

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *MS Teams*’i vahendusel

09.12.2021 nr 9

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.30

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed ning kutsutud osalejad on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Molnupiraviir ja PF-07321332 + ritonaviir (Memo: Ettepanek molnupiraviiri (Lagevrio™, MSD) ning PF-07321332 + ritonaviiri (PAXLOVID, Pfizer) kandmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu);
2. Akalabrutiniib (Lisa 1. AstraZeneca Eesti OÜ esitatud täiendavad andmed ravimi **Calquence** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, väljavõte 17.02.2021 ravimikomisjoni koosoleku protokollist);
3. Olapariib (Lisa 2. AstraZeneca Eesti OÜ esitatud ettepanek ravimi **Lynparza** hinnakokkuleppe tingimuste muutmiseks, Eesti Haigekassa arvamus, väljavõte 23.04.2020 ravimikomisjoni koosoleku protokollist);
4. Ursodeoksükoolhape (Memo: Ursodeoksükoolhappe väljakirjutajate ringi laiendamisest).

1. MOLNUPIRAVIIR JA PF-07321332 + RITONAVIIR

Taotlus: 100% COVID-19 raviks riskipatsientidele.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Ajavahemikul 26.02.2020 – 29.11.2021 registreeriti Eestis 221 860 laboratoorselt kinnitatud haigusjuhtu, selle perioodi kumulatiivne haigestumus 100 000 elaniku kohta on 16 694,0. Haiglaravi on kokku vajanud 5,8% haigete üldarvust.

Pandeemia algusest hospitaliseeritud isikute seas on surmaga lõppenud 14% juhtudest. 80% surmaga lõppenud juhtudest on isikud vanuses 70+ aastat. Keskmise surnute vanus on 78,3.

Alternatiivne ravi:

Hetkeseisuga on spetsiifiliselt COVID-19 näidustusega registreeritud remdesiviir, mille sihtrühm on hospitaliseeritud täiskasvanud ning noorukid (12-aastased ja vanemad kehakaaluga vähemalt 40 kg), kellel on pneumoonia tõttu vajalik lisahapnik.

Raskemate juhtude korral rakendatakse sümptomaatilist ning organismi funktsioone toetavat ravi.

Lisaks on novembris 2021 saanud müügiloa regdanvimab (Regkirona™, Celltrion), mis on näidustatud COVID-19 raviks täiskasvanutele, kes ei vaja lisahapnikku ja kellel on suurenenud risk raske COVID-19 tekkeks. Kasirivimab + imdevimab (Ronapreve™, Roche) on sarnane näidustus alates 12. a ning lisaks ka COVID-19 ennetamise näidustus.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Molnupiraviir

Molnupiraviiri kohta pole eelretsenseeritavas ajakirjas avaldatud COVID-19 patsientidel läbiviidud 3. faasi uuringute tulemusi. Küll on tootja koduleheküljel viidatud käimasolevale kliinilisele uuringule.

Molnupiraviiri on uuritud annuses kuni 800 mg 2 korda ööpäevas 5 päeva jooksul suukaudselt manustatuna 18 aastastel ja vanematel patsientidel, kellel on mitte kauem kui 5 päeva enne ravi alustamist laboratoorselt kinnitatud (SARS-CoV-2) sümptomaatiline kerge või mõõduka raskusastmega nakkus ning vähemalt üks kaasuv haigus või muu allpool toodud riskitegur, mis võiks soodustada COVID-19 rasket kulgu, kuid kes pole hospitaliseeritud ning lähema 48 tunni jooksul pole haiglaravi vajadust ka ette näha.

Riskitegurid:

- vanus üle 60 aasta;
- aktiivne pahaloomuline kasvaja;
- krooniline obstruktiivne kopsuhaigus;
- krooniline neeruhaigus;
- KMI ≥ 30 ;
- tõsine südamehaigus (koronaarsündroom, südamepuudulikkus, kardiomiopaatia);
- diabeet.

Uuringusse kaasati 1433 patsienti. Enamus patsiente olid ülekaalulised (76,5%). Üle 60-aastaseid oli 13,7% ning diabeedihageid 13,5%.

Tulemused:

- esmase tulemusnäitajana defineeritud hospitaliseerimine (COVID-19 tõttu vähemalt 24 tunniks) või surm mistahes põhjusel oli 29 päeva jooksul pärast ravi alustamist molnupiraviiri rühmas (48/709; 6,8%) väiksem kui platseeborühmas (68/699; 9,7%). Suhteline risk vähenes 30% (suhteline risk 0,70; 95% UI: 0,49 – 0,99);
- surmlõpet (mis oli uuringukavandis eraldi tulemusnäitajana defineerimata) esines molnupiraviiri rühmas 1, platseeborühmas 9;
- mistahes kõrvaltoimeid esines vaheanalüüsi tulemuste järgi molnupiraviiri ja platseeborühmas sarnasel määral (35% ja 40%). Ravimiga seostatavaid kõrvaltoimeid esines rühmades vastavalt 12% ja 11% ning ravi katkestas kõrvaltoime tõttu vastavalt 1,3% molnupiraviiri ning 3,4% platseebo patsientidest.

PF-07321332 + ritonaviir

PF-07321332 + ritonaviiri kohta pole eelretsenseeritavas ajakirjas avaldatud COVID-19 patsientidel läbiviidud 3. faasi uuringute tulemusi. Küll on tootja koduleheküljel viidatud käimasoleva uuringu vaheanalüüsi tulemustele.

PF-07321332 + ritonaviiri (300mg + 100mg kaks korda ööpäevas 5 päeva jooksul) uuritakse II/III faasi uuringus võrrelduna platseeboga patsientidel, kellel on mitte varem kui 5 päeva enne ravi alustamist kinnitatud sümptomaatiline SARS-CoV-2 nakkus ning vähemalt üks haiguse rasket kulgu soodustav riskitegur või kaasuv haigus anamneesis.

Riskitegurid:

- vanus üle 60 a;
- rasvumus (KMI üle 30);
- suitsetaja;
- krooniline neeruhaigus;
- sirprakuline aneemia;
- diabeet;
- KV haigus või hüpertensioon;
- krooniline kopsuhaigus;
- aktiivne kasvaja haigus;
- sõltuvus meditsiinilistest abivahenditest;
- immuunsupresseeriv haigus või ravi.

Välistavate kriteeriumite hulka loeti muu hulgas varasem vaksineerimine COVID-19 vastu, eelnev COVID-19 läbipõdemine, rasedus, rinnaga toitmine, mistahes süsteemne infektsioon peale COVID-19 või selle kahtlus ning varasem või käesolev haiglaravi vajadus COVID-19 tõttu.

Vaheanalüüsis on kajastatud 612 patsiendi tulemusi platseebo ja 607 patsiendi tulemusi uuringurühmast.

Tulemused:

- esmase tulemusnäitajana defineeritud hospitaliseerimine või surm mistahes põhjusel 28 päeva jooksul oli pärast ravi alustamist uuringurühmas (6/607; 1,0%) väiksem kui platseeborühmas (41/612; 6,7%). Suhteline risk vähenes 85% (suhteline risk 0,14; 95% UI: 0,06 – 0,33);
- surmlõpet (mis oli uuringukavandis defineeritud teisese tulemusnäitajana) uuringurühmas ei esinenud, platseeborühmas oli neid 10. Mistahes kõrvaltoimeid esines uuringurühmas 19% ja platseeborühmas 21% patsientidel. Kõrvaltoime tõttu katkestas ravi 2,1% uuringu patsientidest ning 4,1% platseebo patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

LAGEVRIO (molnupiraviir) tootja esindaja on tõenäolise hinnasihina pakkunud ... € ühe patsiendi 5-päevase ravikuuri eest. Ravimi täpne hind kujuneb Euroopa riikide ühishankes, milles Eesti kavatseb osaleda.

PAXLOVIDi (PF-07321332 + ritonaviir) tootja on teatanud ühe patsiendi ravikuuri CIP hinnaks ... € (jaehinnas ... €).

Haigekassa analüüsis perioodil 26.08.2021-22.11.2021 COVID-19 tõttu hospitaliseeritud haigete haiglaravi. Neist positiivse testiga isikutest, keda õnnestus haigekassa andmekoguga linkida (üle 99%), oli kaasuvatest haigustest tingitud kõrge või väga kõrge riskiga või 60+ vanusega 21 256 isikut, neist statsionaarset ravi vajas 1315 ning keskmine statsionaarse ravi kulu oli 3175 eurot. Vaktsineeritud ja vaktsineerimata inimeste kulud erinesid vähe.

100 patsiendi ravi LAGEVRIOga toob kaasa ... € otsest ravimikulu ning hoiab ära 2,9 hospitaliseerimist (kogukuluga 9 208 €). Seega teadaolevate hinna ja efektiivsusandmete järgi võiks ühe patsiendi molnupiraviiriga ravimise keskmiseks netokuluks kujuneda ligikaudu ... €.

100 patsiendi ravi PAXLOVIDiga toob kaasa ... € otsest ravimikulu ning hoiab ära 5,7 hospitaliseerimist (kogukuluga 18 132 €). Seega teadaolevate hinna ja efektiivsusandmete järgi võiks ühe patsiendi PAXLOVIDiga ravimise keskmiseks netokuluks kujuneda ligikaudu ... €.

Potentsiaalne lisakulu:

Vajadust suukaudse COVID-19 ravi järele on raske ennustada. 100 patsiendi ravimise arvestuslik eelarvemõju, arvestades ravimite hinda ning hospitaliseerimise vähenemist, on umbes ...-... €.

Täpsem eelarvemõju on võimalik arvutada kui leida riskipatsientide hulk kõikidest nakatunutest. Riskipatsiendid ja nende hulk defineeriti 2021. a vaktsineerimisstrateegias. Ehkki viidatud riskigrupid ei kattu otseselt antud ravimite juures defineeritutelega võib oletada, et potentsiaalseteks riskipatsientideks võib nakatunutest pidada u 25%.

Seega kui eeldada, et 2022. a on nakatunuid ca 200 tuhat, siis riskigruppi võib kuuluda neist ca 50 tuhat. Kuna kõigi puhul ei jõuta ravini õigeaegselt või see oleks vastunäidustatud ning ravimi kasutuse kasv tekib järk-järgult, siis eeldades, et aastas saaks ravi 50% riskigrupist oleks kõigi suukaudsete ravimite vajajate hulk kokku u 25 tuhat patsienti. Sellega seotud ravimikulu oleks vastavalt u 16-18 miljonit eurot. Kokkuvõttes on eelarvemõju äärmiselt ebakindel, sõltudes tugevalt vaktsineerimiskampaania edukusest, sellega seotult nakatunute arvust jmt.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimite vajaduse ja efektiivsuse üle. Komisjon nentis, et vajadus COVID-19 ravimite järele on väga suur, eriti arvestades haiglate koormust. Mõlemal ravimil puudub käesoleval hetkel müügiluba ning need on hindamisel Euroopa Raviametis (EMA). Komisjon tõdes, et müügiloa andmise protsess on väga oluline ning kuna efektiivsuse/ohutuse andmed on ebakindlad, siis peab komisjon oluliseks, et ravimite haigekassa ravimite loetellu lisamisel oleks olemas ka Euroopa Komisjoni müügiluba. Müügiloa olemasolu soodusravimite nimekirja lisamiseks nõuab ka ravikindlustuse seadus. Nenditi, et kliinilise efekti täpne suurus on hetkel ebakindel ning kui tavaliselt aktsepteerib komisjon eelretsenseeritavates ajakirjades publitseeritud teadusartiklite tulemusi, siis praegu loeme tulemustest ainult ravimifirma pressiteadetest. Olemasolevate andmete põhjal hospitaliseerimise või mistahes põhjusel surma suhteline risk väheneb ravimitega olulisel määral. Samas kui vaadata absoluutarve, siis molnupiraviiri puhul väheneb risk 2,9% võrra ning riski languse usaldusvahemik on lai (0,49 - 0,99). Kõige olulisem tulemusnäitaja on suremuse vähenemine, mille kohta veel täpseid statistilise analüüsi andmeid ei ole. Ehkki järeldusi on veel vara teha, on siiski nähtav trend ka suremuse vähenemisele. Komisjon tõdes, et PAXLOVID'i uuringusse ei kaasatud muu hulgas vaktsineeritud patsiente, seega pole selles populatsioonis ravimi efektiivsus teada, kuid teadaolevalt on vaktsineeritud patsientide uuringuga juba alustatud. Komisjoni hinnangul võib efekt hospitaliseerimise vähendamise näol olla selles sihtrühmas väiksem, sest vaktsineeritud patsiendid satuvad vähem haiglasse. Uuringutesse olid kaasatud ka suhteliselt noored patsiendid, molnupiraviiri uuringus oli üle 60-aastaseid ainult 13,7%. Samas surevad peamiselt siiski eakad patsiendid. Rasedatele või rasedust

planeerivatele naistele ei ole kumbki ravim soovitatud. Kokkuvõttes on ravimid teatavat efekti näidanud (PAXLOVID mõnevõrra paremat efekti), aga andmestik on veel ebakindel.

Komisjon arutles ravimite hüvitamise majandusliku põhjendatuse üle. Praeguste andmete põhjal ei õnnestu teha majandusanalüüsi, mis võimaldaks arvestada elukvaliteedi muutustega ja suremuse langusega, mille kohta ei ole piisavalt andmeid. Kulused need ravimid kokku ei hoi, kuid eeldusel, et ravimid vähendavad suremust, mida trend näitab, võivad need olla kulutõhusad. Erialgu eraldab COVID-19 ravimite hankimiseks raha Vabariigi Valitsus ning haigekassa võimalused ravimite rahastamiseks sõltuvad sellest, kui palju raha otsustatakse eraldada.

Komisjon arutles ravimite väljakirjutamise korralduse üle. Antud ravimite puhul on väga oluline, et raviga ei alustataks hiljem kui viie päeva möödumisel sümptomite tekkimisest. See seab teatud piirangud ravi määramisele. Kuna PCR testile jõudmiseks ja vastuse saamiseks võib kuluda liiga palju aega, siis võib see saada takistuseks õigel ajal raviga alustamiseks. Seetõttu võib COVID-19 diagnoosi püstitamisel ja ravi määramisel olla arstil vajalik toetuda infole positiivse antigeeni kiirtesti kohta (mida saab hiljem PCR testiga kontrollida). Antigeeni kiirtesti alusel ei ole õigust panna patsiendile siiski diagnoosiks U07.1 (COVID-19, laboratoorselt kinnitatud), seetõttu tuleks ravimid kättesaadavaks teha ka diagnoosi U07.2 (COVID-19, laboratoorselt kinnitamata) korral. See võib suurendada ravimite väärkasutust, kuid on vajalik, et patsient jõuaks õigel hetkel raviga alustada ning ravimitest maksimaalselt kasu oleks. Kindlasti tuleks see sätestada ravimite väljakirjutamise tingimustes, et COVID-19 diagnoos peab olema vähemalt antigeeni kiirtestiga kinnitatud, mitte ainult patsiendi või arsti poolt kahtlustatud. Komisjon peab ravimite hinnatset arvestades põhjendatuks 100% soodusmäära. Madalamate soodusmäärade korral hakkaks patsientide sissetulek määrama, kes endale ravi lubada saab.

Arutleti, millisele sihtrühmale peaks ravimid kättesaadavaks tegema. Peeti õigeks lähtuda uuringusse kaastatud riskirühma patsientide määratlusest. Siiski pidas komisjon vajalikuks teha mõned erisused võrreldes uuringutesse kaasatud sihtrühmadega. Ainult suitsetamist ilma teiste riskiteguriteta ei saa komisjoni hinnangul pidada ravimite määramisel piisavaks riskiteguriks. Kuigi WHO klassifikatsiooni alusel võib KMI 30 pidada rasvumiseks, siis peab komisjon põhjendatuks veidi kõrgemat piirmäära (KMI üle 35). Komisjon pidas seega põhjendatuks ravimite määramisel lähtuda järgmistest riskiteguritest, millest vähemalt üks peab olema täidetud:

- vanus üle 60 a;
- rasvumus (KMI üle 35);
- krooniline neeruhaigus;
- sirprakuline aneemia;
- diabeet;
- KV haigus või hüpertensioon;
- krooniline kopsuhaigus;
- aktiivne pahaloomuline kasvaja;
- sõltuvus meditsiinilistest abivahenditest;
- immuunsupresseeriv haigus või ravi.

Kokkuvõttes tõdes komisjon, et vajadus COVID-19 ravimite järele on väga suur, samas kliinilise efekti täpne suurus on hetkel ebakindel. Kuna praegu kättesaadava info kohaselt vähendavad ravimid riskirühma patsientide haiglasse sattumist ning sellega tervishoiusüsteemi koormust ning kuna

numbriliselt on näidatud, et ravimid võivad väheneda ka patsientide suremust, siis lootus nendele päästetud eludele, on väärt, et neid ravimeid kompenseerida. Komisjon soovib praeguste andmete ebakindluse valguses oodata ära ravimite müügiloo, et oleks täiendav kindlus, et neid on pädevalt hinnatud. Samuti rõhutas komisjon, et võib tahta oma soovitusid ümber vaadata, kui ravimite efektiivsuse ja ohutuse kohta laekub rohkem andmeid.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada haigekassa ravimite loetellu molnupiraviiri ja PF-07321332 + ritonaviiri sisaldavad ravimpreparaadid, kui Euroopa Komisjon on andnud preparaatidele müügiloo.

2. AKALABRUTINIIB

Jätk 17.02.2021 arutelule, mil komisjon lükkas otsustamise edasi kuniks taotleja esitab uuringu ELEVATE RR publitseeritud tulemused.

Täiendav info:

Taotleja on esitanud täiendavalt kliinilise uuringu andmed (Byrd *et al*, 2021), mis võrdleb akalabrutiniibi ibrutiniibiga varasemalt ravitud kroonilise lümfotsüüt leukeemia patsientidel.

Tegemist oli III faasi, mitmekeskeselise, avatud, mitte-halvemus uuringuga. Uuringusse kaasati vähemalt 18 aastased kroonilise lümfotsüüt leukeemia patsiendid kelle ECOG oli 2 või vähem ning kellel esines del17 ja/või del11. Uuringusse ei võetud olulise kardiovaskulaarhaigusega patsiente, patsiente, kes kasutasid varfariini või samaväärset ravi ning kes olid saanud varasemalt ravi BTK või BCL-2 inhibiitoriga.

Patsiendid jagati suhtes 1:1 saama 2 korda päevas 100mg akalabrutiniibi või 1 kord päevas 420mg ibrutiniibi. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg sõltumatu hindamiskomitee poolt kinnitatud haiguse progressiooni või surmani (PFS). Kokku randomiseeriti 533 patsienti.

Tulemused:

Patsientide jälgimisaja mediaan uuringus oli 40,9 kuud.

- PFS oli akalabrutiniibi rühmas 38,4 kuud ja ibrutiniibi rühmas 38,4 kuud. Patsientide alarühmade vahel ei tuvastatud samuti PFSi erisusi;
- elulemuse mediaani ei saavutatud kummaski uuringurühmas. Akalabrutiniibi rühmas esines 63 surmajuhtu (23,5%) ja ibrutiniibi rühmas 73 surmajuhtu (27,5%);
- ravikestuse mediaan oli akalabrutiniibi rühmas 38,3 kuud ning ibrutiniibi rühmas 35,5 kuud;
- kolmanda taseme kõrvalnähtudest esines akalabrutiniibi rühmas sagedamini peavalu (1,5% vs 0%) ja väsimust (3,4% vs 0%) ning ibrutiniibi rühmas esines sagedamini kõhulahtisust (4,9% vs 1,1%), hüpertensiooni (8,7% vs 4,1%);
- kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 14,7% akalabrutiniibi rühma patsientidest ning 21,3% ibrutiniibi patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

MLH pakub akalabrutiniibi jaehinnaks ... eurot (senisest pakkumisest ...% võrra soodsam), mis lühikeses perspektiivis tagab kuluneutraalsuse võrreldes ibrutiniibiga.

Esitatud lisaandmed näitavad, et ravi kestus akalabrutiniibiga võib olla võrreldes ibrutiniibiga pisut pikem (38,3 kuud vs 35,5 kuud), samas kui oodatav PFS on sarnane. Kui jagada haigekassale teadaolev reaalne keskmine ibrutiniibi rahaline kulu (... €) uuringus esitatud akalabrutiniibi ravikestusega, oleks akalabrutiniibi kuluneutraalne 30 päeva ravi maksumus ... €, ehk akalabrutiniibi hind peaks seni pakutuga võrreldes langema täiendavalt ...%.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on tagasihoidlik. Ibrutiniibi näol on efektiivne ravim selles sihtrühmas olemas ja lisaks on kättesaadav ravim venetoklaks. Komisjoni hinnangul on juba mitmenda sarnase ravimi turule tuleku korral põhjendatud ootus teatava kokkuhoiu saavutamiseks. Komisjoni sõnul võiks taotleja oma kalkulatsioonides arvesse võtta ka akalabrutiniibi ja ibrutiniibi kõrvaltoimeid ja nende majanduslikku mõju. Võttes arvesse nii uuringus näidatud ravi kestuseid kui ka kõrvaltoimetega seotud kulusid, peaks akalabrutiniibi maksumus olema ca ...% soodsam alternatiivsest ibrutiniibist.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravi maksumust akalabrutiniibiga on ravi maksumusest ibrutiniibiga ca ...% soodsam.

3. OLAPARIIB

Taustainfo

Preparaat **Lynparza** on kantud Eesti Haigekassa ravimite loetellu järgmiste rakendustingimustega: *monoteraapiaks levinud (FIGO III ja IV staadium) BRCA mutatsiooniga (idurakuline või somaatiline) madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha või primaarse peritoneaalvähiga täiskasvanud patsientide säilitusraviks, kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platinapõhise keemiaravi lõpetamist või retsidiveerunud haiguse korral patsientidele, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama platinapõhise keemiaraviga ning kes on saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platinapõhisele keemiaravile. Soodustus kehtib alates 21. ravinädalast ega laiene patsientidele, kelle ravi olapariibiga on ravimitootja vastutusel alustatud ja tagatud enne 1. juulit 2020. a ning patsientidele, kellele ravim esimese 20 ravinädala jooksul positiivset toimet ei avalda.*

Rakendustingimustest tulenevalt on ravi esimesed 20 nädalat (10 pakki) tootja kulul.

Haigekassa soodustus ravimi kasutamiseks *patsientidel, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama platinapõhise keemiaraviga ning kes on saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platinapõhisele keemiaravile* hakkas kehtima 01.07.2017 ning soodustus ravimi kasutamiseks *patsientide säilitusraviks, kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platinapõhise keemiaravi lõpetamist* hakkas kehtima 01.07.2020.

Ravimikomisjon soovitas 23.04.2020 toimunud koosolekul haigekassa juhatusel taotlus ravimi Lynparza kasutamiseks I ravireas rahuldada tingimusel, et tootja pakub ravi alustamisel sarnaselt II ravireas kehtivatele tingimustele kõikidele patsientidele 10 tasuta pakendit ning sõlmitakse eelarvelaega (... €) hinnakokkulepe.

Ravimi müügiloa hoidjaga sõlmitud, alates 01.07.2020 kehtima hakanud hinnakokkulepe sätestab järgmist:

Ravimi jaemüügi eeldatava mahu (... € aastas) ületamisel hüvitab ravimitootja 100% ulatuses haigekassa kogukulu ja ... € vahe. Hinnakokkuleppe kehtivusaeg on 5 aastat.

Haigekassa andmetel kasutas perioodil 01.07.2020 – 30.06.2021 preparaati Lynparza 45 isikut kokku summas ... €. Firma tagasimakse mahu ületamise pealt oli ... €, millele lisandus tasuta pakendite kulu ravi alguses ... €, kokku oli firma kulu ... € ja haigekassa kulu ... €. Perioodil 01.07.2021 – 30.11.2021 sai ravimit 39 isikut kokku summas ... €, millest võib järeldada, et kokkulepitud mahupiirang (... € aastas) ületatakse enne poole aasta täitumist.

Firma põhjendused ja ettepanek

Ravi vajaduse suurenemise põhjused:

1. Esimese rea ravi vajavate patsientide arvu suurenemise peamine põhjus on BRCA mutatsiooni testimisel uuemate meetodite kasutuselevõtt. Eelnevalt prognoositud 11 patsiendi asemel vajab ravi eeldatavalt 16 patsienti aastas;
2. Teise rea ravi on osutunud efektiivsemaks, kui uuringu SOLO2 esialgsed andmed näitasid ja patsiendid on pikemalt ravil (29,1 kuud eelnevalt SOLO2 uuringul põhinevalt prognoositud 17,5 kuu asemel).

Olapariibi ravi on efektiivsem kui oli prognoositud soodustuse taotlemise hetkel:

SOLO-1 (I ravirida) 5-aasta jälgimise andmetel saavutati mediaan progressioonivaba elulemuseks 56 kuud vs 13,8 kuud platseebo rühmas (HR 0,33, 95% UI 0,25 –0,43) (esialgne prognoos oli 49,9 kuud). Olapariibi saanud patsientide üldine elulemus pikenes 3,5 aasta võrra.

SOLO-2 (II ravirida) uuringu lõplikud tulemused näitavad olapariib raviga üldise elulemuse pikenedust 16,5 kuu võrra (51,7 kuud olapariibi ja 35,4 kuud platseebo rühmas; kohandatud HR 0,56; 95% UI 0,35 – 0,97).

Kui ravimi mahukokkulepe jääb samaks, siis praeguste prognooside kohaselt oleks jooksva perioodi korral kogu allahindlus juba 55% ja see ei ole müügiloahoidjale jätkusuutlik. Selleks, et tagada patsientidele ravimi kättesaadavus ka edaspidi, teeb AstraZeneca ettepaneku:

asendada praegune kokkulepe, ravi algul patsiendile tootja kulul võimaldatav 5 kuud tasuta ravi, hinnalangusega ja leppida kokku uueks ravimi Lynparza jaemüügihinnaks ... eurot (konfidentsiaalne hulгимüügi ostuhind ... eur). Sellele lisanduks juurde fikseeritud tagasimakse ... % tegeliku müügi mahu pealt ilma fikseeritud hinnamahulae kehtestamiseta.

Haigekassa arvutused

Arvestades preparaadi Lynparza kasutust perioodil 01.07.2020 – 30.06.2021 tegi haigekassa järgnevad arvutused. Kuna haigekassal puuduvad andmed selle kohta, kui palju oli ravi alustajaid sellel perioodil esimeses ja teises ravireas, siis oleme kasutanud firma andmeid (13 patsienti esimeses ravireas ja 9 patsienti teises ravireas).

Lynparza	kehtiv leping	uus leping
hind
*keskmiselt ühe patsiendi ravi maksumus I ravireas (40 pakki)
*keskmiselt ühe patsiendi ravi maksumus II ravireas (63 pakki)
patsientide arv
pakkide arv

EHK aastane kulu enne tagasimakset
EHK aastane kulu pärast tagasimakset

*ei arvesta tagasimaksega

Uue lepinguga oleks haigekassa aastane kulu (eeldusel, et patsientide arv ei muutu) ... € võrra kõrgem praegusest kulust.

Arvestades veel ka taotleja esitatud patsientide arvu kasvu prognoosiga järgnevateks aastateks, oleks haigekassa kulud järgmised:

aasta	Lynparza patsientide arv	Lynparza pakendite arv	EHK kulu pärast tagasimakset	EHK täiendav kulu*
2022	65	1246
2023	60	1144
2024	53	1018
2025	46	892

*võrreldes kehtiva lepinguga

Taotleja hinnangul tõuseks esialgu Lynparza patsientide arv ning hakkaks seejärel tulenevalt II ravirea kasutuse vähenemisest langema.

Komisjonile otsustamiseks

Palume komisjoni arvamust, kas ja millistel tingimustel tulla firma ettepanekule vastu ja muuta kehtivat hinnakokkulepet.

Diskussioon

Komisjon nentis, et kuna selles sihtrühmas alternatiivseid sama efektiivseid ravivõimalusi pole, siis ei tohiks kindlasti jätta patsiente ilma ravita. Komisjon pidas arusaadavaks, et patsiente on ravile tulnud rohkem, kui taotleja prognoosida oskas. II ravirea pikema kestuse mõju ravi kulutõhususele tuleks uuendatud majandusanalüüsis siiski uuesti kontrollida, sest arvestades pikemat ravikestust, ei pruugi ravi olla enam antud hinna juures kulutõhus.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassal küsida taotlejalt täiendavat majandusanalüüsi näitamaks, kas ravim on uute andemete valguses endiselt kulutõhus ning arutada seejärel ettepanekut uuesti.

4. URSODEOKSÜKOOLHAPE

Taustainfo

Ursodeoksükoolhape on näidustatud kolestaasiga kulgevate krooniliste maksahaiguste (nt primaarne biliaarne tsirroos) raviks eeldusel, et puudub dekompenseeritud maksatsirroos. Kolesteroolsapikivide lahustamiseks sapipõies ning tsüstilise fibroosiga seotud hepatobiliaarsete häirete korral 6-18-aastastel lastel.

Eesti Haigekassa ravimite loetellu on kantud preparaadid Ursosan 250mg N50 ja Ursogrix 250mg N50. Ravimite väljakirjutamine on 50% soodusmääruga lubatud täiendavate piiranguteta ning 75/90%

soodusmääraga saavad ravimite välja kirjutada pediatrid ja gastroenteroloogid diagnooside K73-K74 (mujal klassifitseerimata krooniline hepatiit e maksapõletik; maksafibroos ja -tsirroos) korral.

Haigekassa poole on pöördunud pulmonoloog järgmise ettepanekuga: *Palun võtta arutlusele toimeaine ursodeoksükoolhape 75-90% soodustusega väljakirjutamise õiguse laiendamine kopsuarstile st samas soodusmääras, millele on diagnoosikoodidega K74.4 ja K74.3 seni olnud õigus gastroenteroloogidel ja lastearstidel. Parandusettepaneku aluseks on asjaolu, et kopsuarstide jälgimisel olevatele tsüstilise fibroosi haigetele, kellel on põhihaigusest tingitud maksatsirroos, saavad kopsuarstid väljastada eelpoolmainitud toimeainele retsepti vaid 50% soodustusega (90% soodustus lõpeb seega kui TF haiged tulevad üle täiskasvanute võrku ja lastearstid neile enam retsepte ei väljasta). Kopsuarstide vaateväljas on kaasneva maksatsirroosiga püsivalt jälgimisel vaid tsüstilise fibroosi haiged ja nendele haigetele võiks laiendada soodusretsepti õigus (eeldusel, et diagnoos on gastroenteroloogide poolt kinnitatud).*

Müüdnud ravimite statistika alusel on vahemikus 01.10.2020 - 01.10.2021 ursodeoksükoolhapet sisaldavaid preparaate välja ostnud 1869 isikut ning haigekassa poolt hüvitatav summa on sel perioodil olnud 145 421,35 eurot. 1379 patsienti on ravimit välja ostnud 50% soodusmääraga ning 605 patsienti 75/90% soodusmääraga. 50% soodusmääraga on K74 diagnoosikoodiga ravimit välja ostnud 168 patsienti. 2021. aastal on ursodeoksükoolhapet välja ostnud 5 patsienti, kellele on ravi määranud pulmonoloog, 757 (561 kõrgema soodusmääraga) patsienti, kellele on ravi määranud gastroenteroloog ning 38 (20 kõrgema soodusmääraga) patsienti, kellele on ravi määranud pediaater.

Eesti Gastroenteroloogide Seltsi tagasiside:

Urosdeoksükoolhape UDCA (Eestis Ursosan, Ursogrix, 250mg kapslis) on tootja ravimiinfo andmeil kolme näidustusega:

- 1) Kolesteroolsapikivide lahustamine teatud tingimustele (tingimuste loetelu tootja ravimiinfos)
- 2) Primaarne biliaarne kolangiit (erihoiatusena on „harvadel juhtudel on täheldatud maksatsirroosi (PBC) dekompensatsiooni“)
- 3) Tsüstilise fibroosiga seotud hepatobiliaarsed häired lastel vanuses 6-18 aastat

Gastroenteroloogidena eeldame, et lastearstid kasutavad UDCA kirjutamisel E84.8 (tsüstiline fibroos muude ilmingutega) koodi soodustuseks nii nagu näidustus ka eeldab.

Olles arutanud teie kirjas toodud soovi laiendada 75-90% soodustingimustel väljakirjutamist (sh ka kõikvõimalikud sooduskombinatsioonid teie kirjas allpool a-c) peame otstarbekaks:

- 1) lastearstidel UDCA väljakirjutamisel kasutada E84.8 koodi (ehk siis UDCA 75-90% soodustus ka tsüstilise fibroosi koodiga), see tagab täpse arusaamise UDCA kasutusest ja võimaldab selgelt jälgida K74.3 kasutamist
- 2) kaaluda eeltoodud soodustuse laiendamist ka pulmonoloogidele E84.8 koodiga
- 3) loomulikult peame UDCA kasutamisel otstarbekaks jälgida tootja poolseid ravimiinfos toodud näidustusi, mis aga ei piira ega takista pulmonoloogidel UDCA off label kasutamist ja haigekassal off label kasutamisele 75-90% soodustuse kehtestamist

Komisjonile otsustamiseks:

- a) muuta ursodeoksükoolhappe väljakirjutamise tingimusi 75/90% soodusmäär juures (K73-K74) selliselt, et ravimi esmane väljakirjutamise õigus oleks gastroenteroloogil ja pediatril ning hiljem võiksid preparaate kirjutada ka teise eriala arstid (sh pulmonoloogid);

- b) teha 75/90% soodusmäärakorral konkreetselt diagnooside K74.4 ja K74.3 osas erisus, et ravimi esmane väljakirjutamise õigus on gastroenteroloogil ja pediatril ning hiljem võiksid preparaate kirjutada ka teise eriala arstid (sh pulmonoloogid);
- c) teha 75/90% soodusmäärakorral konkreetselt diagnooside K74.4 ja K74.3 osas erisus, et ravimit võivad lisaks gastroenteroloogidele ja pediatritele välja kirjutada ka pulmonoloogid.

Diskussioon

Komisjon nentis, et käesoleval aastal on see juba teine ettepanek ursodeoksükoolhappe väljakirjutajate ringi laiendamiseks. Eelmisel korral soovisid kõrgema soodusmääraga ravimi väljakirjutamise õigust sisehaiguste arstid. Patsientide esindaja rõhutas, et patsiendi vaatest on väga hea, kui ta saab ravimi retsepti selle arsti juurest, kelle edasisel jälgimisel ta on. Komisjon nentis, et patsiendid ei jää tõenäoliselt praegu ravita vaid arst, kellel ei ole hetkel kõrgema soodusmäärakorral kirjutamise õigust, määrab neile ravimi 50% soodusmääraga. Komisjon toetab ravimi väljakirjutamise lihtsustamist selliselt, et diagnoosi määramine ning ravi alustamine jääks erialaarstile ehk gastroenteroloogidele ning ravi jätkata saaksid vajadusel ka teiste erialade arstid.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel ursodeoksükoolhapet sisaldavate ravimite väljakirjutajate ringi laiendada ning lubada diagnooside K73-K74 korral peale esmast gastroenteroloogi või pediatri retsepti ravimit kõrgema soodusmääraga määrata ka teiste erialade arstidel.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija