**Ravimikomisjoni KOOSOLEKU PROTOKOLL**

Sotsiaalministeeriumis, ruumis 520 10.07.2017 nr 4

Algus kell 15.00, lõpp kell 17.15

Juhatas: Alar Irs (Sotsiaalministeerium)

Võtsid osa: Ott Laius (Ravimiamet, telefoni teel)

Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)

Toomas Kariis (Eesti Arstide Liit)

Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)

Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)

Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)

Protokollija: Getter Hark (Sotsiaalministeerium)

Kutsutud: Märt Elmet (Tartu Ülikooli Kliinikum, telefoni teel)

Genadi Nikolajev (Novartis)

**Päevakord:**

1. Sakubitriil + valsartaan (Lisa 1. Novartis Pharma Services Inc Eesti filiaali taotluse muudetud lisa 6 ravimi **Entresto** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, taotleja esitatud EHK kulu kalkulatsioonid, Eesti Haigekassa arvamus, taotleja vastuskiri EHK arvamusele, Eesti Kardioloogide Seltsi arvamus, ESC südamepuudulikkuse ravijuhend, ravimikomisjoni 07.11.2016 koosoleku protokolli väljavõte, teiste EL riikide hinnainfo);
2. Solifenatsiin (Lisa 2. Pro.Med.CS Baltic UAB taotlus ravimi **Solifenacin PMCS** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, EUA üliaktiivse põie sündroomi ravijuhend, teiste EL riikide hinnainfo);
3. Pomalidomiid (Lisa 3. Celgene International Sarl’i taotluse muudetud lisad 5 ja 6 ravimi **Imnovid** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Eesti Haigekassa arvamus, dr Ain Kaare ettekanne hulgimüeloomi ravist, Eesti Hematoloogide Seltsi arvamus, taotleja täiendav pakkumine, ESMO ja NCCN hulgimüeloomi ravijuhendid, ravimikomisjoni 07.03.2016 koosoleku protokolli väljavõte).

**1. SAKUBITRIIL + VALSARTAAN**

Eelmises (10.11.2016) komisjonis arutleti selle üle, kui suur on prognoositav patsientide arv ning leiti, et see võib olla suur, ent prognoosimine on väga keeruline. Leiti ka, et kroonilise südamepuudulikkuse standardravi kõik senised ravimid on Eesti patsientidele kompenseeritud. Taotletava ravimi kasutamisel AKE inhibiitori/ARB asemel saaksime ravitulemusi veel mõnevõrra parandada.

Komisjon otsustas taotlust pakutud tingimustel mitte rahuldada, sest ravimit ei saa pidada kulutõhusaks, samas eeldatav kulu tulenevalt suurest patsientide arvust on suur.

Tootja tegi uue taotluse, pakkudes välja uue viisi eelarvemõju minimeerimiseks ning täpsustatud on ka väljakirjutamise tingimusi.

**Taotlus:** 75%, südamepuudulikkuse (I50) raviks patsientidele, kes vastavad järgmistele kriteeriumidele: 1. funktsionaalne klass NYHA järgi on II-IV, 2. vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on ≤35%, 3. patsienti on eelnevalt ravitud AKE inhibiitori või ARB-iga stabiilses annuses.

Tuginedes Euroopa Kardioloogide Seltsi (*The European Society of Cardiology, ESC*) ravijuhendile (2016) on taotleja väljakirjutamise tingimusi täpsustanud järgmiselt: sakubitriil/valsartaan on näidustatud patsientidele, kellel AKEI/ARB ja beetablokaatorit sisaldavale ravile mineralokortikoidretseptori antagonisti lisamise järgselt südamepuudulikkuse (SP) sümptomid endiselt püsivad/süvenevad või kellel esineb ravimite talumatus.

**Praegu soodusravimite loetelus**: AKEId (4), ARBid (3), beeta-blokaatorid (3), diureetikumid (4), spironolaktoon ja digoksiin.

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Südamepuudulikkus on kliiniline sündroom, mille puhul süda ei ole võimeline varustama kudesid sellises koguses hapnikuga, mis vastab nende metaboolsetele vajadustele. Südamepuudulikkus on progresseeruva kuluga, iseloomustavateks sümptomiteks õhupuudus, väsimus ja vedelikupeetus. Surma ja korduva hospitaliseerimise risk on kõrge. Südamepuudulikkust esineb 1-2% elanikkonnast (≥10% vanuses >70 a), neist u 20% (taotleja väitel) võib EF jääda alla 35%. Taotleja prognoosib taotletud väljakirjutamise kriteeriumidest lähtuvalt patsientide arvuks esimesel kolmel aastal vastavalt 240, 460 ja 625 patsienti. Taotleja on prognoosis eeldanud, et südamepuudulikkuse levimus järgnevatel aastatel ei muutu.

EHK leidis raviarvete andmebaasist elusolevad isikud, kellel alates 2010. a on olnud raviarvetel diagnoos I50 põhi- või kaasuva diagnoosina ja kes on saanud 2015. a. vähemalt ühe retsepti AKE või ARB klassi ravimile. Tulemus erines taotleja hinnangust ca 2,4 korda (4470 isikut). Sellest lähtuvalt võib kolmandal aastal taotletavat ravimit igakuiselt kasutada kuni 1500 patsienti.

**Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Muu ravi sakubitriilita: AKEI või ARB (kui patsient ei talu AKEI), beeta-blokaatorid, mineralokortikoidi retseptori antagonist, digoksiin, ivabradiin, diureetikumid.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

**PARADIGM-HF** oli topeltpime randomiseeritud mitmekeskuseline uuring, kus võrreldi sakubitriil+valsartaani enalapriiliga. **Tulemused:** esmane tulemusnäitaja (kardiovaskulaarne surm või hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu) esines 21,8% sakubitriil+valsartaani grupis ja 26,5% enalapriili grupis (HR 0,80 95% CI 0,73-0,87, p<0,001). Ravi katkestas 17,8% sakubitriil+valsartaani grupi ja 19,8% enalapriili grupi patsiente. Uuringu lõppedes kasutasid patsiendid keskmiselt 183,75+191,25 mg sakubitriil+valsartaani ja 18,9 mg enalapriili.

**RA/EHK tagasiside uuringule:**

* NYHA IV klassi kuulus vaid 0,8% uuringuravimi ning 0,6% võrdlusravimi patsientidest. LVEF>35% alagrupis ei ilmnenud erinevust enalapriiliga esmase tulemusnäitaja esinemises ning sellele reageeriti uuringusse sobivuse kriteeriumide täpsustamisega uuringu kestel. Seega, ei ole selge, kas ravimist saavad kasu vanemad ja pigem sümptomaatilisemad patsiendid ning vahepealse või vasema vatsakese >35% väljutusfraktsiooniga patsiendid.
* Uuringu mediaankestus oli 27 kuud (suhteliselt lühike kestus võib ülehinnata kasu ja alahinnata riske).
* Ei ole selge, kas sakubitriili+valsartaaniga uuringu vältel saadud elulemuskasu jääb kestma ning milline on ravi pikaajaline ohutus.
* Uuringus kasutatud ravimite annused ei olnud päris võrdväärsed: sakubitriil+valsartaani annus oli maksimaalne, kuid enalapriili annus poole väiksem kui maksimaalselt lubatud.
* Samuti on tõstatatud küsimus, kas enalapriil on võrdlusravimina kõige kohasem, kuid otsesed võrdlusuuringud teiste AKE inhibiitorite või ARB-idega puuduvad.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus:**

ICER/QALY (vs AKEI) on ... eurot, lähtudes PARADIGM-HF tulemustest.

Haigekassa lähtus kordusanalüüsis sarnaselt teiste riikide (nt. Kanada) hinnangutes kajastatud lühendatud ajaparameetritest: 20 ja 10 aasta pikkusest ajahorisondist ning eeldusest, et sakubitriil+valsartaani ravitoime lakkab 10 või 5 aasta pärast ravi alustamist ning kohandas võrdlusravimite maksumused ja leidis, et ICER/QALY (vs AKEI) on 22 370 - 33 512 eurot.

**Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

1500 patsiendi ravi korral oleks lisakulu enam kui 2 milj eurot. Taotleja prognoositud patsientide arvu silmas pidades on kulu haigekassale kolmandal aastal ca ... eurot.

**Taotleja on teinud ettepaneku pikaajalise raamlepingu (3 a.) allkirjastamiseks, pakkudes lepingus sätestatud ja eelnevalt haigekassa poolt aktsepteeritud müügimahu ületamisel tagasimaksmise võimalust.**

**Diskussioon**

Tartu Ülikooli kardioloogia osakonna juhataja, vanemarst-õppejõud Märt Elmet tutvus materjalidega ning kommenteeris telekonverentsi teel vajadust ravimi järele ning taotleja ja haigekassa prognoose, kui palju patsiente võiks ravile tulla. Dr Elmet selgitas, et valsartaan+sakubitriil on keeruline ravim arstide jaoks, kes südamepuudulikkusega tegelevad, eriti Eesti tingimustes, kus meil on probleeme ka praeguse tavapärase raviskeemi rakendamisega. Taotletavat ravimit on patsiendil raske taluda, kõrvaltoimete risk on võrreldes praeguse tavaraviga suurem ning arstil on ravi keeruline ohjata. Seega suurt ja massilist kasutamist dr Elmet ei ennustanud, kuna ka maailmas on selle ravimi kasutamise kogemus väga tagasihoidlik. Pigem pidas ta reaalsemaks ravimitootja poolt pakutud prognoosi ravimi kasutamiseks esimestel aastatel.

Järgnevalt kirjeldas dr Elmet valsartaan+sakubitriili kasutamist praktikas. Tänapäeval on hästi tõestatud efektiga standardravi skeemid ning ravijuhis ütleb, et kui standardravi on maksimaalselt kasutatud, ent patsient siiski püsib sümptomaatiline, peaks üle minema sakubitriil+valsartaan skeemile. Arst, kes selle ravimi määrab, peab suutma tagada ravimi ohutu ja efektiivse kasutamise, mis saab olema olulisimaks probleemiks, kuivõrd see on hoopis keerulisem kui praeguste ravivõtete järgimine.

Arutleti retsepti väljakirjutamisõiguste ja -tingimuste üle.

Dr Elmet on seisukohal, et ravi peaks kindlasti määrama kardioloog (esmane retsept) ning ideaalis kardioloog, kes on mingil moel spetsialiseerunud südamepuudulikkusega patsientide ravimisele. Selekteeritud patsientidele, kes on probleemsed ja keda kardioloog on näinud või kes südamepuudulikkusele spetsialiseerunud keskuses on ravil käinud, on antud ravim vajalik. Samas nõustuvad kõik, et tuleb rõhutada praeguste ravivõimaluste paremat ja efektiivsemat ärakasutamist, koostöös perearstidega.

Komisjon nõustus, et üheks väljakirjutamise tingimuseks on patsient, keda on eelnevalt ravitud AKE inhibiitori või ARB-iga stabiilses annuses. Dr Elmet lisas, et eelneva ravi kestuseks võiks olla vähemalt 6 kuud, see on periood, mille järel saab hakata raviefekti hindama. Ravimi võiks määrata patsiendile, kes on vaatamata maksimaalsele talutavale standardravile endiselt sümptomaatiline.

Komisjon tõdes, et Eesti patsient vajab esmajoones praeguste ravivõimaluste täielikku ärakasutamist ning uus ravim vajab rakendamist pigem üksikutes olukordades. Praeguse standardravi rakendamise ja ravimite annuste ülestiitrimise üks olulisi probleeme on hüpotensioon, taotletava ravimi puhul on see senisest veelgi suurem probleem.

Ettekanne, Genadi Nikolajev (Novartis)

Tootja on oma taotluses lähtunud ESC ravijuhendi näidustustest – sakubitriil+valsartaan asendaks AKE inhibiitorit või ARB-i patsiendil, keda on eelnevalt ravitud vastavalt ravijuhistele ehk neil patsientidel, kes on juba saanud lisaks BB ja MRA-d.

Taotleja lähtus patsientide arvu prognoosimisel kahest numbrist:

1. patsiendid, kes saavad AKE/ARB + BB ehk grupp, kes veel ei ole Entresto väljakirjutamise tingimustele vastavad, aga on nii-öelda „ühe sammu kaugusel“ (kui lisatakse ka MRA, ent sümptomid püsivad). Selliseid patsiente oli 2016. aastal 1358;
2. patsiendid, kes saavad AKE/ARB + BB + MRA oli 458, aga arvatavasti ei ole nad kõik langenud väljutusfraktsiooniga. Kui arvame välja väljalangejad (hüpotensioon, kõrvaltoimed, talumatus), siis maksimaalne patsientide arv jääb tootja hinnangul vahemikku 315 – 934 patsienti.

Patsientide ohutuse tagamiseks on ravimtootja valmis eelkooskõlastama ravimi valsartaan+sakubitriil müügiedenduse materjalid Ravimiametiga, kui ravim läheb soodusloetellu.

Eelarve mõju minimeerimise seisukohalt on taotleja valmis sõlmima eelnevalt haigekassaga kokkulepitud mahu ületamisel tagasimakse lepingu. Komisjon rõhutas, et oluline on ka kulutõhusus, vastuvõetav kulutõhususe piir on 20 000 eurot.

Toetamaks ettenähtud patsientide ravile jõudmist ja ravikvaliteedi parandamist, on Novartisel koostöös kardioloogide seltsiga algatatud südamepuudulikkusega patsientide teadlikkuse ja ravikvaliteedi parandamise projekt. Veebiplatvorm on sisuliselt valmis ja aadress saab olema sydamepuudulikkus.ee, antud projekti juhib kardioloogide selts ning ravimtootja pakub rahalist tuge. Samuti on algfaasis prospektiivne südamepuudulikkuse uuring ning ollakse huvitatud südamepuudulikkuse registri loomise toetamisest.

Komisjon leidis, et vajadus ravimi järele on olemas, ravimi efektiivsus ja ohutus on kirjeldatud ühe suure III faasi kliinilise uuringu tulemuste alusel. Müügiloa järgse kasutamise andmed (ja kasutamine ise) on piiratud.

Alternatiivsetest ravimitest kõneledes tõdes komisjon, et olemasolevaid ravivõimalusi ei kasutata piisavalt ära. Seda toetab ka Maailmapanga 2015. aastal teostatud analüüs, kus on välja toodud, et 90 päeva pärast südamepuudulikkuse diagnoosiga haiglaravil olekut oli AKE/ARB ravimi või beetablokaatori kasutajaid vähem kui pool patsientidest. Statiini kasutajaid oli umbes kümnendik ja umbes kolmandik ei kasutanud ühtegi ravimit. Analüüsi tulemustest saab järeldada, et eksisteerib oluline vajadus esmasvaliku ravimite väljakirjutamise ja ravisoostumuse parandamiseks.

Enamus patsiente taluvad kombinatsioonravi (AKE/ARB + BB + MRA), aga probleem on, et annuseid ei tiitrita piisavalt üles ning raviefekt jääb saamata liiga madalate annuste kasutamise tõttu. Valsartaan+sakubitriil on ravim, mis asendaks algses kombinatsioonis AKE või ARBi ja peaks pikendama inimeste elu ning vähendama haiglaravi vajadust. Valsartaan+sakubitriili kroonilise aastatepikkuse kasutamise efekt ning ohud ei ole täpselt teada.

Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et sakubitriil/valsartaani kulutõhusus võrreldes Eestis enim kasutatud AKE inhibiitor ramipriiliga (sulgudes tulemus enalapriiliga) 20-aasta pikkuses ajahorisondis, millest raviefekt kestab 10 aastat, võidetakse 0,38 QALY-t, ICER/QALY on 22 370 eurot (22 635 eurot) ning konservatiivsema,10 aasta pikkuse ajahorisondi korral, millest raviefekt kestab 5 aastat, võidetakse 0,22 QALY-t, kulutõhusus ICER/QALY on 33 105 eurot (33 512 eurot).

**Komisjoni arvamus (ühehäälne)**

Komisjon soovitas rahuldada taotluse tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta jääb ka konservatiivsema stsenaariumi korral 20 000 euro juurde ja sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe. Novartis eelkooskõlastab ravimi müügiedenduse materjalid Ravimiametiga. Esmase väljakirjutamise õigus jääb kardioloogile ja korduvretsepti väljakirjutamise õigust ei piirata.

**2. SOLIFENATSIIN**

**Taotlus:** 50%, uriinipidamatuse ja/või suurenenud urineerimissageduse ja -pakitsuse sümptomaatiline ravi üliaktiivse põie sündroomiga patsientidel.

**Praegu soodusravimite loetelus:** muskariinergilised kolinoretseptorite antagonistid (oksübutüniin, tolterodiin, trospiumkloriid) ja selektiivsed beeta-3-adrenoretseptori agonistid (mirabegroon).

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Üliaktiivse põie (*ing k overactive bladder, OAB*) esinemise peamised põhjused on põie närviregulatsioonihäired, kaasuvad neuroloogilised haigused (*sclerosis multiplex*, Parkinsoni haigus), põletik kuse- ja suguteedes, põie anomaaliad (konkrement, kasvaja), eesnäärme healoomuline suurenemine ning teatud ravimite kasutamine.

Taotleja hinnangul on Eestis OAB levimusmäär (sarnaselt Soomele ja Hispaaniale) elanikkonnas ligi 8% ehk ca 100 000 potentsiaalset patsienti. Taotleja prognoosib, et esimesel kompenseerimise aastal jääb solifenatsiini 5 mg pakendite müügikogus vahemikku 300-400 karpi ja 10 mg pakendite kogus vahemikku 500-800 karpi. Teisel aastal vastavalt 500 ja 800-1000 karpi ning kolmandal 600 ja 900-1000 karpi.

**Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Ravina on kasutusel füsioteraapia (vaagnapõhjalihaste ja kusepõie treenimine), tablettravi kusepõit lõõgastavate preparaatidega ning erandjuhtudel kirurgiline ravi kusepõie mahutavuse suurendamiseks. Ravimitest on kasutusel ja soodustusega kättesaadavad oksübutuniin, tolterodiin, trospiumkloriid ja mirabegroon.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas uuringus võrreldi platseebo, solifenatsiini 5 mg/p, 10 mg/p ning tolterodiini 2 mg x 2/p efektiivsust OAB patsientidel. Esmane tulemusnäitaja oli solifenatsiini efektiivsus võrreldes platseeboga: uriinipakitsuse episoodide, inkontinentsi episoodide ning ägedate inkontinentsi episoodide erinevus võrreldes algnäitajaga.

**Tulemused:** 24h ägedate episoodide sageduse muutus algväärtusest oli platseebogrupis -1,41 (-32,7%) solifenatsiini 5 mg grupis -2,85 (-51,9%), solifenatsiini 10 mg grupis -3,07 (-54,7%), p<0,001 ning tolterodiini grupis -2,05 (-37,9%); p=0,0511. Inkontinentsi sageduse muutus algväärtusest oli tolterodiini grupis -1,14 (p=0,1122), solifenatsiini 5 mg grupis -1,42 (p=0,008) ning solifenatsiini 10 mg grupis -1,45 (p=0,0038). Solifenatsiin oli hästi talutav. Peamised kõrvaltoimed olid suukuivus, kõhukinnisus ja hägune nägemine.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus:**

Alternatiivsete preparaatide hinnavõrdlus:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Toimeaine** | **Pakend** | **Pakendi jaemüügi või piirhind (€)** | **Annus** | **30 päevase ravi maksumus EHK-le (€)** |
| oksübutüniin | Driptane 5mg N60 | 8,16 | 15mg | 3,96 |
| tolterodiin\* | Uroflow 4mg N28 | 41,87 | 4mg | 20,81 |
| trospiumkloriid | Spasmed 15mg N30 | 8,19 | 45mg | 10,69 |
| mirabegroon | Betmiga 50mg N30 | 45,19 | 50mg | 17,11 |
| solifenatsiin | Solifenacin PMCS 10mg N30 | 26,91 | 10mg | 11,86 |
| solifenatsiin | Solifenacin PMCS 5mg N30 | 13,71 | 5mg | 5,26 |

**Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Võttes arvesse taotleja prognoositud müüdavate pakendite arvu, on kulu ravikindlustuse eelarvele esimesel kompenseerimise aastal kuni 11 592 eurot, teisel aastal kuni 14 490 eurot ja kolmandal aastal kuni 15 016 eurot. Juhul, kui solifenatsiin hakkab asendama tolterodiini või trospiumkloriidi, siis lisakulu ravikindlustuse eelarvele puudub, kui aga oksübutüniini, siis võib lisakulu esimesel aastal jääda vahemikku 4 344 – 6 846 eurot.

**Diskussioon**

Komisjon võttis arvesse taotleja hinnangut, et OAB levimusmäär Eestis võib (sarnaselt Soomele ja Hispaaniale) olla ligi 8% ehk ca 100 000 potentsiaalset patsienti. Retseptikeskuse andmeil on ravimikasutajaid kordades vähem. Taotleja prognoosi müügimahu osas peeti tõenäoliseks, haigekassa hinnangul sõltub patsientide arv müügiloahoidja turundustegevusest ning on seega raskesti prognoositav.

Komisjon arutles selle üle, kui suur on vajadus taotletava ravimi järele. Nenditi, et vajadus on olemas, sest olemasolevad ravimid ei ole kas piisavalt efektiivsed või ei sobi kõigile muudel põhjustel. Uuringute põhjal võib öelda, et taotletav ravim on hästi talutav ja kõrvaltoimed olid pigem kerge/mõõduka tõsidusega. Uuringute tulemuste alusel jääb mulje, et solifenatsiinil võib esineda vähem kõrvaltoimeid võrreldes sama mehhanismiga alternatiividega.

Komisjon arutles ravimi kulutõhususe üle. Oletati, et ravimi kulutõhususe näitaja võib Eestis jääda samasse suurusjärku Ühendkuningriigis tehtud analüüsi tulemusega, milles leiti, et võrdluses platseeboga on keskmine ICER/QALY 20 000 naela. Samas ei olnud komisjon kindel, kust on leitud UK analüüsis kasutatud elukvaliteedikasu, st QALYde arv. See ei ole taotluse lahendamisel kriitilise tähtsusega, kuna pigem lähtume kuluminimeerimisest. Haigekassa tõi välja, et UK-s näib ravimi hind olevat soodsam kui Eestile pakutu.

Taotleja on järeldanud, et solifenatsiini preparaadid on Eestis OAB näidustusel soodustatud preparaatidega võrreldes ühed odavamad ning üks kord päevas kasutatavatest preparaatidest kõige odavamad. Arvestades solifenatsiini defineeritud päevadoosi (5mg) on sellest odavam ainult oksübutüniin, millega kaasneb sagedamini kõrvaltoimeid ning mille ravisoostumus võib tulenevalt soovitatud päevadoosi jaoks vajalike tablettide arvust olla madalam.

**Komisjoni arvamus (ühehäälne)**

Arvestades solifenatsiini soodsamat hinda võrreldes juba kompenseeritava tolterodiini, mirabegrooni ning sama hinnaklassi trospiumkloriidiga, toetab komisjon solifenatsiini lisamist soodusravimite loetellu 50% soodusmääraga.

**3. POMALIDOMIID**

Eelmises (07.03.2016) komisjonis arutleti võrdlus-raviskeemide ja nende kulutõhususe analüüsi üle. Probleemiks oli, et esitatud majandusliku põhjendatuse analüüs ei põhinenud arusaadaval kliinilisel materjalil, kuna taotletavat ravimit ei ole uuringutes võrreldud alternatiivraviga, millega seda võrreldi majandusanalüüsis. Kuna eeldatav lisakulu on suur ja kliiniline kasu ebakindel (kaudne võrdlus), siis otsustas komisjon taotlust selles esitatud tingimustel mitte rahuldada ja teha taotlejale ettepanek taotluse muutmiseks. Viimane ettepanek taotleja poolt oli kõiki Celgene ravimeid hõlmav komplekspakkumine.

**Taotlus:** 100%, hulgimüeloom: viimase ravivalikuna täiskasvanud patsientidel, keda on juba ravitud nii bortesomiibi kui ka lenalidomiidiga ning kelle haigus ravi ajal (millega saavutati vähemalt minimaalne ravivastus) või 60 päeva jooksul pärast seda taasägeneb ja progresseerub.

**Praegu soodusravimite loetelus või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:**

* kiiritusravi, kirurgiline ravi, keemiaravi teenusega 317R „Müeloomi ja plasmotsütoomi kemoteraapiakuur“, mis sisaldab 6 erinevat skeemi. Lisaks autoloogset ja allogeenset tüvirakkude siirdamist sisaldavad teenused;
* talidomiid: hulgimüeloomi suukaudseks mono- või kombinatsioonraviks;
* lenalidomiid: vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendile kombinatsioonis steroidiga juhul, kui bortesomiib on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks, ning siirdamise näidustuseta patsiendile kombinatsioonis steroidiga juhul, kui bortesomiib ja talidomiid on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi);
* melfalaan, prednisoloon ja deksametasoon.

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Hulgimüeloom on hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab plasmarakkude kontrollimatu paljunemine nii luuüdis kui ka mujal organismi kudedes. Hulgimüeloomi kulgu iseloomustab raviga saavutatud remissiooniperioodide vaheldumine järgnevate retsidiividega, mis nõuavad ravi taasalustamist. Iga järgneva raviskeemiga saavutatava ravivastuse kestus on tavaliselt lühem kui eelmine ning lõpuks jõuab haigus terminaalsesse faasi. Haiguse iga järgneva retsidiveerumisega ahenevad ravivõimalused ja väheneb ravi efektiivsus. Müeloomtõve üldise elulemuse mediaan on 3–4 aastat, kuid võib ulatuda 6 kuust enam kui 10 aastani. Taotleja prognoosib pomalidomiidravi vajavate patsientide arvuks esimesel aastal 10 patsienti ja kolmandal aastal 28 patsienti.

**Eesti Hematoloogide Selts:** Eesti Haigekassa poolt ei ole rahastatud ega Eesti patsientidele seega kättesaadavad efektiivsed neljanda valiku (autoloogse siirdamise näidustuseta patsiendid) või kolmanda valiku (autoloogse siirdamise näidustusega patsiendid) ravimid: pomalidomiid, karfilsomiib, panobinostaat, elotuzumab, daratumumab ja iksasomiib. Eesti Haigekassa poolt sellel näidustusel rahastatavad tsüklofosfamiid ja melfalaan on selles situatsioonis äärmiselt ebaefektiivsed ning reaalses kliinilises praktikas neid ei kasutata. See on ka põhjuseks, miks hulgimüeloomi diagnoosiga patsientide elulemus Eestis on oluliselt lühem kui mujal arenenud riikides. Eksisteerib reaalne ja edasilükkamatu vajadus uute, efektiivsete ravimite kättesaadavuse parandamiseks, kuna momendil ei ole reaalses kliinilises praktikas retsidiveerunud haigusega patsientidele võimalik pakkuda tänapäevast ja tõenduspõhist kolmanda/neljanda valiku ravi.

**Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Taasägenenud ja ravile allumatu haigusega patsiendid, keda on eelnevalt ravitud nii bortesomiibi, talidomiidi kui ka lenalidomiidiga, saavad parimat toetavat ravi, milleks kasutatakse erinevaid (ka varasemate ägenemiste ajal juba kasutatud) raviskeeme, millest ühegi puhul ei ole tõendatud elulemust parandavat toimet.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

III faasi võrdlusuuringus suureannuselise deksametasooniga oli pomalidomiid + deksametasoon tõhusam (progressioonivaba elulemus 4 kuud vs 1,9 kuud; üldine elulemus 12,7 kuud vs 8,1 kuud). Kõrvaltoimeid ilmnes taotletava ravimiga rohkem, tõsiseid kõrvaltoimeid 61% vs 53%.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus:**

Taotleja on esitanud uued kulutõhususe analüüsid ning leidnud, et ICER/QALY (vs parim toetav ravi, mis hõlmab erinevaid aktiivse ravi skeeme) on ... eurot. Taotleja pakub täiendavalt... Taotleja hinnangul on sellisel juhul ICER/QALY (vs parim toetav ravi, mis hõlmab erinevaid aktiivse ravi skeeme) ... eurot.

**Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Arvestades taotleja poolt prognoositud patsientide arvu, on lisakulu ravikindlustuse eelarvele esimesel kompenseerimise aastal ... eurot, teisel ... eurot ja kolmandal ... eurot.

**Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Eestis midagi selles reas peale parima toetava ravi ei ole ja parim toetav ravi patsientidele väga pikka eluiga ei taga. Vajadus efektiivse ravi järele on seega olemas.

Ravimi efektiivsust on näidatud III faasi võrdlusuuringus suureannuselise deksametasooniga, kus pomalidomiid+deksametasoon oli tõhusam – progressioonivaba elulemus 4 kuud vs 1,9 kuud ja üldine elulemus 12,7 kuud vs 8,1 kuud.

Komisjon arutles ravimi kulutõhususe üle. Lisakulu tõhususe määr (ICER) kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta peaks olema väiksem kui 40 000 eurot.

Eelarvemõju sellisel juhul oleks vähemalt 700 000 eurot lisakulu (kõik patsiendid, kellele see ravi näidustuse põhjal sobiks), mis on ligi 0,5% kogu ravimieelarvest.

Lisaks kulutõhususele tuleks mõelda ka eelarve piirangule.

Tootja on nõus koostöös haigekassaga töötama lahenduse nimel, et saavutada ICER/QALY 40 000 eurot (vs parim toetav ravi). Viimati pakutud kulu-riskijagamise meetod on komisjoni hinnangul siiski kulutõhususe parandamiseks perspektiivitu, kuna kulutõhusust pole jätkuvalt võimalik kindlalt väljendada (see sõltub esimesel aastal ravile tulevate patsientide arvust). Leiti, et iga üksiku patsiendi ravi peab olema kulutõhus ja leping võiks olla 1-2 aastane, sest müeloomi ravi osas tuleb lähiajal muutusi, mis võivad vähendada pomalidomiidi vajadust.

Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul vaja pakkumist, mis niigi ebakindlate kliiniliste andmete taustal ei suurendaks ebakindlust kulutõhususe osas.

**Komisjoni arvamus (ühehäälne)**

Komisjon soovitab taotluse rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr (vs parim toetav ravi) ei ületa 40 000 euro piiri ning sõlmitakse vastavalt taotleja prognoositud patsientide arvule eelarvelaega hinnakokkulepe.

Alar Irs Getter Hark

Juhataja Protokollija

**fluridiin + tipiratsiil diin + tipiratsiil**