

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

29.10.2018 nr 10

Algus kell 14.00, lõpp kell 17.00

Juhatas: Alar Irs (Raviamet, videokonverents)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Gerda Mälk (Sotsiaalministeerium)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, videokonverents)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Raviamet, videokonverents)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei tuvastatud.

PÄEVAKORD:

1. Alfaefmoroktokog (Lisa 1. Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab taotlus ravimi **Elocta** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri haigekassa arvamusele);
2. Midostauriin (Lisa 2. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Rydapt** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri haigekassa arvamusele);
3. Osimertiniib (Lisa 3. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Tagrisso** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, taotluse täiendavad andmed; Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, ravimikomisjoni protokoll 16.10.2017 väljavõte);
4. Lisaküsimused (Lisa 4. Memo ravimi Alecensa lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, tervishoiuteenuste loetellu esitatud ravimitaotlus, haiglaravimite komisjoni protokoll 04.06.2018 väljavõte; memo - otsese toimega suukaudsete antikoagulantide (OSAK) soodustingimuste muutmise ettepanek; mitmed ravimite hinnastamise ja piirangute muutmisega seotud küsimused/ettepanekud)

1. ALFAEFMOROKTOKOG

Taotlus: 100% soodusmäär; A-hemofiiliaga patsientide profülaktika ja ravi.

Soodusravimite või tervishoiuteenuste loetelus: Eesti Haigekassa soodusravimite loetelus on A-hemofiilia raviks 100% soodustusemääruga kättesaadavad preparaadid Feiba (faktor VIII inhibiitorist möödamineva aktiivsusega hüübimisfaktorid) ja Immunate (von Willebrand'i faktor+VIII hüübimisfaktor).

Eesti Haigekassa Tervishoiuteenuste loetelus on VIII hüübimisfaktor, mis on tähistatud koodiga 4081 ning mille alusel on kasutatavad plasmapäritolu preparaat Octanate ning rekombinantset preparaadi Nuwiq ja Advate.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

A-hemofiilia on X-liiteline pärilik verehüübesüsteemi haigus, mida põhjustab funktsionaalse VIII faktori madal tase ning mille tagajärjel tekivad verejooksud liigestes, lihastes või siseorganites, kas spontaanselt või traumade/operatsioonide tagajärjel. Asendusraviga tõstetakse VIII faktori sisaldust plasmas, mis läbi korrigeeritakse ajutiselt faktori puudulikkus ning veritsuskalduvused. Ravimeid manustatakse intravenoosselt mitu korda nädalas, annuseid korrigeeritakse vastavalt ravivastusele ja kliinilisele situatsioonile võttes aluseks VIII faktori eesmärgtaseme, milleks on vähemalt 1% FVIII aktiivsusest. Maailma Hemofiiliaföderatsiooni (WFH) andmetel on maailmas ligikaudu 400 000 hemofiiliahaiget. Haiguse esinemissagedus on 1:10 000 kohta. Hinnanguliselt 80-85% haigusjuhtude korral on A-hemofiiliaga.

Taotleja prognoosib järgnevat kolmeks aastaks ravimi Elocta kasutust vastavalt 690 000 ühikut, 940 000 ühikut ja 1 200 000 ühikut.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi avatud, mitmekeskuselises, osaliselt randomiseeritud uuringus **A-LONG** võrreldi rFVIIIc (rekombinantne, pikendatud poolväärtusajaga fusioonvalk) ja rFVIII (rekombinantne faktor VIII) farmakokineetikat, samuti rFVIIIc ohutust, talutavust ja efektiivsust kasutamisel profülaktikaks, ägeda veritsuse raviks või periopratiivses perioodis varasemalt ravitud A-hemofiiliahaigetel, **noorukitel ja täiskasvanutel (>12a)**. Uuringusse kaasati 165 patsienti, kes jaotati (1) individualiseeritud profülaktika (n=118), (2) nädalase profülaktika (n=24) või (3) vajaduspõhise raviskeemi (n=23) gruppidesse. Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli patsiendi veritsuste sagedus aastas 1 vs 3 grupis ja FVIII aktiivsus. Esmased ohutuse tulemusnäitajad olid FVIII vastaste inhibiitorite teke ja kõrvaltoimed.

rFVIIIc poolväärtusaeg oli oluliselt pikem kui rFVIII poolväärtusaeg, vastavalt 19,0 ja 12,4 tundi ($p<0,01$). Võrreldes (3) grupiga oli (1) grupis aastane veritsuste määr 92% väiksem, (2) grupis 76% väiksem. (1) grupis 45,3%-l ja (2) grupis 17,4%-l patsientidest ei olnud üldse veritsusi, (3) grupis oli veritsusi kõikidel patsientidel.

Uuringus märgatud kõrvaltoimete spekter ja esinemissagedus ei erinenud tavapärasest A-hemofiilia haigetel esinevatest kõrvaltoimetest, inhibiitorite teket ei tuvastatud.

III faasi avatud, mitmekeskuselise **A-KIDS** uuringu eesmärk oli hinnata rFVIIIc tõhusust, ohutust ja farmakokineetikat eelnevalt ravitud A-hemofiiliaga **lapspatsientide hulgas (<12 a)**. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli FVIII inhibiitorite teke, teisesteks FVIII aktiivsus (farmakokineetika näitaja) ja aastane veritsusmäär, rFVIIIc annuste arv veritsuse raviks ja patsiendi hinnang ravimile.

Ühelgi lapsel ei tekkinud uuringu jooksul rFVIIIc-vastaseid inhibiitoreid. Uuringu jooksul täheldati 59-l lapsel vähemalt ühte kõrvaltoimet, kokku esines uuritavatel 213 kõrvaltoimet. Kõrvaltoimete spekter ja raskus ei erinenud tavapäraste A-hemofiiliahaigete kõrvaltoimetest, ainult kaks neist olid uurijate arvates seotud uuritava ravimiga. 46,4% uuritavatest ei täheldanud uuringu kestel veritsusi, rFVIIIc ravi foonil oli veritsuste määr kõigil uuritutel kokku võrreldes eelneva raviga ka mõneti väiksem. 74,2% lastest said aga vähendada ravimite annustamise sagedust, uuringus oli annustamisintervalli mediaanväärtus 3,49 päeva.

Teostatud on üks kaudne võrdlus, mille kohta on avaldatud konverentsiettekanne. Viimane võrdles ravimiga Elocta teostatud uuringut (A-LONG) teiste rekombinantsete faktor VIII preparaatidega teostatud uuringutega, milles A-hemofiilia patsiendid said profülaktilist ravi. Võrdlus järeldas, et Elocta korral oli aastane esinevate veritsuste määr väiksem (5,2 vs 2,9) ning kasutatavad ravimi kogused 24% madalamad kui teiste preparaatidega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluefektiivsuse analüüsi, milles võrdleb Elocat rekombinantse faktor VIII preparaadiga Advate. Ravi efektiivsust on mõõdetud aastase verejooksude määra põhjal, mis on

tuletatud kaudsest võrdlusest. Elocta ravi foonil lisandub võrreldes Advatega 0,8 täiendavat kvaliteetset eluaastat (18,05 vs 17,25) ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks (ICER) on ... eurot.

Lihtsustatud hinnavõrdlus tootja viimase hinnapakkumisega:

Preparaat	1 RÜ hind (EUR)	annustamine profülaktika korral	aastane annus RÜ/kg	75 kg patsiendi aastane annus	75 kg patsiendi aastase ravi maksumus (EUR)
Elocta	...-...	50 RÜ/kg, 3-5 päevase intervalliga (SPC, annust võib kohandada)	5200,00	390 000,00	...
Elocta	...	50 RÜ/kg, 3-5 päevase intervalliga (SPC, annust võib kohandada)	5200,00	390 000,00	...
Elocta	...	38,95 RÜ/kg, 2 korda nädalas (Mahlangu et al)	4050,80	303 810,00	...
Immunate	...-...	20-40 RÜ/kg, 2-3 päevase intervalliga (SPC)	5460,00	409 500,00	...
Advate, Nuwiq, Octanate (teenus 4081)	0,33	20-40 RÜ/kg, 2-3 päevase intervalliga (SPC)	5460,00	409 500,00	135 135,00
Advate (teenus 4081)	0,33	31,4 RÜ/kg, 3,5 korda nädalas (Valentino et al)	5714,80	428 610,00	141 441,30

Taotleja on vastuskirjas haigekassa arvamusele selgitanud, et 50 RÜ/kg on algannus (ingl k. *starting dose*), aga ei pea paika eeldus, et see on keskmine annus, annust võib kohandada ja kohandatakse vahemikus 25-65 RÜ/kg. Kliinilise uuringu andmetel on mediaanne doos 38,95 RÜ/kg ja *real-world data* ütleb, et on 16-36% madalam võrreldes konventsionaalsete FVIII alternatiividega.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Mõju eelarvele sõltub sellest, milliseid ravimiannuseid võrrelda.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. Patsientidel on kättesaadavad mitmed alternatiivsed ravivalikud, vajadus veel ühe VIII hüübimisfaktori järele on väike. Võrdlev efektiivsus ja ohutus on teadmata, ent kaudse võrdluse alusel saab öelda, et ohutusprofiil ning immunogeensus on eeldatavalt sarnane praegu kasutusel olevate preparaatidega. Taotletav ravim võib vähendada eelnevalt ravitud A-hemofiiliahaigetel, kellel pole tekkinud FVIII vastaseid inhibiitoreid, ravimite annustamise intervalli varasemalt vähemalt kolmelt korralt nädalas 1 – 2 korrani nädalas ja see võib olla sobivaks alternatiiviks ravijärgimuse parandamisel ning sellega seonduva veritsuse tekkeriski vähendamisel. Selle erinevuse usaldusväärne kvantifitseerimine on aga keeruline.

Arutleti ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse ning tekkiva lisakulu üle. Lisakulu teke ravikindlustushüvitiste eelarvele sõltub sellest, milliseid ravimiannuseid võrrelda. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt sõltub Elocta asendusravi annus ja kestus VIII faktori puudulikkuse raskusastmest, veritsuse asukohast ja ulatusest ning patsiendi kliinilisest seisundist, annust võib kohandada vastavalt patsiendi reaktsioonile vahemikus 25...65 RÜ/kg. Komisjon mõtiskles, kas juba kasutusel olevate FVIII tegelikult kasutatavad annused on teada, ent sellist infot haigekassale teadaolevalt ei koguta ning ei ole analüüsitud. Nii Elocta kui Advate korral on kliiniliste uuringute alusel leitud keskmised annused, mis jäävad vastavalt SPC kohaldatavate annuste vahemiku keskmesse. Komisjoni hinnangul ei ole lisakulu teke tõenäoline, aga arutelu käigus on selgunud, et alternatiivsete ravimpreparaatide hinnad on muutumas (haigekassale on esitatud taotluste muudatused), mistõttu tuleb kõik VIII hüübimisfaktorite hinnad komplekselt üle vaadata.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel lisada ravim loetellu tingimusel, et ravim ei ole kallim juba soodustatud alternatiivsetest faktor VIII preparaatidest ka nende hindade muutumisel.

2. MIDOSTAURIIN

Taotlus: 100% soodusmäär; esmakordselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemia FLT3 mutatsiooniga täiskasvanud patsientidele koos standardse daunorubitsiini ja tsütarabiini induktsioonkeemiaraviga ning koos suures annuses tsütarabiini konsolideeriva keemiaraviga, millele täieliku ravivastuse korral järgneb säilitusravi ainult midostauriiniga.

Tervishoiuteenuste loetelus teenus 305R: ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuur sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) raviskeemide 7+3 ja DA (tsütarabiin + daunorubitsiin) kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 2) tsütarabiini monoravi ning MEA (etoposiid + tsütarabiin + mitoksantroon) raviskeemi kasutamine üle 60-aastaselt patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- 3) raviskeemide HAM (tsütarabiin + mitoksantroon), modifitseeritud DA, HiDAC (tsütarabiin) ning 5+2 (tsütarabiin + daunorubitsiin) kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse konsolideerimiseks;
- 4) raviskeemide FLAG (fludarabiin + tsütarabiin) ja FA-Ida (idarubitsiin + tsütarabiin + fludarabiin) kasutamine täiskasvanud patsiendil retsidiivse või refraktaarse haiguse raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge müeloidleukeemia (ÄML) on kiiresti halvenev pahaloomuline, surmaga lõppev kasvajaalne haigus, mille põhjuseks on ebaküpsete müeloblastide kontrollimatu ja suurenenud produktsioon luuüdis ning normaalsete vererakkude produktsiooni blokeerumine. Selle tulemusel hakkavad mitteküpsed rakud kontrollimatult paljunema ega suuda täita küpsetele rakkudele omast funktsiooni. Ravimata haiguse mediaanelulemus on 11-20 nädalat. Hetkel kasutatava standardraviga saavutavad kuni 60-aastased või nooremad patsiendid remissiooni ligikaudu 40-80% patsientidest. Remissiooni saavutanud patsientidel esineb retsidiive 3-aasta jooksul 50-70%-l; vanema rühma (≥ 60 a.) patsientidel esineb haiguse taasteket 48%-78%-l. Haiguse halvema prognoosi ning ravivastusega on patsiendid, kellel esineb mutatsioon FLT3 geenis. FLT3-ga muteerunud ÄML-i puhul on eeldatav 5-aastane elulemus alla 60-aastastel patsientidel madalam võrreldes metsiktüüpi ÄMLiga (15% vs 42%). Lisaks on FLT3 mutatsioonide esinemist seostatud haiguse sagedasema ning kiiremini esineva taastekke riskiga. FLT3 mutatsioonide esinemissagedus hinnatakse olevat 30% kõigist ÄML patsientidest.

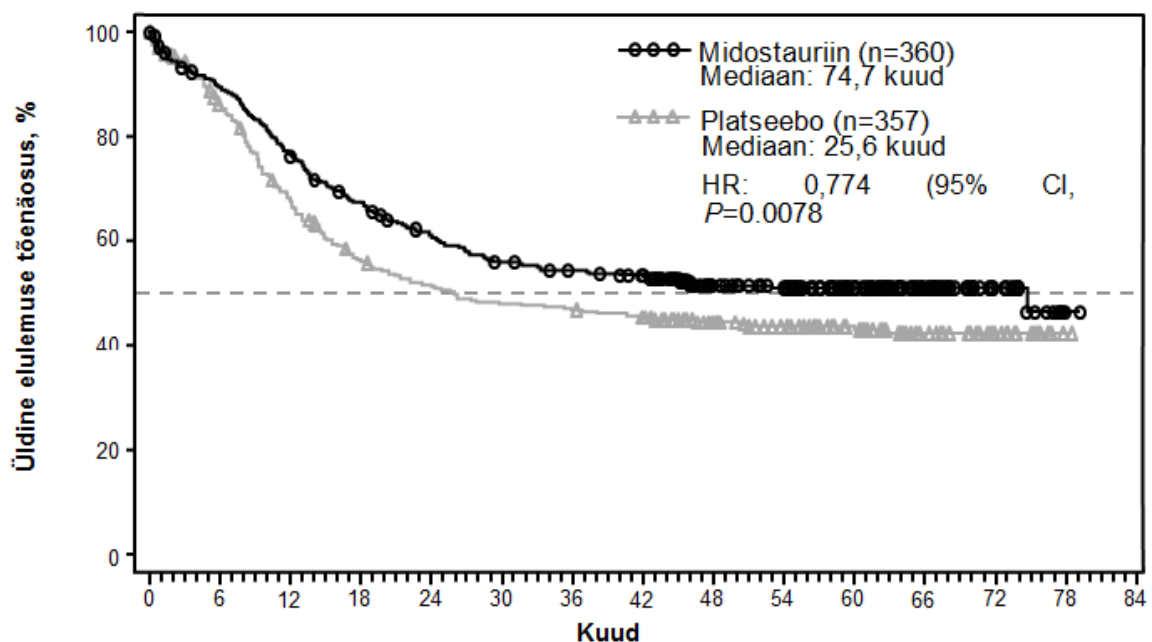
Taotleja prognoosib ravivajavate patsientide arvuks 5 patsienti, kellest 1 jätkaks säilitusraviga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud, topeltpimedas III faasi võrdlusuuringus platseeboga randomiseeriti 717 18-59 aastast FLT3 mutatsiooniga ÄMLi patsienti saama induktsioonravi daunorubiini ja tsütarabiiniga ning konsolideeritud ravi kõrges annuses tsütarabiiniga; patsiendid, kes olid pärast konsolideeritud faasi remissioonis, said säilitusfaasis midostauriini või platseebot. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus, esmane analüüs teostati 3,5 aastase jälgimise järel.

Elulemuse mediaan oli midostauriini rühmas 74,7 kuud (95% UV 31,5 kuud – mitte saavutatud) ning 25,6 kuud platseebo rühmas (95% UV 18,6 kuud – 42,9 kuud), $p=0,009$.

Ravimiamet on oma hinnangus välja toonud, et sedavõrd suur vahe elulemuse mediaanides on tingitud sellest, et mõlemas rühmas tekkis suuremuses platoo, seejuures platseebo rühmas oli selleks ajaks suremuse mediaan saavutatud ning midostauriini rühmas mitte, vt joonis.



Riskipatsiendid

Kuud	0	6	1	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84
Midostauriin	360	314	269	234	208	189	181	174	133	120	77	50	22	1	0
Platseebo	357	284	221	179	163	152	148	141	110	95	71	45	20	1	0

Surma riskisuhe oli rühmade vahel 0,78 (95% UV 0,63 – 0,96, $p=0,0078$) ning nelja aasta elulemus oli 51,4% midostauriini rühmas ja 44,3% platseebo rühmas. FLT3 mutatsiooni alarühmade lõikes ei olnud tulemustes erinevusi. Patsiendid, kes läksid edasi vereloome tüvirakkude siirdamisele, lõpetasid uuringuravimi kasutamise enne tüvirakkude siirdamiseks ettevalmistava ravikuuri alustamist. Midostauriin + standardse keemiaravi ravirühmas oli üldine tüvirakkude transplantatsiooni määr 59,4% (214/360) patsientidest ja platseebo + standardse keemiaravi rühmas 55,2% (197/357).

Midostauriini rühmas esines rohkem 3. või 4. astme aneemiat (92,7% vs 87,8%, $p=0,03$) ning löövet (14,1% vs 7,6%, $p=0,008$). Iiveldust esines rohkem platseebo rühmas (5,6% vs 9,6%, $p=0,05$).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, hinnates midostauriini senisele standardravile lisamise kulutõhusust. Baasstsenaariumi (53 aastat) kohaselt toob midostauriini lisamine kaasa ... lisanduvat kvaliteedile kohandatud eluaastat ja ICER/QALY väärtus on taotleja

mudeli põhjal ... eurot. Mudelis on tehtud vastav analüüs ka 40-aastase ajahorisondiga (PBAC soovitus alla 60 aastaste patsientide korral) ning vastav ICER/QALY väärtus on ... eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lähtudes taotleja prognoositud patsientide arvust, on ligikaudne lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles haiguse olemuse üle ning milline on vajadus taotletava ravimi järele. Äge müeloidleukeemia on kiire kulu ja halva prognoosiga haigus, mis lõpeb surmaga. Esmase raviga saavutavad remissiooni üle poole patsientidest, aga suure tõenäosusega tekib neil 3 aasta jooksul retsidiiv. Muteerunud haigusega patsientide 5 aasta elulemus on ca 15%, olles ligi kolm korda väiksem, kui ilma mutatsioonita. Taotleja prognoosib patsientide arvuks kokku 5 ravivajavat, kellest ühe seisund võimaldaks jätkata säilitusraviga. Säilitusravi ei ole eluaegne, vaid kestab retsidiivi tekkeni. Taotletav ravim lisatakse kohe keemiaravile, sest on teada, et FLT3 mutatsioon on halvema prognoosiga ning haiguse taastekke sagedus on suurem ja 5 aasta elulemus oluliselt madalam kui ilma mutatsioonita patsientidel. Patsientidele, kellel on induktsioonifaasis õnnestunud saavutada hea remissioon, on potentsiaalselt võimalik teostada vereloome tüvirakkude siirdamine.

Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud ühes III faasi uuringus, võrdluses platseeboga. Väga suur erinevus elulemuse mediaanides (49,1 kuud) on komisjoni hinnangul tingitud sellest, et mõlemas rühmas tekkis suremuses platoo ning saadud tulemus tõenäoliselt kirjeldab raviefekti drastilisemalt kui ta seda on. Vaadati joonist ning hinnati selle alusel elulemuse erinevust erinevatel ajahetkedel. Jooniselt on näha, et 12 kuu elulemuse erinevus on ca 10%, sama efekt või pisut rohkem on näha 24. ja 36. kuul. Erinevalt paljudest teistest ravimitest onkoloogias on midostauriinil tõestatud elulemuskasu, mis ei paista ajas ära kaduvat. Sama peegeldab statistiliselt oluline surma riskisuhte näitaja. Kogu ravi, mis ÄML patsiendid saavad, on hematotoksiline, midostauriini lisamisega raviskeemi ei kaasne oluliselt rohkem patsientide elukvaliteeti halvendavaid kõrvaltoimeid.

Taotleja esitatud kulukasulikkuse analüüsis on hinnatud midostauriini senisele standardravile lisamise kulutõhusust 53-aastase ja 40-aastase ajahorisondiga. Komisjoni hinnangul on niivõrd pikk ajahorisont, arvestades haiguse raskust ja patsientide keskmist vanust ning uuringu populatsiooni ja kestvust, ülehinnatud. Tuleb kontrollida Eesti patsientide vanuselist jaotust, kui suurem osa patsientidest on üle 60 aastased, on vaja kasutada mudelis modelleerimisel lühemat ajahorisonti (20 aastat), kui alla 60-aastased, 40 aastat. Kulutõhusus ei tohi ületada 40 000 eur/qaly kohta.

Kokkuvõttes leiti, et vajadus ravimi järele on olemas, ravimil on mõõdukas, hästi tõestatud efektiivsus, mis väljendub elulemuskasus, samuti on ravimi ohutus talutav, arvestades haiguse raskust.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjoni soovitab haigekassa juhatusel lisada ravim loetellu tingimusel, et Eesti patsientide vanuselist jaotust arvestades ei ületaks ravimi kulutõhusus 40 000 eur/qaly kohta.

3. OSIMERTINIIB

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

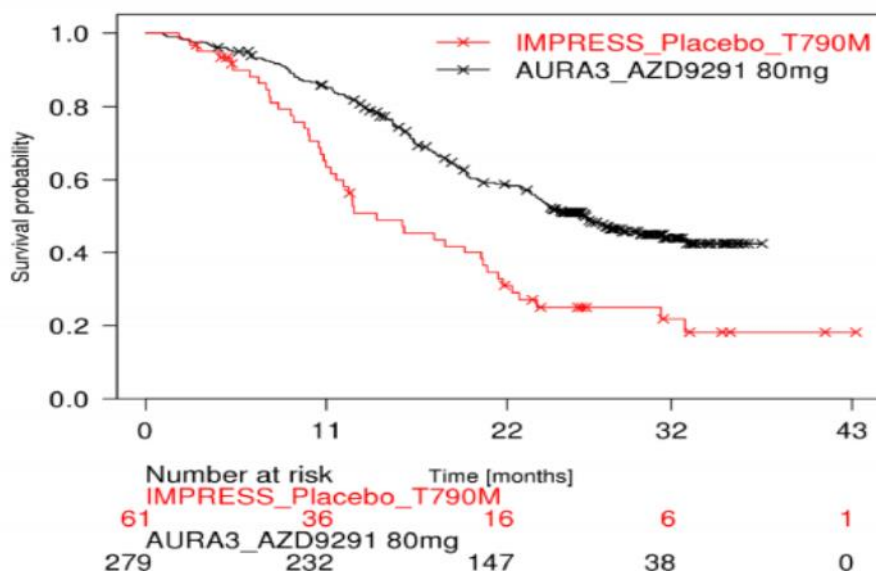
Tuletati meelde 2017. aasta ravimikomisjoni arutelu¹. Komisjon leidis, et kuna enamikul mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidest diagnoositakse haigus lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis, on vajadus efektiivse ravimi järele märkimisväärne. Taotletaval ravimil on esmaste AURA uuringute põhjal tõendatud hea ravivastus ning progressioonivaba perioodi pikenemine, ent kuna taotluse menetlemise hetkel ei ole ükski kolmanda faasi uuring jõudnud osimertiniibi elulemuse mediaanini, ei saa osimertiniibist saadava elulemuskasu suurust hinnata. Arvestades, et elulemuskasu on väga tõenäoline, aga selle suurus ebakindel ning alternatiivid, kuigi mitte optimaalsed, on olemas, soovib komisjon taotlust pakutud hinnaga mitte rahuldada. Kulutõhususe määr on elulemuskasu prognoosile väga tundlik ning selle ebakindluse tõttu varieerub 40 000 – 120 000 euro vahemikus. Komisjon soovitas ravimi kompenseerimist kindlasti uuesti taotleda, kui on olemas kindlamad elulemuse andmed, mis võimaldavad täpsemalt hinnata ravimi efektiivsust ja kulutõhusust.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Taotluse muudatusega on taotleja korrigeerinud patsientide hulga prognoosi järgnevas kolmeks aastaks vastavalt 12, 14 ja 16 patsienti aastas. Taotleja on esitanud elulemuse andmed uuringu AURA3 vaheandmeperioodist 15. november 2017 seisuga, mil Tagrisso elulemuse andmed olid küpsusega 50,5% ja keemiaravi 55%.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on selgitanud, et AURA3 keemiaravi rühma patsientidest ligi 70% jätkas peale progressiooni keemiaraviga ravi Tagrissoga, mistõttu ei ole võimalik saada adekvaatset hinnangut Tagrisso rühma elulemuse erinevusest võrreldes keemiaravi rühmaga. Seetõttu teostati üldise elulemuse võrdlus AURA3 Tagrisso rühma ja uuringu IMPRESS platseeborühma [T790M-mutatsioon-positiivsete patsientide pemetrekseedi + tsisplatiini + platseebo ravirühm (N = 61)] andmete vahel. AURA3 uuringus oli osimertiniibi patsientide üldise elulemuse mediaan 26,81 kuud (95% UV 23,49 – 32,95) ning IMPRESS uuringus (gefitiniib+tsisplatiin+pemetrekseed vs tsisplatiin+pemetrekseed) T790M-mutatsiooniga platseebo patsientide elulemuse mediaan 14,06 kuud (95% UV 10,97 – 20,53). Sellises kaudes võrdluses leiti, et üldelulemuse mediaanide vahe on 12,75 kuud.



Joonis. AURA3 osimertiniibi rühma ning IMPRESS T790M-mutatsiooniga platseebo patsientide üldelulemuse Kaplan-Meieri kõverad.

¹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimikomisjon_16.10.2017.pdf

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi kokkuvõtte, mis tugineb peamiselt AURA seeria uuringutest (osimertiniibi kontrollgrupita uuringud ning käimasolev osimertiniib vs plaatina+pemetrekseed keemiaravi) ja IMPRESS uuringust (gefitiniib+tsisplatiin+ pemetrekseed vs tsisplatiin+pemetrekseed) saadud efektiivsusandmete sünteesil. Taotleja on osimertiniibiga üldelulemuse paranemise ulatuseks saanud kaudsel võrdlusel andmete ekstrapoleerimisel 18,4 kuud (1,53 aastat) pemetrekseed+plaatina kombinatsiooni kasutamise ees. Kliinilise kasu suuruseks on leitud 1,163 QALY ning arvestades konfidentsiaalset hinnapakumist on kulutõhusus 40 657 eurot/QALY kohta.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja patsientide prognoosist lähtudes on tekkiv lisakulu ravikindlustusele 642 000 – 856 000 eurot järgneval kolmel aastal.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millist uut infot taotluse muudatusega on esitatud. Haiguse progresseerumisel TKI järgselt on patsientidele II ravireas kättesaadav keemiaravi, seega esitatud võrdlus AURA3 on komisjoni hinnangul asjakohane. Taotleja tõdeb, et kuna platseeborühma progressioonivaba perioodi mediaan oli 4,4 kuud ning kõigile progresseerujatele pakuti selle järgselt ravi osimertiniibiga, siis said 70% platseebo patsientidest hilisemas faasis osimertiniibi ning seetõttu ei ole üldise elulemuse tulemustes rühmades vahet, aga seda tulemust ei saa Ravimiameti hinnangul tõlgendada erinevuse puudumisena. Üldise elulemuse mediaan oli osimertiniibi rühmas 26,81 kuud (95% UV 23,49 – 32,95) ning 22,47 kuud platseebo rühmas (95% UV 20,17 – 28,98).

Objektiivsemate tulemuste saamiseks on taotleja koondanud kahe uuringu tulemused. AURA3 uuringus oli osimertiniibi patsientide elulemuse mediaan 26,81 kuud ning IMPRESS uuringus T790M-mutatsiooniga platseebo patsientide elulemuse mediaan 14,06 kuud - üldelulemuse mediaanide vahe 12,75 kuud. Kui andmete küpsusaste oli 19%, leiti elulemuskasu olevat 1,9 aastat, mis toetab komisjoni esialgset arvamust, et sageli kipuvad esmased analüüsid elulemuskasu suurust üle hindama. Ravimiamet tõdeb oma hinnangus, et kahtlemata jääb teatav ebakindlus osimertiniibi üldelulemuskasu hinnangusse, sest see on leitud kahe heterogeense uuringu tulemuste koondamisel, ent paistab, et uurijad on teinud endast oleneva, et andmed oleksid võrreldavad. AURA3 platseebo patsientide progressiooni järgselt osimertiniibravile ülemineku tõttu võib nõustuda, et esitatud on parimad hetkel (ja suure tõenäosusega lähitulevikus) kättesaadavad andmed. Seda tõdevad ka teised riigid, kes osimertiniibi hinnanud on.

Kulutõhususe analüüsis on osimertiniibiga üldelulemuse paranemise ulatuseks kaudsel võrdlusel andmete ekstrapoleerimisel saadud 18,4 kuud pemetrekseed+plaatina kombinatsiooni kasutamise ees. Komisjoni hinnangul on kliinilise kasu suurus ning kulutõhususe analüüsis leitud ICER/QALY väärtus äärmiselt ebakindel.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ravimi järele on olemas, ühtlasi on taotleja teinud endast oleneva, tõestamaks ravimi efektiivsust. Elulemuskasu on väga tõenäoline, aga selle täpne suurus ebakindel, mida tuleb kulutõhususe analüüsis arvesse võtta. Komisjon soovib taotlust uuesti arutada, kui taotleja on esitanud konservatiivsemad kulutõhususe analüüsi andmed – kasutades lühemat ajahorisonti (5 a või 10 a) või üldelulemuskasu 12,75 kuud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotlust uuesti arutada, kui taotleja on esitanud küsitud andmed.

4. LISAKÜSIMUSED

- Ravimi Alecensa (alektiniib) lisamine Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu

Haiglaravimite komisjon on arutanud Eesti Onkoteraapia Ühingu taotlust ravimi alektiniib (Alecensa) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu anaplastilise lümfoomkineaas (ALK) positiivsetel kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel. Komisjon toetas taotluse rahuldamist. Haigekassa teeb ettepaneku lisada ravim Alecensa soodusravimite loetellu, mitte tervishoiuteenuste loetellu, sest tegemist on suukaudselt manustatava monoterapiaga. Siiani on puudunud Eestis märklaudravi ALK-positiivsetel kaugelearenenud NSCLC patsientidel ja ravimi lisamine soodusravimite loetellu põhjustab arvestatava lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele. Kuna uue ravivõimaluse lisamine loetellu ja sellest tulenev patsientide hulga prognoos kätkeb endas mõningast ebakindlust, sõlmitakse ravimitootjaga eelarvelaega hinnakokkulepe, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

Diskussioon

Tervishoiuteenuste loetellu on taotletud ravimite krisotiniib ja alektiniib soodustamist, ent hiljem laekus ravimi tseritiniib taotlus soodusravimite loetellu lisamiseks. Tseritiniibi monoterapiat on näidustatud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmaavaliku raviks täiskasvanutel ehk ravimi soodustamist taotletakse alternatiivina alektiniibi kõrval. Esiolgu info põhjal on teada, et tseritiniib on soodsam alternatiividest ning ravijuhistes on kõik ravimid soovitatud. Komisjon ei ole jõudnud tutvuda soodustatavate, Ravimiameti ega Eesti Haigekassa arvamustega, mistõttu lükatakse ravimite soodustamise üle otsustamine edasi, et kõik ravimid komplekselt üle vaadata.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon lükkab otsustamise edasi, et tutvuda ravimite alektiniib, krisotiniib ja tseritiniib kohta esitatud materjalidega ning küsida arvamust erialaekspertidelt ja seejärel arutatakse küsimust uuesti.

- Uue põlvkonna suukaudsete antikoagulantide soodustingimuste muutmise kodade virvendusarütmia (I48) näidustusel

Tuletati meelde 07.05.2018. a ravimikomisjoni arutelu² uute otsese toimega suukaudsete antikoagulantide (OSAK) soodustingimuste muutmise kohta. Need ravimid on kodade virvendusarütmia ravijuhistes nimetatud esmaavaliku preparaadidena insuldiriski vähendamisel. Käesoleval hetkel on need EHK poolt kompenseeritud piiranguteta 50% soodusmääraga ja ühe sellise retsepti maksumuseks on u 130 eurot, millest u 70 eurot jääb patsiendi kanda. 75/90% soodusmääraga võib ravimeid välja kirjutada juhul, kui patsiendil on edutult proovitud alternatiivset varfariinravi.

Ravimikomisjon leidis 7. mai koosolekul, et EHK peaks pöörduma ravimitootjate poole ettepanekuga langetada ravimite hinda, kaotamaks kehtivad väljakirjutamispiirangud. Juhul, kui kõik tootjad ei ole valmis läbirääkimisi pidama, nõustub komisjon, et ravimitel, millega õnnestub saavutada vajalik hinnalangus, kaotatakse kehtiv piirang ning teistel mitte. Leiti, et on asjakohane kaaluda hinda mitte langetavatele ravimitele tänasest kitsamate piirangute kehtestamist.

EHK pöördus kõigi kolme ravimi müügiloahoidja poole ja esitas ettepaneku langetada ravimi hinda 38-40% võrra, mis minimeeriks lisakulu riski väljakirjutamise piirangu kaotamisel. Käesolevaks hetkeks on läbirääkimiste tulemusena saavutatud olukord, kus üks ravimitootja on nõus langetama hinda 38%, teised tootjad vähem - 23,5% ja 5,6%.

Diskussioon

² <https://www.haigekassa.ee/ravimikomisjoni-koosolekute-paevakorrad-ja-protokollid>

Arutleti ravimitootjate tehtud pakkumiste üle ja kaaluti, kas hinda nõutud tasemele mitte langetavatele ravimitele tuleks kehtestada tänasest kitsamad piirangud, kus lisaks varfariinile oleks eelnevalt proovitud ka piiranguteta uued suukaudsed antikoagulandid (ehk ravimid, mis hinda langetavad). Leiti, et varfariin jääb endiselt soodusravimite loetellu ning patsiendid, kellele varfariinravi sobib, saavad sellega jätkata. Kohustusena enne uute antikoagulantide kasutamist seda ei ole asjakohane tingimuseks seada, sest OSAK tingimuste muutmisel tõenäoliselt puuduvad patsiendid, kes on kasutanud varfariini ja selle sobimatusel vahetanud soodsaima OSAK vastu, kuna OSAK kasutamine on standardraviks esmavalikus. Liikmed avaldasid lootust, et ka teised ravimitootjad leiavad võimalused küsitud hinnalangusega kaasa tulla, vältimaks OSAK raviridade teket. Teisalt nõustuti, et peamine raskuskoht OSAK kasutamise juures on kulukus nii ravikindlustusele kui patsiendile, mistõttu on vajalik minimeerida tingimuste leevendamisega kaasnev märkimisväärne eelarvemõju.

Kokkuvõttes jõudis komisjon järeldusele, et majanduslikult soodsaim OSAK peab olema enne ära proovitud, kui kallimad preparaadid, välja arvatud juhul, kui preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud (mõningate ravimite puhul neerufunktsiooni häire, allergia, sonditoidul insuldihaiaged). Komisjon soovib tühistada iga nn uue põlvkonna antikoagulandi väljakirjutamise piirangud (jääb ainult diagnoos I48) juhul kui sellise ravimi päevamaksumus ei ületa jaehinnas (k.a. käibemaks) 1,56 eurot. Kui mõni uue põlvkonna antikoagulandi tootja ei ole nõus ravimi hinda tooma 1,56 euroni, siis kehtestatakse ravimile 75/90% soodusmääraga järgmine väljakirjutamise piirang: I48 patsientidele, kellel [apiksabaan ja dabigatraan ja rivaroksabaan] on vastunäidustatud. Sulgudesse jääb(vad) ravim(id), kes toob(vad) hinna soovitud tasemeni.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel kaotada kehtiv piirang I48 näidustusel ravimitel, millega õnnestub saavutada vajalik hinnalangus.

- **Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud toimeainete glatirameeratsetaat, dimetüülfumaraat ja teriflunomiid väljakirjutamise tingimuste piirangute muutmise**

Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud glatirameeratsetaadi, dimetüülfumaraadi ja teriflunomiidi 100% soodusmääraga väljakirjutamine multiipel- e hulgiskleroosi (G35) näidustusel on esmane väljakirjutamise õigus neuroloogil konsiiliumi (kolme neuroloogi ühise) otsuse alusel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks patsientidele, kellele beetainterferoon on meditsiiniliselt vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks või talumatuks. Nimetatud toimeainetega ravimid on teise valiku preparaadid ägenemiste ja remissioonidega hulgiskleroosi korral. Esimese rea valik Sclerosis Multiplexi raviks on ravijuhendi järgi beetainterferoonravi.

Alates 01.10.18 lisandusid soodusravimite loetellu kaks uut glatirameeratsetaati sisaldavat geneerilist alternatiivset ravimpreparaati: REMUREL süstelahus süstlis 20mg/ml 1ml N28 ja REMUREL süstelahus süstlis 40mg/ml 1ml N12. Nimetatud preparaatide maksumus hulгимүүgi ostuhindade on järgi ligi 4% soodsam kui hetkel loetelus olevatel beetainterferooni sisaldavatel ravimitel.

EHK teeb ettepaneku tühistada glatirameeratsetaati sisaldavate ravimite 100% väljakirjutamisel piirang hulgiskleroosi (G35) näidustusel patsientidele, kellele beetainterferoon on meditsiiniliselt vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks või talumatuks ehk glatirameeratsetaat oleks kättesaadav I ravireas. Seoses antud ettepaneku kehtestamisega oleksid hulgiskleroosi näidustusel esimeses ravireas patsientidele kättesaadavad glatirameeratsetaati sisaldavad ravimpreparaadid ja beetainterferoonravi. Sellest tulenevalt on teine ettepanek kehtestada dimetüülfumaraadi ja teriflunomiidi sisaldavate ravimite 100% väljakirjutamisel piirang hulgiskleroosi näidustusel patsientidele, kellele beetainterferoon või glatirameeratsetaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks või talumatuks.

Diskussioon

Ravimikomisjon toetab haigekassa algatust, sest glatirameeratsetaat on siiani olnud kättesaadav teises ravireas kõrge hinna tõttu. Kui geneerilised preparaadid muutuvad soodsamaks hetkel loetelus olevatest beetainterferooni sisaldavatest ravimitest, ei ole põhjendatud hoida väljakirjutamise tingimustes piirangut „raviks patsientidele, kellele beetainterferoon on meditsiiniliselt vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks või talumatuks“

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel ettepanek rahuldada.

- **Ravimite NEOTIGASON, FUCITHALMIC ja LORATIN hinnastamisest ning hüvitamisest**

- 1) Neotigason, toimeaine atsitreiin. Näidustus: Raskekujuline teistele ravimeetoditele resistentne psoriasis vulgaris, eriti erütrodermilised ja pustuloossed vormid. Ravim on 50% soodusmääraga piiranguteta; 75/90% on ravimi väljakirjutamise õigus dermatoveneroloogil ja pediatril L40, L86, M07, Q80 ja Q82.8 näidustustel. Alternatiivsed ravimid EHK soodusravimite loetelus puuduvad. Atsitreiini on 2017. a kasutanud 75% soodusmääraga 249 patsienti ning 50% soodusmääraga 71 patsienti, EHK kogukulu 2017. a 49 116,51 eurot.

Tootja on esitanud ettepaneku tõsta hinda 26%, Leedu hinnatasemele. Patsiendil tuleb täiendavalt tasuda 0,6...2,99 eurot pakendi kohta, lisakulu EHK eelarvele 12 770,29 eurot aastas. Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi hinnangul on atsitreiin ainus süsteemne retinoid, mis on Eestis kättesaadav raske (sh pustulaarse ja erütrodermilise) psoriaasi, palmoplantaarse pustuloosi, palmoplantaarse keratoderma, kongenitaalsete ihtüooside, Darier' haiguse ning pityriasis rubra pilaris'e raviks. Lisaks kasutatakse seda hüperkeratootilise käte ja jalgade ekseemi ning mädase higinäärme põletiku ravis.

Ravimikomisjoni hinnangul on vajadus ravimi järele olemas, ent puuduvad alternatiivsed turustajad. Tootja selgituste kohaselt on nad sunnitud Eestis ravimi turustamise lõpetama seoses tootmise vähenemisega või hinda tõstmata selle jätkamiseks. Komisjon nõustub hinnamuutusega ja soovib jätkata ravimi soodustamist seni kehtinud tingimustel.

- 2) Fucithalmic silmatilgad, toimeaine fusidiinhape. Näidustus: fusidiinhappele tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud silmapõletike ravi. Konjunktiviidi, blefariidi, odraiva, keratiidi ja dakrüotsüstiidi puhul tilgutada 1 tilk silma(desse) kaks korda päevas. Ravim on kättesaadav 50% soodusmääraga, piiranguteta. Alternatiivsed silmasiseselt kasutatavad antibakteriaalsed ravimid EHK soodusravimite loetelus: klooramfenikool, tobramütsiin, tsiprofloksatsiin. Fucithalmic on 2017. a kasutanud 50% soodusmääraga 4927 patsienti. EHK kulutused ravimile on olnud 2017. a 6981,51 eurot.

Tootja on esitanud ettepaneku tõsta hinda 18%, Läti hinnatasemele. Patsiendil tuleb täiendavalt tasuda 0,50 eurot pakendi kohta, lisakulu EHK eelarvele 1256,67 eurot aastas.

Eesti Oftamoloogide Seltsi hinnangul on teised antibiootikumide sisaldavad toopilised silmaravimid Fucithalmicule alternatiivideks, kui nad toimivad grampositiivsele bakteritele. Samas leiab selts, et Fucithalmicut ei tohiks eemaldada soodusravimite nimekirjast, kuna antibiootikumide sisaldavate toopiliste silmaravimite nimekiri on juba praegu väga piiratud. Aastaid ei ole nimekirja lisandunud uusi ravimeid. Bakterite antibiootikumiresistentsuse korral on oluline omada erinevatesse toimeainegruppidesse kuuluvaid alternatiivseid ravivariante.

Ravimikomisjoni hinnangul on põhjendatud ravimi soodustamise jätkamine seni kehtinud tingimustel, eriti kuna ravim jääb ka hinnatõusu järel soodsamaks enamikest alternatiivsetest ravivõimalustest. Lisaks ei ole ravi eluaegne, lisakulu on aktsepteeritav ning on arusaadav arstide mure limiteeritud ravimivalikust silmaravimite osas.

- 3) Loratin, toimeaine loratadiin. Näidustus: allergilise riniidi ja konjunktiviidi sümptomaatiline ravi. Urtikaaria sümptomaatiline ravi. Ravimile kehtib 50% soodusmäär, piiranguteta. Alternatiivsed suukaudsed (tabletid) allergiaravimid EHK soodusravimite loetelus: tsetirisiin, levotsetirisiin, ebastiin, desloratadiin. Loratini on 2017. a kasutanud 50% soodusmääraga 4995 patsienti. EHK kulutused ravimile on olnud 2017. a 12 001,25 eurot. Alternatiivsetest toimeainetest on 2017. a enimkasutatav olnud tsetirisiin, 25 665 kasutajat 50% soodusmääraga. Tootja on teinud ettepaneku tõsta hinda 50%, Leedu hinnatasemele. Patsiendil tuleb täiendavalt tasuda 0,93 eurot pakendi kohta, lisakulu EHK eelarvele 6000,63 eurot aastas.

Ravimikomisjoni hinnangul on soodusravimite loetelus sama toimeaine grupi alternatiivsete ravimite valik piisavalt lai. Võttes arvesse, et ravimitootja ei ole ettepanekut põhjendanud ja hinnatõusu järgselt muutub ravim oluliselt kallimaks enamikust (sh enimkasutatavast) alternatiividest, soovib komisjon ravimi Eesti Haigekassa soodusravimite loetelust välja arvata.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija