

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Ravimiamet ruum 222

13.09.2023 nr 6

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Somatropiin (Lisa 1. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Genotropin** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Eesti Endokrinoloogia Seltsi pöördumine, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Selumetiniib (Lisa 2. AstraZeneca Eesti AS taotlus ravimi **Koselugo** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Dapaglifloosin (Lisa 3. AstraZeneca Eesti AS taotlus ravimi **Forxiga** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Olapariib (Lisa 4. AstraZeneca Eesti AS taotlus ravimi **Lynparza** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Kladribiin (Lisa 5. Merck Serono OÜ taotlus ravimi **Mavenclad** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
6. Fremanezumab (Lisa 6. Ravimikomisjoni 15.10.2020 protokollil väljavõtte ravimi **Ajovy** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, müügiloahoidja hinnapakumine);

1. SOMATROPIIN

Taotlus: 100%, kasvuhormooni puudulikkusega täiskasvanute raviks.

Eesti Endokrinoloogia Selts pöördus Tervisekassa poole taotlusega, et kasvuhormoon peaks olema täiskasvanute asendusraviks kättesaadav 100% soodustusega diagnoosikoodidega E23.0, E89.3, Q96.0 ja Q87.1.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kasvuhormooni puudulikkus (KHP) on haigusseisund, mille korral on häirunud hüpofüüsi võime toota piisaval määral kasvuhormooni (KH). KH stimuleerib kasvu, reguleerides valgusünteesi luudes, lihastes

ja kõhres. KH stimuleerib ka lipolüüsi ning suurendab veres glükoosi sisaldust, aktiveerides glükoneogeneesi ja vähendades glükoosi transporti rakkudesse.

Kasvuhormooni puudulikkuse (KHP) sagedasem tunnus lapseas on lühike kasv, täiskasvanu eas on KHP haruldane ning sellele on iseloomulikud kehakompositsiooni muutused - suurenenud rasvamass (abdominaalne rasvumine), madalam lihasmass ja luu mineraalne tihedus, millega seonduvalt esineb sagedamini luumurde ning kardiovaskulaarhaiguseid. Sellest lähtuvalt on antud haigetel tavapopulatsioonist madalam elukvaliteet ning suurem suremus.

KHP sagedasemad põhjused täiskasvanutel on:

- lapseas tekkinud primaarne kasvuhormooni puudulikkus (idiopaatiline, geneetiline) või sekundaarne puudulikkus (hüpofüüsi kahjustusest).

- puudulikkus on tekkinud täiskasvanueas (enamasti struktuurne ajukahjustus - (trauma, kasvaja (hüpofüüsi või selle väline kasvaja/metastaas) ning sellega seonduv kirurgiline või kiiritusravi, infektsioonid ning vaskulaarsed häired)

Kasvuhormooni puudulikkus täiskasvanueas on haruldane. Eesti Endokrinoloogia Seltsi hinnangul on Eestis kuni 100 täiskasvanud patsienti, kellel on kasvuhormooni puudulikkus ning ravi alustavaid patsiente on aastas 10-15. KHP ravistandard on igapäevaselt süstitav rekombinantne inimese kasvuhormoon (somatropiin). Põhinedes rahvusvahelisele kogemusele prognoosib Eesti Endokrinoloogia Selts, et ravimit jääb kasutama <50% kasvuhormooni puudulikkusega patsientidest.

Alternatiivne ravi:

Täiskasvanud patsientidele on 50% soodusmääraga Eestis kättesaadavad 3 erinevat somatropiini preparaati (Omnitrope, Genotropin, Saizen) või on see raviarsti taotlusel erandkorras kompenseeritud. Eesti Tervisekassa statistika kohaselt kasutas 2021. a ja 2022. a 3 patsienti (vanuses 20-24 a) somatropiini preparaate 90% soodusmääraga, kahel juhul asendusravi jätkamiseks ning ühel korral hüpofüüsi vaegtalitluse diagnoosiga patsiendile, kellel kasvuhormooni defitsiit põhjustas hüpoglükeemiat.

Eesti Endokrinoloogia Selts:

Euroopa kasvuhormooni puudulikkuse auditi alusel on Eesti üks väheseid Euroopa riike, kus täiskasvanud kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel jääb ravi saamata kõrge hinna tõttu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

KHP asendusravi efektiivsust ja ohutust on hinnatud ülevaateartiklis (Diez *et al.* 2018), kuhu kaasati kõik artiklid, mis publitseeritud 1985-2017 a. Ülevaates järeldati, et KH asendusravi:

- vähendab rasvamassi ning suurendab lihasmassi, kuid patsiendi vanuse suurenedes rasvaprotsendi aeglast tõusu seostati ealiste iseärasustega;
- asendusravi suurendab (4-10%) luukoe mineraalset tihedust ja parandab elukvaliteeti;
- vähendab kardiovaskulaarset riski, mõjutades soodsalt lipiidide profiili (tõstes HDL ning langetades üldkolesterool ja LDL kontsentratsiooni); endoteeli funktsiooni (vähendades karotiidarteri intima-meedia paksust) ja kardiovaskulaarseid põletikumarkereid (vähendades TNF, IL-1, IL-6 kontsentratsioon);
- vähendab unehäireid, parandab koronaarvoolu reservi ja vasaku vatsakese diastoolset funktsiooni;

- parandab füüsilist võimekust ning vähendab suremust (2021.a meta-analüüsis, kus hinnati KHP haigete elulemust, järeldati, et enamik KHP asendusravi saavate hüpopfüüsi alatalitusega patsientide suremus sarnaneb üldpopulatsiooniga).
- Uuring ei näita, et KH asendusravi suurendaks kasvajate tekke riski (sh hüpopfüüsi adenoomi või kraniofarüangioomi kordumist)

KH asendusraviga on seotud teatavad riskid:

- kirjeldatakse kehamassiindeksi ja vöö ümbermõõdu ja lipoproteiin-(a) kontsentratsiooni suurenemist;
- siiani ei ole uuringutega näidatud, et asendusravi vähendaks luufraktuuride esinemist;
- asendusraviga seotud kõrvaltoimed on 5-18% protsendil patsientidest seotud vedeliku kuhjumisega (tursed, artralgiad, müalgiad, paresteesiad ja karpaalkanali sündroom), mis paranevad asendusravi annuse kohandamise järgselt;
- sagedamini esinevad antud kõrvaltoimed eakamatel, ülekaalulistel ja naisterahvastel;
- väga harva võib esineda retinopaatiat ja healoomulist intrakraniaalset hüpertensiooni;
- asendusravi vähendab insuliinitundlikkust ja tõstab vere glükoosisisaldust. Diabeedi olemasolu ei peetud KH asendusravi otseseks vastunäidustuseks, kuid annuse tiitrimist soovitatakse teha aeglasemalt.

Kõrvaltoimete minimeerimiseks tuleb alustada madala algannusega ja annust individuaalselt korrigeerida vastavalt patsiendi kliinilisele ravivastusele ning IGF-1 tasemele. KH asendusravi vajab pidevat perioodilist jälgimist (6-12 kuud).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, mille eesmärk on hinnata somatropiini eelarvemõju juhul, kui soodusmäär tõstetakse 50%-lt 100%-ni täiskasvanud patsientidele.

Taotleja on teinud kalkulatsioonid, milline on Tervisekassa kulu juhul, kui soodusmäär ei muudeta (jääb kehtima 50%) ning milline on kulu 100% soodusmäärakorral. Patsientide prognoos põhineb konsultatsioonil spetsialistidega ning järgneva kolme aasta täiskasvanute KHP asendusravi soodusmääratõstmise eelarvemõju on toodud järgnevas tabelis.

Tabel 2. Eelarvemõju soodusmääratõstmisel

	I aasta	II aasta	III aasta
Kulu ilma soodusmääramuutusega	15 578,67 €	16 505,98 €	17 433,28 €
Kulu 100% soodusmääraga	29 413,86 €	47 477,60 €	66 468,64 €
Eelarvemõju	13 835,19 €	30 971,62 €	49 035,36 €

Taotleja selgitab, et ravimi jaemüügi mahu prognoosimine on keeruline kuna patsientidele manustatava ravimi kogus on individuaalne. Taotleja konsulteeris arstidega, kelle sõnul alustatakse praktikas ravi kõige väiksema annusega (0,1 mg ööpäevas) ja annust tõstetakse järkjärgult sõltuvalt patsiendi individuaalsetest vajadustest ja IGF-I kontsentratsioonist.

Taotleja on esitanud ravimi hulгимүүgi ostuhinnad väiksemale pakendile (5,3mg N1) 6 Euroopa riigis, millest selgub, et Eestis kehtiv hind (täna kehtiva konfidentsiaalse allahindlusega) on kõige soodsam. Siiski ei anna hulгимүүgi ostuhindade omavaheline võrdlus adekvaatset ülevaadet tegelikest

kompenseerimise aluseks olevatest hindadest, kuna erinevates riikides on sageli kokku lepitud hulgihinnast madalamates hindades. Suurema pakendi (12mg N1) hulgihinnad on esitatud 15 Euroopa riigi võrdlusena, millest selgub, et Eestis kehtiv hind on kallim kui Lätis, Bulgaarias ja Slovakkias.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse, efektiivsuse ning ohutuse üle. Tõdeti, et vajadus ravimi järele on olemas, kuna KHP on täiskasvanueas haruldane. Efektiivsusandmed pärinevad ülevaateartiklist, milles järeldati, et asendusraviga on täheldatud kehakoostise, luukoe mineraalse tiheduse ja füüsilise võimekuse paranemist ning kardiovaskulaarse riski vähenemist, kuid loetelu kasuteguritest ei ole siiski väga hästi kvantifitseeritud. Arutleti asendusraviga kaasnevate kõrvaltoimete üle ning nenditi, et oluline on ravi individuaalne annustamine ja jälgimine endokrinoloogi poolt, et hinnata ravist saadava kasu ja riskide suhet.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Eesti Endokrinoloogia Seltsi sõnul on Eesti üks väheseid riike, kus täiskasvanud kasvuhormooni puudulikkusega patsientidel jääb ravi saamata kõrge hinna tõttu. 50% soodusmäära juures on hetkel patsientide omaosalus suur, mis tuleneb omakorda ravimi kõrgest hinnast. Komisjon arutles soodusmäära tõstmisega kaasneva lisakulu üle ja juhtis tähelepanu sellele, et taotleja eelarvemõju kalkulatsioonides ei ole kajastatud olemasolevate patsientide soodusmäära tõstmisega kaasnevat lisakulu. 2022. aastal kasutas somatropiini 50% soodusmääraga 15 patsienti, seega lisanduva 15 patsiendi korral vajab ravi esimesel aastal hinnanguliselt 30 patsienti, teisel aastal 40 ja kolmandal 50 patsienti. Sellest tekkiv lisakulu on esimesel kolmel aastal vastavalt 41 678 eurot, 60 216 eurot ja 78 754 eurot. Komisjoni hinnangul ei ole põhjendatud praegune olukord, kus Eestis maksab Genotropin rohkem kui mitmes teises Euroopa riigis. Lisakulu minimeerimiseks peaks ravimi hind (suuremal pakendil) langema vähemalt 8,5% (s.o. Läti hinnatase).

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse somatropiini rahastamiseks 100% soodusmääraga kasvuhormooni puudulikkusega täiskasvanute raviks rahuldada tingimusel, et suurema pakendi (12mg N1) hind langeb Lätiga võrreldes kuluneutraalsele tasemele.

2. SELUMETINIIB

Taotlus: 100%, monoteerapiana sümptomaatiliste mitte-opereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 3-aastastel ja vanematel lastel, kellel on 1.tüüpi neurofibromatoos.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

1. tüüpi neurofibromatoos on ravimatu geneetiline haigus, mille levimus maailmas on umbes 1:3000 vastsündinu kohta. Neurofibromatoos tüüp 1 põhjuseks on heterosügootne mutatsioon 2 neurofibromiini geenis NF1. Geenimuutus avaldub autosoom-dominantse pärandumismustriga, st haigus avaldub, kui vähemalt üks kahest geeni alleelist kannab muutust. Umbes pooltel patsientidel on tegemist uusmutatsiooniga ehk muutus on tekkinud sugurakkudes või varajases loote arengus, teine pool patsientidest on geenimuutuse saanud oma vanematelt. Sagedasemad haigustunnused on ümmargused-ovaalsed helepruunid pigmendilaigud ehk nn kohvipiimalaigud nahal, tedretähnid kaenla all ja kubeme piirkonnas, väikesed pigmendikogumikud silma vikerketal (nn Lisch'i noodulid) ja neurofibroomid.

Neurofibroomid on närvisüsteemi tugirakkudest alguse saanud healoomulised kasvajakud, mis esinevad kõige sagedamini nahal, aga võivad esineda ka nahaaluskoos ja sügavamal kudedes.

Pleksiformsed neurofibroomid (PN) on healoomulised perifeerse närvitupe kasvajakud, mis esinevad kirjanduse andmetel 20% kuni 50% 1. tüüpi neurofibromatoosiga patsientidel ja võivad tekkida ükskõik millises kehapiirkonnas ning kasvada väga suureks. Oma loomult võivad PN-id olla lokaliseeritud või sõlmelised, võivad hõlmata mitut kehapiirkonda. Kõige sagedamini lokaliseeruvad need paraspinaalpiirkonnas (31%), peas ja kaelas (31%) ning jäsemetes (25%). NF1 patsientidel on suurenenud risk pahaloomuliste kasvujate tekkeks ja nende eeldatav eluiga on umbes 10–15 aastat lühem kui üldpopulatsioonil.

Pleksiformsete neurofibroomide arenemise kiirus on ennustamatu, nende arengus võib esineda kiire kasvu perioode, millele järgneb nn suhtelise vaikuse periood. Kirjanduse andmetel arenevad PN-id kiiresti eelkõige alla 18-aastastel lastel, neil võib PN-i maht suurendada enam kui 20% aastas (3-5 aastastel 35% aastas). PN-ist põhjustatud kaebused sõltuvad kasvujalise massi lokaliseerimisest, ulatusest ja suurusest ja on erinevaid patsientidel väga erinevad: valu, kehaosa deformatsioon, motoorne düsfunktsioon, nägemishäired, põie ja/või soolefunktsiooni häired. Sõltuvalt lokaliseerimisest võib raskematel juhtudel PN-i pidurdamatu vohamine põhjustada ka puuet (näiteks avaldades survet seljaaju närvidele) või osutada eluohtlikuks (näiteks hingamisteede obstruktsiooni tõttu).

Eestis saab taotluse esitamise hetkel ravi selumetiniibiga 2 pediaatrilist patsienti, kelle ravi on rahastatud heategevusfondi abil. Arvestades üldist esinemissagedust ja senist kliinilist kogemust prognoosib taotleja hinnanguliselt 1-3 NF1 diagnoosiga patsiendi lisandumist aastas.

Alternatiivne ravi:

Haigusele puudub põhjuslik ravi, opereerimine on hetkel ainuke PN kasvujate vähendamise või eemaldamise ravivõimalus. Radioteraapia on protsessi maligneerumisohu tõttu vastunäidustatud. Mitteopereeritavate PN-de korral rakendatakse toetavat ravi: valuravi, füsioteraapia, psühholoogiline tugi ning raskematel juhtudel nt trahheostoomia.

PN-i kirurgiline eemaldamine võib olla väga keeruline, sest kasvujamass infiltreerub ümbritsevasse kudedesse, sh ka närvi- ja veresoontevõrgustikku ning operatsiooni riskid on sageli suuremad kui potentsiaalne kasu. PN-id, mida ei ole õnnestunud täielikult eemaldada, eriti need, mis pea-, kaela- ja rindkerepiirkonnas asuvad, võivad operatsioonijärgselt taastekkida, retsidiivumise määr on 29-45%.

Kliiniliste uuringute raames kasutatakse Inglismaal¹ lisaks selumetiniibile ka teist mitogeeni-aktiveeritud proteiini kinaasi inhibiitorit - trametiniibi. Selumetiniibi kapslid on väga suured (14 mm) ning nende kasutamine väiksematel lastel, kes ei saa neid neelata (kapslit ei või avada, närida ega lahustada), on keeruline, mistõttu neile antakse näidustuse väliselt vedelas ravimvormis trametiniibi. Selumetiniibi kasutatakse peamiselt 8-17 aastastel patsientidel. Ka Austraalias kasutatakse *off-label* trametiniibi lokaalse kliinilise uuringu² raames ravimaks NF1 PN-i, samuti uuritakse teiste MEK inhibiitorite kasutamist – binimetaniibi ja mirdemetiniibi.

Eestis on trametiniib kättesaadav melanoomi raviks (Mekinist 0,5mg N30, 2mg N30).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Selumetiniibi efektiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises ühe ravirühmaga uuringu (SPRINT) II faasi I kihis, mis koosnes 50 lapsest, kellel oli olulisi haigusnähtusid põhjustanud 1. tüüpi neurofibromatoosi mitte-opereeritav pleksiformne neurofibroom. SPRINT uuringus puudus eetilistel põhjustel

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8178485/pdf/CAM4-10-3556.pdf>

² <https://anzchog.org/the-tint-trial-now-open-in-australia/>

võrdlusgrupp, mistõttu on ravimi efektiivsuse võrdlemiseks parima toetava raviga kasutatud *The Natural Cancer Institute Natural History Study* (NHS) loomuliku kuluga uuringu kohorti (pikaaegne NF1 PN-ga 3...25 aastaste patsientide jälgimisuuring). Sellise võrdluse tarbeks kohandati uuringuandmed vanusele ja jälgimisajale võimaldamaks robustset võrdlust innovatsiooni ja olemasoleva raviviisi vahel.

Uuringusse kaasati 50 patsienti mediaanvanusega 10,2 eluaastat (vahemik 3,5...17,4), mediaankehapindalaga 1,04 m² (vahemik 0,67...1,93) ja nende täielike ravitsüklite mediaan oli 36 (vahemik 0...47). Enim esinenud NF-iga seotud komplikatsioonid olid kehaosa deformatsioon (88%), motoorne düsfunktsioon (66%) ja valu (52%).

Tulemused:

Esmane tulemusnäitaja oli objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), mida, määratleti patsientide protsentuaalse arvuga, kes said täieliku ravivastuse (määratletud kui siht-PN-i kadumine) või kinnitatud osalise ravivastuse (määratletud kui PN-i mahu vähenemine $\geq 20\%$ võrra, mis leiab kinnitust tuumori hindamisel 3...6 kuu jooksul).

Teised tulemusnäitajad tuumori osas olid parim objektiivne ravivastus (*best objective response*, BOR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DoR), selumetiniibi mõju PN-i kasvukiirusele, aeg progressioonini ja progressioonivaba periood.

- 37 patsienti 50st (74%) saavutasid osalise ravivastuse, 35 patsienti (70%) saavutas kinnitatud osalise ravivastuse ning 28 patsienti (56%) saavutas püsiva osalise ravivastuse.
- progressioonivaba perioodi (PFS) mediaani ei ole SPRINT uuringus saavutatud – 3 aastat pärast ravi alustamist selumetiniibiga olid progressioonivabad 84% patsientidest, võrreldes NHS uuringuga, kus PFS oli 1,3 aastat ning 3 aasta pärast olid progressioonivabad 15% patsientidest;
- mitte ükski patsient SPRINT uuringus ei kogenud PN mahu kasvumist rohkem kui 20% vs 43% patsientidest NHS uuringus;
- SPRINT uuringus vähenes keskmiselt PN mass esialgselt -23% vs NHS uuringus kasvas see 77% võrreldes esialgsuga;
- mediaanravivastuse kestust ei ole saavutatud esimesel andmeanalüüsil (3 aastat jälgimisperioodi), selles ei olnud toimunud muutust ka pärast 5-aastast jälgimisperioodi. 80%-l patsientidest (28/35) oli kestav ravivastus selumetiniibile ≥ 12 kuud.
- 12-kuulise ravi järel vähenes selumetiniibi patsientide kasvaja valuskoor (NRS-11, 10 punktiline skaala) -2,14 punkti (95%UV -3,14 – -1,14). 2 punktilist paranemist loetakse üldiselt kliiniliselt oluliseks.
- Elukvaliteedi näitaja PedsQL skaalal (100 punktiline skaala) paranes laste hinnangul 6,7 punkti (95%UV 0,1 – 13,3) ning vanemate hinnatuna 13,0 punkti (95%UV 8,1 – 17,8). Muutuse tajuskaalal hindasid 12 ravitsükli järel 72% lastest ning 86% vanematest, et lapse kasvajaga seotud probleemid on mõnevõrra paranenud.
- Peamised kõrvaltoimed oli seedetrakti pooled (iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluefektiivsuse mudeli, mis on välja arendatud Ühendkuningriigi tarbeks ning kohandatud Eesti tingimustele. Analüüsi eesmärk on hinnata selumetiniibi kulutõhusust võrreldes parima toetava raviga, kasutades kõveraaluse pindala (*area under curve*, AUC) meetodit. Leiti, et võrreldes parima toetava raviga kaasneb selumetiniibiga 570 668 € suurune lisakulu ja lisandub

täiendavalt 6,43 QALY kogu eluea jooksul (ICER: 88 767€/QALY). Taotleja selgitab, et peamised mudelisisendid, ravikestus ja progressioonivaba periood põhinevad selumetiniibi uuringul SPRINT. Tervisekasu väärtused on saadud antud patsiendipopulatsiooni jaoks sobilikust kirjelduspõhisest elukvaliteedi vs elukestuse vahetuse uuringust (*vignette-based time trade-off study*). Kulud ja muud asjakohased sisendid on saadud avalikest allikatest. Kulusid ja kasusid diskonteeriti 4%-ga aastas.

Tervisekassa viis läbi kordusanalüüsi, muutes mudelis sisendandmeid:

- vastavalt Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks diskonteeritakse ajaperioodile jaotatud kulud ja tulused aastas 5% võrra;
- PBAC hinnangul kallutab kasutatud suurem määr 2,02 tulemusi selumetiniibi kasuks ning tuleks võtta aluseks Uusitalo et al. 2015.a uuringust saadav suurem määr 3,22;
- ajahorisont 75 aastat, neurofibromatoosiga patsiendid, kellel on sümptomaatilised PN-d, on kõrgem suurem määr võrreldes neurofibromatoosiga patsientidega, kellel ei ole PN või ei ole need sümptomaatilised.

Sellisel juhul saadi selumetiniibi ICER/QALY väärtuseks 99 074 eurot, enim mõjutas tulemust diskonteerimise määr.

Off-label kasutatav trametiniib (annuses 0,016 mg/kg – 0,032 mg/kg) on Eestis (Mekinist 0,5mg N30) jaemüügihinnaga 1995 €. Keskmine annus uuringutes oli 0,025mg/kg kohta, seega 40kg lapse aastane ravikulu oleks ca ... €. Kulu patsiendi kohta aastas selumetiniibiga on ... eurot (koos müügilohoidja pakutud täiendava allahindlusega jaehinnast).

Potentsiaalne lisakulu:

Selumetiniibi soovitatav annus on 25 mg/m² kehapindala kohta, manustatuna suu kaudu kaks korda ööpäevas. Annustamine on individuaalne ja põhineb kehapindalal. Eestis ei ole tehtud NF1 levimisuuringut ning ei ole ka üleriigilist harvikaiguste registrit. Arvestades senist kliinilist kogemust võib eeldada hinnanguliselt 1-3 patsiendi NF1 diagnoosiga lisandumist aastas, kes vajavad oma haiguse tõttu ravi selumetiniibiga. Toodud prognoos on hinnanguline ja põhineb senisel kliinilisel kogemusel.

Tabel 1. Taotleja jaemüügi mahu prognoos.

	2023 juuli dets	2024	2025	2026	2027
KOSELUGO ravi alustavate patsientide arv	2	1	1	1	1
Kokku ravil olevate patsientide arv	2	3	4	5	6
Kokku ravikuid aastas	12	30	42	54	66
Keskmine maksumus patsiendi kohta 1 kuus (jaemüügihinnas) (EUR)					
Kokku jaemüük (EUR)					
Tagasimakse (□%)					
Kulu Haigekassale (EUR)					

Diskussioon

Komisjon arutles haiguse olemuse üle ja nentis, et tegemist on elukvaliteeti langetava haigusega, millele heakskiidetud kättesaadav ravi hetkel puudub. Kirjanduse andmetel on umbes 10%-l juhtudest haigus eluohtlik. Juhiti tähelepanu, et taotlus on suunatud lastele, kuid vajadus ravimi kasutamiseks võib jätkuda ka täiskasvanueas. Vanemate kui 18-aastaste patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, seetõttu peab arst patsiendi täiskasvanuks saamisel hindama ravi jätkamise vajaduse üle.

Komisjon arutles efektiivsusandmete üle. Selumetiniibi kliinilised andmed pärinevad peamiselt väikese mahulisest, võrdlusgrupita 2. faasi uuringust. Võttes siiski arvesse, et hetkel ei ole NF1-ga patsientidel heakskiidetud ravi ning haigus kulgeb tavapäraselt seisundi pideva halvenemisega, võib lugeda ravimi efektiivsuse neurofibroomide mahu vähendamisele tõendatuks. Patsientide igapäevaelu mõjutavad aga rohkem muutused elukvaliteedi näitajates mitte niivõrd neurofibroomide mahu muutus. Uuringu andmetel vähenes patsientidel raviga valuskoor 2,14 punkti (10 punkti skaalal), elukvaliteet paranes laste hinnangul 6,7 punkti võrra ning vanemate hinnangul 13 punkti võrra (100 punkti skaalal). Seega viide elukvaliteedi muutusele kaudselt on olemas, kuid pikaajalised tulemused ei ole hetkel teada ja nende põhjal ei ole võimalik üldistusi teha.

Komisjon juhtis tähelepanu taotletava ravimi manustamisele. Tabletid on suured (14 mm) ning neid ei tohi purustada, närida ega muul viisil lõhustada, mis teeb ravimi manustamise väikestele lastele äärmiselt ebamugavaks. Inglismaal kasutatakse seetõttu selumetiniibi alates 8 aasta vanusest. Lisaks kasutatakse teistes riikides *off-label* ravimit trametiniibi (vedela ravimvormina), mis on soodusravimite loetelus ka Eestis (küll tabletikujul). Trametiniibi hind on selumetiniibist kordades odavam. Trametiniibi puhul on ühe patsiendi aastane ravikulu ca ... eurot ning selumetiniibil vastavalt ... eurot. Komisjon peab vajalikuks konsulteerida erialaspetsialistidega, kes on antud diagnoosiga patsientidega kokku puutunud ning täpsustada ravimi valiku kriteeriumeid ja põhjendatust, sh kas on kaalutud patsientide raviks ka mujal riikides *off-label* kasutatavat trametiniibi.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Nenditi, et taotluses keskendutakse patsientide prognoosis lastele, kellel on tegemist mitte-opereeritavate neurofibroomidega, kuid nende arv võib kliinilises praktikas suurenda juhul kui selgub, et operatsioon oleks kõrge riskiga või see mingil põhjusel ebaõnnestub. See võib omakorda jaemüügi- ja kulu Tervisekassale suurendada. Ravim on väga kallis ja täiendkulu tõhususe määr jääb vahemikku 88 767 – 99 074 €/QALY kohta. Arvestama peab asjaoluga, et raviga katmata jäävad ikkagi lapsed, kes ei saa kapsli suuruse tõttu ravimit manustada.

Kokkuvõttes hindab komisjon vajadust kõrgeks, kuid uuringute tulemused on tagasihoidlikud ja elukvaliteedi pikaajalise paranemise kohta tulemusi ei ole. Samuti on ravim ligi 3 korda kallim kui *off-label* trametiniib, mida osades riikides kasutatakse alternatiivse ravivõimalusena. Arvesse peab võtma ka taotletava ravimvormi ebamugav kasutamist lastel ja seetõttu soovib komisjon ära oodata erialaeksperti kommentaarid. Tõdeti, et ravimist saadav pikaajaline kasu on ebakindel ning hind on selle vastu väga kallis. Et ravim muutuks kulutõhusaks oleks vajalik märkimisväärne hinnalangus.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse 100% soodusmääraga ravimite loetellu lisamiseks monoterapiana sümptomaatiliste mitte-opereeritavate pleksiformsete neurofibroomide raviks 3-aastastel ja vanematel lastel, kellel on 1.tüüpi neurofibromatoos, rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastane ravi maksumus ei ületa 100 000 eurot.

3. DAPAGLIFOSIIN

Taotlus: 75/90% mõõdukalt vähenenud- ja säilinud väljutusfraktsiooniga patsientidel südamepuudulikkuse raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenus osutamisest:

Südamepuudulikkus (edaspidi SP) on kompleksne kliiniline sündroom, mille puhul süda ei ole võimeline varustama kudesid sellises koguses hapnikuga, mis vastab nende metaboolsetele vajadustele.

SP on progresseeruva kuluga, iseloomustavateks sümptomiteks õhupuudus, väsimus ja vedelikupeetus. Selle sündroomiga haigeid iseloomustab kõrge suremus ja korduv hospitaliseerimiste risk.

Südamepuudulikkus on üks väheseid haigusi, mille põdejate hulk tööstusriikides kasvab:

- 1) elanikkonna üldine vananemine - 85% SP-patsientidest on vanemad kui 65 aastat;
- 2) meditsiini kiire areng – esmaste südamehaiguste parem ravi ja pikem eluiga.

Südamepuudulikkusest tingitud 5-aasta suremus on 50% ja 10-aasta suremus 75%.

Kroonilise südamepuudulikkusega patsiendid liigitatakse vasaku vatsakese väljutusfraktsiooni (LVEF) järgi:

- patsientidel, kelle LVEF on $\leq 40\%$, loetakse vähenenud väljutusmahuga patsientideks (HFrEF);
- patsientidel, kelle LVEF on $> 50\%$ loetakse säilinud väljutusmahuga patsientideks (HFpEF);
- LVEF-i $> 40\%$ kuni $< 50\%$ peetakse paljudes kliinilistes uuringutes ja registrites HFpEF-iks, kuigi hiljuti on võetud selle rühma eraldi kategoriseerimiseks kasutusele termin HF mõõdukalt vähenenud väljutusmahuga (HFmEF) patsiendid.

HFrEF ja HFpEF erinevad mitme aspekti poolest, sh aluseks olev etioloogia, demograafia, kaasuvad haigused, ja ravivastused. HFpEF-iga patsiendid on tavaliselt vanemad, sagedamini naised ja tõenäolisemalt on juba varem põdenud hüpertensiooni ja kodade virvendusarütmiaid kui HFrEF-iga patsiendid.

Täpne ülevaade kroonilise SP esinemusest Eestis puudub, kuid kliiniliselt selgelt väljendunud haigusvormiga SP patsiente võib Eestis ekspertide hinnangul olla ca 25 000 – 30 000. Eesti ekspertide arvamuse kohaselt võiks nendest HFrEF patsiente olla ligikaudu 40% ja HFmEF/HFpEF patsiente 60%.

Taotleja prognoosib Forxiga ravile järgneva nelja aasta jooksul 3873 kuni 5137 SP patsienti (kellel LVEF $> 41\%$).

Alternatiivne ravi:

Eestis on südamepuudulikkuse haigetel 75/90% soodusmääraga kättesaadavad angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (edaspidi ACEi) ning tema kombinatsioonpreparaadid diureetikumi või kaltsiumkanali blokaatoriga, angiotensiin II retseptori blokaatorid (ARB), beetablokaatorid (BB), diureetikumid, mineralokortikoidretseptori antagonistid (MRA, spironolaktoon), südameglükosiidid (digoksiin) ning sakubitril+valsartaan (ARNI).

Lisaks on kroonilise SP korral rahastatud ka SGLT-2 inhibiitorid: alates 01.10.2021 dapaglifloosin ning alates 01.01.2022 empaglifloosin patsientidele, kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF $\leq 40\%$), kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi, kellel ravikoostöö on hea ning kellel ACEi või ARB ja BB kaksikraviga SP sümptomid endiselt püsivad või süvenevad.

Alates 01.04.2023 on empaglifloosin kättesaadav ka säilinud väljutusfraktsiooniga (LVEF $> 41\%$) patsientidele.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Dapaglifloosiini kasutamine südamepuudulikkuse raviks säilinud väljutusfraktsiooniga (HFpEF) patsientidel tugineb rahvusvahelisele mitmekeskuselisele randomiseeritud topeltblinditud platseebokontrolliga uuringule DELIVER. Uuringusse kaasati mõõdukalt vähenenud või säilinud vasaku vatsakese väljutusmahuga SP-ga patsiendid (NYHA II – IV, LVEF $> 40\%$, ja tõestatud struktuuriline südamehaigus, 45%-l patsientidel oli 2. tüüpi diabeet), kes olid eelnevalt standardraviga. 6263 patsiendist randomiseeriti 3131 patsienti saama dapaglifloosiini annuses 10 mg ja 3132 patsienti

platseebot ning jälgimise mediaanne aeg oli 28 kuud. Hinnati dapaglifloosini toimet võrreldes platseeboga kardiovaskulaarse surma ja südamepuudulikkuse süvenemise osas.

Uuringusse kaasati 654 (10%) subakuutse südamepuudulikkusega patsienti (määratletud kui hospitaliseerimise jooksul või 30 päeva jooksul pärast haiglast välja kirjutamist randomiseeritud patsiendid). Uuringupopulatsiooni keskmine vanus oli 72 aastat ja 56% olid mehed.

Uuringueelne ravi hõlmas muu hulgas AKE inhibiitoreid/angiotensiinireseptori blokaatoreid/angiotensiinireseptori-neprilüsiini inhibiitorit (77%), beetablokaatoreid (83%), diureetikume (98%) ja mineralokortikoidireseptori antagonistide (43%).

Tulemused:

- Uuringu esmane tulemusnäitaja oli komposiittulem südamepuudulikkuse halvenemisest (defineeritud kui hospitaliseerimine või planeerimata visiit) ja kardiovaskulaarsurmast, mis esines 16,4% dapaglifloosini rühma patsientidel ning 19,5% platseeborühma patsientidel. Riskitiheduste suhe (HR) oli 0,82 (95%UV 0,73 – 0,92, $p < 0,001$).
- Südamepuudulikkuse halvenemise HR oli 0,79 (95%UV 0,69 – 0,91) ning kardiovaskulaarsurmal 0,88 (95%UV 0,74 – 1,05). Seega kardiovaskulaarsurma riski vähenemise tõenäosus ei olnud statistiliselt oluline.
- ühe hospitaliseerimise vältimiseks on vajalik ravida 37 patsienti.

Metaanalüüsis (Vadunaugathan *et al.* 2022), võrreldi dapaglifloosini ja empaglifloosini efektiivsust südamepuudulikkusega patsientidel. Antud meta-analüüsi kaasati nii uuringud milles osalesid vähenenud väljutusmahuga patsiendid kui säilunud väljutusmahuga patsientide uuringud, aga tulemused on esitatud alarühmiti eristatult. LVAF >40% võrreldi uuringuid DELIVER ja EMPEROR-Preserved (kokku 12 251 patsiendi andmed),

Mõlemas uuringus kasutati esmase tulemusnäitajana südamepuudulikkuse halvenemise (mille üks ilming oli hospitaliseerimine) ja kardiovaskulaarse surma liittulemusnäitajat. Mõõdukalt vähenenud või säilunud väljutusmahuga patsientide alarühmades ei leitud toimeainete vahel erinevust olevat.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrdluses empaglifloosiniga. Kuna ravimite ohutust ja efektiivsust võib pidada samaväärseteks, siis on analüüsi liik ja võrdlusravim kohased. Päevadooside hindade võrdluses on ravimite maksumused samaväärsed.

Tabel. Forxiga (dapaglifloosin) hind

Ravim	Hulgimüügi ostuhind (EUR)	Konfidentsiaalne püsiallahindlus (%)	Konfidentsiaalne hulgimüügi ostuhind (EUR)	Maksimaalne jaemüügihind (EUR)
Forxiga 10mg N30%
Xigduo 1000/5mg N56	49,20	46,67%	26,24	33,88
Xigduo 850/5mg N56	49,20	47,07%	26,04	33,62
QTERN Tbl 5mg/10mg N28	89,40	53,88%	41,23	53,24

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja esitatud prognoosi kohaselt (3873 kuni 5137 patsienti järgneval neljal aastal) oleks eelarvemõju 360 000 - 595 000 eurot. Taotleja täpsem prognoos on esitatud tabelis 1.

Arvestades ravimite võrreldavat maksumust, siis dapaglifloosiini lisandumisel empaglifloosiini kõrvale lisakulu eelarvele ei kaasneks. Sarnaselt empaglifloosiinile on positiivse rahastusotsuse korral põhjendatud kehtestada hinnaleppes mahulagi, mille ületamisel tasub müügiloahoidja 15% ülekulust tagasi.

Tabel 1. Jaemüügimahu prognoos (taotluse tabel 9)

	2023 al juuli	2024	2025	2026	2027	Selgitused
Ravil* olevate SP patsientide arv	2 324	3 873	4 842	4 987	5 137	Eeldame, et 3-ndaks soodustuse aastaks on kõik prognoositud pts ravil. Edaspidine patsientide arvu kasv 3% aastas.
Forxiga turuosa, %	30%	40%	50%	50%	50%	Alternatiivne toode empaglifloosiin
Forxiga 10mg N30 apteegi hind						
Keskmine ravikestvus kuudes (=pakendites) patsiendi kohta	8	8	8	8	8	Keskmiselt 8 pakendit aastas. 2019 a. 75%/90% soodusravimite statistika andmeil 7,7 pakendit. Esimesel aastal keskmiselt 4 pakendit, sest kõik patsiendid ei alusta ravi aasta algusest.
Pakendeid kokku	5 578	12 395	19 367	19 948	20 547	
Keskmine HK kompensatsioon, %	84%	84%	84%	84%	84%	Keskmine EHK kompensatsioon on 84% (75%/90% korral) EHK 2019 a andmeil.
Kokku Forxiga müük apteegi hinnas, eurot	192 138	426 973	667 145	687 159	707 774	
EHK kompensatsioon	161 396	358 657	560 402	577 214	594 530	

*taotleja tabelis „Ravil“ asemel sõnastatud „Forxiga ravil“, kuid arvutusi analüüsid, on pigem silmas peetud kõiki HFmEF/HFpEF patsiente

Diskussioon

Komisjoni hinnangul on vajadus ravimi järele tagasihoidlik, alternatiivne empaglifloosiin on alates selle aasta 1. aprillist 75%/90%ga hüvitatud ka säilinud väljutusfraktsiooniga (LVEF >41%) patsientidele. Komisjon tõdes, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiini sama patsiendisegmenti võrdlevas meta-analüüsis ei leitud toimeainete vahel efektiivsuse ega ohutuse erinevusi olevat ning ravimeid saab pidada samaväärseteks. Arvestades ravimite võrreldavat maksumust, siis dapaglifloosiini lisandumisel empaglifloosiini kõrvale lisakulu eelarvele ei kaasne. Komisjoni hinnangul on põhjendatud kehtestada hinnaleppes mahulagi, mille ületamisel tasub müügiloahoidja 15% ülekulust tagasi ning laiendada hüvitamise tingimusi südamepuudulikkuse näidustusel ka 5mg preparaadil ja kombinatsioonpreparaatidel (+metformiin, +saksagliptiin) patsientidele, kellel on kaasuvana II tüüpi diabeet, välistamaks olukorda, kus patsient vastab SP korral dapaglifloosiini hüvitamise tingimustele, kuid erinevate hüvitamise piirangute tõttu peaks täiendavaid diabeediravimeid (metformiin, saksagliptiin) kasutama eraldi tablettidena.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse dapaglifloosiini rahastamiseks 75%/90% soodumääraga mõõdukalt vähenenud- ja säilinud väljutusfraktsiooniga patsientidel südamepuudulikkuse raviks rahuldada ja kehtestada väljakirjutamise tingimused sarnaselt empaglifloosiiniga.

4. OLAPARIIB

Taotlus: 100%, adjuvantravina täiskasvanud patsientidel, kellel esineb iduliini BRCA1/2-mutatsiooniga HER2-negatiivne kõrge riskiga varajane rinnavähk ning kes on eelnevalt saanud neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi. Kõrge risk on defineeritud järgmiselt:

Populatsioon	Kõrge riskiga haiguse definitsioon
Patsiendid, kes läbisid esmase operatsiooni ja said adjuvantset keemiaravi	<ul style="list-style-type: none"> • TNBC: aksillaarsete lümfisõlmede haaratus (\geqpN1, mis tahes kasvaja suurus) või aksillaarsed lümfisõlmed ei ole haaratud (pN0) ja invasiivse primaarse kasvaja patoloogiline suurus >2 cm (\geqpT2). • HR+/HER2-: ≥ 4 aksillaarse lümfisõlme haaratus (pN2a).
Patsiendid, kes läbisid neoadjuvantse keemiaravi , millele järgnes operatsioon	<ul style="list-style-type: none"> • TNBC: residuaalne invasiivne rinnavähk rinnas ja/või resekteeritud lümfisõlmedes (patoloogiline mittetäielik ravivastus ehk jääkhaigus [<i>non-pCR</i>]) (T1+, N1+). • HR+/HER2-: residuaalne invasiivne rinnavähk rinnas ja/või resekteeritud lümfisõlmedes (<i>non-pCR</i>) ja CPS&EG skoor ≥ 3 (T1+, N1+).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmashaigestumise. Rinnavähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvajatelt seast üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest. Kõige sagedasem rinnavähi molekulaarne alatüüp on hormoonretseptor positiivne, HER2- negatiivne (HR+/HER2-), mida esineb 66-70%. Kolmiknegatiivset vormi (TNBC), mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul östrogeen- ega progesteronretseptoreid ja puudub HER2-retseptori üleekspressioon, esineb 12-15%.

TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kaugelarenenud staadiumis. Kolmiknegatiivse rinnavähi raviks kasutatav keemiaravi on väga intensiivne, sellele vaatamata 30-40% TNBC rinnavähkidest retsidiiveeruvad pärast radikaalset ravi, neist omakorda rohkem kui pooltel juhtudest on tegemist kaugsiiretega. Kliiniliselt on TNBC agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. gBRCA mutatsiooniga patsiendid on samuti sageli nooremas eas võrreldes mutatsiooni mittekandvate patsientidega ning 4 aasta elumuse määr on gBRCAm HER2- metastaatilise rinnavähiga patsientidel madal (<35%).

Operatsioonijärgne adjuvantravi on suunatud patsiendi tervistumisele - võimalike organismi jäänud mikrometastaaside hävitamisele.

2019. a diagnoositi Eestis 849 rinnavähi esmasjuhtu. Patsientide hulga arvutamisel tugineb taotleja PERHi andmetele, mille kohaselt ca 77% patsientidest on I-II staadium, neist omakorda 75% on HR+ ja 11% TNBC, BRCA mutatsiooniga on vastavalt vähi alatüübist 5% või 15% ning neist omakorda kõrge riskiga 65%. Lisaks on eeldatud, et BRCA testimine toimub 85% juhtudest. Kokkuvõttes prognoosib taotleja, et järgnevatel aastatel on ravil 19-27 patsienti. Nii Ravimiamet kui Tervisekassa on oma arvamustes juhtinud tähelepanu, et kuivõrd prognoos põhineb teadusuuringutest pärinevatel osakaaludel ning ekspertarvamustel, võib tegelik patsientide hulk olla sellest erinev.

Alternatiivne ravi:

Eestis on HR+ /HER2- varajase rinnavähi korral 100% soodusmääruga kättesaadavad antiöstrogeen tamoksifeen ja aromataasi inhibiitorid (AI) letrosool, anastrosool ja eksemestaan ning keemiaravi. TNBC medikamentoosse ravi võimalusteks (neo)adjuvantravis on hetkel ainult keemiaravi.

Adjuvantkeemiaravi (valdavalt kasutatakse antratsükliine ja taksaane, TNBC residuaalhaiguse korral ka kapetsitabiini) rahastamine toimub läbi tervishoiuteenuste loetelu teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Olapariibi efektiivust ja ohutust varajase rinnavähi näidustusel on hinnatud III faasi randomiseeritud (1:1) topeltpimedas paralleelrühmaga platseebokontrolliga mitmekeskuselises uuringus OlympiA (921 patsienti olapariibi- ja 915 platseebogrupis). Esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba periood (*invasive disease free survival*, IDFS), mis defineeriti kui aeg randomiseerimisest kuni esmase taastekke kuupäevani. Teised tulemusnäitajad olid kaugmetastaasidega haiguse vaba periood (DDFS) ning üldine elulemus.

Tulemused:

- Uuringu esimese vaheanalüüsi (andmete küpsus 15%) tulemusel pikendab olapariib võrreldes platseeboga statistiliselt oluliselt IDFS-i: HR 0,58; (95% UV 0,41-0,82; $p < 0,001$).
- 4 aasta andmetel oli invasiivsest haigusest vabade patsientide osakaalud vastavalt 82,7% vs 75,4%. (ARR 7,3%, 95% UV 3,0% - 11,5%)
- Samuti pikendas olapariib kaugmetastaaside-vaba perioodi (defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni distaalse rinnavähi esmase kaugmetastaasi tekkeni): HR 0,57; 95%UV 0,39-0,83; $p < 0,001$ (andmete küpsus 13%)
- Olapariibi rühmas suri jälgimisaja (3,5 aastat) vältel 75 patsienti (8,1%) ning platseebo rühmas 109 patsienti (11,9%). Riskitiheduste suhe (HR) oli 0,68 (98,5% UV 0,47 – 0,97, $p = 0,009$)
- Nelja aasta elulemus arvatuna Kaplan-Meier hinnangu abil oli olapariibiga 89,8% vs platseebo rühmas 86,4%, (ARR 3,4% 95%UV -0,1% – 6,8%), tulemus ei omanud enam statistilist olulisust.
- Kõigi oluliste tulemusnäitajate osas on mediaanid veel saavutamata.
- Kolmanda astme või kõrgemad kõrvaltoimed, mis esinesid olapariibi rühmas enam kui 1% patsientidest olid aneemia (8,7%), vähenenud neutrofiilide hulk (4,8%), vähenenud leukotsüütide arv (3,0%), väsimus (1,8%), lümfopenia (1,2%). Platseebo rühmas 3 või enama astme kõrvaltoimeid enam kui 1% patsientidest ei esinenud.

St. Gallen International Breast Cancer Consensus Conference konsensusdokumendis (2021) kiitis valdav osa ekspertidest koosnevast paneelist (>93%) tugevalt heaks adjuvantravis olapariibi kasutamise II-III staadiumi HER2- rinnavähi raviks patsientidele, kes vastavad OlympiA uuringu kaasamiskriteeriumidele. 64% panelistidest eelistas olapariibravi kõigile sellistele patsientidele, olenemata östrogenireseptori staatusest või eelnevast ravist platinapõhise keemiaraviga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mis hindab olapariibi kulutõhusust gBRCA mutatsiooniga kõrge riskiga HER2- varajase rinnavähi ravis võrdluses aktiivse jälgimisega. Peamised efektiivsusandmed tuginevad OlympiA uuringu tulemustel. Mudelis on võimalik valida kahe populatsiooni, TNBC ja HR+ vahel. Mudeli ajahorisont on 57 aastat, mis vastab OlympiA uuringus kaasatud patsientide, kelle keskmine vanus oli 43 aastat, eluaegsele ajahorisondile (kuni 100. eluaastani).

Taotleja baasstsenaariumis võidetakse olapariibiga võrreldes aktiivse jälgimisega:

- TNBC sihtgrupis 1,02 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), ravimi kulutõhususeks ICER/QALY 41 636 eurot ning

- HR+ sihtgrupis vastavalt 0,9 QALY-t ja ICER/QALY 46 855 eurot.

Lisaks on taotleja vastavalt patsientide osakaalule OlympiA uuringus (TNBC 82,2% ja HR+ 17,8%) arvatud kaalutud keskmise kulutõhususmäära - 42 565 eurot/QALY kohta.

Tervisekassa tähelepanekud analüüsi osas:

- TK hinnangul on kohane vastavalt Balti juhisele kasutada 5% diskonteerimise määra;
- Elukvaliteet. Mudeli IDFS staadiumi jaoks on kasutatud OlympiA uuringus patsientidelt kogutud EORTC QLQ-C30 elukvaliteedi küsimustiku tulemusi ning kohandatud need EQ-5D kasulikkuse (utility) andmeteks. Mittemetastaatilise staadiumi elukvaliteet on eeldatud samaväärseks IDFS-iga ehk 0,869. Metastaatilise staadiumi elukvaliteet põhineb Lidgren et al 2007 publikatsioonile (0,685). NICE eksperdid on taotleja lähenemist pidanud nihke riskiga (biased), sest küsimustikul oli madal vastamismäär ning tulemuste kaardistamist (mapping) EQ5D-3L-le peeti problemaatiliseks ning saadud tulemusi ebarealistlikult kõrgeks. Kohasemaks peeti vanusele kohandatud hinnanguid kasutades Verrill *et al* 2019 andmeid: IDFS 0,770, mittemetastaatiline rinnavähk 0,702 ja metastaatiline rinnavähk 0,634 metastaatilise rinnavähi korral. Samu tervisekasu väärtuseid kasutas ka Tervisekassa.
- Taotleja on kohasemaks IDFS modelleerimiseks pidanud *lognormal* jaotust. NICE eksperdid pidasid seda kohaseks TNBC sihtgrupil, kuid HR+ grupis peeti seda liiga optimistlikuks ning eelistati *generalised gamma* jaotust. Alternatiivset jaotust kasutas HR+ sihtgrupil ka TK;
- Ajahorisont – mudelis on kasutatud ajahorisonti 57 aastat, kuid arvestades Eesti naiste keskmist eluiga (2021. a seisuga 81,4 aastat) võib see olla ülehinnatud. Sobivamaks ajahorisondi pikkuseks võiks olla pigem 39 aastat.
- Patsientide osakaalud. Kuna OlympiA uuringusse alustati HR+ patsientide kaasamist märgatavalt hiljem kui TNBC patsientide kaasamist ning ei ole kindlust, et patsientide osakaalud peegeldavad tegelikku patsientide jagunemist Eestis, pidas Tervisekassa kohasemaks lähtuda taotleja patsientide prognoosist, mille kohaselt 30% patsientidest on TNBC ja 70% patsientidest on HR+

Tervisekassa hinnangul jääb tõenäoline olapariibi kulutõhusus TNBC sihtgrupil vahemikku 46 962 - 54 446 €/QALY ning HR+ sihtgrupil vahemikku 51 659 - 66 544 €/QALY. Kui mõlemal sihtgrupi muuta kõiki kirjeldatud parameetreid ning arvutada kulutõhususe analüüsi tulemus kaalutud keskmisena, siis kujuneb olapariibi kulutõhususeks 62 914 €/QALY kohta.

Tulemus on Tervisekassa hinnangul siiski küllaltki ebakindel, sest 4 aasta uuringu andmeid on ekstrapoleeritud 57 aastale ning kõigi peamiste tulemusnäitajate osas on mediaanid veel uuringugruppides saavutamata.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib eelarvemõjaks järgneval kahel aastal 736 000 - 1,36 mln €. Arvestades, et tegu on väheste patsientide kalli raviga (ühe patsiendi ravi maksumus taotletud hinna juures on 50 336€), siis näiteks 10-20% ebatäpsus prognoosis võib mõjutada eelarvet täiendava 136 000 – 272 000 euro suuruse lisakuluga.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse üle. Taotlus keskendub HR+/HER2- ning kolmiknegatiivsetele patsientidele, kellel lisaks esineb gBRCA mutatsioon. Täna on HR+/HER2- patsientidele rahastatud endokriinravi, keemiaravi ning hilisemas ravireas CDK4/6 inhibiitorid ribotsikliib ja palbotsikliib.

Kolmiknegatiivse rinnavähi ravis on hetkel kättesaadav vaid keemiaravi ning selles segmendis on vajadus täiendava ravivõimaluse järele kindlasti olemas. Tegemist on agressiivse rinnavähi vormiga ning pakutavates ravivõimalustes ei ole aastate jooksul arenguid olnud.

Komisjon tuletas meelde, et varajase ravi seades on hiljuti hinnatud kahte ravimit: abematsikliibi kombinatsioonis endokriinraviga lümfisõlmede haaratusega HR+/HER2- patsientidel, kellel on suur risk retsidiivi tekkeks, ning pembrolizumabi kombinatsioonis kemoterapiaga kõrge riskiga varajase TNBC näidustusel. Mõlema ravimi kõrval on komisjon soovinud ära oodata küpsemad uuringuandmed, sest elulemuskasu ravimitega on tõendamata ning kulutõhusus ebakindel.

Tervisekassa esindaja selgitas, et pembrolizumabi kohta on nüüdseks kättesaadavad teiste riikide publitseeritud hindamisraportid, lisaks on MLH esitanud uue hinnapakumise ning jätkuvad läbirääkimised kulutõhuse hinnataseme saavutamiseks. Komisjon tõdes, et uuemates ravijuhendites soovitatakse TNBC patsientidele pembrolizumabi, kapetsitabiini või olapariibi ning kõik ravimid on saanud soovitusel kategooria 2A.

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Uuringu andmetel pikendab ravi invasiivse haiguse vaba aega ja kaugmetastaaside-vaba perioodi. Jälgimisaja (3,5 aastat) vältel suri olapariibi rühmas 75 patsienti ja platseebo rühmas 109 patsienti, üldise elulemuse erinevus oli rühmade vahel statistiliselt oluline. 4 aasta hinnanguline elulemus aga ei omanud enam statistilist olulisust. Andmed on ebaküpsed ning kaugtulemused ebakindlad, sest kõigi oluliste tulemusnäitajate osas on mediaanid veel saavutamata.

Arvestama peab ka asjaoluga, et taotleja prognoositud patsientide arv võib olla kõrgem kui algselt eeldatud ning see tähendaks märkimisväärset lisakulu. Eelarveriski maandamiseks on põhjendatud tagasimaksega mahuleppe sõlmimine.

Kokkuvõttes ei ole komisjoni hinnangul ravimi efektiivsus ja kõrge hind omavahel kooskõlas. Seejuures on oluline silmas pidada, et kuna varajase rinnavähi ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning sellises staadiumis haiguse korral võiks kulutõhuse määr kaalutud keskmise korral jääda maksimaalselt 20 000 EUR/QALY juurde.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse olapariibi rahastamiseks 100% soodusmääraga adjuvantravina täiskasvanud patsientidel, kellel esineb iduliini BRCA1/2-mutatsiooniga HER2-negatiivse kõrge riskiga varajane rinnavähk ning kes on eelnevalt saanud neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi, rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhuse määr ei ületa kaalutud keskmise korral 20 000 €/QALY kohta.

5. KLADRIBIIN

Taotlus: 100% ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutel patsientidel 1. ravireas

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Hulgisklerosis (*sclerosis multiplex*, SM) on kesknärvisüsteemi krooniline autoimmuunne haigus, mida iseloomustavad põletik, demüelinisatsioon ja degeneratiivsed muutused. Haiguse täpne etioloogia ei ole teada, kuid on tuvastatud mitmeid geneetilise ja keskkonnaga seotud riskitegureid. SM on kõige sagedasem puuet põhjustav neuroloogiline haigus noortel täiskasvanutel, millesse haigestutakse kõige

enam 20- 29 a vanuselt, kuid haigus võib avalduda ka lastel ja vanematel inimestel. Hulgiskleroosi jagatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgevaks hulgiskleroosiks (RRSM), sekundaarselt progresseeruvaks hulgiskleroosiks (SPSM) ning primaarseks progresseeruvaks hulgiskleroosiks. 85%-l patsientidest diagnoositakse ägenemiste ja remissioonidega vorm (RRMS), millele on iseloomulikud perioodilised haigusnähtude süvenemised ja taandumised.

Alternatiivne ravi:

SM raviks on Eestis kättesaadavad esmavalikuna: beetainterferoonid (β -1a-interferoon, β -1b-interferoon, β -1a-peginterferoon), glatirameeratsetaat, teriflunomiid ning dimetüülfumaraat. Väljakirjutamine toimub kolmest neuroloogist koosneva konsiiliumi otsuse alusel ägenemiste ja remissioonidega kulgeva SM raviks.

Kladribiini tabletid on kättesaadavad soodustusprotsendiga 100% Tervisekassa soodusravimite nimekirja kaudu kolmandas ravireas. Ravi kladribiiniga (Mavenclad) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) varem on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon, glatirameeratsetaat teriflunomiid või dimetüülfumaraat);

2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist ägenemist.

Lisaks on tervishoiuteenuste loetelu kaudu haiglaravimitena kättesaadavad fingolimood, natalizumab, alemtuzumab ja okrelizumab. Kõik need ravimid on samuti kättesaadavad kolmandas ravireas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kladribiini andmed ohutuse ja efektiivsuse kohta pärinevad peamiselt kahest randomiseeritud platseebokontrolliga topeltpimendatud III faasi uuringust (CLARITY1 ning CLARITY EXT), mille kestus oli 96 nädalat (kokku 192 nädalat).

Uuringu tulemustest selgus, et platseeboga võrreldes täheldati 3,5 mg/kg ja 5,25 mg/kg kladribiini ravirühma patsientidel:

- ägenemiste aastase määra suhtelist vähenemist vastavalt 54,5% ja platseebol 57,6%.
- retsidiivide aasta keskmise määra (ARR) olulist vähenemist (retsidiivita patsientide osa 96.nädalal mõlemas kladribiini rühmas ja platseeborühmas oli vastavalt 78,9%, 79,7% ja 60,9%; $p < 0,001$ mõlemas võrdluses).
- patsientide osa, kes olid pärast 96-nädalase uuringuperioodi lõppu retsidiivita, oli mõlemas kladribiini ravirühmas oluliselt suurem kui platseebo ravirühmas ($p < 0,001$ mõlemas võrdluses).
- võrreldes platseeboga oli suurem osa kladribiini tablettide ravirühma patsiente ilma 6-kuulise puude süvenemiseta.

Jätku-uuringus leiti, et 192-nädalast väikese annusega ravi saanud patsientide ning 96-nädalast väikese annusega ravi saanud patsiendirühmade vahel ei olnud olulisi erinevusi ARR-i (retsidiivide aasta keskmine määr) osas ega retsidiivita patsientide osakaalus ($p > 0,05$).

Ravimite omavaheliseks võrdlemiseks on esitatud võrgustik-metaanalüüs, milles on võrreldud kladribiini ja alternatiivsete DMTde (haiguskulgu muutvad ravimid) efektiivsust. Meta-analüüsis hinnati DMT ohutust ning toimet aastasele ägenemiste määrale (ARR), kinnitatud haiguse progressioonile (CDP) ja haiguse aktiivsuse tunnuste puudumisele (NEDA).

Ägenemiste ja remissioonidega aktiivse SM-i populatsioonis leiti:

- kladribiini statistilistelt oluline seos ($p < 0,05$) ARR-i vähenemisega 58% võrreldes platseeboga, mis andis lõpptulemiks olulise 36–48% vähenemise võrreldes teriflunomiidi, kõikide beetainterferoonidega ja glatimeeratsetaadiga;
- olulist ARR-i erinevust kladribiini ja dimetüülfumaraadi, fingolimoodi, daklizumab, alemtuzumabi, natalizumabi ega okrelizumabi kasutamisel ei leitud.
- neli parimat DMT-d olid järjestuse alusel alemtuzumab, natalizumab, okrelizumab ja kladribiin.
- 6-kuulise kinnitatud puude progressioonis olid kõik toimeained efektiivsemad kui platseebo, kuid omavahelist erinevust ei tuvastatud.
- kõrvaltoimete osas ei tuvastatud toimeainete vahel erinevusi. Numbriliselt oli kõrvalnähtude esinemissagedus alemtuzumabiga ja okrelizumabiga suurem kui kladribiiniga ning natalizumabiga väiksem kui kladribiiniga.

2021. aastal avaldatud meta-analüüs sisaldas 21 uuringu andmeid. Leiti, et ofatumab, alemtuzumab ning natalizumab on parima efektiivsuse ning talutavusega. Kladribiini aastaste ägenemiste määr oli efektiivsusest 6. Statistiliselt oluline erinevus leiti kladribiinil lisaks platseebole võrreldes interferoonidega, teriflunomiidi ning lakvinimoodiga.

Lisaks esitas taotleja retrospektiivse uuringu GLIMPSE, kus ravivõrdlused põhinevad rahvusvahelisel MSBase registri andmetel. Uuring hõlmab registrist pärinevaid andmeid, mida on võrreldud reaalelu andmetega täiskasvanud patsientidel, kes said SM raviks kladribiini, fingolimoodi, dimetüülfumaraati või teriflunomiidi ajaperioodil 2018–2021. Registrisse on kogutud andmeid 31-st riigist. Uuringu tulemusnäitajaks oli ravivahetuseni kulunud aeg ning ravi katkestamiseni kulunud aeg. Haiguse taastekke hindamine põhines haiguse retsidiivini kuluva aja hindamisel ning toimel aastasele ägenemiste määrale. Kokku osales uuringus 3475 patsienti, kellest 633 sai kladribiini, 1195 fingolimoodi, 912 dimetüülfumaraati ning 735 teriflunomiidi.

Uuringu tulemustest selgus, et patsiendid, keda raviti fingolimoodi, dimetüülfumaraadi või teriflunomiidiga, vahetasid ravi oluliselt kiiremini kui kladribiini saanud patsiendid. Riskitiheduste suhe ja (95% UV) vastavalt: 4,00 (2,54–6,32), 7,04 (4,16–11,93) ja 6,52 (3,79–11,22). Kõige vähem vahetasid ravimit kladribiini grupis olevad patsiendid (27 inimest, 4,27%), enim vahetasid ravimit dimetüülfumaraadi grupis olevad patsiendid (300 patsienti, 32,89%). Enim vahetati ravi okrelizumabi vastu. Kõige rohkem retsidiive esines 12 ja 24-kuulise perioodi jooksul dimetüülfumaraati saanud patsientide hulgas. Uuringu tulemustest selgus, et kladribiini seostatakse oluliselt suurema ravipüsivusega, pikema ravivahetuseni kuluva aja ning ravi katkestamise ajaga võrreldes teiste DMT-ga. Lisaks seostati kladribiini tablettidega märkimisväärselt pikemat raviaega esimese retsidiivini ja madalamat retsidiivide määra. Uuring näitab, et kladribiinil võib olla eelis teiste SM-is ravis kasutatavate toimeainete ees, kuid samas ei ole antud uuring kõige parema tugevusega, sest tegemist on tagasivaatava uuringuga.

Üldiselt loetakse kõrge efektiivsusega ravimiteks natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab ja kladribiin. Keskmise efektiivsusega ravimiteks dimetüülfumaraat ning fingolimood ja teriflunomiidi, glatirameeri ning interferoone loetakse madalama efektiivsusega ravimiteks.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja esitas Tervisekassale jaotatud elulemuse mudelil põhineva kulude minimeerimise analüüsi. Analüüsi populatsioon on väga aktiivse ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosiga täiskasvanud patsiendid. Patsientide baasandmed põhinevad uuringust GLIMPSE. Mudel hindab Mavencladi kulusid esimeses reas kasutatavate tabletravide dimetüülfumaraadi ja

teriflunomiidi (Aubagio) kuludega, sest need on Eestis viimastel aastatel enam kasutatavad esmavaliku ravimid hulgiskleroosi korral.

Põhistsenaariumi tulemused näitavad, et Mavenclad on 10-aastase ajahorisondi korral kulusäästlik. Diskonteeritud kulude kokkuvõid 10-aastase ajahorisondi korral oli ... eurot võrreldes dimetüülfumaraadiga ja ... eurot võrreldes Aubagioga. Kulude kokkuvõid tuleb hinnanguliselt järgnevate ravide kuludelt. Järgneva ravi maksumuse mõju kogukuludele on Mavencladi rühmas ... eurot, DMF rühmas 91 100 eurot ning Aubagio rühmas 95 856 eurot. Erinevus tuleb võrdlusravimite lühemast ravi kestvusest ja järgnevate ning kulukamate ravimite varasemast kasutamisest.

Lisaks esitas taotleja Mavencladi stsenaariumi Eestis kasutatud annustega, mille korral ei muutunud tulemused oluliselt põhistsenaariumiga võrreldes. Taotleja sõnul on Mavenclad 10 aastase ajahorisondi korral kulusäästlikum kui ravi dimetüülfumaraadi või Aubagioga. Võrreldes dimetüülfumaraadiga on Mavencladi kasutamine kulusäästlik alates 6. ravieestast (arvestades Eestis kasutatud Mavencladi annuseid alates 5. ravieestast). Võrreldes Aubagioga on Mavencladi kasutamine kulusäästlik alates 5. ravieestast (arvestades Eestis kasutatud Mavencladi annuseid alates 4. ravieestast)

Tervisekassa tähelepanekud analüüsi osas:

Tervisekassa kaasajastas mudelis ravimite hinnad ja leidis, et Mavencladiga saabub kulude kokkuvõid alles 10ndal aastal: ... eurot võrreldes dimetüülfumaraadiga ja ... eurot võrreldes Aubagioga. Kuna mudelis polnud võimalik 6-9 aastast ajahorisonti valida, jääb teadmata, kas Mavencladiga saabub kulusääst 10-aastase ajahorisondi juures või peale 5ndat aastat. Ajahorisontide 1-5 korral Mavencladi kulusäästlikuks pidada ei saa.

Potentsiaalne lisakulu:

2022. aastal on Tervisekassa kompenseerinud SM diagnoosiga patsientidel (G35) esmavaliku ravimeid 100% soodustusega kokku 6,4 miljoni euro eest 880-le isikule. Kladrabiini on ostnud 100% soodusmääraga 22 patsienti ning Tervisekassal on kulunud 502 197,50 eurot. Kladrabiini soodustingimuste muutmine ei too kaasa täiendavate patsientide lisandumist.

Taotleja poolt esitatud mahu prognoos tugineb senisele Mavenclad-ravi saanud patsientide arvule ja neuroloogide hinnangule.

	2023	2024	2025
Patsientide arv			
Keskmine tablettide vajadus patsiendi kohta aastas*			
Tablette/pakendeid kokku			
Summa			

EURIPID andmetel on kladrabiini hind Slovakkias ... € ehk ...% soodsam kui täna Eestis kehtiv hind.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsusandmete üle. Käesolevaga taotletakse olemasoleva ravimi tõstmist varasemasse raviritta, mis ei kata täiendavalt patsientide ravivajadust. Nii esmavaliku ravi kui ka ravi vahetamise otsus on individuaalne. Üldjuhul väga konkreetseid ravimipõhiseid soovitusi juhised ei anna, sest haiguse kulg ja sümptomid varieeruvad ning ravi toime ja ravimi talutavus on individuaalselt väga erinev. Hulgiskleroosi ravimid jagatakse madala, keskmise ja kõrge efektiivsusega ravimiteks. Üldiselt loetakse kõrge efektiivsusega ravimiteks natalizumab, okrelizumab, alemtuzumab ja kladrabiin. Keskmise efektiivsusega ravimiteks dimetüülfumaraat ning fingolimood ja teriflunomiidi.

Glatirameeri ning interferoone loetakse madalama efektiivsusega ravimiteks, aga teisest küljest on vanemate ravimite ohutusprofiil väga hästi teada ning üldiselt soodne.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa on kalkuleerides saanud tulemuse, et kümnendaks aastaks on tõenäoliselt kladriibiini 1.raviritta paigutamisega saabunud kulusääst suurusjärgus ... eurot. Mudel ei võimaldanud varasemat potentsiaalset kulusäästu hinnata, kuid jõuti järeldusele, et tõenäoliselt saabub kulusääst juba varem (ca 8ndaks aastaks). Komisjon juhtis tähelepanu asjaolule, et ravimi hinnatase on ca ...% kõrgem kui Eesti võrdlusriigis Slovakkias. Tervisekassa kalkuleeris hinnad uuesti kasutades Slovakkia hinnataset ning sai tulemuseks, et ...% hinnalanguse korral muutuks ravim kulutõhusaks umbes 5.aastast.

Komisjon ei pea põhjendatuks maksta Eestis sama ravimi eest kõrgemat hinda kui Slovakkias ning soovib Tervisekassal alustada läbirääkimisi müügiloahoidjaga Slovakkiaiga samaväärse hinnataseme saavutamiseks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse kladriibiini rahastamiseks 100% soodusmääraga ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutel patsientidel 1. ravireas rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb võrreldes Slovakkiaiga kuluneutraalsele tasemele.

6. FREMANEZUMAB

Taotlus: 100%, kroonilise migreeni (G43) profülaktiliseks raviks täiskasvanutele, kellel on ebaõnnestunud ravi vähemalt kahe ravimklassiga. Taotlus on siiski keskendunud patsientide sihtrühmale, kellel on ebaõnnestunud ravi vähemalt kolme ravimklassiga.

Taotleja esitas esmakordselt taotluse 2020. aastal ning seda arutati 15.10.2020 ravimikomisjonis³.

15.10.2020 diskussioon

Komisjon arutles taotletud sihtrühma üle. Patsientide sihtrühm on selle taotluse ja botulismitoksiini puhul sama. Käesoleva aasta I poolaastal on botulismitoksiini saanud 32 patsienti. Prognoositud patsientide arv oli botulismitoksiini taotluses suurem, aga väiksemat patsientide arvu võib põhjendada ilmselt sellega, et arstid said vastava väljaõppe botulismitoksiini manustamiseks alles selle aasta alguses. Tulenevalt manustamisega seotud erinevustest eelistaksid suure tõenäosusega enamus patsiente botulismitoksiini asemel fremanezumabi kasutamist. Botulismitoksiini ja fremanezumabi efektiivsuse ja ohutuse erinevust tõendatud pole ning seega ei ole ka fremanezumabi kõrgem hind põhjendatud. Sama järelduseni jõudis komisjon ka alternatiivse preparaadi (erenumab) arutelu käigus. Erenumab ning fremanezumab näivad kaudsel võrdlusel efektiivsuset ja ohutuselt olevat samaväärsed.

Komisjon hinnangul tuleks taotluse hindamisel lähtuda pigem 75% soodusmäärast, sest sellise määraga on ka teised kroonilise migreeni profülaktikas kasutatavad toimeained ravimite loetelu raames kättesaadavad. 75% soodusmäär korral on aga eriti oluline, et ravimi hind oleks madalam ning ravim seega patsientidele paremini kättesaadav. Ravimi väljakirjutajaks või esmaseks väljakirjutajaks peaks komisjoni hinnangul olema neuroloog.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse rahuldada 75% soodusmääraga tingimusel, et ravimi hind on botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalne.

³ <https://www.tervisekassa.ee/ravimikomisjoni-koosolekute-paevakorrad-ja-protokollid>

2022 aastal arutati haiglaravimite komisjonis toimeaine eptinezumabi taotlust ning leiti, et eptinezumabi efekt on võrreldav mh fremanezumabiga. Kohaseks võrdluseks pidas komisjon botulismitoksiini, ent leiti, et oluliselt mugavama manustamise (kehtib eelkõige subkutaanse manustamise korral) tõttu võiks väikest hinnaerinevust botulismitoksiinist lubada, aga see peaks jääma maksimaalselt 10% piiresse.

Eptinezumabi 12.10.2022 diskussioon⁴

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Eptinezumabi efekt on võrreldav teiste varasemalt arutatud migreeni ravis kasutatavate monoklonaalsete antikehade (erenumab ja fremanezumab) efektiga ehk vähendab migreenipäevi kuus umbes kahe päeva võrra. Meile ei ole esitatud andmeid, mis näitaksid, et ravim(id) on botulismitoksiinist oluliselt efektiivsemad. Komisjoni hinnangul on monoklonaalsete antikehade manustamine patsiendile oluliselt mugavam ja vähem tüslik kui botulismitoksiini manustamine. Komisjon nentis, et botulismitoksiini kasutamine siiski kasvab - kui eelmisel aastal sai ravi 100, siis sel aastal on ravi saanud juba 150 patsienti. Komisjon arutles selle üle, et eptinezumabi ravi määraks ja ravivastust hindaks sarnaselt botulismitoksiiniga neuroloog, seetõttu võib neuroloogide vastuvõttude kättesaadavus ka eptinezumabiga ravi saajate hulka mõjutada.

Komisjon ei nõustu müügiloa hoidja väitega, et kohaseim võrdlus majandusanalüüsis on parim toetav ravi. Parim toetav ravi oleks kohane võrdlus juhul, kui 150 patsienti esmalt botulismitoksiiniga ära ravitaks ning seejärel arstil valik tekiks, kas edasi ravida parima toetava ravi või eptinezumabiga. Monoklonaalsete antikehade hüvitamise piiramist nendele patsientidega, kellele botulismitoksiin ei ole miskipärast tehtav, ei ole varasemalt kaalutud, sest komisjoni hinnangul ei ole võimalik selliseid patsiente usaldusväärselt kirjeldada. Pigem jääb botulismitoksiini kasutamine inimese soovi taha. Kuna eptinezumabi paremus botulismitoksiinist ei ole veenvalt tõestatud, siis tuleb komisjoni hinnangul lähtuda kulumineerimise analüüsist. Praeguse hinnapakkumise juures on eptinezumab siiski botulismitoksiinist oluliselt kulukam ravivalik. Oluliselt mugavama manustamise (kehtib eelkõige subkutaanse manustamise korral) tõttu võiks väikest hinnaerinevust botulismitoksiinist lubada, aga see peaks jääma maksimaalselt 10% piiresse.

Komisjon toetab Eesti Peavalu Seltsi ettepanekut botulismitoksiini teenuse puhul positiivse ravilõpetamise kriteeriumi hindamise pikendamist 1 tsükli võrra, sest ravi uuesti alustamine ei ole ka praegu kehtivate rakendustingimuste juures keelatud. Kokkuvõttes toetab komisjon eptinezumabi hüvitamist tingimusel, et ravi maksumus on botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalne.

Komisjoni arvamus (ühehüälne)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalsele hinnatasemele.

Diskussioon

Komisjon arutles kahe ravimi (fremanezumab ja eptinezumab) efektiivsusandmete võrdluse üle – kaudse võrdluse tulemusena on ravimid kliinilise kasu poolest enamvähem samaväärsed.

Komisjon nentis, et fremanezumabi mõnevõrra kallim hind võrreldes botuliintoksiiniga on aktsepteeritav, sest kasutamine on patsiendile oluliselt mugavam. Mitmekümnete (31-39) süstide asemel manustatakse fremanezumabi subkutaanselt ühekordselt ning peale tervishoiutöötaja poolt iseseisva süstimise väljaõpet on võimalik patsiendil seda kodustes tingimustes ise kasutada.

Müügiloahoidja on esitanud Tervisekassale omapoolse hinnapakkumise, mille kohaselt jääb fremanezumabi aastase ravi maksumus ...

⁴ <https://www.tervisekassa.ee/haiglaravimite-komisjoni-koosolekute-protokollid>

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel fremanezumabi taotlus 75% soodusmääraga ravimite loetellu lisamiseks kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks täiskasvanutele, kellel on ebaõnnestunud ravi vähemalt kolme ravimklassiga, rahuldada.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija