

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

22.09.2022 nr 5

Algus kell 14.00, lõpp 17.00

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed ja kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Anifrolumab, taotlus nr **1487** (Lisa 4. Eesti Reumatoloogia Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, taotlus nr **1509** (Lisa 5. Eesti Reumatoloogia Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang);
3. 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, taotlus nr **1513** (Lisa 6. kulutõhususe hinnang);
4. Bioloogiline ravi kroonilise urtikaaria korral, taotlus nr **1511** (Lisa 7. Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang);
5. Verteporfiin, taotlus nr **1484** (Lisa 8. Eesti Oftalmoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Nivolumab + kemoterapia, taotlus nr **1501** (Lisa 9. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Esketamiin, taotlus nr **1486** (Lisa 10. Väljavõte 19.05.2022 haiglaravimite komisjoni koosoleku protokollist, Eesti Psühhiaatrite Seltsi tagasiside).

1. ANIFROLUMAB

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts taotleb süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) näidustusel anifrolumabi lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Anifrolumab on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel esineb standardravile vaatamata mõõdukas kuni raske aktiivne autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

SLE on harvaesinev krooniline põletikuline sidekoehaigus, mille patogenees ei ole tänaseni lõpuni selge. Tegemist on kurnava haigusega, mis haarab liigeseid, neerusid, serooskelmeid ja veresoonte seinu.

SLE haigete suremus on tavarahvastikuga võrreldes 3 korda suurem. Eestis on hinnatud haiguse levimuseks 39-48 juhtu 100 000 elaniku kohta (2006-2010 aastatel).

Seltsi hinnangul vajaks aastas ravi 10-15 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) 2019. aasta SLE ravijuhend veel anifrolumabi kasutamist ei käsitle, kuna ravimil puudus siis veel vastav näidustus.

Ravijuhend soovib standardravile puuduva ravivastuse korral (püsivalt aktiivne haigus, mis ei võimalda GKS annuse langetamist ja/või sagedased haiguse ägenemised) kaaluda belimumabi raviskeemi lisamist (soovituse tugevus A, tõenduspõhisus 1a). Samuti rituksimabi, kui patsiendil on organkahjustusega standardravile refraktaarne või talumatu haigus (soovituse tugevus C, tõenduspõhisus 2b).

Nii belimumab kui ka rituksimab on Eestis SLE patsientidele soodustatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Anifrolumabi ohutust ja efektiivsust on uuritud kahes kolmanda faasi topelt-pimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus TULIP-1 ja TULIP-2.

Uuringutesse kaasati täiskasvanud mõõduka kuni raske SLE-ga patsiendid, kes olid seropositiivsed ja olid ravil rohkem kui ühe järgmise SLE ravimiga – prednisoloon või ekvivalent, malaariavastased ravimid, asatiopriin, misoribiin, mükofenolaatmofetiil või mükofenoolhape, metotreksaat.

TULIP-1 uuringusse kaasati 457 patsienti, kes randomiseeriti 2:1:2 saama intravenoosselt koos standardraviga 300 mg anifrolumabi, 150 mg anifrolumabi või platseebot iga 4 nädala tagant kuni 48 nädalat.

TULIP-2 uuringusse kaasati 362 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 saama intravenoosselt koos standardraviga 300 mg anifrolumabi või platseebot iga 4 nädala tagant kuni 48 nädalat.

TULIP-1 uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaalude erinevus 52. nädalal 300 mg anifrolumabi ja platseebo rühmades, kes saavutasid ravivastuse SLE responder index-4 (SRI-4) järgi.

SRI-4 koosneb kolmest erinevast rahvusvaheliselt valideeritud küsimustikust: *SELENA-SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI)*, *Physician Global Assessment (PGA)* ja *British Isles Lupus Assessment Group (BILAG)*.

Tulemused:

- statistiliselt oluline erinevus SRI-4 ravivastuses 300 mg anifrolumabi ja platseebo rühma vahel puudus – tulemused vastavalt 36% vs 40%, erinevus -4,2%; 95% UV (-14,2 kuni 5,8), p=0,41;
- ka teistes tulemusnäitajates statistiliselt olulised erinevused puudusid;
- *post-hoc* analüüsis ainus erinevus anifrolumabi kasuks oli püsiva glükokortikosteroidi annuse vähendamises nädalaks 52 (erinevus 16,7%; 95% UV (3,5-29,8), p=0,013) ja luupuse nahahaaratuse raskusastme (CLASI) alanemises $\geq 50\%$ nädalaks 12 (erinevus 18,7%, 95% UV (1,4-36,0), p=0,034).

TULIP-2 uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kahe rühma erinevus patsientide osakaalus, kellel oli 52. nädalal BICLA ravivastus, mida defineeriti kui:

- raske (BILAG-2004 A) või mõõdukalt raske (BILAG-2004 B) haiguse aktiivsuse vähenemine (BILAG-2004 B, C, või vastavalt D ja C või D) algtasemest ja ühtegi haiguse süvenemist teistes elundisüsteemides (süvenemine on defineeritud kui ≥ 1 uut BILAG-2004 A kirjet või ≥ 2 uut BILAG-2004 B juhtumit);
- haiguse aktiivsus ei süvene, mis määratleti SLEDAI- 2K skoori (ei suurene algväärtusest) ja PGA skoori järgi (tõus algväärtusest mitte rohkem, kui 0,3 punkti);
- ei katkestatud uuringut ja ei tarvitatud ravimeid, mis olid protokoll järgi keelatud.

Tulemused:

- TULIP-2 uuring näitas, et patsientide osakaal, kellel esines BICLA ravivastus oli anifrolumabi ja platseebo rühmas vastavalt 47,8% vs 31,5% – erinevus 16,3% (95% UV 6,3 – 26,3); $p=0,001$.

TULIP-2 teisestes tulemusnäitajate statistiliselt olulised tulemused olid järgmised:

- BICLA ravivastus 52. nädalal kõrge interferoonijäljega patsientidel – anifrolumab vs platseebo vastavalt 48% vs 30,7%, erinevus 17,3% (95% UV 6,5-28,2), $p=0,002$;
- Patsientide osakaal, kellel uuringu eelselt oli suukaudse glükokortikosteroidi päevane annus vähemalt 10 mg ja kes saavutasid püsiva annuse vähenemise 7,5 mg-ni päevas või vähem ning saavutatud annuse langus kestis 40. nädalast 52. nädalani – anifrolumab vs platseebo vastavalt 51,5% vs 30,2%, erinevus 21,2% (95% UV 6,8 – 35,7), $p=0,01$;
- CLASI skoori 50% või rohkem vähenemine 12. nädalaks patsientidel, kellel on naha erütematoosne luupus ja kelle CLASI algväärtuse skoor oli 10 või rohkem – anifrolumab vs platseebo vastavalt 49% vs 25%, erinevus 24% (95% UV 4,3 – 43,6), $p=0,04$;

Ohutus:

- raskeid kõrvaltoimeid esines TULIP-1 ja TULIP-2 uuringus anifrolumabi ja platseebo rühmas vastavalt 14% ja 16% ning 8,3% ja 17% patsientidest;
- anifrolumabi saanud SLE haigetel oli kõrgem *herpes zoster* infektsioonide esinemissagedus. Samuti esines anifrolumabi rühmas rohkem ülemiste hingamisteede infektsioone.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja esitas kulutõhususe analüüsi, kus võrreldi omavahel anifrolumabi ja belimumabi efektiivsust. Anifrolumabi kliinilised tulemused pärinesid TULIP uuringutest. Belimumabi andmed põhinesid kaudsel ravivõrdlusel anifrolumabiga. Kaudseks võrdluseks kasutati simuleeritud ravivõrdluse (*simulated treatment comparison*, STC) meetodikat.

Ajahorisont valiti mudelis eluaegne. Mudeli kulud ja kasud olid diskonteeritud 5% määraga aastas.

Leiti, et anifrolumabiga võidetakse võrreldes subkutaanse (s.c) belimumabiga 0,21 QALY-t ja ICER QALY on 72 199 eurot.

EHK:

- mudelis on kasutatud s.c belimumabi hinda, kuid teenuse 393R „Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi belimumabiga, üks manustamiskord“ hind on arvatud intravenoosse (i.v) belimumabi kasutamise järgi. Teenuse piirhind arvutati teenuse loomisest lähtuvalt rituksimabi ekvivalentsest kulust, kuna rituksimabi hind on tänaseks veel langenud, korrigeeritakse uuesti ka belimumabi teenuse hinda. Antud hinna juures sai haigekassa anifrolumabi ICER QALY väärtuseks (vs belimumab) 154 430 eurot;

- TULIP-1 ja TULIP-2 uuringutes hinnati patsientide ravivastust anifrolumabiga 52. nädalal ehk ühe aasta möödudes ravi algusest, pikemaid jälgimisandmeid täna avaldatud ei ole. Seetõttu puudub teadmine, kui kaua anifrolumabiga saadav ravivastus kestab. Mudelis on oletatud, et kõik patsiendid, kes said anifrolumabiga esimesel aastal ravivastuse, püsivad ravil terve elu;
- mudelis on kasutatud anifrolumabi efektiivsusandmetena TULIP-1 ja TULIP-2 uuringute koondandmeid. Samas leiti TULIP-1 uuringus, et statistiliselt oluline erinevus SRI-4 ravivastuses anifrolumabi ja platseebo rühma vahel puudus. Samuti puudusid statistiliselt olulised erinevused sekundaarsetes tulemusnäitajates. Seetõttu võiks hinnata, kuidas mõjutab anifrolumabi kulutõhusust ainult TULIP-2 uuringu andmete kasutamine.

Neid tähelepanekuid ning belimumabi uut teenuse hinda arvestades sai haigekassa anifrolumabi ICER QALY väärtuseks 5-aastase ajahorisondi korral 436 294 eurot ja 10-aastase ajahorisondi korral 339 556 eurot.

Haigekassa viis lisaks läbi ka kulude otsevõrdluse:

Toimeaine	Ravimi/teenuse hind	Annustamine	Aastane ravikulu
anifrolumab	... €	300 mg iga 4 nädala tagant	... €
belimumab, teenus 393R*	85,54 €	10 mg/kg iga 4 nädala tagant	1 112,00 €
rituksimab, teenus 276R	5,56 €	1000 mg 2 korda 2 nädalase vahega	1 112,00 €

*alates 01.01.2023

Potentsiaalne lisakulu:

	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
Patsientide arv	10	10	15	15
Ravikordade arv	100	100	150	150
Lisakulu haigekassale	59 557,00 €	59 557,00 €	89 335,50 €	89 335,50 €

Anifrolumabiga kaasnevad kulud võib pidada lisakuludeks. Kuigi anifrolumabi näidustus sarnaneb belimumabiga (va luupusnefriidi näidustus), leiab taotleja, et nende toimetehhanismid on erinevad ning seetõttu ei välista anifrolumabi kasutamine otseselt belimumabi kasutamist või vastupidi.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Nenditi, et põhiuuringus anifrolumabi paremust platseebost tõestada ei õnnestunud. TULIP-2 uuringus oli ravivastuse üheks eelduseks, et patsient ei kasutata protokoll järgi keelatud ravimeid nt NSAID-e, kui mõelda reaalelu peale, siis patsiendid neid ravimeid siiski kasutavad. Komisjoni hinnangul oli uuringutes võrdlusrühm halvasti valitud, tegelikult oleks vaja uuringut võrreldes kasutatavate alternatiividega nagu rituksimab või belimumab. On võimalik, et anifrolumab lisatakse belimumabile või rituksimabile, kuid selliste kombinatsioonide kasutegurit me ei tea. Komisjoni jaoks ei ole väga hästi arusaadav, mida 16,3% erinevust BICLA ravivastuses patsiendi jaoks tähendab. Nenditi, et kõik ravimid ei peagi elusid päästma, ka elukvaliteedi parandamine on oluline eesmärk, kuid ravimi hind peab sellest saadava kasuga korreleeruma. Anifrolumabi uuringus elukvaliteedi muutust eraldi ei uuritud. Läbi erinevate skooride muutuse on keeruline aru saada, kuidas see ravim patsiendi elukvaliteeti realselt muudab.

Komisjoni arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Majandusanalüüsi tulemus on väga ebasoodne. Kõige suuremat muret valmistab siiski teadmatuse, millises ulatuses tervisekasu me selle investeeringu eest saaksime. Inglismaa ei anna soovitusi anifrolumabi kasutamise kohta SLE ravis, sest ravimi müügiloa hoidja ei esitanud selle hindamiseks vajalikke tõendeid. Müügiloa hoidja leidis, et tõenäoliselt pole

piisavalt tõendeid, et pidada anifrolumabi kasutamist SLE korral NHS-i vaatest kuluefektiivseks. Teised riigid pole veel jõudnud ravimi osas arvamust anda.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et anifrolumabi kliinilised andmed on äärmiselt ebakindlad, kulutõhusus on lisaks ebakindlusele ka väga ebasoodne. Vajadus ravimi järele on mõõdukas, sest rituksimab ning belimumab on taotletud näidustusel kättesaadavad. Kuigi rituksimabi kasutamist spetsialistid COVID-19 tõttu pelgavad, sest rituksimabi kasutamisel vaksineerides antikehi ei teki, siis on haiglates kättesaadav COVID-19 ravim Evusheld, mida rituksimabi kasutajatele määrata saaks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest vajadus ravimi järele on mõõdukas, kliinilised andmed on väga ebakindlad ning majandusanalüüsi tulemus on samuti ebakindel ning äärmiselt ebasoodne.

2. JAK-INHIBIITORID

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) soovib laiendada teenuse 250R sihtgruppi reumatoidartriidiga (RA) patsientide osas.

Praegu peab enne ravi alustamist teenusega 250R olema RA patsiendil ära kasutatud vähemalt kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet ehk kaks TNF-alfa inhibiitorit (v.a juhul kui esineb dokumenteeritud vastunäidustusi), kuid soovitakse, et ravi teenusega 250R võiks RA patsientidel alustada siis, kui ära on kasutatud vähemalt üks ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogiline haigust modifitseeriv toimeaine ehk üks TNF-alfa inhibiitor.

Taotlus on esitatud JAK-inhibiitorile upadatsitiniib, kuid lisaks kasutatakse RA ravis ka JAK-inhibiitorit tofatsitiniib.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Reumatoidartriit on kõige levinum krooniline autoimmuunne põletikuline liigesehaigus, millega kaasneb progresseeruv invaliidistumine, süsteemsete komplikatsioonide teke, suremusriski suurenemine ja sotsiaal-majandusliku koormuse kasv ühiskonnale.

2021. a sai teenusega 250R ravi ca 50 RA patsienti.

Taotleja on prognoosinud, et igal aastal vajaks teenuse 250R kasutamist varasemas ravireas lisaks 25 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Haigekassa rahastab mõõduka kuni kõrge aktiivsusega RA ravis peale konventsionaalse ravi ebaõnnestumist:

Läbi ravimite loetelu

- TNF-alfa inhibiitorid adalimumab ja etanercept

Läbi tervishoiuteenuste loetelu

- TNF-alfa inhibiitor infliksimab (teenus 221R);

- abatasept, tosilizumab või teised kallimad bioloogilised preparaadid, mida RA ravis kasutatakse (teenus 224R);
- JAK-inhibiitorid (teenus 250R);
- rituksimab (teenus 276R).

Enne ravi alustamist koodiga 224R või 250R tähistatud ravimiteenustega peab olema vastava näidustuse olemasolul kasutatud vähemalt kahte ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi. Teenust 276R võib RA näidustusel kasutada piirangute vabalt (st vabalt valitud reas).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust hinnati viies III faasi randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises uuringus täiskasvanud patsientidel, kellel oli mõõdukas kuni raske aktiivne RA ja kes vastavad ACR/EULAR 2010 klassifikatsioonikriteeriumitele.

SELECT-COMPARE uuringus randomiseeriti 1629 patsienti suhtes 2:2:1 saama 15 mg upadatsitiniibi ükskord päevas, platseebot või 40 mg adalimumabi iga teine nädal. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema ebapiisav ravivastus MTX-le, mille ravi oli kestnud vähemalt 3 kuud, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses, millega jätkati ka uuringus.

Kuni 20% patsientidest võisid olla saanud mitte enam kui 1 bioloogilist ravi (bDMARD, v.a adalimumab), kui kokkupuude oli olnud vähem kui 3 kuud või nad olid katkestanud bDMARD ravi talumatuse tõttu. Välja jäeti patsiendid, kellel oli eelnevale bDMARD-le ebapiisav ravivastus või kellel oli eelnev kokkupuude JAK-inhibiitoritega.

Tulemused:

- upadatsitiniibiga saavutati ACR20 ja DAS28-CRP <2,6 ravivastus suuremal osal patsientidel kui platseeboga – erinevus vastavalt 34% (95% UV 29,0 – 39,2; $p \leq 0,001$) ja 23% (95% UV 18,6 – 26,5; $p \leq 0,001$);
- kinnitati statistiliselt upadatsitiniibi mitte halvemus (kui 95% UV alumine piir üle -10) ning seejärel paremus (kui 95% UV alumine piir üle 0) ACR50 ravivastuses 12. ravinädalal adalimumabi ees. Erinevus ACR50 ravivastuses oli 16% (95% UV 9,9 – 22,3, $p \leq 0,001$);
- statistiline paremus adalimumabi ees tõestati ka valu raskustaseme skooris ja HAQ-DI (*Health Assessment Questionnaire-Disability Index*) skooris 12. ravinädalal – erinevus vastavalt -6,5 (95% UV -9,7 kuni -3,3, $p \leq 0,001$) ja -0,11 (95% UV -0,18 kuni -0,03, $p \leq 0,01$).

SELECT-BEYOND uuringus randomiseeriti 499 patsienti suhtes 2:2:1:1 saama kord päevas 15 mg või 30 mg upadatsitiniibi või platseebot 12 nädala jooksul. Edasi said kõik patsiendid upadatsitiniibi. Uuringusse kaasatud patsientidel pidi olema eelnev ebapiisav ravivastus või talumatus bDMARD-idele (kestnud vähemalt 3 kuud) ning nad said kaasuvat ravi konventsionaalsete DMARD-idega (kestnud vähemalt 3 kuud, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses). Uuringu kaks esmast tulemusnäitajat oli ACR20 ravivastuse saavutanud patsientide osakaal ja DAS28-CRP $\leq 3,2$ saavutanud patsientide osakaal 12. ravinädalal.

Tulemused:

- upadatsitiniibiga saavutati 12. ravinädalal võrreldes platseeboga ACR20 ravivastus suuremal osal patsientidel – erinevused platseeboga vastavalt 36% (95% UV 26 – 46, $p < 0,0001$) ja 28% (95% UV 18 – 38, $p < 0,0001$);

- DAS28-CRP $\leq 3,2$ ravivastus saavutati 12. ravinädalal upadatsitiniibi rühmades suuremal määral – erinevused platseeboga vastavalt 29% (95% UV 20 – 38, $p < 0,0001$) ja 28% (95% UV 19 – 37 $p < 0,0001$).

Lisaks esitas taotleja uuringu SELECT-CHOICE andmed. 613 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kord päevas 15 mg upadatsitiniibi või abatasepti (i.v) 12 nädala jooksul kombinatsioonis DMARD raviga. Uuringus osalesid täiskasvanud patsiendid, kelle haigus oli jätkuvalt aktiivne peale ≥ 1 bDMARD kasutamist või kellel oli varasemalt ≥ 1 bDMARD-i kasutamisel tekkinud vastuvõetamatud kõrvaltoimed ning kes olid eelnevalt saanud DMARD ravi (vähemalt 3 kuud, sellest eelnevad 4 nädalat stabiilses annuses).

Tulemused:

- upadatsitiniibiga kinnitati statistiliselt oluline paremus abatasepti ees – erinevus DAS28-CRP skooris -0,52 (95% UV -0,69 kuni -0,35, $p < 0,001$) ning erinevus DAS28-CRP $< 2,6$ ravivastuses 16,8% (95% UV 10,4 – 23,2, $p < 0,001$).
- upadatsitiniibiga esines rohkem tõsiseid kõrvaltoimeid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kulutõhususe analüüsi pole haigekassale esitatud. Samuti pole haigekassale esitatud uut upadatsitiniibi hinnapakumist.

Taotleja soovib, et patsiendid saaksid teenusele 250R üle minna, siis kui ära on proovitud vähemalt üks TNF-alfa inhibiitor.

Enamasti alustatakse patsientide ravi adalimumabiga, seega võiks upadatsitiniibile kohane võrdlusravim olla etanertsept või infliksimab. Lisaks võiks kohaseks võrdlusravimiks olla rituksimab, mida võib kasutada samuti peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist.

Neljanädalane ravi upadatsitiniibiga maksab haigekassale ... eurot.

Neljanädalane ravi etanertsepti ja infliksimabiga maksab haigekassale vastavalt 268,93 eurot ja 109,08 eurot.

Neljanädalane ravikuur rituksimabiga maksab haigekassale ca 86-171 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Patsiente	75	100	125	150
Maht (kordi)	750	1000	1250	1500
Kulu kokku (€)
Lisakulu

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja ravimi efektiivsusandmete üle. Nenditi, et ka praegu on upadatsitiniib kättesaadav, seda lihtsalt hilisemas ravireas, seega on vajadus muudatuse järele mõõdukas. Reumatoidartriidi näidustusel on kättesaadaval palju erinevaid toimeaineid ja ravimrühmi, küsimus on, millises järjekorras lubada neid kasutada. Kuna upadatsitiniibi hind jääb II reas kasutatavatest ravimitest kallimaks, siis tuleb II reas kasutamise lubamiseks tõestada ravimi paremust alternatiividest. Haigekassa esindaja selgitas, et juba teist aastat lihtsustab haigekassa bioloogilise ravi tingimusi, et anda arstidele rohkem valikuvabadust ja võimalusel preparaate teenuste loetelust ravimite loetellu üle viia. Seejuures on peetud ka hinnaläbirääkimisi ning saavutatud olulised hinnalangused, mis väljakirjutamise

tingimuste leevendamist on võimaldanud. Komisjoni hinnangul peab ravimi müügiloo hoidja kõrgema hinna põhjenduseks esitama majandusanalüüsi, milles on upadatsitiniibi paremus alternatiividest selgelt mõõdetud ning komisjonil oleks võimalik hinnata, kas kasu on lisakuluga sobivas vahekorras. Praegu esitatud info põhjal ei pea komisjon hinnaerinevust põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks ravimi müügiloo hoidja esitab majandusanalüüsi või langetab hinna alternatiivsete ravivõimalustega samaväärsele tasemele.

3. BIOLOOGILINE RAVI REUMATOLOOGIAS

Taotlus: Eesti Haigekassa on teinud ettepaneku muuta sobiva hinnalanguse korral psoriaatrilise artropaatia (PsA) ja anküloseeriva spondüliidi (AS) korral kasutatavad bioloogilised haigust modifitseerivad ravimid (bDMARD-id) kättesaadavaks teenuse 224R asemel läbi haigekassa ravimite loetelu.

PsA bioloogilises ravis on Eestis hetkel kättesaadavad peamiselt nelja rühma kuuluvad molekulid:

- TNF-alfa inhibiitorid: adalimumab, etanertsept, infliksimab, golimumab
- IL12/23 inhibiitorid: ustekinumab
- IL-17 inhibiitorid: sekukinumab, iksekizumab
- IL-23 inhibiitorid: guselkumab, risankizumab

AS bioloogilises ravis on Eestis hetkel kättesaadavad peamiselt kahte rühma kuuluvad molekulid:

- TNF-alfa inhibiitorid: adalimumab, etanertsept, infliksimab, golimumab
- IL-17 inhibiitorid: sekukinumab, iksekizumab

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Ainult infliksimabi kasutamisel on oluline tervishoiutöötaja abi, sest ravimit manustatakse intravenoosselt. Teisi PsA ja AS ravis kasutatavaid bDMARD-e võib manustada peale arsti juhendamist kodus iseseisvalt.

Praegu peab enne teenuse 224R kasutamist olema patsientidel ära kasutatud vähemalt kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 299R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat ravimit ehk vähemalt kaks TNF-alfa inhibiitorit, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Samadel tingimustel on PsA ja AS (alates 01.07.2022) ravis võimalik patsientidel kasutada ka JAK-inhibiitoreid tofatsitiniibi ja upadatsitiniibi ehk ravimiteenust 250R, mis on hetkel alternatiiviks ravimiteenusele 224R.

Alternatiivne ravi:

JAK-inhibiitorid, mis on kättesaadavad teenuse 250R kaudu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) 2020. a PsA ravijuhendis ei tooda enam välja, millises järjekorras oleks kõige õigem bDMARD-isid PsA ravis kasutada. Töörühm leidis, et ühte bDMARD-i pole põhjust teistele eelistada ning valikul tuleks arvestada ravikuludega, mis võivad olla riigiti erinevad. Patsientidel, kelle ravi ühe bDMARD-iga ebaõnnestub, tuleks kaaluda ravi alustamist teise bDMARD-iga või JAK-inhibiitoriga, sh võiks üks üleminek olla sama toimeaine klassi raames.

Ameerika Reumatoloogia Kolledži (ACR) 2019. a PsA ravijuhend toob välja, et patsientide bioloogilist ravi võiks eelistatult alustada TNF-alfa inhibiitoriga ning ravi ebaõnnestumisel võiks ravi välja vahetada teise TNF-alfa inhibiitori vastu. IL-17 ja IL12/23-inhibiitoreid võiks kaaluda, kui TNF-alfa inhibiitorite kasutamine on patsientidele vastunäidustatud või need põhjustavad ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid.

AS patsientidel, kellel esineb vaatamata konventsionaalsele ravile jätkuvalt kõrge haiguse aktiivsus, soovib EULAR 2017. a ravijuhend alustada bioloogilist ravi TNF-alfa inhibiitoriga. Kui ravi TNF-alfa inhibiitoriga ebaõnnestub, tuleks see vahetada teise TNF-alfa inhibiitori või IL-17-inhibiitori vastu. Kuigi teise TNF-alfa inhibiitori kasutamine on patsientidel jätkuvalt efektiivne, võib saadav efekt olla väiksem kui esimesel korral.

ACR 2019. a AS ravijuhend soovib täiskasvanutel, kellel esineb hoolimata NSAID ravist aktiivne haigus, kasutada sulfasalasiini, metotreksaati, tofatsitiniibi, TNF-alfa inhibiitorit, sekukinumabi või iksekizumabi. Juhul kui ravi esimese TNF-alfa inhibiitoriga ebaõnnestub, soovitatakse ravi alustada teise TNF-alfa inhibiitoriga või sekukinumabi või iksekizumabiga – valik sõltub sellest, kas patsient sai TNF-alfa inhibiitoriga esialgu ravivastuse või mitte.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kulutõhususe hindamine on antud juhul väga kompleksne ülesanne ja tõenäoliselt pole selle teostamine võimalik. Nagu selgub PsA ja AS ravijuhenditest, siis toetatakse bioloogilise ravi järjekorra soovitusel pigem praktikale ning otseseid võrdlusuuringuid, mis võrdleksid omavahel kõiki erinevaid PsA ja AS näidustusel kasutatavaid bDMARD-e, pole tehtud.

Haigekassa hinnangul võiks kaaluda teenuse 224R raames kasutatavate bDMARD-ide kasutamist varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori kasutamist juhul, kui see ei too haigekassale kaasa täiendavat lisakulu – nii nagu seda aktsepteeriti psoriaasi bioloogilise ravi kaasajastamisel 2021. aastal.

Haigekassa tegi kulude ja tulude prognoosi järgneva nelja aasta kohta PsA ja AS patsientidel, et hinnata, kuidas mõjutaks teenuse 224R raames kasutatavate ravimite kasutamine varasemas ravireas haigekassa eelarvet ja milline peaks olema nende ravimite hinnalangusega kaasnev sääst, et tehtav muudatus oleks kuluneutraalne.

- esiteks eeldas haigekassa, et suurim sääst hinnalangusest tuleneks juba ravil olevate PsA ja AS patsientide pealt. Eesti Reumatoloogia Seltsi (ERS) bioloogilise ravi registri andmetel said 2020. a PsA ja/või AS näidustusel ravi golimumabiga kokku 51 patsienti, ustekinumabiga 14 patsienti, sekukinumabiga 81 patsienti ja iksekizumabiga 18 patsienti.
- sääst võiks haigekassa hinnangul kaasneda ka nende patsientide pealt, kellele on täna TNF-alfa inhibiitorite kasutamine vastunäidustatud ja kes alustavad oma bioloogilist ravi kohe kallima teenusega 224R. ERS-i sõnul on neid patsiente aastas vähe, haigekassa eeldas patsientide arvuks ca 3 patsienti aastas.
- lisakulu arvutustes eeldas haigekassa, et igal aastal võiks vajada ravi vahetamist ühelt TNF-alfa inhibiitorilt teisele toimemehhanismile ca 25 PsA ja AS patsienti. See eeldus tugineb teaduskirjandusel, mille kohaselt ca 20-30% PsA ja AS patsientidest ei saavuta TNF-alfa inhibiitoritega sobivat ravivastust. Praegu vahetavad need patsiendid oma ravi teise TNF-alfa

inhibiitori vastu, kuid tulevikus saaksid nad oma ravi välja vahetada IL12/23-inhibiitori, IL-17-inhibiitori või IL-23-inhibiitori vastu, sõltuvalt patsiendi diagnoosist.

Haigekassa leidis, et teenuse 224R raames kasutatavate PsA ja AS bDMARD-ide kasutamine varasemas ravireas oleks kuluneutraalne, kui nende neljanädalase ravikuuri hind ei ületaks 618 eurot, s.o ca 43% hinnalangust praegusest teenuse 224R piirhinnast.

Hinnaläbirääkimiste tulemused PsA näidustusel:

Komisjoni positiivse otsuse korral kantakse alates 01.01.2023 ustekinumab (Stelara), sekukinumab (Cosentyx), iksekizumab (Taltz) ja guselkumab (Tremfya) soodusravimite loetellu ning need muutuvad patsientidele kättesaadavaks varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist.

Sobivat hinnapakumist ei ole tehtud ravimitele golimumab ja risankizumab, mida seega ravimite loetellu teiste toimeainetega võrdsetel alustel kanda ei saa ning kuna jäävad alternatiividest oluliselt kallimaks, siis pole nende toimeainete määramine õigustatud ka uutele patsientidele. Risankizumab-ravil ei ole praegu patsiente (värske näidustus). Golimumabi kasutab praegu 11 patsienti. Haigekassa tegi seltsile ettepaneku, et golimumabi patsiendid võiksid ravi välja vahetada teise toimeaine vastu. Seltsi sõnul pole ravi majanduslikel põhjustel kohustuslik vahetamine eetiline ja nad seda teha ei tahaks, eriti nendel patsientidel, kellel on golimumab kolmas või neljas valik, kellel on golimumabi raviga saadud haiguse täisremissioon või kellel pole peale golimumabi midagi kasutada (haigusseisund ei luba teisi toimeaineid kasutada, nt allergiad, raskesti alluv haigus, teised kaasuvad haigused). Selts eeldab, et ca 60% haigetest saaks ümber vahetada teisele toimeainele.

Hinnaläbirääkimiste tulemused AS näidustusel:

Komisjoni positiivse otsuse korral kantakse alates 01.01.2023 sekukinumab (Cosentyx) ja iksekizumab (Taltz) soodusravimite loetellu ning need muutuvad patsientidele kättesaadavaks varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist.

Sobivat hinnapakumist ei ole tehtud ravimile golimumab, mida seega ravimite loetellu teiste toimeainetega võrdsetel alustel kanda ei saa ning kuna jääb alternatiividest oluliselt kallimaks, siis pole selle toimeaine määramine õigustatud ka uutele patsientidele. Golimumabiga saab praegu ravi 33 patsienti. Haigekassa tegi seltsile ettepaneku, et golimumabi patsiendid võiksid ravi välja vahetada teise toimeaine vastu. Seltsi sõnul ravi vahetamise nõudmine pole eetiline ja nad seda väga teha ei tahaks, eriti nendel patsientidel, kellel on golimumab kolmas või neljas valik, kellel on golimumabi raviga saadud haiguse täisremissioon või kellel pole peale golimumabi midagi kasutada (haigusseisund ei luba teisi toimeaineid kasutada, nt allergiad, raskesti alluv haigus, teised kaasuvad haigused). Eeldasid, et vb 60% haigetest saaks ümber vahetada teisele toimeainele.

Potentsiaalne lisakulu:

Kokkuvõttes kaasneb nelja aasta peale kokku lisakulu:

Kui kõikidel golimumabi saavatel patsientidel ravi välja vahetada, siis lisakulu ei teki;

Kui golimumabi ravi vahetaks välja 60% patsientidest, tekib lisakulu ca 24 200 eurot, mis jagatuna nelja aasta peale teeb aastaseks lisakuluks keskmiselt ca 6000 eurot;

Kui golimumabi ravi ei vaheta ükski patsient välja, tekib lisakulu ca 95 300 eurot, mis jagatuna nelja aasta peale teeb aastaseks lisakuluks keskmiselt ca 23 800 eurot.

Diskussioon

Haigekassa esindaja selgitas, et seni on bioloogilise ravi rahastamine ravimite loetelu kaudu kenasti toimunud ja olulisi kitsaskohti pole välja tulnud. Selts on välja toonud, millistele patsientidele peaks

golimumab kättesaadavaks jääma. Maksimaalne lisakulu, mida muudatus kaasa võib tuua, on ühe aasta kohta kuni 23 800 eurot. Selle eest saaksid arstid ja patsiendid suurema valikuvabaduse. Praegu suunatakse neid eelnevalt kahte sarnase toimemehhanismiga ravimit ära proovima. Toimemehhanismi kiirema vahetamise kasutegur ei ole küll väga hästi tõendatud, aga valikuvabadust lähtuvalt konkreetse patsiendi eripäradest on arstid oodanud. Konsiiliumi nõude kaotamist arstid ei soovinud, sest konsiiliumid toimivad nende sõnul hästi.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et bioloogilise ravi piirangute leevendamine on tervitav. Kuna golimumabile on piisavalt soodsamaid alternatiive, siis peab komisjon kõrgema hinnataseme tõttu põhjendatuks golimumabi kasutamisele piirangu seadmist, mis uutel patsientidel selle toimeainega ravi alustada ei lubaks. Komisjoni hinnangul ei ole arstil võimalik enne ravi alustamist teada, et konkreetsele patsiendile sobiks ainult golimumab. Kui patsient on siiski juba golimumab-ravil ning see toimib, siis ei ole mõistlik ravivahetamist nõuda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ehk kanda ravimid ustekinumab (Stelara), sekukinumab (Cosentyx), iksekizumab (Taltz) ja guselkumab (Tremfya) psoriaatilise artropaatia näidustusel soodusravimite loetellu ning teha need patsientidele kättesaadavaks varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist; kanda ravimid sekukinumab (Cosentyx) ja iksekizumab (Taltz) anküloseeriva spondüliidi näidustusel soodusravimite loetellu ning teha need patsientidele kättesaadavaks varasemas ravireas ehk peale ühe TNF-alfa inhibiitori ravi ebaõnnestumist; lisada tervishoiuteenuste loetelus golimumabi kasutamisele piirang, et ravi võib jätkata vaid enne 01.01.2023 ravi alustanud patsientidel.

4. BIOLOOGILINE URTIKAARIA RAVI

Taotlus: Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts taotleb olemasoleva teenuse 206R“ Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg“ rakendustingimuste muutmist järgmiselt:

- enne omalizumabi kasutamist ei pea kasutama tsüklosporiini;
- ravi efektiivsuse hindamise sidumine haiguse aktiivsuse skooriga: kupladega haigusvormi korral UAS7 ning angioödemidega kulgeva haigusvormi korral AAS7;
- ravi lõpetamise piirangu kaotamine.

Hetkel kehtivad teenustele 206R järgnevad rakendustingimused:

- Ravi koodiga 206R tähistatud ravimiteenusega alustatakse kahest dermatoloogist või immunoloog-allergoloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil, kellel kõik teised EAACI/GA²LEN/EDF/WAO urtikaaria ravijuhises soovitatud ravimid on osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid või esineb vastunäidustusi.
- Ravi koodiga 206R tähistatud ravimiteenusega lõpetatakse ravivastuse saamisel kuuenda doosiga ning alustatakse uuesti vaid haiguse uue ägenemise korral. Ravi uuesti alustamise üle otsustab lõikes 46 nimetatud eksperdikomisjon.
- Ravi koodiga 206R tähistatud ravimiteenusega lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole lõikes 46 nimetatud eksperdikomisjoni hinnangul urtikaaria ravi tulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse sümptomite sagedust ja raskust, ägenemiste arvu,

erakorralise arstiabi vajadust, ravimikasutust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.

- Haigekassa võtab koodiga 206R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui tervishoiuteenust osutatakse haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas.

Taotletud rakendustingimused:

- Ravi koodiga 206R tähistatud ravimiteenusega alustatakse vähemalt kahest allergoloog-immunoloogist või dermatoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil, kellel vähemalt 4 nädalat kestnud regulaarne ravi antihistamiinikumiga maksimaalses raviannuses (4-kordne päevaannus) on osutunud ebatõhusaks (UAS7 skoor ≥ 16 või AAS7 > 21).
- Ravi koodiga 206R tähistatud ravimiteenusega lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole urtikaaria ravi tulemused märkimisväärselt paranenud (UAS7 muutus vähem kui 11 punkti või AAS7 muutus vähem kui 8 punkti) võrreldes ravieelse perioodiga. Hea ravitulemuse saavutamisel peab ravi jätkamise vajadust hindama 6. ravikuul ja edasi iga 4 kuu tagant. Ravi lõpetamise või jätkamise vajaduse üle otsustab vähemalt kahest allergoloog-immunoloogist või dermatoloogist koosnev ekspertkomisjon.
- Haigekassa võtab koodiga 206R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui tervishoiuteenust osutatakse haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul on Eestis hetkel teenuse vajadus ligi 30-50% võrra suurem praegusest kasutusest.

Alternatiivne ravi:

Endiste rakendustingimuste püsimine.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Urtikaaria EAACI/GA²LEN/EuroGuiDerm/APAAACI ravijuhend (2021) soovib urtikaaria raviks esmavalikuna standarddoosis teise põlvkonna H1 antihistamiinikumi, seejärel viimase annuse tõstmist kuni 4 kordselt. Juhul kui sümptomid pole 2-4 nädala jooksul paranenud soovitatakse antihistamiinikumile omalizumabi lisamist (300mg iga 4 nädala järel), vajadusel võib viimase annust tõsta või kasutada sagedamini. Juhul kui 6 kuu jooksul sümptomid ei parane, soovitatakse kolmandas ravireas antihistamiinikumile tsüklosporiini lisamist. Tsüklosporiini ei soovitata standardravina tulenevalt kõrvaltoimete sagedasest esinemisest.

Krooniline urtikaaria võib avalduda kas kuplade või angioödeemi või mõlema üheaegse esinemisega. Kroonilise urtikaaria patsientide haiguse aktiivsuse objektiivseks hindamiseks soovitatakse kupladega haigusvormi korral UAS7 (urtikaaria aktiivsuse skoori 7 päevalist hindamist) ning angioödeemidega kulgeva haigusvormi korral AAS7 (angioödeemi aktiivsuse skoori 7 päevalist hindamist) skoori kasutamist.

Ligikaudu 30% urtikaariaga patsientidest jäävad sümptomaatiliseks pärast 6 kuulist omalizumabi ravi tavannusega (150-300mg), mistõttu soovitatakse annuse tõstmist kuni 600mg-ni üks või kaks korda kuus ning individuaalset lähenemist.

Efektiivsust ja ohutust on hinnatud teenuse algsel lisamisel teenuste loetellu.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi kulutõhusust on hinnatud teenuse algsel lisamisel teenuste loetellu.

Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades, et 2021 aastal oli haigekassa kulu teenusele 206R 310 269 eurot, siis kasutuse 30-50% kasvu korral oleks lisakulu 93 081 - 155 135 eurot aastas (17-28 täiendavat patsienti).

Diskussioon

Komisjon arutles urtikaaria ravivõimaluste ning seltsi ettepanekute üle. Praegu ravitakse urtikaariaga patsiente esialgu antihistamiinikumiga ning seejärel lisatakse tsüklosporiin. Komisjoni hinnangul on ravi viimasega väga tüslik. Tsüklosporiinil on küll ametlik urtikaaria näidustus ja juhendites on seda mainitud, aga juhend on muutunud selles osas, et omalizumab on natukene ettepoole liikunud. Seltsi soov on tsüklosporiini kasutamise nõue tingimustest eemaldada. Teine seltsi ettepanek puudutab positiivse ravivastuse korral ravi kohustuslikku katkestamist 6. doosi järel. Seltsi sõnul jäävad 30% urtikaariaga patsientidest peale 6-kuulist tavaannusega omalizumab-ravi sümptomaatiliseks. Arstid soovivad, et saavutatud oleks täielik sümptomivabadus. Komisjon nentis, et ka praegu on võimalus omalizumab-ravi peale ägenemist uuesti teha ning annuse tõstmist praegused piirangud ei keela. Komisjoni sõnul ei ole teada, kas ravi jätkamine peale 6.doosi on kulutõhus ja ka see, kui paljud raviga jätkajatest saavutavad sümptomite vabaduse. Komisjoni hinnangul saaks seda ettepanekut toetada uuring, kus üks grupp katkestab 6 kuud peale ravi alustamist ning teine grupp jätkab raviga. Omalizumabi SPC-s on kroonilise spontaanse urtikaaria näidustusel ravi väljakirjutajal soovitatav perioodiliselt hinnata edasise ravi vajalikkust ning välja toodud, et kliinilistes uuringutes on selle näidustuse üle 6 kuu kestva pikaajalise ravi kogemus piiratud.

Arutleti ettepaneku üle, et esialgu hinnatakse ravi jätkamise vajadust 6. ravikuul ning seejärel iga 4 kuu tagant. Eeldati, et see võib olla loogiline intervall, mil patsient niikuinii arsti juures käib. Komisjon tõi välja, et konsiiliumi otsusel ravi jätkamise vajaduse hindamine iga 4 kuu tagant võib olla keeruline arvestades kui vähe on allergoloogid ja immunoloogid.

Kokkuvõttes toetab komisjon tsüklosporiini kasutamise nõude kaotamist ja ravi efektiivsuse hindamise sidumist haiguse aktiivsuse skooridega, kuid ei toeta ravi lõpetamise kriteeriumi kaotamist, sest kliinilist tõendusmaterjali selle ettepaneku toetamiseks ei ole esitatud ning ühtlasi ei ole teada, kui mõistlik on ravi jätkamine majanduslikult.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada osaliselt ehk kaotada kroonilise spontaanse urtikaaria näidustusel omalizumabi rakendustingimustest tsüklosporiini kasutamise nõue ja siduda ravi efektiivsuse hindamine haiguse aktiivsuse skooridega. Komisjon ei toeta ravi lõpetamise piirangu eemaldamist.

5. VERTEPORFIIN

Taotlus: Eesti Oftalmoloogide Selts taotleb uue teenuse „Fotodünaamiline teraapia verteporfiiniga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Teenus sisaldaks valgustundliku intravenoosse ravimi verteporfiini manustamist koos väikese võimsusega pikaajalise infrapuna laseriga.

Taotletakse antud ravimeetodit järgnevate diagnooside raviks:

- ealine maakula degeneratsioon- RHK-10 järgi H35.3 (Makula e tähni ja tagapooluse degeneratsioon);
- tsentraalne seroosne korioretinopaatia- RHK-10 järgi H35.7;
- polüpooidne koroidea vaskulopaatia- RHK-10 järgi H31.8 (Soonkesta muud täpsustatud haigusseisundid);
- koroidea hemangioom- RHK-10 järgi D31.3 (Soonkesta verevalum ja rebend);
- kapillaarne hemangioom- RHK-10 järgi D31.2.

Lisaks on taotleja toonud välja ka järgnevad diagnoosid: H35.8 (võrkkesta muud täpsustatud haigusseisundid) ja H33.2 (seroosne võrkkestairre). Meditsiiniline ekspert on leidnud, et esimene neist on väga lai diagnoos, mistõttu ei sobi see taotletava teenuse näidustuseks ning teise korral pole tegemist primaarse patoloogiaga, mida fotodünaamilise teraapiaga ravida.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

- Ealine maakula degeneratsioon (AMD) on vanemas eas (55+) esinev silmapõhja patoloogiline muutus, mille korral kahjustub võrkkesta tsentraalne piirkond, kollatähn. AMD on juhtival kohal pimeduse põhjustajana vanemaealistel ennekõike arenenud riikides. Meditsiiniline ekspert on leidnud, et tüüpiline AMD ei ole fotodünaamilise ravi (PDT) näidustuseks.
- Tsentraalne seroosne korioretinopaatia (CSC) on haigus, mille korral laienevad koroidea veresooned, mis hakkavad lekkima, vedelik tungib läbi pigmentepiteeli subretinaalsesse ruumi. Ilma ravita võib tekkida püsiv nägemise halvenemine. Väga paljudel juhtudel paraneb haigus iseenesest ehk vedelik silmapõhjast kaob ära spontaanselt. Fotodünaamiline ravi verteporfiiniga on näidustatud kroonilise CSC-ga patsientidele.
- Polüpooidne koroidea vaskulopaatia (PCV) on neovaskulaarse AMD alavorm, mida iseloomustavad ebanormaalse kujuga veresooned koroideas. Haiguse tagajärjel võib tekkida pigmentepiteeli irdumine, eksudatiivsed muutused ja maakuli verevalumid, mis võivad tekitada subretinaalset fibroosi ning nägemislangust või kaotust.
- Koroidea hemangioomid on healoomulised tuumorid, mis kasvavad võrkkesta all asuvas veresoonte kihis koroideas. Koroidea hemangioomid ei ole vähkkasvajad ega anna metastaase. Hemangioomid võivad tekitada võrkkesta irdumist või tsüstilisi muutusi võrkkestas, vähendades seega nägemisteravust.
- Kapillaarne hemangioom on võrkkesta healoomuline kapillaarkasvaja, mis on enamasti juhuslik või seotud Hippel-Lindau haigusega. Esineb enamasti noorematel vanuses 10-30. Maakuli piirkonnas tekib eksudatsioon, mistõttu võib nägemine halveneda või kaduda.

Taotleja hinnangul võiks esimesel aastal ravi vajada 15, teisel 20, kolmandal 25 ning neljandal 30 patsienti. Meditsiiniline ekspert, tuginedes kirjanduses avaldatud andmetele, prognoosib aastas 27 ravi vajavat patsienti.

Alternatiivne ravi:

- AMD: esmaraviks on intravitreaalne ehk silma klaaskehasse süstitav anti-VEGF ravi.
- CSC: kasutusel on konventsionaalne fokaalne silmapõhja laserravi (teenus 7808 „Vaskaurulaserravi protseduur“) ning mikropulss laserravi (teenus 7807 „Võrkkesta laserpankoagulatsioon“).

- PCV: raviks kasutatakse anti-VEGF monoterapiat või anti-VEGF+PDT kombinatsioonravi.
- Koroidea hemangioidid: esmaraviks on kasutusel fotodünaamiline teraapia.
- Kapillaarne hemangioid: -

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

AMD-st tingitud subfoveaalse koroidse neovaskularisatsiooni (CNV) näidustusel on teostatud randomiseeritud kontrollitud uuring, mis võrdles fotodünaamilist terapiat verteporfiiniga platseeboga. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli nägemisteravuse säilimine.

Tulemused:

- 37% ja 47% verteporfiini patsientidest ja 45% ja 53% platseebo patsientidest kaotas ≥ 15 tähte nägemisteravuses vastavalt 12 kuuks ja 24 kuuks;
- 16% ja 23% verteporfiini patsientidest ja 17% ja 25% platseebo patsientidest kaotas ≥ 30 tähte nägemisteravuses vastavalt 12 kuuks ja 24 kuuks.
- Need erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

Retrospektiivses jälgimisuuringus hinnati fotodünaamilise teraapia verteporfiiniga efektiivsust kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia näidustusel. Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid nägemisteravuse muutumine ja silmapõhja vedeliku olemasolu.

Tulemused:

- nägemisteravus paranes ≥ 3 rea võrra $< 1\%$, 29% ja 48% silmadest, mille ravieelne nägemisteravus oli vastavalt 0,625, 0,5 kuni 0,25 ja 0,2;
- silmapõhja vedelik kadus 81% patsientidest pärast viimast PDT ravi.

Avatud randomiseeritud uuring võrdles fotodünaamilise teraapia verteporfiiniga (PDT) efektiivsust mikropulss laserraviga kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia näidustusel.

Tulemused:

- oluliselt suuremal osal PDT patsientidest ei esinenud viimasel ülevaate visiidil silmapõhja vedelikku (67,2% vs 28,8%; $P < 0,001$);
- lisaks paranes nägemisteravus esimeseks ülevaate visiidiks PDT grupis oluliselt enam kui mikropulss laserravi grupis (+4,60 \pm 6,62 ETDRS tähte vs +1,39 \pm 8,99 ETDRS tähte; $P = 0,011$);
- samas nägemisega seotud elukvaliteedi muutused olid mõlemas grupis sarnased (skoor +2,87 \pm 8,35 vs +2,56 \pm 7,36; $P = 0,800$).

Polüpoitse koroidea vaskulopaatia näidustusel on teostatud meta-analüüs, kus võrreldi anti-VEGF+PDT kombinatsioonravi anti-VEGF ja PDT monoterapiatega. Esmased tulemusnäitajad olid nägemisteravuse ja reetina tsentraalse paksuse muutus. Kokku kaasati 22 uuringut, nendest 3 randomiseeritud uuringut ja 19 retrospektiivset uuringut.

Tulemused:

PDT monoterapia versus anti-VEGF monoterapia:

- nägemisteravuse muutuses ei olnud kahe grupi vahel erinevusi 3., 6., 12. ega 24. kuul;
- reetina paksus vähenes rohkem anti-VEGF raviga 3. kuul ($P=0,04$), kuid erinevust ei olnud 6. kuul ($P=0,6$);

- PDT monoterapia oli oluliselt efektiivsem polüüpide kadumisel 3. ja 6. kuul (vastavalt $P < 0,00001$ ja $P = 0,0001$).

Kombinatsioonravi (PDT+anti-VEGF) versus anti-VEGF monoterapia:

- nägemisteravus oli kombinatsioonraviga paranenud oluliselt enam 6. ja 24. kuu andmetel ($P = 0,001$; $P < 0,00001$), kuid mitte 3. ja 12. kuu andmetel;
- reetina paksuse muutuses ei olnud olulist erinevust;
- kombinatsioonravi oli oluliselt efektiivsem polüüpide regressioonil 3. ja ≥ 6 . kuul ($P < 0,00001$ ja $P < 0,0001$).

Ülevaate artiklis hinnati fotodünaamilise teraapia efektiivsust silmakasvajatele.

Tulemused:

Kõigist piiratud koroidea hemangioomiga patsientidest (278 patsienti), kes said fotodünaamilist teraapiat:

- 6 patsiendil ei esinenud kasvaja suuruse vähenemist;
- 26 patsiendil nägemisteravus halvenes;
- 5 patsiendil ei vähenenud subfoveaalse vedeliku hulk.

Kõigil difuuset tüüpi hemangioomidega patsientidel (7 patsienti), kes said fotodünaamilist teraapiat:

- nägemisteravus paranes;
- subfoveaalne vedelik kadus;
- kasvaja suurus vähenes.

Ülevaate artiklis, mis hindas fotodünaamilise teraapia efektiivsust silmakasvajatele, leiti, et ravi omab positiivset efekti kapillaarsetele hemangioomidele.

Tulemused:

- 25 juhul 27 vähenes kasvaja suurus ja subfoveaalne vedelik kadus (93%);
- 16 juhul paranes või stabiliseerus nägemisteravus (59%);
- Esines ka tüsistusi: subretinaalse vedeliku suurenemine esines seitsmel juhul (26%), intravitreaalne hemorraagia kolmel silmal (7%), fibroos ja kollatähni punetus kahel juhul (5%) ning ühel juhul eksudatiivne võrkkesta irdumine.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotluse andmetel on preparaadi Visudyne (verteporfiin) 15mg infusioonilahuse pulber maksumus koos käibemaksuga 1352 eurot, mis on ette nähtud ühekordseks manustamiseks. Patsiendile võib Visudyne manustada kuni 4 korda aastas.

Haigekassa pöördus korduvalt ravimi müügiloahoidja Cheplapharm Arzneimittel GmbH poole, kes teatas, et ei planeeri tootmist, tarneid ega muid tegevusi Eestis ning ei saa pakkuda ka Visudyne majandusanalüüsi.

Taotluse ja esitatud lisaandmete alusel on PDT laseraparaadi soetusmaksumus 22 000 eurot ja PDT laseri kontaktluubi maksumus 300 eurot (30 kasutuskorda). Lisaks on taotluses toodud pilulambi soetusmaksumus 21 168 eurot, kuid kuna hinnangu koostamise hetkel oli ebaselge, milline on selle kasutus protseduuri käigus, on see hinnaarvutusest hetkel välja jäetud. Esitatud andmete alusel on arst

seotud ravimi manustamise, laseri rakendamise ja patsiendi protseduurijärgse jälgimise etapiga. Õde on eelnevale lisaks seotud patsienti ettevalmistavate tegevuste ja patsiendi järelkonsultatsiooniga.

Protseduuri piirhinnaks (ilma ravimi maksumusest) kujuneks seega 217,57 eurot.

Koos ravimi maksumusega kujuneks ühe teenuse osutamise korra kuluks 1569,57 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

	2023	2024	2025	2026
Patsientide arv aastas	15	20	25	30
Teenuse osutamise kordade arv aastas	20	26	33	39
Eriarsti konsultatsioon (kood 3004)	19,70	19,70	19,70	19,70
Ravimi Visudyne maksumus	1 352,00	1 352,00	1 352,00	1 352,00
PDT protseduuri maksumus	217,57	217,57	217,57	217,57
Lisakulu ravikindlustuse eelarvele	30 991	41 321	51 651	61 982

Kuna ei ole teada taotletava teenuse prognoositava mahu jaotus diagnoosigruppide lõikes, ei ole võimalik alternatiivsete teenuste vähenevate kuludega eelarvemõju arvutustes arvestada.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Kroonilise tsentraalse seroosse korioretinopaatia näidustusel näib teatav efekt ravil olevat, aga samas on tulemused omavahel vastuolus – nägemise paranemine ei ole muutust elukvaliteedis kaasa toonud. Polüpoidse koroidea vaskulopaatia näidustusel on anti-VEGF ravi kättesaadav ning võrdleva efektiivsuse andmed on kõikuvad, st teatud tulemusnäitajates esinesid erinevused, kuid kõikides tulemusnäitajates mitte. Teistel näidustustel on uuringutulemused veelgi ebakindlamad ehk kokkuvõttes pole ühtegi näidustust, kus taotletud ravi parem efekt alternatiiviga võrreldes väga selgelt tõendatud oleks.

Komisjon arutles ravi majandusliku põhjendatuse üle. Varem on 12 korral Eestisse toodud ravimit müügiloata pakendis. Haigekassa esindaja selgitas, et selle ravimi puhul ei ole ravimi müügiloa hoidja olnud nõus haigekassaga koostööd tegema, st ravimi turustamist Eestis nad ei plaani ja majandusanalüüsi ei esita. Seetõttu on olemas risk, et ravi teatud hinnaga loetellu lisamisel hakkab ravimi hind aja jookul oluliselt tõusma, sest müügiloa hoidja haigekassaga hinnalepet sõlmida ei soovi ning seega hinda fikseerida ei ole võimalik. Komisjoni sõnul on majandusanalüüsi puudumine väga suur puudus, sest praeguse info põhjal pole teada, kuidas ravimist saadav kasu selle maksumusega suhestub. Samuti ei ole kellegagi hinda või muid hüvitamise tingimusi läbirääkida. Kahjuks ka müügiloa olemasolu korral ravimifirmat ravimit turustama kohustada ei saa. Komisjon avaldas pettumust, et ravimi müügiloa hoidja Eesti patsientidele ravimit pakkuda ei plaani.

Kokkuvõttes ei pidanud komisjon võimalikuks ebakindlate kliiniliste andmete ja puuduva majandusanalüüsi tõttu ravimi hüvitamist toetada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest kliiniline kasu võrreldes alternatiividega ei ole ühelgi taotletud näidustusel väga veenvalt tõendatud, puudub majandusanalüüs ning ravimi müügiloata pakendis hankimisel esineb suur risk olulisteks hinnamuutusteks tulevikus.

6. NIVOLUMAB + KEMOTERAAPIA

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb järgnevate toimeainete lisamist tervishoiuteenuste loetelu teenusesse 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“:

- pembrolizumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esimese rea raviks lokaalselt kaugelearenenud mitteresetseeritava või metastaatilise söögitoru kartsinoomiga (adenokartsinoom või lamerakuline kartsinoom) või mao-söögitoru ühenduskoha HER2-negatiivse adenokartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 CPS-iga ≥ 10 ;
- nivolumab kombinatsioonis platinat ja fluoropürimidiini sisaldava kemoterapiaga esmavaliku raviks mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsideverunud või metastaatilise söögitoru lamerakulise kartsinoomiga patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Söögitorukasvaja on üks kõige surmavamaid pahaloolumulisi kasvajaid, peamiselt selle agressiivse loomuse ja kehva elulemuse määra tõttu. Söögitoruvähk on vähist põhjustatud surmade hulgas 6. kohal ja 8. kõige levinum vähk maailmas.

Taotleja on patsientide arvuks prognoosinud 40.

Haigekassa hindab nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonravi vajavate patsientide arvuks 24 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Taotletud sihtrühmal on alternatiiviks fluoropürimidiini ja platinat kombinatsioon.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Nivolumabi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud lamerakulise söögitoru kartsinoomi esimese rea raviks on uuritud III faasi randomiseeritud avatud platseebo kontrolliga uuringus CHECKMATE-648.

Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid (18-aastased või vanemad), kellel oli varasemalt ravimata, mitteopereeritav ja kaugelearenenud, korduv või metastaatiline söögitoru lamerakk kartsinoom. Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata kasvaja PD-L1 ekspressiooni tasemest.

970 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama kas:

- nivolumabi (240mg iga kahe nädala järel kuni 2 aastat) kombinatsioonis kemoterapiaga (fluoropürimidiin ja platinat);
- nivolumabi kombinatsioonis ipilimumabiga (kuni 2 aastat);
- kemoterapiat (fluoropürimidiin ja platinat).

98% patsientidest oli lamerakuline söögitoru kasvaja ning 49% ekspresseeris kasvaja PD-L1 $\geq 1\%$.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba periood (PFS).

Tulemused:

Minimaalse, 13 kuuse jälgimisaja jooksul parandas nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioon võrreldes ainult kemoterapiaga

OS-i:

- 6,3 kuu võrra (15,4 vs 9,1 kuud, $p < 0,001$) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$;
- 2,5 kuu võrra (13,2 vs 10,7 kuud, $p = 0,002$) kogu populatsioonis.

PFS-i:

- 2,5 kuu võrra (6,9 vs 4,4 kuud, $p=0,002$) patsientidel, kelle kasvaja ekspresseeris PD-L1 $\geq 1\%$;
- kogu populatsioonis ei vastanud erinevus eeldefineeritud statistilise olulisuse määrale (0,015).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud nivolumabi ja kemoterapia (5FU+tsisplatiin) kombinatsioonravi kuluefektiivsust võrreldes ainult kemoterapiaga (5FU+tsisplatiin) mitteresetseeritava kaugelearenenud, retsiveerunud või metastaatilise söögitoru lamerakk kartsinoomiga patsientide (PD-L1 ekspressiooniga $\geq 1\%$) esimese rea ravis.

Kasutatud on 10-aastast ajahorizonti, maksimaalne ravi kestus on piiratud 24 kuuga. Tulusid ja kulusid on diskonteeritud 5% määraga.

Analüüsi järgi võidetakse patsientidel, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 $\geq 1\%$ nivolumabi ja kemoterapia kombinatsioonraviga võrreldes kemoterapiaga (5FU+tsisplatiin) ... QALY (... vs 0,8) ja kulutõhususe näitaja ICERQALY on ... €.

Potentsiaalne lisakulu:

Nivolumabi hüvitamisega kaasneb lisakulu ca ... (24 patsienti) eurot aastas.

Pakutud hinnaga kujuneks teenuse piirhinnaks pembrolizumabi kombinatsioonravi korral ... eurot ja nivolumabi kombinatsioonravi korral ... eurot.

Lisaks: Taotlus 1463 (nivolumab lamerakulise söögitoruvähi teises reas) oli komisjonis arutlusel 08.07.21. Vastavalt komisjoni nõustanud eksperdi tagasisidele on andmeid, et efekt võib PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide sihtrühmas olla oluliselt parem. Olemasolevate andmete põhjal on kulutõhusus ebasoodne. Komisjon soovib ära oodata seltsi poolt esitatavad täiendavad andmed ning lähtuvalt andmetest küsida müügiloa hoidjalt sobivale sihtrühmale vastavat majandusanalüüsi. Seejärel arutab komisjon taotlust uuesti.

Lisainfo: Uuringu ATTRACTION 3 andmetel oli nivolumab PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide sihtrühmas mõnevõrra efektiivsem (PD-L1 $\geq 1\%$ alarühmas vähenes patsientidel risk surmaks 15% rohkem kui PD-L1 $<1\%$ alarühmas).

Vaadates PD-L1 $\geq 1\%$ patsientide sihtrühma, on ravimi kulutõhusus järgmine: ...

MLH poolt pakutud nivolumabi hind teises ravireas on ...% madalam, kui esimesse raviritta pakutud hind.

Diskussioon

Komisjon nentis, et nivolumabi kliinilised andmed taotletud sihtrühmal on väga veenvad, eriti elulemuse pikendamise osas. Kuivõrd elulemus on neil patsientidel ca 15 kuud, siis üle kümne aastast ajahorizonti ei ole komisjoni hinnangul majandusanalüüsis kohane kasutada.

Nivolumabi kasutamiseks lamerakulise söögitoruvähi teises reas (taotlus 1463) ei ole vajadus kuigi suur, kui immuunravi I reas kättesaadavaks saab. Komisjon peab kliiniliste andmete põhjal mõistlikumaks nivolumabi rahastamist I ravireas ning II reas kulutõhusa hinna korral vaid sel juhul, kui I ravireas rahastamiseks haigekassa müügiloa hoidjaga kokkuleppeni ei jõua.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele (ICER/QALY 40 000 EUR). Kui nivolumab või pembrolizumab saab I reas kättesaadavaks, siis II rea ravi järele vajadust ei ole ehk komisjon II reas ravi rahastamist ei toeta. Kui

immuunravi rahastamiseks I reas kokkuleppeni ei jõuta, siis toetab komisjon nivolumabi II rea ravi taotluse rahuldamist tingimusel, et ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele.

7. ESKETAMIIN

Jätk 19.05.2022 arutelule.

Eesti Psühhiaatrite Seltsi vastused täiendavatele küsimustele:

1) Millistel patsientidel pole elekterkrampravi (EKR) kasutatav (kirjeldus, terviseriskid jms)?

Vastus:

EKR-i absoluutseid vastunäidustusi on toodud välja üksikuid. Suhtelised vastunäidustused on seotud enamasti tõsiste kardiovaskulaarsete häiretega. EKR-i läbiviimisel tuleb arvestada üldanesteesiaga seotud vastunäidustuste ja riskidega. EKR-i kasutamisega kaasuvad kõrvaltoimed, mis vahel on pikemaajaks kestvad ja patsienti häirivad. Olulised kõrvaltoimed (hüpotoonia, amneesia, süvaveenitromboos, hüpoksia, ravijärgne katatoonia ja krambid) esinesid 25,6% EKR-i saanud patsientidest.

On patsiente, kes keelduvad EKR-st seoses hirmuga protseduuri ees ja/või varasemalt kogetud ebameeldivate kõrvaltoimete tõttu.

EKR-i teostamise võimekus on vähestes suuremates keskustes. Protseduuride teostamise hulk/sagedus on seotud anestezioloogide kättesaadavusega.

Esketamiini intranasaalset manustamist võib läbi viia igas tervishoiuasutuses, kus on vastav valmisolek ja sobivad tingimused. Seega on Esketamiini manustamise protseduur mitmetele patsientidele logistiliselt paremini kättesaadav. Osa patsiente ei ole nõus või neil ei ole logistilistel ja/või elukorralduslikel põhjustel võimalik käia EKR-i protseduuril teises raviasutuses.

Erinevate uuringute andmetel 9%-28% ei anna EKR piisavat ravitulemust ning vajalik on leida alternatiivne meetod.

2) Kui palju Eestis selliseid patsiente on?

Vastus:

Ei ole kättesaadavad spetsiaalsed uuringud selle kohta, kui palju on erakorralises psühhiaatrilises seisundis raske depressiooniga patsiente, kellele ei ole EKR-i võimalik kohaldada.

Kasutada võib erinevaid teoreetilisi arvutusmudeleid, mis annavad, tulenevalt mitmetest hinnangulistest ja puudevatest väärtustest, üsna oletuslikke ja erinevaid tulemusi.

Arvestada tuleb, et osa erakorralises psühhiaatrilises seisundis raske depressiooniga patsientidest vastavad esketamiini sisaldava tervishoiuteenuse kriteeriumitele raviresistentse depressiooni korral.

Lisaks tuleb jätkuvalt arvesse võtta asjaolu, et ka ravi ninasisesega esketamiiniga on patsiendi jaoks piisavalt koormav ja aeganõudev, mistõttu ei ole mitmed patsiendid, kellel ravi oleks näidustatud, nõus korduvatel protseduuridel käima.

EPS on seisukohal, et hinnanguliselt lisanduks selliseid patsiente esimese kalendriaasta jooksul, mil ravim on kättesaadav, kuni 50.

EPS peab väga oluliseks, et patsientidele oleks depressiooni raviks kättesaadavad erinevad teaduslikult põhjendatud ravimeetodid ning rakendatavad oleks kõik võimalused, mis võimaldavad vähendada suitsiidkordaja langust – EV vaimse tervise ühte olulisemat probleemi.

Potentsiaalne lisakulu:

Kulu EKR-ga on 12 982 eurot aastas ning kulu eksetamiiniga on ... eurot aastas.

Võrreldes EKR-ga tekib esketamiini rahastamisel seega lisakulu ... eurot aasta kohta.

Manustamisest tulenevate teenuste kulusid ei ole siia sisse arvatud (psühhiaatri, õe, vaimse tervise õe teenuse osutamine).

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmisel korral arutatut: *Komisjoni hinnangul ei ole ... eurose investeeringu tegemine esketamiini hüvitamise ilma veenva majandusanalüüsita mõeldav. Kokkuvõttes soovitab komisjon haigekassal täpsustada psühhiaatrite abiga, milliste patsientide puhul pole EKR kasutatav ja kui palju selliseid patsiente on ning arutada seejärel taotlust uuesti.*

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. MADRS skooris saavutati esketamiiniga teatav muutus, aga see ei olnud kliiniliselt oluline. Muutus baastasemega võrreldes oli päris arvestatav, aga kuna platseeboga saavutati ka märgatav paranemine, siis erinevus oli väike. Komisjon nentis, et antidepressantravi küll toimib neil patsientidel, aga toime saavutamine võtab lihtsalt aega. Kiireks lahenduseks on elekterkrampravi näol ravivõimalus olemas. Komisjon arutles, kas erakorralises seisundis patsiendile on elekterkrampravi iga pool kättesaadav või viiakse patsient kiirabiga suuremasse keskusesse. Psühhiaatriaosakonnad on üle Eesti suuremates keskustes olemas. Nenditi, et ka esketamiini ei saa teha päris igas keskus.

Komisjon arutles ravimi hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja pole majandusanalüüsi esitanud ning põhjendab seda haiguse iseloomuga, mille puhul pole võimalik QALY põhist lähenemist rakendada.

Komisjon võttis arutelu kokku. Taotletud sihtrühmal on kättesaadav elekterkrampravi. Patsientidel, kellel elekterkrampravi ei anna efekti, on vajadus täiendava ravivõimaluse järele olemas, kuid esketamiin ei ole uuringus näidanud kliiniliselt olulist efekti. Majandusanalüüsita komisjon ravimi rahastamist soovitada ei saa. Komisjoni hinnangul ei peaks ravimi müügiloo hoidja majandusanalüüsis keskenduma tingimata elukvaliteedile ehk leidma kulutõhusust võidetud QALY kohta vaid võiks esitada ka lisakulu kalkulatsiooni nt ühe ärahoitud suitsiidi kohta.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon lükkab otsustamise edasi kuniks ravimi müügiloo hoidja esitab kuluefektiivsuse analüüsi.

Ott Laius
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija