

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams*'i vahendusel

19.05.2022 nr 2

Algus kell 14.30, lõpp 15.50

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Esketamiin, taotlus nr 1486 (Lisa 3. Eesti Psühhiaatrite Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Isatuksimab ja pomalidomiid, taotlus nr 1494 (Lisa 4. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Fidaksomitsiin, vankomütsiin ja bezlotoksumab, taotlus nr 1508 (Lisa 5. Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. ESKETAMIIN

Taotlus: Eesti Psühhiaatrite Selts taotleb olemasoleva teenuse 288R „Ravi ninasiseselt manustatava esketamiiniga, 1 manustamiskord“ rakendustingimuste laiendamist mõõduka kuni raske depressiooni episoodiga täiskasvanutel lühiajalise akuutravina selliste depressiooni sümptomite kiireks vähendamiseks, mida psühhiaatri otsuse alusel hinnatakse erakorraliseks psühhiaatriliseks seisundiks (RHK-koodid: F32.1-F32.2; F33.1-F33.2).

Haigekassa võtab koodiga 288R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui vähemalt kolm erineva toimemehhanismiga ravimit adekvaatses antidepressiivses annuses ei ole piisavalt pika raviperioodi (8 nädalat) jooksul andnud piisavat ravivastust ning elekterkrampravi on kasutatud ja see ei ole andnud piisavat ravivastust või ei ole elekterkrampravi kõrvaltoimete või vastunäidustuste tõttu võimalik kasutada.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis on depressiooni levimus 5,6% ning vältimatut psühhiaatrilist abi vajavate patsientide osakaal on aastatel 2009-2019 kõikunud vahemikus 0,76 – 1,14% kõigist MDD patsientidest. Vältimatu psühhiaatrilise abi vajaduse põhjuseks on üldjuhul depressioon koos enesetapumõtetega.

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis esimese hüvitamise aasta seisuga 100 patsienti ja 4. aastal 300 patsienti, kes võiksid kvalifitseeruda esketamiin-ravile taotletud tingimustel.

Alternatiivne ravi:

Taotletava teenuse ainsaks tõenduspõhiseks alternatiivseks raviviisiks lugeda elekterkrampravi, sh anesteesia (EKR). Tõenduspõhised võrdlusuuringud EKR-ga taotletud näidustuse kontekstis puuduvad ning kuluefektiivsuse uuringut ei ole esitatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Esketamiini efektiivsust ja ohutust on hinnatud randomiseeritud, topeltpimedates, platseebokontrollitud, mitmekeskuselistes ja identsetes III faasi kliinilistes uuringutes ASPIRE I ja ASPIRE II. Uuringute eesmärgiks oli hinnata 84 mg esketamiini ninasprei efektiivsust ja ohutust lisaks standardravile versus platseebo + standardravi depressiooniga (MDD) täiskasvanud patsientidel, kellel on otsene enesetapurisk.

Uuringute esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist.

MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*) skaala mõõdab depressiooni raskusastet järgnevalt:

- Skoor 7-19 = kerge depressioon
- Skoor 20-34 = mõõdukas depressioon
- Skoor 35-60 = raske depressioon

Kliiniliselt oluline on 6–9-punktiline koguskoori vähenemine.

ASPIRE I hõlmas 226 randomiseeritud patsienti (114 patsienti esketamiini + standardravi ja 112 patsienti platseebo + standardravi grupis). Patsientidele teostati akuutravi 4 nädalat, jälgimisega kuni 90. päevani.

Tulemused:

- MADRSi üldskoor langes (paranes) 24 tundi peale esimest annust (päev 2) nii esketamiini + standardravi (keskmise [SD]: -16,4 [11,95]) ja platseebo + standardravi rühmas (-12,8 [10,73]), oluliselt suurema paranemisega esketamiini rühmas (vähimruutude keskmine erinevus [SE]: -3,8 [1,39]; 95% UV, -6,56 kuni -1,09; 2-poolne P=.006)
- peamine sekundaarne tulemusnäitaja oli CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust, mõlema ravigrupi patsiendid kogesid paranemist suitsidaalsuse raskusastmes, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust (P=0,107). Hinnanguline erinevus (95% UV) ravirühmade vahel 24 tundi pärast esimest esketamiini annust CGI-SS-r skooris oli -0,40 (-0,84 kuni 0,04) patsientidel, kellel on varem esinenud enesetapukatseid ja -0,60 (-1,14 kuni -0,06) raskema depressiooni sümptomitega patsientidel.

ASPIRE II hõlmas 230 randomiseeritud patsienti (115 patsienti esketamiin+standardravi ja 115 patsienti platseebo+standardravi grupis). Patsientidele teostati akuutravi 4 nädalat, jälgimisega kuni 90. päevani. Enamik patsientidest (91,2%) olid mõõdukalt kuni tõsiselt suitsidaalsed.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli depressiooni raskusastme muutus hinnatuna MADRS skaalal algtasemest 24 tunni möödumisel esimesest doosist.

Tulemused:

- MADRS skoori muutus oli statistiliselt (p=0,006) ja kliiniliselt oluline;

- esketamiini raviefekt oli märgatav enamikes alagruppides, eriti enesetappu üritanud patsientide hulgas ja rohkem tõsisemate depressiivsete sümptomitega patsientide seas;
- topeltpimeda ravifaasi lõpetanud ja jälgimisfaasi üle läinud patsientidel püsisid MADRSi üldskoorid madalad jälgimisfaasi kestel;
- sekundaarsed tulemusnäitajad olid remissiooni saavutanud (MADRS üldskoor ≤ 12) patsientide protsent (suurem esketamiini+standardravi rühmas kui platseebo+standardravi rühmas kõikides ajapunktides topeltpimedes ravifaasis (va päev 18)); kiire CGI-SS-r skoori muutus algväärtusest 24 tunnini peale esimest annust – mõlema ravigrupi patsiendid kogesid suitsidaalsuse raskusastme kiiret vähenemist, ravigruppide vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust ($P = 0,379$);
- tõsistest kõrvaltoimetest on teatatud suitsiidimõtetega depressioonist, suitsiidikatses, depressioonist, suitsiidimõtetest, diabeetilise ketoatsidoosist, agressioonist ja rabdomüolüüsist. Kõik depressiooni ja enesetappudega seotud kõrvaltoimed topeltpimedes ravifaasis hinnati esketamiiniga mitte seotuks.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja esindaja ei ole esitanud haigekassale kuluefektiivsuse analüüsi suitsiidiriskiga MDD-ga patsientidel.

Kuluefektiivsuse analüüsi esitamata jätmist on põhjendatud ebatäpse hinnanguga suitsiidiriskiga MDD-ga patsientide ravis järgmiselt:

- kasulikkusnäitajate ja QALY-de rakendamine on ägedate haigusseisundite puhul piiratud;
- EQ-5D on üldine ega ole tundlik HRQoL muutuste suhtes suitsiidiriskiga MDD patsientidel;
- QALY mõõdik soosib elupäästvaid ravimeetodeid.

Tänaseks on teada esketamiini kuluefektiivsuse analüüsi (K.D.Maldi *et al* 2021)¹ andmed EKR suhtes raviresistentse MDD-ga täiskasvanutel. Analüüsi tulemusena leiti, et EKR on kuluefektiivsem esketamiiniga võrreldes raviresistentse MDD ravis. Saadud tulemused lubavad oletada EKR eelist kuluefektiivsuses ka suitsidaalse MDD ravi kontekstis.

Potentsiaalne lisakulu:

100 patsiendi ravi esketamiiniga maksaks ravikindlustusele aastas kokku ... eurot, 300 patsiendi ravi ... eurot.

100 patsiendi ravikulu EKR-ga kuni 25 964 eurot ning 300 patsiendil 77 892 eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Nenditi, et uuringus olid platseeborühma tulemused väga head, mida võib psühhiaatrilise ravi puhul pidada üsna ootuspäraseks. Esketamiin-ravi saanud patsientide ja platseebot saanud patsientide MADRS skoori muutuste erinevus oli väike ning seda ei saa pidada kliiniliselt oluliseks. Komisjoni hinnangul oleks informatiivsem uuring, milles võrreldakse esketamiini mõne alternatiivse ravivõimaluse mitte platseeboga ning tulemusnäitajaks võiks olla enesetappude vältimine mitte erinevate skooride muutus.

Arutleti elekterkrampravi kättesaadavuse üle. Elekterkrampravi on kantud haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. 2020. aastal on EKR-i teenust osutatud Tartus, Tallinnas, Pärnus ja Viljandis kokku 319

¹ <https://bmcpsy psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12888-021-03601-8>

patsiendile. Komisjon nentis, et ilmselt on ka neid patsiente, kellele mingil põhjusel EKR ei sobi, antud sihtrühmal võiks kaaluda esketamiini hüvitamist.

Komisjoni hinnangul ei ole ... eurose investeeringu tegemine esketamiini hüvitamise ilma veenva majandusanalüüsita mõeldav. Kokkuvõttes soovib komisjon haigekassal täpsustada psühhiaatrite abiga, milliste patsientide puhul pole EKR kasutatav ja kui palju selliseid patsiente on ning arutada seejärel taotlust uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassal pöörduda psühhiaatrite poole leidmaks vastused EKR-i kasutamisega seotud küsimustele ning soovib seejärel taotlust uuesti arutada.

2. ISATUKSIMAB + POMALIDOMIID

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mis võimaldaks isatuksimabi kasutada koos täna kasutusel oleva pomalidomiidi ja deksametasooniga retsidiveerunud või refraktaarse hulгимüeloomi raviks täiskasvanutel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning kelle haigus progresseerus viimase ravi ajal (s.o. III ja edasised raviread).

Praegu on pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon kättesaadav retsidiveerunud, progresseerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsiendile, kelle eelnevad raviskeemid on sisaldanud bortesomiibi, talidomiidi (ainult vereloome tüvirakkude siirdamise näidustuseta patsiendid) ja lenalidomiidi, kuid kelle haigus on viimase ravikuuri ajal või 6 kuud pärast ravi lõpetamist progresseerunud või retsidiveerunud, ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hulгимüeloom on mitte-Hodgkini lümfoomide järel üks sagedasemaid vereloome- ja lümfoidkoe kasvajaid moodustades ca 1% kõigist pahaloomulistest kasvajatest ning 10% kõigist hematoloogilistest pahaloomulistest kasvajatest. Eesti Vähiregistri andmetel on hulгимüeloomi esmahaigestumus alates 2000. aastatest tõusnud. Kui 2000. aastal registreeriti 49 esmajuhtu, siis alates 2009. aastast on registreeritud üle 70 esmajuhtu aastas.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks esimesel neljal aastal vastavalt 20-23 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Eesti Haigekassa poolt on rahastatud:

- autoloogse siirdamise näidustuseta patsientidele esmavalikuna talidomiidil baseeruvad raviskeemid (MPT-T, Thal-Dex) ja bortesomiibil või lenalidomiidil baseeruvad raviskeemid;
- siirdamise näidustusega patsientidele on Eestis kättesaadavad skeemid pomalidomiid + deksametasoon patsientidele, keda on eelnevalt ravitud talidomiidi (siirdamise näidustuseta pts-d), bortesomiibi ning lenalidomiidiga ning panobinostaat + bortesomiib + deksametasoon patsientidele, kes on saanud eelnevalt vähemalt 2 erinevat raviskeemi;
- lisaks on pärast bortesomiibi sisaldava ravi kasutamist Eestis patsientidele kättesaadav karfilsomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon ning pärast mistahes eelnevat ravi ka iksasomiibi, lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsioon;

- Eestis kättesaadava daratumumabi, bortesomiibi ja deksametasooni kombinatsiooni kasutamise eelduseks on eelnevalt kasutatud immunomodulaator ja bortesomiib.

Taotleja on Isa-Pd alternatiivina nimetanud dara+borte, karfilsomiib+lena ning pomalidomiidi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi avatud uuringus ICARIA-MM (EFC14335) võrreldi isatuksimabi, pomalidomiidi ja deksametasooni (Isa-Pd) efektiivsust ja ohutust pomalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga (Pd) ägenenud ja/või ravile allumatu hulgiülooomiga patsientidel.

Patsiente oli eelnevalt ravitud vähemalt kahe raviskeemiga, k.a lenalidomiid ja proteasoomi inhibiitor, ning nende haigus progresseerus ravi ajal või 60 päeva jooksul pärast viimast ravi. Esmaselt ravile allumatu haigusega patsiente uuringusse ei kaasatud.

Tulemused:

- PFS mediaan oli Isa-Pd patsientidel 11,53 kuud (95% UV 8,9 – 13,9) ning Pd rühmas 6,47 kuud (95% UV 4,5 – 8,3);
- jälgimisperioodil, mille kestuse mediaan Isa-Pd rühmas oli 11,56 kuud ja Pd rühmas 11,73 kuud jäi üldise elulemuse mediaan mõlemas ravirühmas saavutamata. OS riskitiheduste suhe oli 0,687 (95% UV: 0,461...1,023; p-väärtus=0,0631);
- ravivastusega patsientidel oli ravivastuse tekkimiseni kulunud aja mediaan 35 päeva Isa-Pd rühmas ja 58 päeva Pd rühmas.

Hiljem on avaldatud *abstraktina* sama uuringu jätkuandmed (jälgimisaja mediaan 35,3 kuud), mille kohaselt:

- ravi kestuse mediaan Isa-Pd rühmas pikenes 41 nädalalt 47,6 nädalani;
- jõuti elulemuse mediaanideni – Isa-Pd 24,6 kuud vs Pd 17,5 kuud, mille erinevuse statistiline olulisus jäi piiripealseks (HR 0,76; 95% UV 0,58–1,01; p= 0,0280).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja (MLH) esindaja on haigekassale esitanud eespool viidatud uuringu andmetel põhineva kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on Eesti tingimustele vastavalt käsitletud võrdlusravina pomalidomiid + deksametasiooni ilma isatuksimabita.

10-aastase ajahorisondiga on mudelis leitud isatuksimabi lisamisest pomalidomiidile lisanduvaks kasuks 0,696 eluaastat (0,444 QALY) ning esialgseks vastavaks täiendkulu tõhususe määraks ... €/QALY.

MLH on baasstsenaariumis arvestanud pomalidomiidi ... % hinnalangusega alates 2023. aastast. Kui tundlikkusanalüüsis hinnalangusega mitte arvestada, oleks ICER = ... €/QALY.

Suurim puudus mudeli juures on alusandmete ebaküpsus – üldelulemuse mediaani pole uuringus saavutatud ning vastavat riskitiheduste suhet ei saa pidada statistiliselt oluliseks.

Potentsiaalne lisakulu:

Kui peab paika eeldus, et keskmine patsient saab 26 isatuksimabi annust, kujuneb 20-23 patsiendi korral oletatavaks eelarvemõjaks (koos pomalidomiidi ravi pikenedamisega) 1,8 kuni 2,1 miljonit eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ning efektiivsusandmete üle. Isatuksimabi lisamine pomalidomiid + deksametasoonile pikendab progressioonivaba perioodi umbes 5 kuu võrra, elulemuse osas on erinevus

kaksikravist piiripealne. Kättesaadavate ravimite valik on hulгимüeloomi korral päris lai, seega suurt katmata ravivajadust taotletud sihtrühmal ei ole. Kokkuvõttes nentis komisjon, et isatuksimabi raviskeemi lisamisest saadav kasu on ebakindel ning kulutõhusus on äärmiselt ebasoodne ning ühtlasi ebakindel. Positiivse soovitusena peaks kulutõhusus olema aktsepteeritavas vahemikus.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimist saadav kasu on ebakindel ja kulutõhusus on samuti ebakindel ning oluliselt kõrgem kui üldjuhul aktsepteeritav.

3. FIDAKSOMITSIIN, VANKOMÜTSIIN, BEZLOTOKSUMAB

Taotlus: Eesti Infektsioonhaiguste Selts taotleb uue teenuse lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu täiskasvanud patsientidele *Clostridioides difficile* infektsiooni (edaspidi CDI) retsidiivide raviks ja ennetamiseks järgmiselt:

1. retsidiivi ravi: suukaudne (edaspidi p.o.) fidaksomitsiin;
2. ja järgnevate retsidiivide ravi: p.o. vankomütsiin kombinatsioonis intravenoosse (edaspidi i.v.) bezlotoksumabiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

C. difficile on spore ehk eoseid moodustav anaeroobne bakter, mis tekitab nakkuse saanud isikul infektsiooni. Patsientidel esinev kliiniline pilt varieerub alates kergest vesisest diarröast kuni septilise šokini, seetõttu eristatakse CDI kulu raskusest kerget, rasket ja komplitseeritud e fulminantset vormi.

Nakkuse esmaravis kasutatakse Eestis vankomütsiini, retsidiivi korral pikendatud raviskeemina. Taotleja kirjelduse järgi pole kõigil patsientidel vajadust viibida vankomütsiini pikendatud ravi kestuse ajal statsionaarsel ravil, kuid samas pole kõik jaeapteegid nõus ambulatoorselt manustatavat suukaudset vankomütsiini ekstemporaalselt valmistama, st esineb kättesaadavuse probleem. Seetõttu taotletakse alternatiivsete p.o. võimaluste kasutamist tervishoiuteenuse loetelu kaudu.

Taotleja esitatud patsientide prognoosi kohaselt, mis tugineb kolme haigla (PERH, TÜK ja LTKH) ravijuhtude statistikale, on Eestis CDI esmasjuhte aastas ~288 ning retsidiiv tekib neist 40 patsiendil (vajavad fidaksomitsiini) ja sellele järgnev retsidiiv tekib 8 patsiendil (vajavad bezlotoksumabi).

Fidaksomitsiini (ravim Difclir) sisaldavad tabletid omavad küll müügiluba, kuid seda preparaati turustatakse Eestis alates 2018. aastast müügiloo pakendis (ravimiameti poolt A04.7 näidustusel kasutamiseks lubatud infektsioonhaiguste seltsi esitatud taotluse alusel).

Alternatiivne ravi:

Eestis on hospitaliseeritud patsientidele CDI ravi antibiootikumidega arvestatud voodipäeva hinna sisse (teenus 2065), kuivõrd antibiootikumide kulu haiglale on marginaalne.

Juhul kui patsiendil esineb sepsis, siis on ravi vankomütsiiniga kaetud tervishoiuteenuse 484R kaudu.

Ambulatoorselt on patsientidele soodustingimustel kättesaadav metronidasool ning ekstemporaalselt valmistatakse suukaudseks kasutamiseks vankomütsiini suspensiooni.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Fidaksomitsiini efektiivsust on uuritud kahes III-faasi topeltpimedas randomiseeritud kliinilises uuringus (võrdluses vankomütsiiniga) >16 aastaste patsientide hulgas, kellel oli kinnitatud CDI diagnoos.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli uuringutes infektsioonist paranemine raviperioodi (10-päeva) lõppedes ning teiseks tulemusnäitajaks retsidiivi esinemine uuringuravi lõpetamise järgselt (esimese 4-nädala jooksul).

NCT003149516 uuringusse randomiseeriti 629 patsienti, neist 302 fidaksomitsiini gruppi ja 327 vankomütsiini gruppi. ITT analüüsi kaasati 596 patsienti, kellest 17% said CDI 1. retsidiivi ravi.

Tulemused:

- uuringuravi järel paranes 1. retsidiiviga patsientidest fidaksomitsiini grupis 87,5% ja vankomütsiini grupis 88,9%, st olulist erinevust gruppide vahel ei leitud;
- lisaks puudus gruppide vaheline erinevus ka ravijärgselt kogetud retsidiivide määra osas esimesel 4-nädalal (fidaksomitsiini grupis esines järgnev retsidiiv 21,4% vs vankomütsiin 31,2% $p=0,30$).

NCT004687287 uuringusse kaasati 509 patsienti, 257 neist said ravi vankomütsiiniga ja 252 fidaksomitsiiniga (uuringus osalenutest 15% olid CDI 1. retsidiiviga).

Tulemused:

- fidaksomitsiini grupis paranes 1. retsidiiviga patsientidest 92,5% ja vankomütsiini grupis 88,9%, olulist erinevust gruppide vahel ei leitud;
- erinevus puudus kahe võrdlusgrupi vahel ka ravijärgse esimese 4-nädala retsidiivide määra osas (fidaksomitsiini grupis esines ravijärgne retsidiiv 21,4% vs vankomütsiin 31,2% $p=0,30$).

Bezlotoksumabi (Zinplava) efektiivsust on uuritud kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebkontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (MODIFY I ja MODIFY II), kus 810 patsienti randomiseeriti saama bezlotoksumabi ja 803 patsienti platseebot (vanuse mediaan uuringus 65 a.).

Kokku oli 28%-l kuue kuu jooksul enne ravitavat episoodi esinenud üks või mitu CDI episoodi (18%-l patsientidest oli olnud üks episood, 7%-l oli olnud kaks episoodi ja vähestel patsientidel 3 või rohkem eelnevat episoodi).

Tulemused:

- kahe uuringu kõigi andmete analüüsi alusel oli CDI retsidiivide määr bezlotoksumab + SOC rühmas 16,5%, platseebo rühmas 26,6% (kohandatud erinevus -10%; 95% UV: -14 kuni -6,0; $p<0.0001$).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

1. retsidiivi ravi: p.o. fidaksomitsiin:

Täpne kulutõhusus Eesti oludes on teadmata. Lihtsustatud analüüsil, kasutades Šoti ja Kanada tervisetehnoloogia hinnanguaruandes raporteeritud tervisekasusid (0,011-0,019 QALYt) ning teadaolevat ravimikulu Eestis, on ICERQALY taotletud patsientide kohordis (esimese retsidiivi ravis) orienteeruvalt vahemikus 104 473-180 454 eurot.

Haigekassal puudub fidaksomitsiini osas võimalus hinnaläbirääkimiste pidamiseks, kuna turul on müügilooma ravim, millele on antud erialaorganisatsiooni taotluse alusel Raviameti poolt sisseveo- ja turustusluba.

2. ja järgnevate retsidiivide ravi: p.o. vankomütsiin kombinatsioonis i.v. bezlotoksumabiga:

Ravimi Zinplava müügiloa hoidja selgituse kohaselt ei ole tootja võimeline kuluefektiivsuse analüüsi esitama, kuna ravimi kasutuse maht on madal ja kuluefektiivsuse arvutamine on keerukas sõltuvalt asjaolust, et kaasuvate haigustega patsientide ravi saab häiritud, kuid seda ei ole võimalik tootja sõnul majandusmudelisse arvestada. Seetõttu palub tootja kaaluda taotlust menetleda üksnes lisakulust lähtudes.

Ravijuhise kohaselt on III raviliinis üheks alternatiivseks ravimeetodiks ka FMT ehk soole mikrofloora transplantatsioon, mis on teistes riikides (nt Austraalia) standardravina CDI ravis korduvatel patsientidel kasutusel. Teaduskirjanduses avaldatud kulutõhususe analüüside kohaselt on see kõige kuluefektiivsem variant korduva infektsiooni ravis.

NICE hinnangu kohaselt on lävendi £30 000 juures (QALY kohta) bezlotoksumabi ravi 0% tõenäosusega kuluefektiivne

Potentsiaalne lisakulu:

	I retsidiivi ravi (fidaksomitsiin)*	II retsidiivi ravi (vanko+bezlo)**	järgnevad retsidiivid (vanko+bezlo)
patsientide arv	40-72	8-14	teadmata
lisakulu	79 400-142 920	28 046-49 082	teadmata
LISAKULU KOKKU	107 446-192 002		-
Kulutõhusal hinnal***	8 800-15 840		

*10 päevane ravikuur **10-päeva vankomütsiini+ühekordne bezlotoksumabi infusioon ***eeldusel, et ravimi hind langeb 89%

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ning efektiivsusandmete üle. I. retsidiivi ravis on mureks see, et jaeapteegid ei ole valmis ekstemporaalselt suukaudset vankomütsiini valmistama ja haiglaapteegid ei tohi seda patsiendile koju kaasa anda. Efektiivsuse poolest on vankomütsiin ja fidaksomitsiin võrreldavad, samas hinnaerinevus on väga suur. Bezlotoksumabi puhul ei ole teada, kas tegemist on alternatiividest efektiivsema raviviisiga, sest uuringus on bezlotoksumabi võrreldud platseeboga.

Müügiloa hoidja põhjendus bezlotoksumabi kulutõhususe analüüsi esitamata jätmiseks on komisjoni hinnangul kummaline ning lähtudes NICE-i hinnangust peab komisjon tõenäoliseks, et bezlotoksumabi kasutamine ei ole ka Eestis kulutõhus.

Kokkuvõttes ei pea komisjon fidaksomitsiini ja bezlotoksumabi hüvitamist CDI ravis kliiniliselt ega majanduslikult põhjendatuks. Kuivõrd vankomütsiin on taotletud näidustusel efektiivne ravivõimalus, siis peab komisjon lahenduseks vankomütsiini kapslite (müügiloata ravim) lisamise haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Sellisel juhul kaoks vajadus vankomütsiini suspensiooni ekstemporaalseks valmistamiseks apteegis ning ühtlasi võimaldaks see patsiendile ravim haiglast koju kaasa anda.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest fidaksomitsiini ja bezlotoksumabi rahastamine taotletud näidustustel ei ole kliiniliselt ega majanduslikult põhjendatud. Komisjon soovib lisada haigekassa tervishoiuteenuste loetellu CDI raviks vankomütsiini kapslid.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija