

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

15.01.2018 nr 1

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.15

Juhatas: Alar Irs (Raviamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Rain Laane (Eesti Haigekassa)
Ott Laius (Raviamet, videokonverents)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

PÄEVAKORD:

1. Iksasomiib (Lisa 2. Takeda Pharma AS taotlus ravimi **Ninlaro** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamustele, Raviameti vastuskiri taotlejale, NCCN ravijuhend);
2. Dulaglutiid (Lisa 3. Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaali taotlus ravimi **Trulicity** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, muudetud lisa 6, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, ravimikomisjoni 07.12.2015, 07.03.2016 ja 05.09.2016 koosolekute protokollide väljavõtted);
3. Ulipristaalatsetaat (Lisa 4. Richter Gedeon Eesti filiaali taotlus ravimi **Esmya** soodustuse protsendi muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Eesti Naistearstide Seltsi arvamus, ravimikomisjoni 05.03.2013 koosoleku protokoll (väljavõte));
4. Elbasviir + grasopreviir (Lisa 5. Merck Sharp & Dohme OÜ taotlus ravimi **Zepatier** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Eesti Gastroenteroloogide Seltsi arvamus 30.01.2017, ravimikomisjoni 06.03.2017 koosoleku protokoll (väljavõte), EASL C-hepatiidi ravijuhend);
5. Tikagreloor 60mg (Lisa 6. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Brilique 60mg** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu – muudetud lisad 1, 2 ja 6, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele, ravimikomisjoni 06.03.2017 koosoleku protokoll (väljavõte), ESC kardiovaskulaarsete haiguste ennetamise juhend).

1. IKSASOMIIB

Taotlus: 100%, kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga hulgimüeloomi raviks tsütogeneetiliselt kõrge riskiga [(del(17p), t(4;14) ja t(14;16)] patsientidele.

Pragu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelu raames hüvitatav:

- kiiritusravi, kirurgiline ravi, keemiaravi teenusega 317R „Müeloomi ja plasmotsütoomi kemoterapiakuur“, mis sisaldab 6 erinevat ravikuuri. 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 näidustusega patsiendile kombinatsioonis steroidiga juhul, kui bortesomiib ja talidomiid on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks ning patsient on heas üldseisundis (funktsionaalne klass 0-2 ECOG järgi);
- pomalidomiid: kombinatsioonis deksametasooniga retsidiveerunud, progresseerunud või refraktaarse hulгимüeloomiga täiskasvanud patsiendil, kelle eelnevad raviskeemid on sisaldanud bortesomiibi, talidomiidi (ainult vereloome tüvirakkude siirdamise näidustusega patsiendid) ja lenalidomiidi, kuid kelle haigus on viimase ravikuuri ajal või 6 kuud pärast ravi lõpetamist progresseerunud või retsidiveerunud 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:

Hulгимüeloom on hematoloogiline pahaloomuline kasvaja, mida iseloomustab plasmarakkude kontrollimatu paljunemine nii luuüdis kui ka mujal organismi kudedes. Hulгимüeloomi kulgu iseloomustab raviga saavutatud remissiooniperioodide vaheldumine järgnevate retsidiividega, mis nõuavad ravi taasalgust. 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 elulemuse mediaan on tavariskiga patsientidel 6-7 aastat, suure riskiga patsientidel 2-3 aastat ning ilma ravita alates diagnoosist 6-12 kuud.

Tartu Ülikooli Kliinikumi geneetikakeskuses aastatel 2014-2016 hulгимüeloomi haigetel (Tartu Ülikooli Kliinikum ja Põhja-Eesti Regionaalhaiglas diagnoositud juhud) teostatud FISH (*fluorescence in situ hybridization*) meetodiga tuvastati tsütogeneetilisel kõrge riski tunnused 9% analüüsides. Tartu Ülikooli Kliinikum 2014 - 2016 diagnoositud hulгимüeloomi haigetel tuvastati tsütogeneetilisel kõrge riski tunnused 15% haigetel (dr A. Kaare ettekanne¹). Taotleja prognoosib patsientide arvaks 5 kuni 8 patsienti aastas.

Iksasomiib on näidustatud kasutamiseks kombinatsioonis koos lenalidomiidi ja deksametasooniga autoloogse siirdamise näidustusega patsientidel teise valiku ja autoloogse siirdamise näidustusega patsientidel kolmanda valiku ravina (lenalidomiidile kehtestatud väljakirjutamise tingimused).

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Hulгимüeloomi ravi on kasutusel nii lokaalsed ravimeetodid (kirurgiline ja kiiritusravi) kui ka süsteemne ravi, mis on patsientidele kättesaadavad nii soodusravimite kui tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Iksasomiibi efektiivsust retsidiveerunud, refraktaarse või retsidiveerunud/refraktaarse hulгимüeloomiga patsientidel on uuritud topeltpimedas, platseebokontrollitud, randomiseeritud III faasi kliinilise uuringuga **TOURMALINE-MM1 (Moreau, et al. 2016)**, kus iksasomiibi-lenalidomiidi-deksametasooni kombinatsiooni efektiivsust võrreldi platseebo-lenalidomiidi-deksametasooni kombinatsiooniga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi 1-3 ravimikombinatsiooniga. Uuringusse kaasati 722 patsienti, kellest 94% oli ECOG funktsionaalses klassis 0-1. Tsütogeneetilise uuringu

¹ Kaare, A. Treatment of multiple myeloma 2009-2015 in Tartu University Hospital. Ettekanne <https://www.utv.ee/naita?id=25888>

tulemused olid olemas 76%-l patsientidest ja 19%-l oli leitud kõrge riski markerid, sh 10%-l del(17p). Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba periood (PFS). Tulemused: Esmane tulemusnäitaja, progressioonivaba perioodi mediaan, oli iksasomiibi saanud patsientide grupis 20,6 kuud ja 14,7 kuud platseebo grupis, haiguse progressiooni või surma riskisuhe oli 0,74 (95% UV 0,59 kuni 0,94), $p=0,01$. PFS tsütogeneetilisel kõrge riski haigetel (75 patsienti iksasomiibi grupis ja 62 patsienti platseebogrupis) oli vastavalt 21,4 kuud ja 9,7 kuud (HR 0,54; 95% UV 0,32 kuni 0,92), $p=0,02$; PFS del(17p) mutatsiooniga patsientidel (36 patsienti iksasomiibi ja 33 patsienti platseebogrupis) oli vastavalt 21,4 ja 9,7 kuud (HR 0,60; 95% UV 0,29 kuni 1,24) ja patsientidel t(4;14) ilma del(17p) või t(14;16) mutatsioonita (36 patsienti iksasomiibi ja 25 patsienti platseebogrupis) oli vastavalt 18,5 ja 12,0 kuud (HR 0,65; 95% UV 0,25 kuni 1,66). Kõrvaltoimed olid gruppides üsna sarnased. Üldise elulemuse muutust ei olnud võimalik arvutada ei üldpopulatsioonis ega tsütogeneetilisel kõrge riskiga patsientide populatsioonis.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis tugineb TOURMALINE-MM1 uuringule ja on läbi viidud rahastaja perspektiivist eluaegse ajahorisondiga. Taotleja hinnangul võidetakse iksasomiibi lisamisega lenalidomiidile teises ravireas kõrge riskiga patsientidel ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ja täiendkulu tõhususe määr QALY kohta on ...eurot.

EHK tegi kordusanalüüsi taotleja seadistustega (kuid õige ravimi maksumusega) ja sai tulemuseks ... lisanduvat kvaliteedile kohandatud eluaastat ning täiendkulu tõhususe määraks QALY kohta ...eurot. Lühendades ajahorisondi 10 aastale (eluaegne ajahorisont on tõenäoliselt ülehinnatud, 10 aastat vastab paremini prognoositavale elulemusele sihtgrupis) saadi tulemuseks ... lisanduvat QALY-t ja täiendkulu tõhususe määr QALY kohta ...eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Iksasomiibi kasutuselevõtu eelarvemõju oleks sõltuvalt patsientide arvust ... eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Alates 2018. aastast on nii tüvirakkude siirdamise näidustusega kui ka näidustuseeta patsientidele kättesaadav I ravireas bortesomiib. II ja III ravireas on kasutusel immunomodulaatorid – talidomiid ja lenalidomiid ning vastavalt III ja IV ravireas on 1. jaanuarist kättesaadav pomalidomiid. Läbirääkimised Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu lisamiseks on käimas ravimi panobinostaat müügiloa hoidjaga ning positiivse otsuse järgselt on hulgimüeloomi diagnoosiga patsientidele kättesaadavad vähemalt 4 ravirida. Kokkuvõttes on mitmeid alternatiivseid ravimeid, ent haiguse korral, millel puudub tervistav ravi, on alati vajadus uute ravivõimaluste järele.

Taotletava ravimi efektiivsuse ja ohutuse kohta on esitatud andmed, mis põhinevad TOURMALINE-MM1 uuringul. Uuringu alarühmas (tsütogeneetilisel kõrge riskiga patsiendid) saadud tulemused esmase tulemusnäitaja PFS osas on laia usaldusvahemiku (UV) tõttu komisjoni hinnangul ebakindlad. Tegemist on vähestel patsientidel, 75 patsienti iksasomiibi grupis ja 62 patsienti võrdlusgrupis, teostatud alagrupi analüüsiga, kus PFS riskisuhe oli 95% usaldusvahemikus 0,32 kuni 0,92, mis muudab ravimi toime hindamise väga ebatäpseks. Kõrge tsütogeneetilise riskiga patsientide parem tulemus võib olla juhus, sest patsientide arv selles alarühmas analüüsis oli väike ja usaldusvahemik lai. Võrreldes PFS näitajat tsütogeneetilise riski alusel standardriski rühmaga on tulemusnäitaja UV kitsam ning efekt kindlam, mistõttu ei saa olla kindel, et kõrge tsütogeneetilise riskiga alarühmas on ravimi toime kindlasti parem. Üldise elulemuse mediaani ei ole uuringu tulemuste esitamise ajaks saavutatud, seetõttu ei saa hinnata iksasomiibist saadava elulemuskasu suurust ei üldpopulatsioonis ega tsütogeneetilisel kõrge riskiga patsientidel. Kõrvaltoimed olid uuringurühmades sarnased.

Taotleja esitatud kulutõhususe analüüs baseerub TOURMALINE-MM1 uuringul, milles ei ole jõutud elulemuse mediaanini, mistõttu on ka kulutõhusus ebakindel, sõltudes enim progressioonivaba perioodi mediaanist, elulemuse mediaanist (OS), ravil viibimise ajast ning eelneva modelleerimise meetodikast. Kulutõhususe määr on erinevate PFS väärtuste ja elulemuskasu prognoosile väga tundlik ning selle ebakindluse tõttu varieerub suurtes piirides.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Arvestades kliiniliste andmete ebakindlust ja mitmete alternatiivsete ravimite olemasolu hulgitõhususe ravis, soovib komisjon taotlust mitte rahuldada. Kulutõhususe määr on progressioonivaba perioodi mediaani tulemuste ja elulemuskasu prognoosile väga tundlik ning 8 patsiendi ravimiseks kuluks pakutud hinna juures ligi 0,5% Eesti Haigekassa ravimieelarvest, teadmata ravimi toime täpsust suurust. Komisjon soovib ravimi kompenseerimist uuesti taotleda, kui on olemas kindlamad elulemuse andmed, mis võimaldavad täpsemalt hinnata ravimi efektiivsust ja kulutõhusust.

2. DULAGLUTIID

05.09.2016 oli ravimikomisjoni otsus lisada ravim loetellu kui selle maksumus ei ületa GLP-1 retseptori agonistide grupi soodsaimate preparaatide (eksenatiid, liksisenatiid) maksumust. Kui see ei ole taotleja arvates põhjendatud, siis paluti täiendada taotlust asjakohase kulutõhususe analüüsiga, mis põhjendaks dulaglutiidi kõrgemat hinda nende toimeainetega võrreldes.

Taotlus: 75% ja 50%; 2. tüüpi diabeediga täiskasvanud patsientidele, kellele suukaudsed diabeediravimid maksimaalsetes talutavates annustes pole andnud rahuldavat toimet või on vastunäidustatud; 75% patsientidele, kelle kehamassiindeks (KMI) on võrdne või suurem kui 35kg/m².

Praegu soodusravimite loetelus: biguaanid (metformiin), sulfonüüluurea derivaadid (gliklasiid, glipisiid, glimepiriid), tiasolidiindioonid (pioglitason), DPP-4 inhibiitorid (sitagliptiin, vildagliptiin, saksagliptiin, linagliptiin), SGLT-2 inhibiitorid (dapaglifloosin, empaglifloosin), erineva toimeajaga insuliinid ja GLP-1 retseptorite analoogid (eksenatiid, liraglutiid, liksisenatiid).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2. tüüpi diabeet on krooniline haigus, mis tekib insuliiniresistentsuse ja insuliini sekretsiooni progresseeruva defekti tõttu ning väljendub kroonilise hüperglükeemiana. Pikaajaline hüperglükeemia ning puudulik metaboolne kontroll põhjustavad veresoonte kahjustusi, millest tulenevad nefropaatia, retinopaatia, neuropaatia ning südame- ja ajuveresoonehaigused. Tegu on kompleksse haigusega, kus medikamentoosse ravi kõrval on väga olulisel kohal elustiili muutmine - toitumine, suitsetamisest loobumine/hoidumine, kehaline aktiivsus. 2. tüüpi diabeedi farmakoteraapiat alustatakse üldjuhul suu kaudu manustatavate ravimitega. Kuivõrd haigus on progresseeruv, peab ravi aja jooksul tõhustama, lisades teise või kolmanda suukaudse ravimi ning suur osa patsientidest vajab lõpuks insuliinravi. 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide ravivalik on mitmekülgne ning oluline vajadus taotletava ravimi järele puudub, 3 alternatiivset GLP-1 retseptori agonisti on kättesaadavad.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

GLP-1 agonistid liraglutiid, liksisenatiid, eksenatiid. Taotleja prognoosib patsientide arvuks esimesel kolmel aastal vastavalt 75, 130 ja 180 patsienti.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja ei ole muudetud taotlusega esitanud uusi kliinilisi andmeid. Tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH33 „GLP-agonistid diabeedi ravis“ analüüsis tõendusmaterjali GLP-1 retseptori agonistide kliinilise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta ning hindas teaduskirjanduse ja Eesti andmete alusel GLP-

I retseptori agonistide kulutõhusust ja kasutegurit diabeedi tüsistuste ärahoidmisel. Analüüsi tulemuste kohaselt on GLP-1 retseptori agonistid väga sarnased haigete eluea perspektiivis hinnatud kogukulude ja kvaliteetsete eluaastate poolest. Kõige suurem on kvaliteetsete eluaastate arv 1,8 mg liraglutidi, dulaglutidi ja kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel. Nende kolme ravimi võrdlusena kujunes erinevuseks kogukuludes 3070 eurot ja kvaliteetsetes eluaastates 0,013 QALY. Raporti analüüsi tulemuste järgi saavutatakse kord nädalas manustatava eksenatiidi kasutamisel sama rahaühiku eest rohkem QALY-sid kui teiste GLP-1 retseptori agonistide kasutamisel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on muudetud taotlusega esitanud kulutõhususe analüüsi, milles dulaglutidi võrreldi liraglutidi (1,2 mg ja 1,8 mg), kord nädalas manustatava eksenatiidi ja liksisenatiidiga.

EHK: Võttes arvesse andmeid ravimite kliinilisest efektiivsusest (sh erinevatest rahvusvahelistest metaanalüüsides), on EHK hinnangul kõige kohasemaks analüüsi liigiks kuluminimeerimine ning võrdluses tuleks keskenduda kahele toimeainele – pikatoimeline eksenatiid ja liraglutiid annuses 1,2 mg.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Patsientidel katmata ravivajadust ei ole, alternatiivsete ravimite valik on lai ning taotletava ravimi olulist kliinilist paremust ega ohutust teiste GLP-1 retseptori agonistide ees ei ole tõendatud. Ravimikomisjoni hinnangul ei ole eeltoodust lähtuvalt lisakulu teke Eesti Haigekassa ravimieelarvele põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib lisada ravim loetellu, kui selle maksumus ei ületa GLP-1 retseptori agonistide grupi soodsaimate preparaatide (kord nädalas manustatav eksenatiid, liraglutiid päevaannuses 1,2 mg) maksumust.

3. ULIPRISTAALATSETAAT

Taotlus: 75% emakafibroidide operatsioonieelseks raviks viljakas eas täiskasvanud naistel mõõdukate kuni raskete sümptomite korral ning emakafibroidide vahelduvaks raviks viljakas eas täiskasvanud naistel mõõdukate kuni raskete sümptomite korral.

Praegu soodusravimite loetelus: 50% soodumääraga on soodustatud ulipristaalatsetaati ja GnRH agonistid triptoreliin ja gosereliin.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Emakafibroidid esinevad umbes 20–40%-l viljakas eas naistest, olles sagedasemad küpsemas eas naistel (40%-l naistest vanuses 35–50 eluaastat). 10–20%-l patsientidest esinevad sümptomid ja nad vajavad medikamentooset või kirurgilist ravi. Toetudes ekspertide hinnangule prognoosib taotleja potentsiaalseks patsientide arvuks esimesel, teisel ja kolmandal aastal vastavalt 435, 598 ja 691 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Kirurgiline ravi (hüsterektoomia või müomektoomia) ja muud invasiivsed ravimeetodid (emakaarteri emboliseerimine).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

a) Uuringus **PEARL I** (*Donnez J et al, 2012*) sai emakafibroididega kaasnevate emakaverejooksudega (PBAC skoor >100) patsientidel 13. nädalaks verejooks kontrollitud (PBAC <75) 91% patsientidest

(5mg/päevas) ja 92% patsientidest (10mg/päevas). Võrdlusgrupis platseeboga oli tulemus 19%. Amenorröa saavutati vastavalt 73%-l, 82%-l ja 6%-l patsientidest. Fibroidide mahu keskmine muutus oli grupiti -21%, -12% ja +3%. Sagedasemad ravimi kõrvaltoimed olid peavalu ja rindade tundlikkus.

b) Uuringus **PEARL II** (*Donnez J et al, 2012*) võrreldi ulipristaalatsetaati (UPA 5mg/p ja 10mg/p) leuproliidatsetaadiga(LPA) sümptomaatiliste emakafibroidide ja liigse emakaverejooksuga patsientide ravis enne plaanitud kirurgilist ravi. Emaka veritsus saadi kontrolli alla 90%-l (UPA 5mg), 98%-l (UPA 10mg) ja 89%-l (LPA) patsientidest. Ravi erinevus 5mg UPA ja LPA vahel 1,2% (95% UV -9,3 kuni 11,8) ja 10mg UPA ning LPA vahel 8,8% (95% UV 0,4 kuni 18,3). Keskmine aeg amenorröa kujunemiseni vastavalt 7 (UPA 5mg), 5 (UPA 10mg) ja 21 (LPA) päeva. Mõõdukaid kuni tugevaid kuumahooge kirjeldati grupiti 11%-l, 10%-l ja 40%-l patsientidest.

c) Uuringus **PEARL III** (*Donnez J et al, 2014*) hinnati UPA pikaajalise kasutuse (kuni neli 3-kuulist ravikuuri) efektiivsust emaka sümptomaatiliste fibroidide ravis menopausieelses eas (18-48 a) naistel, kellele oli näidustatud kirurgiline ravi. Peale esimest UPA kuuri saavutati amenorröa 79%-l patsientidest (95% UV 72,4 kuni 83,5), alguse mediaaniga 4 päeva (2-6 päeva). Fibroidi mahu mediaan -45% (-66% kuni -25%), amenorröa määrad olid 89%, 88% ja 90% naistel, kes said 2, 3 ja 4 ravikuuri; vastav ajamediaan 2, 3 ja 3 päeva.

d) Uuringus **PEARL IV** (*Donnez J et al, 2015*) hinnati UPA (5mg ja 10mg) nelja korduva 12-nädalase ravikuuri efektiivsust ja ohutust emaka fibroididega ja rohke emakaverejooksuga menopausieelses eas naistel (18-50 a). 4 kuuri järgselt saavutati amenorröa 48,7%-l patsientidest UPA 5mg ja 60,5%-l patsientidest UPA 10mg grupis. Kontrollitud veritsus kõigi 4 ravikuuri järgselt saadi 67,1%-l ja 71,9%-l patsientidest. Kolme suurema fibroidi kogumaht vähenes 71,8 ja 72,7%

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, võrreldes ulipristaali parima toetava raviga ehk monitoorimisega ravikindlustuse perspektiivist lähtuvalt, kasutades eluaegset ajahorisonti. Mudeli tervisekasu sisendid ulipristaali rühma kohta pärinevad peamiselt PEARL IV uuringust ning parima toetava ravi grupi andmed PEARL I uuringu platseebo rühmalt. Patsientide elukvaliteedi määrad peamiselt kaks sümptomit: verejooksu määr ja valu, mille andmed on saadud uuringutest PEARL I ja PEARL II. Taotleja leidis, et ühe patsiendi aastane kogukulu parima toetava ravi korral on 1 263 eurot, ulipristaaliga lisandub 0,0085 QALY ja ühe patsiendi aastane kogukulu on 3 465 eurot. Täiendkulu tõhususe määr lisanduva QALY kohta 25 897 eurot.

EHK korrigeeris protseduuride hindu vastavalt kehtivale tervishoiuteenuste loetelule ja tulenevalt retseptitasu muutumisest ka ravimi maksumust haigekassale ning sai ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 25 525 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Ravimi ulipristaalatsetaat kompenseerimisel 75% soodusmääruga on eelarvemõju taotleja prognoositud patsientide arvu korral esimesel kompenseerimise aastal 226 237 eurot, teisel aastal 291 154 eurot ja kolmandal aastal 334 234 eurot.

Diskussioon

Ravimi ulipristaalatsetaat esmakordsel menetlemisel 2013. aastal taotleti 75% soodusmäär emakafibroidide operatsioonieelseks raviks kuni 3 kuu vältel mõõdukate kuni raskete sümptomite korral. 50% soodusmääruga on alternatiivselt kättesaadavad GnRH agonistid gosereliin ja triptoreliin ning komisjon nentis tol korral, et kuna puudusid veenvad andmed ulipristaali paremuse kohta alternatiivse aktiivravi ees ja operatsioonieelne ravi on lühiajaline, rahuldati taotlus alternatiivsete raviviisidega sarnastel tingimustel.

Taotluses käsitletakse kahte erinevat sihtrühma – operatsioonieelne ravi ning emakafibroidide vahelduv ravi. 2016. a Eesti Haigekassa soodusravimite statistika andmetel kasutas ravimit ulipristaal 378 patsienti, GnRH agoniste triptoteliin ja gosereliin leiomüoomi näidustusel vastavalt 2 ja 8 patsienti. Leiomüoomi näidustusel on operatsioone tehtud 2016. a 1159 patsiendile, mis tõstas küsimuse, miks süstitavaid GnRH agoniste niivõrd vähe kasutatakse. Eesti Naistearstide Seltsi 2013. a hinnangus ei ole selle ravimirühma kasutus andnud oodatavat tulemust kahel põhjusel: esiteks, kontroll verejooksude üle saabub alles mõne aja möödudes ja need võivad alguses isegi suurenedada. Teiseks, östrogeenide taseme langus kuni nende täieliku tasalülitamiseni toob kaasa klimakteerilisele sündroomile iseloomulikud sümptomid, sh kuumahood, meeleolu muutused, seksuaalfunktsiooni häired ja urogenitaaltrakti atroofiaga seotud sümptomid.

Ravimi vajaduse üle arutledes on komisjon ebakindel patsientide prognoosi osas, sest ei ole teada, kui palju patsiente on seni ravist rahalistel põhjustel loobunud. Ühtlasi on taotlusega lisandunud emakafibroidide vahelduva ravi näidustus ning komisjon arutles, millistele patsientidele seda ravimit kõige enam vaja on. Üheks sihtrühmaks on tõenäoliselt patsiendid, kes on aneemilised, ent keelduvad operatsioonist või patsiendid, kelle puhul on vajalik vältida radikaalset operatiivset ravi ja säilitada viljakus. Komisjon soovib erialaspetsialistidega konsulteerida, kellele taotletavat ravimit kõige rohkem vaja on ning kui kaua kestab vahelduv ravi ehk kui palju korduvaid ravikuure tehakse.

Ravimi majandusliku põhjendatuse ja lisakulu üle arutledes juhtis komisjon tähelepanu 2018. a kehtima hakanud täiendavale ravimihüvitisele, mis muudab ravimi patsientidele 50% soodusmäära korral mõnevõrra soodsamaks, kolmekuulise ravikuuri omaosalus patsiendile on varasema 222 euro asemel 160 eurot. Kulutõhususe analüüsil on andmed saadud peamiselt PEARL IV uuringust ehk hinnatud vahelduva ravi kulutõhusust, millele on komisjonil raske hinnangut anda, olles ebakindel vajaduse osas sellise ravi järele.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Lükata otsustamine edasi. Komisjon soovib erialaspetsialistidega koostöös täpsustada ravimi vajadust – kellele on taotletud ravimit kõige enam vaja ning kui kaua kestab vahelduv ravi ja seejärel taotlust uuesti arutada.

4. ELBASVIIR + GRASOPREVIIR

Taotlus: 100%, 1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi kombinatsioonraviks patsientidele, kellel esineb kompenseeritud maksahaigus.

Alternatiivina palub taotleja kaaluda ravi kättesaadavaks tegemist nn riskigrupi patsientidele – ekstrahepaatilised manifestatsioonid, HIV/HCV, HBV/HCV, süstivad narkomaanid, homoseksuaalsed mehed, soliidorgani (k.a neerusiiriku) transplantatsioon, raseduse ajal avastatud HCV, meditsiinitöötajad.

Praegu soodusravimite loetelus: alfa-2a-interferoon, alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon, ribaviriin, simepreviir, dasabuviir ja ombitasviir+paritapreviir+ritonaviir, elbasviir+grasopreviir. EASL ravijuhend² ei soovita interferooni sisaldavaid raviskeeme esmavalikuna.

Ravimid simepreviir, dasabuviir ja ombitasviir+paritapreviir+ritonaviir, elbasviir+grasopreviir on EHK poolt kompenseeritud 100% soodusmääraga 1. ja 4. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks patsientidele, kellel esineb mõõdukas või raske maksafibroos (F2-4) ja kompenseeritud maksahaigus ning sõltumata maksafibroosi astmest patsientidele, kellel kaasvalt

² <http://www.easl.eu/medias/cpg/HCV2016/English-report.pdf>

esineb krüoglobulineemia (D89.1), kaasasündinud verehaigus (D56-D57; D66-D68) või kellel on maksasiirik (Z94.4)

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hepatiit C viirusinfektsioon (HCV) on kroonilise maksahaiguse üks peamisi põhjuseid maailmas, mille kliiniline väljendus varieerub minimaalsetest histoloogilistest muutustest kuni fibroosi ja tsirroosini koos või ilma hepatotsellulaarse kartsinoomita. C-hepatiidi viirusel eristatakse 7 genotüüpi ja üle 80 alatüübi, tulenevalt rohkearvulistest mutatsioonidest, mida viirus rohkete replikatsioonide käigus ei paranda. Genotüüpide levik varieerub geograafiliselt ja riigiti, Eestis on levinuim 1b genotüüp (ligikaudu 70%), millele järgneb 3a genotüüp (ligikaudu 20%...24%). 1b genotüüp on seotud tsirroosi kiirema tekkega. HCV ravi peamine eesmärk on saavutada püsiv viirusvastus, mida defineeritakse kui HCV RNA puudumist 12 ja 24 nädalal peale ravi lõppu. Infektsioonist paranevad umbes 99% sellise tulemuseni jõudnud patsientidest. Püsiva viirusvastuse saabumise järel normaliseeruvad üldiselt ka maksaensüümid ning patsientidel, kel pole veel kujunenud tsirroosi, vähenevad või kaovad maksas põletiku- ja fibroosinähud.

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis 12 000 - 19 000 C-hepatiidiga nakatunut, neist ca 9000 diagnoositud³. Taotleja hinnangul on sellest lähtudes täna Eestis hinnanguliselt 5000 - 6000 diagnoositud kroonilise C-hepatiidi patsienti, kes võiksid ravi vajada. 2018. a prognoosib taotleja patsientide arvuks 864 (sh. fibroosiaste F0-F1 korral 500 patsienti). Alternatiivselt taotletud nn riskigrupi patsientide korral lisanduks taotleja hinnangul patsiente 717 patsienti aastas.

EHK ravimistatistika andmetel on alates 2016. a saanud uute raviskeemidega ravi 1052 patsienti. Arvestades lisaks terviseameti statistikat uute haigusjuhtude osas (ca 200-300 juhtu igal aastal) ning asjaolu, et genotüüp 1 on Eestis levinuim, võib haigekassa hinnangul olla raviks sobivaid patsiente tuhandeid.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Alternatiivsetest ravimitest on taotletaval näidustusel kättesaadavad ribaviriin ja interferoonid: alfa-2a-interferoon, alfa-2a-peginterferoon, alfa-2b-peginterferoon.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja ei ole esitanud uusi uuringuid, kokkuvõtte 06.03.2017. a esitatud uuringutest on:

Uuring **C-EDGE**: randomiseeritud, pimendatud, platseebo-võrdlusega paralleelgruppidega 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri kliiniline uuring. Kaasatud patsientidel oli 1., 4. või 6. genotüübiga HCV, võis esineda või puududa maksatsirroos. 12 nädalat peale ravi lõppu määrati SVR12, ohutusandmeid koguti 24 nädalat peale ravi lõppu. 1. ja 4. genotüübi HCV haigetel saavutati SVR12 92-100%, haiguse relapse tekkis kõige rohkem 1a genotüübiga HCV haigetel. Kõrvaltoimete esinemine oli tagasihoidlik, peamiselt esines peavalu ja uimasust ning ALT ja AST tõusu üle referentsväärtuste.

Uuring **C-SURFER**: III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselise, topeltpime kliiniline uuring, kus HCV 1. genotüübi ja 4-5 staadiumi kroonilise neeruhaigusega patsientidel hinnati 50 mg elbasviiri ja 100 mg grasopreviiri kombinatsiooni või platseebo kasutamise tulemusi 12 nädala jooksul. SVR12 oli erinevate statistiliste analüüside tulemusena 94,3-99,1%, kirjeldati 1 relapsi. Enim esinenud kõrvaltoimed olid peavalu umbes 17% haigetest, iiveldus umbes 15% haigetest ja uimasus 10-15% haigetest, samuti esines maksaensüümide tõusu kuni kolmandikul haigetest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

³ [http://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253\(17\)30045-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/langas/article/PIIS2468-1253(17)30045-6/fulltext)

Taotleja ei ole esitanud taotletava sihtgrupi – 1. ja 4. genotüübiga C-hepatiidi patsiendid, kellel on fibroosiaste F0-F1 - kulutõhususe analüüsi viidates asjaolule, et võrreldava ravi (ombitasviir+paritapreviir+ritonaviir ja dasabuviir) menetluse käigus on kuluefektiivsuse analüüs juba teostatud ning taotletav ravim lisati loetellu F2-4 sihtgrupile kulumineerimise teel.

Haigekassa juhtis ekspertarvamuses tähelepanu asjaolule, et alternatiivse ravi majanduslikus analüüsis ei olnud võimalik diferentseerida ravi kulutõhusust fibroosiastmete lõikes. Arvestades eeltoodut ja asjaolu, et kõigil kroonilise C-hepatiidiga patsientidel ei pruugi tekkida maksakahjustust⁴, ei ole ravimi kulutõhusus ilma fibroosita patsientidel teada ning see võib olla teistsugune kui F2-4 sihtgrupil.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Andmed puuduvad.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Taotletakse ravimi kättesaadavaks tegemist kõigile C-hepatiidiga patsientidele, sõltumata fibroosiastmest. Kuivõrd Eestis puudub C-hepatiidi register ja süstemaatiline C-hepatiidi skriining, ei ole teada, kui palju nakatunuid tegelikult on. Taotleja viidatud uuringus varieerus nakatunute arv 12 000 – 19 000ni ning seetõttu peab komisjon taotleja patsientide prognoosi äärmiselt ebakindlaks ja tõenäoliselt on see alahinnang. WHO andmete järele on 15-30% kroonilise HCV patsientidest risk maksatsirroosi tekkeks 20 aasta jooksul, lisaks juhtis komisjon tähelepanu asjaolule, et tsirroosi tekkes on palju muid riskifaktoreid ning on väga raske eristada tekkepõhjust. Kokkuvõttes on tõenäosus maksatsirroosi progresseerumiseks patsientidel, kellel HCV diagnoosimise hetkel on fibroosiaste F0 või F1, võrdlemisi madal ja enne piirangute kaotamist oleks vajalik analüüsida kogu HCV populatsioon Eestis.

Komisjon arutles ravimi kulutõhususe üle. Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi eeldusel, et F0-1 kulutõhusus on sarnane F2-4 sihtgrupiga ning vastaval näidustusel on elbasviir + grasopreviir loetellu lisatud kulumineerimise teel. Komisjon ei nõustu taotleja tõlgendusega, tegemist ei ole samaväärse kuluefektiivsusega, sest kõikidel patsientidel fibroosi ei teki, mis ilmselt vähendab ka modelleeritud tsirroosi ja kartsinoomi esinemist. Ilma majandusliku analüüsita on komisjonil raske hinnata mõju ravimieelarvele, aga F2-4 piirangute kaotamine on oluline tervishoiupoliitiline muudatus, mis puudutab kõiki C-hepatiidi ravimeid ja on kahtlemata väga suure eelarvemõjuga. Komisjoni hinnangul on õigem taolisi tervishoiupoliitilisi ettepanekuid arutada vastavate erialaspetsialistide ning ministeeriumiga (riiklike programmide raames), selgitada välja vajadus rahvatervishoiu perspektiivist (teostada kogu HCV populatsiooni analüüs, kui palju on hinnanguliselt nakatunuid, diagnoosituid, ravil, sh esmasete ja korduvnakatumiste osakaal jms) ja sellest lähtuv eelarvemõju.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimi kulutõhusus on ebaselge, samas eeldatav patsientide arv suur ja ravimi soodustamisest tekkiv eelarvemõju teadmata, aga hinnanguliselt väga suur.

5. TIKAGRELOOG 60MG

Ravimi soodusloetellu lisamist on arutatud 06.03.2017 ravimikomisjoni koosolekul, kus taotleti 75% soodusmäära aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks 3 aasta jooksul manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega täiskasvanud patsientidele, kel on anamneesis müokardiinfarkt (MI) ja esineb kõrge aterotrombootilise tüsistuse tekkerisk. Ravi alustamine tikagreloor 90 mg aastase ravi järgselt 30 päeva jooksul. Kõrge risk on täpsustatud kui rohkem kui 1 järgmistest seisunditest: MI, diabeet, mitut

⁴ <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>

pärgarterit haarav koronaarhaigus, neerupuudulikkus ($GFR \leq 60$ ml/min). Komisjoni otsus oli taotlust mitte rahuldada, sest sekundaarses kardiovaskulaarpreventsioonis kasutamiseks on ravimite loetelus mitmed tõhusad ravimid, ravimist saadav kliiniline lisakasu on mõõdukas, kulutõhusus on ebakindel ning ravimi soodustamisest tekkinud lisakulu on suur.

Taotlus: 75%, aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks 3 aasta jooksul manustatuna koos atsetüülsalitsüülhappega (ASA) täiskasvanud patsientidele, kel on anamneesis müokardiinfarkt (MI) ja esineb diabeet või korduv MI või krooniline neerufunktsiooni häire või mitut pärgarterit haarav südame isheemiatõbi ning kes on saanud antiagregantravi kas tikagreloori 90mg või klopidoogreeli 75mg vähemalt 12 kuud ning ravi alustatakse tikagreloor 90mg või klopidoogreel 75mg aastase ravi järgselt kuni 12 kuu jooksul.

Praegu soodusravimite loetelus: klopidoogreel 75mg, tikagreloor 90mg (75%, müokardiinfarkti või stentimisega koronaarangioplastika järgselt kombinatsioonis ASAga kuni 12 kuu vältel), statiinid, esetiimiib - müokardiinfarkti või müokardi revaskulariseeriva protseduuri järgne seisund (I21-22; Z45; Z95), beetablokaatorid, AKE-inhibiitorid, angiotensiin II retseptori blokaatorid, mineralokortikoidretseptori antagonistid.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Müokardiinfarkt on valdavalt kardiovaskulaarkahjustuse erinevate riskifaktorite pikaajalise mõju ägedaks kliiniliseks väljenduseks. Olenemata sellest, kas revaskulariseeriv ravi on võimalik või ei ning millist revaskulariseerimise meetodit kasutati, jääb infarkti järgselt püsima risk uute aterotrombootiliste tüsistuste tekkeks. Praegu kompenseeritakse Eesti patsientidele kaksikantiagregantravi, mis seda riski tõendatult vähendab, 12 kuu jooksul pärast infarkti. Kardiovaskulaarhaiguste epidemioloogilised andmed Eestis viitavad sellele, et edasised riski vähendavad sekkumised oleks vajalikud.

Taotleja prognoosib patsiente järgnevak kolmeks aastaks vastavalt 302, 600 ja 893 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

ASA monoravi, klopidoogreel 75mg monoravi, klopidoogreel 75mg + ASA või tikagreloor 90mg + ASA jätkuravi (tikagreloor 90 mg ja klopidoogreel 75mg on jätkuravi näidustusel kättesaadavad 50% soodusmääraga).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud uuringu **PEGASUS-TIMI 54** tulemused: tegemist oli mitmekeskuselise randomiseeritud topeltpimedaga uuringuga, kuhu kaasati patsiendid, kellel oli olnud müokardiinfarkt 1-3 aastat enne uuringusse kaasamist ja kellel oli vähemalt üks järgmistest kõrge riski tunnustest: vanus ≥ 65 eluaasta, medikamentooset ravi vajav diabeet, teine varasem müokardiinfarkt, mitut pärgarterit haarav südame isheemiatõbi või krooniline neerufunktsiooni häire, mis ei olnud lõppstaadiumis ja oli määratletud hinnangulise kreatiniini kliirensina < 60 ml/min. Uuringu esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli liit-tulemusnäitaja, mis hõlmas kardiovaskulaarpõhjusel surma, müokardiinfarkti ja insulti. Esmane ohutuse tulemusnäitaja oli TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) järgi defineeritud suur verejooks. Lisaks manustati patsientidele kardioprotektiivses annuses ASH-t. Jälgimisaja mediaan oli 33 kuud. **Tulemused:** kolmanda aasta lõpuks esines esmane liit-tulemusnäitaja 7,77%-l patsientidest 60 mg tikagreloori rühmas ning 9,04%-l platseebo patsientidest (HR 0,84 95% UV 0,74-0,95, $p=0,004$). Seega absoluutse riski langus oli 1,27%. Kardiovaskulaarsurmade erinevus ei olnud statistiliselt oluline, kuid statistiliselt oluliselt vähenesid müokardi infarktide ning insultide arv. Üldsuresmuses statistiliselt olulist erinevust ei olnud. TIMI suurte verejooksude sagedus oli oluliselt kõrgem tikagreloor 60 mg rühmas – 2,30% ning 1,06% (HR 2,32, UV95% 1,68-3,21, $p<0,001$), riski erinevus 1,24%. Surmavate veritsuste sagedus ei erinenud rühmade vahel. Düspnoed esines 15,84%-l

tikagreloor 60 mg grupis ning 6,38%-l platseebo grupis ($p < 0,001$). Taotleja esitatud *post-hoc* analüüs näitab, et Euroopa müügiloale vastavas patsientide alarühmas on ravitulemused uuringu üldvalimi omast mõnevõrra paremad, peamiselt trombootiliste tüsistuste kõrgema taustariski tõttu.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, milles võrreldi tikagreloori koos ASA-ga võrdluses ASA monoraviga 20 aasta pikkuses ajahorisondis, mille tulemusel leiti, et ravistrateegia tikagreloor koos ASA korral võidetakse võrreldes ASA monoraviga 0,0801 eluaastat ja 0,0677 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Täiendkulu tõhususe määr on vastavalt ICER/LYG = 16 152 eurot ja ICER/QALY = 19 108 eurot.

EHK hinnangul on tõenäoline, et kulutõhusus jääb vahemikku 12 000 – 30 000 eurot kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja pakub ... ning teeb ettepaneku sõlmida eelarvelaega hinnakokkulepe kogumahule ... eurot, mille ületamisel teeb tootja ületavas osas tagasimakse.

Diskussioon

Komisjoni hinnangul on taotleja poolt valitud kõrge riski tunnused selliselt, et Eesti Haigekassa saaks nende olemasolu kontrollida, need tunnused ei ole meditsiiniliselt olulisemad kui teised kõrge riski tunnused. Seetõttu ei ole põhjust eelistada taotletud riskidega patsiente kõigi ees, kellele pikaajaline kaksikantiagregantravi näidustatud võiks olla. Komisjon kaalus ravimi kasu ja kahju - taotletava ravimiga vähenes kliinilise uuringu tulemuste kohaselt liit-tulemusnäitaja absoluutne risk ligikaudu samavõrra, kuivõrd suurenes suurte verejooksude sagedus tikagreloor 60mg grupis võrreldes ASA manustamisega. Kaks põhilist MI riskifaktorit – kõrge iga ja neerupuudulikkus – on ka peamised veritsuse riskifaktorid. Korduv MI tabab inimesi järjest vanemas eas ning klinitsistide praktilised kogemused näitavad, et kaksikraviga esineb mittesurmavaid aga tõsiseid veritsusi järjest rohkem. Peeti tõenäoliseks, et praegu tarvitavad kõnealused patsiendid lisaks AKE inhibiitorit ja statiine, mis on mõlemad efektiivsed ravimid riski vähendamiseks ning mille kasutamist Eestis saab veelgi tõhustada. Taotletava ravimi lisaefekt on suhteliselt mõõdukas ning komisjon tõi välja, et uuringus nähtud tulemuse saavutamiseks on oluline ka ravijärgimus, mis on peale aastast ravi 90 mg tikagrelooriga ettenähtavalt kesine.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotlust mitte rahuldada, sest vajadus ravimi järele on keskmine, kuna Eestis on sekundaarses kardiovaskulaarpreventsioonis kasutamiseks soodustatud mitmed efektiivsed ravimid, mis patsientide aterotrombootiliste tüsistuste tekkeriski vähendavad ja mille kasutamist saab tõhustada. Pikaajalise topeltantiagregantravi kasu-kahju suhe on väga individuaalne ja kulutõhusus on piiripealne, aga ravimi soodustamisest tekkiv lisakulu on suur.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija