

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

29.11.2022 nr 9

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Alpelisiib (Lisa 1. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Piqray** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside Ravimiameti arvamusele, Ravimiameti täiendavad selgitused);
2. Osimertiniib (Lisa 2. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tagrisso** väljakirjutamise tingimuste täiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Eesti Vähiliidu, Eesti Onkoterapia Ühingu ja Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi ühisjärgumise Tagrisso ADAURA taotluse osas);
3. Satralizumab (Lisa 3. Roche Eesti OÜ taotlus ravimi **Enspryng** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Empaglifloosin (Lisa 4. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **Jardiance** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Emitsizumab (Lisa 5. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus ravimi **Hemlibra** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus; EHK memo: Ettepanek emitsizumabi (Hemlibra; Roche Registration GmbH) väljakirjutamise tingimuste muutmiseks);
6. Tsüstilise fibroosi ravimid (Lisa 6. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited hinnapakumine ja täiendavad selgitused ravimite **Kaftrio**, **Kalydeco** ja **Orkambi** osas, väljavõtte ravimikomisjoni 21.04.2022 koosoleku protokollist).

1. ALPELISIIB

Taotlus: 100%, kombinatsioonis fulvestrandiga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, PIK3CA mutatsiooniga paikset kaugelearenenud või metastaseerunud rinnavähi raviks postmenopausis naistel, ja meestel, pärast haiguse progresseerumist ainuravina saadud hormoonravi järgselt või CDK4/6 inhibiitor + hormoonravi järgselt.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

HR+/HER2-negatiivne alatüüp on kõige sagedasem rinnavähi alatüüp, moodustades ca 66% kõikidest alatüüpidest. Vastavalt *The National Cancer Institute* andmetele on metastaatilise rinnavähi patsiendi elulemuse mediaan 18 kuni 24 kuud.

PIK3CA mutatsiooniga patsientide elulemus on ca 10 kuud lühem vastava mutatsioonita patsientidest ning arvatakse, et PIK3CA mutatsioonid on üks peamisi hormoonravi suhtes resistentsuse põhjustajaid. Mutatsioon esineb ligikaudu 36% patsientidest.

Taotleja prognoosib, et pärast 1. rea ravi CDK4/6 inhibiitoriga vajaks alpelisiib-ravi 43 patsienti ning pärast monohormoonravi 6 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Eestis on metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi peamiseks valikuteks I ravireas CDK4/6 inhibiitorid (palbotsikliib, ribotsikliib) kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga (edaspidi AI), tamoksifeen, AI monoravi ja keemiaravi.

II ravireas kasutatakse fulvestranti, keemiaravi ning CDK4/6 inhibiitorit kombinatsioonis fulvestrandiga, kui I reas ei ole ravi CDK4/6 inhibiitoritega tehtud.

Lisaks rahastab haigekassa HR+/HER- patsientidele ravi tervishoiuteenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“ raames.

Fulvestrant on rahastatud antud teenuse kaudu, mono- või kombinatsioonravina östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähiga patsientidel II rea ravina pärast tamoksifeeni või AI-d ning alates 01.01.2022 ka I rea ravina, kui haigus on adjuvantse või neoadjuvantse AI foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist progresseerunud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Alpelisiibi ja fulvestrandi kombinatsioonravi hinnati võrdluses platseebo + fulvestrandiga III faasi randomiseeritud topeltpimedas uuringus SOLAR-1 HR+/HER2- levinud rinnavähiga postmenopausis patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud või retsiveerunud AI (peamiselt letrosool ja anastrosool) sisaldava ravi ajal või pärast selle lõppu (sh 5,9% olid saanud AI kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga).

Patsiendid stratifitseeriti vastavalt PIK3CA mutatsioonile. Patsiendid jagati suhtes 1:1 saama kas alpelisiibi ja fulvestranti või platseebot ning fulvestranti. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood. Olulisem teisene tulemusnäitaja oli PIK3CA mutatsiooniga patsientide elulemus.

Kokku randomiseeriti 572 patsienti, 341 neist oli PIK3CA mutatsiooniga, omakorda 169 neist said alpelisiibi ning 172 platseebot.

Tulemused (PIK3CA mutatsiooniga patsientide kohordis oli mediaanne jälgimisaeg 20,0 kuud):

- alpelisiib + fulvestrant rühmas oli progressioonivaba perioodi (PFS) mediaan 11,0 kuud (95% UV 7,5 – 14,5) ning platseebo + fulvestrant rühmas 5,7 kuud (95% UV 3,7 – 7,4). Erinevus seega 5,3 kuud;
- progressiooni või surma riskitiheduste suhe (HR) oli 0,65 (95% UV 0,50 – 0,85, $p < 0,001$). 12. kuul ei olnud progresseerunud 46,3% alpelisiibi rühma patsientidest ning 32,9% platseebo patsientidest;

- üldise ravivastuse saavutas 26,6% alpelisiibi patsientidest ning 12,8% platseebo patsientidest. Kliinilist kasu sai vastavalt 61,5% ning 45,3% patsientidest;
- PIK3CA mutatsioonita patsientide kohordis ei nähtud oodatult patsientide progressioonivabas perioodis statistiliselt olulisi erinevusi – 7,4 kuud alpelisiibi rühmas ning 5,6 kuud platseebo rühmas (HR 0,85, 95%UV 0,58 – 1,25);
- kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 25,0% alpelisiibi rühma patsientidest ning 4,2% platseebo patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid koges 34,9% alpelisiibi patsientidest (16,7% platseebo rühmas).

Taotleja soovib rahastust ka patsientidele, kelle haigus on progresseerunud CDK4/6 inhibiitor + hormoonravi järgselt.

Antud sihtgrupil tehtud II faasi avatud võrdlusgrupita uuringut BYLieve hinnates leidsid nii Euroopa Ravimiameti kui ka onkoloogia teadusliku nõuanderühma SAG eksperdid, et efektiivsus ei ole piisavalt tõendatud, mistõttu ei toetatud alpelisiibile selle näidustuse lisamist.

CDK4/6 inhibiitor + hormoonravi järgselt alpelisiibi ja fulvestrandi kombinatsioonile soodustuse andmist ei pea ka Ravimiamet põhjendatuks.

Kliiniliste uuringute rahvusvahelise andmebaasi andmetel on käimas III faasi uuring EPIK-B5, mis keskendub antud sihtgrupile, uuringu hinnanguliseks lõpp-kuupäevaks on märgitud 27.11.2026.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi hindamaks A+F kombinatsioonravi kuluefektiivsust PIK3CA mutatsiooniga HR+/HER2– kaugelearenenud rinnavähiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi AI +/- CDK4/6 inhibiitoriga tuginedes peamiselt SOLAR-1 uuringule.

Analüüs viidi läbi lähtudes tervishoiuperspektiivist ja diskonteerides kulusid ja tulusid 5%. Võrdlusravina kasutati palbotsikliib ja fulvestrant kombinatsioonravi. Kuna SOLAR-1 uuringus oli võrdlusraviks fulvestrandi monoravi, kasutati analüüsis kaudseid andmeid erinevatest CDK4/6 inhibiitorite uuringutest.

Baasstsenaariumis leiti, et elueahorisoni lõikes võitsid patsiendid alpelisiib + fulvestrandiga võrreldes palbotsikliib + fulvestrandiga 0,28 eluaastat ja 0,21 kvaliteedile kohandatud eluaastat, kaasuv täiendkulu oli ... €.

Täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta on ICERLYG ... € ning täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ICERQALY oli ... €. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis oli keskmine ICER/QALY väärtus ... eurot.

EHK tähelepanekud:

- teostatud analüüs on äärmiselt ebakindel, sest ravikombinatsioone ei ole otse võrreldud ning tulemused tuginevad kaudsele analüüsile, mille sisendina on kasutatud taotleja äranägemise järgi vahelduvalt nii palbotsikliibi kui ribotsikliibi uuringut, mis ei olnud kumbki fokuseeritud PIK3CA mutatsiooniga patsientidele ning kaasatud uuringu patsientide eelnev ravi ja ravikoormus võis mõnevõrra uuringugrupiti erineda;
- küsitav on analüüsis leitud elukvaliteedi kasu progressioonivabas perioodis - tõsiseid kõrvaltoimeid koges 35% ning kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 25% alpelisiibi rühma patsientidest. MONALESA-3 uuringus esines ribotsikliibiga tõsiseid kõrvaltoimeid 29% patsientidest, ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 15% patsientidest. ESMO ravijuhendis on

viidatud, et CDK4/6 inhibiitoritel on parem efektiivsus-ohutus profiil, mistõttu soovitakse alpelisiibi kasutada peale CDK4/6 inhibiitoreid (kuigi see on vastuolus ametliku näidustusega);

- majandusanalüüsi tulemustesse lisab ebakindlust 40-aastase ajahorisondi kasutamine, näiteks Kanadas hinnati ravi 15-aastases perioodis.

Ebaselge paremuse kontekstis on haigekassa hinnangul kohane kulumineerimise analüüs, kus alpelisiibi 28-päevase ravitsükli maksumus ei ületa CDK4/6 inhibiitori maksumust. Kulumineerimise analüüsi on kohaseks pidanud ka rootsi eksperdid.

Saavutamaks kuluneutraalsust ei tohiks 28-päevane ravi ületada ... eurot ehk vajalik on saavutada täiendav hinnalangus ...%.

Arvestades lisaks, et HER+/HER2- patsientidest ca 36% on PIK3CA mutatsiooniga, siis kaasneks ühe sobiva patsiendi leidmiseks vähemalt 2,8 potentsiaalse kaugele arenenud rinnavähiga patsiendi testimise kulu. Taotleja väitel kodeeritaks selleks teenust 66618 „Mutatsioonianalüüs sekveneerimisega“ maksumusega 297,65 eurot. Seega lisanduks alpelisiib + fulvestrant ravi maksumusele vähemalt 833,42 eurot.

Koos testimisega on kuluneutraalsuse saavutamiseks vaja alpelisiibi hinda langetada 47,55 - 49,34%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja jaemüüginahuprognosis:

I aastal on ravil 30 patsienti (360 pakki) ja kulu haigekassale on ... €, II aastal on ravil 35 patsienti (420 pakki) ja kulu haigekassale on ... € ning III aastal on ravil 40 patsienti (480 pakki) ja kulu haigekassale on ... €.

Uuringus SOLAR-1 sai A+F kombinatsiooni 52% patsientidest I ravireas ning 47% II ravireas ning oluline on märkida, et uuringus keskenduti peale protokolliga muudatust just endokriinresistentsetele patsientidele. Seega kuigi taotleja on oma prognosis keskendunud vaid II ravireale, ei ole see põhjendatud.

Haigekassa hinnangul oleks võimalik A+F kombinatsiooni kasutada endokriinresistentsetel patsientidel I ravireas või üksikutele patsientidel II ravireas, kes ei ole juba eelnevalt I ravireas CDK4/6 inhibiitorit saanud. Taotleja prognosis ei kirjelda usaldusväärset kõiki raviks sobivaid patsiente.

Lisaks tuleb arvestada, et ravi alustamiseks on vaja potentsiaalsetel HR+/HER2- patsientidel määrata PIK3CA mutatsiooni olemasolu, mida praegu tavapärase kliinilise praktika käigus ei tehta.

Kaasnev kulu sõltuks suuresti sellest, millisel ajahetkel testimine läbi viidaks. Kui testitaks kõiki HR+/HER2- patsiente, siis oleks võimalik kulu $847 \cdot 0,66 \cdot 297,65 = 166\,392$ €.

Kui analüüs teostataks vaid nende patsientide seas, kes on (neo)adjuvantravis või I ravireas saanud monohormoonravi ning selle vältel või järgselt progresseerunud, siis oleks lisanduv testimine kulu oluliselt madalam, kuid arvestades ebaselgust patsientide arvu prognosis, ei ole kulu võimalik usaldusväärset prognosida.

Taotleja tagasiside:

- soovime juhtida tähelepanu, et paljudes riikides kasutatakse alpelisiibi ka CDK4/6 + hormoonravi järgselt. Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Raviameti (FDA) poolne näidustus toetab alpelisiibi kasutust CDK4/6 + hormoonravi järgselt;

- Solar-1 uuringusse viimase patsiendi värbamine toimus juulis 2017. Sel ajal ei olnud CDK4/6 inhibiitorid veel laialdaselt kasutusel, näiteks palbotsikliib sai Euroopa Ravimiameti müügiloa 2016. aasta novembris ja ribotsikliib 2017. aasta augustis;
- rahvusvahelised juhised on toetanud alpelisiibi kasutamist CDK4/6 inhibiitori + hormoonravi järgselt. Sellele vaatamata on Ravimiameti seisukoht, et CDK4/6 inhibiitor + hormoonravi järgselt alpelisiibi + fulvestrandi kombinatsioonile soodustuse andmist Ravimiamet põhjendatuks ei pea;
- mõlemad valdkonna eksperdid tõid välja, et patsiente, kes üldseisundi tõttu saavad hormoonravi ainuravina, on väga vähe ning nende puhul ei ole mõistlik kõrvaltoimete profiili tõttu kasutada alpelisiibi teises liinis. Onkoloogid tõid välja, et kui soodustus on vaid hormoonravi ainuravina saanutele, siis jääb nendel patsientidel ravi saamata, kes päriselt alpelisiib + fulvestrant ravi saamiseks on sobilikud ning seda ravi ka vajavad;
- Ravimiameti seisukohas toodi välja, et “Metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi peamiseks ravivalikuteks teises ravireas on endokriinravi ja keemiaravi ning CDK4/6 inhibiitor kombinatsioonis fulvestrandiga patsientidele, kes ei ole varasemalt ravi CDK4/6 inhibiitoritega saanud”
 - a) toome välja tulemused EMERALD III faasi ja VERONICA II faasi kliinilistest uuringutest, kus vaadati endokriinravi (sh fulvestrantravi) efektiivsust teises ravireas CDK4/6 inhibiitoritega ravi järgselt. EMERALD ja VERONICA kliiniliste uuringute valguses soovime rõhutada, et teise ravirea valikuna endokriinravi (sh fulvestrantravi) ei too olulist kasu progressioonivabale elulemusele – esimeses uuringus standardravi (fulvestrant või AI) PFS 1,9 kuud ja teises uuringus fulvestrandi grupi PFS 1,94 kuud;
 - b) keemiaravi, vastavalt ESMO juhistele, soovitatakse vaid siis kui on kujunev organpuudulikkus või alles pärast alpelisiibi ravi.
- Ravimiameti seisukohas toodi välja, et „Lisaks võeti arvesse, et selles populatsioonis on piiratud, kuid väljakujunenud ravivõimalused (everoliimus + fulvestrant ja kapetsitabiin).“
 - a) kapetsitabiini soovitatakse ESMO juhise järgi vaid siis kui on kujunev organpuudulikkus või alles pärast alpelisiibi ravi.
 - b) Everoliimus + fulvestrant. Vastavalt kehtivale Eesti Haigekassa ravimite loetelule Eestis everoliimuse rinnavähi ravi ei hüvitata. Lisaks oleks sellisel juhul tegemist *off-label* kasutusega.

Diskussioon

Komisjon arutles taotletud sihtrühma ravivajaduse üle. Hiljuti on ravivalikute hulka lisandunud CDK4/6 inhibiitorid, mis patsientide ravivõimalusi oluliselt parandas. Patsientide, kes ei ole ravi CDK4/6 inhibiitoriga saanud, oodatav elulemus on 30 kuud. Teadaolevalt lükkab alpelisiib haiguse progressiooni edasi ca 5 kuud. Numbriliselt pikendas alpelisiib ka elulemust umbes samas suurusjärgus, aga see ei saavutanud statistilist olulisust. Ravijuhendid juba soovivad ka CDK4/6 inhibiitorit saanutel II ravireas alpelisiibi kasutada. CDK4/6 inhibiitorite järgselt kasutamist on põhjendatud võrdlusgrupita II faasi uuringuga, mille pinnalt on keeruline ja ennatlik efektiivsuse osas järeldusi teha.

Komisjon otsustas eelnevat arvesse võttes keskenduda arutelus sihtrühmale, kellele alpelisiib ametlikult Euroopa Ravimiameti otsusega näidustatud on. Vajadust sellel sihtrühmal on keeruline hinnata, sest ei ole teada, kuidas palbotsikliib/ribotsikliib + fulvestrant kombinatsioonravi tulemused erinevad PIK3CA mutatsiooniga patsiente ja üldpopulatsiooni vahel. Taotleja on viidanud uuringule, milles on näidatud,

et patsientidel, kellel on PIK3CA mutatsioon, ei toimi alpelisiibi kombinatsioonravi nii hästi, kui see toimib PIK3CA mutatsiooniga patsientidel, aga need andmed ei võimalda meil võrrelda CDK4/6 inhibiitoreid alpelisiibiga. Taotleja on edastanud ekspertide seisukoha, et selles kohordis alpelisiibi järele vajadust ei ole. Ekspertide sõnul on need patsiendid, kes I ravireas ainult hormoonravi saavad nii kehvast seisusest, et II reas nad alpelisiibi ei talu. Komisjon nentis, et alpelisiib on üsna ebameeldiva kõrvaltoimete profiiliga ravim. Komisjoni sõnul tuleks edaspidi hakata ka PIK3CA mutatsiooni määrama, sest kasu on näidatud ainult selles alagrupis. Ühtlasi nentis komisjon, et ESMO kliinilise kasu skoor on ravimil madal – 2.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Majandusanalüüsis on võrdlusravina kasutatud palbotsikliib + fulvestrant kombinatsioonravi ning efekti võrdluseks on kasutatud andmeid erinevatest CDK4/6 inhibiitoritega läbiviidud uuringutest, st pole kasutatud kaudset võrdlust vaid on omavahel kõrvutatud kolme erineva uuringu tulemusi. Tegelikult ei ole alpelisiibi efektiivsuse erinevus CDK 4/6 inhibiitoritest teada.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et ainult hormoonravi saanud patsientidel kasutamiseks ei ole ekspertide hinnangul alpelisiibi järele vajadust ning ka kulutõhusus on selles sihtrühmas ebasoodne ja väga ebakindel. CDK4/6 inhibiitorite järgselt kasutamiseks ootab komisjon täiendavaid andmeid, mis tõestaksid ravimi efektiivsust sellel sihtrühmal.

Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada sihtrühmal, kes on varasemalt ravitud ainult hormoonraviga ning soovib taotlust uuesti arutada, kui taotleja on esitanud täiendavaid andmeid ravi efektiivsusest sihtrühmal, kes on varasemalt CDK4/6 inhibiitoriga ravitud.

2. OSIMERTINIIB

Taotlus: 100%, taotletakse osimertiniibi soodustingimuste laiendamist kasvaja täieliku resektsiooni järgselt adjuvantraviks IB...IIIA raskusastmega mitteväikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel, kelle kasvajatel on epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) 19. eksoni deletsioonid või 21. eksoni asendusmutatsioonid (L858R).

Praegu on osimertiniib EHK ravimite loetelus 100% soodusmääraga rahastatud monoterapiaks lokaalselt levinud või metastaatilise epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) T790M-mutatsioonipositiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi EGFR-türosiini kinaasi inhibiitoritega.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mitteväikerakk-kopsuvähk (*non-small cell lung cancer*, NSCLC) moodustab umbes 85% kõikidest kopsuvähi juhtudest. NSCLC arengus omavad rolli mitmed sihtmärgistatavad mutatsioonid (EGFR, PI3K/AKT/mTOR, RAS-MAPK ja NTRK/ROS1). Käesolevalt taotletav ravim on suunatud EGFR mutatsioonidega patsientide raviks.

Taotleja prognoosib Vähiregistri andmetele ning PERHi andmekogu kirjeldusele tuginevalt, et igal aastal võiks osimertiniibiga adjuvantravi alustada 12 patsienti. Kuna ravi on piiratud kolme aastaga, siis esimesed kolm aastat patsiendid kumuleeruksid ning seejärel jääks patsientide hulk stabiilseks.

Alternatiivne ravi:

Praegu on teenuse 256R rakendustingimuste järgi EGFR mutatsiooniga haigetel rahastatud TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kasutamine, kuid seda vaid kauglearenenud haigusega patsientidel.

2. reas on nendel patsientidel kättesaadav dotsetakseeli monoravi.

Spetsiifilist adjuvantravi tänases kliinilises praktikas EGFR mutatsiooniga patsientidele Eestis rahastatud pole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

ADAURA oli osimertiniibi 3. faasi, topeltpime, platseebo kontrolliga, randomiseeritud, rahvusvaheline uuring täielikult resetseeritud EGFR mutatsiooniga NSCLC patsientide adjuvantravis (Wu *et al*, 2020).

Patsiendid stratifitseeriti vastavalt haiguse tasemele (IB, II või IIIA), mutatsiooni staatusele (ex19del või L858R) ning rassile (asiaat või mitte).

Randomiseeriti suhtes 1:1 saama osimertiniibi või platseebot pärast kirurgiat ning keemiaravi. Patsiendid olid uuringus kolm aastat, haiguse taastekkeni või mõne ravi lõpetamise kriteeriumi täitmiseni.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli uurija hinnatud haigusvaba periood (DFS) II ja IIIA staadiumiga patsientidel. Teisene tulemusnäitaja oli DFS IB –IIIA patsientidel, elulemus, elukvaliteet ja ohutus.

Kokku randomiseeriti 682 patsienti.

Tulemused:

- IB – IIIA populatsioonis oli ravikestuse mediaan osimertiniibi rühmas 22,5 kuud ning platseebo rühmas 18,7 kuud;
- haigus taastekkis või suri 11% osimertiniibi patsientidest ning 46% platseebo patsientidest;
- 24. kuul oli elus ning haigusvaba 89% (95%UV 85% – 92%) osimertiniibi rühma patsientidest ning 52% (95%UV 46% – 58%) platseebo rühma patsientidest;
- surma või haiguse taastekke riskitiheduste suhe (HR) oli 0,2 (99,12%UV 0,14 – 0,30, $p < 0,001$);
- haigusvaba perioodi mediaani ei olnud osimertiniibi rühmas võimalik arvutada ning oli 27,5 kuud (95%UV 22,0 – 35,0) platseebo rühmas;
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 16% osimertiniibi patsientidel ning 12% platseebo patsientidel. Ravi katkestati ajutiselt, annust vähendati ning ravi lõpetati vastavalt 24%, 9% ning 11% osimertiniibi patsientidel. Platseebo rühmas vastavalt 11%, 1% ning 3%.

RA:

Probleem ADAURA uuringuga seisneb selles, et kuna esimesel vaheanalüüsil leiti arvestatav DFS-i paremus osimertiniibiga võrreldes platseeboga, siis sellest tulenevalt lõpetati uuring ennetähtaegselt. Selletõttu on aga elulemuse andmed väga ebaküpsed ning samuti ei ole väga hästi teada kolme aasta järel ravi lõpetamise tingimuse mõju patsientide edasisele progressioonile. ADAURA uuringus olid vähemalt 3 aastat ravil 12% patsientidest.

Taotleja on viidanud kahele meta-analüüsile, mis kirjeldavad DFS-i kui küllaltki head surrogaat tulemusnäitajat, mis korreleerub suures ulatuses elulemusega, aga ebakindlus efekti täpse suuruse osas siiski jääb.

Lisaks on hetkel teadmata, et kui patsientidel pärast adjuvantravi osimertiniibiga tekib kauglearenenud haigus, siis milline oleks nende puhul optimaalne ravistrateegia. Suurbritannia eksperdid eeldasid, et patsientidele kelle haigus areneb edasi 5 aastat pärast adjuvantravi alustamist, määratakse ka

kaugelearenenud haiguse raviks esmavalikuna osimertiniibi, sest see on ka selles sihtrühmas näidustatud. Samas on teadmata kas ja kuidas muudab järgnevate ravitaktikate efektiivsust varasem adjuvantravi osimertiniibiga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles lähtub täna Eestis kehtivast Tagrisso kokkuleppehinnast ning uuringu ADAURA tulemustest. Taotleja on uuringu tulemused ekstrapoleerinud 37 aastale, olles kahe meta-analüüsi toel korreleerinud haigusvaba perioodi pikkuse (DFS) ning üldelulemuse.

Mudeli põhiparameetrid (ekstrapoleerimismeetodid, elukvaliteedi koefitsiendid ning muud sisendid) on sarnased Kanadas hinnatud versioonile. Diskontomäär on nii kulude kui kasude osas 5%.

Taotleja on leidnud osimertiniibi kasutamisest tulenevaks lisakulaks ... € ning lisakasuks 2,45 QALY (... €/QALY).

EHK:

Elulemuse jälgimisperiood oli käesolevalt kasutatava andmestikuga vastavalt 26,1 kuud osimertiniibi ja 24,6 kuud platseebogrupid. Seega kõik seda perioodi ületavad hinnangud on seda eelduslikumad, mida kaugemale nad ajas ulatuvad.

Kui vähendada mudelis ajahorisondi konservatiivselt 5-kordse jälgimisajale (s.o.10-11 aastale), tõuseb ICER vahemikku 35 682 – 40 321 €/QALY. Ajahorisondi edasine lühendamine halvendab kulutõhususe punkthinnangut järsult (5 aastat – 136 320 €/QALY).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul alustab Eestis igal aastal esimeses reas resektsioonijärgselt kuni 12 patsienti, kelle ravi kestaks maksimaalselt 36 kuud, seega tõuseks taotleja hinnapakumise järgi esimese aasta maksimaalne jaemüügimaht 286 338 €-lt neljandaks aastaks 1 718 028 €-ni ning jääks sellele tasemele püsima.

MLH on edastanud kolme erialaspetsialisti poolt allkirjastatud arvamuse EHK hinnangule.

Arvamus eseldakse, et kui haigekassa peab osimertiniibi arvamist soodusravimite loetellu sedavõrd põhjendatuks kui võrd usaldusväärseks saab pidada eelduslikku elulemuskasu, siis kopsuvähi patsiente ravivatel erialaarstidel on taolise arvamusega keeruline nõustuda. Põhjuste kokkuvõtte on järgnev:

- Euroopa Onkoterapia Ühing (ESMO) on senistele ADAURA uuringu tulemustele tuginedes andnud osimertiniibile kõige kõrgema hinnangu - A - kuratiivse ravi kliinilise kasu skaalal (MCBS), mis tähistab olulist kliinilist kasu, ja ESMO kopsuvähi ravijuhises tugeva soovitusena (IA kategooria) antud näidustusel.
- Hiljutisel ESMO 2022 konverentsil avaldati ADAURA uuringu uuendatud andmed, mis kinnitasid eelnevaid tulemusi. Adjuvantravi osimertiniibiga IB-IIIa staadiumi patsientidel vähendas haiguse taastekke või surma riski 73% (HR 0,27; 95%CI 0,21-0,34; mediaan DFS 65,8 kuud vs 28,1 kuud, 51% andmete küpsus) võrreldes platseeboga. Kolme aasta möödudes olid haigusvabad ja elus 84% patsientidest osimertiniibi ja 34% võrdlusgrupis ning 4 aasta möödudes vastavalt 70% ja 29%. Lisaks vähendas adjuvantravi osimertiniibiga kesknärvisüsteemi retsidiivide riski IB-IIIa staadiumiga patsientidel 76% võrreldes kontrollrühmaga (HR 0,24; 95% CI 0,14–0,42).
- On väga oluline, et ravimid, mis on ESMO kliinilise kasu skaalal hinnatud vastavate kõrgeimate kategooriatega, oleksid võimalikult kiiresti kättesaadavad Eesti patsientidele. Adjuvantravi

osimertiniibiga toetab erialaarstide sõnul märkimisväärselt kliinilist katmata vajadust – saavutada kuratiivne ravieesmärk ja kindlustada patsiendile parem elukvaliteet, võimalus käia tööl ja elada haigusvabana täisväärtuslikumat elu. $\geq 50\%$ küpsusega OS andmeid eeldatakse ADAURA uuringus umbes 3a pärast.

- Keemiaravi piiratud efektiivsuse tõttu näevad kopsuvähiga tegelevad arstid olulist kliinilist katmata vajadust adjuvantravi tulemuste parandamiseks ja haiguse taastekke, eriti ajumetastaaside tekke vähendamiseks.
- Enamusel opereeritud mitte-väikerakulise kopsuvähiga patsientidest, kellel haigus retsidiiveerub, tekivad kaugmetastaasid. Kesknärvisüsteemi metastaasid (täpsemalt ajumetastaasid) on kõige sagedamini kirjeldatud kaugmetastaasid, mis toovad kaasa oluliselt suurema haiguskooormuse patsientidele, põhjustades krampide, suurenenud väsimuse, kõne- ja liikumisprobleemide tekke. EGFRm patsientidel on leitud oluliselt kõrgem haiguse taastekke määr ja kaugmetastaaside tekke risk kui EGFR mutatsioonideta patsientidel, seetõttu on vajadus efektiivse perioperatiivse ravi järele suur just EGFR mutatsiooniga patsientidel.
- Haigusvaba elulemus (DFS) on kliiniliselt ja patsiendi jaoks oluline tulemusnäitaja. EMA ja IQWiG juhised soovivad DFS määramist kui sobivat tulemusnäitajat adjuvantravi kliinilistes uuringutes. Ravi kättesaadavuse viivitamine üldise elulemuse andmete saamiseks toob kaasa paljudel patsientidel haiguse progresseerumise, mis omakorda suurendab kulutusi tervishoiu ja ühiskonna vaates, toob kaasa mitmete elude kaotuse.
- Kopsuvähi elulemus sõltub paljuski kasvaja leviku ulatusest. Viie aasta suhteline elulemus lokaalselt levinud kopsukasvaja puhul on 55%, naaberorganitesse või regionaalsetesse lümfisõlmedesse levimuse korral 17% ja metastaatilise kasvaja korral 1%. Seetõttu on varajases staadiumis diagnoositud patsientidel väga oluline vältida haiguse edasist progresseerumist ehk saavutada pikk haigusvaba periood ja võimalusel tervistumine. Seda enam, et Eestis on rakendumas riiklik kopsuvähi sõeluuring, millest oodatakse kopsuvähi varajase avastamise olulist kasvu.
- Taotletakse ravi, mis on kuratiivse, mitte palliatiivse eesmärgiga.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Nenditi, et teada on andmed haigusvaba perioodi kohta, kuid elulemuse kasu pole veel suudetud tõendada. Komisjoni hinnangul on ravim lubavate efektiivsuse andmetega ja ekspertide poolt väga oodatud.

Arutleti majandusanalüüsi üle. Komisjoni sõnul on nõnda varajase staadiumi ravi korral vastuvõetav kulutõhususe näitaja maksimaalselt 20 000 eurot/QALY. Taotleja arvutuste kohaselt on ravimi kulutõhusus soodne. Haigekassa leidis lühemate ajahorisontide juures ebasoodsama kulutõhususe näitaja, kuid jättis siiski lahtiseks, milline ajahorisont antud segmendil nende hinnangul sobivaim on. Ka teised riigid ei ole täpsustanud, millist ajahorisonti aktsepteeriti. Komisjoni hinnangul on ajahorisondi valikul mõistlik arvesse võtta oodatavat eluiga. Uuringus oli osimertiniibi rühma patsientide mediaanvanus 64 aastat. Mudelis nähtav elulemuse kasu on modelleeritud matemaatikute poolt ning sõltub suurel määral ajahorisondist. Ka teised riigid on välja toonud, et murekohaks on ebaküpsed andmed ja ebakindlus elulemuse kasu osas. Komisjon palus haigekassal kindlaks teha, milliseid ajahorisonte on adjuvantravi puhul varem aktsepteeritud ning soovib taotlust seejärel uuesti arutada.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkas otsustamis edasi kuniks haigekassa selgitab välja milliseid ajahorisonte on varasemalt adjuvantravide korral majandusanalüüsidest aktsepteeritud ning arutab seejärel taotlust uuesti.

3. SATRALIZUMAB

Taotlus: 100%, nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häirete (*neuromyelitis optica spectrum disorders*, NMOSD) raviks täiskasvanutele ja noorukitele alates 12 aasta vanusest, kes on seropositiivsed akvaporin-4 vastase IgG (AQP4-IgG) suhtes.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Nägemisnärvu neuromüeliidi spektri häire (*neuromyelitis optica spectrum disorder* - NMOSD) on harvaesinev relapseeruva kuluga raske autoimmuunne närvisüsteemi häire, mille korral organismi immuunsüsteem ründab ja kahjustab peamiselt nägemisnärvu ja seljaaju, aga ka ajutüve ja suuraju.

Haigus võib põhjustada ühest või mõlemast silmast pimedaks jäämist, jalgade ja käte nõrkust või halvatus, valulikke spasme ja tundlikkuse kadumist. Täielikku kahjustuse taandumist esineb harva ning seetõttu võib iga järgnev ägenemine viia puude süvenemiseni. 62% NMOSD patsientidest jääb 5 aasta jooksul pimedaks ja 50% patsientidest võivad vajada ratastooli.

Taotleja hinnangul võiks esimesel aastal ravi vajada 7 patsiendi, järgmisel aastal lisanduks ravile 1 patsient.

Alternatiivne ravi:

NMOSD näidustusega on toimeained satralizumab, ekulizumab ning inebilizumab, mis pole Eestis rahastatud. Näidustuse väliselt kasutatakse rituksimabi ja totsilizumabi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

SakuraSky oli 3. faasi, rahvusvaheline, randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, milles lisati satralizumab tavapärasele immunosupressioonravile (Yamamura *et al*, 2019).

Uuringusse kaasati 12 kuni 74 aastaseid patsiente, kellel oli AQP4-IgG seropositiivne või seronegatiivne nägemisnärvu neuromüeliit või kellel oli AQP4 seropositiivne NMOSD skriinimisel ning idiopaatiline või korduv laialdane müeliit.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese haiguse ägenemiseni. Teisesed tulemusnäitajad olid muutus algtaasemest 24. nädalaks visuaal-analoogskaalal (VAS) hinnatuna valu skooriga ja *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT-F) hinnatuna väsimuse skooriga.

Kokku randomiseeriti 83 patsienti.

Topeltpimedate uuringufaasi mediaanne raviage oli 107,4 nädalat satralizumabi rühmas ning 32,5 nädalat platseebo rühmas. Avatud jätku-uuringuga koos oli satralizumabi ravimedian 143,1 nädalat.

Tulemused:

- 20% satralizumabi patsientidest tekkis haiguse ägenemine. Platseebo rühmas tekkis ägenemine 43% patsientidest. Riskitiheduste suhe (HR) 0,38 (95% UV 0,16 – 0,88, p=0,02);
- ägenemiseta oli 48. nädalal 89% satralizumabi patsientidest ning 66% platseebo patsientidest, 96. nädalal olid näitajad vastavalt 78% ning 59%;

- esimene teisestest tulemusnäitajatest – VAS valu hinnangu muutus, ei erinenud statistiliselt rühmade vahel. Teiseste tulemusnäitajate hierarhilise testimise tõttu ei hinnatud seega enam järgnevate tulemusnäitajate statistilist olulisust;
- aastane ägenemiste määr (ARR) oli satralizumabi rühmas 0,11 (95%UV 0,05 – 0,21) ning platseebo rühmas 0,32 (95%UV 0,19 – 0,51). Rühmade vaheline erinevus oli 66%;
- AQP4-IgG seropositiivsete patsientide alarühmas koges haiguse ägenemist 11% satralizumabi patsientidest ning 43% platseebo patsientidest (HR 0,21; 95% UV 0,06 – 0,75).

SAkuraStar oli 3. faasi, mitmekeskuseline, randomiseeritud, platseebokontrolliga satralizumabi monoterapia uuring (Traboulsee *et al*, 2020). Uuringusse kaasati 18 – 74 aastased patsiendid kellel oli AQP4-IgG seropositiivne või -negatiivne nägemisnärvi neuromüeliit. Seronegatiivsete patsientide hulk piirati 30%.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 satralizumabi või platseebo rühma.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese haiguse ägenemiseni. Teised tulemusnäitajad olid muutus algtaasemest 24. nädalaks visuaal-analoogskaalal (VAS) hinnatuna valu skooriga ja *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy–Fatigue* (FACIT-F)hinnatuna väsimuse skooriga.

Kokku randomiseeriti 95 patsienti.

Ravikestuse mediaan oli uuringu topeltpimedas faasi vältel 92,3 nädalat satralizumabi rühmas ning 54,6 nädalat platseebo rühmas.

Tulemused:

- haigus ägenemist koges 30% satralizumabi patsientidest ning 50% platseebo patsientidest (HR 0,45; 95% UV 0,23 – 0,89, p=0,018);
- 48. nädalaks ei olnud haigus ägenenud 76% satralizumabi patsientidest ning 62% platseebo patsientidest;
- AQP4-IgG seropositiivsete patsientide alarühmas koges relapsi 22% satralizumabi patsientidest ning 57% platseebo patsientidest (HR 0,26; 95% UV 0,11 – 0,63);
- mõlemas rühmas lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi üks patsient. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid kuseteede ning ülemiste hingamisteede infektsioonid.

Süsteemaatiline kirjandusülevaade, mis kaasas perioodil 2006 kuni 2021 NMOSD näidustusel teostatud randomiseeritud kliinilised uuringud ja jälgimisuuringud (kokku 13 uuringut 1447 patsiendiga), järeldas, et rituksimab on ravivõimalustest tõhusaim. Uued molekulid nagu satralizumab, ekulizumab ja totsilizumab on samuti väga efektiivsed, aga rituksimab näitas paremust mitmetes tulemusnäitajates-EDSS-i tulemused, iga-aastane retsidiivide sagedus, aeg esimese ägenemiseni ja ravi ajal esinevad retsidiivid, lisaks esines rituksimabiga vähem kõrvaltoimeid.

Rituksimabi efektiivsust NMOSD näidustusel on hinnatud mitmekeskuselises randomiseeritud topelt-pimedas platseebo kontrolliga kliinilises uuringus RIN-1, mis viidi läbi Jaapanis.

Uuringusse kaasati AQP4-IgG seropositiivsed 16-80 aastased patsiendid (kokku 38), kes võtsid päevas suukaudseid steroide 5-30mg ja kelle EDSS skoor oli 7 või väiksem. Esmane tulemusnäitaja oli aeg esimese haiguse ägenemiseni 72 nädala jooksul, ägenemine esines 37% platseebo patsientidest (7 patsienti) ja mitte ühelgi rituksimabi rühma patsientidest (p=0,0058).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis põhineb uuringute SAKuraSky ja SAKuraStar andmetel AQP4-IgG seropositiivsete NMOSD patsientide kohta ning otsestel kuludel ravikindlustuse perspektiivist lähtuvalt 50-aastasest perioodist. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga.

Mudeli baasstsenaariumi kohaselt võidetakse satralizumabi lisamisel olemasolevale immuunsupressiivsele ravile ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (... vs ...) ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (ICER) on ... €.

Vaatamata otseste võrdlusuuringute puudumisele võimaldab esitatud mudel võrrelda satralizumabi ja immuunosupressantide kombinatsiooni ka rituksimabiga (kasutatud uuringut RIN-1).

Mudeli andmetel võidetakse rituksimabiga ... kvaliteetset eluaastat rohkem kui satralizumabiga (... vs ...) ning rituksimabi maksumus on väiksem kui satralizumabi maksumus (10 886 € vs ... €) ehk ICER on negatiivne (...).

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi ravi maksumus satralizumabiga on esimesel ravialaastal ... € (14 pakendit) ja järgnevatel aastatel ... € (13 pakendit).

Lähtudes taotleja patsientide arvu prognoosist oleks haigekassa lisakulu esimesel kompenseerimise aastal ... € (7 patsienti) ja teisel kompenseerimise aastal ... € (8 patsienti).

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsusandmete üle. Nenditi, et tegemist on hulgiskleroosiga sarnase raske haigusega, mis kulgeb pikaajaliselt koos närvikahjustusega. Uuringutes on näidatud platseeboga võrreldes teatavat efekti, kuid võrreldes teiste ravivõimalustega täiendavat efekti näidatud ei ole ning näib, et rituksimab on satralizumabist isegi efektiivsem. Patsientidele on praegu kättesaadav immuunsupressiivne ravi ning ka rituksimab, millel küll ametlikult NMOSD näidustus puudub, kuid mis on piiranguteta kättesaadav.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Võrreldes satralizumabi rituksimabiga on rituksimab efektiivsem ja odavam ning ka võrdluses immuunsupresseeriva raviga on kulutõhusus äärmiselt ebasoodne ehk ... €. Inglismaal on hinnangu andmine peatatud, kuna ettevõtte on teatanud, et nad ei taotle seal enam müügilubagi. Kanada soovib 80-89% hinnalangust ning on toonud välja, et aktsepteeritavaks tasemeks antud näidustusel on 50 000 \$ ühe kvaliteetse eluaasta kohta.

Kokkuvõttes tõdes komisjon, et vajadus ravimi järele on mõõdukas ning taotletav ravim täiendavalt patsiente ei aita, sest kättesaadav rituksimab on ilmselt efektiivsem ravim NMOSD näidustusel. Kulutõhusus on äärmiselt ebasoodne ning ravimi hüvitamisele kuluks märkimisväärne osa ravikindlustuse vahenditest.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

4. EMPAGLIFLOSIIN

Taotlus: 75/90%, mõõdukalt vähenenud- ja säilinud väljutusfraktsiooniga patsientidel südamepuudulikkuse raviks.

Praegu kehtivad I50 diagnoosikoodi korral empaglifloosiinile järgmised väljakirjutamise tingimused: *patsiendile, kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF ≤40%), kes kuulub NYHA II-IV funktsionaalklassi, kellel ravikoostöö on hea ning kellel AKE-inhibiitor või ARB ja beetablokaatori kaksikravigil südamepuudulikkuse sümptomid endiselt püsivad või süvenevad*

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kroonilise südamepuudulikkusega patsiendid liigitatakse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) järgi:

- patsientidel, kelle LVEF on $\leq 40\%$, loetakse vähenenud väljutusmahuga patsientideks (HFrEF)
- patsientidel, kelle LVEF on $>50\%$ loetakse säilinud väljutusmahuga patsientideks (HFpEF)
- LVEF-i $>40\%$ kuni $<50\%$ peetakse paljudes kliinilistes uuringutes ja registrites HFpEF-iks, kuigi hiljuti on võetud selle rühma eraldi kategoriseerimiseks kasutusele termin HF keskmiselt vähenenud väljutusmahuga (HFmEF) patsiendid.

HFpEF suhteline levimus südamepuudulikkusega patsientide seas on ligikaudu 50% ja näib suurenevat. HFrEF ja HFpEF erinevad mitme aspekti poolest, sealhulgas aluseks olev etioloogia, demograafia, kaasuvad haigused ja ravivastused. HFpEF-iga patsiendid on tavaliselt vanemad, sagedamini naised ja tõenäolisemalt on juba varem põdenud hüpertensiooni ja kodade virvendusarütmiaid kui HFrEF-iga patsiendid.

Ravimikasutuse statistika järgi sai 2020.a I50 diagnoosiga ravi 23 174 isikut. Võttes arvesse teiste riikide andmeid, siis peaks säilinud väljutusfraktsiooniga patsientide osakaal olema 50% - ca 11 587 isikut.

Alternatiivne ravi:

Eestis on südamepuudulikkuse haigetel 75/90% soodusmääruga kättesaadavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (edaspidi ACEi) ning tema kombinatsioonpreparaadid diureetikumi või kaltsiumkanali blokaatoriga, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB), beetablokaatorid (BB), diureetikumid, mineralokortikoidretseptori antagonistid (MRA, spironolaktoon), südameglükosiidid (digoksiin) ning vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF $\leq 40\%$, HFrEF) korral on 75/90% soodusmääruga kättesaadavad sakubitriil + valsartaan (ARNI) ning naatriumi-glükoosi kaastransporter 2 (*sodium glucose cotransporter 2*; SGLT-2) inhibiitorid dapaglifloosiin ja empaglifloosiin.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Käesoleva soodustaotluse kontekstis on relevantne EMPEROR-Preserved uuring, mis oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga uuring, kuhu kaasati üle 18 aastased patsiendid kellel oli NYHA II-IV krooniline südamepuudulikkus ning kelle LVEF oli $>40\%$ (Anker *et al*, 2021).

Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama lisaks oma senisele ravile 10mg päevas empaglifloosiini või platseebot. Patsiendid stratifitseeriti regionaalse asukoha, diabeedi, glomerulaarfiltratsiooni taseme ning LVEF rohkem või vähem kui 50% oodatavast järgi.

Esmane tulemusnäitaja oli koond kardiovaskulaarsest suremusest ning südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimisest. Analüüsiti aega esimese sündmuse tekkeni. Esimene teisene tulemusnäitaja oli südamepuudulikkusest tingitud kardiovaskulaarsuremus ning teine teisene tulemus oli eGFR-i langus.

Uuringus randomiseeriti 5988 patsienti.

Tulemused:

- esmane tulemusnäitaja esines 13,8% empaglifloosiini patsientidest ning 17,1% platseebo patsientidest. Riskitiheduste suhe (HR) tulemusnäitaja tekkeks oli 0,79 (95%UV 0,69 – 0,90, $p < 0,001$);
- 26 kuulise uuringu vältel oli ühe sündmuse ära hoidmiseks vajalik empaglifloosiiniga ravitavate patsientide hulk (NNT) 31 (95%UV 20 – 69);
- südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseeriti 8,6% empaglifloosiini patsientidest ning 11,8% platseebo patsientidest, HR 0,71 (95%UV 0,60 – 0,83).
- kardiovaskulaarsurma esines 7,3% empaglifloosiini rühmas ning 8,2% platseebo rühmas, HR 0,91 (95%UV 0,76 – 1,09). Seega näidati, et empaglifloosiin ennetab südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimist, aga mitte kardiovaskulaarsuremust;
- elulemuses rühmade vahel erinevusi ei olnud;
- eGFR-i langus oli aeglasem empaglifloosiini rühmas (-1.25 vs. -2.62 ml minutis $1,73$ m² kohta aastas; $p < 0,001$);
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 47,9% empaglifloosiini patsientide rühmas ning 51,6% platseebo rühmas. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vastavalt 19,1% ja 18,4% patsientidest.

Taotleja edastas täiendavalt meta-analüüsi, mille ühe osana hinnati kahe HFpEF patsientide uuringu EMPEROR-Preserved (empaglifloosiin) ja DELIVER10 (dapaglifloosiin) tulemusi (kokku 12 251 patsiendi andmed).

Kardiovaskulaarsuremuse või esmase hospitaliseerimise liittulemusnäitaja vähenes 20% (HR=0,8; 95%UV 0,73-0,87, $p < 0,0001$) ja südamepuudulikkuse tõttu esmane hospitaliseerimine vähenes 26% (HR=0,74, 95%UV 0,67-0,83, $p < 0,0001$).

Kardiovaskulaarses suremuses ning üldsuremuses ei olnud erinevus jätkuvalt statistiliselt oluline. Tulemused vastavalt: HR=0,88, 95%UV 0,77-1,00, $p=0,052$ ning HR=0,97, 95%UV 0,88–1,06, $p=0,48$.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, milles võrreldi empaglifloosiini platseeboga lisatuna standardravile (AKE, ARB või ARNI, BB, MRA ja lingudiureetikumid) patsientidel, kelle vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on üle 40%. Arvutused on tehtud eluaea ajahorisondis 5%-se kulude ja tulude diskonteerimismääraga.

Baasstsenaariumis võidavad empaglifloosiiniga ravitud patsiendid võrreldes platseeboga 0,07 eluaastat ehk ca 26 elupäeva (6,43 vs 6,36) ning 0,088 (4,02 vs 3,93) QALY-t, empaglifloosiiniga kaasneb lisakulu ... € ning täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta, ICER/LYG on ... € ning täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, ICER/QALY on ... €.

Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis (PSA) jäi 58% tulemustest alla kulutõhususe lävendi (20 000 €), keskmine ICER/QALY oli ... €.

Deterministlikus tundlikkuse analüüsis tõusis kulutõhusus ... €-ni (tulemust mõjutab enim südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise parameeter).

EHK:

Arvestades, et uuringu tulemusi on selle mediaankestusest (26 kuud) ekstrapoleeritud oluliselt pikemale ajaperioodile (28 aastat), pidas haigekassa kohaseks läbi viia konservatiivsem kordusanalüüs sarnaselt

teistele uutele südamepuudulikkuse näidustusega ravimitele (ARNI, SGLT-2 inhibiitorid) antud hinnangutele.

Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et empaglifloosiini lisamisel standardravile võidakse võrreldes standardraviga 10-20 aasta pikkuses ajahorisondis vastavalt ...-... QALY-t ning kulutõhusus, ICER/QALY jääb vahemikku ... – ... €.

Tundlikkuse analüüsis tõusis tulemus maksimaalselt ... €-ni.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoos HFpEF näidustusel:

2022. aasta IV kvartalis saab empaglifloosiiniga ravi 50 patsienti (150 pakki) ning haigekassa kulu on ... €, 2023. aastal saab empaglifloosiiniga ravi 400 patsienti (4800 pakki) ning kulu haigekassale on ... €, 2024. aastal saab empaglifloosiiniga ravi 1000 patsienti (12000 pakki) ning haigekassa kulu on ... €, 2025. aastal saab empaglifloosiiniga ravi 2000 patsienti (24000 pakki) ning haigekassa kulu on ... €, 2026. aastal saab empaglifloosiiniga ravi 4000 patsienti (41640 pakki) ning haigekassa kulu on ... €.

Taotleja prognoosi kohaselt on esimesel kolmel aastal on lisanduv patsientide arv aga väga limiteeritud, kuna eelnevalt on puudunud spetsiifiline prognoosi parandav ravim ja sellistel patsientidel ei ole diagnoositud südamepuudulikkust (väidetavalt ca 80% patsientidest on diagnoosimata). Sellest tulenevalt vaatamata SP sümptomitele ravitakse ainult põhihaigust (nt hüpertooniat) ning empaglifloosiini rahastamisel on vaja esmalt arste diagnoosimise ja ravi osas koolitada.

Ühe kardiovaskulaarse surma või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimise ära hoidmiseks on 26 kuu vältel vajalik ravida empaglifloosiiniga 31 patsienti (NNT). Ühe hospitaliseerimise vältimiseks on vajalik ravida 32 patsienti. 400-4000 patsiendi ravimisel 26 kuu vältel õnnestuks seega vältida hospitaliseerimist 13-125 patsiendil. Sellega kaasneks kulu empaglifloosiinile vastavalt ... – ... €, samas tekiks kulude kokkuhoid hospitaliseerimiste arvelt ... - ... € ulatuses. Kokkuvõttes tähendaks see haigekassa eelarvele 26 kuu jooksul lisakulu ca ... – ... eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et tegemist on südamepuudulikkusega patsientide sihtrühmaga, keda ravitakse praegu mitte spetsiifiliselt HFpEF patsientidele näidustustatud ravimitega.

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Kui vähenenud väljutusfraktsiooniga patsientidel vähendasid SGLT-2 inhibiitorid efektiivselt ka suremust, siis mõõdukalt vähenenud- ja säilinud väljutusfraktsiooniga patsientide segmendis see päris veenvalt tõendatud ei ole. Tõendatud on see, et patsiendid satuvad vähem haiglasse. 31 patsiendi ravimisel kahe aasta vältel üks nendest patsientidest ei satu haiglasse. Meta-analüüsis oli kardiovaskulaarsuremuse 95% usaldusvahemiku ülemine piir 1,00 ehk statistilise olulisuse piiri peal, et tõendada SGLT-2 inhibiitorite grupil kardiovaskulaarsuremust vähendav mõju. Praktiseeriva kardioloogi sõnul paraneb SGLT-2 inhibiitorite kasutamisel südamepuudulikkusega patsientide elukvaliteet märkimisväärselt ning väljutusfraktsiooni langemine alla 40% lühendab patsientide eluiga.

Komisjoni hinnangul on mõõduka efektiivsuse juures kulutõhususe näitaja siiski aktsepteeritava piires. Haigekassa ümberarvutuste puhul sisendite muutmisel kulutõhususe näitaja väga suures ulatuses ei muutu. Komisjon meenutas, et vähenenud väljutusfraktsiooniga patsientide sihtrühmas jäi kulutõhusus 9000 euro juurde. Kulutõhususe analüüsi puhul on küsitav see, et mudelis on arvestatud ka võidetud eluaastatega, mida uuringutes siiski veel tõendada pole suudetud.

Kokkuvõttes toetab komisjon empaglifloosini väljakirjutamise laiendamist, kuid soovib sõlmida eelarvelaega hinnalepe ning lisada leppesse ka klausel, et dapaglifloosinist kõrgem hind pole põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning soovib sõlmida eelarvelaega hinnalepe ning lisada leppesse ka klausel, et dapaglifloosinist kõrgem hind pole põhjendatud.

4. EMITSIZUMAB

Taotlus: 100%, Eesti Hematoloogide Selts (EHS) on esitanud ettepaneku emitsizumabi väljakirjutamise tingimuste muutmiseks järgmises sõnastuses: *ravimi väljakirjutamise õigus hematoloogil ja pediatril VIII faktori päriliku vaeguse (D66) puhul hüübimisfaktori inhibiitorite esinemisel või verejooksu episoodide ennetamiseks järgmistele raske ja mõõduka A-hemofiiliaga (VIII faktori tase <5% normiväärtusest) patsientide rühmadele, kui neil eelneva parima võimaliku profülaktilise raviga ei ole saavutatud piisavalt head kontrolli veritsuste osas (ABR ≥3): lapsed ja alla 19-aastased noorukid kellel on raskendatud veenisestest süstete teostamine ja probleemse veeniteega täiskasvanud (kellel veenisene ravi on võimalik vaid meditsiinipersonali poolt teostatult).*

Praegu kehtivad väljakirjutamise piirangud: *ravimi väljakirjutamise õigus hematoloogil ja pediatril VIII faktori päriliku vaeguse (D66) puhul hüübimisfaktori inhibiitorite esinemisel või verejooksu episoodide ennetamiseks raske A-hemofiiliaga patsientidele (VIII faktori tase <1% normiväärtusest) järgnevatele rühmadele: lapsed ja alla 19-aastased noorukid kellel on raskendatud veenisestest süstete teostamine ja probleemse veeniteega täiskasvanud (kellel veenisene ravi on võimalik vaid meditsiinipersonali poolt teostatult).*

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

EHS tugineb tähelepanekule, et mitmetel kliiniliselt raske fenotüübi A-hemofiiliaga patsientidel on VIII faktori tase organismis 1% või veidi rohkem üle selle normiväärtusest, millest lähtuvalt ei kvalifitseeru nad kehtivate soodustingimuste alusel emitsizumab-ravile, kuigi oma seisundist lähtuvalt nad seda vajaksid.

Nende patsientide profülaktilise emitsizumab-ravi vajadust VIII faktori tasemest olenemata toetab ka Maailma Hemofiiliaföderatsiooni (*World Federation of Hemophilia*) 2020. a ravijuhis, kuigi märgib mööndusena, et selline soovitus tugineb seni veel vähestele pikaajalise ravi tulemustele.

Emitsizumabi praegu kehtivatele soodustingimustele rahastust taotledes prognoosis EHS kokku 7 A-hemofiiliaga patsiendi profülaktilise ravivajaduse (5 last ja 2 täiskasvanut), kokku 28 080 mg emitsizumabi esimesel raviaastal ehk ... eurot.

Kehtivate soodustingimuste valguses on ajavahemikul 1.04.2021-31.03.2022 käsitletud patsiendigrupi osas realiseerunud 4 lapspatsiendi ravivajadus ehk 6780 mg emitsizumabi ehk ... eurot.

EHS andmetel on Eestis maksimaalselt 10 laboratoorselt mõõduka, kuid kliiniliselt raske fenotüübiga A-hemofiilia patsienti, kellest neljal on VIII hüübimisfaktori tase täpselt 1% ja ülejäänutel vahemikus 1-5%. Neist kümnest kolm on algse soodustatuse käigus prognoositud patsiendid, kes VIII hüübimisfaktori liiga kõrge taseme tõttu emitsizumabi soodustust ei ole saanud. Erialaspetsialistide

hinnangul lisanduks uute soodustingimuste juures praegu ravitavatele neljale patsiendile järgmisel aastal 3-4 ravivajajat. Kavandatud tingimuste juures vahetatakse emitsizumab-ravile ainult need patsiendid, kellel on selleks väga oluline meditsiiniline vajadus ja keda teisiti aidata võimalik ei ole. Viidatud kümnest patsiendist kuus ravi vahetamist praegu ei vaja.

Alternatiivne ravi:

Kättesaadavad on VIII hüübimisfaktorit sisaldavad intravenoossed preparaadid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

2022. a on publitseeritud mitmekeskuseline, avatud ja kontrollgrupita III faasi uuring emitsizumabi ohutuse, efektiivsuse, farmakokineetika ja farmakodünaamika hindamiseks faktor VIII inhibiitoriteta kerge või mõõduka hemofiilia A-ga patsientidel (HAVEN 6).

Esmasesse analüüsi kaasati 72 (69 meest ja 3 naist) profülaktilise ravi vajajat; 21-l neist oli kerge hemofiilia A ja 51-l mõõdukas hemofiilia A, ühelgi neist ei olnud tuvastatud faktor VIII inhibiitoreid. Keskmise jälgimisaja pikkus oli 55,6 nädalat.

37 uuringus osalejat olid varem saanud faktor VIII profülaktilist ravi ja 24 oli kogenud enam kui kolme liigesesisest verejooksu 6-kuulise perioodi vältel.

VIII faktori taseme alusel klassifitseeritakse A-hemofiilia raskusastet järgmiselt: raske - $\leq 1\%$, mõõdukas - 2...5% ja kerge - 6-40%.

Tulemused:

- emitsizumabiga ravitud patsientide veritsusrisk langes uuringuperioodil märgatavalt - 66,7%-l osalejatest ei esinenud sekkumist nõudvaid veritsusi, 81,9% patsientidest ei kogenud sekkumist nõudvaid iseeneslikke veritsusi ning 88,9%-l patsientidest ei esinenud sekkumist nõudvaid verejookse liigestes;
- modelleeritud aastane veritsusrisk (ABR) oli kogu hindamisperioodi jooksul madal 0,9 (95% UV: 0,55-1,52).

Kahjuks on tegemist võrdlusgrupita uuringuga, seega pole teada võrdlev efektiivsus muu faktor VIII puudulikkuse profülaktilise raviga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Võrdluses teiste faktor VIII puudulikkuse korral kasutatavate preparaatidega jääb emtsizumab kulukamaks, näiteks intravenoosselt manustatava alfaefmoroktokogiga (ELOCTA) kuluks ühe lapse ja kolme täiskasvanu raviks aastas 429 000 eurot vs ... eurot emtsizumabiga.

Võrdluses alfaefmoroktokogiga põhjustab nimetatud patsientide ravi haigekassale ... eurot lisakulu aasta kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Neljast potentsiaalsest ravivajajast 1 võib olla laps kehakaaluga 40 kg ja 3 täiskasvanud, keskmise kehakaaluga 70 kg.

Ühele 40 kg kaaluvale lapsele kulub aastas emtsizumabi 3120 mg ehk ... eurot. Ühele 70 kg kaaluvale täiskasvanule kulub aastas 5460 mg emtsizumabi ehk kolmele täiskasvanule kokku ... eurot.

Seega lisandub kulu ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles patsientide ravivõimaluste üle. Ravi on praegu tehtav VIII hüübimisfaktoriga. Haigekassat nõustanud hematoloogi sõnul ei ole need patsiendid võimelised profülaktilist ravi veenisiseste hüübimisfaktoritega järjepidevalt tegema ning seetõttu on nad suboptimaalselt ravitud. Tegemist on patsientidega, kes ei ole enam võimelised ise veenisisest ravi teostama ning seetõttu toimub ravi manustamine ainult tervishoiutöötaja poolt. Veenipordiga kaasnevad jällegi mitmed tüsistused. Komisjon nentis, et emitsizumabil ametlikku näidustust veel mõõduka hemofiiliaga patsientide profülaktiliseks raviks ei ole. Emitsizumabi eelis on seotud selle subkutaanse manustamisviisiga.

Komisjon arutles, kas väljakirjutamise tingimustes peaks optimaalse ravi kasutamise nõude ka ajaliselt piiritlema, st kui kaua profülaktiline ravi hüübimisfaktoriga peab olema proovitud veendumaks, et veritsused ei ole kontrolli all. Komisjon soovib kaaluda ka tingimuste täpsustamist, kuidas peab olema dokumenteeritud, et patsient ei ole võimeline iseseisvalt veenisisest ravimit manustama.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning täpsustada hematoloogidega, kuidas sõnastada emitsizumabi väljakirjutamise piirangud.

5. TSÜSTILISE FIBROOSI RAVIMID

Jätk 21.04.2022 arutelule, mil

komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust pakutud hinnatasemel mitte rahuldada, pidada taotlejaga läbirääkimisi oluliselt soodsama hinnataseme saavutamiseks ning seejärel soovis komisjon taotlust uuesti arutada. Komisjon soovitas ivakaftoor + lumakaftoor kombinatsioonravi hüvitamist kaaluda vaid 2-5 aastaste patsientide sihtrühmas, kellele kolmikravi skeem ei ole näidustatud.

Täiendav info:

Ravimifirma on saatnud meile oma rahastatud teadusartikli, millega näitavad selle sama ravimikombinatsiooni näitel, et tänapäevane maailmas üldtunnustatud kulutõhususeanalüüsi meetodika näitab pikaajaliseks raviks kasutatava kalli ravimi ICER-it väga suurena ning et valikuliselt erinevate parameetrite muutmisega (diskonteerimised, kaasuvate ravikulude mitteamistamine võidetava eluea ajal, elukvaliteedi koefitsiendid, ravimi generaliseerumisega kaasnev hinnalangus tulevikus) saab seda mõnevõrra soodsamana näidata.

Seejuures on haigekassale esitatud mudelis juba mõned artiklis analüüsitud soodsate eeldustega arvestatud (ravimite hinna odavnemine pärast genereerumist vastavalt 6 ja 16 aasta pärast ning haiguspetsiifiliste elukvaliteedi koefitsientide kasutamine).

Neid eeldusi ei ole haigekassa mudelis muutnud. Haigekassa muutis diskontomäära võrdselt 5%-le, esitatud mudelis diskonteeriti tervisekasu 3,5%-ga, mis ei vasta Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks. Lisaks on taotleja saatnud konverentsiteeseid, mis näitavad patsientide ppFEV1% ja ägenemiste määra baastaseme paranemist ravi taustal ning teinud pakkumise konfidentsiaalseks allahindluseks läbi tagasimaksete, mille juures Kaftrio + Kalydeco kombinatsioonravi hind on varasemalt pakutuga võrreldes 13,5% soodsam ja ravi Orkambiga hind 8,6% soodsam. Seejuures kehtib pakkumine ainult juhul, kui vanusega seotud näidustuse laienemised on automaatselt soodustusega kaetud. Lisaks ei ole firma nõus ühegi kokkuleppega, mis seab piirid patsientide arvule või haigekassa eelarve mahule nende ravimite hüvitamisel.

Hinnapakumise juures on:

- ühe patsiendi aastase ravi maksumus kolmikraviga (Kaftrio + Kalydeco) ... €;

- ühe patsiendi aastase ravi maksumus kaksikraviga (Orkambi) ... €;
- kolmikravi rahastamisega kaasnev lisakulu haigekassa eelarvele (32 patsiendi korral) ... miljonit €. Kuna kolmikravi näidustus laienes vahepeal ka 6-11 aastastele, siis lisandub veel 12 patsiendi ravi, mille maksumus on ... miljonit €;
- kolmikravi ICER 255 047 €/QALY;
- kaksikravi ICER 510 720 €/QALY.

Et ICER oleks 40 000 €/QALY, peaks aastase ravi maksumus olema (taotleja enda mudeli järgi) ca ... -... €.

Diskussioon

Komisjoni sõnul on vajadus täiendava ravivõimaluse järele taotletud sihtrühmas endiselt suur. Tegemist on raske haigusega ning patsiendid on kehvast seisust. Ravivõimalustena on kättesaadav parim toetav ravi (infektsiooniravi, vitamiinid, toitesegud jmt) ja teatavatel juhtudel ka kopsusiirdamine. Kliinilise efektiivsuse osas uusi olulisi andmeid ei ole laekunud. Meedias on esitletud ravi efektiivsemana, kui see teadusandmetest paistab. Kliinilistes uuringutes on näidatud kopsufunktsiooni mõnevõrra paranemine. Komisjon on seisukohal, et ravile määratud hind on endiselt põhjendamatu ehk pole kooskõlas sellest saadava kasuga.

Komisjoni sõnul on nende ülesanne tagada kõikide taotlejate ja ka patsientide võrdne kohtlemine. Kui on kokkulepitud üldpõhimõtted, millistel tingimustel ravimi hüvitamist soovitatakse, siis neile mittevastavate firma ettepanekute aktsepteerimine tähendaks teiste ravimfirmade ja paljude teiste patsientide ebavõrdset kohtlemist. Kui tsüstilise fibroosi korral kehtestada teistsugused kulutõhususe lävendid, siis saab sellest uus norm, mida me tulevikus ilmselt enam ravikindlustuse vahenditest kinni maksta ei suuda. Komisjon nentis, et selliste summade juures ei saa 13% allahindlust pidada „oluliseks allahindluseks“, mida komisjon eelmise arutelu järel ravimfirmalt ootas. Teatavaid kõrgemaid lävendeid on komisjon väga harva ja harva esinevate haiguste puhul kasutanud. Väga väikese patsientide arvu puhul on komisjon paaril korral aktsepteerinud ... eurost maksimaalset aastast kulu. Arvestades seda, et tsüstilise fibroosiga on oluliselt rohkem patsiente, kui nendel näidustustel on olnud, siis oleks komisjoni hinnangul põhjendatav maksimaalselt ... eurone aastane ravi maksumus.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et tegemist on mõõduka efektiivsusega ravimiga, mis on näidustatud sihtrühmale, kellel vajadus täiendava ravivõimaluse järele on suur. Ravimitest saadav kasu ja nende maksumus ei ole soodsas vahekorras ning ületab aktsepteeritavaks peetavaid lävendeid. Arvestades suurt katmata ravivajadust peab komisjon põhjendatuks ravimite hüvitamist, kui aastase ravi maksumus ei ületa ... eurot. Komisjonile on vastumeelne, et neid üritatakse meedia abil survestada ravimite hüvitamise osas positiivset soovitusi andma.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotluse rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus ravimitega Kaftrio + Kalydeco või Orkambi ei ületa ... eurot.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija