

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 401

01.06.2023 nr 5

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit, edastas seisukohad kirjalikult)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Protokollija: Marta Danilov (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Mükofenoolhape (Lisa 1. Eesti Endokrinoloogide Seltsi taotlus **mükofenoolhapet** sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste täiendamiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Treprostiniil (Lisa 2. AOP Orphan Pharmaceuticals GmbH taotlus ravimi **Trepulmix** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, Taotleja tagasiside);
3. Somatrogoon (Lisa 3. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Ngenla** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Opikapoon (Lisa 4. Bial – Portela & Ca S.A. taotlus ravimi **Ongentys** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Nirapariib (Lisa 5. Tamro Eesti OÜ taotlus ravimi **Zejula** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused).

1. MÜKOFENOOLHAPE

Taotlus: 100%, keskmise kuni raske Gravesi orbitopaatia raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Gravesi tõve orbitopaatia (GO) on põhiline Gravesi tõve kilpnäärmeväline avaldumisvorm, mis mõjutab patsientide elukvaliteeti. GO-ga kaasnevad sümptomid on silmalaugude taandumine, eksoftalm, silma limaskestast turse, silma ümbruse turse ja silma liikuvuse häired.

Haigus jaguneb kergeks, mõõdukas-raskeks ja nägemist ohustavaks GO-ks. Kerge GO ei vaja kirurgilist ega immunosupressiivset ravi ning ei mõjuta oluliselt igapäevaelu tegevusi. Mõõduka - raske GO puhul on õigustatud immunosupressiivse ravi kasutamine (kui tegemist on aktiivse GO-ga) või kirurgiline ravi (kui tegemist on inaktiivse GO-ga). Mõõduka - raske GO puhul võib eristada aktiivset faasi (põletikuline protsess), sellele järgnevat platoo faasi, mil haigus stabiliseerub ja inaktiivset faasi, mil haigus taandub

aeglaselt ning püsima jäävad tüüpilised jääknähud. Ravita kestab kogu protsess ca 18-24 kuud. Ravi eesmärk on piirata aktiivse faasi kestust ja vähendada subjektiivseid ja objektiivseid silma kahjustuse nähte.

Taotleja on hinnanud, et ravi mükofenoolhappega võib vajada 15-35 patsienti aastas. Ravimiameti ekspert leiab, et patsientide arv võib olla isegi väiksem, arvestades GO haigestumust ja mõõduka kuni-raske haiguse esinemissagedust.

Alternatiivne ravi:

GO patsientidele on mükofenoolhape praegu kättesaadav 50% soodusmääraga.

Samuti on GO patsientidele 50% soodusmääraga kättesaadavad suukaudne või süstitav metüülprednisoloon, prednisoloon, tsüklosporiin ja asatiopriin. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu on patsientidele kättesaadavad iv metüülprednisoloon, rituksimab ja väliskiiritusravi.

Mükofenoolhape on kättesaadav:

- 100% soodusmääraga diagnooside Z94 (siirikelundi- või -koeseisund) ja T86 (transplanteeritud [siirik]elundite ja -kudede puudulikkus ning hülgamine) korral.
- 75% soodusmääraga kättesaadav diagnooside L10 (pemfigus e villtöbi), L94 (muud paiksed sidekoehaigused) ja M36 (süsteemsed sidekoe haigusseisundid mujal klassifitseeritud haiguste korral) korral.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ye *et al*, 2017. aastal avaldatud artikkel on 24.02.2023. ajakirjast Clinical Endocrinology tagasi võetud, kuna analüüsitavares andmetes leiti oluline viga, mistõttu ei ole artiklis esitatud tulemused ja nende põhjal tehtud järeldused õiged. Antud uuringus võrreldi mükofenoolhappe monoravi glükokortikoidi monoraviga. Seetõttu ei ole käesolevalt võimalik hinnata, kas mükofenoolhappe monoravi GO puhul on efektiivsem kui monoravi glükokortikoidiga.

Kuna Ye *et al*, 2017 uuringutulemused on osutunud eksitavaks, on otstarbekas antud taotluse kontekstis keskenduda Kahaly *et al*, 2018 uuringu tulemustele.

Randomiseeritud mitmekeskuselises pimendatud hindajaga uuringus hinnati mükofenoolhappe ja metüülprednisolooni kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust mõõduka-kuni-raske GO-ga patsientide ravis võrreldes metüülprednisolooni monoraviga. 164-st uuringusse kaasatud patsiendist 81 randomiseeriti metüülprednisolooni monoravi gruppi ja 83 metüülprednisolooni + mükofenoolhappe gruppi.

Tulemused:

- 12. ravinädalal kahe grupi vahel statistiliselt oluline erinevus puudus (ravivastus saavutati 49% monoravi ja 63% kombinatsioonravi grupis (OR=1,76 (95% UV= 0,92-3,39, p=0,089));
- 24. nädalal oli ravivastuse saavutamise osas efektiivsem kombinatsioonravi grupp: 53% monoravi ja 71% kombinatsioonravi grupis (OR=2,16 (95% UV= 1,09-4,25, p= 0,026);
- 36. nädalal oli püsiv ravivastus 46% monoravi ja 67% kombinatsioonravi grupis (OR=2,44, 95% UV=1,23-4,82, p=0,011);
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 13 korral monoterapia grupis ja 11 korral kombinatsioonravi grupis. 1.-2. raskusastme kõrvaltoimeid esines 20% monoravi ja 25% kombinatsioonravi grupis (p=0,48).

Mükofenoolhappe ohutust GO patsientidel on täiendavalt hinnatud prospektiivses longitudinaalses uuringus (Riedl *et al*, 2016), kuhu kaasati 53 patsienti.

68% patsientidest esines vähemalt 1 kõrvaltoime, kokku dokumenteeriti 88 kõrvaltoimet. Sagedasemad olid unetus (n=6), väsimus (n=5), n.opticuse neuropaatia (m=5). 17 juhul hinnati, et kõrvaltoime on seotud mükofenoolhappe tarvitamisega. Ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu ravi ei katkestatud. N.opticuse neuropaatia juhtude puhul raviga seost ei kinnitatud.

RA:

Seni läbi viidud uuringute põhjal on mükofenoolhappe ja intravenoosse glükokortikoidi kombinatsioonravi tõhusam kui intravenoosse glükokortikoidi monoravi. Ka ei põhjusta kombinatsioonravi märkimisväärset kõrvaltoimete arvu/raskuse suurenemist ning ei ole tuvastatud uusi kõrvaltoimeid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja pole Tervisekassale kulutõhususe analüüsi esitanud.

Taotleja sõnul kasutatakse GO kombinatsioonravis mükofenoolhapet 1000 mg päevas 24 nädalat ja iv metüülprednisolooni 500 mg 1 kord nädalas 6 nädalat ja seejärel järgmised 6 nädalat iv metüülprednisolooni 250 mg 1 kord nädalas.

Ühe patsiendi GO kombinatsioonravi maksab Tervisekassale 598,44 eurot ja ühe patsiendi GO monoravi 156,60 eurot. Seega on GO kombinatsioonravi 441,84 eurot ehk ca 3,8 korda kallim. Samas on uuringud näidanud, et mükofenoolhappe kombinatsioonis intravenoosse glükokortikoidraviga on Gravesi orbitopaatia ravis efektiivsem kui senine esmavaliku ravi intravenoosse glükokortikoidiga.

Lisaks on taotleja välja toonud, et metüülprednisolooni ja mükofenolaadi kombinatsioonravi laialdasem kasutamine vähendab suure tõenäosusega vajadust orbitate väliskiiritusravi järele, mida on seni esmavaliku ravi (iv metüülprednisoloon) ammendamisel patsientidele osutatud. Ühe patsiendi väliskiiritusravi GO korral maksab Tervisekassale praegu kehtiva tervishoiuteenuste loetelu (teenused koodiga 740101 ja 740201) järgi 628,42 eurot. Seega on kombinatsioonravi mükofenoolhappe ja iv metüülprednisolooniga soodsam kui orbitate väliskiiritusravi.

Potentsiaalne lisakulu:

15-35 patsiendi korral tasuks Tervisekassa 100% soodusmäära juures mükofenoolhappe ravi eest aastas ca 6900-16 100 eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et tegemist on haigusega, mis mõjutab patsiendi silmi ning halvemal juhul kahjustab nägemist, kuid ei ole eluohtlik. Suur valik toimeaineid on ka praegu kättesaadavad, aga mükofenoolhappe lisamine raviskeemi annab parema efekti kui glükokortikoidi monoravi. Komisjon tõdes, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas, sest haigus võib mõjutada nägemist ning see omakorda elukvaliteeti. Juhiti tähelepanu, et ametlikku GO näidustust mükofenoolhappel ei ole. Kuna tegemist on vana toimeainega ning patsiente on vähe, siis on ka väga ebatõenäoline, et täiendavaid andmeid ja ametlik näidustus kunagi laekub.

Komisjon arutles sobiliku soodusmäära üle. Praegu on mükofenoolhappe 100% soodusmääruga kättesaadav vaid siirdamisjärgsete seisundite korral, muude krooniliste seisundite korral on kehtib 75%-line soodusmäär. Leiti, et Gravesi tõbi on üsna sarnane teiste autoimmuunhaigustega, mille korral mükofenoolhappe on rahastatud 75% soodusmääruga ning pole põhjust seda haigust teistest raskemaks pidada.

Tervisekassa esindaja selgitas, et EURIPID andmebaasi põhjal on mükofenoolhappe hind mitmes Euroopa riigis tunduvalt soodsam, kui meil kehtiv hinnatase. Kõige madalam mükofenoolhappe hulгимүүgi ostuhind on Poolas, aga kuna mükofenoolhappe puhul on välja kujunenud geneeriline konkurents, siis on hinna läbirääkimine keeruline.

Kokkuvõttes toetab komisjon esitatud taotluse rahuldamist ning soovib rakendada 75% soodusmäära.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse mükofenoolhappe soodusmäära tõstmiseks keskmise-kuni-raske Gravesi orbitopaatia ravi näidustusel rahuldada. Komisjon soovib kehtestada soodusmääraks 75%.

2. TREPROSTINIIL

Taotlus: 100%, täiskasvanud patsientide raviks, kellel on WHO III või IV funktsionaalses klassis:

- mitteopereeritav krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon või
- püsiv või pärast kirurgilist ravi korduv krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon, et suurendada koormustaluvust.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon (KTEPH) on haruldane haigus, mille esmashaigestumine on vahemikus 1,04–1,75 juhtu miljoni inimese kohta. KTEPH on raske eluohtlik haigus, mis progresseerudes halvendab oluliselt haige üldseisundit ning võimalust toime tulla igapäevase eluga. Ravimata juhtudel on 5-aasta suremus 90%.

Krooniline trombemboolne pulmonaalhüpertensioon on haigusseisund, kus vererõhk kopsuarteris on ebanormaalselt kõrge, kuna kopsuveresooned on ummistunud või ahenenud trombide tõttu vaatamata sellele, et patsient on saanud efektiivset antikoagulatsioonravi ≥ 3 kuud.

Taotleja eeldab, et treprostiniil-ravile lisandub 3 patsienti aastas. Selle eelduse aluseks on seni kasutatava ravimi patsientide hulk. Kuna prognoos tugineb suuresti eeldustel, on võimalik, et patsientide hulk on paari patsiendi võrra ka suurem, aga mitte suurusjärgu võrra.

Alternatiivne ravi:

KTEPH jaoks on olemas potentsiaalselt tervistav kirurgiline ravi (pulmonaalne endarterektoomia) ning kõigile patsientidele on näidustatud tähtajatu antikoagulantravi.

Täiendava ravina kasutakse veel pulmonaalarterite balloondilatatsiooni. Kui kirurgiline ravi ei ole trombide asukoha või patsiendi seisundi tõttu sobiv või haigus püsib või taastekib pärast kirurgilist ravi, on näidustatud medikamentoosne ravi. 20-40% patsientide korral on tegemist mitteopereeritava KTEPH-ga ning u kolmandikul opereerituteist jääb püsima residuaalne haigus.

Patsientidele on KTEPH näidustusel rahastatud riitsiguaat kui ka erinevad pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) ravimid - 5. tüüpi fosfodiesteraasi (PDE5) inhibiitorid (sildenafil, tadalafil), prostatsükliini analoogid (iloprost, seleksipaag, treprostiniil), endoteeliini retseptori antagonistid (bosentaan, ambrisentaan, matsitentaan). KTEPH on oma sümptomaatikal, mõjult patsiendi elukvaliteedile ja haiguse raskuse poolest sarnane PAH-ile.

*Riotsiguaadi hindamisel 2014. a lõpus oli teadmine, et eraldi diagnoosikood tekib KTEPH-ile eeldatavalt järgmise rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni kehtima hakkamisel, seni kasutatakse tõenäoliselt PAH diagnoosikoodi I27.0, mistõttu on ravim kättesaadav I27.0 korral. Haiguste loetelus on PAH ja KTEPH mõlemad tähistatud diagnoosikoodiga I27.0. Harvaesinevate haiguste portaalil on KTEPH diagnoosiks märgitud I26.0, mistõttu tuleks kaaluda, kas KTEPH-i ravimite kasutamisel tuleks nüüd pigem kasutada diagnoosikoodi I26.0. See eeldaks ka haiguste loetelu täpsustamist.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

CTREPH oli topeltpime, randomiseeritud, 3. faasi uuring mitte-opereeritava või püsiva/korduva KTEPH-iga patsientidel treprostiniiili efektiivsuse ja taluvuse hindamiseks (Sadushi-Kolici *et al*, 2018). Uuring võrdles madalas annuses ja kõrges annuses treprostiniiili. Seda tehti põhjusel, et mitte jätta väga raskes seisundis patsiente päris ravita ning et oleks võimalik topeltpimendada, sest oli teada, et treprostiniiil põhjustab manustamiskoha reaktsioone.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli muutus 6-minuti kõnnitests 24. nädalaks võrreldes algtaasemega. Peamised teised tulemusnäitajad olid 6-minuti kõnnitesti muutus 12. nädalaks, muutus WHO NYHA klassis 24. nädalaks ning Minnesosta küsimustiku alusel hinnatud elukvaliteedi muutus.

Kokku randomiseeriti 105 patsienti. 53 kõrge annuse rühma ning 52 madala annuse rühma. 14 patsienti katkestas uuringu enne 24. nädalat.

Tulemused:

	High-dose subcutaneous treprostinil			Low-dose subcutaneous treprostinil			p value for difference between high and low dose
	Number of patients	Baseline	Change	Number of patients	Baseline	Change	
Primary endpoint							
6-min walk distance at week 24* (m)	53	307.7 (68.8)	45.4 (71.3)	52	299.1 (85.7)	3.8 (56.2)	0.00028†
Secondary endpoints							
6-min walk distance at week 12* (m)	53	307.7 (68.8)	32.7 (63.5)	52	299.1 (85.7)	27.3 (57.3)	0.27†
WHO functional class‡	51	3 (6%) in class II; 47 (89%) in class III; 3 (6%) in class IV	27 (51%) improved; 22 (42%) unchanged; 2 (4%) worsened	48	3 (6%) in class II; 44 (85%) in class III; 5 (10%) in class IV	9 (17%) improved; 36 (69%) unchanged; 3 (6%) worsened	0.00195
Clinical worsening	53	..	7 (13%)	52	..	12 (23%)	0.21¶
N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide (pg/ml)	46	2301 (2624.4)	-157.5 (1052)	46	2040.3 (1650.6)	330.6 (1456.7)	0.032
Borg Dyspnoea Score** mean (SD)	48	4.8 (2.1)	-0.4 (2.2)	48	5.2 (2.3)	-0.1 (2.4)	0.307†
Minnesota Questionnaire Quality of Life, †† mean (SD)	50	42.2 (21.2)	-6.4 (22.9)	46	45.8 (23.2)	-4.6 (19.4)	0.557†
Haemodynamic variables							
Mean right atrial pressure (mm Hg)	48	9.7 (6.0)	0.7 (5.1)	47	10.3 (5.6)	2.9 (6.8)	0.23†
Mean pulmonary artery pressure (mm Hg)	48	49.9 (12.4)	-3.4 (8)	47	49.8 (10.8)	-0.4 (6.9)	0.040†
Cardiac output (L/min)	48	4.3 (1.3)	0.6 (1.5)	47	4.4 (1.4)	-0.2 (1.1)	<0.0001†
Cardiac index (L/min per m ²)	48	2.3 (0.7)	0.4 (0.9)	47	2.3 (0.6)	-0.2 (0.5)	<0.0001†
Pulmonary vascular resistance (dyn·s·cm ⁻⁵)	48	845.1 (385.5)	-214.2 (324.3)	47	809 (296.7)	73.0 (285)	<0.0001†

Data are mean (SD) or n (%). To convert NT-proBNP to ng/L, multiply values by 1; to convert mm Hg to kPa, multiply values by 0.133; to convert cardiac output to mL/min, multiply values by 1000; to convert cardiac index to mL/min per m², multiply values by 1000. *Missing data were imputed with the last observation carried forward approach; for five patients in the high-dose group and four patients in low-dose group at week 24; for four patients in high-dose group and five patients in the low-dose group at week 12. †p values are results of Wilcoxon Mann-Whitney U-test. ‡No WHO functional class data for two patients in the high-dose group and four patients in the low-dose group at week 24. §p value is results of the χ^2 test. ¶p value is results of Fisher's exact test. ||p value is result of Wilcoxon Mann-Whitney U test with the individual percentage change. **Borg Dyspnoea Score ranges from 0 to 10, with 0 representing no dyspnoea and 10 maximal dyspnoea. ††The Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire includes 21 items to be scored between 0 representing no and 5 very much. The change in individual sum score was evaluated.

- kõrge annuse treprostiniiili rühmas teatati 16 tõsisest kõrvaltoimest ning madala annuse rühmas teatati 12 juhust. 1 tõsine kõrvaltoime loeti uuringuravimiga seotuks – kõhulahtisus ja iiveldus. Sagedasemad kõrvaltoimed olid kõhulahtisus, peavalu, jäsemete valu, iiveldus.

Usaldusväärseid andmeid, mis võimaldaks treprostiniiili efektiivsust võrrelda riotsiguaadiga, ei ole. Numbriliselt on treprostiniiil näidanud paremaid tulemusi (6-minuti kõnnitests 45 meetrit vs 39 meetrit), kuid uuringutesse kaasatud patsientide erinevate algnäitajate ning patsientide vähese hulga tõttu uuringutes, on neid tulemusi ka kaudsel võrdlusel keeruline võrrelda.

Lisaks tuleb tähele panna, et treprostiniili ja riotsiguaadi patsientide segment ei pruugi päris üheselt kokku langeda ning ESC/ERS ravijuhend näeb ette ka kombinatsioonravi kasutamise, mille kohta aga kliinilist tõendusmaterjali ei ole.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas farmakoökonomilise analüüsi, mille eesmärgiks oli hinnata treprostiniili kuluefektiivsust võrreldes riotsiguaadiga tuginedes uuringutele CTREPH ja CHEST-1.

Otsese võrdluse puudumisel kasutati kahe uuringu sobitatud-kohandatud kaudse võrdluse meetodikat (MAIC). Arvestades uuringute heterogeensust ja väikest patsientide arvu, ei saavutatud ravimite võrdlemisel statistiliselt olulist erinevust.

Taotleja lähtus analüüsis 5% diskonteerimise määrast ning kasutas baasstsenaariumis 30-aastast ajahorisonti. Kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse treprostiniiliga võrreldes riotsiguaadiga ... QALY-t (... vs ...), lisakulu on ... € (... € vs ... €) ning ravimi kulutõhus kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ICER/QALY ... €.

Tervisekassa tähelepanekud:

Ebaselge paremuse kontekstis on kohaseks võrdluseks kuluminimeerimine.

Trepulmixi keskmiseks ravipäeva maksumuseks ...-... €. Riotsiguaadi ravipäeva maksumus on 89,95 €, seega on Trepulmix ... - ...% kallim.

Lisaks, võrreldes kahe sama toimeainega ravimi (Trepulmix ja Remodulin) milligrammide hindu, siis arvestades Remodulinile rakenduvaid täiendavaid riskijagamise meetmeid, on Trepulmix Remodulinist ...-...% kallim.

Kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik hinnalangus vähemalt ...-...%. Sarnaselt alternatiivile, tuleks hinnakokkuleppes sätestada punkt, et taotleja tagab haiglatele jätkuvalt ravimi manustamiseks vajalikud tarvikud (subkutaanne infusioonipump).

Potentsiaalne lisakulu:

I-IV aastal oleks seega ravil 3-10 patsienti ning mõju eelarvele ... – ... €.

Tervisekassa hinnangul on eeldatav patsientide arv tõenäoline, kuid aastas patsiendi kohta raviks vajaminev treprostiniili kogus ja maksumus on tõenäoliselt suurem kui taotleja prognoositud.

Riotsiguaadi ja alternatiivse treprostiniiliga võrreldava hinna saavutamisel lisakulu ei tekiks.

Taotleja tagasiside:

- Riotsiguaadi ja Trepulmixi näidustused ei kattu. Seega ei saa riotsiguaati ja Trepulmixi käsitleda kui samaväärseid ravimeid. Riotsiguaadi kasutamine ei ole soovitatud kõige raskematele, NYHA klass IV patsientidele. Samuti ei sobi riotsiguaatravi kõigile patsientidele, näiteks patsientidele, kes on PDE5 inhibiitorravil (sildenafilil, tadalafiil). Nimetatud ravi on antud patsiendipopulatsioonis sageli kasutatav;
- Euroopa Ravimiamet (EMA) on väljastanud Remodulinile ja Trepulmixile erinevad näidustused. Juhul, kui registreeritud näidustusega ravim on kättesaadav, siis ei ole korrektne seda võrrelda registreerimata näidustusega ravimpreparaadiga;
- EMA on väljastanud Trepulmixile harvikravimi staatuse (8.02.2013);
- Tootja pakub täiendavat konfidentsiaalset hinnalangust ca ...%.

TK vastused taotleja tagasisidele:

- taotleja kulutõhususe analüüsis pidanud peamiseks võrdlusravimiks riotsiguaati (ning esitanud ka kaudse võrdluse ja kulutõhususe analüüsi võrdluses riotsiguaadiga). Näidustused ei kattu küll üks ühele, kuid väärub märkimist, et riotsiguaat on soodustatud ka NYHA IV patsientidele (ametlik näidustus II-III klass).
- Rahalise kättesaadavuse vaatest on erandkorras võimalik rahastada ka Remodulini, seega on tegu praktikas võimaliku alternatiiviga, mistõttu ei saa väitega nõustuda. Samuti ei erista ravijuhis preparaate, vaid on andnud soovitusel toimeainele.
- Uue hinnapakumise valguses on sõltuvalt annusest Trepulmix riotsiguaadist on 4% soodsam (26 ng/kg/min) kuni 54% (42 ng/kg/min) kallim.
- Võrreldes kahe sama toimeainega ravimi (Trepulmix ja Remodulin) milligrammide hindu, siis arvestades Remodulinile rakenduvaid täiendavaid riskijagamise meetmeid, on Trepulmix Remodulinist ...-...% kallim. Kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik hinnalangus vähemalt ...-...%.

Diskussioon

Komisjon nentis, et nende hinnangul on kõige korrektsem Trepulmixi hinnataset võrrelda siiski teise sama toimeainet sisaldava ravimiga Remodulin. Kuigi ravimitega on läbiviidud erinevad uuringud, siis see ei tähenda, et samal toimeainel saaks ühel ja samal näidustusel olla erinev toime. Ka ravijuhendid viitavad toimeainele mitte konkreetsele preparaadile. Komisjon tõdes, et riotsiguaadiga võrreldes on Trepulmixi patsientide sihtrühm mõnevõrra erinev, aga selle erinevuse arvestamine eeldaks teistsugust majandusanalüüsi, mida ei ole meile esitatud.

Tervisekassa esindaja selgitas, et viimase hinnapakumise juures ning tingimusel, et sõlmitakse mahulaega hinnalepe ning Remodulini sarnane infusioonipumba tagamise nõue, on Remoduliniga samaväärne hinnatase saavutatud.

Remoduliniga kuluneutraalse hinnataseme juures soovib komisjon taotluse rahuldada ning kehtestada Trepulmixi väljakirjutamisele I26.0 (KTEPH) diagnoosikood. Seoses rahvusvahelise haiguste klassifikatsiooni täiendamiseiga I26.0 diagnoosikoodiga soovib komisjon selle lisada ka riotsiguaadi väljakirjutamisele.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse Trepulmixi lisamiseks 100% soodusmääraga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on WHO III või IV funktsionaalses klassis krooniline tromboembooliline pulmonaalhüpertensioon rahuldada tingimusel, et lisakulu võrreldes Remodulini rahastamisega ei teki. Komisjon soovib täpsustada ka riotsiguaadi väljakirjutamisel kehtivaid diagnoosikoode – lisada I26.0 kood.

3. SOMATROGOON

Taotlus: 100%, kasvuhormooni ebapiisavast sekretsioonist tingitud kasvuhäiretega laste ja noorukite raviks alates 3 aasta vanusest.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kasvuhormooni puudulikkusega (KHP) seotud lühikese kasvu esinemissageduseks on hinnatud 1:4000-1:10 000 (poisslastel sagedamini kui tüdrukutel). KHP põhjused on enamasti geneetilised, omandatud

või idiopaatilised. Kliiniline pilt sõltub eelkõige kasvuhormooni puudulikkuse raskusastmest. KHP kahtlus tekib lapse kasvumustri võrdlemisel vanuselise normiga.

KHP-d põdevad lapsed, kes hormoonasendusravi ei saa, on küll normaalsete kehaproportsioonidega, kuid ebanormaalselt lühikest kasvu ning hilinenud puberteedi arenguga. Sellest lähtuvalt võib esineda psühhosotsiaalseid probleeme.

Ngenla (somatrogoon) kui pikatoimelise kasvuhormooni lisamist soodusravimite nimekirja peetakse vajalikuks eelkõige igapäevaselt manustatava kasvuhormooni raviga esinevate ravijärgimuse probleemide ning sellega seondult ootuspärasest kehvamate ravitulemuste tõttu.

Taotluse prognoosi alusel vajas 2023-2025 aastal KHP tõttu ravi 126-132 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Tervisekassa ravimite loetelus on käesolevalt 3 somatropiini varianti (GENOTROPIN, OMNITROPE, SAIZEN).

Tervisekassa andmetel on aastatel 2020-2022 väljastatud 100% soodusmääruga, diagnoosil E23 (hüpfüüsi hüpfunktsioon e vaegtalitus ja muud väärталitlused) toimeainet somatropiin vastavalt 126, 128 ja 115 patsiendile.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kõige efektiivsem somatrogooni annus on 0,66 mg/kg/nädalas (pikkuskasvu kiirus 11,93 cm/aastas), olles kõige sarnasem igapäevasele rekombinantsele kasvuhormoonile (12,5 cm/aastas). Tõsiseid kõrvaltoimeid somatrogooni ravi foonil ei täheldatud ning taluvus oli kooskõlas igapäevasele rekombinantsele kasvuhormoonile

Somatrogoon tagab püsiva pikkuskasvu paranemise. Keskmise pikkuse standardhälbe skoor (SDS) suurenes järk-järgult ning saavutas 5. aasta lõpuks normi vahemiku ($-0,69 \pm 0,87$). Kõrvaltoimeid esines 81,3% patsientidest, kuid vaid 7 juhul (14,6%) seostati neid ravimiga (nt skolioos, süstekoha reaktsioonid).

Somatrogooni puhul oli ravikoormus madalam kui somatotropiinil, kuid tal on sarnane ohutus- ja taluvusprofiil. QoLISSY elukvaliteediskoorides paranes alla 7 aastaste laste puhul somatrogooni grupis +8,48 punkti (95% UV 1,06-15,89) ning somatropiini +8,51 punkti (95% UV: 2,27-14,74), üle 7 aastaste laste puhul somatrogooni rühmas +13,0 punkti (95% UV: 5,81-20,19) ja somatropiini grupis +7,48 punkti (95% UV: 2,71-12,97).

Uuringute käigus tuvastati somatrogooni vastaste antikehade teket, kuid nende olemasolu ei mõjutanud ravimi efektiivsust ega ohutust.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mille tulemusel saavutati somatrogooniga ... QALY, mis on ... rohkem kui somatropiiniga. Täiendkulu oli ... eurot, andes täiendkulu tõhususmääraks ... eurot QALY kohta. Taotluse kohaselt saavutatakse kõrgem elukvaliteet tänu kahele aspektile: 1) parem ravijärgimus ja 2) väiksem annusekoormus.

Tervisekassa tähelepanekud:

Kaubamärk	Ravimvorm ja pakendi suurus	Toimeaine kogus seadmes	Annus (mg/kg/nädalas)	Annuse hind (mg/kg/nädalas)	hind
Ngenla®	Süstelahus pen-süstlis 24mg N1	24 mg	0,66		eur
	Süstelahus pen-süstlis 60 mg N1	60 mg	0,66		eur
Genotropin®	Süstelahuse pulber ja lahusti 5,3mg N1	5,3 mg	0,24		eur
	Süstelahuse pulber ja lahusti 12mg N1	12 mg	0,24		eur
Saizen®	Süstelahus 5,83mg/ml 1,03ml	6 mg	0,24		3,75 eur
	Süstelahus 8mg/ml 1,5ml	12 mg	0,24		3,75 eur
Omnitrope®	Süstelahus 3,3mg/ml 1,5ml N5	24,75 mg	0,24		3,77 eur
	Süstelahus 6,7mg/ml 1,5ml N1	10,05 mg	0,24		3,73 eur

Potentsiaalne lisakulu:

Kuna somatrogoon ei paku märkimisväärset ega kliiniliselt olulist muutust efektiivsuses ega kõrvaltoimete vähendamises võrreldes somatropiiniga, siis sarnaselt teiste riikide hinnangutele peab ka Tervisekassa kohasemaks kuluminimeerimise analüüsi. Selle tulemused viitavad, et somatrogooni hind peab langema ...% väiksemal (24mg N1) pakendil ja ...% suuremal pakendil (60mg N1).

Diskussioon

Komisjon arutles uuringutes näidatud efekti üle. Nenditi, et teismelised lapsed hindavad oma elukvaliteeti paremaks, kui nad peavad tegema vähem süste. Kuigi uuringus näidati teismelistel lastel elukvaliteedis numbrilist erinevust võrreldes lühitoimelise preparaadiga, siis usaldusvahemikud siiski kattusid. Väiksematel lastel ei ole elukvaliteedis vahet, sest neid süstivad lapsevanemad. Ravimi väljakirjutamisele vanusepiirangu seadmine ei ole komisjoni hinnangul siiski põhjendatud.

Komisjoni hinnangul ei ole somatrogooni kliiniline kasu võrreldes somatropiiniga tõendatud, seetõttu toetab komisjon taotluse rahuldamist tingimusel, et ravimi hind langeb ...%.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse somatrogooni rahastamiseks 100% soodusmääraga kasvuhormooni ebapiisavast sekretsioonist tingitud kasvuhäiretega laste ja noorukite raviks rahuldada tingimusel, et võrreldes somatropiiniga lisakulu ei teki.

4. OPIKAPUON

Taotlus: 100%, Parkinsoni tõve raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2019. aastal avaldatud andmete põhjal leiti, et viimase 20 aasta Parkinsoni tõve esinemissagedus Eestis on püsinud stabiilne, vanusega kohandatud esinemissagedus oli 28/100000 inimaasta kohta (95%UV 25,2 – 30,8).

On-ajaks nimetatakse aega, kui ravim leevendab bradükineesiat, rigiidsust, treemorit jm sümptome ning off-ajaks aega, kus ravim neid efekte enam ei oma. Kuid või aastaid peale levodopa kasutamise alustamist tekivad paljudel patsientidel dopamiini kõrgeima kontsentratsiooni saavutamise ajal düskineesiad. Düskineesiaid aitab vähendada levodopa annuse vähendamine, mis aga võib suurendada

off-aja kestust. Aja jooksul düskineesiat tekitava dopamiini taseme lävi väheneb, mis teeb levodopa doosierimise üha keerulisemaks. Ravi eesmärk peaks olema häiriva düskineesia ja off-aja vähendamine.

Taotleja prognoosib, et opikapooni hakatakse kasutama samal patsiendigrupil, kes praegu saavad ravi entakapooniga.

Alternatiivne ravi:

Ainuke Eestis soodustingimustel kättesaadav COMT-inhibiitor on entakapoon,

Entakapoon on parkinsonismi korral Tervisekassa ravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga kättesaadav kombinatsioonis levodopa ja karbidopaga.

2022. a soodusravimite kasutamise statistika 100% soodusmääraga G20 näidustusel:

Toimeaine	Isikute arv	Retseptide arv	Ravimite arv	Tervisekassa poolt tasutud summa
levodopa+benserasiid	2623	15489	22655,3	352 344,74 €
rasagiliin	933	4920	9481,827	157 694,03 €
pramipeksool	521	3125	6501,134	153 612,96 €
levodopa+karbidopa+entakapoon	427	2809	4785,92	298 772,91 €
amantadiin	420	1943	2540,98	19 890,98 €
ropinirool	382	2779	6329,613	121 953,62 €
levodopa+karbidopa	183	1066	2367,4	38 185,52 €
apomorfiin	14	44	124	21 511,55 €
bromokriptiin	1	4	40	277,60 €
Kokku	3515	32179	54826,174	1 164 243,91 €

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Bipark I oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltplimendatud platseebo ja aktiivse kontrolliga uuring, milles uuriti opikapooni mõju lisatuna baasravile (valdavalt levodopa + DDCI) võrreldes platseebo või entakapooniga parkinsoni tõve ja motoorsete fluktuatsioonidega patsientidel.

Patsiendid jagati gruppidesse, kus neile manustati opikapooni 5 mg, opikapooni 25 mg, opikapooni 50 mg või platseebot või entakapooni 200 mg. Entakapooni manustati samal ajal koos iga levodopa võtmisega, opikapooni 1 kord päevas.

Esmane tulemusnäitaja oli absoluutse off-aja muutus uuringu lõpus võrreldes uuringu algusega. Off-aja kestust hinnati igapäevaselt täidetavate patsiendipäevikute põhjal.

600 patsienti läbis randomiseerimise – 121 patsienti kaasati platseebo gruppi (P), 122 entakapooni gruppi (E), 122 opikapoon 5 mg gruppi (O5), 119 opikapoon 25 mg gruppi (O25) ja 116 opikapoon 50 mg gruppi (O50).

Tulemused:

- keskmine muutus (vähimruutude keskmise muutus) off-ajas oli O50 grupis -116,8 min (SE: 14,0; 95% UV -144,2;-89,4); E grupis -96,3 min (SE: 13,4; 95% UV -122,6; -70,0); P grupis -56,0 min (SE:13,4; 95%UV -82,3; -29,7). Absoluutse off-aja osas oli opikapoon 50 mg parem platseebost (p=0,0015) ning mitte halvem kui entakapoon (p=0,0051).
- teiseste tulemusnäitajate osas saavutas O50 grupis (80 (70%)) P grupiga (57 (48%)) võrreldes suurem hulk patsiente off-aja vähenemise vähemalt 1h (OR=2,5; 95%UV 1,5-4,3; p=0,001), E grupis 70 (58%) (platseeboga võrreldes: OR: 1,6; 95%UV0,9-2,6; p=0,094). O50 vs E grupp: OR 1,6; 95% UV 1,0-2,8, p=0,063);

- On-aja pikenemise vähemalt 1 h saavutas suurem hulk patsiente O50 (75 (65%) patsienti) grupis võrreldes P grupiga (55 (46%) patsienti) (OR:2,2; 95%UV1,3-3,8; p=0,003). E grupis antud näitajate osas platseeboga võrreldes statistiliselt olulist erinevust ei leitud. Statistilist erinevust ei leitud antud näitajate osas ka opikapooni ja entakapooni vahel;
- On-ajas häiriva düskineesia statistiliselt olulist suurenemist võrreldes platseeboga ei täheldatud opikapooni gruppides ega entakapooni grupis.

BIPARK II uuring oli samuti mitmekeskuseline topeltpimendatud platseebo-kontrollitud uuring, milles võrreldi levodopa ravile lisatud opikapoon 25 mg ja opikapoon 50 mg efektiivsust ja kõrvalmõjusid võrreldes platseeboga. Uuringusse kaasamise kriteeriumid olid sarnased BIPARK I uuringuga.

14-15 nädalat kestvale topeltpimendatud uuringu faasile järgnes 1-aastane avatud uuringu faas, mis kestis 52 nädalat. Uuringu avatud faasis said patsiendid ravi opikapoon 25 mg, vajadusel suurendati annust 50 mg-ni. Uuringusse randomiseeriti 427 patsienti, kellest 376 läbis topeltpimendatud faasi ning uuringu avatud faasi kaasati 367 patsienti, 1-aastase avatud faasi perioodi lõpetas 286 patsienti. Kõige sagedamini katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu.

Esmane tulemusnäitaja oli muutus absoluutses off-ajas uuringu topeltpimendatud faasi lõpus baastasemega võrreldes.

Tulemused:

- topeltpimendatud faasi lõpus oli keskmine muutus (vähimruutude keskmise muutus) off-ajas - 64,5 (SD: 14,4) minutit platseebo grupis, -101,7 (SD: 14,9) minutit opikapoon 25 mg grupis ja -118,8 (SD:13,8) minutit opikapoon 50 mg grupis. Statistiliselt oluline erinevus platseeboga võrreldes oli off-aja lühenemises opikapoon 50 mg grupis: raviefekt: -54,3 (SD:18,9) minutit (95%UV-96,2; -12,4 minutit; p=0,008), opikapoon 25 mg puhul statistilist erinevust platseebot ei näidatud;
- patsientide osakaal, kelle off-aeg vähenes vähemalt 1 h, oli 68 (50,4%) platseebo ja 97 (66,0%) opikapoon 50 mg grupis (OR: 1,9; 95%UV 1,2-3,1, p=0,009). Patsientide osakaal, kelle on-aeg suurenes vähemalt 1h, oli 61 (45,2%) platseebo grupis ja 91 (61,9%) opikapoon 50 mg grupis (OP:2,0; 95%UV 1,2-3,2, p= 0,006);
- muutus (vähimruutude keskmine muutus) absoluutses on-ajas baastasemest uuringu alguses kuni topeltpimeda faasi lõpuni oli 111,3 min (SE:13,7) opikapoon 50 mg grupis ja 58,7 min (SE: 14,2) platseebo grupis. Raviefekt platseeboga võrreldes 52,6 min (95%UV 15,8-89,3, p=0,005).
- muutus (vähimruutude keskmine muutus) off-ajas baastasemest uuringu alguses kuni topeltpimeda faasi lõpuni oli -12,1% (SD: 1,4) opikapoon 50 mg grupis ja -6,7% (SD:1,4) platseebo grupis; raviefekt platseeboga võrreldes -5,5 (95%UV -9,2; -1,7, p=0,004).
- UPDRS, PDSS, PDQ-39, NMSS, CGI-C ja PGI-C muutuste osas gruppide vahel statistiliselt olulisi erinevusi ei tuvastatud.
- nii Bipark I kui Bipark II üheaastases avatud jätku-uuringus leiti, et opikapooni ravi efektiivsus püsib.
- tõsiseid kõrvaltoimeid oli Bipark I uuringus platseebo grupis 6 (5%), entakapooni grupis 8 (7%), opikapoon 5 mg grupis 4 (3%), opikapoon 25 mg grupis 1 (1%), opikapoon 50 mg grupis 4 (3%) patsientidest ja Bipark II uuringus platseebo grupis 5 (3,7%), opikapoon 25 mg grupis 4 (3,2%) ja opikapoon 50 mg grupis 9 (6,0%) patsiendil;

- uuringuravimiga ravi katkestamise põhjustanud kõrvaltoimeid esines Bipark I uuringus platseebo grupis 8 (7%), entakapooni grupis 8 (7%), opikapoon 5 mg grupis 7 (6%), opikapoon 25 mg grupis 8 (7%), opikapoon 50 mg grupis 5 (4%) patsientidest ja Bipark II uuringus platseebo grupis 10 (7,4%), opikapoon 25 mg grupis 5 (4,0%) ja opikapoon 50 mg grupis 18 (12,0%) patsiendil;
- Bipark II uuringu avatud faasis oli kõrvaltoimeid 268 (76%) patsientidel, tõsiseid kõrvaltoimeid 40 (11%) patsiendil, ravi katkestas kõrvaltoimete tõttu 32 (9%) patsienti. Sagedasemad kõrvaltoimed olid düskineesia 76 (22%) patsiendil, PD ägenemine 60 (17%) patsiendil, kukkumine 32 (9%) patsiendil, veres kreatiniinkinaasi sisalduse suurenemine 26 (7%) patsiendil, insomnia 20 (6%) patsiendil ja ortostaatiline hüpertensioon 19 (5%) patsiendil.

RA:

Off- ja on-aja puhul ei ole kirjanduses välja toodud selget minimaalselt kliiniliselt olulist muutust, mistõttu tuleb uuringutes leitud muutuste interpreteerimisel osalise teadmatusega arvestada. Ühe variandina on välja pakutud, et kliiniliselt oluline võiks olla off-aja vähenemine 1 h võrra. Küll aga on opikapoon 50 mg off-aja lühenemise ja on-aja pikendamise alusel platseeboga võrreldes efektiivsem ning entakapooniga samaväärne.

Ehkki mitmete Parkinsoni tõve raskuse/dünaamika hindamiseks kasutatava mõõdiku (s.h UPDRS, PDSS, PDQ-39, NMSS, CGI-C ja PGI-C) puhul ei leitud efektiivsuse osas opikapooni ja platseebo vahel olulist erinevust, on COMT inhibiitori hindamisel õigustatud lähtuda kitsamalt antud ravimi kasutamise eesmärgist (mootorsete fluktuatsioonide vähendamine, häirivate düskineesiade vältimine), mille hindamiseks off- ja on-ajal sobivad. On- ja off-ajal on varasemalt kasutatud ka entakapooni efektiivsuse hindamiseks.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale farmakoökoonoomilise analüüsi, mille eesmärgiks oli hinnata opikapooni kuluefektiivsust võrreldes entakapooniga.

Kuna COMT inhibiitoreid võetakse täiendavalt levodopa/ DDCI kõrval, siis võrreldi opikapooni ja levodopa + benserasiidi (Madopar) kombinatsioonravi entakapoon + levodopa + karbidopa kombinatsioonraviga.

Tervisekassa hinnangul ei ole kuluefektiivsuse mudeli esitamine kohane, sest uuringu Bipark I järgi on opikapoon samaväärne entakapooniga. Seetõttu on kohane hoopis kuluminimeerimise analüüs võrreldes entakapooniga.

Tervisekassa tähelepanekud:

Tervisekassa viis läbi opikapooni ja entakapooni päevaste ravikulude otsese võrdluse ning sai järgmised tulemused:

	Ravim	Ravimi jahind Tervisekassale	Tablettide arv päevas patsiendi kohta (A) (levodopa annustamine Bipark I uuringus)		Ravi hind päevas (A)	Tablettide arv päevas patsiendi kohta (B) (levodopa WHO DDD)		Ravi hind päevas (B)
entakapoon	Stalevo 150 mg (levodopa) + 37,5 mg (karbidopa) + 200 mg (entakapoon) N100	70,00 €	4,3	3,01 €	3,01 €	3	2,10 €	2,10 €
opikapoon	Ongentys 50 mg N30 (opikapoon)	████████	1	████████	████████	1	████████	████████
	Madopar HBS 100 mg (levodopa) + 25 mg (karbidopa) N100	14,33 €	6,95	1,00 €	████████	4,5	0,64 €	████████

Tulemustest nähtub, et opikapoon on entakapooni ravist kallim. Sõltuvalt sellest, millist levodopa päevadoosi arvutustes kasutada, peaks opikapooni ühe päeva monoravi hind jääma vahemikku ...-... eurot. Seega, et pidada ravimi Ongentys lisamist ravimite loetellu kuluneutraalseks, peaks ravimi hind täiendavalt langema ca ...-...%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja jaemüügi mahu prognoos tugineb COMT ravi saavate patsientide arvul. Kuna viimasel kolmel aastal on COMT patsientide osakaal suurenenud, siis eeldatakse jätkuvalt 5% patsientide osakaalu kasvu.

	Aasta 1	Aasta 2	Aasta 3
COMT patsientide arv	447	469,35	492,8175
Opikapooni osakaal	23%	45%	68%
Keskmine pakendite arv aastas	10	10	10
Kokku opikapooni pakendeid aastas	1 066	2 191	3 476
Jaemüügi prognoos	██		

Diskussioon

Komisjon nentis, et opikapoonile on samaväärse efektiivsusega alternatiiv entakapooni näol olemas ning seetõttu ei ole vajadus opikapooni järele kuigi suur. Komisjoni hinnangul tuleks majandusanalüüsis arvestada ainult nende kasudega, mis on minimaalselt statistiliselt olulised, aga võiksid olla ka kliiniliselt olulised. Komisjon ei pea ravimi rahastamisest tekkivat lisakulu põhjendatuks ning toetab taotluse rahuldamist vaid juhul, kui lisakulu võrreldes entakapooniga ei teki. Tõdeti, et WHO DDD ei ole hea parameeter, mida kulude võrdlemisel kasutada ning korrektsem on ravikulude võrdlemisel lähtuda Tervisekassa kalkulatsioonist A ehk uuringus kasutatud annustest.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse opikapooni rahastamiseks 100% soodusmääraga Parkinsoni tõve raviks rahuldada tingimusel, et ravi hind langeb entakapoon-ravi hinnaga samaväärsele tasemele.

5. NIRAPARIIB

Taotlus: 100%, monoteerapiana kauglearenenud epiteliaalse (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus esmavaliku plaatinapõhise keemiaravi läbimise järgselt.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kuigi umbes 80% esmaselt diagnoositud munasarjavähiga patsientidest allub hästi keemiaravile, vajab neist enamuse korduvaid keemiaravikuure haiguse retsidiiveerumise tõttu.

Uuringud on näidanud, et patsientidel, kellel saavutatakse esmase raviga pikem remissioon, on suurem tõenäosus püsida kauem haiguse taastekketa.

Haiguse taastekkimisel eristatakse plaatina tundlikku (plaatinapõhisest keemiaravist möödab enam kui 6 kuud) ning plaatina tundetut (plaatinapõhisest ravist möödab vähem kui 6 kuud) retsidiivi, mis on prognostiliselt oluline. Retsidiiveerunud munasarjavähi puhul esineb iga järgneva keemiaraviga tagasihoidlikum ravivastus.

Patsientide arvuks prognoosib taotleja esimesel kolmel aastal vastavalt 18-30.

Alternatiivne ravi:

Munasarjavähi esmaseks raviks on kirurgiline ravi (koos või ilma eelneva plaatinapõhise neoadjuvantraviga), eesmärgiga eemaldada võimalusel kõik nähtavad haiguskolded. Kirurgilisele ravile järgneb standardravina plaatinapõhine keemiaravi.

Ravikindlustatud patsientidele on munasarjakasvajate korral Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu võimaldatud kirurgiline ravi ning keemiaravi teenusega 325R „Munasarjakasvajate kemoteerapiakuur“. Viimane sisaldab järgnevaid raviskeeme:

- 1) paklitakseeli monoteerapia: metastaatilise munasarjakartsinoomi 2. rea ravi peale ravi ebaõnnestumist plaatinapreparaatidega;
- 2) dotsetakseeli monoteerapia: metastaatilise munasarjakartsinoomi 2. rea ravi peale ravi ebaõnnestumist plaatinapreparaatidega, kui paklitakseel on vastunäidustatud;
- 3) karboplatiini monoteerapia: munasarjakartsinoomi retsidiivi korral enam kui ühe aasta möödumisel taksaani ja plaatinapreparaadi kombinatsioonravist või 1. rea ravi, kui taksaan on vastunäidustatud;
- 4) topotekaani monoteerapia: munasarjakartsinoomi retsidiivi korral vähem kui ühe aasta möödumisel taksaani ja plaatinapreparaadi kombinatsioonravist;
- 5) gemtsitabiini kombinatsioon karboplatiiniga: munasarjakartsinoomi retsidiivi korral vähem kui ühe aasta möödumisel taksaani ja plaatinapreparaadi kombinatsioonravist;
- 6) tsisplatiini monoteerapia: metastaatilise munasarjakartsinoomi ravi, kui esineb vastunäidustus karboplatiinile ja taksaanidele;
- 7) paklitakseeli kombinatsioon plaatinapreparaatidega: kauglearenenud munasarjakartsinoomi 1. rea ravi;

- 8) dotsetakseeli kombinatsioon platinapreparaatidega: kaugelearenenud munasarjakartsinoomi 1. rea ravi, kui paklitakseel on vastunäidustatud;
- 9) bevatsizumabi kombinatsioon paklitakseeli ja karboplatiiniga ning bevatsizumabi säilitusravi kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni maksimaalselt 15 kuu vältel kõrge riskiga (III–IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1 cm) heas üldseisundis (ECOG 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidele.
- 10) bevatsizumabi kombinatsioon paklitakseeliga patsientidele, kellel on platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Soodusravimite loetelus on sama funktsionaalse klassi ravim olapariib kättesaadav monoterapiaks 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.

Nirapariibi näidustus on olapariibi näidustusest selle võrra laiem, et nirapariibi puhul pole BRCA mutatsiooni olemasolu nõutav. Samas pole taotleja avaldanud soovi saada soodustust retsidiveerunud haigusele, mille võrra jääks nirapariibi soodustuse sihtrühm olapariibist kitsamaks, kuigi vastav näidustus on olemas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

PRIMA oli mitmekeskuseline, topeltpime, platseebokontrolliga, 3. faasi nirapariibi efektiivsuse ja ohutuse uuring esmaselt diagnoositud munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalvähiga patsientidel (González-Martín *et al* 2019).

Patsiendid pidid olema saanud 6 kuni 9 kuuri esimese rea platinapõhist kemoterapiat, millele pidi olema tekkinud uurija hinnangul vähemalt osaline ravivastus. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama 36 kuu vältel või haiguse progressioonini kas nirapariibi või platseebot.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood homoloogilise rekombinatsiooni puudulikkuse suhtes positiivsetel (HRD) patsientidel ning üldpopulatsioonis. Peamine teisene tulemusnäitaja oli üldine elulemus.

Kokku randomiseeriti 733 patsienti, 487 nirapariibi rühma ning 246 platseebo rühma.

Tulemused:

Analüüsi hetkeks oli jälgimisaja mediaan 13,8 kuud.

- HRD patsientide alarühmas oli progressioonivaba perioodi (PFS) mediaan nirapariibi rühmas 21,9 kuud ning platseebo rühmas 10,4 kuud. Erinevus rühmade vahel 11,5 kuud. Riskitiheduste suhe (HR) oli 0,43 (95%UV 0,31 – 0,59, $p<0,001$);
- üldpopulatsioonis olid PFS-id vastavalt 13,8 kuud ja 8,2 kuud. Erinevus rühmade vahel 5,6 kuud. HR 0,62 (95%UV 0,50 – 0,76, $p<0,001$);
- üldise elulemuse hinnanguline osakaal 24. kuul oli üldpopulatsioonis nirapariibi rühmas 84% ja platseebo rühmas 77%. HR 0,70 (95%UV 0,44 – 1,11). HRD populatsioonis vastavalt 91% ja

85%. HR 0,61 (95%UV 0,27 – 1,39). Seega üldise elulemuse osas ei saavutatud statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel;

- kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 12,0% nirapariibi patsientidest ning 2,5% platseebo patsientidest. Sagedasemad vähemalt 3. taseme kõrvaltoimed olid nirapariibi rühmas aneemia (31%), trombotsütopeenia (28,7%), neutropeenia (12,8%).

Lisaks kirjeldab taotleja uuringu PRIME tulemusi. Uuringu tulemused on seni publitseeritud posterettekandena. Uuring viidi läbi Hiina patsientidel ning PRIMA uuringust eristas seda see, et uuringusse kaasati patsiente operatsioonijärgsest jääkhaiguse staatusest sõltumata. PRIMA uuringusse kaasati ainult jääkhaigusega patsiente.

Uuringusse kaasati 381 patsienti, 254 nirapariibi rühma ning 127 platseebo rühma. Jälgimisaja mediaan oli 27,5 kuud. Progressioonivaba perioodi mediaan oli nirapariibi rühmas 24,8 kuud ning platseebo rühmas 8,3 kuud. Üldise elulemuse andmed olid ka selles uuringus hindamiseks ebaküpsed.

Erinevad rahvusvahelised analüüsid on üritanud kaudselt hinnata ka BRCA mutatsiooniga patsientidel nirapariibi ning olapariibi efektiivsuste võimalikku erinevust, kuid on tõdenud, et uuringud on liiga erinevad, et usaldusväärset võrdlust läbi viia. Seetõttu võrreldakse peamiselt otse uuringutest võetud andmeid.

Üldiselt leitakse, et kuigi teadmine on selles osas väga ebakindel, siis ei ole põhjust olapariibi ning nirapariibi efektiivsust selles segmendis oluliselt erinevaks pidada.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, mis tugineb peamiselt PRIMA uuringul.

Kulukasulikkuse analüüsi baasstsenaarium näitas võrrelduna platseeboga ... QALY võitu ning ... € suurust lisakulu (...€/QALY). Seejuures leiti üldelulemuse paranemiseks (LYG) 2,455 aastat (ajahorisont ... aastat).

Tervisekassa tähelepanekud:

Kanada tõi oma hinnangus välja, et eelduslik OS kasv võrrelduna PFS-ga (2:1), on liialt optimistlik, arvestades, et üldelulemuskasu ei ole ühestki alampopulatsioonis tõenduslikku kinnitust saanud. Seega oleks Tervisekassa hinnangul kohasem kasutada eeldust, et OS paraneb parimal juhul samavõrra PFS-ga, kuigi ka see on tõendamata.

Taotleja esitatud tundlikkusanalüüsi tulemused näitasid eelduse $\Delta PFS = \Delta OS$ puhul ICERi väärtuseks ... €/QALY. Kuna taotleja esitatud mudel ei võimalda sisendeid muuta, siis pole Tervisekassal selle järgi võimalik arvutada kulutõhusat ravimi maksumust.

Oluline on märkida, et taotleja pakub nirapariibile olapariibiga pariteetset hinda (võrdse maksumusega päevane annus). Täna on aga jõus konfidentsiaalne tagasimakse Tervisekassale olapariibi MLH poolt. Seega peaks tõelise pariteedi saavutamiseks nirapariibi hind olema taotletust 6% madalam.

Teiseks tuleb nirapariibi soodustusotsuse tegemisel arvestada, et olapariibile on antud sisse soodustuse laiendamise taotlus, kus soovitakse senise BRCA 1/2 mutatsioonide kõrval katta kombinatsioonis bevatsizumabiga kogu HRD populatsioon, mis võib olapariibi maksumust veelgi allapoole tuua.

Potentsiaalne lisakulu:

Ühe patsiendi aastane ravi nirapariibiga maksab pakutud hinnaga (...€ - 28 päeva) ... €. Ravimi keskmiseks kasutusmahuks on uuringu abil leitud 13 pakendit (... € patsiendi kohta).

30 patsiendi korral oleks aastane jaemüügimaht ... €.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi rahastamise põhjendatuse üle BRCA mutatsiooniga patsientide sihtrühmas. Sellel segmendil on kättesaadav olapariib, mis on toimemehhanismilt nirapariibiga samasugune. Pole näidatud, et neil oleks erinev efekt ning seetõttu on selles segmendis põhjendatud lähtuda kuluminimeerimise analüüsist. Komisjon rõhutas, et olapariibi hinna langemisel peaks ka nirapariibi hind langema. Olulist vajadust uue ravimi järele sellel segmendil ei ole.

Arutleti patsientide sihtrühma üle, kellel BRCA mutatsiooni ei ole. Vajadust täiendava ravivõimaluse järele peeti selles segmendis suuremaks. Uuringu põhjal on PFS-mediaan platseebo rühmas ca 10 kuud ja nirapariibi rühmas ca 20 kuud. Elulemuse piknemise kohta veel andmeid ei ole. Elulemuse paranemise trend on nähtav, aga see pole veel tõendatud. Majandusanalüüsis on kasutatud võrdlusena platseebot ning ...-aastast ajahorizonti kasutades on kulutõhususeks leitud ... €/QALY. Tervisekassa sisendeid muuta ei saanud, kuid peab tundlikkusanalüüsis leitud tulemust ... €/QALY tõenäolisemaks. Elulemuse kasu eeldamine mudelis on liiga julge, sest tõendus on ülimalt kaudne. Ka teised riigid on välja toonud, et analüüsis on liiga optimistlikuid eeldusi tehtud. Juhiti tähelepanu, et olapariibi SPC-s on kirjeldatud HRD sihtrühma uuringut, kus PFS on 20 kuud ning OS 18 kuud, seega on PFS/OS suhe pigem 1:1 mitte 1:2 nagu nirapariibi majandusanalüüsis eeldatud. Tegemist on küll kaudse võrdlusega, kui siiski sarnane ravim sarnases segmendis. Komisjon ei pea taotleja eeldust PFS/OS suhtele veenvalt tõendatuks. Komisjon nentis, et tegemist ei ole klassikalise elulõpuraviga (24-kuul oli nirapariibi rühmas elus 84% patsientidest) ning peab seetõttu kohaseks kulutõhususe piirmääraks 20 000 EUR/QALY. Ka olapariibile sai varasemates raviridades rahastamise tingimuseks 20 000 EUR/QALY piirmäär seatud.

Kokkuvõttes toetab komisjon taotluse rahuldamist BRCA mutatsiooniga patsientide sihtrühmas tingimusel, et ravi maksumus nirapariibiga ei ületa ravi maksumust olapariibiga (arvestada tuleb ka võimalikku hinnalangust tulevikus). BRCA mutatsioonita patsientide sihtrühmas soovib komisjon olapariibi analoogia põhjal leida tõenäoline OS:PFS suhe ning kasutada seda majandusanalüüsi sisendina. Komisjon toetab taotluse rahuldamist antud sihtrühmas, kui kulutõhusus jääb 20 000 EUR/QALY piiresse.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse nirapariibi hüvitamiseks 100% soodusmääraga monoterapiana kaugelearenenud epiteeliale (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud munasarjavähi, munajuhavähi või primaarse peritoneaalgähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on tekkinud (täielik või osaline) ravivastus esmavaliku platiinapõhise keemiaravi läbimise järgselt rahuldada BRCA mutatsiooniga patsientide sihtrühmas tingimusel, et ravi maksumus ei ületa ravi maksumust olapariibiga ning ülejäänud sihtrühmal tingimusel, et Tervisekassa poolt kinnitatud sisendeid kasutades ei ületa kulutõhusus 20 000 EUR/QALY piirmäära.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija