

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

16.10.2019 nr 7

Algus kell 13.40, lõpp kell 15.00

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet, telefonikonverents)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Ensulutamiid (Lisa 3. 11.09.2019 ravimikomisjoni koosoleku protokoll, MLH tagasiside);
2. Midostauriin (Lisa 4. 19.06.2019 ravimikomisjoni koosoleku protokoll, taotleja täiendav pakkumine);
3. Erenumab (Lisa 5. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Aimovig** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Kariprasiin (Lisa 7. Richter Gedeon Eesti filiaali taotluse muudetud lisad 5 ja 6 ravimi **Reagila** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Eesti Haigekassa arvamus, 02.07.2018 ja 10.09.2018 ravimikomisjoni koosolekute protokollid, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele).

### 1. ENSALUTAMIID

**Jätk 11.09.2019 ravimikomisjoni koosoleku arutelule.**

**Müügiloa hoidja täiendav pakkumine:**

MLH ettepanek on jätkata ensalutamiidi rahastamist koos täiendava 14% allahindlusega (st esialgselt hinnast 18% madalamal tasemel) maksimaalsest jaemüügi hinnast järgmistel tingimustel:

kemoterapia eelselt ja järgselt patsientidele, kellele abiraterooni kombinatsioonravi on vastunäidustatud (hinnanguliselt 20% pre-kemo patsientidest: südamepuudulikkus, mõõdukas-tõsine hüpertensioon, tõsine/ebastabiilne rinnaangiin, diabeet, glaukoom, osteoporoos).

Kemoterapiaeelses seades on hinnanguliselt raviks sobivaid patsiente esimese aasta lõpul 100-130, kolmanda aasta lõpuks kuni 190 ehk ensalutamiidiga oleks ravil 20/26-38 patsienti ehk lisakulu võrreldes abiraterooniga 91 000 / 119 000 – 174 000 eurot.

Kemoterapiajärgses seades kasutas abiraterooni 2018. aasta EHK ravimistatistika andmetel 135 patsienti. Piirates väljakirjutamist kemoterapiajärgselt patsientidega, kellele abirateroon ei sobi, teeb see ensalutamiidi-raviks sobivaid patsiente ca 30. Samas on tõenäoline, et osad patsiendid, kes täna abiraterooni ei talu, saavad ravi teenuste loetelu kaudu raadiumi või kabasitakseeliga. 30 patsiendi ravi

ensalutamiidiga on ca 100 000 eurot kallim võrreldes abirateroonist, kuid soodsam kui ravi raadiumi või kabasitakseeliga.

### **Diskussioon**

Komisjon tuletas meelde eelmisel koosolekul arutatut ning tõdes, et müügiloa hoidja ei ole ravimile pakkunud endiselt hinda, mida komisjon on vastuvõetavaks pidanud (abiraterooniga ligikaudu võrdsel tasemel hinda). Täiendava hinnapakumise juures on ensalutamiid endiselt abirateroonist ligikaudu 20% kallim. Komisjoni hinnangul oleks see halb pretsedent, kui ravimite loetellu jääksid väga sarnase efektiivsuse ja ohutusega ravimid nii suure hinnaerinevusega. Sellist hinnaerinevust võiks aktsepteerida ainult väga väikesel patsientide sihtrühmal ehk kemoterapia järgselt patsientide puhul, kellel abirateroon on vastunäidustatud.

Komisjon meenutas, et ensalutamiidi ravimite loetellu lisamisel peeti seda abiraterooniga samaväärseks ning loetellu lisamise tagas abiraterooniga samaväärne hind. Komisjon nentis, et kui MLH esitatud viimane hinnapakumine kehtib ainult juhul, kui ravim on rahastatud nii kemoterapia eelselt kui ka järgselt, siis tuleks ensalutamiidi hüvitamist jätkata ainult nendele patsientidele, kelle ravi on juba alustatud ning ravim loetelust välja arvata.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel muuta ensalutamiidi väljakirjutamise tingimusi selliselt, et ensalutamiid jääks kättesaadavaks kemoterapia järgselt nendele patsientidele, kellele abirateroon on vastunäidustatud.

## **2. MIDOSTAURIIN**

### **Jätk 19.06.2019 ravimikomisjoni koosoleku arutelule.**

**Täiendav pakkumine:** MLH on teinud pakkumise, et ravi alustatakse MLH kulul ning kui kahekuise prooviravi perioodi järel tuvastatakse ravivastus (seerumi trüptaasi langus vähemalt 50%), jätkub ravi haigekassa kulul, kusjuures iga aastase tsükli alguses on 2 kuud ravi MLH kulul.

Pakkumine toetub uuringu A2213 tulemustele, mille kohaselt umbes 60% midostauriiniga ravitud patsientidest saavutas kahe kuu jooksul trüptaasi taseme languse vähemalt 50% ulatuses. Erinevate uuringute kohaselt on ravi kestuse mediaan üks kuni kaks aastat.

Taotleja pakkumise kohaselt maksab ühe kuu ravi ... €. Kui tootja võtab kaks esimest ravikuud igal aastal enda kanda, on ühe patsiendi aastase ravi maksumus haigekassale kuni ... €. Taotleja andmetel on viimase viie aasta jooksul olnud Eestis kaks kinnitatud agressiivse süsteemse mastotsütoosi (ASM) diagnoosiga patsienti. Tõenäosus, et midostauriiniga ravi alustanud patsient jõuab prooviravi järgselt haigekassa rahastusele on umbes 60%.

### **Diskussioon**

Komisjon tuletas meelde eelmisel koosolekul arutatut: Dr Kaare selgitas, et antud haigusega patsientidel alternatiivne ravi puudub. Ainukest talle teadaolevat süsteemse mastotsütoosi (SM) patsienti on ravitud ägeda müeloidleukeemia raviprotokolli järgi, kuid tal tekkisid väga rängad kõrvaltoimed, sh infektsioossed komplikatsioonid. Komisjoni hinnangul tuleks aru saada, kuivõrd erineb taotletav ravim kladribiinist, mis on Eestis (küll teisel näidustusel) kättesaadav. Mõlema ravimiga läbi viidud erinevatest uuringutest nähtub, et need ravimid võivad mastotsütoosi puhul olla sarnase efektiivsusega. Ravimi müügiloa hoidja on leidnud, et ravimi kulutõhususe näitaja on ... eurot QALY kohta, mis ületab väga

olulisel määral Eestile jõukohast kulutõhususe taset. Teised riigid ei ole komisjonile teadaolevalt taotletavat ravimit veel hinnanud. Komisjoni hinnangul on põhjust taotlust uuesti arutada, kui taotleja selgitab, mille põhjal hinnata ravivastust ning teeb ettepaneku, mille kohaselt haigekassa tasub ravi eest ainult siis, kui ravivastus on saavutatud.

Nüüdseks on taotleja esitanud pakkumise, mille korral alustatakse ravi MLH kulul ning kui seejärel tuvastatakse ravivastus (seerumi trüptaasi langus vähemalt 50%), jätkub ravi haigekassa kulul. MLH pakkumine tähendab seda, et prognoositud kolmest patsiendist jääks ravile 1-2 patsienti. Komisjonil puudub info, mida seerumi trüptaasi taseme langus 50% antud haiguse kontekstis tähendab ja mida on võimalik selle näitaja põhjal haiguse edasise kulu kohta järeldada.

Komisjon tõdes, et NCCN ravijuhend annab raskete SM vormide puhul kladribiini ja midostauriini võrdsel tasemel soovitusel. Kladribiini on haiglates ka kasutatud, kuid pole teada, millistel näidustustel. Selgub, et teades kladribiini hinda ja kasutades kaldribiiniiga tehtud uuringus kasutatud doose, maksab aastane ravi kladribiini umbes 10 000 eurot ehk ligi ... korda vähem kui ravi midostauriiniiga.

Komisjon nentis, et elulemuse kasu (võrreldes platseeboga) on ravimil olemas, aga ei ole teada milline on elulemuse kasu võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega. Praegu saavad haiglad kladribiini osta kemoterapia teenuse raames. Haigekassa võib kaaluda ka kladribiini eraldi rahastamist antud näidustusel kui arstid selle rahastamist taotlevad.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon ei soovitanud haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimist saadav kasu on ebakindel ning ravimi kulutõhusus on samuti ebakindel ning ebasoodne.

## **3. ERENUMAB**

**Taotlus:** 75%, rv neuroloogil kroonilise migreeni profülaktikaks täiskasvanutel, kellel on 15 või enam peavalupäeva ühe kuu jooksul, sellest vähemalt 8 migreenipäeva kuus, kui vähemalt 3 profülaktilist farmakoterapiat on eelnevalt olnud ebaefektiivsed või mittetalutavad;

50%, rv neuroloogil episoodilise migreeni profülaktikaks täiskasvanutel, kellel on vähemalt 4 migreenipäeva kuus, kui vähemalt 3 profülaktilist farmakoterapiat on eelnevalt olnud ebaefektiivsed või mittetalutavad.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Migreen on primaarne peavalu, mida iseloomustavad korduvad peavalu episoodid, millega kaasneb tihti ka iiveldus, oksendamine, foto- ja fonofobia. Migreeni levimus maailmas on ligikaudu 12%. Kroonilise migreeni korral esineb 15 või enam peavaluga päeva kuus enam kui 3 kuu vältel, seejuures vähemalt 8 päeval kuus on tegemist migreeni kriteeriumidele vastava peavaluga.

Taotleja prognoosib, et erenumabi kasutajate potentsiaalne arv Eestis on ligikaudu 375 patsienti. Arvestades, et 12. nädalaks saab ravivastuse ligikaudu 30%...40% patsientidest, on prognoositav lõplik erenumabi kasutajate arv pärast 3 esimest ravikuud ligikaudu 115...150 patsienti. Kohaldades triptaanide kasutajate arvu keskmist aastast juurdekasvu 6%, on prognoositav kasutajate arv 3. aastal ligikaudu 125...160 patsienti.

Haigekassa hinnangul võib taotleja patsientide prognoos olla alahinnatud, sest Eesti Peavalu Selts on botulismitoksiini teenuse kohta esitatud taotluses prognoosinud kroonilise migreeniga ja ebaõnnestunult

≥3 profülaktilist ravimit kasutanud patsientide arvuks 600. Sellele lisanduksid veel episoodilise migreeniga patsiendid.

#### Alternatiivne ravi:

Patsientidele on kättesaadavad käsimüügiravimid aspiriin, paratsetamool ja ibuprofeen ning retseptiravimitest 50% soodustusega sumatriptaan, risatriptaan, frovatriptaan, naprokseen, propranoolol, metoklopramiid, topiramaat, amitriptülliin, kandesartaan, valproehape.

Kroonilise migreeniga patsientidel, kellel on eelnevalt olnud vähemalt 3 profülaktilist farmakoteraapiat ebaefektiivsed või mittetalutavad, on kasutusel sümptomaatiline ravi ning järgmisest aastast kättesaadav botulismitoksiin (läbi tervishoiuteenuste loetelu).

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

**Krooniline migreen:** 12-nädalases mitmekeskuselises juhuslikustatud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (**uuring 295**) hinnati erenumabi kasutamist monoteraapiana kroonilise auraga või aurata migreeni (≥ 15 peavalupäeva kuus, sellest ≥ 8 migreenipäeva kuus) profülaktikaks täiskasvanud patsientidel. 667 uuritavat jaotati rühmadesse suhtega 3:2:2 platsebo (n=286), erenumabi 70 mg (n=191) või erenumabi 140 mg (n=190) manustamiseks. Patsientidel oli uuringu ajal lubatud kasutada ägeda peavalu ravimeid (NSAIDid, triptaanid, ergotamiini derivaadid, opiaadid). Keskmise uuringueelne migreeni sagedus oli ligikaudu 18 migreenipäeva kuus. 68% uuritavatest oli ebaõnnestunud üks või enam eelnevat profülaktilist medikamentoosset ravi kas ebaefektiivsuse või talumatuse tõttu. 49% uuritavates oli ebaõnnestunud kaks või enam eelnevat profülaktilist medikamentoosset ravi kas ebaefektiivsuse või talumatuse tõttu.

Peamiste tulemusnäitajatena hinnati igakuist migreenipäevade arvu (monthly migraine days; MMD) ja igakuist ägeda migreenipeavalu ravimite kasutuspäevade arvu võrreldes uuringueelse tasemega. Lisaks hinnati topeltpimeda ravifaasi viimasel 4 nädalal peavalu mõju HIT-6 meetodil (Headache Impact Test) ja migreeniga seotud puuet (Migraine Disability Assessment; MIDAS).

**Tulemused:** Erinevus migreenipäevade arvus 70 mg erenumabi rühma ja kontrollrühma vahel oli -2,5 päeva ja 140mg erenumabi rühma ja platsebo vahel samuti -2,5 päeva.

Erenumab tõstis tõenäosust migreenipäevade 50%-lisele vähenemisele olenevalt annusest 2,2-2,3 korda võrreldes platseeboga. Igakuine ägeda migreenipeavalu ravimite kasutuspäevade arv vähenes 70mg erenumabi rühmas 1,9 päeva võrra ja 140mg erenumabi rühmas 2,6 päeva võrra.

Patsientide alarühma, kellel varasem migreeniravi ei toiminud, kirjeldamiseks on **Ashina et al 2018** avaldanud eraldi artikli. Tegemist oli eeldefineeritud alarühma uuringuga, mis põhineb Tepper *et al* 2017 avaldatud põhiuuringul. Tegemist oli randomiseeritud, topeltpimendatud, mitmekeskuselise uuringuga kuhu kaasati kroonilise migreeni patsiendid (≥15 peavalupäeva kuus ning ≥8 migreenipäeva kuus). Uuringus oli 214 patsienti, kellel ei olnud varasemat ravi ebaõnnestumist, 453 patsienti kellel oli üks või rohkem varasemat ravi ebaõnnestunud, 327 patsienti kahe või rohkema ebaõnnestunud raviga ning 232 patsienti kolme või rohkema ebaõnnestunud ravikuuriga.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli keskmise ühes kuus esinevate migreenipäevade hulga muutus võrreldes algtasemega. Teisesed tulemusnäitajaid olid migreenipäevade vähenemine 50% ja 75% ning migreeni hoovavimite kasutamise vähenemine.

**Tulemused:** Varasemate ravi ebaõnnestumistega patsientidel saavutati suurem keskmine migreenipäevade arvu vähenemine võrreldes varasemalt ebaõnnestunud ravi mittesaanutega. Erinevus platseebost oli 70mg erenumabi rühmas vastavalt -2,2, -2,5 ja -2,7 päeva vähem ning 140mg rühmas -

0,5, -3,3 ja -4,3 migreenipäeva vähem vastavalt ravi ebaõnnestumiseta patsiendid, ühe ja rohkema ebaõnnestumisega ning 2 ja rohkema ebaõnnestumisega patsiendid.

Samas 50% või 75% migreenipäevade vähenemist saavutanute protsentides ei olnud varasemate ebaõnnestunud ravikuuride arvust sõltuvat erinevust. Kus 50% vähenemist saavutas 70mg erenumabi rühmas 50%, 34,7% ja 35,6% patsientidest ja 140mg rühmas 41,9%, 40,8% ja 41,3% vastavalt ebaõnnestumiseta,  $\geq 1$  ebaõnnestumise ja  $\geq 2$  ebaõnnestumise rühma patsientidest ning 75% vähenemist saavutati 70mg rühmas 23,4%, 13,7% ja 11,1% ning 140mg rühmas 22,6%, 20,0% ja 21,7%.

*Post-hoc* analüüsi järgi vähenes kolme või enama eelneva ebaõnnestunud raviga patsientide alarühmas (n=232) igakuiste migreenipäevade arv erenumab 70 mg vs platseebo võrdluses -2,5 päeva (-4,3 kuni -0,8; p=0,005) ja erenumab 140 mg vs platseebo võrdluses -4,1 päeva (-5,8 kuni -2,3; p<0,001) võrra.

Vähemalt 50% vähenemise igakuiste migreenipäevade arvus saavutas 34,8% (70 mg), 38,5% (140 mg) ja 15,3% (platseebo) patsientidest (OR vastavalt 3,0 ja 3,5, p-väärtused 0,004 ja 0,001). Erenumabi ja platseebo ravitulemuste erinevus oli eelneva ebaõnnestunud raviga patsientide alarühmades suurem, kuna neil patsientidel oli väiksem ravivastus platseebole.

**Episoodiline migreen:** 24-nädalases mitmekeskuselises juhuslikustatud platseebokontrolliga topeltpimedas uuringus (STRIVE) hinnati erenumabi kasutamist auraga või aurata migreeni (4...14 migreenipäeva kuus) profülaktikaks täiskasvanud patsientidel. 955 uuritavat jaotati rühmadesse suhtega 1:1:1 platseebo (n=319), erenumabi annus 70 mg (n=317) või erenumabi annus 140 mg (N=319) manustamiseks. Patsientidel oli uuringu ajal lubatud kasutada ägeda peavalu ravimeid. Keskmine uuringueelne migreeni sagedus oli ligikaudu 8 migreenipäeva kuus. 39% uuritavatest oli ebaõnnestunud üks või enam eelnevat profülaktilist medikamentooset ravi kas ebaefektiivsuse või talumatuse tõttu.

Peamiste tulemusnäitajatena hinnati igakuist migreenipäevade arvu (monthly migraine days; MMD) ja igakuist ägeda migreenipeavalu ravimite kasutuspäevade arvu võrreldes uuringueelse tasemega. Lisaks hinnati topeltpimedas ravifaasi viimasel 4 nädalal peavalu mõju HIT-6 meetodil (Headache Impact Test) ja migreeniga seotud puuet (Migraine Disability Assessment; MIDAS).

**Tulemused:** Keskmiselt vähenes igakuiste migreenipäevade arv 4. kuust kuni 6. ravikuuni võrreldes ravi algusega erenumabi 70 mg grupis võrreldes platseeboga keskmiselt 1,4 päeva (95% UI -1,9 kuni -0,9;) ja 140 mg grupis võrreldes platseeboga 1,9 päeva, 95% UI -2,3 kuni -1,4; mõlemal juhul p<0,001).

Vähemalt 50% vähenemise migreenipäevade arvus kuus saavutas 43,3% (70 mg), 50,0% (140 mg) ja 26,6% (platseebo) patsientidest (OR vastavalt 2,13 ja 2,81; mõlemal juhul võrreldes platseeboga p<0,001).

Kahe või enama ebaõnnestunud farmakoteraapiaga patsientide alarühmas vähenes migreenipäevade arv kuus 4.-6. ravikuuni 70 mg vs platseebo rühmas keskmiselt -1,3 päeva (95% UI -2,6 kuni 0,0; p<0,05) ja 140 mg vs platseebo rühmas -2,7 päeva (-4,0 kuni -1,4; p<0,001) võrra. Selles alarühmas saavutas 50% või suurema vähenemise migreenipäevade arvus kuus 26,5% (70 mg), 36,2% (140 mg) ja 11,1% (platseebo) patsientidest (OR vastavalt 2,9 ja 4,5; mõlemal juhul p<0,05).

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, kus Eesti oludele kohandatud versioonis on võrreldud erenumabi ja platseebot lisatuna parimale toetavale ravile patsientidel, kel on eelnevalt ebaõnnestunud 3 profülaktilist farmakoteraapiat. Mudel tugineb eeldusele, et kulused ja QALY-sid on võimalik hinnata patsientide migreenipäevade arvu järgi, seejuures võidetakse iga välditud migreenipäevaga ligikaudu 0,0014 QALY-t. Esitatud mudeli versioon tugineb uuringute 295 ja STRIVE tulemustele. Mudeli ajahorisont on 10 aastat. Mudel arvestab vaid erenumabi hüvitamise kuluga, võttes arvesse ka täiendava ravimihüvitise (edaspidi TRH) kulu ja taotleja pakutavat riskijagamist.

| Migreeni tüüp            | Krooniline migreen |       | Episoodiline migreen |       | Migreen kokku (kroonilise migreeni osakaal 66,7%) |       |
|--------------------------|--------------------|-------|----------------------|-------|---|-------|
|                          | 140 mg             | 70 mg | 140 mg               | 70 mg | 140 mg  | 70 mg |
| Erenumabi annus          |                    |       |                      |       |   |       |
| Lisakulu (€)             | ■                  | ■     | ■                    | ■     | ■   | ■     |
| Vähenenud migreenipäevad | -266               | -145  | -184                 | -24   | -236  | -116  |
| Võidetud QALYd           | ■                  | ■     | ■                    | ■     | ■   | ■     |
| ICER/QALY (€/QALY)       | ■                  | ■     | ■                    | ■     | ■   | ■     |

Haiglaravimite komisjon on andnud botulismitoksiini hüvitamise kohta kroonilise migreeni näidustusel positiivse soovitus, millest tulenevalt peab haigekassa kohaseks viia kroonilise migreeni populatsiooni kohta läbi kuluminimeerimise analüüs, võrreldes erenumabi ja Botoxi (195 ühikut + manustamine) kulu haigekassale kolme aasta perspektiivis.

Uuringus 295 vähendas erenumab  $\geq 3$  eelneva ebaõnnestunud raviga patsientide alarühmas igakuiste migreenipäevade arvu võrreldes platseeboga -2,5 päeva (70 mg) ja -4,1 päeva (140 mg) võrra. Võrreldavas alagrupis vähendas Botox võrreldes platseeboga igakuiste migreenipäevade arvu 24. nädalaks -2,75 võrra.

Analüüsi järgi peaks kuluneutraalsuse saavutamiseks olema erenumabi ühe manustamise keskmine kulu haigekassale I aastal ... eurot ja järgnevatel aastatel ... eurot, mis teeb erenumabi ühe annuse (70 mg või 140 mg) jaemüügihinnaks ... eurot, milleks on vajalik ...% hinnalangus. Kui arvestada ka patsiendi perspektiivi ja võtta analüüsis arvesse erenumabi kogumaksumust, on kuluneutraalne hind ... eurot ja vajalik hinnalangus ...%.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Kulu Botoxiga vs Aimovigiga kroonilise migreeniga patsientide populatsioonis I-III aastal, kui igal aastal lisandub ravile 200 patsienti:

|                       | BOTOX | AIMOVIG | Aimovigist tingitud sääst/lisakulu |
|-----------------------|-------|---------|------------------------------------|
| Kolm aastat kokku (€) | ■     | ■       | ■                                  |
| I aasta (€)           | ■     | ■       | ■                                  |
| II aasta (€)          | ■     | ■       | ■                                  |
| III aasta (€)         | ■     | ■       | ■                                  |

#### Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus ravimi järele on suurem kroonilise migreeniga patsientidel, kellel peavalud on väga sagedased. Kroonilise migreeniga patsientidel vähendab erenumab taotletud sihtrühmal igakuiste migreenipäevade arvu võrreldes platseeboga olenevalt annusest 2,5 - 4,1 päeva. Võrreldes platseeboga kõrvaltoimetes suuri erinevusi ei esinenud, seega on tegemist suhteliselt ohutu ravimiga.

Komisjoni hinnangul alustatakse erenumabi ja botulismitoksiini paralleelse kättesaadavuse korral ravi eelistatult erenumabiga, sest seda on oluliselt mugavam ja ohutum manustada kui botulismitoksiini. Aimovig on apteekides kättesaadav hinnaga 475 eurot pakendi kohta, millest jagub üheks kuuks. 75% soodusmäär korral peaks patsient tasuma seega 118 eurot kuus, samas kui botulismitoksiini korral patsiendi omaosalus puudub. Komisjon arutles erenumabi erinevate annuste üle. Annustele on pakutud sama hinda, aga erinevus kulutõhususes tuleneb sellest, et 70 mg ja 140 mg erenumabiga olid uuringus tulemused erinevad.

Komisjon arutles selle üle, kas erenumabi ja botulismitoksiini järjest kasutamist tuleks lubada või on vaja seada täiendavaid piiranguid. Nenditi siiski, et ravimite toimemehhanismid on väga erinevad ning seetõttu ei tohiks ühe ravi ebaõnnestumisel teist ravi keelata. Esimeseks aastaks on tootja teinud hinnapakkumise, mille korral ravi maksumus on võrreldav botulismitoksiini maksumusega, kuid see peaks püsima ka järgnevatel aastatel. Kuna ravimite kliiniline efektiivsus on sarnane ning ka mitmed teised riigid on neid võrdväärseks pidanud, siis pole kallim hind põhjendatud.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel rahuldada taotlus kroonilise migreeniga patsientide sihtrühmas tingimusel, et ravim on botulismitoksiiniga võrreldes kuluneutraalne.

## **4. KARIPRASIIN**

**Taotlus:** 100%, ülekaalukalt negatiivse sümptomaatikaga skisofreenia patsientide raviks (nüristunud emotsioonid, vaesunud kõne, huvide ja elurõõmu kadumine, ükskõiksus, asotsiaalsus, motivatsiooni ja energia/tahte vähenemine).

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Skisofreenia kui psühhiaatriline haigus on hinnatud WHO poolt üheks kümnest globaalselt ja majanduslikult kõige koormavaks haiguseks. Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmetel pandi Eestis 2016. a. kokku 602 (284 mehel ja 318 naisel) esmast skisofreenia diagnoosi.

Taotleja on esitanud uuendatud patsientide arvu prognoosi, milles on lähtutud 2018. a risperidooni, olansapiini ja aripiprasooli saanud patsientide arvust ning eeldatud, et kariprasiin hakkab nimetatud preparaate osaliselt asendama ning, et esimesel aastal on kariprasiini turuosaks 8%, teisel 12% ja kolmandal 15% ehk vastavalt 356, 534 ja 667 patsienti.

#### **Alternatiivne ravi:**

antipsühhootikumid (risperidoon, olansapiin, amisulpriid, aripiprasool, kvetiapiin, klosapiin, jt).

100% soodustatud epilepsiaavastaste ravimite, psühhoaleptikumide ja psühhoanaleptikumide klassi kuuluvad toimeained (24 TA), lisaks TTL kaudu rahastatud süstitavad depoovormid.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Randomiseeritud, topeltpime III faasi uuring (*Durgam et al 2015*) võrdles platseebo, kariprasiini ja aripiprasooli efektiivsust **ägedas faasis** olevatel skisofreenia patsientidel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli muutus algväärtusest 6- nädalani positiivsete ja negatiivsete sümptomite skaala (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS) üldskooris ja teiseseks tulemusnäitajaks muutus algväärtusest 6- nädalani kliinilise üldmulje raskusastme (Clinical Global Impressions Severity, CGI-S) skooris. Kariprasiini ja aripiprasooli rühmas tõendati statistiliselt kliiniliselt olulist paranemist nii esimeses kui

teiseses tulemusnäitajas võrreldes platseeboga. Kõrvaltoimetest esines rohkem akatiisiat, sagedasem katkestamise põhjus oli skisofreenia ägenemine ja psühhoos.

Randomiseeritud topeltpime IIIb faasi uuringus (*Nemeth et al 2017*) näidati, et kariprasiin omab suuremat efektiivsust predominantset negatiivsete sümptomite ravis kui risperidoon. PANSS-FSNS (positiivse ja negatiivse sündroomi skaala skoor negatiivsete sümptomite hindamiseks) tase langes antud uuringu andmetel 26 ravinädalaks kariprasiiniga (-8,9) enam kui risperidooniga (-7,44) ( $p=0,0022$ ). *Post-hoc* analüüs tuvastas, et PANSS-FSNS languse  $\geq 30\%$  saavutas kariprasiini rühmas 113 (50%) patsienti 227-st ja risperidooni rühmas 83 (36%) patsienti 229-st ( $p=0,0033$ ).

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrdleb kariprasiini risperidooniga valdavalt negatiivsete sümptomitega skisofreenia patsientide ravis. Mudel põhineb suures osas *Nemeth et al* uuringul, selle ajahorisondiks on 102 nädalat (1,95 aastat) ning selles on kasutatud 5% diskonteerimismäära.

Arvestades uut hinnapakumist on mudeli baasstsenaariumi kohaselt kulu kariprasiini ravile 8 479 eurot ning kulu risperidooni ravile 7 998 eurot, kariprasiiniga lisandub 0,05 täiendavat kvaliteetset eluaastat (1,44 vs 1,39) ning täiendkulu tõhususe määr on 9 709 eurot.

Haigekassa kaasajastas mudelis ravimite ja teenuste hinnad vastavalt hetkel kehtivatele piirhindadele, kuid see muutis lõpptulemust minimaalselt. Lisaks kasutas haigekassa ühe aastast ajahorisonti, mida oli kasutatud Šotimaa ekspertidele esitatud taotluses, viimasega tõusis ühe kvaliteetse eluaasta maksumus **16 399 euron**i (võidetud kvaliteetseid eluaastaid 0,025). Kui sarnaselt Šotimaa hinnangule jätta arvestamata hospitaliseerimise kulud (mudeli aluseks olevasse uuringusse RGH-188-005 polnud kaasatud hospitaliseeritud patsiente) tõusis ühe kvaliteetse eluaasta maksumus **26 970€ euron**i.

Ühe patsiendi ravi maksumus erinevate skisofreenia ravis kasutatavate toimeainetega:

| Toimeaine   | Pakend    | Keskmine annus (mg) | Jaehind | 2 kuu kulu EHK-le |
|-------------|-----------|---------------------|---------|-------------------|
| Kariprasiin | 4,5mg N28 | 4,2*                | 74,08   | 158,44            |
| Risperidoon | 4mg N60   | 3,8*                | 16,8    | 14,53             |
| Olansapiin  | 10mg N28  | 10                  | 10,08   | 19,40             |
| Aripirasool | 15mg N28  | 15                  | 12,84   | 25,40             |
| Kvetiapiin  | 300mg N60 | 600                 | 33,57   | 65,57             |
| Amisulpriid | 200mg N30 | 200                 | 18,54   | 35,10             |
| Klosapiin   | 100mg N50 | 300                 | 14,48   | 50,35             |

Ravimi kulu on kariprasiini korral 11 korda suurem kui risperidooni korral, 8,2 korda suurem kui olansapiini korral ning 2,4 korda suurem kui kvetiapiini korral.

### Potentsiaalne lisakulu:

Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvust ja eeldades, et patsiendid saavad ravi vähemalt pool aastat (ca 7 pakki aastas) oleks kulu kariprasiinile kolmandaks kompenseerimise aastaks 345 865,77€.

Arvestades meditsiinilise eksperdi hinnanguga, mille kohaselt negatiivsete sümptomitega patsientidel kasutatakse praegu valdavalt aripirasooli või amisulpriidi, mida kariprasiin asendama hakkaks, oleks lisakulu kolmandaks kompenseerimise aastaks 293 866€.

### Diskussioon



Komisjon arutles majandusanalüüsis kasutatud lühikese ajahorisondi üle. Haigekassa esindaja selgitas, et ühe aastast ajahorisonti kasutati Šotimaa eeskujul. Komisjon nentis, et hospitaliseerimise kulud moodustavad põhilise osa kõnealuste patsientide ravikuludest. Taotleja leitud kulutõhususe soodne number tuleneb suures osas sellest, et ravimi abil loodetakse alternatiividega võrreldes hospitaliseerimisi vähendada. Samas ei ole tõendusmaterjali, et kariprasiin adekvaatse võrdlusravimiga võrreldes hospitaliseerimisi vähendaks. Komisjoni hinnangul on skisofreenia uuringutes hospitaliseerimisi võimalik mõõta ja paljude teiste skisofreenia ravimite puhul on seda ka tehtud.

Komisjon nentis, et taotleja pakutud hinnalangus ei ole piisav, et pidada taotluse rahuldamist põhjendatuks. Isegi kui võrrelda kariprasiini hinda kõige kallima alternatiivse toimeainega, siis on kariprasiin sellest 2,4 korda kallim.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlus rahuldamata jätta, sest ei ole tõestatud, et kariprasiinil on kliinilisi eeliseid asjakohaste alternatiivsete ravimite ees, samas on ravi maksumus alternatiividest oluliselt kõrgem.

Alar Irs

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija