

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

19.01.2023 nr 1

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, edastas seisukohad kirjalikult)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Abematsikliib (Lisa 1. Eli Lilly S.A Eesti filiaali taotlus ravimi **Verzenios** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Osimertiniib (Lisa 2. Väljavõtte ravimikomisjoni 29.11.2022 koosoleku protokollist);
3. Ensalutamiid (Lisa 3. Astellas Pharma d.o.o taotlus ravimi **Xtandi** väljakirjutamise tingimuste täiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Venetoklaks (Lisa 4. AbbVie OÜ taotlus ravimi **Venclyxto** väljakirjutamise tingimuste täiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused)
5. Relugoliks + östradiool + noretisteroon (Lisa 5. Richter Gedeon Eesti Filiaali taotlus ravimi **Ryego** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, täiendatud taotlus, Eesti Haigekassa täiendatud arvamus, taotleja tagasiside EHK arvamusele);
6. Veritsiguaat (Lisa 6. Bayer OÜ taotlus ravimi **Verquvo** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotluse täiendused, Eesti Kardioloogide Seltsi pöördumine, Ravimiameti täiendatud arvamus ja Eesti Haigekassa seisukoht);
7. IX hüübimisfaktor (Lisa 7. Eesti Haigekassa selgitav memo rekombinantse **IX hüübimisfaktori** ravimite loetellu lisamisest);
8. JAK-inhibiitorid (Lisa 8. Eesti Haigekassa selgitav memo **JAK-inhibiitorite** tervishoiuteenuste loetelust üleviimisest soodusravimite loetellu);
9. Paxlovid (Lisa 9. Eesti Haigekassa selgitav memo ravimi **Paxlovid** uutest efektiivsusandmetest ning väljakirjutamise tingimuste muutmisest).

1. ABEMATSIKLIIB

Taotlus: 100% kombinatsioonis endokriinraviga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lümfisõlmede haaratusega varajases staadiumis rinnavähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk retsidiivi tekkeks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähiga patsientide elulemus sõltub haiguse avastamise hetkest. Esimeses staadiumis avastatud rinnavähiga naistel on 5 aasta elulemus kõrge, kolmandas staadiumis avastatud rinnavähi korral on 5 aasta elulemus ca 50% ning neljanda staadiumi rinnavähk ei ole enam välja ravitav.

Hinnanguliselt on umbes 70% rinnavähi juhtudest HR+/HER2-.

Taotleja on eeldanud, et abematsikliibi ravi võiks vajada esimesel aastal ... patsienti, teisel aastal ... patsienti ning kolmandal aastal ... patsienti.

Alternatiivne ravi:

Eestis on HR+/HER2- varajase rinnavähi korral 100% soodusmääraga kättesaadavad antiöstrogeen tamoksifeen ja aromataasi inhibiitorid letrosool, anastrosool ja eksemestaan.

Läbi tervishoiuteenuste loetelu on teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“ kaudu kättesaadav adjuvantkeemiaravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MonarchE oli avatud, randomiseeritud, rahvusvaheline III faasi uuring mis võrdles abematsikliibi efektiivsust ja ohutust lisatuna HR+, HER2-, lümfisõlmede haaratuse ja kõrge retsidiivi riskiga tavapärase endokriin-adjuvantraviga (Johnston *et al*, 2020).

Uuringusse kaasati üle 18 aastaseid mehi ja naisi (menopausaalsest staatusest sõltumata) kellel oli HR+, HER2- haigus. Kõrge retsidiivi risk defineeriti kui ≥ 4 haigusest haaratud aksillaarset lümfisõlme (pALN) või 1 kuni 3 pALN ning lisaks vähemalt üks järgmistest kriteeriumidest: kasvaja suurus ≥ 5 cm, histoloogiline staadium 3 või Ki-67 $\geq 20\%$.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba periood (IDFS), mis defineeriti kui aeg randomiseerimisest esmakordse sama poole invasiivse rinnavähi retsidiivi, regionaalse invasiivse retsidiivi, kaugmetastaaside, vastaspoole invasiivse rinnavähi, mõne teise primaarse mitte-rinnanäärme invasiivse kasvaja või mis tahes põhjusel surma tekkeni.

Põhiline teisene tulemusnäitaja oli kaugmetastaaside vaba periood (DRFS).

Kokku randomiseeriti 5637 patsienti.

Tulemused (mediaanne jälgimisaeg oli mõlemas rühmas 15,5 kuud):

- jälgimisaja jooksul esines mõni IDFS sündmus 4,8% abematsikliibi rühma patsientidel ning 6,6% kontrollrühma patsientidel. Riskitiheduste suhe (HR) 0,75 (95%UV 0,60 – 0,93, p=0,01);
- 2 aasta ajapunktis olid invasiivse haiguse vabad 92,2% abematsikliibi patsientidest ning 88,7% kontrollrühma patsientidest. 60-70% invasiivse haiguse juhtudest oli kaugmetastaaside teke;
- kaugmetastaase esines 2 aasta ajapunktis 6,4% abematsikliibi rühmas ja 9,7% kontrollrühmas. HR 0,72 (95% UV 0,56 – 0,92, p=0,01);
- elulemuse andmed olid ebaküpsed. Abematsikliibi rühmas oli analüüsi hetkeks surnud 1,4% patsientidest ning kontrollrühmas 1,3%;

- abematsikliibi rühmas lõpetas kõrvaltoimete tõttu abematsikliib-ravi 16,6% patsientidest, 6,2% patsientidest lõpetas ka endokriinravi. Kontrollrühmas lõpetas endokriinravi 0,8% patsientidest. Tõsisemaid kõrvaltoimeid esines abematsikliibi rühmas 12,3% ning kontrollrühmas 7,2%.

MonarchE täiendatud efektiivsuse analüüs viidi läbi, kui mediaanne jälgimisaeg oli 27 kuud (Harbeck *et al*, 2021).

- IDFS-i HR oli abematsikliibi ja kontrollrühma võrdluses 0,7 (95%UV 0,59 – 0,82, $p < 0,0001$) ning DRFS-i HR oli 0,69 (95%UV 0,57 – 0,83, $p < 0,0001$);
- 2-aasta IDFS oli abematsikliibi rühmas 92,7% ning kontrollrühmas 90,0%;
- DRFS vastavalt 94,1% ning 91,6%;
- üldise elulemuse andmed olid ka jätkuanalüüsi ajal ebaküpsed, seega üldise elulemuse paremust abematsikliibi kasutamisel varajase rinnavähi adjuvantravis ei ole näidatud;
- tõsiste kõrvaltoimete hulk jätkuanalüüsil oli abematsikliibi rühmas 15,0% ja kontrollrühmas 9%. Sagedasemad kõrvaltoimed olid abematsikliibi rühmas endiselt kõhulahtisus, neutropeenia ning väsimus.

RA tähelepanekud:

Kuigi taotletaval näidustusel on abematsikliibist saadav oodatav kasu mõõdukas ning kõrvaltoimeid arvestatavalt, on Euroopa eksperdid pidanud ravimist saadavat kasu kliiniliselt oluliseks ning kasu-riski suhet positiivseks. Täiendavat selgust peaks tooma tulevikus esitatav 5-aasta jälgimisanalüüs.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas haigekassale kulu-kasulikkuse analüüsi, kus abematsikliibi efektiivsust varajases staadiumis HR+/HER-2- rinnavähi ravis võrreldi endokriinraviga, mis on haigekassa poolt täna rahastatav alternatiiv.

Analüüs põhines viie tervisestaadiumiga Markovi mudelil (invasiivse haiguse vaba periood, mittemetastaatiline retsidiiv, remissioon, metastaatiline retsidiiv ja surm), mis viidi läbi haigekassa perspektiivist lähtuvalt. Eeldati, et abematsikliibi ravi kestab maksimaalselt kaks aastat ja endokriinravi viis aastat. Efektiivsuse andmed pärinesid MonarchE uuringu täiendatud analüüsist (jälgimisaeg 27 kuud). Mudeli kulud ja tulud diskonteeriti 5% määraga. Ajahorisondiks valiti 49 aastat (eluaeg).

Taotleja leidis, et abematsikliibi kasutamisel võidetakse ... QALY ja ICUR QALY väärtuseks saadi ... eurot.

EHK tähelepanekud:

- Ajahorisondi pikkus – mudelis on kasutatud ajahorisonti 49 aastat, kuid arvestades Eesti naiste keskmist eluiga (2021. a seisuga 81,4 aastat) võib see olla ülehinnatud. MonarchE uuringu järgi alustati varajase rinnavähi ravi keskmiselt 51 aastastel naistel. Sobivamaks ajahorisondi pikkuseks võiks olla 30 aastat. Lisaks, arvestades asjaolu, et abematsikliibi efektiivsuse andmed pärinevad lühikese jälgimisajaga uuringust ning patsientide üldise elulemuse andmed on veel ebaküpsed, lisab pika ajahorisondi kasutamine mudelis saadud tulemustesse palju ebakindlust. Ajahorisondi lühendamisel 30 aastani sai haigekassa abematsikliibi ICUR QALY väärtuseks ... eurot.
- IDFS ekstrapoleerimine – mudelis on IDFS ekstrapoleerimiseks kasutatud log-logistic jaotust, mis oli statistiliselt kõige sobivam valik. Sobivuselt järgmised olid Weibull ja generalized gamma jaotus. Haigekassa hinnangul on sobivaima ekstrapoleerimismeetodi valik keeruline,

sest puuduvad abematsikliibi pikaajalise efektiivsuse andmed. Seega lisab tulemuste ekstrapoleerimine kaugesse tulevikku palju ebakindlust. Seda leidsid ka Inglismaa ja Kanada eksperdid. Weibull ja generalized gamma jaotuse kasutamisel sai haigekassa abematsikliibi ICUR QALY väärtuseks vastavalt ... eurot ja ... eurot. Inglismaa näitel log-normal jaotuse mõju hindamisel abematsikliibi kulutõhususele, sai haigekassa abematsikliibi ICUR QALY väärtuseks ... eurot.

- raviefekti vähenemine – mudelis on eeldatud, et abematsikliibi kasutamisega saadud kasu hakkab vähenema kaheksandal aastal ning väheneb kuni 28. aastani. Tegelikuses aga see teadmine MonarchE uuringu lühikese jälgimisaja tõttu puudub. Hetkel on efektiivsuse andmed kättesaadavad maksimaalselt kolme aasta kohta, mistõttu Inglismaa kasutas mudelis konservatiivsemat lähenemist eeldades, et abematsikliibi raviefekt hakkab vähenema kolmandal aastal ning väheneb kuni kaheksanda aastani. Ka Kanada eksperdid tõid välja, et taotleja eeldatud stsenaarium (efekti vähenemine algab alles kaheksandal aastal ja kaob täielikult 28. aastal) on ebausutav. Haigekassa sai konservatiivsemal lähenemisel abematsikliibi ICUR QALY väärtuseks ... eurot. Tulemusest nähtub, et raviefekti vähenemine mõjutab suurel määral abematsikliibi kulutõhusust, mis muudab majandusanalüüsi väga ebakindlaks.
- CDK 4/6 inhibiitorite kasutamine hilisemas reas – mudelis on eeldatud, et patsiendid, kes on saanud varajase rinnavähi raviks abematsikliibi, ei saa enam haiguse metastaseerudes ravi mõne teise CDK 4/6 inhibiitoriga. Nii Inglismaa kui ka Kanada eksperdid on välja toonud, et tegelikuses võib olla neid patsiente, kes vajaksid hilisemas ravireas ravi CDK 4/6 inhibiitoriga, vaatamata sellele, et neid on varasemalt ravitud abematsikliibiga (nt haiguse hilisem relaps). Siiski ei osatud välja tuua, kuidas need patsiendid võiksid raviridade vahel jaguneda. Kuna CDK 4/6 inhibiitorite kasutamine on kulukas, võib mudelis kasutatud välistus näidata abematsikliibi kulutõhusust paremas valguses kui tegelikult (kulude erinevus abematsikliibi ja kontrollrühma vahel on väiksem kui päris elus).

Potentsiaalne lisakulu:

Haigekassa prognoos:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Patsientide arv	44	44+66 uut	66+88 uut	88+88 uut
Patsientide arv kokku	44	110	154	176
Ravimi pakendite arv aastas ühe patsiendi kohta	18	18	18	18
Pakendite arv kokku	792	1980	2772	3168
Ravimi maksumus	€	€	€	€
Kulu kokku	€	€	€	€

Taotleja on eeldanud, et abematsikliibi ravi võiks vajada esimesel aastal ... patsienti, teisel aastal ... patsienti ning kolmandal aastal ... patsienti.

EURIPID andmetel on haigekassale pakutav hind palju kõrgem kui Bulgaarias, Rumeenias ja Sloveenias

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse üle. Kaks toimeainet (ribotsikliib ja palbotsikliib), mis kuuluvad abematsikliibiga samasse ravimklassi (CDK4/6 inhibiitorid), on juba hilisemas ravireas kättesaadavad. Hinnatava taotluse raames soovitakse selle ravimi kasutamist varasemas ravireas. Invasiivse haiguse said 2-aasta vältel abematsikliibi rühmas 3,5% vähem patsiente kui kontrollrühmas. MonarchE uuringus oli kerge elulemuse eelis isegi platseebol, aga see erinevus ei olnud statistiliselt oluline. Tõsiseid

kõrvaltoimeid esines abematsikliibi rühmas umbes 6% rohkem kui kontrollrühmas. Komisjon nentis, et tulemused on efektiivsuse osas pigem mõõdukad ja elulemuse paranemise osas seni andmeid pole.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon sõnul on kulutõhusus kõrge ning ebakindel. Sellises staadiumis haiguse korral võiks kulutõhususe määr jääda maksimaalselt 20 000 EUR/QALY juurde.

Kokkuvõttes ei ole komisjoni hinnangul ravimi efektiivsus ja selle maksumus omavahel kooskõlas.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks saabub täiendavaid andmeid abematsikliibi efektiivsuse osas, st uuringu 5-aasta jälgimisanalüüsi tulemused.

2. OSIMERTINIIB

Jätk 29.11.2022 arutelule, mil

komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks haigekassa selgitab välja milliseid ajahorisonte on varasemalt adjuvantravide korral majandusanalüüsid aktsepteeritud ning arutab seejärel taotlust uuesti.

Osimertiniibi kulutõhusus erinevate ajahorisontide korral:

ajahorisont (aastataes)	ICER QALY (€)
10	40321
15	25727
20	20866
21	20322
22	19866
23	19486

Diskussioon

Eesti Haigekassa esindaja tõi näiteid varem sarnases ravireas kasutatud ajahorisontide kohta:

- abematsikliib (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lümfisõlmede haaratusega varajases staadiumis rinnavähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on suur risk retsidiivi tekkeks – mudelis on kasutatud ajahorisonti 49 aastat, haigekassa on oodatavat eluiga arvestades pidanud sobivamaks ajahorisondi pikkuseks 30 aastat;
- pembrolizumab kombinatsioonis kemoteeraapiaga kõrge riskiga varajase kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi neoadjuvantraviks ja monoteeraapiana lõikusjärgses adjuvantraviks – mudelis on kasutatud ajahorisonti 51 aastat hõlmamaks keskmiselt 49-aastase patsiendi kogu elukaart;
- pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks raviks lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel – mudelis kasutati ajahorisonti 50 aastat.

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut. Osimertiniibi efektiivsuse osas oli komisjon üsna üksmeelselt positiivne. Kuna varasemalt on sarnaseid ajahorisonte aktsepteeritud ja ravim on veel ka 21-a ajahorisondi juures kulutõhus, siis toetab komisjon taotluse rahuldamist. Kuivõrd näidustuse laiendamine toob siiski kaasa olulise eelarve kasvu, siis peab komisjon oluliseks ka teatavat hinnalangust.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ehk laiendada osimertiniibi hüvitamistingimusi kasvaja täieliku reseksiooni järgselt adjuvantraviks IB...IIIA raskusastmega mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni asendusmutatsioonid (L858R).

3. ENSALUTAMIID

Taotlus: 100%, metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi (C61) (mHSPC) raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeendprivatsioonraviga (ADT).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Metastaatilise hormoontundliku prostata vähi korral on kasvaja levinud prostatast edasi teistesse paikmetesse, ent kasvaja allub hormonaalsele ravile. Kuigi eesnäärmevähi üldine 5-aasta elulemus on 98%, progresseerub esmaselt diagnoositud metastaatiline hormoontundlik prostata vähk sageli agressiivseks hormoonresistentseks prostata vähiks, mille puhul 5- aasta elulemus on vaid 30%.

Eestis oli Tervise Arengu Instituudi andmetel 31.12.2019. seisuga 10 463 prostata vähi patsienti. Levimusandmete põhjal oleks 31.12.2019 seisuga metastaatiline haigus 523 patsiendil, ning hormoontundlik haigus ca 178-l patsiendil.

Taotleja on prognoosinud, et ravimi kasutamine suureneb kolme aasta jooksul 43-lt patsiendilt aastas 74-le patsiendile aastas.

Alternatiivne ravi:

Eestis on metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidele soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav ADT ravi ja ka kombineeritud androgeeni blokaad (*combined androgen blockade, CAB* skeem):

- LHRH agonistid: triptoreliin ja gosereliin:
 - 50% - piiranguteta
 - 100% - lokaalse või lokaalselt levinud ja kõrge riskiga eesnäärmevähiga patsientidele (kliiniline staadium \geq T2c või Gleasoni skoor 8-10 või PSA \geq 20 ng/ml või regionaalsete lümfisõlmede haaratus või positiivne reseksioonipiir) multimodaalse ravi osana kuni 2 aasta vältel.
- anti-androgeenid (tsüproteroon ja bikalutamiid):
 - 50% - piiranguteta
 - 100% - juhul, kui haigus on pärast kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni progresseerunud, metastaatilise haiguse korral lühiajaliselt ravi alustamisel LHRH analoogiga, kombinatsioonis kiiritusraviga või juhul, kui patsient keeldub eelistatud hormoonravist (kirurgilisest või medikamentoosest kastratsioonist).

Lisaks on ravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga kättesaadavad:

- abirateroon - kombinatsioonis androgeendprivatsioonraviga metastaatilise hormoonsensitiivse eesnäärmevähi raviks kuni haiguse radiograafilise progresseerumiseni või kastratsioonresistentsuse kujunemiseni, sõltuvalt kumb tingimus saabub varem. Lisaks on

abirateroon +ADT hüvitatud metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks patsientidele, kes ei ole enne haiguse metastaseerumist saanud ravi teise põlvkonna androgeenireseptori inhibiitoriga, kes on asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised peale ebaõnnestunud androgeeni deprivatsioonravi, ning kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud või 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 metastaatilise haiguse ravi apalutamiidi, ensalutamiidiga või abiraterooniga varasemas ravireas, kuid lubatud on ravimi vahetus talumatute kõrvaltoimete ilmnemisel.

- apalutamiid - kombinatsioonis androgeendeprivatsioonraviga metastaatilise hormoonsensitiivse eesnäärmevähi raviks. Kõrge riskiga haiguse korral võib apalutamiidi määrata patsientidele, kellel abirateroon on vastunäidustatud või abiraterooni kasutamisel esinevad talumatud kõrvaltoimeid. Patsient ei tohi olla varasemalt saanud teise põlvkonna androgeenireseptori inhibiitoreid. Ravi teostatakse kuni haiguse radiograafilise progresseerumiseni või kastratsioonresistentsuse kujunemiseni, sõltuvalt kumb tingimus saabub varem.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ARCHES oli randomiseeritud topeltpime 3. faasi uuring, milles võrreldi ensalutamiidi + androgeendeprivatsioonravi (ADT) ja platseebo + ADT efektiivsust. Nimetatud gruppidesse randomiseeriti 1150 patsienti – 574 ensalutamiid + ADT (EADT) gruppi ja 576 platseebo + ADT (PADT) gruppi.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli radioloogilise progressioonivaba periood (rPFS) - aeg radioloogilise haiguse progressiooni või surmani mistahes põhjusel (hinnatuna ravi jooksul ja 24 nädalat peale ravi).

Tulemused (esmase andmeanalüüsi ajaks oli jälgimisaja mediaan 14,4 kuud):

- 377 (32,8%) patsienti olid ravi katkestanud – 135 patsienti (23,5%) EADT ja 242 (42,0%) PADT grupis. Ravi lõpetamise põhjus oli haiguse progressioon 65 (11,3%) ja 171 (29,7%) patsiendil vastavalt EADT ja PADT grupis ning patsiendi soov 25 (4,4%) ja 30 (5,5%) patsiendil vastavalt EADT ja PADT grupis;
- EADT ja PADT grupis oli haiguse radioloogiline progressioon toimunud vastavalt 91 (15,9%) ja 201 (34,9%) patsiendil. EADT grupi radioloogilise progressiooni risk oli 61% väiksem kui PADT grupil (HR 0,39; 95%UV 0,30 – 0,50; P<0,001). EADT grupis radioloogilise progressiooni mediaanaega ei saavutatud, PADT grupis oli see 19,0 kuud (95%UV 16,6 – 22,2 kuud);
- EADT ja PADT grupis ei leitud olevat olulist vahet elukvaliteedi ja urotrakti sümptomite muutustes;
- PSA progressioonivaba aja mediaani ei saavutatud EADT ega PADT grupis, risk PSA progressiooniks oli EADT grupis väiksem kui PADT grupis, HR 0,19 (95%UV 0,13–0,26; P<0,001);
- üldist elulemust (OS) hinnati hilisema andmeanalüüsi käigus, kui oli registreeritud 356 surmajuhtumit (jälgimisaja mediaan 44,6 kuud). EADT grupis suri 154 (26,8%) patsienti ja PADT grupis 202 (35,1%) patsienti. EADT grupi OS oli parem võrreldes PADT grupiga (HR=0,66; 95%UV 0,53–0,81; P<0,0001);
- ravi katkestamise põhjustanud kõrvaltoimeid esines EADT grupis 7,2% ja PADT grupis 5,2% ning tõsiseid kõrvaltoimeid 18,2% EADT grupis ja 19,5% PADT grupis.

ENZAMET oli avatud disainiga randomiseeritud 3. faasi uuring, milles võrreldi ADT + ensalutamiidi (EADT) või ADT + standardse mittesteroidse antiandrogeeni (bikalutamiid, nilutamiid või flutamiid) (NSADT) ravi mõju metastastaatilise prostata adenokartsinoomiga patsientidel. Vastavalt raviarsti otsusele oli patsientidel lubatud kasutada täiendava ravina dotsetakseeli. Uuringusse kaasati 1125 patsienti – 536 EADT ja 562 NSADT gruppi.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) (aeg randomiseerimisest mistahes põhjusel surmani).

Tulemused:

- OS analüüsi teostamise ajaks (jälgimisaja mediaan 34 kuud) oli EADT grupis 102 ja NSADT grupis 143 surmajuhtumit (HR=0,67; 95%UV 0,52–0,86; P=0,002);
- PSA progressiooni vaba oli 3. aastali 67% EADT ja 37% NSADT grupis (HR=0,39; 95%UV 0,33–0,47; P<0,001);
- kliinilise progressiooni vaba oli 3. aastal 68% EADT ja 41% NSADT grupis (HR 0,40; 95%UV 0,33–0,49; <0,001);
- patsientide alagruppide analüüsil ei leitud EADT ja NSADT gruppide vahel statistiliselt olulist erinevust OS osas patsientidel, kellel oli ulatuslik haiguse levik, kes said varast ravi dotsetakseeliga ning kes said luutihedust suurendavat ravi;
- raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid esines 42% EADT grupi patsientidel ning 34% NSADT grupi patsientidel.

Meta-analüüsis, mis hõlmas 5427 mHSPC-ga patsienti ja milles võrreldi abiraterooni, dotsetakseeli, ensalutamiidi ja apalutamiidi efektiivsust ADT-ga (Buonerba *et al*, 2020), leiti, et progressioonivaba perioodi pikendamisel olid ensalutamiid ja abirateroon võrreldava efektiivsusega, samas ei pikendanud apalutamiid ja ensalutamiid elulemust vistseraalsete metastaasidega patsientidel. Androgeeni retseptori signaaliraja inhibiitorite (*androgen-receptor-axis-targeted* (ARAT)) klassi ravimite (ensalutamiid, abirateroon, apalutamiid) grupeerimisel leitud OS-HR ja PFS-HR olid vastavalt 0,66 (95% UV 0,60–0,74) ja 0,46 (95% UV 0,40–0,53) ADT-ga võrreldes. Samas oli dotsetakseeli + ADT OS-HR 0,77 (95% UV 0,68–0,87; p<0,0001) ja PFS-HR 0,64 (0,58-0,70; p<0,0001) ADT-ga võrreldes.

Erinevates meta-analüüsides on dotsetakseeli, abiraterooni, apalutamiidi ja ensalutamiidi efektiivsuse võrdlemisel ADT-ga leitud, et kõik nimetatud ravimid parandavad elulemust võrreldes ADT-ga. (Sathianathen *et al*, 2020, Menges *et al*, 2022).

Lisaks on meta-analüüsides võrreldud efektiivsust dotsetakseeliga ning leitud ARAT klassi ravimite paremus üldise elulemuse (Ferro *et al*, 2021) ja progressioonivaba perioodi pikendamisel (Mori *et al*, 2022). MHSPC raviks kasutatavate ravimite kõrvaltoimete arvestamisel on leitud, et dotsetakseel ei pruugi kasu-riski suhet arvestades olla patsiendi jaoks parem valik kui ravi ainult ADT-ga (Menges *et al*, 2022).

Mõned meta-analüüsid on toonud välja ensalutamiidi paremuse teiste ARAT ravimitega võrreldes väikse haiguse ulatusega patsientidel üldise elulemuse (Sathianathen *et al*, 2020; Mori *et al*, 2022) ja progressioonivaba elulemuse (Mori *et al*, 2022) osas.

Ehkki meta-analüüsid ei paku samaväärset võrdlust kui erinevate ravimite otsene võrdlemine ühe randomiseeritud uuringu raames ning mHSPC ravi efektiivsuse uurimisel on meta-analüüsides järeldustes mingil määral erinevusi, näib siiski olevat üldine seisukoht, et androgeeni retseptori signaalide inhibiitorid kombineerituna ADT-ga on mHSPC puhul efektiivsem raviviis kui ADT või dotsetakseel + ADT.

Praegu puudub lõplik teave, kas või milline ARAT on mHSPC raviks kõige efektiivsem.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud semi-Markovi põhise lähenemisega kulukasulikkuse mudeli. Omavahel on võrreldud ensalutamiid + ADT kulutõhusust androgeen-deprivatsioonraviga (ADT) ja dotsetakseeli standardraviga mHSPC patsientide hulgas. Mudel on diskonteeritud 5% määraga ning analüüsi ajahorisont on 20 aastat.

Ensalutamiidi ühe QALY hind võrreldes ADT-ga on ... eurot QALY kohta (võidetakse ... QALY-t) ja võrreldes dotsetakseeliga ... eurot QALY kohta (võidetakse ... QALY-t).

EHK tähelepanekud:

Haigekassa rahastab alates 01.01.2023 mHSPC raviks kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga apalutamiidi, siis teostas haigekassa apalutamiid ja ensalutamiidi kulude otsese võrdluse. Apalutamiidiga kuluneutraalsuse tagamiseks peaks seega Xtandi 40mg N112 pakutud jaehind olema vähemalt ...% soodsam (ehk ... EUR), lisaks on apalutamiidi müügiloa hoidjaga sõlmitud konfidentsiaalne hinnalepe.

Xtandi 40mg N112 on soodusravimite loetellu lisatud ning hüvitatud 100% soodumääraga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähiga patsientidele, kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud ning patsientidele, kelle haigus on eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoterapia vältel või pärast seda progresseerunud. Hüvitamise ja loetellu lisamise üheks tingimuseks oli kuluneutraalsus võrreldes abiraterooniga. Seoses abiraterooni olulise hinnalangusega ei ole antud tingimus enam täidetud.

Kuluneutraalsuse tagamiseks võrreldes abiraterooniga (ning samadel soodustingimustel jätkamiseks) peab Xtandi 40mg N112 hind olema ligi ...% madalam.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosi kohaselt saaksid ensalutamiidiga taotletud näidustusel ravi I aastal 43 patsienti, II aastal 61 patsienti ja III aastal 74 patsienti. Ravimi jaemüügi prognoos taotletud näidustusel on I aastal ... €, II aastal ... € ja III aastal ... €.

Haigekassa hinnangul on hormoonsensitiivsete patsientide prognoos ebakindel ning positiivse hüvitusotsuse korral on vaja sõlmida lepinguline mahupiirang, mis finantsrisiki maandaks.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et katmata ravivajadust ei ole, sest mõni aeg tagasi sai taotletud sihtrühmal kättesaadavaks apalutamiid. Ei ole andmeid, et ensalutamiid oleks apalutamiidist efektiivsem või sobiks paremini mõnele patsientide alagrupile, kellele apalutamiid ei sobi. Komisjoni sõnul on taotletud segmendis õige analüüsi liik kulumineerimine võrreldes apalutamiidiga.

Ülejäänud näidustuse osas on komisjon kunagi soovitanud ensalutamiidi rahastada tingimusel, et selle hind ei ole abiraterooni omast kõrgem. Nüüd on tekkinud olukord, kus väljakirjutamise tingimused kattuvad, kuid hinnaerinevus on väga oluline. Komisjoni hinnangul ei ole hinnavahe millegagi põhjendatud, sest efektis pole erinevust tõendatud. Komisjon arutles, millise piirangu rakendamine oleks antud juhul kõigi mõistlikum ning ei tooks arstidele lisatööd ega sunniks ensalutamiidiga ravi saavaid patsiente ravimit vahetama. Nenditi, et juba ravi alustanud patsiendid peaksid saama võimaluse ensalutamiidiga ravi jätkata.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib taotluse ensalutamiidi rahastamiseks metastaatilise hormoon tundliku eesnäärmevähi (C61) (mHSPC) raviks täiskasvanud meestel kombinatsioonis androgeendepriivatsioonraviga (ADT)

rahuldada tingimusel, et ravimi maksumus ei ületa samal näidustusel kättesaadava toimeaine apalutamiidi maksumust.

Juba hüvitatud sihtrühmadel kasutamiseks soovib komisjon lisada piirangu, mis keelab uutel patsientidel ravi ensalutamiidiga alustada, sest hinnaerinevus abirateroonist on märkimisväärne ning see pole põhjendatud. Juba ravil olevad patsiendid saavad ravi ensalutamiidiga jätkata.

4. VENETOKLAKS

Taotlus: 100%, kombinatsioonis hüpometüüliva ainega äsja diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga (ÄML) täiskasvanud patsientide raviks, kellele ei sobi intensiivne keemiaravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge müeloidne leukeemia on agressiivne pahaloomuline vereloome kasvaja haigus, mille põhjuseks on ebaküpsete müeloblastide kontrollimatu ja suurenenud tootmine luuüdis ja/või mujal kudedes ning normaalsete vererakkude tootmise blokeerimine ning muutused perifeerses veres.

Ravimata haigus progresseerub kiiresti ning lõppeb patsiendi surmaga. 5 aasta üldine elulemus >65-aastaste vanusegrupis on 5%. Patsientide keskmine elulemus on 5-10 kuud.

Taotleja leiab vähiregistrile viidates, et 35-st ÄML-i esmasjuhust aastas oleks intensiivse keemiaravi jaoks sobimatud umbes 50% patsientidest (15-17 patsienti), kes võiksid alustada ravim venetoklaksiga.

Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis ÄML-i raviks kättesaadavad mitmed raviskeemid teenuste 305R ja 361R raames, millest intensiivse keemiaravi sobimatuse korral on kasutatavad vaid madalas doosis tsütaraabiin või asatsitidiin.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

VIALE-A oli 3. faasi, mitmekeskuseline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, mis võrdles venetoklaksi ja asatsitidiini ning platseebo ja asatsitidiini kombinatsioonide efektiivsust ja ohutust ägeda müeloidleukeemiaga patsientidel (DiNardo *et al*, 2020).

Uuringusse kaasati patsiendid, kes olid üle 18 aasta vanad ning neil oli WHO kriteeriumite alusel kinnitatud varem ravimata ÄMLi diagnoos. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 vastavalt venetoklaksi ning platseebo rühma.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Kokku randomiseeriti 431 patsienti. 286 patsienti asatsitidiini + venetoklaksi rühma ning 145 asatsitidiini + platseebo rühma.

Tulemused (jälgimisaja mediaan oli 20,5 kuud):

- venetoklaksi rühmas oli patsientide ravikestuse mediaan 7,6 kuud ning platseebo rühmas 4,3 kuud;
- patsientide ravitsükli mediaan oli vastavalt 7,0 ja 4,5;
- üldise elulemuse mediaan oli asatsitidiin + venetoklaks rühmas 14,7 kuud (95%UV 11,9 – 18,7) ning asatsitidiin + platseebo rühmas 9,6 kuud (95%UV 7,4 – 12,7). Surma riskitiheduste suhe (HR) oli 0,66 (95%UV 0,52 – 0,8);

- täieliku remissiooni komposiitulumusnäitaja saavutas 66,4% venetoklaksi saanud patsientidest ning 28,3% platseebot saanud patsientidest ($p < 0,001$);
- 83% patsientidest venetoklaksi rühmas koges tõsist kõrvaltoimet (73% platseebo rühmas). Tõsistest kõrvaltoimetest esines venetoklaksiga kõige sagedamini febrilist neutropeeniat (30% vs 10% platseebo rühmas). Ravi peatati ajutiselt kõrvaltoimete tõttu vastavalt 72% patsientidel ja 57% patsientidel.

Lisaks on taotleja kirjeldanud 1b faasi, avatud, randomiseerimata uuringu M14-358 tulemusi (Pollyea *et al*, 2020). Selle uuringu pikaajalise jälgimise tulemused toetavad põhiuuringus näidatud tulemusi, kui asatsitidiini ja venetoklaksi kombinatsioonravi rühmas saavutati üldise elulemuse mediaan 16,4 kuud. Antud uuringu põhjal järelduste tegemist piirab aga oluliselt uuringu disain.

Venetoklaksi ja asatsitidiini kombinatsiooni ning madalas annuses tsütarabiini otseseid võrdlusuuringuid ei ole läbi viidud.

Venetoklaksi ning madalas annuses tsütarabiini ja madalas annuses tsütarabiini monoravi võrdlusuuringus äsja diagnoositud ÄML-iga patsientidel, kellele ei sobi intensiivne keemiaravi (Wei *et al*, 2020), saavutati üldise elulemuse mediaanid 8,4 kuud kombinatsioonravirühmas ning 4,1 kuud (95%UV 3,1 kuud – 8,1 kuud) madalas annuses tsütarabiini monoravi rühmas.

Dombret *et al*, 2015, võrdlesid asatsitidiini monoravi äsja diagnoositud ÄML-i patsientidel, kellel on blaste $>30\%$, seniste standardravidega (tavapärane induktsioonravi, madalas annuses tsütarabiin ja parim toetav ravi). Leiti, et madalaannuselise tsütarabiiniga oli patsientide üldelulemuse mediaan 6,4 kuud (95%UV 4,8 kuud – 9,1 kuud).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles lähtub praegu Eestis kehtivast Venclyxto hinnakokkuleppe hinnast ning uuringu Viale-A tulemustest ning võrdleb venetoklaks + asatsitidiin kombinatsioonravi asatsitidiini monoraviga. Mudeli baas-stsenariumis on kasutatud üleüldist ÄML populatsiooni, kuid alternatiivselt oli võimalik valida ka patsientide subgrupe, kellel müeloblastide hulk on 20-30% või $>30\%$. Mudeli ajahorisont oli eluaegne (25 aastat), kasud ja kulud olid diskonteeritud 5% määraga.

Tulemuseks saadi ICER/QALY on ... € (täiendav kulu ... € ning täiendav kasu ... QALY).

EHK tähelepanekud:

Kokkuvõttes ei leidnud haigekassa ühtegi parameetrit, mida taotleja oleks käsitlenud vähem konservatiivselt kui teistes riikides. Doosiintensiivsus (73%) on esitatud oluliselt kõrgemana, kui Inglismaa hinnangus käsitletud 25%. Tervenenuks loetakse patsient pärast 5 aastat remissioonis, mis on konservatiivsem, kui Šoti hinnangus käsitletud 2 aastat.

Mõningast ebakindlust sisaldab endas ajahorisont 25 aastat (15-kordne uuringu jälgimisaja pikkus). Samas võib seda vähendada kuni 17 aastani, enne kui ICER üle 40 000 €/QALY tõuseb.

15-aastane ajahorisont annaks venetoklaksi kulutõhususeks ... €/QALY, 5-kordne jälgimisaeg (9 aastat) annaks kulutõhususeks ... €/QALY (saavutatav kliinilise kasu ... QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

17 patsiendi puhul võiks läbilõikeline jaemüügimaht olla 85-119 originaalpakendit aastas. Kui ühe originaali hind jääks tänasele tasemele, oleks läbilõikeline rahaline maht vastavalt ... € - ... €.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et vajadus täiendava ravimi järele on taotletud sihtrühmas olemas. Ka ravimi efektiivsus on hästi tõendatud. Praeguste ravivõimaluste korral on patsientide elulemus 9-10 kuud ning venetoklaksiga oleks 14-15 kuud, mis on üsna arvestatav paranemine. Komisjon nentis, et ka majanduslikud aspektid on vastuvõetavates piirides. Haigekassa esindaja sõnul on teised riigid majandusanalüüsis sarnaseid sisendeid vastuvõetavaks pidanud. Kokkuvõttes toetas komisjon taotluse rahuldamist.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning laiendada venetoklaksi väljakirjutamise tingimusi kombinatsioonis hüpometüüliva ainega äsja diagnoositud ägeda müeloidleukeemiaga (ÄML) täiskasvanud patsientide raviks, kellele ei sobi intensiivne keemiaravi.

5. RELUGOLIKS + ÖSTRADIOOL + NORETISTEROON

Taotlus: 75%, emaka leiomüoomide (D25) mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks fertiilses eas täiskasvanud naistel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Emakafibroidid (tuntud ka nimetuse all müoom, leiomüoom ja fibromüoom) on healoomulised kasvaja, mis paiknevad emakaseinas ning koosnevad silelihaskudest ja sidekoest. Emakafibroidid esinevad umbes 20 – 40% viljakas eas naistest, olles sagedasemad küpsemas eas naiste populatsioonis (40% 1 naistest vanuses 35-50 eluaastat).

10 – 20% patsientidest esinevad sümptomid ja nad vajavad medikamentoosset või kirurgilist ravi.

Toetudes ekspertide hinnangule prognoosib taotleja potentsiaalseks aastaseks patsientide arvuks 740 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Kõige levinum emakafibroidide ravimeetod on kirurgiline. Operatsiooni ooteajal või juhul, kui soovitakse säästa emakat, kasutatakse vajaduse korral verejooksu vähendamiseks medikamentoosset ravivõtteid (traneksaamhape, gosereliin, triptoreliin, ulipristaal, aga ka erinevad hormonaalsed preparaate, sh emakasisene süsteem).

2021. aastal sai emakafibroidide medikamentoosset ravi 692 patsienti.

Käsitatud ravimitest ainsana 75% soodusmääraga hüvitatav on emaka leiomüoomide (D25) korral näidustatud ulipristaal, ravimi väljakirjutamise õigusega günekoloogil patsientidele, kes soovivad rasestuda või kellele on kirurgiline ravi vastunäidustatud ning kirurgilise ravi eelselt fibroomi mõõtmete vähendamiseks.

Teised kasutatavad ravimid (sh süstitavad GnRHanalooigid gosereliin ja triptoreliin) on taotletud näidustusel hüvitatavad 50% soodusmääraga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

LIBERTY 1 ja LIBERTY 2 olid omavahel sarnased topeltpimedad, 24-nädalased, 3. faasi uuringud fibroididega seonduva tugeva menstruaalveritsusega patsientidel (Al-Hendy *et al* 2021). Uuringutesse

kaasati premenopausaalsed naised vanuses 18 kuni 50, kellel olid diagnoositud fibroidid ning kellel oli tugev menstruaalveritsus.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama 24 nädala vältel kas platseebot, relugoliksi kombinatsioonravi (östradioli ja noretisterooniga) või ravi alustama relugoliksi monoraviga ning hiljem kombinatsioonravi.

Ravivastus defineeriti kui verekaotuse vähenemine alla 80ml ja vähemalt 50% vähenemine võrreldes algtasemega. Esmane tulemusnäitaja oli ravivastusega relugoliksi kombinatsioonravi ja platseebo patsientide protsentuaalne võrdlus.

LIBERTY 1 uuringus randomiseeriti 388 patsienti ning LIBERTY 2 uuringus 308 patsienti.

Tulemused:

- esmase tulemusnäitaja saavutas relugoliksi kombinatsioonravirühmas 73% ja 71% vastavalt LIBERTY 1 ja 2 uuringutes. Platseebo rühmas saavutas esmase tulemusnäitaja 19% ja 15% patsientidest. Erinevus oli mõlemas uuringus rühmade vahel statistiliselt oluline;
- amenorröa saavutas 52% ja 50% relugoliksiga kombineeritud ravi saanud patsientidest vastavalt LIBERTY 1 ja LIBERTY 2 uuringus ning platseebo patsientidest saavutas selle vastavalt 6% ja 3% ($p < 0,001$ mõlema võrdluse puhul);
- menstruaalveritsuse keskmine vähenemine 24. nädalaks oli relugoliksi rühmades mõlemas uuringus $-84,3\%$, platseeborühmades oli vähenemine vastavalt $-23,2\%$ ja $-15,1\%$ ($p < 0,001$ mõlema võrdluse puhul);
- kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi relugoliksi pideva kombinatsioonravi rühmades 5% ja 2% patsientidest ning platseebo rühmas 4% ja 5% patsientidest. Kõrvaltoimetest esines kõige sagedamini kuumahoogusid vastavalt 11% ja 6% relugoliksi pideva kombinatsioonravi rühmades ning 8% ja 4% platseeborühmas.

LIBERTY 1 ja LIBERTY 2 uuringute avatud jätku-uuringu LIBERTY 3 tulemused on esitatud posterettekandena (Al-Hendy *et al* 2020). Algsed uuringud lõpetanud patsiendid võisid jätkata ning liituda 28. nädalasse jätku-uuringusse. Jätku-uuringus said kõik patsiendid pidevat relugoliksi kombinatsioonravi östradioli ning noretisterooniga.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal kes saavutasid või säilitasid väiksema kui 80ml menstruaalveritsuse ja vähemalt 50% vähenemise veritsuses võrreldes LIBERTY 1 ja 2 uuringute algtasemetega. Jätku-uuringusse kaasati 477 patsienti.

Tulemused:

- 87,7% saavutasid 52. nädalaks esmase tulemusnäitaja definitsiooni järgse ravivastuse. Amenorröa saavutas 70,6% patsientidest, veritsus vähenes keskmiselt 89,9% võrra;
- kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu ning kuumahood. Luutihedus vähenes keskmiselt 0,8% võrra (95%UV $-1,36\%$ – $-0,25\%$).

Ulipristaali ning relugoliksi kombinatsioonravi võrdlusuuringuid tehtud ei ole. Nende efektiivsuste omavaheline võrdlemine on eri uuringute alusel seetõttu keerukas.

Küll on erinevus toimeainete ohutusprofiilis. Ulipristaali on seoses maksakahjustuse riskiga kehtestatud täiendavad riskivähendamise meetmed. 2020.a hindas Euroopa Ravimiameti riskihindamise komitee maksakahjustuse juhte ning ajutiselt oli ulipristaali kasutamine emakafibroidide vahelduva ravi näidustusel ka peatatud. Näidustuse piiramise järgselt lubati kasutamist küll jätkata. Ravi ajal tuleb hinnata patsientide maksanäitajaid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotletava ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse tõendamiseks on taotleja esitanud ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, hindamaks RYEQO kuluefektiivsust võrreldes parima toetava raviga emaka leiomüoomi mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks fertiilses eas täiskasvanud naistel. Kasutatud Markovi mudeli põhine kuluefektiivsuse analüüs on kohandatud Eesti oludele.

Mudeli arvutustes on rakendatud võrdlusbaasina kas parimat toetavat ravi (sisu täpsustamata – see ravi, millega alustati), süstitavat GnRH-analoogi (triptoreliin) või ulipristaali.

Arvutused on tehtud 10-aastasest ajahorisondis patsiendi kohta vanuses 42-51.

Taotletava sekkumise lisandväärtus on analüüsi kohaselt 0,39-0,48 QALY't, täiendav kulu lisandunud QALY kohta 4365,94-7441,03 eurot.

EHK tähelepanekud:

Vaatamata esitatud täiendustele ei vasta esitatud kuluefektiivsuse analüüs Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks: kuigi kuluefektiivsust saab võrrelda enimkasutatud raviviisiga taotletud näidustusel, põhinevad analüüsi tulemused taotletava ravimi osas vaid platseebokontrolliga uuringute andmetel.

Eesti Naistearstide Seltsi (edaspidi ENS) arvamusel ei pruugi taotletava ravimi alternatiiviks olla väga vähe kasutatud ulipristaal. Taotletav ravim oleks eelistatud ravivalikuks süstitavate GnRH analoogide gosereliini ja triptoreliini ees, mis on emaka leiomüoomide näidustusel hüvitatavad 50% soodusmääraga.

Võrdluses soodsama GnRH analoogi gosereliiniga tuleks taotletava ravimi hinda ...% (vs jaehinnad km-ga) langetada.

Taotleja tagasiside:

Gedeon Richter on nõus esitatud tingimustega ja valmis langetama ravimi RYEQO hulgimüügi ostuhinda ...%.

Potentsiaalne lisakulu:

Vastavalt ENS hinnangule prognoositakse potentsiaalseks ravivajajate arvuks esimesel hüvitamise aastal 100 patsienti ning kuni 200 patsienti kolmandal hüvitamise aastal.

Lähtuvalt haigekassa kohandatud prognoosist oleks haigekassa lisakulu taotletavale ravile taotletud hinna juures soodsama alternatiivse GnRH analoogi gosereliiniga võrreldes samaväärsete soodustingimuste korral kuni 33 911,72 eurot aasta kohta.

GnRH analoogide soodusmäära tõstmisel 75%-ni on lisakulu 13 520 eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on mõõdukas, sest patsiendid ravita praegu ei ole. Seega oleks tegemist täiendava ravivõimlausega taotletud sihtrühmas. Tõdeti, et ulipristaali võib kasutada, kuid sellises juhul tuleb patsiendi maksanäitajaid jälgida. Arstid eriti aktiivselt seda toimeainet siiski enam ei kasuta. Komisjon toetab taotleja viimatise hinnapakumise juures ravivalikute laiendamist emaka leiomüoomide näidustusel. Ühtlasi soovib komisjon ENS-i poolt taotletavale ravimile põhiliseks alternatiiviks peetavate GnRH analoogide gosereliini ja triptoreliini soodusmäära ühtlustamist relugoliks + östradiool + noretisterooni ja ulipristaaliga (75%).

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ja lisada ravimite loetellu relugoliks + östradiool + noretisteroon sisaldav ravimpreparaat emaka leiomüoomide (D25) mõõdukate kuni raskete sümptomite raviks fertiilses eas täiskasvanud naistel ning ühtlasi ühtlustada GnRG analoogide (gosereliini ja triptoreliini) väljakirjutamise tingimused, st tõsta soodusmäär 75%-ni.

6. VERITSIGUAAT

Taotlus: 75%, sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on vähenenud ja kelle seisund on stabiliseerunud pärast hiljutist, intravenoosset ravi nõudnud dekompenseerunud südamepuudulikkust

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Haiguse esinemissagedus on erinevates maades 1-2% ümber, suurenedes $\geq 10\%$ vanuses >70 a. Märkimisväärne on selle sündroomiga haigete kõrge suremus ja korduvhospitaliseerimiste risk – nt südamepuudulikkuse tõttu haiglaravile sattunute suremusrisk 1 aasta jooksul võib olla umbes 17% ja korduvhospitaliseerimise risk umbes 44%. Vaatamata olemasolevatele ravivõimalustele, mis vähendavad hospitaliseerimisi ja suremust, on HFrEF patsientide prognoos tõsine.

Teoreetiliselt raviks sobilikke patsiente on taotleja hinnangul ... Maksimaalseks patsientide arvuks hindab taotleja aga kokkuvõttes ... ning järgneval kolmel aastal on ravile prognoositud ...-... patsienti.

Alternatiivne ravi:

Eestis on SP haigetel 75/90% soodusmääruga kättesaadavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (edaspidi ACEi) ning selle kombinatsioonpreparaadid diureetikumi või kaltsiumkanali blokaatoriga, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB), beetablokaatorid (BB), diureetikumid, mineralokortikoidretseptori antagonistid (MRA, spironolaktoon), südameglükosiid (digoksiin) ning angiotensiini retseptori ja neprilüsiini inhibiitori kombinatsioon (sakubitrilil+valsartaan, ARNI).

Viimane on rahastatud täiskasvanud sümptomaatilistele SP patsientidele, keda on eelnevalt ravitud ACE/ARB + BB + MRA kombinatsiooniga.

Lisaks on kroonilise SP korral rahastatud ka naatriumi-glükoosi kaastransporter 2 (*sodium glucose cotransporter 2*; SGLT-2) inhibiitorid: alates 01.10.2021 dapaglifloosin ning alates 01.01.2022 empaglifloosin patsientidele, kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ($LVEF \leq 40\%$), kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi, kellel ravikoostöö on hea ning kellel ACEi või ARB ja BB kaksikravigil SP sümptomid endiselt püsivad või süvenevad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

VICTORIA oli III faasi randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring (Armstrong *et al*, 2021). Uuringusse kaasati kroonilise südamepuudulikkusega (NYHA II - IV) patsiendid, kelle väljutusmaht oli alla 45%. Patsientidel pidi olema halveneva kuluga haigus. Veritsiguaat või platseebo lisati täiendavalt standardravile. Standardraviks loeti ACE inhibiitori, beetablokaatori ning mineralokortikoidretseptori antagonistide kasutamist. Sakubitrililil ning valsartaani kasutamine oli lubatud.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli kombinatsioon kardiovaskulaarsurmast ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisest. Kokku randomiseeriti 5050 patsienti, 2526 veritsiguaadi rühma ning 2524 platseebo rühma.

Kolmikravil olid uuringu algul 60% patsientidest (58,7% veritsiguaadi rühmas ning 60,7% platseebo rühmas). Sakubitriili kasutas 14,3% veritsiguaadi patsientidest ning 14,7% platseebo patsientidest. SGLT2 inhibiitoreid kasutas 2,7% patsientidest.

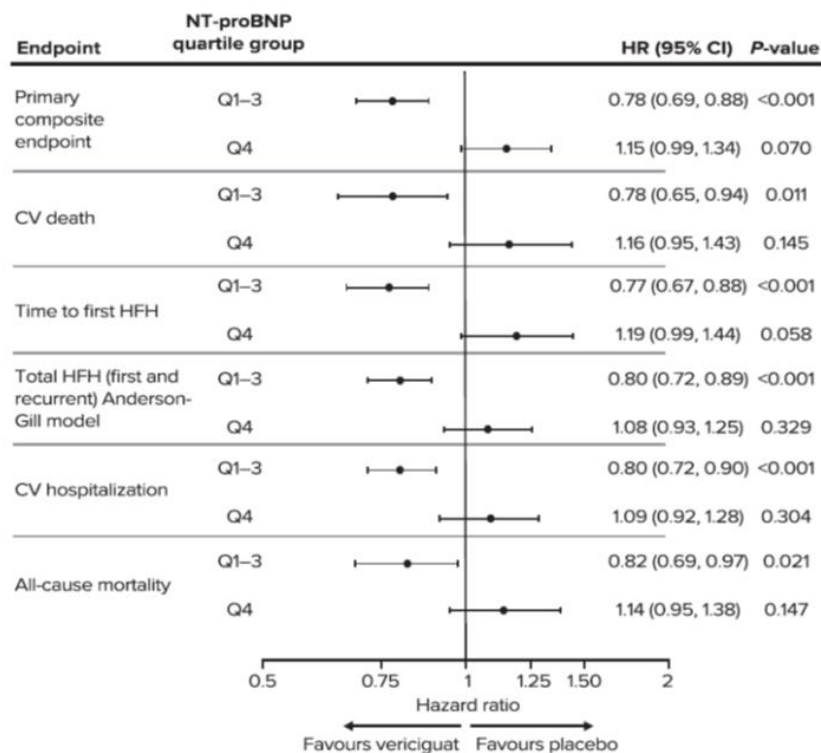
Tulemused:

- 100 patsiendiaasta kohta esines esmast tulemusnäitajat veritsiguaadi rühmas 33,6 juhtu ning platseebo rühmas 37,8 juhtu. Riskitiheduste suhe (HR) 0,9 (95% UV 0,82 – 0,98, p=0,02);
- esmase tulemusnäitaja komponendid eraldi vaadatuna statistilist olulisust ei saavutanud, kuigi olid numbriliselt veritsiguaadi kasuks. Kardiovaskulaarsuremus 8,2% vs 8,9% ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimine 27,4% vs 29,6%;
- teisestest tulemusnäitajatest saavutas statistilise olulisuse südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste koguarv ning kombinatsioon surmast ja esmasest südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisest;
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 32,8% veritsiguaadi rühmas ning 34,8% platseebo rühmas.

Täiendavalt on välja toodud tulemused alarühmas, kes said VICTORIA uuringus SGLT2 inhibiitoreid (publitseerimata andmed). Veritsiguaadi rühmas oli selliseid patsiente ... ning platseebo rühmas ...

Esmane tulemusnäitaja avaldus ...% veritsiguaadi rühma patsientidel ning ...% platseebo patsientidel. Riskitiheduste suhe 0,75 (95% UV 0,39 – 1,44). Seega kuigi numbriliselt näitas veritsiguaat efekti ka SGLT2 ravi saanud patsientide alarühmas, siis statistilist olulisust see erinevus ei saavutanud.

Lisaks kirjeldab taotleja täiendavalt NT-proBNP mõju patsientide ravitulemustele VICTORIA uuringus (Senni *et al*, 2022). Patsientidel kelle NT-proBNP tase >5314 pg/mL oli veritsiguaadi mõju esmasele tulemusnäitajale pigem vastupidine.



Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Markovi mudelil baseeruva farmakoökoonoomilise analüüsi, milles hinnati veritsiguaadi kombinatsioonis standardraviga kulutõhusust võrreldes standardraviga kroonilise SP täiskasvanud patsientidel, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on vähenenud ja kelle seisund on stabiliseerunud pärast hiljutist, intravenooset ravi nõudnud decompenseerunud südamepuudulikkust.

Analüüs viidi läbi lähtudes tervishoiu perspektiivist ja diskonteerides kulusid ja tulusid 5%. Analüüsi kliinilised andmed tuginevad peamiselt VICTORIA uuringu tulemustele.

Baasstsenaariumis leiti, et elueahorisoni (51 aastat) lõikes võitsid patsiendid veritsiguaadiga 0,35 eluaastat (LY; 5,87 vs 5,53) ja 0,25 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY; 3,96 vs 3,72), kaasuv täiendkulu oli ... € ning täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta, ICERLYG ... € ning täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, ICERQALY oli ... €.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa kohandas analüüsis SGLT-2 inhibiitorite, ARNI ja ivabradiini maksumused lähtudes nende ravimite tänastest tegelikest hindadest. Kuna baasravi mõlemas analüüsigrupis oli sarnane, siis mõjutas see tulemusi marginaalselt (ICER/QALY=... €).
- VICTORIA uuringus oli jälgimisaja mediaan 10,8 kuud, ravi veritsiguaadiga kestis maksimaalselt kuni 2,6 aastat, mis tähendab, et uuringuandmeid on ekstrapoleeritud väga pikale perioodile, mis lisab tulemustesse ebakindlust. Uuringusse kaasatud patsientide keskmine vanus oli 67 aastat, mis on noorem kui keskmine vanus kroonilise SP diagnoosimisel Eestis (71,1 aastat). Arvestades patsientide keskmist vanust ja eeldatavat eluiga, on haigekassa hinnangul vaadeldav ajahorisont liiga pikk, mistõttu lähtuti kordusanalüüsis sarnaselt teistele uutele

ravimitele (ARNI, SGLT-2 inhibiitorid) antud hinnangutele konservatiivsematest ajaparameetritest.

Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et veritsiguaadi lisamisel standardravile võidetakse võrreldes standardraviga 10-20 aasta pikkuses ajahorisondis vastavalt ...-... QALY-t ning kulutõhusus, ICERQALY on ... - ... €.

- Austraalia eksperdid (PBAC) leidsid, et veritsiguaadi lisamine standardravile ei paku märkimisväärtset ja kliiniliselt relevantset efektiivsuse kasu võrreldes standardraviga – kasu suurus ei ole arvestatav ning on peamiselt tingitud SP tõttu hospitaliseerimiste erinevast määrest kõrge riskiga patsientidel hilises ravireas. Iirimaa eksperdid on oma hinnangus järeldanud, et veritsiguaat ei ole kulutõhus võrdluses empaglifloosiini ja dapaglifloosiiniga. Seejuures veritsiguaadi ravipäeva maksumus on Eestis SGLT-2 inhibiitoritest 2,14 korda kallim. Ebaselge paremus ja kallima hinna kontekstis ei saa pidada põhjendatuks ravimi rahastust samaväärsetel tingimustel.
- 2022 AHA/ACC/HFSA SP ravijuhend soovib kaaluda veritsiguaadi kasutamist kõrge riskiga patsientidele lisaks standardravile, mis hõlmab endas ka SGLT-2 inhibiitoreid (2b soovitus, tõendatuse tase B-R). VICTORIA uuringus oli selliseid patsiente 2,7%. Rootsi eksperdid (TLV): jäid sarnast majandusanalüüsi hinnates seisukohale, et see ei vasta Rootsi kliinilisele praktikale ning sellest lähtuvalt ei pidanud ravimi rahastamist põhjendatuks.

Haigekassa on valmis olemasolevat kulutõhususe analüüsi (veritsiguaat lisatuna kolmikravile vs kolmikravi) aktsepteerima tingimusel, et analüüsis võetakse aluseks konservatiivsed eeldused ning ravimitootja teeb hinnapakumise, mille korral 10-aastases ajahorisondis (sarnaselt ARNI menetlusele) saavutatakse kulutõhususe tase $ICER/QALY \leq 20\ 000$ €. Saavutamaks aktsepteeritavat kulutõhususe taset $ICER/QALY \leq 20\ 000$ €, tuleb veritsiguaadi osas saavutada täiendav hinnalangus ...-...% ravimipakendite maksimaalsest jaemüügihinnast.

Eesti Kardioloogide Seltsi tagasiside:

- krooniline südamepuudulikkus on prognoosilt raskem haigus ja kehvema 5 aasta elulemusega kui enamik levinud paikmete vähke. Kroonilise SP ravi kolm peamist eseseisvat eesmärki on 1) suremuse vähendamine, 2) südamepuudulikkuse dekompenatsioonist tingitud hospitaliseerimiste vähendamine ja 3) kliinilise ja funktsionaalse staatuse ning elukvaliteedi parandamine;
- kroonilise SP tänapäevase ravi aluseks on erineva toimemehhanismiga ravimite kombineerimine farmakoloogilise põhjendatuse ja kliinilistest uuringutest johtuva tõenduse alusel. Patsientide individuaalne ravimitaluvus on väga erinev ning harva õnnestub kasutada samal patsiendil kõiki kasutusel olevaid ravimeid eesmärkannustes. Näiteks on kaasaegsetes kliinilistes uuringutes, kus on tehtud maksimaalseid võimalikke pingutusi taustaravi optimeerimiseks enne uuritava ravimi lisamist, SP kolmikravi saanud ca 60% patsientidest. Seetõttu ei saa erinevaid SP ravimeid vaadelda omavahel konkureerivana, vaid pigem üksteist täiendavate võimalustena. Samuti ei saa eeldada, et iga kaasuva patoloogia ja individuaalse talutava ravimikombinatsiooni puhul tehakse efektiivsust ja ohutust mõõtvad kliinilised uuringud;
- kulutõhususe aspektist saab veritsiguaati hinnata kontekstis, kus tema efektiivsust on mõõdetud, st analüüsides kulutõhusust või kulukasulikkust VICTORIA uuringus kasutatud kolmikraviga võrreldes;

- Sellest lähtuvalt peab EKS põhjendatuks veritsiguaadi kompenseerimist EHK poolt 75/90% määraga täiskasvanud patsientidel, kellel:
 - on sümptomaatiline krooniline südamepuudulikkus (RHK diagnoosikoodiga I50) NYHA II-IV klassi raskusastmes ja
 - vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on $\leq 45\%$ ja
 - kes juba saavad ravi eesmärkannuses või maksimaalses talutavas annuses: AKE inhibiitori või angiotensiin II retseptorblokaatoriga või sakubitriil/valsartaaniga (ARNI) ja beeta-blokaatori ja mineralokortikoidretseptori antagonistiga ja
 - patsient on viimase 6 kuu jooksul vaatamata eelnevale optimaalsele südamepuudulikkuse ravile hospitaliseeritud südamepuudulikkuse dekompensatsiooni tõttu ja vajanud dekompensatsiooni tõttu intravenoosset ravi diureetikumi, vasodilataatori või inotroopse ravimiga.

Eesti Haigekassa arvamuse lisa:

- veritsiguaadiga puuduvad mahukad kliinilised uuringuid ja seega usaldusväärsed andmed selle kohta, milline on veritsiguaadi efektiivsus kasutades ravimit täiendavalt SGLT-2 inhibiitoritega, samuti ei ole teada, milline on ravimi efektiivsus SGLT-2 inhibiitoritega võrreldes. Sellest lähtuvalt on märkimisväärne ebakindlus ka esitatud majandusanalüüsis;
- ravimite valik vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon südamepuudulikkuse ravis on mitmekülgne, viimastel aastatel on lisandunud mitmeid uusi ravimeid (ARNI, dapaglifloosin, empaglifloosin), seega arvestatavat katmata vajadust ei ole (samal seisukohal on ka PBAC eksperdid);
- arvestades lisaks ravijuhendite soovitusi ja rahvusvaheliste ekspertide hinnanguid, samuti Eesti Kardioloogide Seltsi ettepanekut väljakirjutamise piirangute osas ning ravimi kulutõhusust ja eelarvemõju (ning sellega seotud riske), peab haigekassa põhjendatuks Verquvo rahastamist järgmiste tingimuste koosinemisel:

75/90% määraga sümptomaatiline krooniline südamepuudulikkusega (I50) patsientidele, kelle on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ($LVEF \leq 40\%$), kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi, kes juba saavad ravi eesmärkannuses või maksimaalses talutavas annuses AKE/ARB/ARNI ja beeta-blokaatori ja mineralokortikoidretseptori antagonistiga ja SGLT-2 inhibiitoriga ning kes on viimase 6 kuu jooksul vaatamata eelnevale optimaalsele südamepuudulikkuse ravile hospitaliseeritud südamepuudulikkuse dekompensatsiooni tõttu ja vajanud dekompensatsiooni tõttu intravenoosset ravi diureetikumi, vasodilataatori või inotroopse ravimiga.

Taotleja tagasiside:

- Eelistaksime väljakirjutamise piirangust eemaldada väljendi "hospitaliseeritud" kuna Verquvo (veritsiguaat) on näidustatud sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on vähenenud ja kelle seisund on stabiliseerunud pärast hiljutist, intravenoosset ravi nõudnud dekompenseerunud südamepuudulikkust.
- Otsus, kas dekompenseerunud südamepuudulikkust ravitakse ambulatoorselt või valitakse haiglaravi, sõltub kliinilistest teguritest, nagu ägenemise raskus, vanus ja kaasuvad haigused, kuid seda võivad mõjutada ka mittekliinilised tegurid, sealhulgas patsiendi eelistused ja kohalik ravipraktika.

- VICTORIA uuringus sai ligikaudu 16% patsientidest diureetilist intravenooset ravi ambulatoorselt. Kliinilises praktikas on tõenäoliselt samuti väike arv patsiente, kes saavad dekompenseerunud südamepuudulikkuse intravenooset ravi ambulatoorselt või viibivad lühiajaliselt erakorralise meditsiini osakonnas. Siiski soovime mitte välistada neid patsiente:

sümptomaaatilise kroonilise südamepuudulikkusega (I50) patsientidele, kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF \leq 40%), kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi, kes juba saavad ravi eesmärkannuses või maksimaalses talutavas annuses ACE/ARB/ARNI ja beeta-blokaatori ja mineralokortikoidretseptori antagonistiga ning kes on viimase 6 kuu jooksul vaatamata eelnevale optimaalsele südamepuudulikkuse ravile vajanud dekompensatsiooni tõttu intravenooset ravi diureetikumi, vasodilataatori või inotroopse ravimiga.

Eesti Kardioloogide Seltsi tagasiside 2:

Südamepuudulikkuse dekompensatsioon koos intravenoosse raviga tähendab Eesti tingimustes peaaegu alati hospitaliseerimist. Koduse intravenoosse ravi praktikat Eestis ei ole ning lähiajal ei ole näha ka selget põhjust ega pinnast selle tekkeks. Harvadel juhtudel võib intravenoosne ravi toimuda EMO-s ilma patsienti hospitaliseerimata, kuid selles olukorras ei ole tagatud süstemaatiline kardioloogiline käsitlus ning nendele üksikutele episoodidele ei peaks laiendama veritsiguaadi soodustingimusi. Kardioloogidena saame aru, et veritsiguaadi rolli defineerimine südamepuudulikkuse ravis on üsna keeruline, sest SP ravisoovitused on viimastel aastatel palju muutunud. VICTORIA uuringu ajal ei olnud SP raviskeemis veel SGLT2 inhibiitoreid ning ka ARNI kasutamine oli alles algusjärgus.

Eesti Kardioloogide Selts toetab haigekassa seisukohta veritsiguaadi soodustingimuste sõnastamisel.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib patsientide arvuks järgneval kolmel aastal ...-... ning eelarvemõjaks ... - ...

Kulutõhusa hinna saavutamisel tähendaks see lisakulu haigekassa eelarvele (arvestades keskmiseks soodusmääraks 84%) ... - ... €.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadust taotletava ravimi järele on keeruline hinnata. Südamepuudulikkusega patsientide suuremus on endiselt kõrge, samas oleks see kuues ravim nende raviskeemi. Komisjoni hinnangul on raske uskuda, et patsient suudab nii mitme ravimi kasutamisel oma raviskeemi korrektselt järgida. Komisjon tõdes, et taotletava ravimi foonil satuvad patsiendid vähem haiglasse, aga ravimi tõttu rohkem patsiente tõestatult ellu ei jää.

Komisjon tõdes, et kardioloogid toetavad haigekassa pakutud väljakirjutamise tingimuste sõnastust ning nad on seisukohal, et praktikas ei ole väljakirjutamise tingimustesse lisatav „hospitaliseeritud“ probleem, sest südamepuudulikkuse dekompensatsioon koos intravenoosse raviga tähendab Eesti tingimustes peaaegu alati hospitaliseerimist.

Kokkuvõttes toetab komisjon taotluse rahuldamist haigekassa poolt pakutud väljakirjutamise tingimustega, kui ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele ning soovib sõlmida eelarvelaega hinnakokkuleppe.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotluse rahuldada ning lisada veritsiguaat ravimite loetellu 75% soodusmääraga sümptomaatilise kroonilise südamepuudulikkuse raviks täiskasvanud patsientidele, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on vähenenud ja kelle seisund on stabiliseerunud pärast hiljutist, intravenooset ravi nõudnud dekompanseerunud südamepuudulikkust tingimusel, et veritsiguaadi hind langeb ... - ... % ravimipakendite maksimaalsest jaemüügihinnast.

6. IX HÜÜBIMISFAKTOR

1. Taustainfo

Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus on B-hemofiilia (D67) näidustusel 100% soodusmääraga hüvitatud ainult plasmapõhine IX hüübimisfaktor Immunine süste- /infusioonilahuse pulber ja lahusti 600 RÜ N1; 1000RÜ N1. Ravimitootja Swedish Orphan Biovitrum AB (publ) on esitanud lihtsustatud korras taotluse rekombinantse IX hüübimisfaktori Alprolix süstelahuse pulber ja lahusti 250RÜ N1; 500RÜ N1; 1000RÜ N1; 2000RÜ N1; 3000RÜ N1 loetellu lisamiseks, mille ühe patsiendi keskmine aastane ravikulu on 40% kallim alternatiivsest juba hüvitatavast plasmapõhisest IX hüübimisfaktori hinnatasemest. Samas on pakutud Alprolixi hinnatase 3% madalam kõige soodsamast hüvitatavast rekombinantsest VIII hüübimisfaktorist (Jivi). Lähtuvalt ravimikomisjoni 14.03.2019 toimunud koosoleku soovitusel on haigekassa kõiki hüübimisfaktorite taotlusi menetlenud lihtsustatuna, kuid põhimõttel, et uue lisanduva hüübimisfaktori hinnatase ei ületa juba soodusravimite loetelus hüvitatavate alternatiivsete samal näidustustel olevate ravimite hinnatase.

Tabel 1. Rekombinantse (VIII ja IX) ja plasmapõhise IX hüübimisfaktori hinnavõrdlus:

Ravimi nimetus	annustamine profülaktika korral	aastane annus RÜ/kg	75kg patsiendi aastane annus	1 mg/ühiku/µg hind EUR	75kg patsiendi aastase profülaktilise ravi maksumus EUR
Alprolix	50 RÜ/kg üks kord nädalas	2600	195 000	0,56	109 200 €
Immunine	20-40 RÜ/kg 3- kuni 4-päevase intervalliga	3120	234 000	0,28	65 520 €
Jivi (VIII hüübimisfaktor)	45-60 RÜ/kg iga 5 päeva järel	3822	286 650	0,39	111 794 €

Tabel 2. 2022 a statistika Immunine kasutamise kohta:

Ravim nimetus	Patsientide arv	Retsepte	Ravimeid	EHK summa
Immunine 1200RÜ N1	<5	16	290	96 307 €

Dr Mariken Rossi hinnangul on Eestis potentsiaalselt 2 patsienti, kes vajavad Alprolixi ning kellele Immunine enam ei sobi, sest väljendunud liigeskahjustuse ning aastatepikkuse süstimisega võitluse tõttu on veeni punkteerimine raske ja patsiendid on sagedasest ravimi manustamisest väga vaevatud. Immuninet süstib patsient tavapäraselt 2-3 päeva järel, Alprolixiga oleks hea metabolismi korral manustamine 14 päeva tagant (tavapärane 10 päeva). Dr Rossi sõnul on efektiivsus preparaatidel võrdne kui Immuninet manustada korrektselt, aga tänaseks on Alprolix kindlasti efektiivsem, sest Immuninet ei ole tegelikult enam võimalik korrektselt manustada.

2. Ettepanek rekombinantse IX hüübimisfaktori soodusravimite loetellu lisamiseks

Eeltoodut arvesse võttes teeb EHK ettepaneku lisada soodusravimite loetellu rekombinantne IX hüübimisfaktor patsientidele, kellele plasmapõhine IX hüübimisfaktor enam ei sobi, väljakirjutamise tingimusega: ravimi väljakirjutamise õigus on 100% soodusmääraga diagnoosi D67 korral erialadel pediaater, hematoloog ja pediaater – hematoloog- onkoloog verejooksu episoodide ennetamiseks B-hemofiiliaga patsientidele, kellel on raskendatud veenisistete süstete teostamine ning seetõttu pole võimalik kasutada profülaktilises annuses vereplasmast valmistatud IX hüübimisfaktorit.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel lisada loetellu rekombinantne IX hüübimisfaktor patsientidele, kellele plasmapõhine IX hüübimisfaktor ei sobi ning hematoloogide abiga sõnastada täpsemad väljakirjutamise tingimused.

7. JAK-INHIBIITORID

Ülevaade

Eesti Haigekassa teeb ettepaneku muuta JAK-inhibiitorid kättesaadavaks tervishoiuteenuste loetelu asemel läbi Eesti Haigekassa ravimite loetelu. Põhjuseks asjaolu, et JAK-inhibiitorite kasutamiseks pole vaja tervishoiutöötajate abi ehk tegemist on ambulatoorselt kasutatavate ravimitega (tabletid, tofatsitiniibi puhul ka suukaudne lahus), kogemus JAK-inhibiitorite kasutamisel Eestis on kasvanud ning ravimite hinnatase on jõudnud mõistlikule tasemele. Muudatus parandaks JAK-inhibiitorite ravi kättesaadavust reumatoidartriidi, psoriaatilise artropaatia, anküloseeriva spondüliidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Chroni tõvega patsientidele ning vähendaks haiglate koormust, kuna patsiendid saaksid ravimid välja osta apteegist ja neid kodus kasutada. Sarnastest põhimõtetest lähtuvalt on soodusravimite loetellu üle viidud ka mitmed bioloogilised ravimid psoriaasi, anküloseeriva spondüliidi ja psoriaatilise artropaatia näidustustel.

JAK-inhibiitorid on täna patsientidele hüvitatud läbi Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu järgmiste ravimiteenuste kaudu:

- Teenus 250R „Reumatoidartriidi, psoriaatilise artropaatia, anküloseeriva spondüliidi ja juveniilse idiopaatilise artriidi ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“, teenuse piirhind 633,50 eurot.
- Teenus 291R „Atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“, teenuse piirhind 836 eurot.
- Teenus 258R „Haavandilise koliidi ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“, piirhind 730,96 eurot.

Kõikide teenuste kasutamise eelduseks on eelneva süsteemse konventsionaalse ravi ebaõnnestumine või sobimatus ning ravi alustamise ja katkestamise otsustavad erialaseltside moodustatud eksperdikomisjonid. Hetkel on Eestis kättesaadavad JAK-inhibiitorid tofatsitiniib, baritsitiniib, filgotiniib ja upadatsitiniib. Tofatsitiniib (Xeljanz) on näidustatud kasutamiseks reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, juveniilse idiopaatilise artriidi ja haavandilise koliidi korral. Baritsitiniib (Olumiant) on näidustatud kasutamiseks atoopilise dermatiidi ja reumatoidartriidi korral. Filgotiniib (Jyseleca) on näidustatud kasutamiseks reumatoidartriidi ja haavandilise koliidi korral. Upadatsitiniib (Rinvoq) on näidustatud kasutamiseks reumatoidartriidi, psoriaatilise artriidi, anküloseeriva spondüliidi, atoopilise dermatiidi ja haavandilise koliidi korral. Lisaks on 2023. a märtsis oodata upadatsitiniibi näidustust ka mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile on olnud ebapiisav, kadunud või kes nimetatud raviviise ei talu. Seetõttu esitas ravimi müügiloa hoidja haigekassale 2022. a lõpus tervishoiuteenuste

loetelu muutmise taotluse (taotlus nr 15835) teenuse 258R teenuse laiendamiseks Crohni tõve näidustusel (RHK-10 kood K51) samadel tingimustel nagu täna on kättesaadav Crohni tõve bioloogiline ravi (teenus 225R) ehk enne ravi alustamist upadatsitiniibiga peab olema kasutatud vähemalt kahte ravimite loetellu kantud või koodiga 299R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet ehk vähemalt kaks TNF-alfa inhibiitorit, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Upadatsitiniibi uus Crohni tõve näidustus põhineb induktsioonravi uuringutel CD-1 (UEXEED) ja CD-2 (U-EXCEL) ja säilitusravi uuringul U-ENDURE. Induktsioonravi uuringutesse kaasati kokku vastavalt 495 ja 526 patsienti, kes randomiseeriti (2:1) upadatsitiniibi (45mg 1x päevas) või platseebo ravile 12 nädala jooksul. CD-1 uuringusse kaasati patsiendid, kelle ravivastus ühele või mitmele bioloogilisele ravimile oli olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu. CD-2 uuringusse kaasati patsiendid, kelle ravivastus tavapärasele ravile või bioloogilisele ravimile oli olnud ebapiisav või kes nimetatud raviviise ei talu. Patsientidel, kellel 12. nädalaks ei saavutatud kliinilist ravivastust SF/APS skoori alusel ($\geq 30\%$ langus päeva keskmise väga pehme või lahtise roojamissageduses ja/või $\geq 30\%$ langus päeva keskmise alakõhuvalu skoori ja kumbki mitte kõrgem algtasemega võrreldes), pikendati induktsioonravi perioodi 12 nädala võrra, mille jooksul manustati patsientidele 30 mg upadatsitiniibi 1 kord päevas. Mõlemas uuringus saavutati upadatsitiniibiga paremad tulemused haiguse kliinilises remissioonis 12. nädalaks – CD 1 uuringus said ravivastuse võrreldes platseeboga 26% rohkem patsiente (40% vs 14%, $p<0,001$), CD 2 uuringus oli erinevus platseeboga 29% (51% vs 22%, $p<0,001$). Upadatsitiniibi paremus oli ka endoskoopilise ravivastuse saavutamisel 12. nädalaks SES-CD 0-2 skoori alusel – CD1 uuringus said ravivastuse võrreldes platseeboga 31% rohkem patsiente (35% vs 4%, $p<0,001$) ja CD 2 uuringus oli erinevus platseeboga 33% (46% vs 13%). Säilitusravi uuringusse kaasati 502 patsienti, kes saavutasid induktsioonraviga 12. nädalaks kliinilise ravivastuse. Patsiendid randomiseeriti saama säilitusravi upadatsitiniibiga 15 mg üks kord päevas või upadatsitiniibi 30 mg üks kord päevas 52 nädala jooksul. Oluliselt suurem hulk patsiente nii upadatsitiniibi 15 mg kui ka upadatsitiniibi 30 mg grupis saavutasid kliinilise remissiooni uuringu 52. nädalaks võrreldes platseeboga – erinevus vastavalt 22% (36% vs 14%, $p<0,001$) ja 32% (46% vs 14%, $p<0,001$). Euroopa Crohni tõve 2019. a ravijuhis JAK-inhibiitorite kasutamist Crohni tõve ravis veel ei käsitle, sest JAK-inhibiitoritel puudus vastav näidustus. Kuna upadatsitiniibi nelja nädala Crohni tõve ravi hind (596,01 eurot) on ca 50% soodsam kui nelja nädala ravi hind bioloogilise haigust modifitseeriva toimeainega (teenuse 225R piirhind 1201,10 eurot), võib pidada upadatsitiniibi kasutamist Crohni tõve näidustusel kulutõhusaks ning teenuse 258R näidustuse laiendamist Crohni tõvega põhjendatuks.

Eelarvemõju

Haigekassa võrdles täna kehtivaid JAK-inhibiitorite hindasid EURIPID andmebaasi abil teiste Euroopa riikide JAK-inhibiitorite hindadega ning ilmnes, et paljudes riikides on ravimite hinnad madalamad kui Eestis. Seetõttu pöördus haigekassa ravimite müügiloa hoidjate poole ettepanekuga hinnalanganetuseks, mille korral oleks põhjendatud kaaluda JAK-inhibiitorite kandmist soodusravimite loetellu. Hinnapakumiste tulemustel kujuneks sääst alljärgnevalt:

Näidustused	RA	PsA	AS	JiA	AD	UC	CD	KOKKU
Eeldatav patsientide arv aastas*	50	40	20	5	15	14	14	158
Aasta keskmine (10 kuu) ravimaksumus haigekassale praegu kehtivate hindadega	316 750,00 €	253 400,00 €	126 700,00 €	31 675,00 €	125 400,00 €	102 331,60 €	102 331,60 €	1 058 588,20 €
Aasta keskmine (10 kuu) ravimaksumus haigekassale uute hindadega	284 220,00 €	227 376,00 €	113 688,00 €	28 422,00 €	85 266,00 €	84 598,92 €	84 598,92 €	908 169,84 €
Sääst haigekassale	-32 530,00 €	-26 024,00 €	-13 012,00 €	-3 253,00 €	-40 134,00 €	-17 732,68 €	-17 732,68 €	-150 418,36 €

*Patsientide arv tugineb 2022. a kasutusstatistikal või taotleja prognoosil.

RA - reumatoidartriit, PsA - psoriaatilise artropaatia, AS- anküloseeriv spondüliit, JiA - juveniilne idiopaatiline artriit, AD - atoopiline dermatiit, UC - haavandiline koliit, CD- Chroni tõbi

Läbirääkimised tofatsitiniibi müügiloa hoidjaga on veel käimas. Kui ravimi hinna osas ei saavutata osapooli rahuldavat kokkulepet, on põhjendatud ravimi kasutust piirata selliselt, et uued patsiendid ravi tofatsitiniibiga alustada ei saa, v.a juveniilse idiopaatilise artriidi korral, kus muud alternatiivid JAK-inhibiitorite seas puuduvad. Arvestades ravimi turuosa ja näidustusi tähendaks see, et esimesel aastal jääks saamata sääst ca 50 000 eurot, kuid patsientide arv oleks ajas vähenev. Võttes arvesse, et JAK-inhibiitoreid kasutavate patsientide arv järgnevatel aastatel kasvab, siis suureneb ka sääst. Muudatuse tulemusel tõenäoliselt kasvab ka JAK-inhibiitorite turuosa hinnalt kallimate bioloogiliste ravimite kasutuse arvelt, seega kokkuvõttes võib öelda, et kokkuhoid haigekassa eelarvele on tegelikkuses veelgi suurem.

Atoopilise dermatiidi ravi JAK-inhibiitorite ja bioloogilise raviga on täna piiratud vaid raskete haigetega. 2021. a taotles Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts (taotlus 1454) ravi rahastamist ka mõõduka haigusega patsientidele (EASI skoor vähemalt 16; BSA/haaratud kehapind vähemalt 10%), kellele ravi oleks täiendavaks kaasaegseks alternatiiviks nahasümptomite leevendamisel, vaimse tervise ja elukvaliteedi parandamisel. Haiglaravimite komisjon 2021. a rahastust sel näidustusel ei toetanud, sest kuigi upadatsitiniibi uuringud hõlmasid ka mõõduka haigusega patsiente, ei olnud ravim veel kuluneutraalne võrreldes bioloogilise raviga, mistõttu oli kulutõhusus ebasoodne. Arvestades, et hinnapakumise korral langeb ravi maksumus 32% ning erialaseltsi patsientide arvu prognoos on ca 20 uut patsienti aastas, tooks see muudatus lisakulu järgmisel aastal 113 688 €. Teiste näidustuste raames saavutatav hinnalangus võimaldaks atoopilise dermatiidi näidustusel rahastust laiendada kuluneutraalselt.

Kokkuvõte

1. Haigekassa teeb ettepaneku kanda sobiva hinnalanguse korral JAK-inhibiitorid, mida kasutatakse ravimiteenuste 250R, 291R ja 258R kaudu, soodusravimite loetellu. Raviridu kavas muuta ei ole, kuid koostöös erialaseltsidega on põhjendatud rakendustingimuste lihtsustamine. Sealhulgas teeb haigekassa ettepaneku kanda upadatsitiniib ka Crohni tõve näidustusel soodusravimiks, seoses ravimi näidustuse laienemisele mõõduka kuni raske aktiivse Crohni tõve ravis.
2. Haigekassa teeb ettepaneku laiendada atoopilise dermatiidi sihtrühma mõõduka haigusega patsientide osas.
3. Haigekassa teeb ettepaneku piirata hinnalanguses mitte osalevate JAK-inhibiitorite kasutamine juba ravil olevate patsientidega ning koostöös seltsidega kaaluda võimalusi patsientide ravi vahetamiseks

odavamale samal näidustusel kasutatavale JAK-inhibiitorile. Kirjeldatud muudatused ei tooks lisakulu, kuid võimaldaksid parandada ravi kättesaadavust reumatoidartriidi, psoriaatilise artropaatia, anküloseeriva spondüliidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Chroni tõvega patsientidele.

Diskussioon

Komisjon arutles JAK-inhibiitoritele kehtestatava soodusmäära üle ning nentis, et 75% soodusmäära korral poleks patsiendid võimelised neid ravimeid välja ostma. Seetõttu soovib komisjon muuta ka haiguste loetelu ning kehtestada nimetatud näidustustel (reumatoidartriidi, psoriaatilise artropaatia, anküloseeriva spondüliidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Chroni tõbi) JAK-inhibiitoritele 100% soodusmäär.

Komisjon soovitas upadatsiniibile lisada ravimite loetelus Crohni tõve näidustus vaid juhul, kui see ka ametlikult kinnitatud saab. *Off-label* kasutust aktsepteerib komisjon ainult hästi põhjendatud erandlikel juhtudel.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel kanda JAK-inhibiitorid ravimite loetellu 100% soodusmääraga reumatoidartriidi, psoriaatilise artropaatia, anküloseeriva spondüliidi, juveniilse idiopaatilise artriidi, atoopilise dermatiidi, haavandilise koliidi ja Chroni tõve näidustusel; laiendada atoopilise dermatiidi sihtrühma mõõduka haigusega patsientide osas ning piirata hinnalanguses mitte osalevate JAK-inhibiitorite kasutamine juba ravil olevate patsientidega.

8. PAXLOVID

Eesmärk:

Vaadata üle päriselu teadusandmed Paxlovidi kohta ja kujundada seisukoht saabunud ettepanekute suhtes, mis puudutavad väljakirjutamise tingimuste muutmist.

Paxlovidi hankimise ja väljakirjutamise tingimuste kujunemise alused e olukord 2021. a lõpus: Paxlovidi soodusravimite nimekirja jõudmise aluseks on 9. dets 2021 toimunud ravimikomisjoni arutelu ja soovitus. Kliinilise ja majandusliku efektiivsuse hindamise tarbeks olid sel hetkel kättesaadavad andmed, mis pärinesid uuringust EPIC-HR. Oluline on märkida, et uuringupatsientide peamine viirustüvi (98%) oli delta ning ei kaasatud isikuid, kellel oli anamneesis varasem COVID-19 infektsioon või kes olid haiguse vastu vaktsineeritud.

Uuringusse EPIC-HR kaasati patsiendid, kellel esines vähemalt üks järgnevatest haiguse rasket kulgu soodustavatest riskiteguritest või kaasuvatest haigustest:

- vanus üle 60 a;
- rasvumus (KMI üle 30);
- suitsetaja;
- krooniline neeruhaigus;
- sirprakuline aneemia;
- diabeet;
- KV haigus või hüpertensioon;
- krooniline kopsuhaigus;

- aktiivne kasvaja haigus;
- sõltuvus meditsiinilistest abivahenditest;
- immuunsupresseeriv haigus või ravi.

Ravimikomisjon soovitas Paxlovidi väljakirjutamise tingimustes riskirühma patsiendid määratleda sarnaselt uuringuga. Erisustena ei pidanud komisjon suitsetamist piisavaks riskiteguriks ning pidas riskitegurina põhjendatuks veidi kõrgemat kehamassiindeksi piirmäära (KMI üle 35).

EPIC-HR peamised tulemused:

Kõrge riskiga patsientide sihtrühmas oli sündmuste hulk (hospitaliseerimiste või surmade arv 28 päeva pärast hinnatuna) 6,3% vs 0,8% vastavalt platseebo- ja Paxlovidi rühmas. Suhtelise riski langus 88%, HR 0,12. Üldsuresus oli Paxlovidi rühmas 0 ja platseeborühmas 12 (1,1%). Sedastati, et 100 patsiendi ravi Paxlovidiga toob kaasa ... € otsest ravimikulu ning hoiab ära 5,5 hospitaliseerimist (kogukuluga ... €). Suremuse vähenemise kohta kindlaid järeldusi antud tulemustest teha ei saa sündmuste vähesel hulgal tõttu.

Uued teadusandmed Paxlovidi efektiivsusest nõu päriselul on huvipakkuvad, kuna omikronitüvi kätkeb madalamat hospitaliseerimise baasriski ning samuti on immuunsust austav oluliselt parem (ca 90% - 1 Eesti inimestel haigus läbi põetud või vaksineerimine lõpule viidud). Perioodil 01.07.22-31.12.22 oli Eestis üle 65 a pos testitulemusega 16 744 isikut. Samal perioodil hospitaliseeriti sellest sihtgrupist Covidi tõttu 2160 isikut. Intensiivravi vajas 572 patsienti. 12+ a vanustel oli vaksineerimine lõpule viidud 72,8%-l, üle 60 a. oli sama näitaja 78,4%.

Tuvastasime 4 uuringut, mis kaasasid hea immuunsust austaga riskirühma isikuid omikronitüve prevaleerumise ajal ning raporteerisid tulemustest sarnaselt EPIC-HR uuringule (28-30 p hospitaliseerimine või surm):

- *Arbel et al., N Engl J Med 2022; 387:790-798*
Retrospektiivne kohortuuring Iisraeli patsientidel. Kaasatud olid üle 40 a kõrge riskiga patsiendid, kellest 78% olid omandanud immuunsuse vaksineerimise või läbipõdemise teel. Tulemused otsustati esitada eraldi 2 eagrupi kohta, kuna 40-64 a vanustel riskipatsientidel statistiliselt olulist efekti hospitaliseerimisele ei tuvastatud (HR 0,74; 95% UV 0,35-1,58). Üle 65. a riskipatsientidel oli HR vähenemine statistiliselt oluline (HR 0,27; 95% UV 0,15-0,49). Platseeborühmas oli hospitaliseerimise baasrisk 1,28%. Paxlovidi ravi grupis esines sündmuseid 1,28%*0,32 = 0,41%. Seega 100 patsiendi ravi PAXLOVIDiga aitaks ära hoida 0,87 hospitaliseerimist. Antud uuring viitab, et kuna alla 65 a riskipatsientidel ravim oodatavat efekti hospitaliseerimise ega surmade vähendamisel ei andnud, siis tasub kaaluda, kas piirata Eestis ravimi väljakirjutamine minimaalselt 65 a patsientidega, kellel on veel lisaks mõni riskitegur.
- *Najjar-Debbiny, R et al., Effectiveness of Paxlovid in Reducing Severe COVID-19 and Mortality in High Risk Patients. Clin Infect Dis. 2022*
Retrospektiivne kohortuuring Iisraeli riskipatsientidel, kes olid sarnased EPIC-HR populatsioonile, kuid vaksineeritud oli üle 75%. Jälgimisaeg võis olla pikem kui 28 päeva. Alagrupi analüüs, mis vaatas valdavalt omikron-perioodil diagnoositud haigete tulemusi, tuvastas hospitaliseerimise või surma riski olulise languse (HR 0,43; 95% UV 0,85-0,64). Uuring ei tuvastanud tugevat seost Paxlovidi efektiivsuse ja vaksineerimisstaatus vahel. Vaksineeritus vähendas sõltumatu faktorina sündmuse riski 80% võrra kinnitades valitsevat arvamust, et see on parim viis kaitseks raske haiguse vastu.
- *Ganatra S et al., Oral Nirmatrelvir and Ritonavir in Non-hospitalized Vaccinated Patients with Covid-19. Clin Infect Dis. 2022*

Võrdlev retrospektiivne kohortuuring kõrge riskiga patsientidel. Patsientide mediaanvanus oli 57 a. Esmase tulemusnäitajana demonstreeriti EMO külastuse, hospitaliseerimise või surma suhtelise riski langust 45% ja OR 0,5 (95% UV 0,39-0,67).

- *Wong CKH et al., Real-world effectiveness of molnupiravir and nirmatrelvir /.../, Lancet. 2022* Hong-Kongi patsientidel läbi viidud retrospektiivne jälgimisuuring. Täielikult vaksineeritud oli vaid kolmandik. Paxlovidi harus vähenes nii suremuse (HR 0,34 95%UV 0,22-0,52) kui hospitaliseerimise risk (HR 0,76 95%UV 0,67-0,86). Tulemusi analüüsiti eraldi ka täielikult vaksineeritute alagrupis. Paxlovidi harus oli selliseid patsiente 5542 ja kontrollrühmas 54 672 patsienti. Üldsuremuse, hospitaliseerimise ega haiglasise progressiooni riski osas statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Hospitaliseerimise riski korral esines trend riski vähenemisele Paxlovidi grupis (HR 0,71 95%UV (0.51, 1.01) p 0.056).

Kõikidel viidatud uuringutel esinevad tüüpilised retrospektiivse jälgimisuuringu puudujäägid (peamiselt patsientide valiku kallutusest tingitud). Kokkuvõttes viitavad need nn päriselu uuringud ravimi madalamale kasutegurile muutunud epidemioloogilises olukorras (ravimi kasutamise eesmärgiks on hospitaliseerimise ja suremuse absoluutse riski langetamine). Kokkuvõttes on hospitaliseerimise ja surma risk erinevates uuringutes Paxlovidi toimele langenud, kuid vähemal määral kui EPIC HR uuringus. Kuna haigestumise kohta on andmed puudulikud, siis pole võimalik hospitaliseerimise baasriski ega eeldatavat välditavate hospitaliseeritute arvu leida.

Vahepeal saabunud ettepanekud väljakirjutamise tingimuste muutmiseks

Ravimikomisjoni soovitustest lähtuvalt kehtestati ravimile PAXLOVID järgmised väljakirjutamise tingimused: *ravimi väljakirjutamise õigus on diagnooside U07.1 ja U07.2 korral patsientidele, kellel esinevad COVID-19 sümptomid ja tervishoiuteenuse osutaja juures tehtud antigeeni kiirtest või PCR test on kinnitanud COVID-19-sse haigestumist ning kellel esineb vähemalt üks järgnevatest riskiteguritest: vanus üle 60 a, rasvumus (KMI üle 35), krooniline neeruhaigus, sirprakuline aneemia, diabeet, KV haigus või hüpertensioon, krooniline kopsuhaigus, aktiivne pahaloomuline kasvaja, sõltuvus meditsiinilistest abivahenditest, immuunsupresseeriv haigus või -ravi.*

Eesti Perearstide Seltsi (EPS) hinnangul on praegustele kriteeriumitele vastav sihtrühm liiga lai (ca 230 000 inimest miinus patsiendid, kel on ravim vastunäidustatud kaasuvate haiguste või tarvitatavate ravimite tõttu) ja nad on teinud järgmised ettepanekud:

1. kui patsient on üle 60a vana, alustada ravi vajadusel epidemioloogilise seose ja koduse Ag kiirtesti alusel, mille tulemuse on perearst märkinud MISP-i
2. alla 60a vanustel patsientidel vajalik ravi alustamiseks positiivne PCR test
3. riskitegurite nimekirjas asendada punkt „diabeet, KV haigus või hüpertensioon“ punktiga „diabeet või tüsistunud KV haigus“
4. riskitegurite nimekirjas punkt „sõltuvus meditsiinilistest abivahenditest“ täpsustada abivahendite loeteluga.

Lisakulu prognoos: Hetkel on EHK kui hankelepingu osapool tellimusi esitanud kokku summas u ... eurot u ... paki ostmiseks. On avaldatud arvamust, et tellimuste mahtu oleks vaja oluliselt suurendada. Usaldusväärse prognoosi tegemiseks puuduvad andmed.

Ettepanek: Kehtestada Paxlovidile järgmised väljakirjutamise tingimused:

- U07.01-U07.2 Kergelt või mõõdukalt sümptomaatilise, kinnitatud diagnoosiga (dokumenteeritud antigeeni kiirtest ja epidemioloogiline taust või PCR test) väga kõrge riskiga patsiendile.

o Väga kõrge riski tunnused on [näiteks sarnaselt UK ¹]

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

Praegu satuvad COVID-iga haiglasse ikkagi vaksineerimata haiged, kes on üle 65-aastased ja pigem isegi üle 80-aastased. Euroopa infektsioonhaiguste ja mikrobioloogia seltsi suvel avaldatud ravijuhis toob välja, et kui inimene ei ole vaksineeritud, siis soovitatakse kasutada Paxlovidi.

Ühes artiklis on välja toonud, kellel võiks suukaudseid viirusevastaseid ravimeid kaaluda - vaksineerimata inimesed; immuunpuudulikkusega inimesed; kellel on puudulik immuunvastus vaksineerimisele või infektsioonile ja kõrge riskiga vaksineeritud või eelnevalt põdenud patsiendid. Koduse antigeeni kiirtesti põhjal ravimi väljakirjutamise lubamisel on kindlasti teatud väärkasutuse oht, aga samas on perearsti halduskoormus praeguse testimise tingimuste juures päris oluline. Paxlovidiga on ravi saanud Tartus üks patsient ja PERH-is viis patsienti ja need on kõik olnud hematoloogilised patsiendid.

Komisjoni arutelu

Perearstide hinnangul on sihtrühm praegu liiga lai ja tuntakse patsientide survet Paxlovidi saada. Komisjon nentis, et ka meedial on ravimi vastu suur huvi ning kajastuste põhjal jääb mulje justkui oleks tegemist imeravimiga. Tegelikult on ravimi efektiivsus väga tagasihoidlik ning palju on ka koos- ja kõrvaltoimeid.

Komisjoni hinnangul ei tohiks ravimi väljakirjutamise tingimuste seadmisel olla riskirühma määratlus väga erinev sellest, mida on vaksineerimise puhul riskirühmaks peetud. Kuna väljakirjutajaks võivad olla ka teised arstid peale perearstide, siis ei tohiks komisjoni sõnul tingimustesse minna sisse viidet perearstidele ega MISP-ile.

Komisjon arutles testimisega seotud nõude üle. Koduse testimise võimaluse lubamisel peab arsti ja patsiendi vahel olema suur usaldus. Perearstide selgitusel on ka patsiente, kes ei suuda minna ise testimispunkti ning kõik perearstid ei tee PCR teste. Nooremad patsiendid, kellel riskid ei ole nii kõrged, võiksid meditsiinitöötaja juuresolekul testi teha. Samas ei saa me eeldada, et COVIDI-kahtlusega patsient tuleb ühistranspordiga perearsti juurde testi tegema, eriti keeruline on see maakohtades. Komisjon nentis, et kui piirata väga oluliselt ravi saajate sihtrühma, siis võiks karmist testimise piirangust loobuda, et haige inimene ei liiguks testimise eesmärgil ringi.

EPS- i esindaja avaldas soovi seltsis veel korra Paxlovidi väljakirjutamise tingimusi arutada ning seejärel konkreetne seltsi seisukoht välja pakkuda.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib ära oodata Eesti Perearstide Seltsi ettepaneku ravimi Paxlovid väljakirjutamise tingimuste osas. Seejärel annab komisjon tingimuste sobivuse osas tagasisidet elektrooniliselt.

¹ <https://www.gov.uk/government/publications/higher-risk-patients-eligible-for-covid-19-treatments-independent-advisory-group-report/defining-the-highest-risk-clinical-subgroups-upon-community-infection-with-sars-cov-2-when-considering-the-use-of-neutralising-monoclonal-antibodies#recommendations>

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija