üle.

Komisjon arutles efektiivsusandmete üle. Selumetiniibi kliinilised andmed pärinevad peamiselt väikese mahulisest, võrdlusgrupita 2. faasi uuringust. Võttes siiski arvesse, et hetkel ei ole NF1-ga patsientidel heakskiidetud ravi ning haigus kulgeb tavapäraselt seisundi pideva halvenemisega, võib lugeda ravimi efektiivsuse neurofibroomide mahu vähendamisele tõendatuks. Patsientide igapäevaelu mõjutavad aga rohkem muutused elukvaliteedi näitajates mitte niivõrd neurofibroomide mahu muutus. Uuringu andmetel vähenes patsientidel raviga valuskoor 2,14 punkti (10 punkti skaalal), elukvaliteet paranes laste hinnangul 6,7 punkti võrra ning vanemate hinnangul 13 punkti võrra (100 punkti skaalal). Seega viide elukvaliteedi muutusele kaudselt on olemas, kuid pikaajalised tulemused ei ole hetkel teada ja nende põhjal ei ole võimalik üldistusi teha.

Komisjon juhtis tähelepanu taotletava ravimi manustamisele. Tabletid on suured (14 mm) ning neid ei tohi purustada, närida ega muul viisil lõhustada, mis teeb ravimi manustamise väikestele lastele äärmiselt ebamugavaks. Inglismaal kasutatakse seetõttu selumetiniibi alates 8 aasta vanusest. Lisaks kasutatakse teistes riikides off-label ravimit trametiniibi (vedela ravimvormina), mis on soodusravimite loetelus ka Eestis (küll tabletikujul). Trametiniibi hind on selumetiniibist kordades odavam. Trametiniibi puhul on ühe patsiendi aastane ravikulu ca 48 500 eurot ning selumetiniibil vastavalt ... eurot. Komisjon peab vajalikuks konsulteerida erialaspetsialistidega, kes on antud diagnoosiga patsientidega kokku puutunud ning täpsustada ravimi valiku kriteeriumeid ja põhjendatust, sh kas on kaalutud patsientide raviks ka mujal riikides off-label kasutatavat trametiniibi.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Nenditi, et taotluses keskendutakse patsientide prognoosis lastele, kellel on tegemist mitte-opereeritavate neurofibroomidega, kuid nende arv võib kliinilises praktikas suurendada juhul kui selgub, et operatsioon oleks kõrge riskiga või see mingil põhjusel ebaõnnestub. See võib omakorda jaemüügimahtu ja kulu Tervisekassale suurendada. Ravim on väga kallis ja täiendkulu tõhususe määr jääb vahemikku 88 767 – 99 074 €/QALY kohta. Arvestama peab asjaoluga, et raviga katmata jäävad ikkagi lapsed, kes ei saa kapsli suuruse tõttu ravimit manustada.

Kokkuvõttes hindab komisjon vajadust kõrgeks, kuid uuringute tulemused on tagasihoidlikud ja elukvaliteedi pikaajalise paranemise kohta tulemusi ei ole. Samuti on ravim ligi 3 korda kallim kui off-label trametiniib, mida osades riikides kasutatakse alternatiivse ravivõimalusena. Arvesse peab võtma ka taotletava ravimvormi ebamugav kasutamist lastel ja seetõttu soovib komisjon ära oodata erialaeksperti kommentaarid. Tõdeti, et ravimist saadav pikaajaline kasu on ebakindel ning hind on selle vastu väga kallis. Et ravim muutuks kulutõhusaks oleks vajalik märkimisväärne hinnalangus.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse 100% soodusmääraga ravimite loetellu lisamiseks monoterapiaplane sümptomaatiliste mitte-opereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 3-aastastel ja vanematel lastel, kellel on 1.tüüpi neurofibromatoos, rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastane ravi maksumus ei ületa 100 000 eurot.

Laste hematoloogide-onkoloogide ühine arvamus

NF1 indutseeritud pleksiformse neurofibroomi ravis on Euroopa Raviamet andnud loa kasutada selumetiniibi. Ravimil on aktsepteeritud ohutus, doseeringud ja kõrvaltoimed. Trametiniibi kasutus on siin *off-label* ja me ei näe põhjust, miks me peame kasutama sellist varianti, kui registreeritud ravim on olemas.

Kui me räägime NF1 indutseeritud nägemisnärv glioomidest, siis antud hetkel on mõlemad ravimid *off-label*. Kuna meil on tegemist lapspatientidega ja ohutus on sama tähtis kui ravimi hea toime kasvajale, siis eelistaksime kasutada selumetiniibi esimese valikuna, kuna tema on juba sama genesiga haiguste raviks kasutusloa saanud. Me tunneme selle ravimi ohutust ja oskame doseerida, jälgida kõrvaltoimete osas.

Kirjanduse alusel tundub trametiniib olevat sama efektiivne NF1 indutseeritud nägemisnärv glioomide korral, kuid see ravim ei oma lastel kasutamise ametlikku luba. Kasutamine tuleks kõne alla (momendil olemasoleva info alusel) juhul, kui selumetiniib ei toimi või ilmnevad sobimatud kõrvaltoimed.

Kui me räägime üldse laste glioomide märklaudravist, siis on trametiniib ja selumetiniib toime raja alusel ning ka momendil loetud kirjanduse alusel suhteliselt võrdsed. Arvame, et mõlemad ravimid võiksid olla täna kättesaadavad. Kui trametiniib on oluliselt odavam ja doseerimise alusel on sobivam, saab esimese valikuna kasutada seda, aga kui ilmnevad kõrvaltoimed või kasvaja progressioon saaks ka kasutada selumetiniibi.

Madalamaliigsete glioomide üldise käsitluse kontekstis võiksid olla BRAFV600 mutatsioonide kasvajate ravis kättesaadavad nii trametiniib kui ka dabrafeniib.

Müügiloo hoidja esindaja:

1. Taotlejale jääb arusaamatuks, miks Koselugo NF1 näidustuse korral, mis samuti on väga harva esinev haigus on küsitud aastaseks ravi maksumust alla 100 000 euro, kui teiste väga harva esinevate haiguste korral on aastase kulu piirmääraks kuni 300 000 eur. NF1 esinemissagedus on hinnanguliselt 1:2600 kuni 1:3000. Kuid antud taotluse subjektiks on kirurgiliselt mitte eemaldatav PN, mis tähendab, et Koselugo ravile näidustatud patsiente esinemissagedus on veelgi väiksem.
2. Taotleja on leidnud võimaluse langetada ...% ravimi Koselugo hinda võrreldes taotluses esitatuga.

Tabel 2. uuringu SPRINT alusel patsientide jaotus kehapindala (BSA) gruppidesse, ravimi annustamise skeemid ning ravi maksumus jaemüügihinnas aasta kohta

Vanusrühm	BSA (m ²)	Annus (mg) (kaks korda päevas)	10mg kapslid	25mg kapslid	Patsientide jaotus	Maksimaalne aastane maksumus	
3-6 a	0.55-0.69	20mg hommikul ja 10mg õhtul	3		4%	[Kõrgendatud maksumus]	
	0.70-0.89	20mg BID	4		32%		
7-10 a	0.90-1.09	25mg BID		2	18%		
	1.10-1.29	30mg BID	6		14%		
11-14 a	1.30-1.49	35mg BID	2	2	16%		
	1.50-1.69	40mg BID	8		10%		
15-18 a	1.70-1.89	45mg BID	4	2	4%		
	≥1.90	50mg BID		4	2%		
Kaalutud keskmine							

Käesolevalt esitatud hindadega on aastane arvutuslik kaalutud keskmine kulu patsiendi kohta ... eurot (tabel 2). Juhime tähelepanu sellele, et rohkem kui pooltel juhtudel on aastane kulu alla 100 000 eur. Võimalikel üksikjuhtudel, kus aastane maksumus ületab oluliselt nõutud piiri oleme valmis kaaluma täiendavaid kompenseerimise mehhanisme.

Diskussioon

Komisjon arutles täiendavalt esitatud andmete üle. Tõdeti, et taotleja poolt on toodud hinnalävendi osas võrdluseks ravimid, mis ei ole üks ühele võrreldavad selumetiniibiga. Varasemalt on komisjon aktsepteerinud 300 000 eurost aastast ravimaksumust patsiendi kohta, võttes eeskujuks Austraalia, kus *Life Saving Drugs Program* kaudu rahastatavad ravimid peavad vastama kindlatele kriteeriumitele. Muuhulgas järgmistele nõuetele: puudub alternatiivne ravim või raviviis, ravimil peab olema tõendatud elulemust pikendav toime, ravimit ei rahastata tervishoiusüsteemi kaudu, sest kulutõhusus ei vasta tavapärastele normidele. Selliste ravimite hüvitamisel on nõue, et ravimi hind peab olema võrreldav eelnevalt sarnaste harvikaiguste raviks kompenseeritud ravimite hindadega, mis on 200 000 kuni 300 000 eurot aastas patsiendi kohta. Selumetiniib ei vasta komisjoni hinnangul kriteeriumitele.

Haigus on tugevalt elukvaliteeti langetav ning komisjon nõustub, et ravivajadus on väga suur. Meditsiinilise eksperdi sõnul on ca 10% patsientidest neurofibroomide kasv eluohtlik. Selumetiniibi puhul on olemas alternatiiv *off label* trametiniibi näol, kuid arvestades laste hematoloogide-onkoloogide arvamust on eelistatud siiski selumetiniibi kasutamine, mille efektiivsust ja ohutust arstid tunnevad.

Arutleti uue hinnapakumise üle. Komisjoni sõnul on arusaamatu, kuidas ravi maksumus sõltub toimeaine kogusest, justkui ravi on seda kallim mida rohkem toimeainet tuleb toota. Ravimi väärtuspõhisest hinnastamisest lähtudes (nt ravim parandab elu kvaliteeti, pikendab elulemust) ei saa olla väärtus erinev laste ja täiskasvanute puhul ning tuginedes sellele on komisjoni hinnangul põhjendatud, et kõikides vanusegruppides ei tohi ravi maksumus patsiendi kohta ületada 100 000 eurot.

Komisjoni otsus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse 100% soodusmääraga ravimite loetellu lisamiseks monoterapiana sümptomaatiliste mitte-opereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 3-aastastel ja vanematel lastel, kellel on 1.tüüpi neurofibromatoos, rahuldada tingimusel, et kõikides vanuserühmades ei ületa ühe patsiendi aastase ravi maksumus 100 000 eurot.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija