

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

16.06.2022 nr 5

Algus kell 13.00, lõpp kell 13.30

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Inklusiraan (Lisa 1. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Leqvio** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused).

### 1. INKLISIRAAN

**Taotlus:** 75%/90%/100%

- primaarses preventsionis: kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel kelle LDL-C tase  $\geq 2,6$  mmol/l, hoolimata kombinatsioonravist statiini ja esetimiibiga maksimaalses talutavates annustes vähemalt 6 nädala (ESC/EAS 2019 ravijuhis) jooksul või kinnitatud statiinide talumatusega või vastunäidustuste korral eraldi või kombinatsioonis esetimiibiga.
- sekundaarses preventsionis: ravi alustamine ägeda südamelihase infarkti, ägeda koronaarsündroomi (STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia), koronaararterite revaskularisatsiooni, isheemilise insuldi, karotiidarteri revaskularisatsiooni ja perifeerse arteriaalse revaskularisatsiooni järgselt (möödunud  $\leq 12$  kuud) kombinatsioonis statiini ja esetimiibiga patsientidel, kellel vaatamata 1-3 kuud kestnud ravile maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibiga ei ole saavutatud LDL- kolesterooli eesmärkväärtust ( $< 1,4$  mmol/l) ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures  $\geq 3,0$  mmol/l või kellele statiin/esetimiib on vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures  $\geq 3,0$  mmol/l

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Düslipideemia ja hüperkolesteroleemia on seotud kõrge kardiovaskulaarhaiguse riskiga, eelkõige aterosklerootilise kardiovaskulaarhaiguse (ASKVH) riskiga. ASKVH on oluline kardiovaskulaarsuremuse mõjur, põhjustades ligikaudu neli igast viiest KVH surmast.

Taotleja sõnul on eksperthinnangu alusel eeldatav patsientide arv nimetatud näidustusel ~200 - 300 patsienti aastas.

#### Alternatiivne ravi:

Eestis on lipiide langetavaks raviks 75%(90%) soodumääraga kättesaadavad:

- statiinid (+/-) esetimiib
- PCSK-9 inhibiitorid (alirokumab ja evolokumab) alljärgnevatel juhtudel:
  - primaarne preventatsioon: kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemia raviks dokumenteeritud ateroskleroosiga patsientidele (FH + väga kõrge risk), kui varasem ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on need ravimid olnud vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on  $\geq 3,0$  mmol/L.
  - sekundaarne preventatsioon: ägeda südamelihase infarkti (ÄKS) järgselt (möödunud  $\leq 12$  kuud) kombinatsioonis statiini ja esetimiibiga patsientidel, kellel vaatamata 1-3 kuud kestnud ravile maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibiga ei ole saavutatud LDL kolesterooli eesmärkväärtust (1,4 mmol/L) ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures  $\geq 3,0$  mmol/L või kellele statiin/esetimiib on vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures  $\geq 3,0$  mmol (I21, I22, I25.2).

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

ORION-9 oli 3. faasi, mitmekeskuseline, randomiseeritud uuring heterosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, mis võrdles inkliiraani efektiivsust ja ohutust platseeboga (Raal *et al*, 2020).

Uuringusse kaasati geneetiliselt kinnitatud perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid, kelle LDL kolesterool oli vähemalt 2,6 mmol/L vaatamata maksimaalses talutavas annuses statiini ning esetimiibi ravile. PCSK9 monoklonaalseid antikehi sisaldavaid ravimeid kasutavad patsiendid jäeti uuringust välja. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama inkliiraani või platseebot päevadel 1, 90, 270 ja 450.

#### **Tulemused:**

- 510. päevaks langes inkliiraani rühmas patsientide LDL kolesterooli tase võrreldes algtasemega 39,7% (95%UV -43,7% – -35,7%) ning platseebo rühmas tõusis 8,2% (95%UV 4,3% – 12,2%). Rühmade vaheline erinevus oli -47,9% (95%UV -53,5% – -42,3%,  $p < 0,001$ );
- üldine LDL kolesterooli muutus 510. päeval võrreldes algtasemega oli inkliiraani rühmas keskmiselt -1,5 mmol/L (95%UV -1,7mmol/L – -1,4mmol/L) ning platseebo rühmas +0,3 mmol/L (95%UV 0,1mmol/L – 0,4mmol/L). Rühmade vaheline erinevus seega -1,8 mmol/L (95%UV -2,0mmol/L – -1,6mmol/L,  $p < 0,001$ );
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 7,5% inkliiraani rühma patsientidel ning 13,8% platseebo rühma patsientidel. Kõrvaltoimete esinemissagedus oli üldiselt grupiti sarnane.

Uuringutesse ORION-10 ja ORION-11 kaasati patsiendid, kellel oli aterosklerootiline kardiovaskulaarhaigus (ASKVH) või ASKVH-ga samaväärse risk ning vaatamata maksimaalses talutavas annuses statiini kasutamisele kõrgeenenud LDL kolesterooli tase ( $\geq 1,8$  mmol/L ASKVH-ga patsiendid ning  $\geq 2,6$  mmol/L ASKVH-ga samaväärse riskiga patsiendid) (Ray *et al*, 2020).

Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama inkliiraani või platseebot. Patsiendid pidid olema kasutanud viimase 30 päeva jooksul stabiilses annuses statiine. PCSK9 inhibiitorite kasutamine oli keelatud.

### Tulemused:

- ORION-10 uuringus alanes LDL kolesterooli tase inkliisiraani rühmas võrreldes platseebo rühmaga 52,3% (95%UV -55,7% – -48,8%, p<0,001). ORION-11 uuringus alanes inkliisiraani rühmas LDL kolesterooli tase võrreldes platseebo rühmaga 49,9% (95%UV -53,1% – -46,8%);
- LDL kolesterooli keskmine muutus oli ORION-10 uuringus inkliisiraani rühmas -1,45 mmol/L ja platseebo rühmas -0,05 mmol/L. Erinevus -1,40 mmol/L (95%UV -1,48 mmol/L – -1,32 mmol/L, p<0,001). ORION 11 uuringus vastavalt -1,32 mmol/L vs 0,03 mmol/L. Erinevus 1,34 mmol/L (95%UV -1,42 mmol/L – -1,26 mmol/L, p<0,001);
- kõrvaltoimete profiil oli taas rühmade vahel sarnane.

Otseseid võrdlusuuringuid ei ole PCSK9 modulaatorite vahel tehtud, aga Talasz *et al* avaldasid 2021 meta-analüüsi ASKVH-ga patsientide kliinilistest tulemitest. Uurijad leidsid, et LDL-C taseme muutus on PCSK9 modulaatorite puhul sarnane.

Inkliisiraani kardiovaskulaarsete tüsistuste tulemusnäitajatele keskenduv kliiniline uuring on hetkel pooleli.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Inkliisiraani kuluefektiivsuse hindamiseks hüperkolesteroleemia ravis Eesti oludes on tootja teostanud kuluminimeerimise analüüsi. Analüüs võrdleb inkliisiraani kättesaadavate PCSK9 inhibiitoritega (evolokumab ja alirokumab). Esitatud analüüsi alusel on võimalik teha järeldusi samades patsiendikohortides, kus PCSK9 inhibiitorid on täna kättesaadavad.

Kuna taotlusega soovitakse katta ka täiendavaid patsiendisegmente, kus alirokumab ega evolokumab pole soodustatud, siis tuleb laiemas sihtrühmas teostada kulutõhususe analüüs (võrdluses platseeboga).

Taotleja esitatud arvutuste kohaselt on inkliisiraani aastase ravi maksumus 1,5% soodsam kui rahastatud PCSK9 inhibiitoritega.

### EHK tähelepanekud:

EHK märgib, et taotleja esitatud kulude analüüsis on arvestatud üksnes inkliisiraani säilitusraviks vajalikku ravimikogust (kaks originaali aastast ehk kulud teistest kompenseerimisaastast). Tegelikult vajab patsient esimesel raviaastal kuni nelja inkliisiraani originaali.

	Vajadus patsiendi raviaasta kohta		Kulud jaehinnal, EUR (pt kohta)
<b>LEQVIO</b>	<i>1 aasta</i>	4	...
	<i>al. 2 aastast</i>	2	...
<b>PRALUENT</b>	13		...
<b>REPATHA</b>	26		
Lisakulu patsiendi raviaasta kohta			...

Patsiendi omaosalus inkliisiraani soetamisel väga kõrge (90% soodustuse korral ... eurot ning 75% korral ... eurot).

### Potentsiaalne lisakulu:

Kui kompenseerida ravimit samades patsiendikohortides, kus praegu PCSK9 inhibiitorid (alirokumab ja evolokumab) on juba kättesaadavad, siis täiendavalt uusi patsiente ei lisandu.

Tulenevalt asjaolust, et ka juba soodustatud kohortides on patsientide arvu prognoosimine olnud keerukas ja piisavalt ebakindel, on kättesaadavatele PCSK9 inhibiitoritele seatud üle näidustuste ja toimeinete ühine mahulagi.

### **Diskussioon**

Komisjon tutvus müügiloo hoidja (MLH) tagasisidega haigekassa arvamusele. Haigekassa esindaja mõõnis, et MLH tähelepanek seoses I aastal kuluvate pakenditega on korrektne ehk haigekassa on kalkulasioonides ekslikult arvestanud 4 pakendi kuluga, kuigi tegelikult kulub I aastal 3 pakendit inkliisiraani, seega I aasta kulu inkliisiraanile on ... €. Ravimikomisjon ei pea vajalikuks tellida Tartu Ülikooli tervisetehnoloogiate hindamise töörühmalt raport aterogeense düslipideemia näidustusega ravimite hindamiseks. Evolokumabi ning alirokumabi majanduslikku põhjendatust on komisjon hiljuti hinnanud ning taotletud laiemal sihtrühma majandusliku põhjendatuse hindamine peaks olema tootja kohustus. Arvestades seda, et aastast on võimalik ülikoolilt tellida 6 raportit, siis komisjoni hinnangul leidub prioriteetsemaid teemasid mida analüüsida.

Komisjon arutles ravimi efektiivsusandmete üle. Uuringutes on näidatud, et inkliisiraan vähendab LDL-C samal määral kui juba hüvitatud PCSK-9 inhibiitorid. Kuna kardiovaskulaarsete tüsistuste uuring ei ole veel lõppenud, siis neid andmeid ei ole veel teada. Seega keskendus komisjon näidustustele, mille korral on ka PCSK-9 inhibiitorid praegu kättesaadavad. Paremat ravisoostumust 2 korda aastas manustatava inkliisiraaniga vs kord kuus manustatavate alternatiividega ei pidanud komisjon tõenäoliseks. Komisjon pidas võimalikuks, et ainult kaks korda aastas manustamisel kipub patsient suurema tõenäosusega ravimi manustamist unustama kui ravimi igakuisel manustamisel. Ühtlasi arvati, et sagedama manustamise korral võib patsient olla ka paremini jälgitud, millega kaasneb parem nõustamine dieedi osas, mis on antud haiguse korral oluline ravi edukuse määraja. Vajadus täiendava ravivõimaluse järele antud sihtrühmas on komisjoni hinnangul mõõdukas.

Komisjon arutles patsientide kõrge omaosaluse üle. Nenditi, et düslipideemia on olemuselt krooniline haigus, mille korral rakendub vastavalt õigusaktidele 75% soodusmäär. Preparaadipõhiste erisuste tegemist soodusmäära osas ei pidanud komisjon mõistlikuks lahenduseks. Komisjon nentis, et paljud uued ravimid on niivõrd kallid, et need pole patsiendile 75% soodusmääraga kättesaadavad. Täiendava ravimihüvitise süsteem küll aitab patsiente teatud määral, kuid paljudele pruugivad uued ravimid jääda siiski kättesaamatuks. Arvestades täiendavat ravimihüvitist on ühe Leqvio pakendi kohta patsiendi omaosalus u 207 eurot ning see on esimesel aastal kulu kolme kuu kohta. Kokkuvõttes soovitas komisjon vaadata üle soodusmäärade kehtestamise põhimõtted või täiendava ravimihüvitise süsteem, et ravimid oleksid patsientidele võimalikult hästi kättesaadavad.

Komisjon võttis arutelu kokku. Inkliisiraanil ei näi olevat arvestatavaid erinevusi juba soodustatud alirokumabist ja evolokumabist. Komisjon soovib inkliisiraani hüvitada alirokumabi ja evolokumabiga samadel tingimustel eeldusel, et inkliisiraani hüvitamisega ei kaasne lisakulu (ka I aastal) ning kehtivad samasugused hinnakokkuleppe tingimused ning vastavalt kehtivale õigusraamile kehtestada ka inkliisiraanile 75/90% soodusmäär.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et inkliisiraani maksumus (ka I aastal) ei ületa alirokumabi ja evolokumabi maksumust ning kehtestada ka samasugused väljakirjutamise tingimused.

Ott Lais

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija