

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams* 'i vahendusel

17.02.2021 nr 2

Algus kell 13.40, lõpp kell 14.45

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. Akalabrutiniib (Lisa 1. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Calquence** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Alfa-2b-ropeginterferoon (Lisa 2. AOP Orphan Pharmaceuticals AG taotlus ravimi **Besremi** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Siponimood (Lisa 3. väljavõte 14.01.2021 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, ENNS tagasiside);
4. Memod (Lisa 4. Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud hulgiskleroosi ravimite väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine, Memo: Ravimi Mavenclad (kladriibiin) üleviimine tervishoiuteenuste loetelust ravimite loetellu, Memo: Ravimi Advagraf (takroliimus) väljakirjutamise tingimuste muutmise);

1. AKALABRUTINIIB

Taotlus: 100%, kroonilise lümfotsüüt leukeemia (KLL) raviks monoteeraapiana patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud lühema aja kui 36 kuu jooksul eelneva ravi alustamisest alates ning patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja on ibrutiniibi müügimahtudele tuginedes hinnanud akalabrutiniibile sobilike patsientide arvuks kolme aasta jooksul vastavalt 17-36 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Tervishoiuteenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoteeraapiakuur“ sisaldab järgmisi ravivalikuid:

1. rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
2. rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
3. rituksimabi kombinatsiooni kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
4. rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või rituksimabi monoterapiat 2. ja enama rea ravina;
5. bendamustiini monoterapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
6. R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Soodusravimite loetelu kaudu on 100% soodusmääraga kättesaadavad:

1. kloorambutsiil;
2. ibrutiniib - monoterapiana patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud lühema aja kui 36 kuu jooksul eelneva ravi alustamisest alates ning patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud;
3. venetoklaks - kombinatsioonis rituksimabiga kroonilise lümfotsütleukeemia raviks patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Uuring ELEVATE-TN oli randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline uuring, mis võrdles akalabrutiniibi, akalabrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni ning obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust varem ravimata KLL patsientidel (Sharman *et al*, 2020).

Patsiendid stratifitseeriti 17p deletsiooni mutatsiooni staatuse (esinemine vs puudumine), ECOG sooritusvõime staatuse (0 või 1 vs 2) ja geograafilise regiooni (Põhja-Ameerika ja Lääne-Euroopa vs muud) alusel.

Esmane tulemusnäitaja oli sõltumatu hindamiskomitee hinnatud progressioonivaba periood. Kokku randomiseeriti 535 patsienti. Kõrge riskiga patsiente (17p deletsiooni või TP53 mutatsioon või 11q deletsiooniga) oli uuringus mõõdukalt.

Tulemused: Mediaan jälgimisaja (28,3 kuu) jooksul ei saavutatud akalabrutiniibi monoravi rühmas progresseerumise mediaani (95% UV 34,2 kuud – mitte hinnatav), obinutuzumab + kloorambutsiili rühmas oli see 22,6 kuud (95% UV 20,2 – 27,6). Progressiooni riskitiheduste suhe (HR) raviviiside võrdluses 0,20 (95% UV 0,13 – 0,30, $p < 0,0001$).

Kõrge riskiga patsientide alarühmas oli progressiooni riski vähenemine kooskõlas üldpopulatsiooni tulemustega. Arvutuslikult oli 24. kuul progressioonivaba del17p patsientidest akalabrutiniib + obinutuzumabi rühmas 88% (95% UV 61–97%) ja obinutuzumab + kloorambutsiil rühmas 22% (95% UV 5–45%), del11q patsientidest vastavalt 87% (95% UV 68–95%) ning 24% (95% UV 11–41%) ja TP53 mutatsiooniga patsientidest vastavalt 95% (95% UV, 70–99%) vs 19% (95% UV 5–41%).

Ohutus: Patsientide osakaal, kellel esines ravi poolt põhjustatud kõrvaltoimeid olid rühmiti võrreldavad (akalabrutiniibi monoravi rühmas 96,1%, akalabrutiniibi ja obinutuzumabi kombinatsiooni rühmas 95,0% ning obinutuzumabi ja kloorambutsiili kombinatsiooni rühmas 98,8%). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines vastavalt 38,8%, 31,8% ja 21,9% patsientidel. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vastavalt 11%, 9% ja 14% patsientidest.

ASCEND oli randomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline uuring, mis hindas akalabrutiniibi monoterapia või uuriya valikul idelalisiin + rituksimabi või bendamustiini + rituksimabi kombinatsioonide ohutust ja efektiivsust retsidiveerunud või refraktaarse KLL-i korral (Ghia *et al*, 2020).

Patsiendid stratifitseeriti 17p deletsiooni mutatsiooni staatuse (esinemine vs mitteesinemine), ECOG sooritusvõime staatuse (0 või 1 vs 2) ja varasemate ravikuuride arvu (1–3 vs ≥ 4) alusel. Varasem Brutoni türosiinikinaasi (BTK) inhibiitori kasutamine (näiteks ibrutiniibi) ei olnud lubatud, seega BTK inhibiitorite järjestikuse kasutamise efektiivsuse kohta andmeid ei ole.

Esmane tulemusnäitaja oli sõltumatu hindamiskomitee hinnatud progressioonivaba periood. Kokku randomiseeriti 310 patsienti.

Tulemused: 16,1 kuulise jälgimisaja mediaani juures ilmnes, et akalabrutiniibi rühmas oli progressioonivaba periood oluliselt pikem kui võrdlusrühmas. Akalabrutiniibi rühmas progressioonimediaani ei saavutatud, aga võrdlusrühmas oli see 16,5 kuud (95% UV 14,0 – 17,1 kuud.). Progressiooni või surma suhteline risk vähenes 69% akalabrutiniibi rühmas (HR 0,31 95% UV 0,20 – 0,49, $p < 0,0001$).

Del17 ja TP53 mutatsiooniga patsientide alarühmas ei saavutatud akalabrutiniibi rühmas progressiooni mediaani, aga võrdlusrühmas oli see 13,8 kuud (95% UV 6,4 – 16,7). Progressiooni HR oli 0,2 (95% UV 0,06 – 0,69, $p = 0,005$). Samuti ei saavutatud progressiooni mediaani 11q deletsiooniga patsientidel kes said akalabrutiniibi, aga võrdlusrühmas oli see 17,0 kuud (95% UV 11,1 – mitte saavutatud), HR 0,28 (95% UV 0,11 – 0,70, $p = 0,0037$).

Ohutus: 3. või 4. taseme kõrvaltoimeid esines akalabrutiniibi rühmas 45% patsientidel, 86% idelalisiin + rituksimab patsientidel ning 43% bendamustiin + rituksimab patsientidel. Akalabrutiniibi rühmas olid sagedasemaid 3-4 taseme kõrvaltoimeteks neutropeenia (16%), aneemia (12%) ning pneumoonia (8,5%). Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 11% akalabrutiniibi patsientidest, 47% idelalisiin + rituksimab patsientidest

Võrdlevaid uuringuid ibrutiniibi ja akalabrutiniibi vahel ei ole.

Taotleja on farmakoökonomilise analüüsi osas viidanud süstemaatilisele ülevaatele ning võrgustik meta-analüüsile, mis võrdles akalabrutiniibi 1. reas teiste kroonilise lümfoidse leukeemia ravivõimalustega (Davids *et al*, 2020). Uuringusse kaasati kokku 8 randomiseeritud kliinilist uuringut. Nende alusel viidi läbi üks võrgustik analüüs ning teise analüüsi kaasati täiendavalt varasemalt avaldatud uuringute ülesed tulemused.

Esimese võrgustiku analüüsimisel leidsid uurijad, et akalabrutiniibi monoravi võib olla progressioonivaba perioodi pikendamisel efektiivsem kui ibrutiniibi monoravi, samas teise võrgustiku analüüsil sellist erinevust ei ilmnenud. Üldise elulemuse erinevusele ei viidanud kumbki analüüs.

Võrgustik meta-analüüs ei analüüsinud eraldi nn kõrge riskiga patsiente (del17p/TP53 mutatsiooniga, del11q) ning keskendus ainult 1. rea ravile, seega üheseid järeldusi akalabrutiniibi ja ibrutiniibi samaväärsusele taotletavatel soodustingimustel on selle alusel ebakindel teha. Samas ei ole ka andmeid, mis nendevahelisele efektiivsuse erinevusele viitaks.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on arvutanud möödunud aasta kolme esimese kvartali soodusravimite statistika abil välja ibrutiniibi jaehinna (... €/30 päeva ravi) ning pakub akalabrutiniibile sarnast hinnataset (... €).

Taotleja on näitlikult kõrvutanud ibrutiniibi ja akalabrutiniibi ravi kestust erinevatest uuringutest 1. reas (vastavalt 28,5 kuud ja 27,7 kuud), kuid see ei ole antud taotluse kontekstis päris kohane patsientide segment, sest soodustust taotletakse kõrge riskiga patsientidele nii esimeses kui teises reas.

EHK kommentaarid:

- ibrutiniibi hinnalepe hõlmab ka
- haigekassa ei ole veendunud, et sama hinna pakkumine akalabrutiniibile tagaks kuluneutraalsuse. Juhul, kui ravi akalabrutiniibiga kestab pikemalt kui ibrutiniibil (sellele võimalusele viitab pikema PFS-i leidmisega üks teostatud metaanalüüsi võrgustik), kujuneb akalabrutiniibi ravi ibrutiniibiga võrreldes ikkagi kallimaks.

Potentsiaalne lisakulu:

17-36 patsiendi korral on jaemüügimaht ... € - ... €.

Kui taotleja alandaks OP jaehinda ibrutiniibi tegeliku maksumusega võrdsele tasemele (... €), oleks lühikeses perspektiivis tagatud kuluneutraalsus. Pikas perspektiivis sõltub kuluneutraalsus võimalikust ravi kestusest, mis aga taotletud patsientide segmendil pole akalabrutiniibi puhul piisavalt selge.

Diskussioon

Taotleja on teavitanud, et lisaks taotluses varem esitatud andmetele on oodata täiendavat infot uuringu ELEVATE RR tulemustest, mille andmed lisavad olulist infot taotluses juba esitatud Calquence (akalabrutiniib) efektiivsuse ja ohutuse argumentidele ning palunud akalabrutiniibi soodustuse otsustamine edasi lükata kuni taotlejal on võimalus esitada täiendavad andmed.

Komisjon peab vajalikuks täiendava uuringu andmed ära oodata ning arutada taotlust seejärel uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks taotleja esitab uuringu ELEVATE RR publitseeritud tulemused ning arutab seejärel taotlust uuesti.

2. ALFA-2B-ROPEGINTERFEROON

Taotlus: 100%, sümptomaatilise splenomegaaliata tõelise polütsütemia monoterapiaks täiskasvanutel teise rea ravina hüdroksüurea ebaefektiivsuse või talumatuse korral.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tõelise polütsütemia (*polycythaemia vera*, PV) korral toodetakse organismis liiga palju erütrotsüüte, leukotsüüte ja trombotsüüte. Haigestuda võivad igas vanuses inimesed, ent enim haigestunuid 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 on prognoosinud alfa-2b-ropeginterferooni vajavate patsientide arvuks esimesel kolmel aastal vastavalt 15, 25 ja 31 patsienti.

Alternatiivne ravi:

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

2020. aasta jooksul kasutas soodusmääraga 50% või 100% HU-d 374 ja busulfaani 9 PV diagnoosiga patsienti. 2020. aasta I poolaastal kuulus loetellu veel ka alfa-2a-interferooni sisaldav ravim ROFERON-A, mida kasutas sel perioodil 29 PV patsienti.

2020. aastal on ühele patsiendile hüvitatud erandkorras 100% soodustusega alfa-2a-peginterferooni sisaldavat ravimit PEGASYS. Samuti hüvitati ühele patsiendile erandkorras ravimit JAKAVI (ruksolitiniib), mille EHK ravimite loetellu lisamise taotlus PV näidustusel HU resistentsuse või talumatuse korral on samuti käesolevalt menetluses.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja tugineb ravimi efektiivsuse kirjeldamisel PROUD-PV (n=257) ja selle jätku-uuringule CONTINUATION-PV (n=127) (Gisslinger *et al* 2020), mis on mitmekeskuselised randomiseeritud avatud disainiga kontrollgrupiga III faasi uuringud.

Uuringusse kaasati täiskasvanud, kellel oli varajases staadiumis PV ilma eelneva tsüto reduktiivse ravita või oli see kestusega alla 3 aasta. Haiged randomiseeriti saama alfa-2b-ropeginterferooni (subkutaanselt algannusega 100 µg 2 nädala järel) või HU (suukaudselt 500 mg päevas) või jätku-uuringus parimat standardravi.

PROUD-PV oli samaväärsusuuring, mille esmaseks tulemusnäitajaks oli 12 ravikuu järgselt liittulem täielikust hematoloogilisest ravivastusest (hematokrit <45%, flebotoomiata viimase 3 kuu jooksul, trombotsüütide arv <400 E9/L, leukotsüütide arv <10E9/L) ja põrna suuruse normaliseerumisest (≤12/13 cm sõltuvalt soost).

CONTINUATION-PV liittulemusnäitajateks olid ravimi efektiivsus ja ohutus, täielik hematoloogiline vastus ning haigusega seonduvate seisundite paranemine (põrna mõõtmete normaliseerumine, mikrovaskulaarsed häired, sügeluse ja peavalu vähenemine).

Tulemused: 12. ravikuu järel saavutas 21% haigetest liittulemusnäitaja alfa-2b-ropeginterferooni grupis ning 28% haigetest HU grupis (95% UV: -17,3 kuni 4,1; p=0,23). Isoleeritud täieliku hematoloogilise ravivastuse 43% vs 46% (95% UV: -15,6 kuni 9,5; p=0,63).

Oluline statistiline erinevus gruppide vahel ilmnas 3. raviaasta täitumisel (p=0,044). 2 ja 3 aasta pärast oli alfa-2b-ropeginterferooni foonil täieliku hematoloogilise raviefekti saanud patsientide hulk suurem kui HU grupis (vastavalt 71% vs 49%; p=0,011 ja 71% vs 51%; p=0,012).

Elukvaliteedi osas ei olnud gruppide vahel erinevusi kogu jälgimisperioodi jooksul. Ravimi annuse redutseerimist vajas alfa-2b-ropeginterferooni grupis 40% haigetest ning standardravi grupis 58%. Ravi katkestas ravimiga seotud toksilisuse tõttu vastavalt 8% vs 4%.

Ohutus: Sagedasemad kõrvaltoimed olid alfa-2b-ropeginterferooni grupis trombotsütopeenia (22% vs standardravi 29%), leukopeenia (20% vs 23%), maksarakkude kahjustusele viitavate analüüside kontsentratsiooni tõus (12-19% vs 2%), väsimus (13% vs 14%), peavalu (12% vs 13%), liigesvalu (12% vs 4%), peeringlus (11% vs 8%). Maksarakkude kahjustus, leukopeenia ja trombotsütopeenia olid alfa-2b-ropeginterferooni grupis kõige sagedasemad 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoimed.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab alfa-2b-ropeginterferooni kuluefektiivsust võrreldes ruksolitiniibiga täiskasvanud sümptomaatilise splenomegaliata PV-ga patsientidel, kes on HU suhtes resistentsed või ei talu seda. Mudeli ajahorisont on eluaegne ehk 40 aastat. Kulude hulka on arvestatud ravimite, manustamis-, arsti jälgimis- ja haiguse progressiooni kulud ning katkestamise järgse ravi kulud, need on esitatud haigekassa perspektiivist, kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga.

Mudeli järgi on alfa-2b-ropeginterferooniga ravimikulu mõnevõrra kõrgem kui ruksolitiniibiga, kuid kogukulu on madalam (... eurot) ja tervisekasu suurem (... QALY), seega on alfa-2b-ropeginterferoon võrreldes ruksolitiniibiga

EHK tähelepanekud:

- Alfa-2b-ropeginterferooni efektiivsusnäitajad tuginevad uuringute PROUD-PV ja CONTINUATION-PV tulemustele, millesse kaasati splenomegaliata hiljuti diagnoositud PV-ga patsiendid: diagnoosist möödunud aja mediaan alfa-2b-ropeginterferooni rühmas 1,9 kuud. Ruksolitiniibi andmed tuginevad aga uuringu RESPONSE tulemustele, kuhu kaasati splenomegaliaga HU resistentsed/talumatud PV patsiendid: diagnoosist möödunud aja mediaan ruksolitiniibi rühmas 8,2 aastat. Seega pole teada alfa-2b-ropeginterferooni efektiivsus taotletavas sihtgrupis ega selle ravitulemused võrreldes ruksolitiniibiga.
- Mudelis on kasutatud Jakavi 20 mg N56 avalikku hinda. Kui aga arvutada 20 mg annuse hind Jakavi 10 mg N56 hinna alusel, mida haigekassa peab PV näidustusel kulutõhusaks, on ravi alfa-2b-ropeginterferooniga ... euro võrra kallim kui ruksolitiniibiga ja kulutõhususe näitaja on ca ... eurot/QALY.
- Alfa-2b-ropeginterferooni annus (keskmiselt 236,6 µg ca iga 3 nädala tagant) mudelis tugineb 2006. aasta uuringule, mis kestis 2 aastat ning kuhu kaasati 21 PV patsienti. Haigekassa hinnangul on kohasem kasutada annust, mis tugineb suurema patsientide arvuga PROUD-PV ja CONTINUATION-PV tulemustele. Kui jätta mudelis manustamise sagedus samaks, aga tõsta ühekordset annust 363 µg-ni, tõuseb kulutõhususe näitaja ca ... euronit/QALY.
- Arvestades, et PV patsientide elulemuse mediaan on 13,5 aastat, võib mudelis kasutatud 40-aastane ajahorisont olla liialt pikk. Kui lisaks eeltoodud muudatustele kasutada mudelis 15-aastast ajahorisonti, tõuseb kulutõhususe näitaja väärtuseni ... eurot/QALY.

Kuluneutraalsuse saavutamiseks peaks 18,3/40 Besremi 250 µg/0,5 ml N1 pakendi kulu olema võrdne 16,3 Jakavi 10 mg N56 pakendi kuluga. Selleks vajalik Besremi jaemüügihinna langus on vastavalt - ...%/-...%.

Potentsiaalne lisakulu:

| | | | | |
|----------------------------------|------|------|------|------|
| HU resistentsete pts osakaal | 15% | | 40% | |
| Patsientide arv aastas | 41 | | 110 | |
| Pakendeid patsiendi kohta aastas | 18,3 | 40,0 | 18,3 | 40,0 |
| Kulu EHK-le (€) | ... | ... | ... | ... |

Diskussioon

Komisjon nentis, et tekkinud on halb olukord, kus kõikide PV näidustusel varem kasutusel olnud ravimite turustamine Eestis on lõpetatud. Tuletati meelde eelmisel koosolekul samuti PV näidustusel

arutelusel olnud ruksolitiniibi taotlust. Ruksolitiniibi taotluse osas oli komisjon tingimuslikult positiivne, kui tagatakse kulutõhus hinnatase.

Alfa-2b-ropeginterferooni majandusanalüüsis on toimeainet võrreldud ruksolitiniibiga, mida haigekassa praegu ei kompenseeri. Seega ei ole analüüsis valitud kohane võrdlusravim. Kliinilises uuringus võrreldi interferooni HU-ga, mida võib pidada alternatiiviks taotletavale ravimile. Komisjoni hinnangul oleks korrektsem ka majandusanalüüsis võrrelda kulusid ja tulusid alfa-2b-ropeginterferooni ja HU vahel, sest praegu taotletud sihtrühmal ilmselt jätkatakse ebapiisava toime korral HU ravi. Kuna ruksolitiniibi oli majandusanalüüsis võrreldud samuti HU-ga, siis ei pea komisjon vajalikuks alfa-2b-ropeginterferooni taotlejal koostada uus majandusanalüüs vaid lähtuda ruksolitiniibi kulutõhusast hinnatasemest. Komisjon soovib sarnaselt ruksolitiniibile hüvitada alfa-2b-ropeginterferooni kulutõhusa hinnataseme korral (st sarnasel hinnatasemel, mida pidas komisjon ruksolitiniibi puhul kulutõhusaks).

Komisjon nentis, et läbirääkimiste ajal ei ole patsiendid siiski ravita, sest erandkorras on võimalik interferoone PV näidustusel rahastada ning seda on seni ka tehtud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravi on võrreldes praegu kättesaadava raviga (hüdroksüürea kulutõhusal hinnatasemel).

3. SIPONIMOOD

Jätk 14.01.2021 arutelule.

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde 14.01.2021 diskussiooni, mille kokkuvõtte oli järgmine:

Komisjon 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.

17.02 arutelu:

L. Puusepa nimelise Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi sõnul ei ole andmeid selle kohta, milliseid ravimeid SPSM patsiendid kasutavad. Sekundaarne progresseerumine on sageli tõenäoliselt koos ägenemistega. Sellisel juhul on üsna võimalik, et haiguse algusfaasis määratud interferoon või GA on vahetatud, patsient võib saada kas tablette või ka mõnda infusioonravi.

Komisjoni hinnangul võib arstide vastust tõlgendada selliselt, et neil on keerukas SPSM puhul kasutatavate ravimite osas vastust anda, sest arstidel on raske hinnata, millises haiguse staadiumis patsient parasjagu on. Enamiku patsientide haigus kulgeb ägenemiste ja remissioonidega. Ajapikku ägenemised sagenevad ja puue süveneb. Sellistel patsientidel on tõenäoliselt esmavalikuna kasutatav interferoon välja vahetatud mõne teise toimeaine vastu. Kui ravi on vaja intensiivistada, siis minnakse üle esialgu ilmselt teriflunomiidi või dimetüülfumaraadi ravile.

Komisjon peab põhjendatuks siponimoodi maksumust võrrelda peale interferoonravi ammendumist kasutatavate ravimite maksumusega. Komisjon soovib lähtuda kalleima ravimite loetellu kantud SM ravimi ehk teriflunomiidi hinnatasemest (mis on siiski oluliselt soodsam kui mitmed tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastatavad ravivalikud). Kui siponimoodi maksumus ei ületa teriflunomiidi maksumust, siis lisakulu ravimihüvitiste eelarvele eeldatavasti ei teki.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et aastase ravi maksumus siponimoodiga ei ületa aastase ravi maksumust teriflunomiidiga.

4. MEMOD

1. Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud hulgiskleroosi ravimite väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine

Toimeaineid dimetüülfumaraat ja teriflunomiid sisaldavaid ravimid on praegu 100% soodustatud SM näidustusel (G35), ravimi esmase väljakirjutamise õigusega neuroloogil konsiiliumi (kolme neuroloogi ühise) otsuse alusel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks patsientidele, kellele beetainterferoon või glatirameerasetaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks või talumatuks.

Interferoone (interferoon beeta-1a, interferoon beeta-1b, peginterferoon beeta-1a) ja glatirameeri sisaldavad ravimid on 100% hüvitatud SM näidustusel (G35) ravimi esmase väljakirjutamise õigusega neuroloogil konsiiliumi (3 neuroloogi ühise) otsuse alusel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks.

Dimetüülfumaraati sisaldavad ravimid on näidustatud ägenemiste ja reimissioonidega kulgeva SM raviks täiskasvanutel. Ravi alustatakse algannusega 120mg kaks korda ööpäevas ning jätkatakse säilitusannusega 240mg kaks korda ööpäevas.

Teriflunomiidi sisaldavad ravimid on näidustatud ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM raviks täiskasvanutel, soovitatav annus 14mg üks kord ööpäevas.

Hüvitatavate SM ravimite võrreldavad 28 päeva ravi maksumused on järgmised:

| | Jaehinnas km-ga |
|-------------------------|-----------------|
| interferoon beeta-1a | ... eurot |
| interferoon beeta-1b | ... eurot |
| peginterferoon beeta-1a | ... eurot |
| glatirameer | ... eurot |
| dimetüülfumaraat | ... eurot |
| teriflunomiid | ... eurot |

Kuna ei ole kliinilisi põhjusi, miks dimetüülfumaraadi ning teriflunomiidi kasutamine peaks olema piiratud II ravireaga ning nende senised väljakirjutamise kriteeriumid on olnud sellised majanduslikel

põhjustel, siis oleks põhjendatud väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine I reas olevate ravimitega, kui nende hind langeks seni soodsaima SM ravimi glatirameeriga samaväärsele hinnatasemele.

Hinnaerinevuste puudumisel ei põhjusta suukaudsete ja süstitavate SM ravimite väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine Eesti Haigekassale lisakulu.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel toimeainete väljakirjutamise tingimused ühtlustada tingimused, et II reas kasutatavate toimeainete maksumused ei ületa I reas kasutatavate interferoonide ja glatirameeratsetaadi maksumust.

2. Ravimi Mavenclad (kladribiin) üleviimine tervishoiuteenuste loetelust ravimite loetellu

Kladribiin on patsientidele kättesaadav läbi EHK tervishoiuteenuste loetelu (teenus 253R). Ravi kladribiiniga alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosesinemise korral:

1) varem on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon, glatirameeratsetaat teriflunomiid või dimetüülfumaraat);

2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist ägenemist.

Ravimikomisjon hindas kladribiini 14.03.2019 ning soovitas teha see kättesaadavaks läbi tervishoiuteenuste loetelu sarnaselt teistele sama ravirea alternatiividele (alemtuzumab, fingolimood, natalizumab), kuna selles ravireas esines toona katmata ravivajadus ning kladribiini kandmine avatud kohustuste hulka (soodusravimiks) oleks tekitanud sellele põhjendamata konkurentsieelise.

Täna on ravijärjekorrad SM ravis likvideeritud ning senine põhjus kladribiini tablett-ravi rahastamiseks läbi tervishoiuteenuste loetelu on ära langenud.

Müügiloahoidja esindaja on juhtinud tähelepanu, et võrrelduna teiste samas ravireas olevate ravimitega, mis on ettenähtud regulaarseks kasutamiseks läbi aastate, toimub kladribiini manustamine lühikesetel ajaperioodidel (2 nädalat) kahel järjestikusel aastal, millele järgneks vähemalt kaks aastat ravivaba aega. Kuigi kladribiiniga teostatav ravi maksab nelja aasta lõikes kokku pisut vähem, kui teiste sama rea ravimitega, ei soosi aastane eelarvetsükkel kladribiini kasutamist raviasutustes. Ravikindlustusele oleks kladribiin pikas perspektiivis tõenäoliselt alternatiividest pisut soodsam.

Müügiloahoidja esindaja on teinud pakkumise, mille kohaselt pakub konfidentsiaalset tagasimakset kladribiini müügist pärast selle arvamist soodusravimite loetellu samade väljakirjutamispiirangute juures, mis kehtivad hetkel kladribiinile tervishoiuteenuste loetelus (tabel 1).

Tabel 1.

2020. aastal on haigekassa kompenseerinud tervishoiuteenuste loetelu kaudu SM ravimeid kokku 2,6 miljoni € eest 172 isikule, sealhulgas on kladribiinile kulunud 381 000 € (tabel 2).

Tabel 2. *Sclerosis multiplex*'i (SM) ravimiteenuste kulud Eestis läbi tervishoiuteenuste loetelu.

| Aasta | Teenus | | isikuid | ravijuhud | Kordi | Teenuse summa (€) |
|-------|--------|---|---------|-----------|-------|-------------------|
| 2020 | 346R | Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga | 153 | 633 | 1 601 | 2 035 743,37 |

| | | | | | | |
|--------------|------|--|------------|------------|--------------|---------------------|
| 2020 | 349R | Sclerosis multiplex'i ravi alemtuzumabiga | 7 | 19 | 27 | 166 931,55 |
| 2020 | 253R | Sclerosis multiplex'i ravi kladribiiniga | 14 | 69 | 190 | 380 684,00 |
| Kokku | | | 172 | 721 | 1 818 | 2 583 358,92 |

Müügiloahoidja esindaja prognoosib senise 15 patsiendi asemel aastas umbes 30 uut patsienti aastas. Esimese ja teise raviaasta keskmine maksumus ühe patsiendi kohta on kokku 51 000 €. Kuna ravi teostatakse kahe aasta jooksul, kujuneb püsivaks fooniks 60 ravil olevat patsienti aastas. Seega oleks hinnanguline aastane läbilõikeline jaemüügimaht 1,5 miljonit € (esimesel aastal 0,7 miljonit €).

Võrdluseks – haigekassa on 2020. aasta jooksul kompenseerinud 100% soodusmääraga (esmavaliku) SM ravimeid 938 isikule 6,9 miljoni € eest (tabel 3).

Tabel 3. 2020. aastal 100% soodusmääraga patsientidele kompenseeritud SM ravimid.

| Realiseeritud ATC | Toimeaine | Isikuid | Retseptid | Realiseeritud originaalide arv | Retsepti kogumaksumus | EHK soodustuse summa |
|---------------------------|-----------------------------|------------|--------------|--------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| H02AB04 | metüülprednisoloon | 82 | 115 | 318,000 | 4 057,28 EUR | 3 769,78 EUR |
| L03AB07 | beeta-1a-interferoon | 154 | 897 | 1 729,000 | 984 475,36 EUR | 982 232,81 EUR |
| L03AB08 | beeta-1b-interferoon | 86 | 431 | 852,000 | 485 638,05 EUR | 484 502,97 EUR |
| L03AB13 | beeta-1a- peginterferoon | 71 | 396 | 773,000 | 439 846,39 EUR | 438 855,44 EUR |
| L03AX13 | glatirameeratsetaat | 216 | 1 177 | 2 217,000 | 1 215 800,87 EUR | 1 212 857,55 EUR |
| L04AA31 | teriflunomiid | 161 | 834 | 1 759,000 | 1 423 589,26 EUR | 1 421 504,26 EUR |
| L04AX07 | dimetüülfumaraat | 300 | 1 737 | 3 324,000 | 2 347 879,27 EUR | 2 343 536,65 EUR |
| Diagnoos kokku | | 938 | 5 587 | 10 972,000 | 6 901 286,48 EUR | 6 887 259,46 EUR |

Kladribiini võimalik senisest laialdasem kasutuselevõtt vähendaks vajadust teiste sama ravirea alternatiivide järele tervishoiuteenuste loetelus, seega oleks pikas perspektiivis tegemist kuluneutraalse või kulusäästva muudatusega. Kui müügiloahoidja esindaja ennustatav kasutusmaht peab paika, võib tulenevalt kladribiini annustamisskeemist tekkida selle soodusravimite loetellu viimisel hinnanguliselt 1 miljoni € suurune lisakulu ning tervishoiuteenuste loetelus 381 000 € suurune sääst. Seniste soodusravimite kasutust kladribiini üleviimine soodusravimite loetellu ei mõjutaks.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et pakutud allahindluse skeem on väga keeruline. Sobiv hinnatase ja hinnakokkuleppe maht tuleks saavutada juba kasutusel olevate tavapäraste mehhanismide kaudu. Komisjon soovib kladribiini üle viia teenuste loetelust ravimite loetellu, kui kokkuvõttes nelja aasta perspektiivis haigekassa eelarvele lisakulu ei teki.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel ettepanek kladriibiini viimiseks tervishoiuteenuste loetelust ravimite loetellu rahuldada tingimusel, et muudatusega ei kaasne lisakulu haigekassa eelarvele ning tootjaga sõlmitakse võimalikult kergesti hallatav hinnakokkulepe.

3. Ravimi Advagraf (takroliimus) väljakirjutamise tingimuste muutmine

Alates 01.10.20 kehtestati toimeainele takroliimus piirhind ning patsientidele jäi piirhinnaga kättesaadavaks ravim Dailiport (toimeainet prolungeeritult vabastav kõvakapsel 1mg N50; 3mg N50, 5mg N50; 0,5mg N50) ning ligi 5 EUR suuruse patsiendi omaosalusega jäi kättesaadavaks ka alternatiivne takroliimuse preparaat Envarsus (toimeainet prolungeeritult vabastav tablett 0,75mg N30; 1mg N60, 4mg N30). Alates 1.07.20 piirati uute patsientide ravi alustamist Advagrafiga, sest ravimitootja ei olnud nõus hinda langetama ning patsientide omaosalus kujunes uue piirhinnaga märkimisväärselt kõrgeks (olenevalt pakendist kuni 110 EUR). Patsientide huvist lähtuvalt said arstid soovitusel jätkata patsientide ravi oluliselt soodsamate preparaatidega Dailiport ja Envarsus. Advagrafi manustavate patsientide ravimi vahetus pidi toimuma arsti järelevalvel, mitte iseseisvalt apteegis. Teatud juhtudel jätkas EHK Advagrafi hüvitamist patsiendile 100% soodumääraga läbi arsti erandkorra taotluse.

Alates 01.02.21 on tootja langetanud Advagrafi hinnataset märkimisväärselt:

| Ravim | Patsientide arv perioodil 01.10.20-10.02.21 | Omaosalus patsiendile alates 01.02.21 (EUR) |
|--|--|--|
| ADVAGRAF prolong kapsel 0,5mg N50 | 32 | 9,22 |
| ADVAGRAF prolong kapsel 1mg N50 | 31 | 11,81 |
| ADVAGRAF prolong kapsel 3mg N50 | 28 | 8,14 |
| ADVAGRAF prolong kapsel 5mg N50 | 19 | 5,32 |
| Kokku | 77 | |

Kas eemaldada Advagrafi väljakirjutamiselt 1.07.2020 kehtestatud piirang?

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel Advagrafilt kehtestatud väljakirjutamise piirang eemaldada ning lubada ravi Advagrafiga alustada ka uutel patsientidel.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija