

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *MS Teams*'i vahendusel

21.04.2022 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 13.40

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Ivakaftoor + tesakaftoor + eleksakaftoor (Lisa 1. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited taotlus ravimite **Kaftrio ja Kalydeco** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Ivakaftoor + lumakaftoor (Lisa 2. Vertex Pharmaceuticals (Ireland) Limited taotlus ravimi **Orkambi** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused).

### 1. IVAKAFTOOR + TESAKAFTOOR + ELEKSAKAFTOOR

**Taotlus:** 100%, 12-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeenis vähemalt üks F508del-mutatsioon.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Tsüstiline fibroos (TF) on autosoomne retsessiivne haigus, mida põhjustavad mutatsioonid tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatorgeeni (CFTR) mõlemas kromosoomis.

Kliinilised leiud võivad varieeruda rasketest kahjustustest kuni kergete kahjustusteni või asümptomaatilisuseni. TF-i põhimutatsioon F508del-mutatsioon on nn raske mutatsioon nii geenimuutuse iseloomu kui ka kliinilise avalduse tõttu (progresseeruv krooniline kopsuhaigus, pankrease puudulikkus, mahajäämus kaalus ja kasvus).

TF-i sageduseks Eestis on hinnatud 1 : 7500.

Taotleja kinnitusel on Tartu Ülikooli Kliinikumi ning Tallinna Lastehaigla andmetel Eestis 65 TF patsienti. 50 patsiendil on teadaolevalt vähemalt üks F508del mutatsioon ning nendest 32 on vanemad kui 12 eluaastat.

#### Alternatiivne ravi:

TF-i ravi on enamasti sümptomaatiline. Kroonilise kopsuhaiguse ravis on oluline röga viskoossuse vähendamine, sekreedist puhastamise võtted, infektsiooni- ja põletikuvastane ravi. Kopsusiirdamine on lõppstaadiumis TF-i kopsuhaiguse viimane ravimeetod.

Retseptikeskuse andmetel on 2021. a jooksul tsüstilise fibroosi diagnoosiga (E84) soodusretsepte hüvitatud kokku 62 isikule 374 553,28 € eest. Kokku on selle diagnoosiga hüvitatud 35 erinevat toimeainet.

Spetsiifilisi ravimiteenuseid on tsüstilise fibroosiga (raviarvel põhidiagnoos E84) kasutanud 2021. a 5 patsienti kokku 16 338 € eest.

2021. a jooksul ühtegi kopsusiirdamist EHK-le teadaolevalt tsüstilise fibroosi patsiendile ei teostatud.

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

Uuring 102 kaasas 12 aastased ja vanemad patsiendid, kes olid heterosügootsed F508del mutatsiooni ning minimaalselt funktsioneeriva CTRF mutatsiooniga. 403 patsienti randomiseeriti saama eleksakaftoori, tesakaftoor ja ivakaftoori (ELX/TEZ/IVA) hommikul ja IVA õhtul või sama skeemi järgi platseebot. Uuringu kestus oli 24 nädalat.

Esmane tulemusnäitaja oli muutus esimese sekundi jooksul väljahingatava mahu protsendis võrreldes tavapärase tasemega (ppFEV1).

#### **Tulemused:**

- uuringurühmas paranes 4 nädalase ravi järel tulemus 13,6% ning platseebo rühmas vähenes 0,2%. 24. nädalaks oli rühmade vaheline erinevus 14,3%, kui ravirühmas paranes tulemus 13,9% ning platseebo rühmas vähenes 0,4%,  $p < 0,001$ ;
- aastane haiguse ägenemiste määr oli ravirühmas 63% väiksem kui platseebo rühmas (0,37 vs 0,98). Riskisuhe 0,37 (95%UV 0,25 – 0,55,  $p < 0,001$ ). Samuti oli vähem hospitaliseerimist vajanud ägenemisi (0,07 vs 0,24). Riski suhe 0,29 (95%UV 0,14 – 0,61);
- tsüstilise fibroosi spetsiifilise elukvaliteedi küsimustiku (CFQ-R) tulemustes paranesid ravirühma tulemused 17,5 punkti (100 punkti skaalal) ning platseeborühmas vähenesid 2,7 punkti (erinevus 20,2 punkti  $p < 0,001$ );
- kõrvaltoimetest esines ravirühmas rohkem aminotransferaaside tõusu, löövet, kreatiniinkaasi taseme tõusu ning vererõhu muutusi.

Uuring 103 kaasas 107 üle 12 aastast patsienti kes olid F508del mutatsiooni osas homosügootsed. Uuringus võrreldi kaksikravi (TEZ/IVA) kolmikraviga (TEZ/ELX/IVA).

#### **Tulemused:**

- baastasemelt ppFEV1 61,1% suurenes nelja nädalase ravi foonil kolmikravi rühmas keskmine tulemus 10,4% võrra ning kaksikravi rühmas 0,4% võrra. Erinevus 10% (95%UV 7,4% – 12,6%,  $p < 0,0001$ );
- CFQ-R paranes kolmikravi rühmas 17,4 punkti võrra võrreldes kaksikraviga (16,0 vs -1,4, 95%UV 11,8 – 23,0,  $p < 0,0001$ );
- uuringuravimitega seostatavaid kõrvaltoimeid esines 22% patsientidest kolmikravi rühmas ning 17% kaksikravi rühmas.

Uuring 105 oli kahe varasema uuringu avatud jätku-uuring kuhu kaasati 506 patsienti.

#### **Tulemused:**

- heterosügootsete patsientide ppFEV1 muutus võrreldes baastasemega oli 96 nädalal 15,2% algselt platseeborühmas olnud patsientidel ning 14,3% algselt kolmikravi rühmas olnud patsientidel;
- homosügootsetel patsientidel oli ppFEV1 keskmine muutus 96. nädalal 12,4% kaksikravi patsientidel ning 11,5% kolmikravi patsientidel.

Uuring 109 oli 24-nädalane uuring homosügootsetel tsüstilise fibroosi patsientidel, kes randomiseeriti kaksikravi (TEZ/IVA) ning kolmikravi (TEZ/ELX/IVA) rühmadesse. Kokku kaasati uuringusse 176 patsienti. Selles uuringus oli esmane tulemusnäitaja CFQ-R küsimustiku skoori muutus 24. nädalal.

#### **Tulemused:**

- kolmikravi rühmas paranes tulemus 17,1 punkti võrra ning kaksikravi rühmas 1,2 punkti võrra. Absoluutne erinevus 15,9 punkti (95%UV 11,7 – 20,1,  $p < 0,0001$ );
- samuti paranes kolmikravi rühmas ppFEV1 tulemus. Absoluutne erinevus 10,2 protsenti (95%UV 8,2 – 12,1,  $p < 0,0001$ );
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines mõlemas rühmas 8% patsientidest. Enneaegselt lõpetas kõrvaltoimete tõttu ravi 1,1% kolmikravi rühma patsientidest ning 2,3% kaksikravi rühma patsientidest.

Uuring 104 oli 8 nädalane randomiseeritud uuring tsüstilise fibroosiga patsientidel, kellel oli kromosoomi ühes õlas F508del mutatsioon ning teises õlas CFTR valgu avanemist ning sulgumist takistav mutatsioon või selle valgu vähenenud funktsioon. Kokku randomiseeriti 258 patsienti. Algselt said patsiendid vastavalt oma mutatsioonile IVA-t või TEZ/IVA-t ning 4 nädala möödudes randomiseeriti TEZ/ELX/IVA rühma või jäid oma senise skeemi peale.

#### **Tulemused:**

- kolmikravi parandas ppFEV1-te baastasemega võrreldes 8. nädalaks 3,7% (95%UV 2,8 – 4,6,  $p < 0,0001$ );
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 3,8% kolmikravi rühmas ning 8,7% võrdlusravi rühmas. Ravi katkestas vastavalt 1 ja 2 patsienti.

#### **Raviameti kokkuvõtte efektiivsusandmetest:**

Randomiseeritud kliinilistes uuringutes on näidatud, et tesakaftoor, eleksakaftoor ja ivakaftoor (TEZ/ELX/IVA) kombinatsioonravi parandab üle 12 aastaste tsüstilise fibroosiga patsientide, kellel on vähemalt kromosoomi ühes õlas F508del mutatsioon, ppFEV1-te ning vähendab haiguse ägenemisi ja hospitaliseerimisi selle tõttu.

ppFEV1 paranemine oli erinevates uuringutes vahemikus 3,7% kuni 14,3%. Samuti paranes patsientide elukvaliteet CFQ-R skoori alusel hinnatuna. Uuringute kestus oli 8 kuni 24 nädalat. Ekspertide hinnangul on tegemist kliiniliselt väga oluliste muutustega. Patsiendid talusid ravi küllalt hästi ning tõsiseid kõrvaltoimeid esines mõõdukalt.

Elulemuse paranemist ei ole uuringutes näidatud. Paranemist ppFEV1 näitajas ning haiguse ägenemiste vähenemist seostatakse suremuse vähenemisega ning selle alusel on taotleja mudeldanud võimaliku elulemuskasu patsientidel, ent selle tulemused on ebakindlad.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, milles on võrreldud taotletava ravimikombinatsiooni kasutamist erinevate mutatsiooniliikidega patsientidel selle mitte kasutamisega eluaegses ajahorisondis (konkreetne lagi täpsustamata).

Erinevate taotluse alla liigituvate mutatsioonidega patsientide kaalutud keskmiseks tulemuseks leiti baasstsenaariumis, et taotletav ravi parandab patsiendi üldist elulemust 22,3 (diskonteerimata) aasta võrra, lisab diskonteeritud kvaliteedile kohandatud eluaastaid 7,6 ning toob diskonteeritud täiendkulu ... eurot (ICER = ... €/QALY).

Baasstsenaariumis olid kulud diskonteeritud 5% ning tervisekasu 3,5% määraga. Mõlemal juhul 5% diskonteerimismäära kasutamisel lisandus täiendavaid kvaliteedile kohandatud eluaastaid 5,5 (ICER = ... €/QALY).

Baasstsenaariumis oli ravimi maksumusena arvestatud hulгимüügi ostuhinda. Rakendades jaehinda ning 5% diskonteerimismäära on ICER = ... €/QALY.

### **EHK tähelepanekud:**

Peamise puudusena esitatud mudelil näeb haigekassa üldelulemuse paranemise eelduslikku olemust. Ravimiga läbi viidud uuringutest ei olnud ükski disainitud näitama ravimi mõju suremusele, mistõttu on pelgalt kopsufunktsiooni paranemise ning ägenemiste arvu vähenemise pealt lühikeses jälgimisajas üldise elulemuse võimaliku paranemise ulatust keeruline hinnata.

Austraallaste hinnangus väljendati kahtlust, kas uuringu andmetele tuginev ravimi mõju kopsufunktsiooni halvenemise tempole püsib samal tasemel patsiendi terve eluea jooksul.

Seega pole taotletud ravimi ICER mitte ainult väga kõrge, vaid on ka äärmiselt ebakindel.

### Potentsiaalne lisakulu:

Raviskeem koosneb kahest ravimist, millest kummagi 28 päeva maksumus jaehinnas on vastavalt ... € ning ... €. Seega 365 päeva ravi maksumus oleks ... €.

32 patsiendi korral oleks läbilõikeline maksimaalne jaemüügi maht kuni ... €.

### Diskussioon

Taotleja on andud teada, et ivakaftoor + tesakaftoor + eleksakaftoor kombinatsioonravi näidustus on laienenud. Taotleti küll ravimi hüvitamist 12+ vanuserühmas, kuid nüüd on näidustus laienenud 6+ vanuserühmale, seega on taotleja avaldanud soovi sihtrühma muutmiseks.

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmal väga suur. Arutleti ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Uuringutest on teada lühiajalised ning surrogaat-tulemusnäitajatel põhinevad andmed, mille põhjal võib oletada ravimil head efekti. Siiski ei ole teada, kui kaua efekt püsib ning kuidas mõjutab ravim patsientide elulemust. Tõdeti, et haiguse levimusandmetele tuginedes võib ravi vajavaid patsiente olla oluliselt rohkem kui prognoositud.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Komisjoni hinnangul on ravimile määratud väga kõrge hind, mille tõttu on kulutõhususe näitaja äärmiselt ebasoodne. Tegemist ei ole ultra-harvik haigusega (1-3 patsienti Eestis), millisel juhul on varasemalt mõnel korral ebasoodsat kulutõhususe näitajat aktsepteeritud. Potentsiaalseid patsiente on küllaltki palju (ligi 40) ning tegemist on ühtlasi kroonilise haigusega.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et vajadus ravimi järele on suur ja komisjoni soov oleks selle ravi kättesaadavus patsientidele tagada. Kahjuks ei korreleeru ravimi pakutud hind selle kasuteguriga ning seega saab komisjon ravimi hüvitamist soovitada ainult väga olulise hinnalanguse korral.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust pakutud hinnatasemel mitte rahuldada, pidada taotlejaga läbirääkimisi oluliselt soodsama hinnataseme saavutamiseks ning seejärel soovib komisjon taotlust uuesti arutada.

## **2. IVAKAFTOOR + LUMAKAFTOOR**

**Taotlus:** 100%, tsüstilise fibroosi ravi 2-aastastel ja vanematel patsientidel, kes on tsüstilise fibroosi transembraanse juhtivuse regulaatorgeeni (CFTR) mutatsiooni F508del suhtes homosügootsed.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Taotleja kinnitusel on Tartu Ülikooli Kliinikumi ning Tallina Lastehaigla andmetel Eestis 18 tsüstilise fibroosi patsienti, kes on CFTR-i geeni homosügootid F508del osas ning vanuses 2 eluaastat ja vanemad. Taotleja eeldab, et kõik patsiendid hakkavad kasutama taotletavat ravimit.

#### **Alternatiivne ravi:**

TF-i ravi on enamasti sümptomaatiline. Kroonilise kopsuhaiguse ravis on oluline röga viskoossuse vähendamine, sekreedist puhastamise võtted, infektsiooni- ja põletikuvastane ravi. Kopsusiirdamine on lõppstaadiumis TF-i kopsuhaiguse viimane ravimeetod.

Retseptikeskuse andmetel on 2021. a jooksul tsüstilise fibroosi diagnoosiga (E84) soodusretsepte hüvitatud kokku 62 isikule 374 553,28 € eest. Kokku on selle diagnoosiga hüvitatud 35 erinevat toimeainet.

Spetsiifilisi ravimiteenuseid on tsüstilise fibroosiga (raviarvel põhidiagnoos E84) kasutanud 2021. a 5 patsienti kokku 16 338 € eest.

2021. a jooksul ühtegi kopsusiirdamist EHK-le teadaolevalt tsüstilise fibroosi patsiendile ei teostatud.

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

Uuring 115 oli mitmekeskuseline, III faasi, võrdlusrühmata, avatud uuring F508del mutatsiooni osas homosügootsetel patsientidel vanuses 2 – 5 eluaastat. Uuring koosnes kahest osast, millest esimene kestis 15 päeva ning hindas farmakokineetikat ning ohutust ning teine kestis 24 nädalat ning hindas lisaks efektiivsust. Uuringu teise ossa kaasati 60 patsienti, kellest uuringu katkestas 4 patsienti.

#### **Tulemused:**

- higi kloriidide kontsentratsioon langes patsientidel keskmiselt algtasemega võrreldes 31,7 mmol/L võrra (95% UV -35,7 – -27,6 mmol/L);
- kehamassiindeks suurenes keskmiselt algtasemega võrreldes 0,27 kg/m<sup>2</sup> (95%UV 0,07 – 0,47). Patsiendid säilitasid ravi ajal eakohase kasvukõvera, mis on tsüstilise fibroosiga patsientide kohta ebatavaline.
- 24 nädala jooksul esines kopsuhaiguse ägenemist 30% patsientidest, hospitaliseerimisi esines 0,2 patsiendiaasta kohta;

- kõige sagedasem kõrvaltoime oli köha, mis esines 63% patsientidest. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 7% patsientidest.

Uuring 116 oli eelmise uuringu jätku-uuring, mis hindas eelkõige pikaajalist ohutust ning vältas 96 nädalat.

**Tulemused:**

- pikaajalise ravi käigus esines tõsiseid kõrvaltoimeid 26,3% patsientidest, aga enamik tekkinud sümptomitest on omased ka tsüstilisele fibroosile;
- patsientide higi kloriidide kontsentratsioon püsis keskmiselt -29,6 mmol/L algtasemest madalam (95%UV -33,7 – -25,5);
- kopsukliirensi indeks oli taas numbriliselt madalam algtasemest, aga ei saavutanud statistilist olulisust (-0,2; -0,99 – 0,60).

Uuring 109 oli randomiseeritud, topeltpime, platseebo kontrolliga, mitmekeskuseline III faasi uuring 6 – 11 aastastel tsüstilise fibroosiga patsientidel, kes olid F508del mutatsiooni osas homosügootsed. Uuringusse kaasati 206 patsienti ning uuringu kestus oli 24 nädalat. Esmaseks tulemusnäitajaks oli kopsukliirensi indeksi muutus võrreldes algtasemega.

**Tulemused:**

- kopsukliirensi indeks vähenes lumakaftoori ja ivakaftoori rühma patsientidel 1,01 võrra, võrreldes 0,08 punktise kasvuga platseebo patsientidel. Muutus oli statistiliselt oluline;
- higi kloriidide kontsentratsioon langes ravirühmas 20,0 mmol/L ning platseebo rühmas tõusis 0,8 mmol/L,  $p < 0,0001$ ;
- muutused kehamassiindeksis ega CFQ-R elukvaliteedi küsimustikus ei olnud rühmade vahel oluliselt erinevad;
- ppFEV1 muutus ravirühmas võrreldes platseeborühmaga 2,4% võrra (95%UV 0,4 – 4,4,  $p = 0,0182$ );
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 13% lumakaftoor + ivakaftoor patsientidel ning 11% platseebo patsientidel.

Uuring 011 oli avatud, võrdlusrühmata, III faasi uuring, mis kaasas 6 – 11 aastased tsüstilise fibroosi patsiendid. Uuring oli jaotatud taas kahte ossa. Teine osa oli 24 nädalane ning kaasas 58 patsienti.

**Tulemused:**

- uuringu vältel ei muutunud patsientide ppFEV1, kuid pärast ravi lõppu langes see 2 nädala jooksul 3,2% (95%UV -4,8 – -1,6,  $p = 0,0003$ );
- 24. nädalaks vähenes patsientide higi kloriidide kontsentratsioon keskmiselt 24,8 mmol/L (95%UV -29,1 – -20,5,  $p < 0,0001$ ) ning jõudis 2 nädalat pärast ravi lõpetamist algtasemele;
- CFQ-R küsimustiku taseme muutus oli 24. nädalal keskmiselt 5,4 punkti (95%UV 1,4 – 9,4,  $p = 0,0085$ ).

Uuring 110 oli uuringute 109 ja 011 96 nädalane jätku-uuring.

**Tulemused:**

- 96. nädalal püsis patsientidel, kes oli algselt raviga alustanud LCI<sub>2,5</sub> tase -0,85 punkti algtasemest (95%UV -1,25 – -0,45) ning samuti saavutasid sarnase languse patsiendid, kes alustasid raviga käesoleva uuringu käigus -0,86 (95%UV -1,33 – -0,38);
- samuti säilisid patsientidel paranemised CFQ-R-i ja hiigi kloriidioonide kontsentratsioonid.

Uuringud TRAFFIC ning TRANSPORT olid III faasi uuringud üle 12 aastastel patsientidel, kes olid F508del osas homosügootsed ning randomiseeriti saama 600mg lumakaftoori ning 250mg ivakaftoori iga 12 tunni järel, 400mg lumakaftoori ning 250mg ivakaftoori iga 12 tunni järel või platseebot 24 nädala vältel.

Randomiseeriti 1108 patsienti. Esmane tulemusnäitaja oli ppFEV1 muutus algtasemest.

#### **Tulemused:**

- keskmine ppFEV1 muutus LUM/IVA rühma ning platseebo rühma vahel oli 24. nädalal 2,8 protsenti ( $p < 0,001$ ). ppFEV1 5% paranemise saavutas 39% uuringurühma patsientidest ning 22% platseebo rühmast. 10% paranemise saavutas vastavalt 24% ja 13% patsientidest.
- kopsuhaiguse ägenemiste aastane määr oli platseebo rühmas 1,14 ning LUM/IVA rühmas 0,7. Suhteline risk 0,61 (95%UV 0,49 – 0,76);
- CFQ-R tulemus paranes platseeboga võrreldes 2,2 punkti (95%UV 1,6 – 3,1);
- kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 1,6% platseeborühma patsientidest ning 4,6% uuringurühma patsientidest. Mõni tõsine kõrvaltoime esines 28,6% platseeborühma patsientidest ning 17,3% LUM/IVA rühma patsientidel. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli infektsioosne kopsuhaiguse ägenemine.

Uuring 106 oli avatud võrdlusrühmata 24 nädalane uuring F508del mutatsiooni osas homosügootsetel üle 12 aastastel patsientidel, kellel oli ppFEV1-e algtase alla 40% tavapärasest.

#### **Tulemused:**

- patsientide ppFEV1 püsis algtasemel;
- CFQ-R-is statistiliselt olulisi muutusi ei tuvastatud;
- hiigi kloriidide kontsentratsioon langes -16,4 mmol/L (95%UV -19,2 – -13,7,  $p < 0,0001$ );
- võrreldes ajaga enne uuringut samadel patsientidel, langes uuringu käigus patsientide aastane hospitaliseerimiste määr 2,78 vs 1,15. Riski suhe 0,41 (95%UV 0,26 – 0,66,  $p = 0,00026$ ).

#### **Ravimiameti kokkuvõtte efektiivsusandmetest:**

Ivakaftoori ning lumakaftoori kombinatsioonravi on näidanud efektiivsust ja piisavat ohutust 2 aastastel ja vanematel tsüstilise fibroosi patsientidel, kes on homosügootsed CFTR-i geeni mutatsiooni F508del osas.

Peamistes efektiivsuse tulemusnäitajates ppFEV1, CFQ-R, LCI on näidatud mõnepunktilist paremust võrreldes algtasemega ning seejuures tuleb tõdeda, et ka algtaseme säilitamine on tsüstilise fibroosi patsientidel üldiselt kliiniliselt oluline tulem. Peamised tulemusnäitajaid toetavad teised mõõdetavad parameetrid nagu hiigi kloriidide kontsentratsiooni langus ning kehamassiindeksi muutus.

Vanuserühmas 12+ ning ka 6-11 on taotletavast kaksikraviskeemist näidanud kolmikraviskeem oluliselt paremat efektiivsust. Seda nii F508del homosügootsete kui heterosügootsete patsientide osas. Patsientidele vanuses 2-5 eluaastat ei ole kolmikraviskeem näidustatud.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus:**

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, milles on võrreldud taotletava ravimikombinatsiooni kasutamist F508del homosügootse mutatsiooniga patsientidel selle mitte kasutamisega eluaegses ajahorisondis (konkreetne lagi täpsustamata).

Baastsenaariumis leiti, et taotletav ravi parandab patsiendi üldist elulemust 7,1 (diskonteerimata) aasta võrra, lisab diskonteeritud kvaliteedile kohandatud eluaastaid 1,8 ning toob diskonteeritud täiendkulu ... eurot (ICER= ... €/QALY).

Baastsenaariumis olid kulud diskonteeritud 5% ning tervisekasu 3,5% määraga. Mõlemal juhul 5% diskonteerimismäära kasutamisel lisandus täiendavaid kvaliteedile kohandatud eluaastaid 1,23 (ICER = ... €/QALY).

Baastsenaariumis oli ravimi maksumusena arvestatud hulгимүүgi ostuhinda. Ühes täiendavas stsenaariumis oli rakendatud jaehinda, mille tulemusel ICER= ... €/QALY.

### **EHK tähelepanekud:**

Peamise puudusena esitatud mudelil näeb haigekassa üldelulemuse paranemise eelduslikku olemust. Ravimiga läbi viidud uuringutest ei olnud ükski disainitud näitama ravimi mõju suremusele, mistõttu on pelgalt kopsufunktsiooni, kloriidide tasakaalu ja kehamassiindeksi paranemise pealt lühikeses jälgimisajas üldise elulemuse võimaliku paranemise ulatust keeruline hinnata. Seejuures pole platseebokontrolliga võrreldud andmeid olemas enam kui kuue kuu ulatuses.

Ka teistes riikides, mis taotletavat kombinatsiooni on hinnanud, on oldud kahtleval seisukohal, kuivõrd pikaajaliselt on põhjendatav lühiajalise tõendusmaterjali ekstrapoleerimine.

Seega pole taotletud ravimi ICER mitte ainult väga kõrge, vaid ka äärmiselt ebakindel.

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotletakse kahe ravimvormi soodustamist – graanulid 2-5 aastastele patsientidele ning tabletid 6-aastastele ja vanematele. Mõlema puhul oleks 28 päeva ravi maksumus jaehinnas ... €. Seega 365 päeva ravi maksumus oleks ... €.

Läbilõikeline maksimaalne jaemүүgi maht oleks kuni ... €, millest alla 12-aastastele patsientidele kuluks ... €.

Juhul kui teha Eestis kättesaadavaks 12+ vanustele patsientidele paralleelselt taotletav kolmikravi, piirduks katmata ravivajadus (ning vastav eelarvemүүju) käesoleva taotluse kontekstis vaid alla 12-aastastega.

### Diskussioon

Komisjon nentis, et taotletud kaksikraviskeemi (ivakaftoor + lumakaftoor) efektiivsus on uuringuandmete põhjal oluliselt kehvem, kui vanematele patsientidele taotletud kolmikraviskeemil (ivakaftoor + tesakaftoor + eleksakaftoor). Uuringuandmed on väga lühikese aja kohta (24 nädalat) ning ei ole teada, kuidas mõjutab ravi patsientide elulemust. Komisjon nentis, et kulutõhususe näitaja on ivakaftoori ning lumakaftoori skeemi puhul veelgi ebasoodsam kui kolmikraviskeemi puhul. Komisjon nentis, et 6-12 ja vanematel patsientidel on kolmikravi skeemi mõistlikum kasutada, sest see on oluliselt efektiivsem. Komisjoni hinnangul tuleks ebakindlate efektiivsusandmete tõttu ravimi hüvitamisel sõlmida leping, mis tagaks, et haigekassa tasub ainult toimiva ravi eest.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et TF on raske haigus ning vajadus ravi järele on suur. Kuna 6+ vanuserühma patsientidele on efektiivsem alternatiiv kolmikravi skeemi näol olemas, siis on kaksikravi skeemi hüvitamise kaalumise asjakohane vaid 2-5 vanuserühma patsientidel. Kahjuks ei korreleeru



ravimi pakutud hind selle kasuteguriga ning seega saab komisjon ravimi hüvitamist soovitada ainult väga olulise hinnalanguse korral.

**Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust pakutud hinnatasemel mitte rahuldada, pidada taotlejaga läbirääkimisi oluliselt soodsama hinnataseme saavutamiseks ning seejärel soovib komisjon taotlust uuesti arutada. Komisjon soovib ivakaftoor + lumakaftoor kombinatsioonravi hüvitamist kaaluda vaid 2-5 aastaste patsientide sihtrühmas, kellele kolmikravi skeem ei ole näidustatud.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija