

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401/413

18.08.2022 nr 6

Algus kell 17.00, lõpp kell 17.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit, *Teamsi* vahendusel)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium, *Teamsi* vahendusel)
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. Dapaglifloosin (Lisa 1. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Forxiga** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside Eesti Haigekassa arvamusele);
2. Tafamidis (Lisa 2. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Vyndaqel** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused).

1. DAPAGLIFLOSIIN

Taotlus: 75/90%, täiskasvanutele kroonilise neeruhaiguse (KNH) raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eestis läbi viidud uuringu andmetel oli 2019 a. kokku ligikaudu 83 000 patsienti (7% täiskasvanud elanikkonnast), kellel on juba diagnoositud KNH (56 000) või kelle eGFR analüüside alusel võiks olla tegemist KNH-ga.

Taotleja on hinnanud, et dapaglifloosiniga ravi vajavate KNH-ga patsientide, kes ei saa dapaglifloosiini muul näidustusel, hulk on 2022. aastal 12 697 ning realselt raviga hõlmatud oleks 1270 patsienti. Taotleja prognoosib nimetatud numbrite suurenemist vastavalt 14 699-le ja 10 289-le aastaks 2025.

Ravimiameti hinnangul võiks kroonilise neeruhaiguse parem diagnoosimine ja jälgimine kujuneda oluliseks prioriteediks, seega võib taotleja prognoos olla alalävine.

Alternatiivne ravi:

Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEi) või angiotensiini retseptori blokaator (ARB) dapaglifloosiinita.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Dapaglifloosiini efektiivsust kroonilise neeruhaiguse näidustusel on hinnatud rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud topeltpimedas, platseebokontrolliga 3. faasi uuringus DAPA-CKD.

Esmane liit-tulemusnäitaja oli aeg ühe sündmuseni järgnevaist: eGFR langus vähemalt 50%; lõppstaadiumi neeruhaiguse teke (dialüüsi vajadus vähemalt 28 päeva, neerusiirdamine või eGFR alla 15 ml/min/1,73m²); neeruhaiguse või kardiovaskulaarhaigusega seotud surm.

Uuringusse kaasati patsiendid, kelle eGFR oli 25–75ml/min /1,73 m² ja esines albuminuuria (uACR 200 - 5000 mg/g ehk 22,6 mg/mmol – 565 mg/mmol), patsiendid olid vähemalt 4 nädala jooksul enne uuringusse kaasamist kasutanud ACEI-d või ARB-i.

Tulemused (jälgimisaja mediaan oli 28,5 kuud):

- dapaglifloosiin vähendas esmase liit-tulemusnäitaja tekke riski võrreldes platseeboga 39% (HR: 0,61; 95% UV 0,51 – 0,72; P<0,001);
- neeru liit-tulemusnäitaja (püsiv eGFR langus vähemalt 50%, lõppstaadiumi neeruhaigus või neeruhaigusega seotud surm) tekke riski vähendas võrreldes platseeboga 44% (HR: 0,56; 95% UV 0,45 – 0,68; P<0,001);
- kardiovaskulaarse liit-tulemusnäitaja tekke riski vähendas võrreldes platseeboga 29% (HR: 0,71; 95% UV 0,55 – 0,92; P=0,009);
- mistahes põhjusel suremuse riski vähendas võrreldes platseeboga 31% (HR: 0,69; 95%UV 0,53 – 0,88; P=0,004);
- sagedasemad kõrvaltoimed olid infektsioonid (9%), neerudega seotud kõrvaltoimed (7,2%), voluumeni vähenemine (5,9%), luumurrud (4,0%). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 29,5% patsientidest dapaglifloosiini ja 33,9% patsientidest platseebo grupis.

Süsteemaatilisse ülevaatesse (Neuen *et al*, 2019), kus käsitleti SGLT2 inhibiitorite efektiivsust neerupuudulikkuse ennetamisel 2. tüüpi diabeediga patsientidel, oli kaasatud dapaglifloosiini uuring DECLARE-TIMI 58. DECLARE-TIMI 58 uuringusse kaasatud patsientidest 68%-l oli UACR < 30 mg/g.

Antud süsteemaatilises ülevaates leiti SGLT2 antagonistide positiivne toime neerudega seotud komplikatsioonide ennetamisel 2. tüüpi diabeediga patsientidel.

Analüüsi andmetel vähendasid SGLT-2 inhibiitorid oluliselt dialüüsi, transplantatsiooni ja neeruhaigusest tingitud surma riski (RR: 0,67, 95% UV 0,52 – 0,86, P=0,0019).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis võrdleb dapaglifloosiini platseeboga, analüüs toetub uuringu DAPA-CKD andmetele. Arvutused on tehtud eluaegses ehk 30 aastases ajaperspektiivis 5% -se kulude ja tulude diskonteerimismääraga.

Tulemused on esitatud järgnevate patsientide gruppide kohta: teist tüüpi diabeediga patsiendid; ilma teist tüüpi diabeedita patsiendid; eGFR <45; eGFR ≥45; vanus <65; vanus ≥65.

Baasstsenaariumi andmetel saavutatakse dapaglifloosiini raviga võrreldes platseeboga 0,3 täiendavat eluaastat ja 0,27 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning kulude kokkuhoid 5 153 eurot.

Kokkuhoiu peamiseks allikaks on lõppstaadiumi neeruhaiguse ravi vajaduse vähenemine või selle ajaline edasilükkumine, väheneb ka ägeda neerukahjustuse juhtude ja südamepuudulikkusega seotud hospitaliseerimiste arv ja nendega seotud kulud.

EHK tähelepanekud:

Esitatud mudel kasutas ainult uuringu DAPA-CKD andmeid, see tähendab, et on teada ravimi kulutõhusus Eesti oludes ainult patsientidel, kelle uACR on 22,6 mg/mmol või rohkem sõltumata diabeedi diagnoosist. Järgnevate sihtgruppide kulutõhusus pole teada:

- patsiendid, kelle uACR on väiksem kui 22,6 mg/mmol ja esineb teist tüüpi diabeet;
- uACR on väiksem kui 22,6 mg/mmol ja ei esine teist tüüpi diabeeti.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi ravi maksumus Forxigaga on ... € (arvestades keskmiselt 8 pakki patsiendi kohta) aastas.

Lähtudes taotleja patsientide arvu prognoosist oleks haigekassa lisakulu 2023. aastal ... €, 2024. aastal ... € ning 2025. aastal ... €.

Arvestades, et taotleja prognoos võib olla alalävine, võib lisakulu olla ka oluliselt kõrgem.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus ravimi järele on olemas, sest spetsiifiline kroonilise neeruhaiguse ravi puudub. Kuigi dapaglifloosini hüvitamistingimuste laiendamisel tekib suur lisakulu ravimite eelarvele, siis on tervishoiukulused tervikuna vaadeldes tegemist kulusäästva sekkumisega.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

2. TAFAMIDIS

Taotlus: 100%, metsikut tüüpi või päriliku transtüretiiniga seotud amüloidoosi raviks kardiomiopaatia täiskasvanud patsientidele.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Amüloidoos on valguainevahetuse häire, mille korral ladestub kudesse ja elunditesse valguline aine amüloid. Amüloidoosi põhjustavad kõrvalkalded teatud valkude pakkimises, mis võivad tekkida loomuliku vananemisprotsessi tõttu, sekundaarselt teatud haigustele või geneetiliste mutatsioonide tagajärjel.

Amüloidoosi klassifitseeritakse vastavalt valgule, mis enamiku ladestumistest põhjustab. ATTR on amüloidoosi vorm, mida põhjustab transtüretiin (TTR). Kaks peamist ATTR fenotüüpi on ATTR polüneuropaatia (ATTR-PN), kus amüloidi ladestumine põhjustab peamiselt häireid mitmetes perifeersetes närvides ning ATTR kardiomiopaatia (ATTR-CM), kus amüloidi ladestumine südames põhjustab kardiomiopaatia. Ilma ravita on mediaanelulemus pärast diagnoosi 2-6 aastat päriliku haiguse korral ja 3,5-5 aastat metsiktüüpi haiguse korral.

ATTR-CM on harvhaigus, mille epidemioloogilised andmed on piiratud. Taotleja on ekspertarvamusele tuginedes prognoosinud, et tafamidist võiks vajada 10 – 20 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Ajalooliselt on ainsaks haigust modifitseerivaks võimaluseks olnud elundisiirdamine (maks, südame või mõlema korraga siirdamine).

ATTR-CM-i sümptomaatiline ravi hõlmab tavaliselt vedelikumahu reguleerimist diureetikumide abil, ning arütmiate ravi, sealhulgas südamestimulaatorite kasutus südameblokaadi või bradükardia raviks.

Eesti Haigekassa ravimite ja tervishoiuteenuste loetelu kaudu spetsiifilisi ATTR-CM ravivõimalusi rahastatud ei ole. Kättesaadavad on erinevad toimeained, mida kasutatakse sümptomaatiliseks ATTR-CM raviks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tafamidise efektiivsust ja ohutust on hinnatud 3. faasi, mitmekeskuselises, randomiseeritud, topelt-pimedas, platseebokontrolliga uuringus ATTR-ACT, millesse kaasati 441 transtüretiiniga seotud amüloidoosi ja kardiomiopaatia patsienti.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1:2 saama kas 80mg tafamidist, 20mg tafamidist või platseebot. Tafamidise patsientide tulemusi analüüsiti summeeritult. Patsiendid olid vanuse vahemikus 18 kuni 90 eluaastat ja neil pidi olema biopsiaga kinnitatud ATTR-CM.

Välistavateks kriteeriumideks olid mitte transtüretiini amüloidne kardiomiopaatia, NYHA IV südamepuudulikkus, kerge ahela amüloidoos, maksa või südame siirik, südamestimulaatori olemasolu jne.

Esmaseid tulemusnäitajaid testiti hierarhiliselt järjekorras üldsuresus ja kardiovaskulaarpõhjustel hospitaliseerimine.

Tulemused:

- 30-kuulise jälgimisaja jooksul suri 29,5% tafamidise patsientidest ning 42,9% platseebo patsientidest. Riskitiheduste suhe (HR) 0,70 (95%UV 0,51 – 0,96);
- kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimiste aastane määr oli vastavalt 0,48 ning 0,70 (HR 0,68, 95%UV 0,56 – 0,81);
- patsientide alarühmade analüüs näitas, et üldise suremuse määr ei olnud patsientide hulgas, kellel oli NYHA III südamepuudulikkus rühmade vahel statistiliselt oluliselt erinev ning kardiovaskulaarsetel põhjustel hospitaliseerimine oli platseebo rühmas väiksem;
- tafamidise ja platseebo ohutusprofiilid olid sarnased. Kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetamist esines tafamidise rühmades vähem kui platseebo rühmas.

ATTR-ACT uuringu jätku-uuringus hinnati tafamidise patsientide pikaajalist elulemust.

Algses uuringus osalenud patsiendid võisid tafamidist edasi kasutada või tõsteti platseebo rühmast üle tafamidise rühma.

Elulemuse mediaan kogu aeg tafamidist saanud patsientide rühmas oli 67,0 kuud (95%UV 47,0 kuud – mediaan saavutamata) ning platseebolt tafamidisele ülelänute grupis 35,8 kuud (95%UV 29,7 kuud – 41,1 kuud).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis võrdleb Eesti oludes ATTR-CM ravis tafamidise kulutõhusust platseeboga. Mudeli populatsioon vastab ATTR-ACT kliinilise uuringu populatsioonile. Mudeli ajahorisont on eluaegne (30 aastat). Mudeli tulud ja kulud on diskonteeritud 5% määraga.

Baas-stsenaariumis saavutati tafamidis-raviga 5,75 eluaastat ja platseeboga 2,55 eluaastat; seega pikendas tafamidis elulemust 3,21 aasta võrra. Kvaliteedikohandatud eluaastaid (QALY) kogunes vastavalt 4,25 ja 1,69 ehk tafamidis-raviga kaasnes 2,56 täiendavat QALY-t. Tafamidis-ravi on eluaegse ajahorisondi korral ... € kallim kui platseebo.

Täiendkulu tõhususe määr (ICER) on ... eurot eluaasta kohta ja ... eurot QALY kohta. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis võidetakse tafamidisega 2,32 QALY-t ning ICERQALY on ... eurot.

EHK:

- kaasajastas tervishoiuteenuste hinnad, mis muutis ICERQALY väärtust marginaalselt;
- arvestades uuringus näidatud head talutavust tafamidise rühmas, peab haigekassa õigeks kasutada konservatiivset eeldust, et tafamidist kasutatakse 100% doosi intensiivsusega (baasstsenariumis 97,54%).

Nende sisendite muutmisel tõusis ICERQALY ... euron.

- Lisaks sõltub mudelis nii kasulikkuse määr, hospitaliseerimise tõenäosus kui ka pikkus nii NYHA klassist ning ka ravirühmast (tafamidis vs platseebo), mida ei saa pidada korrektseks. Ka Kanada eksperdid on tähelepanu juhtinud, et patsientide elukvaliteet ning hospitaliseerimise kestus sõltub NYHA klassist, kuid ei sõltu ühesuguse NYHA klassiga patsientide puhul saadavast ravist;
- ühtlasi mõjutab tulemusi oluliselt elulemuse ekstrapoleerimiseks kasutatav funktsioon. Baasstsenariumis kasutati nii tafamidise kui ka platseebo rühmas Gompertzi funktsiooni. Kui kasutada Weibulli funktsiooni, mida pidasid Kanada eksperdid korrektseks NYHA I-II alagrupis, siis tõuseb ICERQALY väärtus ... euron.

NYHA IV südamepuudulikkusega patsientide sihtrühmas pole ravimi kulutõhusus teada.

Kokkuvõttes peab haigekassa ravimi kulutõhusust ebakindlaks ning ebasoodsaks.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja jaemüügi mahu prognoos:

Ravi alustavad patsiendid	5	5	5
Ravi jätkavad patsiendid	0	5	10
Patsientide arv kokku	5	10	15
Pakendeid kokku	60	120	180
Jaemüük	... €	... €	... €

Taotleja prognoositud maksimaalse patsientide arvu (20) juures on ravikindlustuse kulu aastas ... eurot.

Kui lähtuda levimusandmetest, siis võib Eestis olla ligi 370 ATTR-CM-iga patsienti, millisel juhul võib aastane kulu tafamidisele ulatuda ... euron. Kuigi ei ole tõenäoline, et ravile lisandub nii palju patsiente, siis võib ravivõimaluste täienemisel siiski eeldada haiguse diagnoosimise olulist tõusu. Lisaks ravimikuludele tekib lisakulu ka haiguse diagnoosimisega seotud kulude tõusu tõttu, mille suurust on keeruline prognoosida.

Diskussioon

Komisjon nentis, et antud haiguse puhul on vajadus täiendava ravivõimaluse järele suur. Komisjoni hinnangul on tafamidis uuringutes näidanud head efekti. Kuigi ravim on efektiivne, on ravimile

määratud äärmiselt kõrge hinna tõttu majandusanalüüsi tulemus ka taotleja enda arvutuste kohaselt äärmiselt ebasoodne.

Müügiloa hoidja sõnul on nad avatud tulemuspõhiseks riskijagamiseks. Komisjon nentis, et antud ravimi puhul võib olla keeruline tulemuspõhiselt riske jagada, kuid müügiloa hoidja konkreetse pakkumise korral on komisjon valmis taotlust uuesti arutama.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotlust uuesti arutada, kui MLH on teinud hinnapakkumise/riskijagamise pakkumise, mis tagab ravimile kulutõhusa hinnataseme.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija