

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

03.04.2024 nr 2

Algus kell 16.00 lõpp kell 16.30

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Ravi inhaleeritava NO-ga (lämmastikoksiid) püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel, taotlus nr **1608** (Lisa 6. Eesti Anestesioloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Memo: mepolizumab (Lisa 7. 07.12.2023 haiglaravimite komisjoni protokollil väljavõte, uuenenud info)

1. INHALEERITAV LÄMMASTIKOKSIID

Taotlus: Eesti Anestesioloogide Selts taotleb ravi inhaleeritava lämmastikoksiidiga (NO) sihtrühma laiendamist regionaalhaiglas ravil viibivale lapsele ja täiskasvanule pulmonaalse hüpertensiooniga intensiivravi tingimustes ja kopsuveresoonte reaktiivsuse uurimisel pulmonaalhüpertensiooni diagnostikas. Hetkel on koodi 336R kasutamine lubatud vaid neonatoloogia osakonnas.

Taotleja soovib teenuse kasutamist järgnevatel näidustustel:

- 1) Pulmonaalhüpertensiooni ravimeetodi efektiivsuse hindamine vasoreaktiivsuse testimise abil
- 2) Intensiivravil viibiva pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel, kellel muud meetodid osutusid ebaefektiivseks järgmistes kliinilistes situatsioonides:
 - perioperatiivne periood kardiokirurgilistel patsientidel ja kopsusiirdamise järgselt
 - kopsuarteri trombemboolia
 - täiskasvanu respiratoorse distress sündroomi e. ARDS (*adult respiratory distress syndrome*) puhul

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel (EGPA)

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pulmonaalne hüpertensioon (PH) on hemodünaamiline ja patofüsioloogiline seisund, mille korral on parema südamepoole kateteriseerimisel otseselt mõõdetud keskmine pulmonaalarteri rõhk (mPAP)

puhkeolekus >20 mmHg (normaalne mPAP on 14±3 mmHg). PH on komplikatsiooniks erinevate südame- ja kopsuhaiguste puhul, kuid võib tekkida ka mittekardiopulmonaalsete haigusseisundite korral, aga PH tekkimine on alati, sõltumata algpõhjusest, raske prognoosi näitaja. Patofüsioloogilistest, prognostilistest ja ravi iseärasustest lähtudes on PH klassifitseeritud viide põhilisse rühma:

1. pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (PAH) – põhjused on idiopaatiline, pärilik, ravimite ja toksiinidega seotud, assotsieeritud, kapillaaride/veenide haaratusest ja vastsündinute püsiv PAH;
2. vasaku südamepoole haigustega seotud PH – tingitud vasaku vatsakese säilinud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusest, (kergelt) langenud väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkusest, südameklappide haigustest ja kaasasündinud või omandatud kardiovaskulaarsetest häiretest, mis viivad postkapillaarse PH-ni;
3. kopsuhaiguste ja/või hüpokseemiaga seotud PH – põhjused on obstruktiivsed, restriktiivsed ja nende kombinatsiooniga kopsuhaigused, hüpoventilatsiooniga kulgevad sündroomid, hüpoksia ilma kopsuhaigusest, kopsude arenguanomaaliad;
4. kopsuarteri obstruktsiooniga seotud PH – tingitud kroonilisest trombemboolilisest PH-st (CTEPH) ja kopsuarteri obstruktsioonist muudel põhjustel;
5. ebaselgete ja/või multifaktoriaalsete mehhanismidega PH – hematoloogilised, süsteemsed, metaboolsed haigused, krooniline neerupuudulikkus, kasvajatest tingitud trombootilised mikroangiopaatiad kopsudes, fibroseeriv mediastiniit.

PH diagnoosimise eelduseks on esmalt oskus haigust kahtlustada. Tavauuringutest tehakse füüsiline läbivaatus, EKG, rindkere röntgenograafia, vereanalüüsid. Spetsiaaluuringud tehakse vastavalt PH diagnostika algoritmile. Vasoreaktiivsustest on näidustatud ainult idiopaatilise PAH, päriliku PAH ja ravimite kasutamisest tingitud PAH korral selekteerimaks patsiente, kes oleksid ravitavad kaltsiumikanali blokaatorite (KKB) suurte annustega (vasoreaktiivse fenotüübi tõttu parema prognoosiga). Teistel PAH-i ja PH-ga patsientidel (rühmad 2–5) ei ole see test soovitatav, kuna vasoreaktiivsuse tõenäosus on väga väike ja/või on vastunäidustatud tingituna kopsuturse riskist.

Alternatiivne ravi:

Ravimitest on kasutusel iNO 10– 20 ppm ja inhaleeritav iloprost või kui eelnimetatud ei ole kättesaadaval, siis veenisisene epoprostenool. iNO on praegu ametlikult heakskiidetud ravimeetod vastsündinute persisteriva PH korral.

Eestis on Tervisekassa poolt rahastatud tervishoiuteenus kehaväline membraanoksügenisatsioon ehk ECMO (teenusekood 7768), mis on invasiivne meetod piiratud näidustustega.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotluse tõenduspõhisuse aluseks diagnostilises küsimuses on Euroopa Kardioloogide Seltsi/Euroopa Kopsuarstide Seltsi 2015. a juhised PH diagnoosimiseks ja raviks, seejuures ilmus 2023. a alguses 2022. a uuendatud väljaanne, iNO kasutamine vasoreaktiivsustestis on ka vastavalt sellele asjakohane. Taotluse tõenduspõhisuse aluseks raviküsimustes on Euroopa Kardiorakaalkirurgide Assotsiatsiooni 2019.a konsensusdokument ja viis erinevat ülevaateartiklit (intensiivravi pärast kopsuarteri endarterektoomiat, kopsutransplantatsiooni anesteetiline käsitlus, iNO ravi kopsutransplantatsioonil Jaapanis, iNO COVID-19 korral ning NO kriitilises seisundis patsientide korral).

Taotleja põhjendab klassikalise tõenduspõhisuse vähesust iNO puhul sellega, et seda rakendatakse üliraskete patsientide puhul, kellel muu ravi on maksimaalselt kasutatud ja sisuliselt on valikud kas ravi lõpetamine või iNO kasutuselevõtt. Randomiseeritud topeltblinditud uuringuid on väga vähe, need

on väikeste valimitega ja reeglina ühekeskuselised ning nende tulemused on vasturääkivad. Juhtivate organisatsioonide juhised näevad ette iNO kasutamise, kui maksimaalne ravi ei anna efekti ja kaalumisele tuleb ECMO.

Meditsiiniline ekspert:

Olukorrad, kus PH haiged võivad saada kasu iNO-st, on akuutse haiguse tõttu ägenev PAH (nt pneumoonia tõttu) ning PH, mis tekib nt kopsutransplantatsiooni, -resektsiooni, kopsuarteri resektsiooni või südameoperatsioonide järgselt. iNO on sagedasti kasutusel intra- ja postoperatiivselt kardiokirurgias vähendamaks parema südamepoole puudulikkust samal ajal omades minimaalseid kõrvaltoimeid süsteemsele vererõhule ja oksügenisatsioonile. iNO on kasutusel ka viimase meetmena ägeda hüpokseemiaga ja/või hemodünaamiliselt ebastabiilsetel ilma allasetseva kopsuhaiguseta patsientidel, kellel muud ravimeetmed on osutunud ebapiisavaks. Tõenduspõhisust on taaskord vähe, edukaid juhtumeid on nähtud kopsuarteri trombemboolia (KATE) ja akuutse respiratoorse distressi sündroomi (ARDS) korral. Seega iNO võib teatud kliinilistes situatsioonides parandada hemodünaamilisi parameetreid ja vere hapnikuga varustatust nii allasetseva PH puhul kui ilma selleta, kui kõik muud meetmed on proovitud või seisundi halvenemist põhjustav protsess on ümberpööratav ja olemas on ohutum ravi.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravi maksumus inhaleeritava NO-ga püsiva pulmonaalse hüpertensiooniga patsientidel (1 tund) on hetkel 336R teenusekoodi all piirhinnaga 145,27 eurot. Maksumus lastel ja täiskasvanutel on võrreldav vastsündinutega ja hetkel kehtiv maksumusemäär on sobilik. Taotleja on prognoosinud järgneval neljal aastal patsientide arvuks 30, mis teeb keskmise teenuse osutamise kordade arvuks aastas 2400. Seega tooks teenuse sihtgrupi laiendamine endaga lisakulu ligikaudu umbes 348 648 eurot aastas. Taotletava teenuse kasutamise ravijuhule lisanduks tervishoiuteenusena ka IIIa astme intensiivravi päev koodiga 2073 (ühe haige voodipäeva piirhind 1435,11 eurot).

Diskussioon

Komisjon arutles efektiivsuse ja tõenduspõhisuse üle. Maailmas on iNO laialdaselt kasutusel just viimase rea ravivõimalusena. Tõdeti, et kliinilist tõenduspõhisust on vähe ning tõenäoliselt ei ole seda ka oodata, sest iNO rakendatakse juhtumipõhiselt üliraskete patsientide puhul, kui kõik muud ravimeetmed on ebaõnnestunud. Seoses sellega on taotleja hinnangul keeruline panna paika minimaalne kasutuskordade arv. Eelduste kohaselt kasutatakse iNO intensiivrravis kuni 20 täiskasvanud patsiendil aastas. Kuivõrd iNO kasutatakse üliraskete juhtude korral viimase ravivõimalusena, siis komisjoni hinnangul ei ole olulist teenuse väär- ja liigkasutamise riski ning soovitati kaaluda rakendustingimuse eemaldamist (koodiga 336R tähistatud ravimiteenust rakendatakse piirkondliku haigla neonatoloogia osakonnas kuni 96 tundi patsiendi kohta) või muutmist nii, et tähistatud ravimiteenust rakendatakse piirkondlikus haiglas kuni 120 tundi patsiendi kohta (lapsed ja täiskasvanu). Komisjon soovib rakendustingimuste muutmise vajadus kooskõlastada anestezioloogidega. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on teenuse osutamise näidustuse laiendamine Eesti oludes põhjendatud ning see vastab ka ravimi näidustusele. Eelnevat arvesse võttes on komisjon valmis lisakulu aktsepteerima ilma tavapärase kulutõhususe analüüsita ning soovib Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse inhaleeritava lämmastikoksiidi hüvitamise tingimuste laiendamiseks regionaalhaiglas ravil viibivale lapsele ja täiskasvanule pulmonaalse hüpertensiooniga intensiivrravi tingimustes ja kopsuveresoonte reaktiivsuse uurimisel pulmonaalhüpertensiooni diagnostikas, rahuldada.

2. MEMO: MEPOLIZUMAB

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts koos kaastaotleja Eesti Reumatoloogia Seltsiga taotleb teenuste „Bioloogiline ravi mepolizumabiga EGPA korral, 4-nädalane ravikuur” ja „Bioloogiline ravi mepolizumabiga hüper eosinofiilise sündroomi (HES) korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 07.12.2023¹.

07.12.2023 diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja vajaduse üle. Nenditi, et vajadus taotletavatele näidustustele on mõõdukas kuivõrd alternatiivid on kättesaadavad ja hetkel võivad patsiendid juba astma näidustusel mepolizumabi väiksemas annuses kasutada. Uuringutest tuli välja mõningane kliiniline kasu nii EGPA kui HES näidustusel. EGPA puhul saavutasid mepolizumabiga ravitud patsiendid oluliselt suuremal määral remissiooni kui platseebot saanud patsiendid. HESi puhul hoiab taotletav ravim ära ägenemisi või lükkab neid edasi. Tõdeti, et otseselt ei ole teada kuivõrd ägenemised vajavad hospitaliseerimist või muud ressursi, seetõttu oleks täpsema hinnangu andmiseks vajalik kulutõhususe analüüs. Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Müügiloahoidja esindaja soovib uutele näidustustele eraldi tervishoiuteenuste loetelu koodi, mistõttu ei saa arvestada patsientidega, kes juba kasutavad mepolizumabi astma näidustusel. ... Paraku ei ole esitatud taotlusega kulutõhususe analüüsi, mistõttu ei saa komisjon ravimi kuluefektiivse kohta seisukohta võtta. Kuna kuluefektiivsus on teadmata, on komisjoni hinnangul alternatiivne viis ravim EGPA ja HES patsientidele kättesaadavaks teha, tagades kuluneutraalsus võttes arvesse ka Tervishoiuteenuste loetelus oleva astma teenust 242R.

Komisjoni otsus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib müügiloa hoidja esindajal esitada kulutõhususe analüüs mepolizumabi kasutamiseks EGPA ja HES korral 4-nädalase ravikuurina või tagada hinnalangus vastavalt ...%, et saavutada kuluneutraalsus võttes arvesse hetkel kasutuses oleva astma teenust.

Täiendavalt esitatud andmed:

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud lihtsustatud kulutõhususe mudeli, milles põhinetakse kliinilistes uuringutes välja toodud EGPA/HES haiguse ägenemise määradel võrreldes standardraviga. Kopsuarstide sõnul on platseebo ka Eestis kehtiv standardravi.

Tervisekassa hinnangul on selline lähenemine liialt üldistav, kuna EGPA uuringu standardravi alla kuulusid ainult süsteemsed glükokortikosteroidid koos või ilma immuunsuppressantraviga (ISP), kuid puudusid tsüklofosfamiid ja bioloogiline ravi. HES kliinilise uuringu standardravi alla kuulusid GKS ja tsütotoksiline/ISP ravi, kuid puudusid tüvirakkude siirdamine ja imatiniib. Lisaks ei ole mudelis arvestatud elukvaliteeti seoses haiguse ägenemisega, ega kõrvaltoimetega. MLH esindaja on välja toonud, et on küsinud tootjalt kliinilise uuringu raportit elukvaliteedi andmete kohta, kuid need ei olnud kättesaadavad ning et harvikaiguste suhtes on keeruline leida epidemioloogilisi andmeid haiguse loomuliku progresseerumise kohta.

EGPA jaotatakse nelja erinevasse tervisestaadiumisse: remissioon, kerge ägenemine, raske ägenemine ja stabiilne haigus. Iga seisundi ravikulud sõltuvad selle tõsidusest. Mudelisse on arvestatud kerge ägenemise kulu Tervisekassale – 1602,29€ ja raske ägenemise kulu – 5857,86€. Andmed on võetud Tervisekassa 2023. aasta EGPA näidustusega patsientide tervishoiuteenuste statistikast. MIRRA uuringust lähtuvalt on mepolizumab'i kasutavate patsientide ägenemise määr 1,14 ja platseebol

¹ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/haiglaravimite_komisjon_07.12.2023.pdf

(standardravi) 2,27. MLH enda andmete järgi peaks kergema ja raskema ägenemisega patsiendid jaotuma 73% ja 27%. Platseebo puhul jaotatakse vastavalt 55% ja 45%.

HES-i puhul leiti, et diagnoosikoodiga D72.1 on statsionaarses ravis olnud 2022. aastal 2 patsienti – kulud kokku 4161€ ja 2023. aastal 1 patsient – kulud kokku 3713€. Tervisekassa võttis arvesse nende patsientide keskmise statsionaarse ravikulu ehk 3468,5€. Uuringu 200622 andmetel on ägenemise määr mepolizumab'i kasutataval patsientidel 0,50 ja platseebo (standardravi) puhul 1,46.

Lisaks on müügiloa hoidja langetanud hinda ...% võrra ning kõike eelnevat arvesse võttes leiti, et kulutõhususe määr on haiguse ennetatud ägenemise kohta EGPA patsientidel ... eurot ja HES patsientidel ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles esitatud mudeli üle. Komisjon tõdes, et mudelis ei ole arvestatud ärahoitud ägenemise mõju elukvaliteedile, võimalikke välditud koe- ja organkahjustusi ning glükokortikoidide annuste vähenemist, mis samuti võiksid kuluefektiivsust tõsta. Lisaks ei ole arvestatud, et osad patsiendid saavad juba hetkel 3 korda väiksemas annuses mepolizumabi kaasuva astma näidustusel. Ehk et lihtsustatult öeldes peame tegema vastavalt kas ...€ (EGPA) või ...€ (HES) suuruse kulutuse, et ära hoida ägenemise kulu keskmise/raske relapsi puhul keskmiselt 3498,04€ (EGPA) ja 3468,50€ (HES) ning see on ebasoodne. Müügiloa hoidja on põhjendanud elukvaliteedi andmete puudumist mudelist sellega, et elukvaliteedi raport ei olnud tootja poolt kättesaadav. Komisjon tõdes, et puudulike andmetega modelleerimise tulemus on ebakindel ning selle põhjal järeldusi teha ei saa. Sellest tingituna soovitab komisjon esitada müügiloa hoidjal eelpool väljatoodud tingimusi arvestav kulutõhususe analüüs või tagada hinnalangus vastavalt ...%, et saavutada kuluneutraalsus võttes arvesse hetkel kasutuses oleva astma teenust, nagu soovitas komisjon eelmisel arutelul.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovitab müügiloa hoidjal esitada täiendav kulutõhususe analüüs võttes arvesse arutelus väljatoodud tingimusi või tagada hinnalangus ...%, et saavutada kuluneutraalsus võrreldes hetkel kasutusel oleva astma teenusega.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija