

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Skype for Business* vahendusel

14.01.2021 nr 1

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.30

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Alirokumab ja evolokumab (Lisa 1. Sanofi-aventis Estonia OÜ ja Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas kommentaarid, väljavõte 15.10.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist);
2. Ruksolitiniib (Lisa 2. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Jakavi** väljakirjutamise tingimuste laiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Abematsikliib (Lisa 3. Eli Lilly S.A. Eesti filiaali taotlus ravimi **Verzenios** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Talasopariib (Lisa 4. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Talzenna** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Siponimood (Lisa 5. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali täiendatud taotlus ravimi **Mayzent** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside, väljavõte 10.09.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist);
6. Memod (Lisa 6. Memo: Lameda lihheni (L43) ravivõimaluste laiendamisest, Memo: Treprostiniili väljakirjutamise tingimuste muutmisest).

1. ALIROKUMAB JA EVOLOKUMAB

Jätk 15.10.2020 arutelule.

Eksperti pakutud sihtrühm:

- ägeda infarkti järgselt (50-100 patsienti);
- statiini ja esetiimiibiga ei saavutata LDL-kolesterooli eesmärkväärtust $<1,4$ mmol/L (max annuses 1-3 kuud kasutatuna);
- LDL-C $\geq 3,0$ mmol/L;
- kui PCSK9 inhibiitor ei ole patsiendil LDL-kolesterooli langetanud vähemalt 40%, siis ravi katkestatakse (*ei ole võimalik usaldusväärset eelarvemõjus arvestada, võib eelarveprognoosi ebakindlust suurendada*).

- eelarvemõju (90% soodusmäär):

Tabel 1	I aasta		II aasta		III aasta	
	ravi alustajad	ravi jätkajaid	ravi alustajad	ravi jätkajad	ravi alustajad	ravi jätkajad
Patsientide arv	100-200	0	50-100	100-200	50-100	150-300
Vajaminevate pakendite arv	1300-2600	0	650-1300	1300-2600	650-1300	1950-3900
EELARVEMÕJU	Alirokumab pakutud hinnaga (€)	...-...		...-...		...-...
	Alirokumab kulutõhusal tasemel (€)	...-...		...-...		...-...
	Evolokumabi kulutõhusa hinnaga alirokumabi kulud minimeeritud (€)	...-...		...-...		...-...

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmist arutelu, mil nenditi, et ravimite efektiivsus väljendub peamiselt mittersurmavate müokardiinfarktide ärahoidmises. Kui vaadata surmaga seotud tulemusnäitajaid, siis erinevusi platseeboost ei olnud. Pikas perspektiivis ei ole selge, kas need ravimid suremust vähendavad. Jätku-uuringute tulemused saavad ilmselt aastate pärast. Komisjoni hinnangul ei ole ravimite mõõdukalt efektiivsust arvestades nende hüvitamisega kaasnev lisakulu aktsepteeritav. Ravimite kulutõhusus on modelleeritud, seega ebakindel ning ei ole pakutud hindade juures vastuvõetaval tasemel. Vastavalt eksperdi tagasisidele on kõige olulisem sihtrühm infarktijärgsed patsiendid, kellele võiks ravi esmajärgus kättesaadavaks teha. Samuti pakkus ekspert ravi alustamise kriteeriumina välja LDL-kolesterooli algväärtust vähemalt 3,0mmol/L ning retsepti väljakirjutamise õiguse kardioloogile. Komisjon soovitas haigekassal küsida taotlejatelt elulemuse ja pikaajalise efektiivsuse andmeid ning teha haigekassal täiendav eelarvemõju analüüs lähtudes eksperdi poolt pakutud kitsamast sihtrühmast ning arutada taotlusi seejärel uuesti.

14.01.2021 arutelu:

Vastusena haigekassa päringule on alirokumabi MLH kinnitanud, et ühtegi pikaajalise efektiivsuse ja ohutuse jätku-uuringut alirokumabiga pole käimas ega lähiajal planeeritud. Evolokumabi MLH sõnul ei olnud evolokumabiga teostatud kliinilised uuringud kavandatud hindama südame-veresoonkonnaga seotud ja üldist suremust eraldi esmase tulemusnäitajana ega oma seetõttu statistilist tõendusjõudu vastavate järelduste tegemiseks.

Komisjon arutles majandusanalüüsis kasutatava ajahorisondi üle. Mõlema ravimi müügiloa hoidjad selgitasid oma vastuskirjades, et haigekassa poolt kasutatud 10-aastane ajahorisont on antud haiguse korral liiga lühike. Komisjon nentis, et kasutada võib ka veidi pikemat ajahorisonti, aga kuna efektiivsusandmed on teada väga lühikese aja kohta, siis suureneb ajahorisondi pikendamisel majandusanalüüsi ebakindlus veelgi. Üks müügiloa hoidjatest on teinud täiendavad kulutõhususe kalkulatsioonid kasutades 25-aastast ajahorisonti ning leidnud, et ICER/QALY jääb olenevalt sihtrühmast ...-... euro vahele. Komisjoni hinnangul on alirokumabi ja evolokumabi majandusanalüüsis aktsepteeritav ka 25-aastase ajahorisondi kasutamine.

Komisjoni hinnangul on väga oluline aspekt ka eelarvemõju ning seejuures tuleb arvestada teiste ravimite jätkuva kättesaadavuse parandamise vajadusega. Seetõttu peab komisjon põhjendatuks rahuldada taotlused vaid kitsamal sihtrühmal nagu valdkonna ekspert eelmisel arutelul välja pakkus. Täiendav ravivõimalus võiks kättesaadav olla nendele patsientidele, kellel on tegemist tõsisema haigusega nagu äge südamelihase infarkt ning juba hüvitatud ravimid ei sobi või ei toimi. Arvestades ka seda, et kõrgema LDL-C tasemega patsientidel olid paremad ravitulemused, siis on kitsam sihtrühm igati põhjendatud. Kuna patsientide arv on väga ebakindel, siis soovib komisjon sõlmida eelarvelaega hinnakokkuleppe.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotlused rahuldada eksperdi poolt pakutud kitsamal sihtrühmal tingimusel, et mõlema toimeaine kulutõhusus on aktsepteeritaval tasemel (ICER/QALY $\leq 20\ 000$ eurot) ning kallima toimeaine kulud oleksid soodsamaga võrreldes Haigekassa jaoks minimeeritud.

2. RUKSOLITINIIB

Taotlus: 100 % tõelise polütsütemia raviks täiskasvanud patsientidel, kes on resistentsed või ei talu hüdroksüureat.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tõeline polütsütemia (*polycythaemia vera*, PV) on krooniline müeloproliferatiivne haigus, mille puhul toodetakse liiga palju erütrotsüüte, leukotsüüte ja trombotsüüte. Haigestuda võivad igas vanuses inimesed, ent enim haigestunud on üle 50-aastaste seas. Tervise Arengu Instituudi 2017. aasta vähihaigestumuse andmete kohaselt oli haigestumus tõelisesse polütsütemiasse meestel 3,4 ja naistel 5,3 100 000 inimese kohta.

5-aasta elulemuseks on ca 80%. Venosset või arteriaalset tromboosi võib esineda hinnanguliselt 15-60% patsientidest, hemorraagiaid 15-35% patsientidest.

Taotleja hinnangul võiks ruksolitiniibiga ravi vajada ca 40 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

EHK ravimite loetelu kaudu on kasvajate (C00-D48), sh ka PV raviks 100% soodsmääraga kompenseeritud hüdroksüureat (HU) ja busulfaani sisaldavad ravimpreparaadid.

Alfa-interferooni sisaldavad preparaadid ravimite loetellu ei kuulu, kuid on esitatud taotlus alfa-2b-ropeginterferooni sisaldava ravimi lisamiseks loetellu splenomegaliata PV raviks HU talumatuse/resistentsusega täiskasvanud patsientidele.

2019. aastal on ühele PV patsiendile 100% soodustusega hüvitatud erandkorras ka ruksolitiniibi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

RESPONSE uuring oli mitmekeskuseline randomiseeritud avatud disainiga kolmanda faasi uuring, kus võrreldi ruksolitiniibi parima standardraviga.

Uuringusse kaasati vähemalt 18-aastased PV-ga patsiendid, kellel oli modifitseeritud ELN kriteeriumite järgi HU talumatus/resistentsus ja kes vajasis hematokriti kontrolliks flebotoomiat vähemalt kahel korral 24 nädala jooksul või vähemalt ühel korral 16 nädala jooksul ja kelle põrna ruumala oli $>450 \text{ cm}^3$. Patsiendid ei tohtinud olla varem saanud ravi JAK inhibiitoriga.

Patsiendid randomiseeriti ruksolitiniibi (110 patsienti) või parima standardravi gruppi (112 patsienti). Ruksolitiniibi manustamist alustati doosiga 10 mg x 2, doosi korrigeeriti vastavalt ravivastusele ja patsiendi taluvusele.

Parima standardravi valis patsiendi jaoks arst. Ravimite valik oli järgnev: hüdroksüurea (58,9% patsientidest), interferoon (11,6%), pipobromaan (1,8%), anagreliid (7,1%), immunomodulaatorid (4,5%), jälgimine (15,2%), kuus patsienti said rohkem kui ühte standardravimit). Kõik patsiendid said aspiriini 75-150 mg/p (kui ei olnud vastunäidustusi).

Esmane tulemusnäitaja koosnes kahest osast:

- 1) Hematokriti (HCT) kontroll
- 2) Põrna suuruse vähenemine 32. nädalaks vähemalt 35% võrreldes baastasemega.

Tulemused: Esmase tulemusnäitaja saavutas 32. ravinädalaks 20,9% ruksolitiniibi grupi ja 0,9% parima standardravi grupi patsientidest ($p < 0,001$).

HCT kontrolli saavutas 32. nädalaks 60,0% ruksolitiniibi grupi patsientidest ja 19,6% parima standardravi grupi patsientidest. 32. nädalaks saavutatud esmase tulemusnäitaja säilitas 48. nädalaks 21 (19,1%) patsienti ruksolitiniibi grupis ja 1 (0,9%) patsient parima standardravi grupis ($p < 0,001$). Täieliku hematoloogilise remissiooni saavutas 23,6% ruksolitiniibi ja 8,9% parima standardravi grupi patsientidest ($p = 0,003$).

Uurijad toovad välja, et ruksolitiniibi grupis vähenes enamik PV sümptome võrreldes parima standardravi grupiga, erinevuse statistilist olulisust ei hinnatud.

Ohutus: infektsioone esines ruksolitiniibi grupis 41,8% patsientidest ja standardravi grupis 36,9% patsientidest; 3. või 4. astme raskusega infektsioone vastavalt 3,6% ja 2,7% patsientidest. Esines ka hüperkolesteroleemiat,alaniini aminotransferaasi ja aspartaadi aminotransferaasi taseme suurenemist ruksolitiniibi kasutanud patsientidel.

Trombembooliat esines esimese 32 nädala jooksul ruksolitiniibi grupis ühel patsiendil ja standardravi grupis kuuel patsiendil.

Neljal patsiendil ruksolitiniibi grupis ja kahel patsiendil parima standardravi grupis tekkis nahakasvaja (basaalrakuline ja skvamoomrakuline kasvaja). Müelofibroos arenes välja kolmel ruksolitiniibi grupi patsiendil, ühel standardravi patsiendil ja kahel patsiendil, kes läksid standardravi grupist üle ruksolitiniibi gruppi. Ühel ruksolitiniibi grupi patsiendil diagnoositi äge müeloidne leukeemia. Kaks patsienti surid peale standardravi grupist ruksolitiniibi gruppi üle minekut.

RESPONSE-2 oli mitmekeskuseline prospektiivne randomiseeritud avatud disainiga 3b faasi uuring, milles võrreldi ruksolitiniibi ja parima standardravi efektiivsust PV-ga patsientidel, kellel polnud splenomegaaliat ja kes vajasis PV raviks teise rea ravimit. Uuringusse kaasati vähemalt 18-aastased patsiendid, kes polnud varasemalt saanud ravi JAK inhibiitoritega, püsis flebotoomia vajadus ning HU ei olnud efektiivne/talutav. Ruksolitiniibi manustamist alustati doosiga 10 mg x 2, doosi korrigeeriti vastavalt ravivastusele ja patsiendi taluvusele.

Parima standardravi preparaadi valis uurija tavapärase kliinilise praktika alusel. Parima standardravi grupis kasutatud ravimid: HU suurimas talutavas doosis (37 patsienti (49%)), interferoon või pegüleeritud interferoon (10 patsienti (13%)), pipobromaan (5 patsienti (7%)), lenalidomiid (1 patsient (1%)), jälgimine tsütoreduktiivse ravita (21 patsienti (28%)) ja muu ravi 1 patsiendil (1%). Kõik patsiendid said aspiriini 75-150 mg/p (kui ei olnud vastunäidustusi).

Uuringusse kaasati 149 patsienti, 74 patsienti ruksolitiniibi gruppi ja 75 patsienti parima standardravi gruppi. Esmane tulemusnäitaja: patsientide osakaal, kes saavutasid 28. nädalaks HCT kontrolli.

Tulemused: 46 (62%) ruksolitiniibi grupi patsientidest ja 14 (19%) parima standardravi grupi patsientidest saavutas HCT kontrolli 28. nädalaks (OR=7,28; 95% UV 3,43-15,45, $p < 0,0001$).

HCT väärtus vähenes ruksolitiniibi grupis baastasemelt (keskmine 42,8% (SD1,5); mediaan 43,0% (IQR 41,7-44,0)) 28. nädalaks (keskmine 40,2% (SD 4,1); mediaan 40,5 % (IQR 38,0-42,6)) samal ajal kui HCT väärtus parima standardravi grupis suurenes baastasemelt (keskmine 42,7% (SD 1,4); mediaan 42,7% (IQR 41,7-44,0)) 28. nädalaks (keskmine 44,9% (SD 3,8); mediaan 45,1 (IQR 42,8-46,7)).

Täieliku hematoloogilise ravivastuse saavutas 17 (23%) ruksolitiniibi grupi patsienti ja 4 (5%) parima standardravi grupi patsienti (OR 5,58 (95 UV 1,73-17,99), $p=0,0019$).

Ruksolitiniibi grupi patsientidel saavutati parem sümptomite kontroll kui parima standardravi grupi patsientidel, erinevuse statistilist olulisust ei testitud.

Ohutus: Kõrvaltoimeid esines nii ruksolitiniibi grupis kui parima standardravi grupis 80% patsientidest.

Ruksolitiniibi grupis olid sagedasemad kõrvaltoimed peavalu, kõhukinnisus, hüpertensioon ja kaalutõus (kõiki esines 9% patsientidest).

Parima standardravi grupis olid sagedasemad kõrvaltoimed sügelus (20% patsientidest), peavalu (11%) ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (9%).

Tõsised kõrvaltoimed, mida esines rohkem kui 2% patsientidest: trombotsütopeeniat 2-1 (3%) patsiendil parima kättesaadava ravi grupis ja stenokardiat 2-1 (3%) patsiendil ruksolitiniibi grupis. Ruksolitiniibi grupis surmajuhtumeid polnud, parima standardravi grupis oli neid 2 (3%) – septiline šokk ja haiguse progressioon.

Kuna nii RESPONSE kui RESPONSE-2 uuringus läksid esmase uuringufaasi (32 ja 28 nädalat) möödumisel enamik parima standardravi grupi patsientidest üle ruksolitiniibi gruppi, siis pikaajalisi ravitulemusi ning ohutust ruksolitiniibi ja parima standardravi vahel võrrelda ei ole võimalik.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab ruksolitiniibi kuluefektiivsust võrreldes parima standardraviga (BAT). Mudeli populatsioon on PV-ga patsiendid, kes on HU suhtes resistentsed või ei talu seda. Mudeli ajahorisont on eluaegne ehk 40 aastat.

Analüüsis on RESPONSE uuringus ruksolitiniibi saanud patsientide üldise elulemuse andmeid osalustõenäosuse põhise sobitamise (*propensity score matching*, PSM) analüüsi abil võrreldud reaalelus BAT-i saanud patsientide elulemuse andmetega GEMFIN registri järgi. Selle alusel on ruksolitiniib vs BAT üldise elulemuse HR-ks leitud 0,33 (95% UV 0,14-0,81).

Mudeli järgi annab ruksolitiniib-ravi 9,8 QALY-t ja 12,3 eluaastat, BAT-ravi 7,5 QALY-t ja 10,0 eluaastat, Δ QALY on 2,3 ja Δ LY samuti 2,3, kulutõhususe näitaja on ... eurot/QALY.

EHK tähelepanekud:

- Mudeli BAT-i kompositsioon tugineb alternatiivsete ravimite kasutamise statistikale: 77,5% interferoon ja 22,5% busulfaan ning jälgimisel olevate patsientide osakaaluks on jäetud 0%. Seejuures pole võrdlusravi hulka kaasatud hüdroksüureat, mida sai RESPONSE uuringus vaatamata vaid HU talumatute/resistentsete patsientide kaasamisele 59% BAT-i patsientidest.
 - Kui kasutada mudelis võrdlusravi puhul osakaalusid, mis on saadud RESPONSE uuringu andmete sobitamisel GEMFIN registri andmetele, jagades lisaks anagrelidi ja radioaktiivse fosfori (Eestis ei kasutata) osakaalud võrdselt ümber ülejäänud nelja valiku vahel (HU, interferoon, busulfaan, jälgimine), tõuseb kulutõhususe näitaja väärtuseni 42 881 €/QALY.
- Haigekassa hinnangul on haiguse suurt sümptomikoormust arvestades ebatõenäoline, et ruksolitiniib-ravi lõpetanud patsiendid ei saa enam ühtki ravimit ja samal ajal kestab BAT lõpmatult. See eeldus mudelis võib alahinnata ruksolitiniibi rühma ja ülehinnata BAT-i rühma ravi kulusid.
- Mudelis on HR 0,33 rakendatud üle kogu mudeli ajahorisondi, kuid ruksolitiniib-ravi lõpetamisel ei pruugi raviefekt samaväärsena püsida. Võttes arvesse ruksolitiniib-ravi lõpetanud patsientide suurt osakaalu, võib ravi lõpetamise järgne HR väärtus omada olulist mõju kulutõhususe näitajale.
 - Kui mudelis rakendada pärast uuringuperioodi (256 nädalat) lõppu HR väärtust 1, langeb ΔQALY väärtuseni 1,51 ja kulutõhususe näitaja tõuseb väärtuseni 59 876 €/QALY.
- Mudeli ajahorisont on 40 aastat. Kanadale esitatud analüüsis oli ajahorisont seevastu 15 aastat. Arvestades, et taotluse järgi on PV patsientide keskmine elulemus 14,1 aastat, võib mudelis kasutatud 40-aastane ajahorisont olla liialt pikk.
 - Kui Eestile esitatud mudelis kasutada 15-aastast ajahorisonti, langeb ΔQALY väärtuseni 1,62 ja kulutõhususe näitaja tõuseb väärtuseni 49 440 €/QALY.

Kui korrigeerida ajahorisonti, võrdlusravi koosseisu ja HR väärtust pärast uuringu lõppu, langeb ΔQALY väärtuseni 1,2 ja kulutõhususe näitaja tõuseb väärtuseni 72 035 €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Aasta	Taotleja prognoos			EHK prognoos		
	I	II	III	HU resistentsete pts osakaal	15%	40%
Pts arv aastas	20	30	40	Pts arv aastas	57	152
Pakendeid pts kohta	13	13	13	Pakendeid pts kohta	16,3	16,3
Lisakulu (€)	Lisakulu (€)

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ning esitatud majandusanalüüsi üle. Antud sihtrühmale alternatiivseid ravimeid ei hüvitata ja praegu rahastatakse ruksolitiniibi üksikutele juhtudel erandkorras. Seega vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas. Kulutõhusa hinnataseme saavutamiseks vajalik hinnalangus on 42,7%. Haigekassa on oma arvutustes leidnud, et ruksolitiniibiga võidetakse 1,2 QALY-t, mis on oluliselt kõrgem, kui nt Kanadas leitud võidetud QALY-de hulk (0,6-0,87). Kanadas on samuti analüüsis kasutatud 15-aastast ajahorisonti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemele, mille juures haigekassa sisendeid kasutades on kulutõhususe näitaja $\leq 40\,000$ eurot/QALY.

3. ABEMATSIKLIIB

Taotlus: 100 % kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja hinnangul võiks olla Eestis taotletaval näidustusel ligikaudu 85 patsienti aastas. Hetkel on patsientidele kättesaadav ravi palbotsikliibi või ribotsikliibiga. Haigekassa ravimistatistika andmetel on toimeaineid ribotsikliib ja palbotsikliib 2020. aasta jooksul kasutanud 90 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Teised CDK4/6 inhibiitorid palbotsikliib ja ribotsikliib.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MONARCH-3 oli topeltpime, randomiseeritud, III faasi uuring, mis võrdles abematsikliibi ja platseebo efektiivsust ja ohutust lisatuna mittesteroidsele aromataasi inhibiitorile (NSAI).

Uuringusse kaasati üle 18 aastased HR-positiivse, HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga naised, kes ei olnud saanud varasemat süsteemset ravi. (Neo)adjuvant endokriinravi oli lubatud, kui patsientidel oli selle järgselt olnud vähemalt 12 kuuline haigusevaba periood. Patsiendid pidid olema üldiselt heas seisundis – ECOG \leq 1.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas kaks korda päevas 150mg abematsikliibi või platseebot. Kokku kaasati uuringusse 493 patsienti. 328 neist randomiseeriti adematsikliibi rühma ning 165 platseebo rühma.

Tulemused: Vaheanalüüs viidi läbi kui progresseerunud oli 194 patsienti (108 (32,9%) abematsikliibi rühmas ning 86 (52,1%) platseebo rühmas). Jälgimisaja mediaan oli selleks hetkeks 17,8 kuud. Progressioonivaba perioodi riskitiheduste suhe (HR) oli abematsikliibi rühmas võrreldes platseebo rühmaga 0,54 (95% UV 0,41 – 0,72, $p=0,000021$). Progressioonivaba perioodi mediaani ei saavutatud abematsikliibi rühmas ning see oli 14,7 kuud platseebo rühmas.

Objektiivne ravivastuse määr oli abematsikliibi rühmas 48,2% (95% UV 42,8% – 53,6%) ning platseebo rühmas 34,5% (95% UV 27,3% – 41,8%), $p=0,002$. ITT populatsioonis saavutas kliiniliselt olulise kasu 78,0% (95% UV 73,6 – 82,5) abematsikliibi patsientidest ning 71,5% (64,6 – 78,4) platseebo patsientidest, $p=0,101$.

Elulemuse andmed ei olnud vaheanalüüsi hetkel hindamiseks piisavalt küpsed.

Ohutus: Peamised kõrvaltoimed olid abematsikliibi rühmas diarröa, neutropeenia, väsimus ning iiveldus.

CDK 4/6 inhibiitorite omavahelise otsese võrdluse puudumisel on läbi viidud kaudne võrdlus (Petrelli *et al*, 2019). Uuringusse kaasati kuus artiklit, mis põhinesid kolmel kolmanda faasi uuringul. Kolm uuringut uurisid CDK 4/6 inhibiitoreid kombinatsioonis AI-ga I reas ning kolm uuringut kombinatsioonis fulvestrandiga II reas. Kõikides uuringutes oli esmane tulemusnäitaja progressioonivaba periood.

Tulemused: Kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga kasutamisel oli CDK 4/6 inhibiitorite progressioonivaba perioodi riskitiheduste suhe võrreldes platseeboga vastavalt 0,58 (95% UV 0,46 – 0,72) palbotsikliibil, 0,56 (95% UV 0,43 – 0,72) ribotsikliibil ning 0,54 (95% UV 0,41 – 0,72) abematsikliibil. Omavahelises võrdluses toimeainete vahel progressionivaba perioodi erinevusi ei

ilmnenud. HR 1,04 (95% UV 0,73 – 1,46) palbotsikliib vs ribotsikliib, HR 1,07 (95% UV 0,75 – 1,54) palbotsikliib vs abematsikliib ning HR 1,04 (95% UV 0,71 – 1,52) ribotsikliib vs abematsikliib. Samuti ei erinenud üksteisest toimeainete võrdluses objektiivse ravivastuse määrad.

Ohutus: 3. ja 4. taseme kõrvaltoimetes esines abematsikliibi kasutamisel sagedamini diarröad kui palbotsikliibiga ning ribotsikliibiga QT intervalli pikenemist võrreldes palbotsikliibiga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluvähendamise analüüsi, milles hinnati abematsikliibi kulu kombinatsioonis NSAI-ga võrreldes palbotsikliibi (PAL) ja ribotsikliibi (RIBO) kombinatsioonis NSAI-ga postmenopausis hormoonretseptor positiivse (HR+) ja HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga naistel, kes ei olnud varasemalt saanud süsteemset ravi. Kuluvähendamise analüüs hõlmas lisaks ravimikuludele toetava ravi, haiglaravi ja järelravi kulusid ning progressioonijärgseid ja kõrvaltoimetest tingitud kulusid.

Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et kuigi abematsikliibil on hinnanguliselt kõige kõrgem ravimikulu ühe ravitsükli kohta (u ...% kõrgem kui praegu soodustatud CDK 4/6 inhibiitoritel keskmiselt), siis arvestades viie-aastase perioodi jooksul kõiki raviga seotud kulusid, on ravi abematsikliibi (ABE) + NSAI-ga soodsaim. Taotleja leidis, et kogukulu patsiendi kohta 5-aastase perioodi jooksul on:

ABE-NSAI: ... €

PAL-NSAI: ... €

RIBO-NSAI: ... €.

Seega on ABE-NSAI ravi PAL-NSAI ravist ... € võrra soodsam ja RIBO-NSAI ravist ... € võrra soodsam.

EHK tähelepanekud:

- Taotleja on kuluvähendamise mudelis esitanud abematsikliibi ravi kestvuseks tunduvalt lühema perioodi võrreldes palbotsikliibi ja ribotsikliibiga (ravitsüklike kestvus vastavalt 28,08; 33,68; 34,98). Inglismaa ekspertide sõnul on taotleja poolt esitatud andmed ravikestvuse erinevuse kohta arusaamatud ja väga ebakindlad ning nende sõnul ei ole mingit põhjust oodata ravikestvuse erinevust kolme CDK 4/6 inhibiitori vahel;
- Taotleja on pakkunud abematsikliibi CIP hinnaks ... €, sellest tuletatud pakendi jaehind ... € ei ole korrektne. Haigekassa lähtus arvutustes jaehinnast ... €;
- Taotleja on hinnanud, et abematsikliibi ühe ravitsükli kulu on u ...% kõrgem kui praegu soodustatud CDK4/6 inhibiitoritel keskmiselt. Taotleja on võtnud võrdluse aluseks avalikud hinnad, kuna ei ole saanud arvestada konfidentsiaalseid allahindlusi palbotsikliibile ja ribotsikliibile. Kui arvutada hinna erinevus tegelikest praegu soodustatud CDK4/6 inhibiitorite hindadest, siis maksab abematsikliib ühe ravitsükli kohta ca kolm korda enam;
- Taotleja kulutõhususe analüüsis on välja toodud, et keskmine elulemus nädalates abematsikliibi puhul on võrdlusravimitest keskmiselt 4,9 nädalat pikem ja progressioonivaba elulemus 14,8 nädalat pikem. Tuleb aga arvestada, et ravimi efektiivsuse andmed elulemuse kohta on ebaküpsed. Lisaks on kaudse kohandatud analüüsi alusel palbotsikliib, ribotsikliib ja abematsikliib koos hormoonraviga võrdselt efektiivsed nii progressioonivaba elulemuse pikendamise kui ka ravivastuse määra vaatest. Ka teiste riikide ekspertide hinnangutes on ravimite efektiivsust hinnatud samaväärseks.

Ravim	Pakendi hind	N ühikut pakendis	Ühiku hind	Tsükli pikkus	Manustamisi tsükli kohta	N ühikut päevas	Ühe ravitsükli hind
abematsikliib	...	42	...	28 päeva	28 päeva	2 ühikut päevas	...
palbotsikliib	...	21	...	28 päeva	21 päeva	1 ühik päevas	...
ribotsikliib	...	63	...	28 päeva	21 päeva	3 ühikut päevas	...

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul on abematsikliibi kasutamine ribotsikliibiga võrreldes kuluneutraalne ning palbotsikliibiga võrreldes kulusäästev, seega abematsikliibi suurema osakaaluga kasutamine haigekassa eelarvele täiendavat mõju ei oma. Analüüsis on lähtunud alternatiivsete preparaatide avalikest hindadest. Lähtudes võrdlusravimite konfidentsiaalsetest hindadest ning abematsikliibile pakutud hinnatasemest, siis tekib haigekassale ravimi hüvitamisest siiski lisakulu.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse üle. Kuna sarnased toimeained on juba hüvitatud, siis on vajadus täiendava ravimi järele mõeldukas. Varasemalt on komisjon olnud seisukohal, et kui taotletakse juba mitmenda samasse klassi kuuluva toimeaine hüvitamist, siis peaks täiendav ravivõimalus haigekassale teatavat kokkuhoidu pakkuma. Erinevused CDK 4/6 inhibiitorite vahel on mõningates kõrvaltoimetes, toime osas pole ravimite vahel erinevusi leitud. Komisjoni sõnul peaks abematsikliibi hind olema ca 5% soodsam, kui soodsaimal CDK 4/6 inhibiitoril.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et ravimi maksumus on ca 5% madalam, kui soodsaima loetellu kuuluva CDK4/6 inhibiitori maksumus.

4. TALASOPARIIB

Taotlus: 100% iduliini BRCA1/2 mutatsioonidega ja HER2-negatiivse lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanute raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

gBRCA mutatsiooniga patsiendid on sageli nooremas eas võrreldes mutatsiooni mittekanadvate patsientidega ning nende 4 aasta elulemus on alla 35% ning progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan keemiaraviga 6-12 kuud ning elulemus ca 20 kuud.

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide arvuks 25. Eeldades seejuures, et sobilikke patsiente on 50, aga kuna kõiki patsiente ei testita gBRCA mutatsiooni suhtes, siis ei leita neid üles.

Alternatiivne ravi:

Kaugelearenenud HER2- rinnavähi peamiseks ravivalikuteks Eestis on hormoonravi ja keemiaravi: soodusravimite loetelu kaudu rahastatakse aromataasi inhibiitoreid, tamoksifeen, CDK4/6 inhibiitoreid ning tervishoiuteenuste loetelu kaudu teenus 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4-nädalane ravikuur)“.

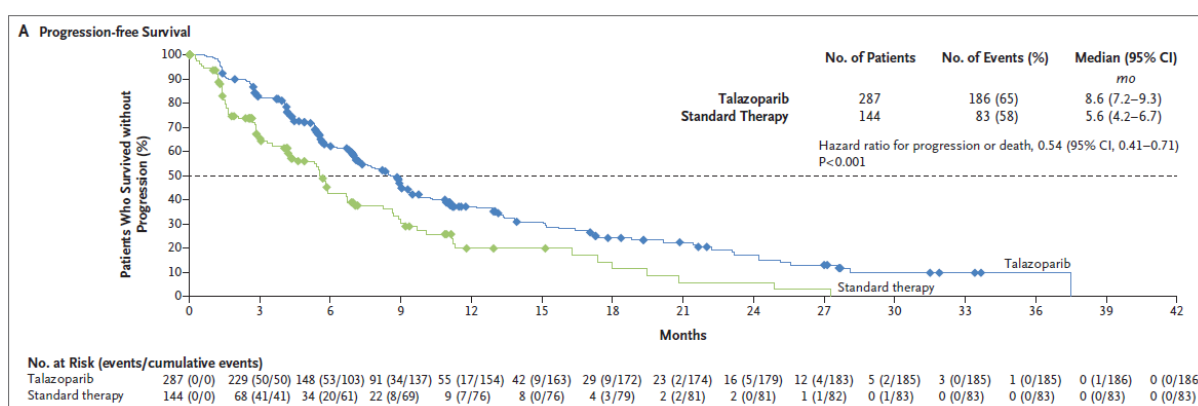
Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

EMBRACA oli avatud, randomiseeritud, III faasi uuring, mis võrdles talasopariibi ja arsti valitud keemiaravi efektiivsust ja ohutust kaugelarenenud iduliini BRCA1/2 mutatsiooniga rinnavähi patsientidel.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1. Talasopariibi rühma patsiendid said suukaudselt üks kord päevas 1 mg talasopariibi pidevate 21-päevaste tsüklikena kuni radioloogilise haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Keemiaravi rühma randomiseeritud patsiendid said 21-päevaste tsüklikena kapetsitabiini (suukaudselt), eribuliini (IV), gemtsitabiini (IV) või vinorelbiini (IV) uuringuplaani või raviasutuse juhendi kohaselt.

Kokku kaasati 431 patsienti. 287 randomiseeriti talasopariibi rühma ning 144 keemiaravi rühma (kapetsitabiin 44%, eribuliin 40%, gemtsitabiin 10% ja vinorelbiin 7%). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood.

Tulemused:



Aasta pärast oli progressioonivaba 37% talasopariibi patsientidest ning 20% keemiaravi patsientidest. Progressioonivaba periood oli talasopariibi patsientidel pikem kõikides analüüsitud alarühmades, v.a varem plaatinapõhist ravi saanud patsientide rühm, kelle hulk oli uuringus küllaltki väike (17,6%).

Elulemuses rühmade vahel erinevusi ei ilmnenud. Elulemuse mediaan oli talasopariibi rühmas 22,3 kuud (95% UV 18,1 – 26,2) ning keemiaravi rühmas 19,5 kuud (95% UV 16,3 – 22,4), surma HR 0,76 (95% UV 0,55 – 1,06, p=0,11). Siinjuures toovad uurijad välja, et rühmade ravi pärast uuringut erines ning keemiaravi rühmas said 18% patsientidest hilisemas reas PARP inhibiitorit ning talasopariibi rühmas <1%.

Kliinilise kasu määra 24. nädalal oli talasopariibi rühmas 68,6% ning keemiaravi rühmas 36,1% (p<0,001). EORTC QLQ-C30 elukvaliteedi skaalal paranes talasopariibi rühma patsientide elukvaliteet 3,0 punkti (95% UV 1,2 – 4,8) ning vähenes keemiaravi rühmas -5,4 punkti võrra (95% UV -8,8 – -2,0), p<0,001.

Ohutus: Tõsiseid kõrvaltoimeid koges mõlemas rühmas 9% patsientidest. Talasopariibi rühmas oli sagedasem kõrvaltoime aneemia ning keemiaravi rühmas neutropeenia. Üldiselt oli kõrvaltoimete esinemissagedus rühmiti sarnane.

Elulemuse kohta on avaldatud ka täiendav artikkel (Litton *et al*, 2020). Jätkuartikli avaldamise ajaks oli talasopariibi rühmas esinenud 216 surma (75,3%) ning keemiaravi rühmas 108 surma (75,0%). Jälgimisaja mediaanid olid vastavalt 44,9 kuud ning 36,8 kuud. Elulemuse mediaan oli talasopariibi rühmas 19,3 kuud (95% UV 16,6 – 22,5) ning keemiaravi rühmas 19,5 kuud (95% UV 17,4 – 22,4), elulemuse HR 0,848, p=0,17.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mis baseerub Markovi mudelil. Kulutõhusust hinnati rahastaja perspektiivist 6-aastase ajahorisondiga, kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga aastas. Taotleja baasstsenaariumis võidetakse talasopariibiga võrreldes arsti valitud keemiaraviga 0,22 eluaastat ja täiendkulu tõhususe määr ICERLYG= ... eurot ning 0,22 QALY-t, ICERQALY = ... eurot.

EHK tähelepanekud:

- Taotleja on kemoterapia hinnana kasutanud teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ maksumust 1380,28 eurot, kuid korrektne on kasutada võrdlusravina teenuse 228R maksumust, mis 2021. aastal on 222,60 eurot;
- Taotleja on ravi pikkusena lähtunud ravi mediaankestusest ohutuspopulatsioonis (N = 412, seejuures kogu uuringu populatsioon oli N=431), mis väidetavalt talasopariibiga on 6,1 kuud ja keemiaraviga 3,9 kuud, kuid uuringu publikatsioonidest ei ole antud info leitav. Haigekassa peab kohasemaks kasutada analüüsis konservatiivsemat eeldust, mis lähtub mõlema grupi progressioonieelse perioodi pikkusest – vastavalt 8,6 ja 5,6 kuud;
- Taotleja on analüüsis haiguse progressioonieelses (PFS) faasis kasutanud grupiti erinevaid tervisekasu väärtuseid (talasopariib 0,730 ja keemiaravi 0,677) tuginedes EMBRACA uuringus leitud. Kuigi uuringus oli elukvaliteedi muutus statistilisele oluliselt parem talasopariibi rühmas (+3 vs -5,4 punkti hinnatuna EORTC QLQ-C30 skaalal), siis on rahvusvahelised eksperdid leidnud, et tulemustusse tuleks suhtuda ettevaatusega, kuna tegu oli avatud disainiga uuringuga, mis võis mõjutada patsientide poolt raporteeritud ravitulemusi. Seetõttu pidasid NCPE eksperdid kohasemaks raviskeemi spetsiifiliste tervisekasu väärtuste asemel kasutada analüüsis ka PFS faasis tervise seisundi spetsiifilist tervisekasu. Sarnaselt kasutas ka haigekassa täiendavalt mõlemas grupis eeldust, et mõlemas grupis on PFS perioodil tervisekasu väärtuseks 0,73. Selle sisendi muutmisel täiendavalt eelnevalt kirjeldatud muudatustele, võidetakse talasopariibiga 0,23 QALY-t, ICERQALY = ... eurot. Asjaolu, et muudatuse tulemusel talasopariibiga võidetud QALY-de arv hoopis tõusis, seab teatava kahtluse alla mudeli korrektse toimimise.

Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse talasopariibiga 0,22 eluaastat, ICERLYG= ... eurot ning 0,22 QALY-t, ICERQALY = ... eurot. Tundlikkuse analüüsis jäi kulutõhusus vahemikku ... – ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi ravi talasopariibiga maksab keskmiselt ... eurot. 20-25 patsiendi raviks kuluva talasopariibi jaemüügimaht oleks seega ... - ... eurot.

Keemiaravi teenusega 228R (222,60 eurot) koos teenusega 7419 „Tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi“ (51,70 eurot) maksumus on patsiendi kohta 2222 eurot.

Seega tähendaks 20-25 patsiendi ravimine talasopariibiga lisakulu eelarvele ... - ... eurot aastas (taotleja hinnangul ... – ... eurot).

Diskussioon

Komisjon nentis, et taotletud sihtrühma (iduliini BRCA1/2 mutatsioonidega) puhul on tegemist tavapärasest rinnavähist agressiivsema vähiga. Eestis on kasutusel ka teine PARP-inhibiitor, mida küll kõnealusel näidustusel ei kompenseerita ning kompenseerimist pole ka taotletud. Komisjoni hinnangul näib haigekassa tagasiside põhjal taotleja esitatud majandusanalüüsi mudel olevat ebausaldusväärne. Mistõttu peaks taotleja selgitama, miks mudel ebaloogilise tulemuse andis ning vajadusel seda

korrigeerima. Kui mudeli korrektse toimimises on veendunud, siis toetab komisjon kulutõhusal hinnatasemel ravimi hüvitamist. Ühtlasi soovib komisjon sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et esitatud majandusanalüüsi mudel toimib korrektselt ning haigekassa sisendeid kasutades jääb kulutõhusus 40 000 €/QALY piirsesse.

5. SIPONIMOOD

Jätk 10.09.2020 arutelule.

Taotleja on täiendavalt esitanud sobitatud-kohandatud interferoonide, natalizumabi ja siponimoodi efektiivsuse kaudse võrdluse (Samjoo *et al*, 2020).

Antud uuringusse kaasati beeta-1a-interferooni, beeta-1b-interferooni, natalizumabi ja siponimoodi randomiseeritud uuringud. Süstemaatilise kirjanduse ülevaate käigus tuvastati 7 uuringut, mis kaasati võrdlusesse.

- CDP-3's leiti statistiliselt oluline erinevus siponimoodi ja 60mcg beeta-1a-interferooni vahel, aga mitte teiste interferoonidega võrreldes;
- CDP-6's leiti siponimoodi erinevus subkutaanse 250mcg beeta-1b-interferooniga ning 22mcg beeta-1a-interferooniga. Võrdluses natalizumabiga CDP-6's erinevusi ei täheldatud.

Table 4. Summary of MAIC results (Scenario A) for confirmed disability progression.

Comparator intervention	Regimen	Study ID	Published effect estimates (95% CI) ^c			MAIC results (95% CI) ^d		
			Type	Comparator vs. placebo ^c	Siponimod vs. placebo ^c	Type	Siponimod vs. comparator	Siponimod vs. placebo
<i>Time to CDP-6</i>								
Betaferon (SC IFNβ-1b)	250 µg q2d	North American Study Nordic SPMS Study	HR	0.92 (0.71 to 1.20) ^a	0.74 (0.60 to 0.92)	HR	0.55 (0.33 to 0.91)	0.50 (0.32 to 0.78)
Rebif (SC IFNβ-1a)	22 µg qw		HR	1.13 (0.82 to 1.57)		HR	0.43 (0.20 to 0.93)	0.48 (0.24 to 0.98)
<i>Proportion with CDP-6 (96w)^b</i>								
Tysabri (IV natalizumab)	300 mg q4w	ASCEND	OR	1.06 (0.74 to 1.53) ^b	0.77 (0.61 to 0.97) ^{a,b}	OR	0.76 (0.44 to 1.30)	0.80 (0.53 to 1.21)
<i>Time to CDP-3</i>								
Rebif (SC IFNβ-1a)	22 µg tiw	SPECTRIMS	HR	0.88 (0.69 to 1.12) ^a	0.79 (0.65 to 0.95)	HR	0.80 (0.46 to 1.38)	0.70 (0.43 to 1.15)
Rebif (SC IFNβ-1a)	44 µg tiw	SPECTRIMS	HR	0.83 (0.65 to 1.07)		HR	0.84 (0.49 to 1.47)	0.70 (0.43 to 1.15)
Betaferon (SC IFNβ-1b)	8 MIU q2d	European Study IMPACT	HR	0.74 (0.60 to 0.91) ^a		HR	0.82 (0.42 to 1.63)	0.61 (0.32 to 1.16)
Avonex (IM IFNβ-1a)	60 µg qw		HR	0.977 (0.68 to 1.41)		HR	0.42 (0.20 to 0.88)	0.41 (0.21 to 0.78)

- NICE-i raportis leidsid hindajad, et antud uuringus ei kohandanud uurijaid päris kõigile segavatele teguritele ning efekti omavatele mõjuritele. Samuti toodi välja, et kohandamise tõttu vähenes siponimoodi põhiuuringu valim, mis tõstab tulemuste ebakindluse taset.
- NICE tegi täiendavalt enda võrgustik meta-analüüsi ning leidis selle tulemusena, et kuigi numbriliselt oli siponimood CDP-6 tulemusnäitajas parem, siis ei olnud erinevus beeta-1b-interferooniga statistiliselt oluline.

Taotleja esitas haigekassale kulutõhususe analüüsi, kus siponimoodi kuluefektiivsust võrreldi beeta-1b-interferooniga sekundaarse progresseeruva hulgiskleroosi (SPMS) ravis. Analüüs põhines Ühendkuningriigi jaoks loodud Microsoft Excel kuluefektiivsusmudelil, mis on kohandatud Eesti oludele. Lisaks on taotleja pakkunud ravimile soodsamat hinda.

Taotleja leidis, et siponimoodi kasutamisega võidetakse võrreldes beeta-1b-interferooniga 15-aastase ajahorisondi korral 0,051 eluaastat ja 0,57 QALY-t. ICER QALY väärtuseks saadi ... eurot.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa kaasajastas mudelis toodud tervishoiuteenuste hinnad;

- haigekassa valis patsientide populatsiooniks kõik EXPAND uuringus ravi saanud patsiendid (ITT), kuna uuring ei olnud algselt disainitud eesmärgiga koguda andmeid alagrupiti;
- kuna patsiendid said EXPAND uuringus ravi lühikest aega (keskmiselt 18 kuud), leiab haigekassa, et lühiajaliste andmete ekstrapoleerimine väga kaugesse tulevikku suurendab tulemuste ebakindlust.

Peale eelpool nimetatud parameetrite muutmist sai haigekassa järgmised tulemused:

- 5-aastase ajahorisondi korral oli ICERQALY 81 084 eurot;
- 10-aastase ajahorisondi korral oli ICERQALY 50 651 eurot.

Kõige rohkem mõjutas ICERQALY väärtust esmase tulemusnäitaja valik (CDP-3 või CDP-6) ning allikas, kust siponimoodi ja beeta-1b-interferooni efektiivsusandmed võeti (MAIC analüüs või andmed otse allikast).

	CDP-6, MAIC analüüs	CDP-3, MAIC analüüs	CDP-6, otsesed allikad	CDP-3, otsesed allikad
5-aastane ajahorisont	81 084 €	286 042 €	151 938 €	1 893 339 €
10-aastane ajahorisont	50 651 €	217 768 €	101 164 €	-1 294 135 €

Hulgiskleroosi (SM) ravimite hinnavõrdlus:

Ravim	Annustamine	Doosi hind haigekassale	Aastane maksumus haigekassale
siponimood	säilitusravi 2mg päevas	28,71 €	10 479,41 €
IFN-beta-1a (Avonex)	30µg üks kord nädalas	141,72 €	7 369,57 €
IFN-beta-1a (Rebif)	44µg 3 korda nädalas	47,24 €	7 369,57 €
IFN-beta-1b (Betaferon)	250µg üle päeva	37,87 €	6 911,88 €
IFN-beta-1b (Extavia)	250µg üle päeva	37,87 €	6 911,88 €
glatirameeratsetaat	20mg päevas	19,51 €	7 121,67 €
glatirameeratsetaat	40mg 3 korda nädalas	45,49 €	7 096,44 €
teriflunomiid	14mg päevas	28,82 €*	10 517,61 €**
dimetüülfumaraat	säilitusravi 240mg 2 korda päevas	23,99 €*	17 514,26 €**
natalizumab (teenus 346R)	300mg iga 4 nädala tagant	1 271,72 €	16 577,78 €
okrelizumab (teenus 346R)	600mg iga 6 kuu tagant	8 266,18 €	16 532,36 €
fingolimood (teenus 346R)	0,5mg päevas	45,42 €	16 577,78 €
alemtuzumab (teenus 349R)	3 korda aastas	6 269,61 €	18 808,83 €
kladriiin (teenus 253R)	1,75mg/kg/aastas (2 aastat)	1 992,42 €	27 893,88 €***

Potentsiaalne lisakulu:

Kui siponimoodi kasutajaid oleks esimesel neljal aastal 20, 40, 50 ja 60 patsienti (nagu taotleja ennustas), peaks ravikindlustus esimesel neljal aastal kandma lisakulu vastavalt ... eurot, ... eurot, ... eurot ja ... eurot (arvestades, et praegu on aktiivse SPSM-iga patsientidele kättesaadavad ravimid Extavia ja Betaferon).

Kui siponimoodi kasutajaid oleks kokku 100-150 patsienti (haigekassa prognoos), oleks ravikindlustuse lisakulu ...-... eurot.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde eelmist diskussiooni 10.09.2020, mille kokkuvõte oli järgmine:

Komisjon arutles SPSM diagnoosimise ja ravivajaduse üle. Nenditi, et enamikel juhtudel diagnoositakse SPSM tagasiulatuvalt anamneesi alusel pärast järkjärgulist haiguse süvenemist, sest keeruline on vahet teha kas patsiendi seisundi halvenemine on tingitud relapsist või pidevast progressioonist. Interferoonid on SPSM puhul näidustatud ning lükkavad uuringuandmetel progressiooni üksjagu edasi. Komisjoni hinnangul on vastuse ta küsimus, kas ja kui palju on siponimood parem beetainterferoonidest. See küsimus on tõstatunud ka Inglismaal, Kanadas ja Austraalias, kus on siponimoodi taotlus tagasi lükatud. Komisjon soovitas haigekassal taotlust mitte rahuldada, sest pole teada, kuidas erineb siponimoodi efektiivsus beetainterferoonide omast, mis on SPSM puhul näidustatud ja soodustusega kättesaadavad. Seega pole teada ka siponimoodi kulutõhusus adekvaatse alternatiiviga.

14.01 arutelu:

Komisjonile arutles katmata ravivajaduse üle. Beetainterferoonid on taotletud sihtrühmale kättesaadavad. NICE on jõudnud järeldusele, et siponimoodi efektiivsus on beeta-1b-interferooniga samaväärne. Kaudse võrdluse põhjal on näidatud, et teatud tulemusnäitajates on siponimood võib-olla interferoonidest natukene efektiivsem ning ilmselt on erinevused ka kõrvaltoimetes.

Komisjon arutelas uue majandusanalüüsi üle. Taotleja on komisjoni eelmisest arutelust lähtuvalt esitanud kulutõhususe analüüsi võrdluses interferoonidega, kuid tulenevalt kaudsest võrdlusest on analüüsi tulemused siiski väga ebakindlad. Komisjon arutles, kui pikka ajahorisont on selle haiguse korral majandusanalüüsis kohane kasutada. Elu pikkust see haigus oluliselt ei lühenda, kuid mõjutab elukvaliteeti. Taotleja on vastuskirjas selgitanud, et nende hinnangul siponimoodi hüvitamisega lisakulu ei kaasne, sest SPSM patsiendid saavad praegu primaarse SM vormi ravi. Kuna primaarse ja sekundaarse vormi diagnoosikoodid on samad, siis ei ole haigekassa esindaja sõnul võimalik kontrollida, millise vormi korral on konkreetset ravimit kasutatud.

Komisjoni hinnangul ei ole kõrgem hinnatase interferoonidest põhjendatud, kuna katmata ravivajadust ei näi olevat. Patsientide esindaja sõnul kurdavad siiski patsiendid, et interferoonid alati ei toimi ning põhjustavad raskeid kõrvaltoimeid, mistõttu oodatakse täiendavat ravivõimalust. Komisjon soovitas ekspertide abiga täpsustada, kas SPSM ravis on praegu katmata ravivajadus ning milliseid toimeaineid SPSM ravis praegu kasutatakse.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkas otsustamise edasi ja palub haigekassal ekspertide abiga täpsustada tekkinud lisaküsimused katmata ravivajaduse osas ning arutab seejärel taotlust uuesti.

6. MEMOD

1. Lameda lihheni (L43) ravivõimaluste laiendamisest

Taotlus: Käesoleval hetkel on atsitreiini, isotretinoiini ja tsüklosporiini sisaldavad ravimid lameda lihheni raviks hüvitatavad 50% soodusmääraga. Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts on 28.09.2020 esitanud ettepaneku eelnimetatud toimeainete soodusmäära suurendamiseks 75%-le lameda lihheni näidustusel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Punane lame sammaspool ehk lame lihhen (*lichen ruber planus*) on nahal ja limaskestadel avalduv T-rakkude poolt vahendatud krooniline nahahaigus, mida esineb 0,14-1,27% üldpopulatsioonist, suulimaskesta lihheni levimuseks peetakse u 1,5%. Haigus kuulub koos psoriaasiga paapuloslkvamoosete haiguste rühma. Klassikalisteks lööbeelementideks on polütsüklilised sageli intensiivselt sügelevad lillad paapulid eelkõige käsivarte mediaalpinnal, säärite eespinnal, nimmepiirkonnas ja suulimaskestal. Haigus võib avalduda ka juuste väljalanguse ja küünemuutustena. Lööve on sageli intensiivselt sügelev, mis halvendab inimese und ja elukvaliteeti. Raskematel juhtudel võib esineda valulikke erosioone ja haavandeid, täielikku küüneplaadi hävinemist ja armistuvat kiilaspäisust.

Lähtuvalt haiguse levimuse andmetest võiks lameda lihheni haigeid olla Eestis maksimaalselt 19 500, kellest Eesti suuremate haiglate (TÜK, PERH, ITK, Pärnu Haigla) andmetel võib alternatiivset ravi atsitreiini, isotretinoiini või tsüklosporiiniga vajada umbes 50 patsienti aastas. Lihhen on krooniline remissioonide ja ägenemistega haigus. Süsteemsete ravidega võib saavutada pikemaajad remissioone ja teha ka ravipause, kuid prognoositav aastane uute juhtude arv, kes süsteemset ravi vajavad, võib olla 5.

Alternatiivne ravi:

Piirdunud lööbe puhul kasutatakse ravis paikseid glükokortikosteroide ning kaltsineuriini inhibiitoreid, kuid dissemineeritud vormide puhul on näidustatud süsteemne ravi või valgusteraapia. Esmavalikuks on süsteemne glükokortikosteroid, kuid seda kasutatakse kõrgetes doosides vaid remissiooni indutseerimiseks, mitte säilitusraviks, sest pikaajalist ravi piiravad kõrvaltoimed (gastriit, kaalutõus, diabeet, glaukoom, osteoporoos, naha atroofia jpm).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Atsitretiin (D05BB02) on retinoidhappe sünteetiline aromaadne analoog, mille toime on puhtal kujul sümptomaatiline ja mehhanism teadmata. Tagab epidermise rakkude proliferatsiooni, diferentseerumise ja keratiniseerumise normaliseerumise.

Isotretinoiin (D10BA01) on retinoid, tretinoiini stereoisomeer, toimemehhanism lõplikult välja selgitamata.

Tsüklosporiin (L04AD01) on immunosupressant, kaltsineuriini inhibiitor; olemuselt tsükliline polüpeptiid, mis oma tugeva immunosupressiivse toime tõttu on aktiivselt kasutusel siirdamisjärgses ravis, kuid selle positiivseid toimeid on näidatud ka paljude erinevate seisundite puhul, millel kas on teadaolev autoimmuunne tagapõhi või mille puhul seda ei arvata olevat.

2020. a ilmunud Euroopa Dermatoloogia Foorumi ravijuhis soovib esmavalikuna toopilisele ravile allumatu ja/või dissemineeritud naha lihheni ravis atsitreiini 20-35 mg päevas, mida võib kombineerida kitsakimbu UVB kiirgusega. Suulimaskesta lihheni puhul on ravisoovituseks atsitreiin 25-50 mg/die ning jätkuraviks isotretinoiini 0,5-1 mg/kg. Lisaks kasutatakse lihheni erinevate vormide puhul esmavaliku süsteemse ravina tsüklosporiini 3-10 mg/kg/die.

Ühelgi käsitletud toimeainetest pole kinnitatud müügiloajärgset näidustust lameda lihheni raviks.

Ohutusprofiili kokkuvõte

Atsitretiin on tavaliselt hästi talutav, kõrvaltoimeid küll esineb, kuid need tavaliselt kaovad annuse vähendamisel või ravi katkestamisel. Kõige sagedasemad täheldatud kõrvaltoimed on A-hüpervitamiinooosi sümptomid, nt huulte kuivus, mida saab leevendada rasv-võiete määrimisega. Diabeetikutel võivad retinoidid glükoositaluvust kas parandada või halvendada. Väga sagedastest või

sagedastest kõrvaltoimetest võib välja tuua veel limaskestade kuivust ja põletikku, peavalu, suukuivust, janu, stomatiiti, seedetrakti häireid, erinevaid nahareaktsioone, artralgiad, müalgiaid, perifeerseid turseid ja häireid maksafunktsioonide ning vere lipiidisisalduse uuringutes.

Isotretinoiini kõrvaltoimed sõltuvad ravimi annusest ja on pöörduvad. Väga sageli või sageli esinevatest kõrvaltoimetest võib välja tuua vere- ja lümfisüsteemi häired (trombotsütopeenia, neutropeenia, aneemia, trombotsütoos, erütrotsüütide settereaktsiooni kiirenemine), peavalu, silma ärritusega seotud nähud (blefariit, konjunktiviit, kuiva silma sündroom), nasofarüngiit, ninaverejooks, ninalimaskesta kuivus, maksa transaminaaside sisalduse suurenemine, nahareaktsioonid, artralgia, müalgia, seljavalu, vere triglütseriidide, kolesterooli- ja glükoosisisalduse suurenemine, hematuuria, proteinuuria. Isotretinoiin on tugevalt teratogeenne.

Tsüklosporiin võib väga sageli või sageli põhjustada leukopeeniat, hüperlipideemiat, -glükeemiat, -urikeemiat, -kaleemiat, hüpomagneseemiat, maksa- ja neerufunktsiooni kõrvalekaldeid, peavalu, lihasvärinaid, krampe ja paresteesiaid, hüpertensiooni, isutust, iiveldust, oksendamist, ebamugavustunnet kõhus/kõhuvalu, kõhulahtisust, igemete hüperplaasiat, peptilisi haavandeid, hirsutismi, menstruaatsiooni häireid, günekomastiat, kehatemperatuuri tõusu ja väsimust.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravim	Päevaannus	Annuse jaehind km-ga EUR
Atsitretiin	50mg	4,91
Isotretinoiin	70mg	3,06
Tsüklosporiin	700mg	9,04

Patsiendi omaosalus nimetatud ravimite ostmisel 50% soodusmääraga jääb vahemikku 93,05...272,45 eurot kahe kuu ravi kohta, olenevalt kasutatava toimeaine maksumusest, mis pole kroonilise ravi kontekstis paljudele taskukohane. 75% soodusmäär korral jääb patsiendi omaosalus vahemikku 47,78...137,48 eurot kahe kuu ravi kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Lameda lihheni ravimite soodusmäär suurendamisest tulenev lisakulu, võttes arvesse ravi keskmist maksumust, 75% soodusmäär ning kuni 50 patsiendi ravivajadust, on valikust ühe ravimi kasutamisel ravi maksumus maksimaalselt 121 478 eurot aasta kohta. Kuna atsitretiini, isotretinoiini ja tsüklosporiini kasutamise osakaalud on teadmata, siis on arvatud maksimaalne võimalik lisakulu, arvestades kõige kulukama toimeaine tsüklosporiini maksumust. Tegelik lisakulu võib tulenevalt soodsamate toimeainete kasutamisest olla madalam.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, sest muudatus vähendab patsientide omaosalust ning alternatiivseid ravivõimalusi taotletud sihtrühmal pole.

2. Treprostiniili rakendustingimuste laiendamisest

Treprostiniili sisaldavad preparaadid Remodulin 1mg/1ml 20 ml N1, Remodulin 2,5mg/1ml 20 ml N1 ja Remodulin 5mg/1ml 20 ml N1 on alates 01.07.2016 soodusravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga kättesaadav NYHA III või IV kl idiopaatilise või päriliku pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (I27.0) raviks konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel kopsusiirdamise järjekorras olevale patsiendile, kellel muud ravivõimalused on ebapiisavad või ravimvormi tõttu sobimatud.

Preparaatide ametlik näidustus on järgmine:

Idiopaatilise või päriliku arteriaalse pulmonaalhüpertensiooni (PAH) sümptomaatiline ravi NYHA III funktsionaalse klassi südamepuudulikkusega patsientidel füüsilise vastupidavuse parandamiseks.

07.12.2015 toimunud ravimikomisjoni arutelu kokkuvõte:

Eesti Kopsuarstide Seltsi esindaja selgitused: *Probleemiks on raskete haigete ravi, kes ei saa [iloprosti] inhaleerimisega hakkama - inhalatsioon kestab 10-20 minutit ning võib sellistelt patsientidelt nõuda suurt pingutust. Kes ei jaksa inhaleerida (teatud NYHA IV klassi haiged), selle jaoks ei ole ravimit olemas ja sellistele haigetele on vaja parenteraalset püsiinfusioonina manustatavat prostanoidi. Ravi vajavaid patsiente võib olla 1-4. Ravi eesmärk on funktsionaalse klassi paranemine, raviga saame ka patsiente kopsusiirdamise aknas hoida*

Treprostiniili ravipäeva (27ng/kg/min) maksumus on ... eurot. 2 patsiendi eelduse korral oleks lisakulu ...-... eurot aasta kohta.

2016. a sõlmitud hinnakokkuleppes on eeldatavaks aastaseks jaemüügi mahuks fikseeritud 300 000 eurot. Seni ükski patsient treprostiniiliga ravi saanud ei ole. Ravimi müügiloa hoidja esindaja (MLH) on 18.12.2020 teinud hinnapakumise koos ettepanekuga eemaldada treprostiniili väljakirjutamise tingimustest piirang „kopsusiirdamise järjekorras olevale patsiendile“

MLH pakutud konfidentsiaalsed hinnad:

...

Erinevate PAH ravimite hinnavõrdlus:

Sildenafil	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
20mg N90	181,59	20mg 3x päevas	5,76
Bosentaan	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
62.5mg N56	518,70	Algannus 62.5 mg 2x päev -> esimesed 4 nädalat	18,53
125mg N56	1037,29	Säilitus 125mg 2x päevas	37,05
Tadalafiil	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
20mg N56	490,00	40 mg (2 x 20 mg) üks kord ööpäevas	5,76
Ambrisentaan	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
5mg N30	...	Kombinatsioonis tadalafiiliga: 10mg	...
10mg N30	...	Monoravi: 5-10 mg ööpäevas	...
Matsitentaan	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
10mg N30	...	10 mg üks kord ööpäevas	...
Seleksipaag	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
200-1600 mg N60	...	Vastavalt individuaalsele taluvusele 200 -1600 mg kaks korda ööpäevas	...
Iloprost	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
10 mcg/1 ml N168	2625,66	7,5 inhalatsiooni päevas	117,22

Treprostiniil	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
Remodulin 1mg/ml 20ml	...	keskmiselt 2,72160 mg päevas	...
Remodulin 2,5mg/ml 20ml	...		
Remodulin 5mg/ml 20ml	...		

Ühe patsiendi aastane ravi treprostiniiliga maksab seega ... eurot, mis on samal tasemel seleksipaag-ravi maksumusega ning pakutud hinnatase on ca ...% soodsam kui praegu hinnaleppes fikseeritud hind. Sarnaselt kehtivale hinnakokkuleppele tagab MLH haiglatele

MLH prognoosib patsientide arvuks I aastal 3 patsienti, II aastal 5 patsienti ja III aastal 6 patsienti ning soovib sõlmida 3-aastase hinnakokkuleppe, milles on fikseeritud aastased jaemüügiühikud vastavalt ... EUR, ... EUR ja ... EUR.

PERH-i kardioloogi tagasiside:

- *Vastavalt praegustele PAH ravi seisukohtadele, arvestades ka 6-th World Congress of Pulmonary Hypertension otsuseid, tuleks kõrge riskiga patsiente ravida parenteraalse prostatsükliiniga. Siin seab piiranguid patsientide koostöövalmidus ja võimekus ning patsiendipoolne tugivõrgustik (mitte raviteenuse osutaja valmisolek ja võimekus), arvestades püsiva parenteraalse ravi läbiviimise keerukust patsiendi jaoks. Enamuses oleksid need patsiendid tulevikus ikkagi transplantatsiooni kandidaadid, kuid võiksid tõhusama raviga transplantatsiooni ootelehele asetamise aega edasi lükata. Arvan, et Tallinnas oleks selliseid patsiente 1-2, Eestis kokku 2-4. Eestis ei saa ootelehele asetada patsienti, kes ei oleks kohe valmis transplantatsioonile minema, seetõttu ei ole ka mõnel patsiendil trepostinili alustatud.*
- *alternatiivne ravivõimalus on kolmikravi (üks PDE-5 inhibiitor, üks endoteeli retseptori antagonist ja inhaleeritav iloprost). Viimase puhul on patsiendile koormav juba ka 6-7 x manustamine, ideaalis peaks manustama 9x, et hoida piisavalt toimivat ravimi kontsentratsiooni veres. Valdavalt ei ole raskes seisundis haiged enam võimelised adekvaatseid inhalatsioone tegema.*
- *Lubatud on kombineerida endoteeli retseptorite antagonistidega ja fosfodiesteraasi-5-inhibiitoritega. Niisugusel patsiendil on põhivõime ikkagi subkutaanne trepostinil.*
- *Aastas tuleks juurde 1-2 patsienti, osad patsientidest vajaksid aja möödudes ikkagi kopsude transplantatsiooni. Tegemist on harvikaigusega, mõni aasta võib uusi juhtumeid olla ka vähem.*

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Arvestades treprostiniili samaväärset hinnataset teiste PAH ravimitega soovib komisjon haigekassa juhatusel eemaldada treprostiniili väljakirjutamiselt piirang „kopsusiirdamise järjekorras olevale patsiendile“.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija