

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

21.01.2020 nr 1

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.00

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Naloksegool (Lisa 1. Tamro Eesti OÜ taotlus ravimi **Moventig** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Tadalafiil (Lisa 2. Accord Healthcare OÜ taotlus ravimi **Tadalafil Accord** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Rivaroksabaan (Lisa 3. Bayer OÜ taotlus ravimi **Xarelto** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele);
4. Saproteriin (Lisa 4. BioMarin International Limited taotlus ravimi **Kuvan** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Obetikoolhape (Lisa 5. Väljavõte 10.12.2019 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, Eesti Gastroenteroloogide Seltsi tagasiside taotlusele);
6. Venetoklaks (Lisa 6. Väljavõte 10.12.2019 ravimikomisjoni koosoleku protokollist, EHK täiendav kalkulatsioon);
7. EHK ettepanekud (Lisa 7. Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antibiootikumide amoksitsilliin+klavulaanhape, klaritromütsiin soodusmäära suurendamisest, Memo: Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis kasutatavate kolmikpreparaatide (IKS/LABA/LAMA) rakendustingimuste muutmine soodusravimite loetelus, Memo: Levodopa+karbidopa ja levodopa+benserasiid sisaldavate preparaate rakendustingimuste laiendamine soodusravimite loetelus; Memo: Mükofenoolhappe rakendustingimuste laiendamine soodusravimite loetelus, Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud intrauteriinsete ravivahendite FLEREE, KYLEENA ja MIRENA soodusmäära suurendamine, Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud statiinide soodustingimuste lihtsustamisest);
8. Kokkuvõtte ravimikomisjoni ja haiglaravimite komisjoni 2019. a tööst.

1. NALOKSEGOOL

Taotlus: 50% ja 100% opioid-indutseeritud kõhukinnisuse (OIK) raviks opioidraviga ordineeritud patsientidel, kel esineb puudulik ravivastus lahtisti(te)le.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

OIK levimus kroonilisel opioidravil olevate patsientide hulgas on erinevatel andmetel 33-94%. Viies Euroopa riigis läbi viidud uuringu järgi häirib kõhukinnisus nõrkade opioidide kasutajaid samal määral kui tugevate opioidide kasutajaid, kuigi nõrgad opioidid põhjustasid vähem tõsiseid füüsilisi sümptomeid ja kõhukinnisuse mõju elukvaliteedile oli väiksem. Kui naloksegool 2016. aastal soodusravimite loetellu lisandus, siis prognoositi 2016. aastaks 1000 patsienti ja 2018. aastaks 5000 patsienti.

Ravimpreparaati Moventig on 2018. a jooksul kasutanud 47 isikut ja 2019. a (I-III kvartal) 56 isikut (s.o vastavalt 1,11% ja 1,40% sama perioodi tugevate opioidide kasutajatest). Taotleja prognoosib, et soodustuse laiendamise korral võiks 2021. aastal ravi saada ca 500 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Käesolevalt on naloksegool hüvitatud soodusmääraga 75%/90% kroonilise OIK raviks patsientidele, kes kasutavad igapäevaselt tugevatoimelist opioidi (morfiin, oksükodoon, fentanüül) ning kes ei ole vähemalt kahe kuu möödumisel opioidravi alustamisest saavutanud lahtistite abil piisavat raviefekti.

Kõhukinnisuse leevendamiseks kasutatavad traditsioonilised lahtistid on patsientidele kättesaadavad apteegi käsimüügi kaudu. Naloksegooliga sarnasel näidustusel omavad Eestis müügiluba ka naloksooni kombinatsioonis oksükodooniga ja metüülalntreksoonbromiidi sisaldavad ravimpreparaadid, mis EHK ravimite loetellu ei kuulu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Naloksegooli efektiivsust ja ohutust on hinnatud III faasi topeltpimedates platseebo-kontrollitud uuringutes **KODIAC 4** ja **KODIAC 5**. Uuringute esmane tulemusnäitaja oli ravivastuse määr, milleks loeti patsientide määr, kellel esines kolm või enam spontaanset sooletühjenemist (*spontaneous bowel movement*, SBM) nädala jooksul, seejuures pidi SBM arv võrreldes baasväärtusega suurenema vähemalt 1 võrra nädalas 9 nädalal 12-st ja 3 nädalal viimase 4 uuringunädala jooksul.

Tulemused: ravivastuse määr oli mõlemas uuringus naloksegooli annuse 25 mg korral märkimisväärselt suurem kui platseeboga: KODIAC 4 uuringus 44,4% vs 29,4%, $p=0,001$ ja KODIAC 5 uuringus 39,7% vs 29,3%, $p=0,021$. Patsientide alarühmas, kel esines ebapiisav ravivastus laksatiividele olid ravivastuse määrad vastavalt 48,7% vs 28,8%, $p=0,002$ ja 46,8% vs 31,4%, $p=0,01$.

Täiendavalt on taotleja viidanud uuringutele **KODIAC 7** (Webster *et al* 2016) ja **KODIAC 8** (Webster *et al* 2014). Mõlemad olid ohutusuuritud. KODIAC 7 oli 12 nädalane jätku-uuring KODIAC 4 uuringule ning KODIAC 8 oli iseseisev 52 nädalane mitmekeskuseline avatud, randomiseeritud uuring, milles võrreldi mittevähiravi patsientidel naloksegooli ohutust ning talutavust.

KODIAC 7-s esines kõrvaltoimeid 41,2% 25mg naloksegooli patsientidel, 34,0% 12,5mg naloksegooli patsientidel ning 33,0% platseebo patsientidel. Sagedasemad kõrvaltoimed olid artralgia (5,2% 25mg patsientidel) ning kõhulahtisus (5,3% 12,5mg patsientidel). Soole perforatsiooni ei esinenud üheski rühmas. Uurijad lugesid naloksegooli üldiselt hästi talutavaks ning uusi seni teadmata naloksegooli kõrvaltoimeid ei tuvastatud.

KODIAC 8 ohutusandmete analüüs kaasas 804 patsienti, kes said keskmiselt 268 päeva naloksegooli või 297 päeva uurija valitud lahtistit. Kõrvaltoimeid esines 81,8% naloksegooli ning 72,2% lahtisti patsientidel. Naloksegooliga esines sagedamini alakõhuvalu (17,8%), kõhulahtisust (12,9%), iiveldust

(9,4%), peavalu (9,0%), puhitust (6,9%) ning ülakõhuvalu (5,1%). 20 patsienti lõpetasid ravi kõrvaltoimete tõttu. Sooleperforatsiooni ei esinenud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja ei ole esitanud ravimi kasutamise kohta uut farmakoökonomilist analüüsi, mistõttu tugineb haigekassa eelmise taotlusega esitatud kulukasulikkuse analüüsile. Jaanuaris 2016 antud hinnangu järgi on haigekassa mudeli sisendeid muutes läbi viinud kordusanalüüsi, mille järgi oli naloksegooli kulutõhusus võrreldes platseboga 100% soodusmäär korral 16 768 eurot/QALY ja 50% soodusmääraga 8 604 eurot/QALY.

Ravimi hinna kaasajastamise ja tervishoiuteenuste kuludele leitud koefitsiendi rakendamise tulemusel langes naloksegooli kulutõhususe näitaja võrreldes platseboga 100% soodusmäär korral 13 897 eurot/QALY-ni, mis on tingitud ravimi soodsamast hinnast ja võrdlusravi maksumust mõjutavast tervishoiuteenuste kallinemisest. 50% soodusmäär korral tõusis kulutõhususe näitaja 11 305 eurot/QALY-ni, tulenevalt täiendava ravimihüvitise mõjust ühe pakendi aasta keskmisele maksumusele EHK jaoks. 75%/90% soodusmäär korral on naloksegooli kulutõhususe näitaja võrreldes platseboga 12 784 eurot/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib haigekassa kuluks naloksegoolile järgmisel kolmel aastal ca 25 000-70 000 eurot.

Haigekassa prognoos:

Soodusmäär		Lisakulu/sääst (€)
50%		284 183
100%		-1 072
Kokku		283 111
75%/90%	sh nõrkade opioidide kasutajad	511 451
	sh tugevate opioidide kasutajad	6 150
Kokku		517 601

- kui hüvitada Moventigi senise 75%/90% (piiratud tugevate opioidide kasutajatega) asemel soodusmääradega 50% (ilma diagnoosikoodi piiranguta) ja 100% (C00-D48 ja R52.1.). Sel juhul tuleneks lisakulu 50% soodusmääraga patsientide populatsioonist. 100% soodusmäär tingimus on kitsam kui praegune 75%/90% soodusmäärakale rakenduv piirang, lisaks on tootja 2019. aasta lõpus Moventigi hinda langetanud, mistõttu võib selles sihtgrupis esimesel aastal pigem oodata säästu. Lisakulu on kokku 283 111 eurot.
- kui laiendada hüvitamist soodusmääraga 75%/90% ka nõrkade opioidide kasutajatele. Siis on lisakulu tingitud peamiselt nõrkade opioidide kasutajate populatsioonist, tugevate opioidide kasutajate puhul on prognoositud loomulikku patsientide arvu suurenemist vastavalt varasemate aastate võrdlusele. Lisakulu on kokku 517 601 eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et naloksegooli efektiivsuse andmetes võrreldes 2016. aastaga lisainfot pole ning uued ohutuse uuringud ei ole seni teadmata naloksegooli kõrvaltoimeid tuvastanud.

Eestis on opioidid pigem alakasutatud, mille üheks põhjuseks võib olla asjaolu, et patsiendid pigem kardavad opioidide kasutamist sõltuvuse ohu tõttu. Samas nõrgemaid opioide nagu tramadool

kasutatakse enam ning kasutusala on laiem. Peamine opioidide tarvitajate sihtgrupp on siiski lõppstaadiumis vähihaiged, kes kasutavad opioide regulaarselt ning kellel esineb ka kõhukinnisus. Tavalised laksatiivid neil patsientidel sageli ei toimi. Komisjon tõdes, et valuravi valdkonnas on Eestis arenemisruumi. Opioide kasutatakse pigem vähe ning opioididest tingitud probleemide ravi võiks olla paremini käsitletud. Patsiendid vajavad muu hulgas põhjalikku nõustamist.

Komisjon arutles potentsiaalse lisakulu üle ning nentis, et prognoos erineb taotleja ja haigekassa hinnangul märkimisväärselt. Taotleja on leidnud, et naloksegooli kasutaksid 180-500 patsienti aastas, neist kolmandik saaksid ravimit 100% soodusmääraga ning kaasnev kulu haigekassale oleks 25 000 kuni 70 000 eurot. Haigekassa on lisakulu arvutamisel võtnud aluseks 2018. aasta ravimistatistika, mille põhjal kasutas nõrku opioide 67 000 patsienti. 60%-l opioidide kasutajatest tekib kõhukinnisus. Kui laiendada hüvitamist soodusmääraga 75%/90% ka nõrkade opioidide kasutajatele, siis tekiks haigekassale lisakulu maksimaalselt 517 601 eurot. Komisjon tõdes, et kuna varasemalt on patsientide arvu väga oluliselt üle prognoositud, siis ei pruugi haigekassa kalkuleeritud lisakulu tegelikult realiseeruda. Samas usub komisjon, et nõrkade opioidide kasutajaid, kel tekib kõhukinnisus, võib olla rohkem, kui taotleja poolt prognoositud 500 patsienti.

Komisjon meenutas, et 2016. aastal naloksegooli hüvitamise kaalumisel soovitati ravimit hüvitada 75/90% soodusmääraga, sest 100% soodusmäär korral võib tekkida motivatsioon vältida käsimüügi lahtisteid ja liikuda kohe kallima ravi juurde, mis patsiendile on soodsamalt kättesaadav kui käsimüügi laksatiivid (patsiendi omaosalus 2,50 eurot ning 2016. a 1,27 eurot). 50% soodusmäär korral võib ravim kõrge hinna tõttu jääda patsientidele siiski kättesaamatuks. See kaalutus kehtib komisjoni hinnangul ka praegu.

Kokkuvõttes soovib komisjon laiendada naloksegooli väljakirjutamise tingimusi ka nõrkade opioidide kasutajatele, kel esineb puudulik ravivastus laksatiividele. Ravimile peaks jätkuvalt kehtima 75/90%-line soodusmäär ning prognoositust suurema kulu vältimiseks tuleks tootjaga sõlmida eelarvelaega (tagasimakse 50% ülekulust) hinnakokkulepe, mis lähtub taotleja prognoositud patsientide arvust ja jaemüügimahust.

Komisjoni arvamus (lihthälteenamus)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning kehtestada naloksegoolile 75/90% soodusmäär OIK raviks patsientidele, kes kasutavad igapäevaselt opioide ning kes ei ole vähemalt kahe kuu möödumisel opioidravi alustamisest saavutanud lahtistite abil piisavat raviefekti.

2. TADALAFIIL

Taotlus: 100% I27.0 rv pulmonoloogil, kardioloogil, reumatoloogil ja pediaatril WHO III-IV kl idiopaatilise või päriliku, süsteemse sidekoehaiguse või kaasasündinud südamerikkega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) raviks patsientidele konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel kui ravi sildenafiliga on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid, või kombinatsioonis ambrisentaaniga, kui sildenafil ja bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

PAH on krooniline harvikaigus, mida iseloomustab vererõhu tõus kopsuringes. Kokku on tadalafiili maksimaalseks patsientide arvuks hinnatud 23 patsienti aastas. Eeldatud on, et esimesel kahel aastal on patsientide arv madalam, ning jõuab maksimaalse tasemeni kolmandaks aastaks.

Alternatiivne ravi:

100% soodusmääruga hüvitab haigekassa PAH näidustusel järgmisi toimeaineid:

- sildenafil – esmavalikuna NYHA III-IV idiopaatilise või päriliku, süsteemse sidekoehaiguse või kaasasündinud südamerikkega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel;
- iloprost - kui sildenafil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid;
- bosentaan - kui sildenafil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid;
- ambrisentaan või matsidentaan - kui sildenafil ja bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid;
- seleksipaag - kui haiguse kontrolli all hoidmiseks ei piisa endoteeliinireseptori antagonistist (ERA) ja 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE-5) inhibiitorist;
- treprostiniil - kopsusiirdamise järjekorras olevale patsiendile, kellel muud ravivõimalused on ebapiisavad või ravimvormi tõttu sobimatud;
- riotsiguaat – patsientidele, kellele kirurgiline ravi ei ole teostatav või kellel haigus kirurgilise ravi järel püsib või taastekib ning kelle seisund vastab NYHA III-IV funktsionaalsele klassile.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Monoravis on talalafiili uuritud topeltpimedas, randomiseeritud 3. faasi uuringus **PHIRST** (Galiè *et al*, 2009). Uuringusse kaasati ≥ 12 aasta vanused patsiendid, kellel oli diagnoositud sümptomaatiline PAH (kas idiopaatiline, pärilik, ravimi või haigusega seotud PAH) ning kelle 6 minuti kõnnitesti tulemus jäi vahemikku 150-450 meetrit.

Patsiendid randomiseeriti saama 16 nädalat ravi kas platseebo või talalafiiliga (annuses 2,5mg, 10mg, 20mg või 40mg päevas). Patsiendid, kes läbisid 16-nädalase ravi, võisid jätkata pikendusuuringus, kus nad said ravi talalafiiliga annuses 20mg päevas (patsiendid, kes said seda annust uuringu I faasis) või 40mg päevas (kõik ülejäänud patsiendid).

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli muutus 6 minuti kõnnitestis läbitud vahemaas. Teised tulemusnäitajad olid WHO funktsionaalne klass, aeg randomiseerimisest kliinilise halvenemiseni (defineeritud kui surm, kopsu või südame-kopsu transplantatsioon, atriaalne septostoomia, hospitaliseerimine PAH-i ägenemise tõttu, uue PAH ravi alustamine, funktsionaalse klassi halvenemine), Borg düspnoe skoor, elukvaliteet ning hemodünaamilised näitajad.

Tulemused: 16. nädalaks paranes 6 minutiga kõnnitud vahemaa numbriliselt talalafiili 10, 20 ja 40 mg (aga mitte 2,5 mg) rühmades võrreldes platseeboga. Paranemine oli annusest sõltuv. Statistiliselt oluline vahe ($p < 0,01$) saavutati ainult talalafiil 40 mg rühmas. Keskmine paranemine võrreldes platseeboga oli 40 mg rühmas 33 meetrit.

Aeg kliinilise halvenemiseni pikenes talalafiil 40 mg rühmas statistiliselt oluliselt võrreldes platseeboga ($p = 0,041$); kliinilise halvenemise risk oli talalafiili rühmas 68% võrra madalam võrreldes platseeboga ($p = 0,038$).

Ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 12 patsienti platseebo rühmas ning 7 patsienti talalafiil 40mg rühmas. Talalafiili sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (42%), müalgia (14%), kuumahood (13%), kõhulahtisus (11%) ja iiveldus (11%).

Kombinatsioonis ambrisentaaniga on tadalafiili uuritud topeltpimedas randomiseeritud 3. faasi uuringus **AMBITION** (Galiè *et al*, 2015). Uuringusse kaasati 18 – 75 aastased patsiendid, kes klassifitseerusid WHO II või III klassi, ning kellel oli diagnoositud idiopaatiline, pärilik, haigusega seotud või ravimitega seotud PAH. Kaasamise kriteeriumiteks olid lisaks kehakaal vähemalt 40 kg, kopsuarteriarteri keskmine rõhk ≥ 25 mm Hg ning eelneva PAH ravi puudumine. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1:1 kolme ravirühma – kombinatsioonravi tadalafiil 40mg päevas + ambrisentaan 10mg päevas, ambrisentaan monoravi 10mg päevas ning tadalafiil monoravi 40mg päevas. Patsientide tulemusnäitajaid hinnati randomiseerimise hetkel, nädalatel 4, 8, 16 ja 24 ning seejärel iga 12 nädala järel ning uuringu lõppedes. Viimane ohutushinnang viidi läbi 30 päeva pärast viimase annuse manustamist.

Esmane tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja surmast, hospitalisatsioonist PAH-i ägenemise tõttu, haiguse progressioonist või ebapiisavast pikaajalisest ravivastusest.

Tulemused: Esmane tulemusnäitaja esines kombinatsioonravi rühmas 18% patsientidel, 34% ambrisentaani patsientidel ja 28% tadalafiili patsientidel. Kombinatsioonrühma riskisuhe võrreldes ambrisentaani monoravi rühmaga oli 0,48 (95% UV 0,31 – 0,72; $p < 0,001$) ning võrreldes tadalafiili monoravi rühmaga 0,53 (95% UV 0,34 – 0,83; $p = 0,005$). Suurim erinevus esmase tulemusnäitaja komponentidest oli PAH ägenemise tõttu hospitaliseerimiste arvus.

Ravi lõpetama sundivate ning raskete kõrvaltoimete hulk oli rühmades sarnane. Kombinatsioonravi sagedasemad kõrvaltoimed, mida esines rohkem kui kummaski monoravi rühmas olid perifeerne ödeem, peavalu, ninakinnisus ja aneemia.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimisanalüüsi, milles võrdleb kliiniliste ekspertide abil koos ning ilma tadalafiilita koostatud ravialgoritmide kogukulusid lähtuvalt haigekassa perspektiivist.

Taotleja on leidnud, et kui lisada tadalafiil monoravina II raviritta (pärast sildenafili) ning kombinatsioonis bosentaaniga ja kombinatsioonis ambrisentaaniga III raviritta, asendab see hilisemaid kallimaid kombinatsioonraviskeeme ning toob seeläbi kõikide Eesti patsientide pealt aastas 33 460 € kokkuhoidu. Haigekassa korrigeeris esitatud kalkulatsioonis ravimite sisendhinnad hetkel kehtivatega vastavaks, mille tulemusel vähenes mudeli näidatav aastane rahaline sääst 33 460 eurolt 28 715 eurole.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud eelarvemõju mudelis arvestanud aastas 20 patsiendiga, kes saavad tadalafiili kas kombinatsioonis või monoravina. Kui tadalafiil asendab ravialgoritmis oma positsioonis kasutusel oleva alternatiivi, näitab esitatud mudel tadalafiili kasutuselevõttust ravikindlustusele 28 699 € säästu aastas. Haigekassa peab tõenäoliseks, et tadalafiil pigem lisandub teiste ravimite vahele ning ei vähenda pikas perspektiivis oluliselt PAHi ravis teiste ravimite kasutust. Tadalafiili kasutuselevõtt 20 patsiendil võib aastas tuua haigekassale maksimaalselt 127 750 € lisakulu.

Erinevate toimeainete hinnavõrdlus:

Sildenafil	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
20mg N90	181,59	20mg 3x päevas	6,05
Bosentaan	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
62.5mg N56	557,54	Algannus 62.5 mg 2x päev -> esimesed 4 nädalat	19,91
125mg N56	1037,29	Säilitus 125mg 2x päevas	37,05

Tadalafiil	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
20mg N56	490,00	40 mg (2 x 20 mg) üks kord ööpäevas	17,50
Ambrisentaan	Pakendi hind	Annus:	Ravipäeva hind
5mg N30	...	Kombinatsioonis tadalafiiliga: 10mg	...
10mg N30	...	Monoravi: 5-10 mg ööpäevas	...
Kaalatud keskmine		Kaalatud keskmine	...
Matsitentaan	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
10mg N30	...	10 mg üks kord ööpäevas	...
Seleksipaag	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
200-1600 mg N60	...	Vastavalt individuaalsele taluvusele 200 -1600 mg kaks korda ööpäevas	...
Iloprost	Pakendi hind	Annus	Ravipäeva hind
10 mcg/1 ml N168	2625,66	7,5 inhalatsiooni päevas	117,22

Diskussioon

Haigekassa küsis taotluste kohta tagasisidet kahelt PAH-i raviga tegelevalt eksperdilt.

Tartu Ülikooli Kliinikumi pulmonoloogi sõnul on *Euroopa Kardioloogide ja Kopsuarstide Seltside* poolt heaks kiidetud pulmonaalhüpertensiooni ravijuhendi järgi tadalafiil monoterapiiana I klassi soovitusena näidustatud II ja III WHO klassi ning IIB klassi soovitusena WHO IV klassi haigetele (nii monoterapiiana kui kombinatsioonis ambrisentaaniga), mistõttu peab ta põhjendatuks tadalafiili soodustingimustel väljakirjutamise kriteeriumitele lisada WHO II funktsionaalne klass. Doktori sõnul ei ole otseseid võrdlusuuringuid sildenafili ja tadalafiili efektiivsuse osas tehtud, kuid läbi on viidud ülemineku uuring ühelt ravimilt teisele, kus tadalafiilile üle minnes vähenesid ajas tavalised kõrvaltoimed ning suurenes patsientide rahulolu raviga, suures osas võib seostada 1 x päevas manustamisega (vs sildenafili 3x päevas), mis osadel patsientidel võib parandada ravijärgimust. Kui sildenafili toime ei ole piisav (riskihindamise skooride alusel), siis esimene raviotsus vastavalt ravijuhendile on ravi eskaleerimine teise ravimigrupi preparaadi lisamisega.

Kuna bosentaan vähendab sildenafili plasmakontsentratsiooni, siis võib see ravimkombinatsioon olla vähemefektiivne kui ambrisentaan-tadalafiil kombinatsioon (mille efektiivsus on AMBITION uuringu alusel tõestatud). Ambrisentaani (või matsitentaani) tuleks bosentaani asemel kasutada, kui on bosentaanist tekkinud maksatoksilisus või muud olulised kõrvaltoimed või esinevad olulised koostoimed (näiteks antiretroviirusravi, osad immunosupressandid), sellisel juhul saab kaaluda ambrisentaan-tadalafiil kombinatsiooni, kuid on võimalik ka ambrisentaan- sildenafili kombinatsioon.

Kuna sildenafili ning tadalafiil kuuluvad ühte ja samasse ravimrühma, siis neid ühel patsiendil samal ajal kasutada ei või ehk kõrval- või koostoimete või muude põhjuste korral, kui patsiendile määratakse tadalafiil, sildenafili (ega riociguati) ei kasutata.

Põhja-Eesti Regionaalhaigla kardioloogi sõnul ei ole tadalafiil võrreldes sildenafiliga paremat efektiivsust näidanud. Kõrvaltoimed on neil enamasti samad, tadalafiil on mugavam võtta 1x päevas, sildenafili tuleb võtta 3x päevas. Kombinatsioonis ambrisentaaniga on tadalafiilil praegu kehtiva ESC ravijuhise järgi I klassi näidustus. Selline kombinatsioon võiks olla võimalus, kui teised kombinatsioonid ei toimi.

Doktor näeb talalafiili pigem kombinatsioonravi osana. Selliseid patsiente võiks tema hinnangul olla Tallinnas 1-2.

Komisjon tõdes, et taotleja on talalafiili positsioneerinud sildenafili järele ilmselt seetõttu, et ei saa/ei soovi pakkuda sildenafiliga samaväärset hinda, ühtegi meditsiinilist põhjust selleks ei ole. Statistika näitab, et sildenafili on 2018. aastal kasutanud 53 patsienti, bosentaani/ambrisentaani on kasutanud 15-20 patsienti. PAH-i haigeid kokku ongi Eestis 50-60 patsienti. Komisjon nentis, et kui väljakirjutamise tingimustega lubada talalafiili kasutada ainult sildenafili vastunäidustuse või ebapiisavuse korral, siis praktikas ei pruugita tingimust järgida, sest talalafiili on mugavam manustada kui sildenafili (1x päevas vs 3x päevas).

Komisjon nentis, et PAH on küll raske haigus, aga hüvitatud ravimite valik selle haiguse puhul on üsna lai ning seetõttu on vajadus täiendava ravivõimaluse järele pigem mõõdukas. Talalafiili kõrgem hind sildenafilist ei ole komisjoni hinnangul millegagi põhjendatud. Haigekassa esindaja sõnul on ka paljud teised riigid arvanud, et talalafiil peaks olema hüvitatud samadel tingimustel ja sama hinnaga kui sildenafilil. Puuduvad andmeid talalafiili efektiivsuse kohta pärast sildenafili kasutamist. Kui kombineerida sildenafili bosentaaniga, siis on ravipäeva maksumus 43 eurot, talalafiili ambrisentaaniga kombineerides on ravipäeva maksumus 85 eurot. Komisjon tõdes ka seda, et hinnatase, mida Eestis talalafiili eest küsitakse, on oluliselt kallim kui nt Hispaanias, Saksamaal ja Soomes.

Kokkuvõttes pidas komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks ainult juhul, kui talalafiili ravipäeva maksumus on sarnane sildenafili ravipäeva maksumusega.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui taotleja langetab talalafiili hinna sildenafiliga sarnasele tasemele.

3. RIVAROKSABAAN

Taotlus: 50% ja 75%

75% kompenseerimist taotletakse alljärgnevatel tingimustel:

- 1) kroonilise südame isheemiatõve kõrge isheemilise sündmuste tekkeriskiga patsientidele aterotrombootiliste sündmuste ennetamiseks;
- 2) sümptomaatilise perifeersete arterite haigusega patsientidele, kellel on uuringutel kinnitatud jäsemete arterite ateroskleroos ning kõrge isheemiliste sündmuste tekkerisk.

Kõrge riski patsientideks võiks taotleja hinnangul lugeda patsiente, kellel on anamneesis mõni järgnev kaasuv haigus: infarkt, südamepuudulikkus, mitut pärgarterit haarav südame isheemiatõbi, uuringutel kinnitatud jäsemete arterite ateroskleroos, diabeet, krooniline neeruhaigus (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus <60mL/min/1,73m), insult või karotiidarteri sulgus/stenoos;

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Koronaararterite (*coronary artery disease*, CAD) ja perifeersete arterite haigust (*peripheral artery disease*, PAD) põhjustab ateroskleroos. Kroonilise CAD-i või PAD-iga patsientidel on kõrge risk aterotrombootiliste tüsistuste tekkeks.

Taotleja arvestab, et Eestis on kokku umbes 30 000 CAD patsienti, kellest kõrge riskiga on 15 000. Kuna eriarsti juures käis 3254 patsienti, kelle põhidiagnoos oli CAD, eeldab taotleja, et just need olid komplitseeritud kõrge riskiga patsiendid, kes vajaksid rivaroksabaan ravi. Haigekassa retseptide

statistikat aluseks võttes eeldab taotleja, et PAD patsiente on Eestis ~1000. patsienti. Kokkuvõttes on taotleja pidanud tõenäoliseks, et esimesel aastal on ravil 3000 patsienti, teisel 4000 patsienti ja kolmandal 5000 patsienti ning jaemüügimaht on vastavalt ... eurot, ... eurot ja ... eurot.

Alternatiivne ravi:

Eestis on antiagregantravina kasutusel P2Y12-retseptori antagonistid klopidoogreel ja tikagreloor ning atsetüülsalitsüülhape (ASH).

Tikagreloori ja klopidoogreeli on 75% (90%) soodustusega väljakirjutamiskriteeriumite järgi lubatud kasutada müokardiinfarkti (I21-I22, I25.2) või stentimisega koronaarangioplastika (Z95) järgselt kombinatsioonis ASH-ga kuni 12 kuu vältel. Esmane retsepti väljakirjutamisõigus on kardioloogil ja sisearstil.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi randomiseeritud kontrollrühmaga uuringus **COMPASS** (Eikelboom *et al*, 2017) hinnati rivaroksabaani efektiivsust ja ohutust raskete kardiovaskulaarsete tüsistuste, sh kardiovaskulaarse surma, müokardiinfarkti ja insuldi ennetamiseks koronaararterite ja/või perifeersete arterite haigusega patsientidel. Uuringus võrreldi 5 mg rivaroksabaani (2 korda ööpäevas) või 2,5 mg rivaroksabaani (2 korda ööpäevas) + ASH efektiivsust ja ohutust võrreldes ASH monoraviga. Uuringusse kaasati patsiendid kellel oli CAD või PAD või mõlemad.

Esmane tulemusnäitaja oli liittulemusnäitaja, mis hõlmas müokardiinfarkti (MI), insulti ning kardiovaskulaarset surma. Lisaks defineeriti kolm teisest tulemusnäitajat:

- liittulemusnäitaja koronaarhaigusest tingitud surm, MI, isheemilise insult ja jäsme ägeda isheemia;
- liittulemusnäitaja kardiovaskulaarne surm, MI, isheemilise insult ja jäsme ägeda isheemia;
- suremus kõigil põhjustel.

Tulemused: Uuring katkestati enneaegselt, sest esmases tulemusnäitajas oli tekkinud rühmade vahel statistiliselt oluline erinevus. Patsientide jälgimisaja mediaan oli 23 kuud, maksimaalne jälgimise kestus oli 3,9 aastat. Esmane tulemusnäitaja esines 4,1% rivaroksabaan + ASH rühma patsientidel ning 5,4% ASH rühma patsientidel, riskisuhe 0,76 (95%UV 0,66–0,86; $p < 0,001$). Seega absoluutne risk esmase tulemusnäitaja tekkeks vähenes rivaroksabaani rühmas 1,3%.

Alarühmade analüüs näitas, et kõrgema algse isheemiariski puhul on ravimi efektiivsus mõnevõrra parem. CAD ja PAD koosinemisel vähenes esmase tulemusnäitaja absoluutne risk 2,7%, südamepuudulikkusega CAD patsientidel vähenes absoluutne risk 2,4% ja vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel 2,3%.

Suuri verejookse esines rivaroksabaan + ASH rühmas 3,1% patsientidest ning 1,9% ASH monoravi rühmas, riskisuhe 1,70 (95%UV 1,4 – 2,05, $p < 0,001$). Seega suhteline risk suure verejooksu tekkeks tõusis 1,2%. Suur verejooks tähendas enamikul juhtudest olukorda, kui patsiendi pidi minema EMOSse või ta hospitaliseeriti.

Seega esmase efektiivsuse tulemusnäitaja ning esmase ohutuse tulemusnäitaja summaarne erinevus on 0,1% efektiivsuse kasuks. Arvestades seejuures, et kõrge verejooksu riskiga patsiente uuringusse ei kaasatud.

Uurijad on lisaks arvutanud välja kogu kliinilise kasu, mis nende arvates rivaroksabaani lisamisest ASH-le saadakse. Selleks summeerisid nad kardiovaskulaarsurmad, insuldid, müokardiinfarktid, surmavad

verejooksud ning sümptomaatilised verejooksud kriitilisse organisse. Seega sellest analüüsist jäid välja verejooksu tõttu hospitaliseerimised. Antud tulemuste summeerimine andis tulemuseks, et kliiniline kasu rivaroksabaani lisamisel on 1,2% (4,7% rivaroksabaan + ASH ja 5,9% ASH monoravi).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, milles hinnati rivaroksabaani kasutamist kombinatsioonis ASH-ga stabiilse koronaarterite haigusega ja/või sümptomaatilise perifeersetes arterite haigusega patsientidel eluea perspektiivis (33 aastat) arvestades tervishoiu otseseid kulusid ja 5% diskonteerimismäära. Esmaseks võrdluseks oli ASH monoterapia ning teisesteks võrdlusteks klopidogreel (CLO), CLO + ASH ja tikagreloor 60 mg (TIC60) + ASH.

Raviskeem	RIV + ASA	ASA	Incre-mental	CLO + ASA*	Incre-mental	CLO monoravi	Incre-mental	TIC60 + ASA**	Incre-mental
Kulud (€)	■	■	■	■	■	■	■	■	■
QALY-d	■	■	■	■	■	■	■	■	■
ICERqaly			■		■		■		■

*CLO+ASA ravi 1 aasta, seejärel ASA monoravi 32 aastat.

**TIC60+ASA ravi 3 aastat, seejärel ASA monoravi 30 aastat.

Deterministlikus sensitiivsuse analüüsis (DSA) olid tulemused kõige tundlikumad RIV+ASH modelleeritud kasu suhtes, mis oli seotud MI, intrakraniaalse hemorraagia ja isheemilise insuldi riski vähendamisega, ICER QALY tõusis võrdluses ASH-ga analüüsis ... – ... euronis ning võrdluses CLO+ASH-ga ... – ... euronis. Võrdluses CLO monoraviga mõjutas tulemusi sarnaselt RIV+ASH modelleeritud kasu, mis oli seotud kardiovaskulaarse suremuse (sh äkksurma), MI, ja isheemilise insuldi riski vähendamisega, ICER QALY tõusis ... – ... euronis.

Kasutades sarnaselt Kanadale lühemat ajahorisonti (10-20 aastat) ning korrigeerides analüüsi ravimite maksumused ning muutes CLO+ASH seades ravikestuse võrdseks vaadeldava ajahorisondiga (on tõenäoline, et paljud patsiendid jätkavad haiguse kroonilises faasis ravi kombinatsioonis ASH-ga), tõusis kulutõhusus võrdluses ASH-ga ... – ... euronis (võidetud QALY-de arv vastavalt 0,232 – 0,094), võrdluses CLO-ga ... – ... euronis (0,15 – 0,06) ning võrdluses CLO+ASH-ga ... – ... (0,222 – 0,09).

Potentsiaalne lisakulu:

Kui eeldada, et patsiente on ravil kõrgema soodusmääraga ca 6000 (tuginedes 50% soodusmääraga klopidogreeli kasutajate arvule) ja 50%-ga saaks ravi lisaks näiteks 2000 patsienti, tähendaks see lisakulu eelarvele kuni ... eurot (seejuures arvutustes ei ole arvestatud võimalike lisanduvate täiendava ravimihüvitise kuludega).

Diskussioon

Komisjon tutvus taotleja vastuargumentidega haigekassa ekspertarvamusele. Taotleja ei ole vastuskirjas koos uute väljakirjutamise piirangutega uut patsientide arvu prognoosi välja toonud. Komisjoni hinnangul on taotletud sihtrühmal ravi klopidogreeliga 50%-lise soodusmääraga hästi kättesaadav ning seega on vajadus täiendava ravivõimaluse järele mõeldukas. Ühtlasi tõi komisjon välja, et taotletud kõrge riskiga patsientidel esineb sageli ka rütmihäire, millisel juhul on rivaroksabaan (ja teised OSAK-id) juba 75%-lise soodusmääraga hüvitatud. Taotleja ei pidanud kohaseks võrrelda ära hoitud kardiovaskulaarseid surmasid, insulde ning müokardiinfarkte suurte verejooksudega (esmasest efektiivsuse tulemusnäitaja ning esmasest ohutuse tulemusnäitaja summaarne erinevus on 0,1% efektiivsuse kasuks). Komisjoni hinnangul on võrdlus asjakohane, sest ravi määramisel tulebki kaaluda

nii trombi kui verejooksu riski samaaegselt – need mõlemad on patsiendile ohtlikud. Komisjon ei pidanud vajalikuks pöörduda Eesti Kardioloogide Seltsi preventsiiooni töögrupi poole nagu taotleja soovitas, sest esitatud andmetes midagi arusaamatuks komisjonile ei jäänud.

Komisjon tõdes, et ravimi kulutõhusus on ebakindel ning eelarvemõju on väga suur. Taotleja sõnul on nad valmis alustama hinnaläbirääkimisi. Komisjoni hinnangul on eelarvemõju äärmiselt suur ka juhul, kui tootja oleks valmis ravimi hinda oluliselt langetama.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest vajadus ravimi järele on mõeldukas, kulutõhusus ebakindel ning eelarvemõju äärmiselt suur.

4. SAPROPTERIIN

Taotlus: 100% (E70.0-E70.1) hüperfenüülalanineemia (HPA) raviks fenüülketonuuriaga (FKU) täiskasvanutel ning kõigis vanuserühmades lastel, kes teadaolevalt alluvad sellisele ravile.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Fenüülketonuuria on üks sagedasemaid pärilikke haigusi, mille varasel avastamisel ja kohese ravi rakendamisel on võimalik hoida haigus kontrolli all. Hilisel avastamisel või ravita jäämisel tekib aga vaimne alaareng sellisel määral, et inimene ei saa oma eluga iseseisvalt hakkama. Eestis sünnib igal aastal 1-3 fenüülketonuuriaga last.

Taotleja eeldab, et Eestis oleks Kuvan ravi sobilik kuni 10 patsiendi jaoks (sealhulgas need 4 last, kes juba saavad ravi Kuvaniga).

Alternatiivne ravi:

Fenüülalaniini (Phe) taseme kontrolli all hoidmiseks peavad patsiendid järgima suurte piirangutega valguvaest eridieeti. Et range loomuliku valgu piiramine ei tekitaks terviseprobleeme tuleb teha valguasendust Phe-vabade aminohapete seguga. Haigekassa kompenseerib Phe-vabasid valgusegusid FKU-patsientidele 100% ulatuses. Kokku on soodustatud 20 erinevat pakendit.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud multitsentrilises topeltblindas platseebokontrolliga uuringus (**Levy HL et al, 2007**) hinnati sapropteriini efektiivsust fenüülketonuuria patsientide fenüülalaniini kontsentratsiooni langetamisel. 42 patsienti randomiseeriti saama sapropteriini 10 mg/kg/p ning 47 patsienti platseebogruppi. Ravi kestus oli 6 nädalat. Patsiendid võisid muuta dieeti kergemaks või sellest loobuda. Patsientide vanus oli ≥ 8 aastat (keskmine 20 aastat).

Esmane tulemusnäitaja oli fenüülalaniini kontsentratsiooni keskmine muutus veres algväärtusest 6 ravinädala järel võrreldes platseeboga (ITT). Teisesed tulemusnäitajad olid fenüülalaniini kontsentratsiooni langus veres igal nädalal 6 ravinädala vältel, ravimi ohutus ja patsientide hulk, kelle fenüülalaniini tase oli 6. nädalaks väiksem kui 600 $\mu\text{mol/l}$.

Tulemused:

	Fenüülalaniini taseme keskmine erinevus ravigruppide vahel (mcmol/l) 6. nädalaks	95%CI	P
Esmane tulemusnäitaja	-245	-350 kuni - 141	<0,0001
Teisene tulemusnäitaja	-230	-317 kuni - 144	<0,0001

Avatud multitsentrilises 22-nädalases eelmise uuringu jätku-uuringus (Lee P *et al*, 2008) hinnati 80-l patsiendil sapropteriini efektiivsust manustatuna 5, 20 ja 10 mg/kg/p.

Tulemused: Patsientide osakaal, kes saavutasid fenüülalaniini plasmakontsentratsiooni vähemalt 30%-lise vähenemise algväärtusest peale 2-nädalast ravi sapropteriiniga 5, 10 ja 20 mg/kg/p, oli vastavalt 25%, 46% ja 55%. Sapropteriini 5, 10 ja 20 mg/kg/p saanutel oli keskmine fenüülalaniini plasmataseme langus algväärtusest vastavalt 437,8 (260,5), 499,9 (193,1) ja 895,7 (407,2) mcmol/l.

6. nädalaks saavutati fenüülalaniini taseme langus veres 30% või rohkem 44%-l (95% CI 28 kuni 60) patsientidest sapropteriini grupis ning 9%-l platseebogrupi patsientidest (95%CI 2 kuni 20).

Uuringu lõpetas ettenähtud mahus 79 patsienti. Üks patsient katkestas ravi 16. nädalal raviprotseduuridega mittesoostumise tõttu. Kõrvaltoimeid esines kokku 85%-l patsientidest.

PKU-016 (Burton *et al*, 2015) oli topeltpime platseebokontrolliga uuring, kuhu kaasati FKU patsiente vanuses ≥ 8 aastat, kes soovisid jätkata oma praeguse piiratud Phe-sisaldusega dieediga ja järgida uuringuprotseduure. Uuringusse ei kaasatud patsiente kes olid võtnud sapropteriini viimase 16 nädala jooksul, või kohandanud või alustanud ADHD, depressiooni või ärevuse ravi vähem kui 8 nädalat enne uuringusse randomiseerimist. Patsientide keskmine vanus oli 20 eluaastat.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid ADHD sümptomite üldskoori muutus ADHD hindamiskaalal (RS), mille täitsid laste puhul nende vanemad ning täiskasvanute puhul natuke modifitseeritud küsimustiku patsiendid ise.

Tulemused: Vere Phe sisaldus sapropteriini rühmas vähenes keskmiselt 266 mcmol-i võrra esimese nelja nädala jooksul ning jäi madalamaks kui platseeborühma patsientidel 13. ravinädala lõpuni. Kui platseebopatsiendid viidi 13. nädalal sapropteriinile, siis vähenes ka nende keskmine vere Phe sisaldus selles rühmas 26. nädalaks keskmiselt 219 mcmol-i võrra.

ADHD RS/ASRS üldskoor vähenes sapropteriini rühmas 4,2 punkti võrra võrreldes platseeborühmaga (-4,9 punkti vs -9,1 punkti), kuid see muutus ei olnud statistiliselt oluline ($p=0,085$). Vanuserühmas alla 18 aasta vähenes skoor rohkem kui üldpopulatsioonis – 6,2 punkti ning see muutus oli ka statistiliselt oluline (95%UV -11,9 – -0,5).

Sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhuvalu, köha, kõhulahtisus, peavalu, ninakinnisus, nasofarüngiit, iiveldus, suu ja kurgu valu, jäsemevalu, pürektsia, ülemiste hingamisteede infektsioon, oksendamine. Enamus kõrvaltoimetest olid kerged või mõõdukad.

PKU-008 (Burton *et al*, 2011) oli IIb faasi, mitmekeskuseline, rahvusvaheline avatud 3-aastane jätku-uuring, mille eesmärk oli hinnata sapropteriini pikaajalist ohutust FKU patsientidel, kes olid osalenud PKU-004 või PKU-006 uuringutes. Patsiente jälgiti kuni kolm aastat või kuni ravi katkestamiseni või uuringu lõppemiseni. Patsiendid pidid järgima arsti juhiseid toitumiseks ja kõrge Phe taseme kontrollimiseks.

Tulemused: Uusi ohutusega seotud probleeme antud uuringus ei tuvastatud. Patsientidest, kes said vähemalt ühe annuse saproteriini, täheldati ravimiga seotud kõrvaltoimeid 37 (33,3%) patsiendi puhul. Enamik kõrvaltoimetest olid kerged või möödukad. Kuue patsiendi puhul täheldati raskeid kõrvaltoimeid, kuid neist ainult ühe puhul peeti võimalikuks seost uuritava ravimiga (keskendumisraskus ja meeleolu kõikumine). Kõrvaltoime kadus, kui muudeti saproteriini manustamise aega, et see ei kattuks levotüroksiini võtmisega. Viiel patsiendil (4,5%) langes Phe tase alla alumise piirväärtuse ($\leq 26 \mu\text{mol/L}$) (kokku seitse juhtu).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis võrdleb Kuvani ja dieetravi kombinatsiooni ainult dieetraviga fenüülketonuuriaga täiskasvanute ja laste ravis, kellel esineb hüperfenüülalanineemia ning kes teadaolevalt alluvad saproteriini ravile. Analüüsis kasutatud kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga ning ajahorisondiks on terve elu ehk 100 aastat.

Mudeli baas-stsenaariumis on eeldatud, et Kuvani kasutamisega kaasneb 70% Phe taluvuse tõus, mis põhineb PKUDOS patsiendiregistri andmetel ning et patsientide keskmine Kuvani annus on 14,4 mg/kg päevas, mis põhineb KAMPER patsiendiregistri andmetel.

Majandusanalüüsi baasstsenaariumi tulemused erinevatel patsientide populatsioonidel on järgmised:

Patsientide populatsioon	Täiendav kulu (€)	QALY	ICER/QALY (€)
Mitte kontrolli all ja osaliselt kontrolli all haigusega patsiendid	██████████	██████████	██████████
Asümptomaatilised patsiendid	██████████	██████████	██████████
Mitte kontrolli all haigusega patsiendid	██████████	██████████	██████████
Kogu patsiendipopulatsioon	██████████	██████████	██████████

Arvestades mudelis majandusanalüüsi aluseks olnud põhiuuringu PKUDOS keskmise ravimiannusega 18,7 mg/kg päevas (erinevalt taotleja poolt pakutud 14,4 mg/kg päevas) ja et loodusliku valgu tarbimine tõuseb konservatiivsemalt 70% asemel 50% (Phe taluvuse tõus) sai haigekassa järgmised tulemused:

Patsientide populatsioon	Täiendav kulu (€)	QALY	ICER/QALY (€)
Mitte kontrolli all ja osaliselt kontrolli all haigusega patsiendid	██████████	██████████	██████████
Asümptomaatilised patsiendid	██████████	██████████	██████████
Mitte kontrolli all haigusega patsiendid	██████████	██████████	██████████
Kogu patsiendipopulatsioon	██████████	██████████	██████████

Potentsiaalne lisakulu:

Tulenevalt müügilohajaja poolt esitatud patsientide arvu prognoosist ning haigekassa statistikast eeldab haigekassa, et olemasolevale seitsmele alla 12 aastastele patsientidele lisandub esialgu 3 täiskasvanud patsienti ning hiljem kasvab täiskasvanud patsientide arv samuti vähemalt seitsmeni, mis tähendab, et esialgu on lisakuludeks täieliku ravisoostumuse korral (arvestades annust 18,7 mg/kg päevas) ... eurot ning hiljem kuni ... eurot.

Ühe kuu ravi hind Kuvaniga:

Laps- ... eurot;

Täiskasvanu –... eurot.

Diskussioon

Haigekassa esindaja selgitas, et fenüülketonuuriaga patsientidele hüvitatakse ka toidusegusid, mille maksumus haigekassale on aastas ca 360 000 eurot. Fenüülketonuuriaga patsientide esindusorganisatsioonil on käimas läbirääkimised Sotsiaalkindlusametiga, mis võimaldaks neil saada riigi tuge spetsiaalsete Phe-vabade toiduainete (jahu, makaronid, helbed jm) soetamisel. Osadel patsientidel on biopteriinitundlik haiguse vorm ning nendele sobiks taotletav ravi Kuvaniga. Kuvani hüvitamine kuni 12-aastastele lastele sai aastaid tagasi komisjonilt positiivse soovitus, sest ravi efekt on selles sihtrühmas selgem ja usutavam. Ravimiamet on oma arvamuses rõhutanud, et üle 12-aastastel patsientidel on efekt kliiniliste tulemusnäitajate osas ebaselge. Komisjon nentis, et mida varem patsiendid ravi saama hakkavad, seda paremad on tulemused. Üle 18-aastased patsiendid jälgivad suurema tõenäosusega dieeti, aga närvisüsteemi areng ei ole enam nii kiire kui laste puhul. Ravi eesmärk on vaimse alaarengu vältimine ja muude sümptomaatikate (ADHD) vähendamine.

Kulutõhususe näitaja on haigekassa hinnangul ... eurot, mis on siiski väga ebakindel tulemus. Surrogaatnäitajaid nagu Phe taseme langus mõjutab ravim küll, aga kas ravim ka patsiendi jaoks tajutavamaid tulemusnäitajaid mõjutab, selle kohta on infot väga vähe. Uuring, mis näitas fenüülalaniini kontsentratsiooni olulist langust, hõlmas samuti ainult 42 patsienti. Seetõttu on kaulutõhususe näitaja ebakindel ning suures osas modelleeritud.

Haigekassa esindaja tõi näited, kui erinevatel seisukohtadel on Kuvani hüvitamise osas teised riigid. Austraalias on sapropteriin hüvitatud kõikidele patsientidele olenemata vanusest, Kanada on positiivse otsuse tingimuseks seadnud ravimi hinna 80% languse ning šotlased ei hüvita Kuvanit üheski vanuserühmas.

Komisjon arutles, kas oleks võimalik patsientide sihtrühma piirata alla 18-aastaste lastega. Komisjon teeb ettepaneku teha haigekassal täiendavad arvutused, milline on lisakulu ja kulutõhusus, kui sapropteriini hüvitada kuni 18-aastastele ning teha taotlejale ettepanek pakkuda ravimile soodsamat hinda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib teha täiendavad arvutused leidmaks ravimi kulutõhusus ning tekkiv lisakulu 12-18 aastaste sihtrühmas ja arutada taotlust seejärel komisjonis uuesti.

5. OBETIKOOLHAPE

Taotlus: 100%, Primaarse biliaarse kolangiidi (K74.3) raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ursodeoksükoolhappega (UDKH) ei ole piisav või monoterapiiana täiskasvanutele, kes ei talu UDKH-d.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Primaarne biliaarne kolangiit ehk PBK on haruldane progresseeruv autoimmuunhaigus, mis põhjustab maksatsirroosi ja võib maksapuudulikkuse või portaalhüpertensiooni tagajärjel lõppeda patsiendi surmaga.

Värskemad uuringud PBK leviku kohta Eestis puuduvad ning seetõttu on tänast levimust keeruline täpselt hinnata. Süstemaatilise ülevaate kohaselt, mis hõlmas 17 epidemioloogilist uuringut, on PBK globaalne haigestumus 1,6 : 100 000 kohta aastas ning mediaan levimus 13,7 : 100 000 kohta. Kohandades need arvud Eesti oludele, võib hinnata, et Eestis on ca 180 PBK haiget ning igal aastal

haigestub PBK-sse 20 uut isikut. Võttes arvesse, et UDKH ravile ei teki adekvaatset ravivastust 25–50% patsientidel, eeldab taotleja, et Ocaliva ravi vajab vahemikus 45-90 patsienti aastas.

Haigekassa statistika andmetel kasutas 2018. aastal primaarse biliaarse kolangiidi diagnoosiga (K74.3) ursodeoksükoolhapet 404 patsienti, arvestades, et neist 25-50% ei saavuta ursodeoksükoolhappega piisavat ravivastust, on potentsiaalsete obetikoolhapet vajavate patsientide arv Eestis 101-202. Viimastele lisanduvad veel patsiendid, kes ei talu ursodeoksükoolhapet ning on hetkel ravita.

Alternatiivne ravi:

Täna on Eestis PBK patsientide jaoks soodustatud ravi ursodeoksüülhappega. Vastav ravi on haigekassa poolt soodustatud 75%/90% määraga. Teise rea ravivariandid puuduvad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Obetikoolhappe efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topelt-pimedas platseebo-kontrollitud uuringus **POISE** (Nevens *et al*, 2016). Uuringu käigus alustati ravi obetikoolhappe 10 mg annuse, 5 mg annuse, mis tõsteti võimalusel 10-le mg-le (5-10 mg grupp) või platseeboga 216 patsiendil. Uuringusse kaasatud patsiendid ei olnud UDKH-ga saavutanud piisavat ravitulemust (aluseline fosfataas suurem kui 1,67 x normaalväärtuse ülempiir ja/või bilirubiini tase suurem kui 1 x normaalväärtuse ülempiir aga väiksem kui 2 x normväärtuse ülempiir) või olid neil talumatud kõrvaltoimed. Enamik patsiente (193 patsienti 198-st patsiendist, kes lõpetas uuringu topelt-pimedas faasi) kaasati peale topelt-pimedas uuringu lõppemist (kestus 12 kuud) avatud jätku-uuringusse, milles alustati ravi obetikoolhappega doosis 5 mg, võimalusel suurendati ravidoosi 3 kuu möödumisel 10 mg-ni.

Esmane liitlõuetõusnäitaja POISE uuringus oli aluseline fosfataas alla 1,67 x normaalväärtuse ülempiiri koos baastaseme 15%-lise langusega ja bilirubiini väärtus normtaseme ülemisel piiril või sellest allpool 12 kuu möödumisel ravi algusest.

Tulemused: Esmane tulemusnäitaja saavutati 5-10 mg obetikoolhappe, 10 mg obetikoolhappe ja platseebogrupid vastavalt 46%-l, 47%-l ja 10%-l patsientidest (($p < 0,001$ mõlema obetikoolhappe rühma puhul) 12 kuulise ravi järel. Samasuunaline statistiliselt oluline erinevus esmasest tulemusnäitajas saavutati juba 2-nädalase ravi järel.

Ka teistes maksaga seotud biokeemilistes tulemusnäitajates leiti paranemist. Obetikoolhappe gruppide ja platseebo grupi vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust albumiini taseme, protrombiini aja ja INR-i osas.

Ohutus: Kõige sagedasem obetikoolhappe kõrvaltoime oli sügelus, mida esines vähem, kui ravi alustada 5 mg annusega. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 5-10mg obetikoolhappe grupis, 10mg obetikoolhappe grupis ja platseebogrupid vastavalt 16%, 11% ja 4%.

RA hinnang: POISE uuringus kasutatud tulemusnäitajaid võib üldjoontes sobivaks pidada. Samas obetikoolhappe mõju patsientide elulemusele ei ole selge, kuna pikaajaliste uuringute tulemusi ei ole. Praeguseks tehtud hinnangute põhjal võiks arvata, et UDKH ja obetikoolhappe kombinatsioon vähendab tsirroosi dekompensatsiooni, hepatotsellulaarse kartsinoomi, maksa siirdamise vajaduse ja maksahaigusega seotud surma teket (Lindor *et al*, 2018). Kindlaid kliinilisel uuringul põhinevaid tõendeid selle toetuseks praegu ei ole.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluefektiivsuse analüüsi, mis põhineb valdavalt POISE uuringul ning võrdleb obetikoolhappe ja ursodeoksükoolhappe kombinatsiooni viimase monoterapiaga patsientidel, kes pole ursodeoksükoolhappega saavutanud piisavat ravivastust ning obetikoolhapet platseeboga patsientidel,

kes ei talunud ursodeoksükoolhapet. Patsiendid on mudelisse sisenedes 56 aastased ning valdavalt naissoost (91%). Mudeli kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga ning kasutatud on eluaegset ajahorisonti (50 aastat). Taotluses pole täpsustatud, kuidas on saadud mudeli elukvaliteedi andmed.

Mudeli baasstsenaariumi kohaselt võrreldes obetikoolhappe ja ursodeoksükoolhappe kombinatsiooni viimase monoterapiaga võidetakse kombinatsioonraviga 2,96 täiendavat eluaastat ja 4 täiendavat kvaliteetset eluaastat, ühe eluaasta maksumuseks on ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €. Võrreldes obetikoolhappe monoterapiat platseeboga võidetakse obetikoolhappega 3,82 täiendavat eluaastat ja 5,1 täiendavat kvaliteetset eluaastat, ühe eluaasta maksumuseks on ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... € (arvestab taotleja pakutud allahindlust).

Kasutades 20 aastast ajahorisonti ning arvestades taotleja pakutud täiendavat allahindlust (... %) saab haigekassa tulemuseks võrreldes obetikoolhappe ja ursodeoksükoolhappe kombinatsiooni viimase monoterapiaga 1,64 võidetud eluaastat ja 2,72 võidetud kvaliteetset eluaastat ning ühe eluaasta maksumuseks ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €. Võrreldes obetikoolhappe monoterapiat platseeboga 2,25 võidetud eluaastat ja 3,63 võidetud kvaliteetset eluaastat ning ühe eluaasta maksumuseks ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €.

Potentsiaalne lisakulu:

Kui lähtuda taotleja prognoositud patsientide arvust, oleks lisakuluks ravikindlustusele esimesel kompenseerimise aastal ... €, teisel ... € ja kolmandal ... €. Kui arvestada haigekassa statistikaga PBK diagnoosiga patsientide kohta jääb lisakulu vahemikku ... – ...€.

Selleks, et ravimi kulutõhusus oleks aktsepteeritaval tasemel (alla 20 000€) patsientide korral, kes pole ursodeoksükoolhappega saavutanud piisavat ravivastust, peaks ravimi jaehind langema veel ... %.

Diskussioon

Tuletati meelde 10.12.2019 toimunud arutelu, kus komisjon tõdes, et primaarne biliaarne kolangiit on väga raske haigus. Vajadus on ravi järele, mis vähendaks fibroosi ja tsirroosi teket. Kliiniliselt on näidatud, et obetikoolhappe parandab maksaga seotud biokeemilisi markereid, aga mõju teistele tulemusnäitajatele ei ole teada. Komisjoni hinnangul on tootja ravimile liiga kõrge hinna määranud. Seetõttu on ka ravimi kulutõhusus väga ebasoodne ning hüvitamisega kaasnev lisakulu suur. Komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks on saabunud dr Salupere kommentaarid patsientide sihtrühma osas.

Dr Salupere tagasiside taotlusele on järgmine:

OCA kandmisel Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu on oluline teada järgnevat.

1. *PBC levimuseks Eestis, tuginedes EASL 2017 ravijuhisele, võiks eeldada hinnanguliselt kuni 13/100 000 (1996 uuringus Eestis 2.7/100 000). Kuna PBC esineb 30-90 aastastel naistel (üksikjuhud ka meestel ja nooremail naistel) ja arvestades rahvastikustatistika andmebaasis (01.01.2020) naiste arvu selles vanuses, siis võiks Eestis hinnanguliselt olla 80-120 PBC patsienti.*

Esmashaigestumus Eestis on teadmata. Tervise Arengu Instituudi tervisestatistika andmebaasis on toodud maksatsirroosi esmashaigestumus, millest PBC esmashaigestumust tuletada võimalik ei ole. Esmashaigestumuse tõus ei ole oodatav.

2. *UDCA soodustingimustel kasutamine diagnoosidega K73-K74 ei anna tõest ülevaadet PBC patsientide arvust (haigekassa 75-90% soodustingimuste andmed). RHK-10 koode K73-K74 kasutatakse UDCA väljakirjutamisel ka teiste maksahaigustega (näiteks primaarne skleroseeriv kolangiit, teisene või täpsustamata biliaartsirroos jt) seondult.*

3. OCA näidustuseks on kasutamine patsientidel, kes ei talu UDCA ravi („intolerant on UDCA“). Samas aga EASL 2017 ei defineeri UDCA talumatust. Samuti ei selgita UDCA ravimi omaduste kokkuvõtte talumatuse olemust ja põhjuseid. Seetõttu on UDCA talumatusega patsientide grupp raske määratleda. Eelkõige võiks arvata ülitundlikkust sapphapete või UDCA abiainete suhtes. UDCA talumatuse tekkel on esmatähtis eelnev patsiendi nõustamine kasutamise osas ning kõhulahtisuse tekkel annuse vähendamine ning järkjärguline suurendamine seejärel.

Hinnanguliselt on selliseid PBC patsiente Eestis ainult üksikuid.

4. OCA näidustuseks on mittepiisav ravivastus UDCA ravile („inadequate response to UDCA“). See näidustus, erinevalt eelnevast, on täpselt defineeritud. EASL 2017 soovitab kasutada Pariis-II kriteeriume kui kõige sobivaimaid igapäevatöös. Pariis-II kriteeriumite abil hinnatakse ravivastust 12-kuulise UDCA (13-15mg/kg/päevas) ravi järgselt. Pariis-II kriteeriumid defineerivad ravivastuse mittepiisavaks juhul kui ALP>1.5xULN või bilirubiin ületab referentsväärtust. Eestis on seni mittepiisava ravivastuse kriteeriume kasutatud ainult üksikjuhtudel, sest senini on olnud ainult üks ravivõimalus (UDCA ravi). Ilmselgelt eeldab OCA näidustus - mittepiisav ravivastus UDCA ravile - gastroenteroloogide (Eesti Gastroenteroloogide Seltsi) omavahelist kokkulepet PBC patsiendi ravi jälgimise osas ja jälgimiskriteeriumite kasutamist. Selleks aruteluks on Eesti Gastroenteroloogide Selts koheselt valmis.

Euroopa (EASL 2017) ravijuhis, viidates kahele artiklile (Kuiper EM 2009, Zhang LN 2013), väidab, et mittepiisava ravivastusega patsiente on 25–50% kõigist PBC patsientidest. Neis artiklites on kasutatud mittepiisava ravivastuse hindamiseks erinevaid kriteeriume erinevail ajahetkedel ning seetõttu tuleks ka artiklites toodud arvudesse kriitiliselt suhtuda.

Arvestades igapäevapraktikat oleks Eestis hinnanguliselt 20-30% (24-36 patsienti) UDCA mittepiisava ravivastusega patsienti Paris-II kriteeriumide kasutamisel.

Komisjon hinnangul vähendab dr Salupere poolt edastatud patsientide arvu prognoos potentsiaalset lisakulu, kuid ei muuda fakti, et ravim on endiselt väga ebakulutõhus. Obetikoolhappe puhul on surrogaat-näitajate osas andmed olemas, aga kliiniliste tulemusnäitajate osas mitte. Kuna need tuleb modelleerida, siis on kliinilise kasu ja seetõttu ka kulutõhusus ebakindlad. Komisjon tõdes, et PBK-d väga harva esinevaks haiguseks nimetada ei saa, sest Eestis on ikkagi kümneid patsiente.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimist saadav kasu on ebaselge, kulutõhusus on ebakindel ja ebasoodne ning lisakulu suur.

5. VENETOKLAKS

Taotlus: 100%, kroonilise lümfoidse leukeemia raviks kombinatsioonis rituksimabiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kroonilist lümfoidset leukeemiat (KLL) peetakse ravimatuks haiguseks, enamikel sümptomaatilistel patsientidel esineb varem või hiljem retsidiiv. Tervise Arengu Instituudi andmete kohaselt diagnoositi 2016. aastal Eestis 106 KLL esmasjuhtu.

Haigekassa soodusravimite statistika kohaselt sai ibrutiniibi 2018. aastal 28 patsienti ning kemoterapiakuuri (321R) osutati kokku 148 patsiendile. Taotleja hindab selle alusel ekspertide abiga,

et teise rea KLL ravi saavaid patsiente on Eestis 74 – 85 ning et ligikaudu pooled neist lülitataks venetoklaksile. Venetoklaks + rituksimab ravi saavate patsientide arv aastas kokku oleks I, II, III, IV ja V aastal vastavalt 50, 87, 111, 85 ja 72.

Alternatiivne ravi:

Tervishoiuteenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ sisaldab 6 ravivalikut:

- rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
- rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
- CD20 antikeha kombinatsiooni kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
- rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või CD20 antikeha monoterapiat 2. ja enama rea ravina;
- bendamustiini monoterapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Lisaks on Eestis retsepti alusel 100% soodustusega kättesaadav kloorambutsiil ja ibrutiniib.

Ibrutiniib on kättesaadav monoterapiana patsientidele, *kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud lühema aja kui 36 kuu jooksul eelneva ravi alustamisest alates ning patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud.*

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Venetoklaksi ning rituksimabi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust KLL teise rea ravis on uuritud ühes III faasi uuringus – **MURANO** (Seymour *et al*, 2018). Tegemist oli randomiseeritud avatud uuringuga, kus võrreldi venetoklaksi ja rituksimabi kombinatsiooni bendamustiini ning rituksimabi kombinatsiooniga. Uuringusse kaasati R/R KLL diagnoosiga ≥ 18 -aastaseid patsiendid, kes olid saanud 1–3 eelnevat ravi (kaasaarvatud vähemalt üks keemiaravi sisaldav raviskeem), kellel oli ECOG skoor 0 või 1, ning kellel oli adekvaatne luuüdi-, neeru- ja maksafunktsioon. Ravi venetoklaksiga kestis 2 aastat ning rituksimabiga 6 kuud. Bendamustiini ravi kestis 6 kuud.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi kestus (PFS) uurijate hinnangul. Teised eesmärgid olid PFS sõltumatu hindamiskomitee hinnangul, PFS del(17p) patsientide hulgas, üldine ravivastuse määr, täieliku ravivastuse määr, elulemus (OS), sündmusvaba elulemus, minimaalse residuaalse haiguse kliirensi määr, ravivastuse kestus ning aeg järgmise KLL ravi alustamiseni. Kokku kaasati uuringusse 389 patsienti.

Tulemused (jälgimisaja mediaan 23,8 kuud):

Venetoklaksi rühmas ei saavutatud uurija hinnatud progressioonivaba mediaani, bendamustiini rühmas oli see 17 kuud.

2 aastat oli progressioonivaba 84,9% venetoklaksi patsientidest (95% UV 79,1% – 90,6%) ning 36,3% bendamustiini patsientidest (95% UV 28,5% – 44,0%). Progressiooni või surma riskisuhe oli toimeainetel 0,17 (95% UV 0,11 – 0,25, $p < 0,001$). Sõltumatu komitee hinnangud progressiooni ning surma erinevustele olid sarnased. Del(17p) patsiendirühmas oli teisel aastal progressioonivaba 81,5%

patsientidest venetoklaksi rühmas ning 27,8% bendamustiini rühmas, riskisuhe 0,13 (95% UV 0,05 – 0,29).

Kahe aasta elulemus oli venetoklaksi rühmas 91,9% ning bendamustiini rühmas 86,6%. Riskisuhe 0,48 (95% UV 0,25 – 0,90). Teisel aastal ei olnud järgmist ravirida veel kasutanud 90,0% venetoklaksi patsientidest ning 52,1% bendamustiini patsientidest.

Mõnest esinenud kõrvalnähust teatasid kõik venetoklaksi patsiendid ning 98,4% bendamustiini patsientidest. Sagedaseim kõrvaltoime oli neutropeenia (60,8% venetoklaksi rühmas ning 44,1% bendamustiini rühmas). 3 või 4 taseme kõrvaltoimeid esines venetoklaksi rühmas 82,0% ning 70,2% bendamustiini rühmas. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines 5,2% patsientidel venetoklaksi rühmas ja 5,9% patsientidel bendamustiini rühmas (mõlemas rühmas 4 infektsiooni või infestatsiooni juhtu).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, milles on otsitud venetoklaksi+rituksimabi täiendkulu tõhususe määra KLL patsientide ravis võrrelduna ibrutiniibiga. Lisaks võimaldab mudel venetoklaksi raviskeemi võrrelda ka bendamustiin+rituksimabi ning FCR raviskeemiga. Taotleja leiab, et venetoklaks annab 30 aastase ajahorisondiga võrreldes ibrutiniibiga täiendavalt 1,685 QALY (5,75 vs 4,065). Samas on taotleja leidnud venetoklaksi kasutamisest kulude kokkuhoiu võrreldes ibrutiniibiga ... € (... € vs ... €), mis läbi näitab mudel venetoklaksi kliiniliselt parema ning rahaliselt soodsamana.

Taotlejal pole olnud võimalik arvestada aga ibrutiniibi konfidentsiaalse hinnaga. Kui asendada mudelis ibrutiniibi hind tegelikuga ning võrdse kohtlemise tagamiseks kasutada venetoklaksi mudelis sama ajahorisonti, mis ibrutiniibi hindamisel (20 aastat), tuleks ibrutiniib siiski soodsam ning venetoklaksi ICER QALY väärtuseks kujuneks 17q deletsiooniga patsientidel ... €. Kui vähendada ibrutiniibi ravimikulu proportsionaalselt selle ravikestusega, kujuneks venetoklaksi ICER QALY väärtuseks mudelis ... €, mis on ligilähedane võrdluses FCR skeemi kulutõhususega (... €/QALY).

Haigekassa peab paremate andmete puudumisel põhjendatuks venetoklaksi sellist hinnataset, mis ei tooks võrreldes ibrutiniibiga kaasa suuremaid kulusid. Kuna ibrutiniibile kuluks ühe patsiendi kohta (32 kuu pikkuse ravi puhul) ligikaudu ... €, siis ei tohiks venetoklaks+rituksimabile kaheaastase fikseeritud raviperioodiga kuluda rohkem. Taotluses küsitud jaehinna asemel (... € peaks venetoklaks 100mg N112 hind olema mitte rohkem kui ... €, ehk ... % taotletust madalam.

Kui asendada mudelis venetoklaksi maksumus ibrutiniibiga võrdväärse hinnaga (... € -> ... €), tuleb võrdlustulemus BR skeemiga järgnev.

Kogu uuringupopulatsioon (koos ja ilma Del17p):

	Venetodax + R	BR	Incremental
Total costs	██████████	██████████	██████████
Total LYs	██████	██████	██████
Total QALYs	██████	██████	██████
ICER (LYs)			██████████
ICER (QALYs)			██████████

Ilma del17p patsiendid:

	Venetodax + R	BR	Incremental
Total costs	██████████	██████████	██████████
Total LYs	██████	██████	██████
Total QALYs	██████	██████	██████
ICER (LYs)			██████████
ICER (QALYs)			██████████

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hindab esimese nelja aasta jooksul venetoklaksi müügimahtudeks vastavalt ... €, ... €, ... € ja ... €.

Kui venetoklaksi hind langeb ibrutiniibiga võrdsele tasemele, on lisakulu esimesel neljal aastal ... € , ... € , ... € .

Diskussioon

Tuletati meelde 10.12.2019 toimunud arutelu, kus haigekassa esindaja tutvustas teiste riikide hinnanguid venetoklaksi kombinatsioonravile. Nenditi, et ibrutiniibi näol on olemas väga hea ravim patsientidele, kellel esinevad mutatsioonid. Patsientidele, kellel ei esine 17p/11q deletsiooni või TP53 mutatsiooni, on kättesaadavad kombinatsioonid rituksimabiga, mis jäävad efektiivsusest venetoklaksile alla. Puudub info, milline on ibrutiniibi kulutõhusus patsientide sihtrühmas, kellel mutatsioon ei esine. Venetoklaksi hüvitamisega kaasnev eelarvemõju on märkimisväärne. Komisjon tegi haigekassale ettepaneku kalkuleerida, milline on eelarvemõju, kui mõlemad toimeained (ibrutiniib ja venetoklaks) oleksid ibrutiniibi hinnatasemel kättesaadavad kõikidele patsientidele (mutatsiooniga ja mutatsioonita).

21.01.2020 arutelu: Haigekassa esindaja selgitas, et ibrutiniibi kulutõhusust kõrge riskita patsientidel on äärmiselt keeruline arvutada (sellist mudelit ei ole haigekassale esitatud) ning ilmselt oleks selles sihtrühmas ibrutiniibi kulutõhusus väga ebasoodne, sest ravi kestab kaua ja pole nii efektiivne, kui kõrge riskiga patsientide sihtrühmas.

Kui venetoklaksi hind langeks ibrutiniibiga võrdsele tasemele, oleks lisakulu esimesel neljal aastal ... € , ... € , ... € , ... €. Vastavalt taotleja tagasisidele, et kõrge riskita patsientide sihtrühmas on õige võrdlusravi BR skeem, on haigekassa teinud täiendavad arvutused – venetoklaksi kombinatsioonravi oleks kulutõhus (ICER/QALY ... eurot), kui venetoklaksi hind langeks ibrutiniibi tasemele.

Komisjon tõdes, et venetoklaksi näol võib tegemist olla ravimiga, mis pikendab patsientide elu, aga tootja poolt määratud hind on liiga kõrge. Ravijuhendid soovivad 17p deletsioonita ja TP53 mutatsioonita patsientidel ravi alustada FCR skeemiga. FCR kombinatsioonis sisaldub fludarabiin, mis

on suhteliselt ebameeldivate kõrvaltoimetega toimeaine. Seetõttu ei taheta kehvemas seisus patsientidele FCR skeemi teha. 17q deletsiooniga või TP53 mutatsiooniga patsientidele on ibrutiniibi näol efektiivne ravi olemas ning kuna venetoklaksi paremus ibrutiniibi ees pole tõestatud, pole ka ravimi kõrgem hind sellel sihtrühmal põhjendatud. Kõrge riskita patsientide puhul peab venetoklaksi kulutõhusus olema võrreldes alternatiiviga (BR skeem) aktsepteeritav.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et venetoklaksi hind ei ületa ibrutiniibi hinda, millisel juhul on venetoklaks kulutõhus ka 17q deletsioonita patsientidel võrdluses BR skeemiga.

6. EESTI HAIGEKASSA ETTEPANEKUD

1) Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antibiootikumide amoksisilliin+klavulaanhape, klaritromütsiin soodusmäära suurendamisest:

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut ravimite loetellu kantud amoksisilliin+klavulaanhapet sisaldavate ravimite soodusmäära suurendamiseks 50%-lt 75%-le mädase ja täpsustamata keskkõrvapõletiku (H66) ning bakteriaalse kopsupõletiku (J13-J15) raviks alla 17-aastastel lastel, kui haigus ei allu ravile amoksisilliini või fenoksümetüülpenitsilliiniga. Eesti Perearstide Selts annab täiendavalt tagasisidet, millised diagnoosikoodid peaksid olema nimetatud ehk milliseid koode praegu arstid nimetatud haiguste korral kasutavad.

2. Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravis kasutatavate kolmikpreparaatide (IKS/LABA/LAMA) rakendustingimuste muutmine soodusravimite loetelus:

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut muuta soodusravimite loetellu kuuluvate preparaate Trelegy Ellipta ja Trimbrow väljakirjutamise tingimusi ja kehtestada need järgnevalt: ravimi esmane väljakirjutamise õigus pulmonoloogil C-D staadiumi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega (J43-J44) patsientidele, kellel eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku/ μ L ning IKS/LABA või LAMA/LABA kaksikravigil on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasid ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga.

3. Levodopa + karbidopa ja levodopa + benserasiid sisaldavate preparaate rakendustingimuste laiendamine soodusravimite loetelus:

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut laiendada soodusravimite loetelus olevate levodopa + karbidopa ja levodopa + benserasiid preparaate rakendustingimusi järgnevalt: 100% soodusmäär diagnooside: idiopaatiline perekondlik düstoonia (G24.1), parkinsoni tõbi (G20), sekundaarne parkinsonism (G21 koos alajaotustega); basaalganglionide muud degeneratiivhaigused (G23 koos alajaotustega); hulgisüsteemne degeneratsioon (G90.3) ja Lewy kehakeste haigus (närvsüsteemi muud täpsustatud degeneratiivhaigused G31.8) korral.

4. Mükofenoolhappe rakendustingimuste laiendamine soodusravimite loetelus:

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut laiendada soodusravimite loetelus olevate mükofenoolhappe preparaaside rakendustingimusi järgnevalt: 75% soodusmäär diagnooside M30-M36 (süsteemsed sidekoe haigusseisundid), L94 (paiksed sidekoehaigused) ja L10 (pemfigus) korral.

5. Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud intrauteriinsete ravivahendite FLEREE, KYLEENA ja MIRENA soodusmäära suurendamine:

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut suurendada levonorgestreeli sisaldavate intrauteriinsete ravimvormide soodusmäära 75%-le kontratseptiiv- ehk eostumisvastaseks käitluseks (Z30) sünnitamisele meditsiinilise vastunäidustuse korral.

6. Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud statiinide soodustingimuste lihtsustamisest

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut atorvastatiini, fluvastatiini, pravastatiini, rosuvastatiini ja simvastatiini sisaldavate ravimite soodustingimuste muutmiseks 75% soodusmäära korral, ravimi väljakirjutamise õigusega lipoproteiini ainevahetuse häirete ja muude lipideemiate (E78), ägeda ja korduva müokardiinfarkti (I21-I22), kroonilise südame isheemiatõve (I25), peajuinfarkti (I63), jäsemete arterite ateroskleroosi (I70.2), pretserebraal- või peajuarterite peajuinfarktita oklusiooni või stenoosi (I65-I66), implantaatseadme kohanduskäitluse (Z45), südame- või veresooneimplantaadi või -siiriku olemasolu (Z95), I või II tüüpi suhkurtõve (E10-E11; E13-E14) ja südame- või neerukahjustusega hüpertooniatõve (I11-I12) näidustustel ning 100% soodusmäära korral kroonilise neeruinsuffitsiensi (N18) näidustusel.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija