

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Sotsiaalministeeriumis, ruumis Eeru

16.10.2017 nr 6

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Alar Irs (Sotsiaalministeerium)
Võtsid osa: Ott Laius (Ravimiamet, videokonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Toomas Kariis (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)
Laura Kaljurand (Eesti Perearstide Selts, videokonverents)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Getter Hark (Sotsiaalministeerium)

PÄEVAKORD:

1. Osimertiniib (Lisa 1. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tagrisso** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskirjad RA ja EHK arvamustele, ESMO ja NCCN mitteväikerakk kopsuvähi ravijuhendid, Eesti Onkoloogide Seltsi arvamus, teiste EL riikide hinnainfo);
2. Glargiin-insuliin + liksisenatiid (Lisa 2. Sanofi-Aventis Estonia OÜ taotlus ravimi **Suliqua** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele, Eesti diabeedi ravijuhend 2016, ADA diabeedi ravijuhend, teiste EL riikide hinnainfo);
3. Empaglifloosiin (Lisa 3. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **Jardiance** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
4. Panobinostaat (Lisa 4. Novartis Pharma Services Inc Eesti filiaali taotlus ravimi **Farydak** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele, ESMO ja NCCN hulgimüeloomi ravijuhendid)
5. Taotlused varasematest komisjonidest (Lisa 5. Taotluse muudetud lisad 5 ja 6 ravimi **Mekinist** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Eesti Haigekassa arvamus, ravimikomisjoni 07.11.2016 ja 03.04.2017 koosoleku protokollil väljavõte; Lisa 6. Täiendav info ravimi **Imnovid** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, ravimikomisjoni koosoleku protokollil väljavõte 10.07.2017)

1. OSIMERTINIIB

Taotlus: 100%, lokaalselt levinud või metastaatilise epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) T790M-mutatsioonpositiivse mitteväikerakk kopsuvähiga patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi EGFR-türosiini kinaasi inhibiitoritega (TKI-ga).

Praegu soodusravimite loetelus: Taotletud näidustusel ravimeid soodusloetellu kantud ei ole, kopsuvähi ravimid gefitiniib, erlotiniib ja afatiniib on patsientidele kättesaadavad Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

Kopsukasvajate kemoteeraapiakuuri (kood 309R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

1) tsisplatiini ja etoposiidi kombinatsioonravi: väikerakk-kopsuvähi korral 1. rea raviskeemina ning mitteväikerakk-kopsuvähi korral adjuvantravina ja kaugelearenenud haiguse korral 1. rea raviskeemina;

- 2) tsüklofosfamiidi, doksorubiini ja vinkristiini kombinatsioonravi: väikerakk-kopsuvähi korral, kui patsiendile on vastunäidustatud tsisplatiini ja etoposiidi raviskeem;
- 3) topotekaan monoravi: väikerakk-kopsuvähi retsiidiivi või progresseerumise korral, kui eelneva keemiaraviga saavutati osaline või täielik ravivastus;
- 4) tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi: kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea raviskeemina;
- 5) tsisplatiini ja vinorelbiini kombinatsioonravi: mitteväikerakk-kopsuvähi adjuvantravina ja kaugelearenenud haiguse 1. rea ravina;
- 6) tsisplatiini ja taksaani kombinatsioonravi: kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea ravina;
- 7) karboplatiini ja paklitakseeli kombinatsioonravi: mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantravina ning adjuvantravina ja kaugelearenenud haiguse ravina, kui tsisplatiini ravikombinatsioon on vastunäidustatud;
- 8) dotsetakseeli monoravi: mitteväikerakk-kopsuvähi 2. rea ravi, kui platinapreparaati sisaldav ravi osutus ebaefektiivseks;
- 9) erlotiniibi monoravi: mitteväikerakk-kopsuvähi ravi, kui dotsetakseelravi on osutunud ebaefektiivseks või kui dotsetakseelravi on vastunäidustatud;
- 10) pemtrekseedi monoravi: mitteväikerakk-kopsuvähi 2. rea ravi, kui platinapreparaati sisaldav ravi osutus ebaefektiivseks ning dotsetakseeli ja erlotiniibi monoravi on vastunäidustatud;
- 11) pemtrekseed monoterapiana lokaalselt kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-, mittelamerakk-kopsuvähi säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapreparaati sisaldavat kemoterapiat;
- 12) bevatsizumabi sisaldav ravi: kaugelearenenud või metastaseerunud mitteväikerakk-, mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravina heas üldseisundis patsiendil (ECOG 0-1) kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniiga koos järgneva monoraviga haiguse progresseerumise või mitteaktsepteeritava toksilisuse tekkeni.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on üks levinumatest pahaloomulistest kasvajatest maailmas. Oluliseimaks riskiteguriks on peetud suitsetamist (seotud umbes 80% juhtudega), kuid on ka teisi riskitegureid. Mitteväikerakk-kopsuvähk (non-small cell lung cancer, NSCLC) moodustab ligikaudu 90% kõikidest kopsuvähi juhtudest. Enamikul mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis. NSCLC-ga patsientidel, kellel diagnoositakse haigus III staadiumis, on 5 aasta elulemuse määr väga madal (5–15%), ning IV staadiumis (kaugmetastaasid) haiguse korral umbes 1%. Enamusel EGFRm-iga patsientidel kujuneb ravimresistentsus keskmiselt 9–12 kuud pärast ravi türosiini kinaasi inhibiitoritega ja haigus progresseerub. Elulemuse mediaan progresseerumise järel on NSCLC patsientidel teise rea standardraviga ligikaudu 9 kuud.

Taotleja hinnangul alustab Eestis igal aastal esimeses reas TKI-dega ravi kuni 30 patsienti. Kui pärast progressiooni on T790M mutatsiooni levimus 60% ning 90-100% neist patsientidest alustaks ravi osimertiniibiga, võiks oletatavaks uute patsientide arvuks kujuneda igal aastal 18-20.

EHK: Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt tellitud tervisetehnoloogia raport TTH 28¹ peab võimalikuks kuni 40 uut EGFR+ patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

¹ http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28_Kopsukasvaja_ravi.pdf

Kopsuvähi ravis on kasutusel nii lokaalsed ravimeetodid (kirurgiline ja kiiritusravi) kui ka süsteemne keemiaravi ja märklaudravi. EGFRm-ga patsientide teise rea ravis on kättesaadavatest valikutest eelistatud pemetrekseed monoravi, lisaks sellele on kättesaadav ka dotsetakseeli monoravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Osimertiniibi kliinilist efektiivsust ja ohutust NSCLC ravis on jälgitud AURA kliiniliste uuringute programmis, mis hõlmab kolme uuringut. Nende käigus hinnati osimertiniibi efektiivsust ja ohutust patsientidel lokaalselt levinud või metastaseerunud EGFRm ja T790M mutatsioon-positiivse NSCLC-ga, mis oli progresseerunud EGFR-TKI-ravi ajal või pärast ravi.

I-II faasi avatud multitsentrilises uuringus **AURA EXT**, kus hinnati osimertiniibi (80 mg/p) efektiivsust levinud NSCLC-ga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud peale ravi EGFR-TKI inhibiitoriga, oli objektiivse ravivastuse määr 62% (95% CI 54% kuni 68%) ning haiguse kontrolli määr 90% (95% CI 85 kuni 94). Ravivastuse kestuse mediaan oli 15,2 kuud (95% CI 11,3 kuni mittekalkuleeritav väärtus). Progressioonivaba perioodi mediaan oli 12,3 kuud (95% CI 9,5 kuni 13,8). Kõige sagedasemad ravimist tingitud kõrvaltoimed olid diarröa ja lööve. Interstitsiaalne kopsuhaigus diagnoositi kaheksal patsiendil (4%).

Teise faasi avatud multitsentrilises uuringus **AURA2**, milles hinnati osimertiniibi (80 mg/p suukaudselt) efektiivsust EGFR T790M-positiivse mutatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC-ga täiskasvanud patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud eelneva EGFR türosiinkinaasi inhibiitori foonil, oli objektiivne ravivastus (mõõdetava haigusega patsientide osakaal, kes olid saavutanud täieliku või osalise ravivastuse, mis oli kinnitatud täiendaval tuumori mõõtmisel 4 nädalat hiljem) 70%-l patsientidest (95% CI 64 kuni 77). Täielik ja osaline ravivastus ilmnes vastavalt 3%-l ja 67%-l patsientidest. Ravivastuse kestuse mediaan oli 11,4 kuud (95% CI 9,0 kuni mitte arvatav). Progressioonivaba perioodi mediaan oli 9,9 kuud (95% CI 8,5 kuni 12,3). Elulemuse jälgimisperioodi mediaan oli 13,0 kuud (IQR 11,8 kuni 14,1) ning 1 aasta elulemus 81% (95% CI 75 kuni 86)

Randomiseeritud avatud uuringus **AURA3**, kus võrreldi osimertiniibi 80 mg/p suukaudselt manustatuna intravenoosse pemetrekseediga (500 mg/m² kehapiinna kohta) kombinatsioonis karboplatiini või tsisplatiiniga T790M-positiivsetel kaugelearenenud mitteväikerakk kopsuvähiga patsientidel, kellel oli tekkinud haiguse progressioon peale esimese rea EGFR-TKI ravi, oli progressioonivaba perioodi mediaan osimertiniibi grupis 10,1 kuud ning platinapreparaat-pemetrekseedi grupis 4,4 kuud. HR 0,30; 95% CI 0,23 kuni 0,41; p<0,001. Sagedasemad kõrvaltoimed osimertiniibi saanutel olid diarröa, lööve, kuiv nahk ning paronühhia. Kõrvaltoimete profiil on talutav ning haigete elukvaliteet paranes esmaste uuringute tulemustel.

EHK: Osimertiniibi toime suurus taotletud näidustusel ei ole selge, kuna ainsas seni osimertiniibiga läbi viidud võrdlusuuringus kasutatud võrdlusravi ei ole Eestis nendel patsientidel kasutusel ning uuringu vaheandmetes ei ole jõutud veel elulemuse mediaanini. Erinevates I-III faasi uuringute tulemustes varieerub suurtes piirides ka tegelik ravikestus (9-15 kuud).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb osimertiniibi ja platinapõhise kombineeritud keemiaravi võrdlusel ning leidnud, et osimertiniib on võrreldes platinapõhise kombineeritud keemiaraviga kulutõhus ravim mitteväikerakk kopsuvähi EGFR T790M mutatsiooniga patsientidele teise rea ravina pärast esimese rea ravi EGFR TKI-ga. AURA3 andmete tuginedes saavutatakse osimertiniibi raviga 1,45 täiendavat kvaliteetset eluaastat võrreldes platinapõhise kombineeritud keemiaraviga ja AURA pooled/IMPRESS andmete alusel elulemuses 1,91 täiendavat eluaastat, seejuures ICER/QALY on 50 088 eurot ja ICER/LY 38 052 eurot.

EHK: Käesolevalt ei ole pemetrekseed+platinat arvestatud teenuse 309R koosseisu. 2016. aastal teostatud sihtvalik näitas, et 250-st ravijuhust kasutati seda kombinatsiooni üheksal juhul ning need kõik olid EGFR- patsientide esmavaliku ravis. Seega ei pruugi mudelis kasutatud võrdlusravi olla Eesti

tingimustes asjakohane. Kulutõhususe analüüs on koostatud ebaküpsete andmete põhjal ning saadud tulemus (elulemuskasu sõltuvalt ekstrapoleerimise meetodist 8,9 – 21 kuud; ravi kestus 11 kuud; ICER/QALY 48 330 – 122 507 eurot) väga ebakindel.

Taotleja esitas vastuskirjas EHKle ravimile Tagrisso uue hinnapakumise, mille korral arvatud kulutõhususe näitajad jäävad haigekassa poolt viimasel ajal nõutud 40 000 euro piirist madalamaks. Tootja pakub ..., mille korral on baasstsenaariumi järgi arvatud kulutõhususe näitajad ICER/QALY 39 403 eurot ja ICER/LY 29 935 eurot. EHK kasutas NICE eeskujul mudelis esitatud alternatiivseid elulemuse ekstrapoleerimisfunktsioone ning sai kulutõhususe näitajateks vastavalt ICER/QALY 99 870 eurot ning ICER/LY 81 587 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Osimertiniibi kasutuselevõtu eelarvemõju oleks 1,1-1,3 miljonit eurot aastas. Lähtudes tervisetehnoloogia raportist TTH 28t, mis peab võimalikuks kuni 40 uut EGFR+ patsienti, tõuseks võimalik lisakulu 33% võrra.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Kuna enamikul mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis, on vajadus efektiivse ravimi järele märkimisväärne. Alternatiividest on hetkel NSCLC patsientidele kättesaadavad 1. rea ravimitena platinapreparaatidel põhinevad kaksikombinatsioonid ning kolmikravi bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin. EGFR TKI ravi kompenseeritakse teise rea ravina, kui dotsetakseelravi on osutunud ebaefektiivseks või kui dotsetakseelravi on vastunäidustatud.

Hindamaks Eesti ravipraktika vastavust rahvusvahelistele ravistandarditele ja täiendavate ravivõimaluste lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuuri, koostati ülevaatlik tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH 28 - Kopsukasvajate kemoterapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Muutuste tulemusena on uuest aastast Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus kättesaadavad türosiinkinaasi inhibiitorid esimese rea ravina ning tõstetakse pemetrekseedi osakaalu, mis on monoterapiana ka praegu taotletava ravimi alternatiivina patsientidele kättesaadav.

Komisjon arutles taotletava ravimi efektiivsuse üle. Antud ravimil on esmaste uuringute põhjal tõendatud hea ravivastus ning progressioonivaba perioodi pikenedamine, ent kuna taotluse menetlemise hetkel ei ole ükski kolmanda faasi uuring jõudnud osimertiniibi elulemuse mediaanini, ei saa osimertiniibist saadava elulemuskasu suurust hinnata. Sageli kipuvad esmased analüüsid elulemuskasu suurust üle hindama. Kokkuvõttes leiti, et oluline elulemuskasu on väga tõenäoline, aga selle suurus ei ole olemasolevate andmete alusel hinnatav.

Komisjon leidis, et ravimi talutavus on oluliselt parem kui kemoterapial ning elukvaliteediandmed kinnitavad seda.

Taotleja esitatud kulutõhususe analüüsid baseeruvad olemasolevatel I-III faasi uuringutel, kus ei ole jõutud elulemuse mediaanini, mistõttu on kulutõhusus ebakindel ja varieerub suurtes piirides sõltuvalt ekstrapoleerimise meetodist.

Kaaluti, kas ei oleks võimalik riske mõnel muul moel maandada, aga kuna kõige optimistlikuma prognoosi kohaselt on ICER/QALY 40 000 euro piiril, on majanduslik ebakindlus Eesti ravikindlustuse kontekstis liiga suur.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Arvestades, et elulemuskasu on väga tõenäoline, aga selle suurus ebakindel ning alternatiivid, kuigi mitte optimaalsed, on olemas, soovitab komisjon taotlust pakutud hinnaga mitte rahuldada.

Kulutõhususe määr on elulemuskasu prognoosile väga tundlik ning selle ebakindluse tõttu varieerub 40 000 – 120 000 euro vahemikus.

Komisjon soovib ravimi kompenseerimist kindlasti uuesti taotleda, kui on olemas kindlamad elulemuse andmed, mis võimaldavad täpsemalt hinnata ravimi efektiivsust ja kulutõhusust. Alternatiivina võib taotleja käesoleva taotluse menetluse raames teha ettepaneku kulutõhususe ebakindluse vähendamiseks kuni täpsemate andmete laekumiseni, nt korrigeerides ravimi hinda viisil, mis EHK kasutatud alternatiivseid elulemuse ekstrapoleerimise funktsioone arvestades tagaks kulutõhususe ICER/QALY 40 000 eurot.

2. GLARGIIN-INSULIIN + LIKSISENATIID

Taotlus: 100%, insuliinsõltumatu suhkurtõbi

Näidustus: Suliqua kombinatsioonis metformiiniga on näidustatud 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutele vere glükoosisisalduse kontrolli parandamiseks, kui monoravi metformiiniga või kombinatsioonravi metformiini ja teise suukaudse vere glükoosisisaldust langetava ravimiga või basaalsuliiniga ei ole seda taganud.

Praegu soodusravimite loetelus: 100% soodumääruga on soodustatud insuliinid; 75/90% soodumääruga on soodustatud biguaanid (metformiin), sulfonüüluurea derivaadid (gliklasiid, glipisiid, glimepiriid), tiasolidiindioonid (pioglitason), DPP-4 inhibiitorid (sitagliptiin, vildagliptiin, saksagliptiin, linagliptiin), SGLT-2 inhibiitorid (dapaglifloosin, empaglifloosin), 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 ajuveresoonkonna haigused. Tegu on kompleksse haigusega, kus medikamentoosse ravi kõrval on väga olulisel kohal elustiili muutmine - toitumine, suitsetamisest loobumine/hoidumine, keheline 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 arv ja ravikulud kasvavad aasta-aastalt: viimasel kolmel aastal on diabeediravimeid kasutavate patsientide arv kasvanud u 2000 patsiendi võrra aastas ning kulud ravikindlustuse eelarvele u 1 miljoni euro võrra aastas.

Suliqua on kombinatsioonpreparaat kahest toimeainest: glargiin-insuliin (analoog-basaalsuliin, mis toimib peamiselt paastuveresuhkrule) ja liksisenatiid (GLP-1 retseptori agonist, mis toimib peamiselt söögijärgsele veresuhkrule). Taotleja hinnangul hakatakse Suliqua't kasutama patsientidel, kellel kombineeritud ravi basaalsuliini ja GLP-1 retseptori agonistiga oleks ka muidu alustatud.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

2. tüüpi diabeedi ravi alustatakse tavaliselt suukaudsete ravimitega - biguaanid, sulfonüüluurea derivaadid, tiasolidiindioonid, DPP-4 inhibiitorid, SGLT-2 inhibiitorid ning haiguse progresseerudes lisatakse vajadusel GLP-1 agonistid ja/või insuliinravi. Kõik ravimirühmad on Eesti patsientidele soodustingimustel kättesaadavad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi ohutust ja efektiivsust on hinnatud kahes juhuslikustatud avatud 30 nädalases kliinilises uuringus 2. tüüpi diabeediga patsientidel. **LIXILAN-O (Rosenstock, et al, 2016)** uuring oli avatud, randomiseeritud, paralleelrühmadega mitmekeskuseline III faasi uuring 2. tüüpi diabeediga

täiskasvanud patsientidel, kus ravimi ohutust ja efektiivsust hinnati lisatuna metformiinile (ilma eelneva insuliinravita) võrreldes üksikomponentidega (glargiin-insuliiniga või liksisenatiidiga). Esmane tulemusnäitaja oli HbA1c muutus võrreldes baastasemega 30. nädalal. 30. ravinädala lõpuks oli HbA1c tase glargiin-insuliin+liksisenatiidi rühmas keskmiselt 6,5%, glargiin-insuliini rühmas 6,8% ja liksisenatiidi rühmas 7,3%. Langused baastasemest vastavalt 1,6%, 1,3% ja 0,9%. Statistiliselt vähendas kombinatsioonravi HbA1c-d rohkem kui liksisenatiid või glargiin-insuliin.

Avatud, randomiseeritud, paralleelrühmadega mitmekeskuselises III faasi uuringus **LIXILAN-I (Aroda, et al. 2016)** said patsiendid kas glargiin-insuliini ja liksisenatiidi kombinatsiooni või glargiin-insuliini 30 nädala vältel (üleminekul basaalinisuliinilt). Esmane tulemusnäitaja oli HbA1c muutus võrreldes baastasemega 30. nädalal. 30. ravinädala lõpuks oli HbA1c tase glargiin-insuliin+liksisenatiidi rühmas 6,9% ja glargiin-insuliini rühmas 7,5%. Langused baastasemest vastavalt 1,1% ja 0,6%. HbA1c taseme alla 7,0% saavutas 54,9% kombinatsioonrühma ning 29,6% glargiin-insuliini rühma patsientidest. Taseme alla 6,5% vastavalt 33,9% ja 14,2%. Mõlemas uuringus saavutati glargiin-insuliin+liksisenatiidiga võrreldes üksikomponentidega kliiniliselt ja statistiliselt oluline glükohemoglobiini (HbA1c) langus baastasemest.

RA: Uuringuid, mis võrdleks käesoleva taotluse peamist eesmärki ehk glargiin-insuliini ja liksisenatiidi kasutamist eraldi süstetena ning kombinatsioonina, ei ole tehtud. Samuti ei ole esitatud andmeid, mis võrdleks glargiin-insuliini ja liksisenatiidi kombinatsiooni mõne teise basaalinisuliini ja GLP-1 agonisti kombinatsiooniga. Ei ole esitatud andmeid selle kohta, kuidas käituvad omavahelises võrdluses samaaegselt kasutatavad monopreparaadid, mille mõlema annust saab individuaalselt tiitrida, võrreldes fikseeritud kombinatsiooniga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulumineerimise analüüsi, milles võrreldi glargiin-insuliin + liksisenatiidi kombinatsioonravimit eraldi süstetena manustatavate GLP1 retseptori agonisti ja basaalinisuliiniga (glargiin-insuliin+ liksisenatiid; glargiin-insuliin + keskmine kaalutud GLP1 retseptori agonist; keskmine kaalutud basaalinisuliin + keskmine kaalutud GLP1 retseptori agonist). Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et ravi kombinatsioonpreparaadiga on kulu vähendav kõigis valitud stsenaariumides, tuues haigekassale säästu patsiendi kohta 56 kuni 385 eurot aastas sõltuvalt sellest, millises annuses kombinatsioonpreparaati millise võrdlusraviga võrrelda.

Haigekassa hinnangul on kõige kohasemaks võrdluseks glargiin-insuliin+liksisenatiid kombinatsioonpreparaat vs. glargiin-insuliini ja liksisenatiidi monopreparaatide samaaegne kasutus ning sellest lähtudes tegi haigekassa kordusanalüüsi, milles võrdles glargiin-insuliin+liksisenatiid ravikulusid basaalinisuliini (enim kasutatav glargiin-insuliin) ja GLP-1 retseptori agonisti kooskasutusega. Analüüsi tulemusel leidis haigekassa, et ühe patsiendi ravipäev glargiin-insuliin+liksisenatiidiga on ravikindlustusele võrreldes odavaima GLP-1 agonistiga liksisenatiid kombinatsioonis glargiin-insuliiniga 0,41 – 0,75 eurot kallim, st. ühe patsiendi aastase glargiin-insuliin+liksisenatiid raviga kaasneks kuni 273 eurot lisakulu ravikindlustuse eelarvele ilma kaasneva tõendatud lisakasuta tervisetulemile. Kui täiendavalt arvestada kombinatsioonravimi korral 200 nõela kuluga (tulemus ühtib 2016. a 2. tüüpi diabeediga patsientide insuliininõelte kasutusstatistika andmetega) ning võrdlusgrupis 400 nõela kuluga, kaasneb ühe patsiendi raviga aastas lisakulu eelarvele kuni 250 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja on prognoosinud esimesel aastal jaemüügimahuks 10 000 eurot, järgmisel aastal 1,2 mln eurot ning kolmandal aastal 1,3 mln eurot. Seejuures on taotleja leidnud, et ravi vahetavate patsientide (hinnanguliselt 50%), kelle KMI >35kg/m² (u 700 patsienti) osas saavutatakse kokkuhoid u 105 000 eurot ning kui ravi võimaldada ka patsientidele, kelle KMI on vahemikus 30 - 35kg/m² (u 700 patsienti), tekiks täiendav kokkuhoid 35 000 eurot.

EHK peab keeruliseks prognoosida, milliseks kujuneb reaalne kombinatsioonravimi kasutus sihtgrupis, sest ei ole teada, kui suures osas oleks ravivahetajaid ning reaalset kasutuspraktikat hakkab tõenäoliselt oluliselt mõjutama turundustegevus. 500 patsiendi korral võib lisakulukuks eelarvele kujuneda 125 000 kuni 137 000 eurot. Eeltoodut arvesse võttes on haigekassa hinnangul põhjendatud kombinatsioonravimi rahastamine, tingimusel, et ravimi maksumuse osas saavutatakse kuluneutraalsus võrreldes odavaima GLP-1 agonistiga kombinatsioonis glargiin-insuliiniga lähtudes haigekassa poolt kasutatud arvutusmetoodikast.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Vastavalt Vabariigi Valitsuse määrusele² kehtib insuliin-rea preparaatidele 100% soodusmäär (1. ja 2. tüüpi diabeet) ning teistele suhkurtõve ravimitele kehtib 75/90% soodusmäär (2. tüüpi diabeet). Taotletava ravimi üks toimeainetest, liksisenatiid, ei ole insuliin-rea preparaat ja ei ole võrreldav insuliiniga, vaid ta on inimese seedetrakti inkretiinhormooni glükagoonitaolise polüpeptiidi analoog, mis stimuleerib organismi enda võimet toota insuliini. Seega lähtudes Vabariigi õigusaktidest, on taotletavale ravimile, mille näidustus on 2. tüüpi diabeet, kohane 75/90% soodusmäär. Patsientidel katmata ravivajadust ei ole, alternatiivsete ravimite valik on lai ning taotletava ravimi kliinilist paremust ei ole tõendatud monopreparaatide (glargiin-insuliin ja liksisenatiid) kooskasutamise ees.

Komisjon arutles erinevate GLP-1 agonistide kliinilise efektiivsuse üle ning soovitas täpsustada GLP-1 agonistide kliiniliste tulemusnäitajatega uuringute tulemusi. Ühtlasi on lähiajal valmimas tervisetehnoloogiate hindamise raport TTH 33, mis analüüsib GLP-1 agonistide kulutõhusust ja TTH 34, mis analüüsib GLP-1 agonistide kombinatsiooni basaalsuliinidega kulutõhusust diabeedi ravis. Komisjon soovib ka täpsustada, milline on aktsepteeritav hinnatase, kui rahuldada taotlus 75% soodusmääraga.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Lükata otsustamine edasi, et täpsustada kliiniliste uuringute andmeid ning kulutõhusust taotletavast madalama soodusmääraga korral. Raviamet täpsustab GLP-1 agonistide kliiniliste tulemusnäitajatega uuringute tulemusi ja haigekassa täpsustab, kas tootja viimase pakkumise korral säilib kuluneutraalsus võrreldes odavaima GLP-1 agonistiga kombinatsioonis glargiin-insuliiniga.

3. EMPAGLIFLOSIIN

Taotlus: Taotletav muudatus kehtivatele soodustingimustele ravimi väljakirjutamisel:

- 75/90% E11 ja E14 rv kombinatsioonraviks; kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud
- kõrge KV (kardiovaskulaarse) riskiga patsientidele kombinatsioonis metformiiniga või monoravis, juhul kui metformiin on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Praegu soodusravimite loetelus: 75/90% soodusmääraga on soodustatud biguaanid, sulfonüüluurea derivaadid, tiasolidiindioonid, DPP-4 inhibiitorid, SGLT-2 inhibiitorid, GLP-1 retseptorite analoogid; 100% soodusmääraga insuliinid.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

² <https://www.riigiteataja.ee/akt/202270?leiaKehtiv>

2. tüüpi diabeedi korral on kardiovaskulaarne haigestumus 2...4 korda kõrgem kui mittediabeetikuil ning 70% 2. tüüpi diabeediga patsientidest sureb kardiovaskulaarsetel põhjustel. Kardiovaskulaartüsistuste sagedust vähendavate ravimite järele on vajadus suur.

Taotleja on prognoosinud ravisaajate arvuks esimesel aastal 2000 patsienti ning järgneval kolmel aastal patsientide 1000 võrra suurenemist.

Ravimiameti hinnangul on kardiovaskulaarse riskiga diabeedipatsientide arv sellest prognoosist oluliselt suurem.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Ameerika Diabeedi Assotsiatsiooni ravijuhend (2017) toob kahe ulatusliku kliinilise uuringu andmete teel tuginedes välja, et empaglifloosiiniga sarnane toime südameveresoonkonnale on tuvastatud liraglutiidil, kuid ei ole teada, kas teistel SGLT-2 inhibiitoritel või GLP-1 retseptori agonistidel võiks olla sarnane efekt.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud randomiseeritud mitmekeskuselise topeltpimedada platseebokontrolliga uuringu EMPA-REG OUTCOME, kus lisaks standardravile (veresuhkruisaldust vähendavad ja kardiovaskulaarsed ravimid) anti uuritavatele empaglifloosiini (10 või 25 mg üks kord päevas) või platseebot ning esmaseks tulemusnäitajaks oli kardiovaskulaarse surma, surmaga mittelõppenud müokardiinfarkti või surmaga mittelõppenud insuldi esinemine (3PMACE). Raviaja mediaan oli 2,6 aastat ning jälgimisaja mediaan 3,1 aastat. Esmane tulemusnäitaja esines 10,5% empaglifloosiini patsientidest ning 12,1% võrdlusrühma patsientidest (absoluutse riski langus 1,6%). 3PMACE riskisuhe oli 0,86 (95% CI 0,74 – 0,99, p=0,04). Kardiovaskulaarsurma riskisuhe oli 0,62 (95% CI 0,49 – 0,77, p<0,001) ja üldise suremuse riskisuhe 0,68 (95% CI 0,50 – 0,85, p=0,002). Müokardiinfarktide ja insultide esinemissageduses statistiliselt olulist erinevust ei olnud. Seejuures oli numbriliselt insultide sagedus empaglifloosiini rühmas suurem.

RA: Otseseid võrdlevaid uuringuid, mis võrdleksid kardiovaskulaartüsistuste hulka erinevate diabeediravimite vahel, ei ole. Saad, *et al.* 2016 metaanalüüs kõrvutas SGLT-2 inhibiitorite uuringute tulemusi ning järeldati, et südame-veresoonkonnahaiguste (SVH) tüsistuste hulka vähendav toime on tõestatud ainult empaglifloosiinil. Marso, *et al.* 2016 näitasid, et liraglutiidil on empaglifloosiinile sarnane SVH tüsistuste hulka vähendav toime, kuid kuna tegemist on erinevate uuringutega, ei ole võimalik ühe või teise paremust väita.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluvähendamise analüüsi võrreldes empaglifloosiini liraglutiidiga. Empaglifloosiin on esimene ja siiani ainuke suukaudne diabeediravim, mis on kliinilises uuringus tõestanud kardiovaskulaarset kaitset ja üldsuse vähenemist, seetõttu ei ole taotleja hinnangul võimalik seda võrrelda ühegi teise suukaudse ravimi, isegi samasse SGLT-2 klassi kuuluva ravimiga. Sarnast kardiovaskulaarset kaitset kõrge kardiovaskulaarse riskiga 2 tüüpi diabeetikutel on süstitavatest diabeediravimitest tõestanud GLP-1 agonist liraglutiid LEADER uuringus. Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et aastane ravi maksumus empaglifloosiiniga on haigekassale 1016,80 eurot soodsam võrreldes liraglutiidiga.

EHK: Tulenevalt asjaolust, et taotleja on esitanud lihtsustatud kuluvähendamise analüüsi, ei ole haigekassal võimalik analüüsida, milline on empaglifloosiini kulutõhusus võrrelduna kättesaadava diabeediravimiga Eestis kardiovaskulaarse riskiga patsientide sihtgrupis, kes ei vasta SGLT-2 inhibiitoritele hetkel kehtivatele väljakirjutamise tingimustele. Haigekassa tegi kuluanalüüsi ning tõendamata kulutõhususe kontekstis on ühe patsiendi aastane ravi empaglifloosiiniga võrreldes liraglutiidiga (odavaim ja 2017. a I-III kvartali andmetel enim kasutatav DPP-4 inhibiitor) ravikindlustusele 43,72 eurot kallim.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

2000-5000 patsiendi korral on lisakulu ravikindlustuse eelarvele 87 – 219 000 eurot.

Diskussioon

Käesoleva taotlusega soovitakse empaglifloosiini ja tema fikseeritud kombinatsioonravimite väljakirjutamise tingimusest eemaldada kehamassiindeksist lähtuv tingimus ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) ning ühtlasi laiendada preparaate kättesaadavust kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidele.

Komisjon nõustus, et 2. tüüpi diabeediga patsientidel on kõrge kardiovaskulaarse suremuse risk ning empaglifloosiin vähendab uuringu andmetel kardiovaskulaarsuremuse absoluutriski 1,5%, mis on kliiniliselt oluliseks peetava suurusega kardiovaskulaarne efekt.

Ühtlasi tõdeti, et puuduvad otsesed võrdlusuuringud, mis analüüsiks kardiovaskulaartüsistuste hulka erinevate diabeediravimite vahel, seega ei ole teada, kas teistel SGLT-2 inhibiitoritel või GLP-1 retseptori agonistidel võiks olla sarnane efekt.

Kehamassiindeksi piirangut, mis kehtib SGLT-2 ja GLP-1 retseptori agonistide klassis, ei ole kehtestatud DPP-4 inhibiitoritele, tiasolidiindioonile ega insuliinidele. Komisjoni hinnangul on tõenäoline, et kui empaglifloosiini kasutamist võimaldada kõrgema soodumääraga kardiovaskulaarse riskiga patsientidele ja kaotada KMI piirang, lisanduksid empaglifloosiini ravile patsiendid DPP-4 inhibiitorit kasutavate patsientide grupist, mistõttu on asjakohane võrrelda kuluminimeerimise analüüsis taotletavat ravimit odavaima DPP-4 inhibiitoriga, juhul kui taotleja ei tõenda paremust DPP-4 inhibiitorite ees kulutõhususe analüüsiga.

Samuti juhtis komisjon tähelepanu asjaolule, et turule on tulemas DPP-4 inhibiitorite geneerilised preparaadid ning sellises olukorras tuleb tagada, et taotletava ravimi hind näidustuse laiendamise korral liiguks kaasa DPP-4 inhibiitorite omaga. Selle teema olulisust on komisjon ka varasemates otsustes rõhutanud, mistõttu tuleks hinnakokkuleppesse lisada vastav punkt.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas taotluse rahuldada, kui taotleja poolt pakutav hind ei ületa odavaimat DPP-4 inhibiitori hinda ning hinnakokkuleppega tagatakse, et empaglifloosiini hind ei oleks kõrgem alternatiivide omast ka tulevikus.

4. PANOBINOSTAAT

Taotlus: 100%, kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga, retsidiivse ja/või refraktaarse hulgemüeloomiga täiskasvanud patsientidele, keda on varasemalt ravitud vähemalt kahe raviskeemi järgi, sealhulgas bortesomiibi ja immuunomoduleeriva ravimiga. Patsiendid peavad algselt läbi tegema kaheksa ravitsükli. Patsientidel, kes on saanud ravist kliinilist kasu, on soovitatav jätkata ravi täiendava 8 ravitsükliga. Ravi kogukestus on kuni 16 ravitsükli (48 nädalat).

Praegu 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: hulgemüeloomi 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);
- 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 retsidiiveerumisega 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.

Taotleja prognoosib kasutajateks kuni 30 patsienti aastas. EHK hinnangul võib patsientide arv olla mõnevõrra väiksem kui taotleja prognoosib.

Panobinostaat on näidustatud kasutamiseks peale bortesomiibi ja immunomoduleerivat ravimit (talidomiid või lenalidomiid) kolmandas ravireas, Eesti ekspertide hinnangul hakatakse toimeainet tõenäoliselt kasutama peale talidomiidi, bortesomiibi, lenalidomiidi ja tulevikus ka peale pomalidomiidi kasutamist.

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 ning mitmesuguseid (ka varasemate ägenemiste ajal juba kasutatud) raviskeeme, millest ühegi puhul ei ole tõendatud elulemust parandavat toimet.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on esitanud kolmanda faasi topeltpimedada uuringu PANORAMA-1, milles randomiseeriti retsidiivse ja/või refraktaarse hulgimüeloomiga patsiendid (n=768), kes olid varasemalt saanud 1-3 ravirida, saama panobinostaati kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga või platseebot + bortesomiibi + deksametasooni.

Esmane tulemusnäitaja, progressioonivaba periood, oli panobinostaati saanud patsientide grupis statistiliselt oluliselt pikem kui võrdlusgrupis (12,0 vs 8,1 kuud $p < 0,0001$), üldise ravivastuse saavutamise proportsiooni osas kahe grupi vahel statistiliselt olulist erinevust ei tuvastatud (60,7 vs 54,6%, $p = 0,09$). Samuti ei tuvastatud panobinostaadi ja kontrollgrupi statistiliselt olulist erinevust elulemuse osas (40,3 vs 35,8 kuud, $p = 0,54$).

Sama uuringu jätkuanalüüs (Richardson, *et al.* 2016) tuvastas, et alagrupis (patsiente 147 ehk 19% valimist), kes oli varasemalt saanud vähemalt kahte ravirida, sealhulgas bortesomiibi ja immunomoduleerivat ravimit (86% talidomiidi, 38% lenalidomiidi), oli panobinostaadi grupi progressioonivaba periood 12,5 kuud ning võrdlusgrupil 4,7 kuud (erinevus 7,8 kuud), ravivastuse saavutas vastavalt 59 ja 39% patsientidest.

3. või 4. astme kõrvalnähte esines 96% panobinostaadi rühma patsientidel ning 82% võrdlusrühma patsientidel. Sagedasemad kõrvalnähtud olid diarröa (68%), perifeerne neutroopia (61%), asteenia või väsimus (57%).

RA: Kokkuvõttes pikendab panobinostaat nõ näidustusejärgses populatsioonis progressioonivaba perioodi 7,8 kuud, elulemuskasu ei ole võimalik hinnata ning suurel osal patsientidest tekivad ravist tingitud kõrvaltoimed.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti oludele kohaldatud Ühendkuningriigi (NICE) majandusmudeli, mille aluseks panobinostaadi efektiivsuse osas on uuringu PANORAMA-1 alagrupi (≥ 2 eelnevat ravirida, sh

bortesomiib ja immuunomoduleeriv ravim) analüüs ning milles teostatakse panobinostaadi kombinatsioonis bortesomiibi ja deksametasooniga kaudne võrdlus lenalidomiidi ja deksametasooni kombinatsiooniga. Taotleja poolt teostatud kahe raviskeemi otseste kulude võrdluses on panobinostaati sisaldav raviskeem soodsam lenalidomiidi sisaldavast raviskeemist.

EHK: Taotleja poolt esitatud majandusanalüüsi tulemused näitavad, et võrreldes lenalidomiidiga annab bortesomiibi ja panobinostaadi kombinatsioon (mõlemad deksametasooniga) täiendavad 0,05 QALY-t. Esitatud analüüsi kohaselt tuleneb panobinostaadi paremus praktiliselt ainult väiksematest ravimikuludest. Kuna efektiivsuse eelis pole tõestatud, lähtus haigekassa otseste ravikulude võrdlusest. Panobinostaadiga teostatud uuringus esines 3. või 4. astme kõrvaltoimeid 96% patsientidest ning lenalidomiidiga teostatud uuringus 83,3% patsientidest, lisaks kaasneb panobinostaadi skeemis sisalduva bortesomiibi kasutamisele kulu arstivisiitidele (bortesomiib i.v.). Haigekassa järeldeb, et kulud panobinostaadile on kokkuvõttes madalamad kui lenalidomiidile.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lähtudes taotleja poolt esitatud patsientide ja pakendite arvu prognoosist on ühe patsiendi ravi maksumus panobinostaadiga (arvestades keskmist ravikestust 6,42 kuud) ... eurot ning 30 patsiendi ravi maksumus ... eurot. Sellele lisanduvad bortesomiibi ja deksametasooni kulud.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. 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 tõenäoliselt lisandub uuest aastast soodusloetellu pomalidomiid.

Taotletava ravimi efektiivsuse kohta on esitatud andmed, mis põhinevad PANORAMA-1 uuringul. Progressioonivaba periood oli panobinostaati saanud patsientide grupis statistiliselt oluliselt pikem kui platseebot saanud võrdlusgrupis (12,0 vs 8,1 kuud $p < 0,0001$) ja nõ näidustusejärgses alagrupis (patsiendid, kes olid varasemalt ravitud ≥ 2 ravi režiimiga) pikendas panobinostaat progressioonivaba perioodi 7,8 kuud. Uuring ei tuvastanud panobinostaadi ja kontrollgrupi vahel statistiliselt olulist erinevust elulemuses, samuti ei ole tõendatud näidustusejärgses alagrupis elulemuse kasu (25,5 kuud vs 19,5 kuud, HR=1,1)

Lisaks märkis komisjon, et 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines 96% ravimisaajatest ning neljandik katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu.

Kulutõhususe üle arutades vaadati teiste riikide hinnataset ning Ühendriikides on ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks alla 25 000 naela ja Šotimaal oli ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 11 527 naela. Tulemused ei ole otseselt võrreldavad, kuna võrdlusravide hinnad ja valikud võivad erineda.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Panobinostaat lisanduks soodustamise korral III või IV raviritta, kus juba on käesolevalt või uuest aastast saadaval mitmed alternatiivsed ravivalikud. Arvestades taotletava kombinatsiooni lenalidomiidi samaväärsusega seotud ebakindlust ei tohi panobinostaadi ja bortesomiibi kombinatsioonravi hind ületada lenalidomiidi maksumust ning tuleks sõlmida vastavalt taotleja prognoositud patsientide arvule eelarvelaega hinnakokkulepe.

5. TAOTLUSED VARASEMATEST KOMISJONIDEST

- Trametiniib (Mekinist)

Esmakordsel arutelul (07.11.2016) trametiniibi osas tekkis komisjonis küsimus, kui hästi on taotletav ravi võrreldav 2017. a tervishoiuteenuste loetellu lisandunud uue teenusega ning kas õigem oleks võtta majanduslikus analüüsis kulutõhususe või kuluvähendamise lähenemine. Komisjon palus taotlejal

esitada täiendavaid andmeid trametiniib+dabrafeniib kombinatsioonravi võrdlusest PD-1 vastaste antikehadega.

Järgmises komisjonis (03.04.2017) oli kokkuvõtte küsitust järgmine:

Olemasolevate kliiniliste uuringute andmete põhjal ei ole võimalik teha üheseid järeldusi BRAF/MEK inhibiitorite ja PD-1 vastaste antikehade võrdleva efektiivsuse kohta BRAF-positiivse kaugelearenenud melanoomi ravis. Otseselt võrdlevad uuringud puuduvad ja kaudne võrdlus on komplitseeritud. BRAF/MEK inhibiitorite uuringutesse on kaasatud homogeenne populatsioon - ainult BRAF-mutatsiooniga patsiendid – ning saadud tulemused on selged, ühesed ja erinevate uuringute puhul hästi kokkulangevad. Immuunravi tõhusus on tõestatud küll metastaatilise melanoomi ravis, kuid mitte spetsiifiliselt BRAF-positiivse haiguse korral.

Komisjon leidis, et kuigi vajadus ravimi järele on olemas ning ravimi efekt on vähemalt mõõdukas, on aktsepteeritav ravi patsientidele ka praegu kättesaadav. Kuna ravimi kulutõhususe näitaja ei ole patsientide arvu (kuni 15 patsienti aasta kohta) ja alternatiivide olemasolu arvestades aktsepteeritavas vahemikus ning 15 patsiendi ravi tooks kaasa lisakulu, mis ulatuks ligi 0,4% kogu ravimihüvitiste eelarvest, siis ei ole ravimi lisamine soodusloetellu põhjendatud ega võimalik.

Diskussioon

Taotleja on teinud täiendava kulu-riski jagamise pakkumise, mille korral on ... ja kehtib ...% allahindlus.

Ühe patsiendi ravikulu BRAF/MEK kombinatsiooniga (Tafinlar+MeKinist), mille korral elulemuse mediaan on 25,6 kuud, on ... eurot, mis on ...% ehk ...eurot madalam eelmise taotlusega esitatud pakkumisest.

Tervishoiuteenuste loetellu kuuluvate PD-1 inhibiitorite korral on ühe patsiendi, kelle elulemuse mediaan on ca 24 kuud, ravikuuri maksumuseks 35 424 eurot.

Komisjon arutles pakutud kulu-riski jagamise pakkumise üle ja leiti, et kuna BRAF inhibiitoreid enam monoterapiana melanoomi raviks ei soovitata, esineb katmata ravivajadus patsientide jaoks, kellel on agressiivne kasvaja, mis vajab kiiret ravivastust. Seda on võimalik saavutada BRAF/MEK kombinatsiooniga.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Arvestades pakkumise märkimisväärset allahindlust ning riskijagamise skeemi, mis aitab välja selekteerida ravivastust mitte saavad patsiendid, soovib komisjon taotlus rahuldada, kehtestades taotlusest lähtudes maksimaalse ravikulu määraks ... eurot ning sõlmides kokkuleppe ülekulu hüvitamiseks.

- Pomalidomiid (Imnovid)

10.07.2017 ravimikomisjoni kohtumise arutelu tulemusel oli komisjoni hinnangul vaja pakkumist, mis niigi ebakindlate kliiniliste andmete taustal ei suurendaks ebakindlust kulutõhususe osas.

Kokkuvõttes soovitas komisjon 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.

Prognoositud patsientide arv taotluses oli ..., seega lisakulu ravikindlustuse eelarvele esimesel kompenseerimise aastal ...eurot, teisel ...eurot ja kolmandal ...eurot.

Diskussioon

Taotleja on esitanud täiendava ... pakkumise, mis tagab ICER/QALY väärtuse alla 40 000 eurot.

Eelarvelaest rääkides selgus läbirääkimiste käigus, et patsientide arv on kohe esimesel aastal ca 25.

Komisjon arutles uue pakkumise üle ning tõstatis küsimus patsientide arvu prognoosi kohta. Uue pakkumisega on taotleja selgitanud, et kuna taotlus on olnud menetluses mitu aastat, on tõenäoline, et kohe esimesel aastal võib tulla ravile kuni ... uut patsienti ning sõltuvalt sellest, kui palju neid tegelikkuses tuleb, on pakutud ...

Komisjon on esitanud pakkumisega nõus, lähtudes taotleja prognoosist, et kolmandal aastal ei ületa patsientide arv ... Ühtlasi tuleb sätestada väljakirjutamise tingimustes, et tegemist on viimase ravivalikuga 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.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotluse rahuldada, leppides kokku 3 aasta patsientide prognoosi (kolmandal aastal ei ületa arv ... patsienti) ning sätestades väljakirjutamistingimused vastavalt taotlusele.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija