

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

30.08.2024 nr 7

Algus kell 14.00 lõpp kell 15.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Kärt Veliste (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Kati-Riin Vösaste (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Ägeda maksaporfüüria ravi givosiraaniga, taotlus nr **1606** (Lisa 4. Medison Pharma Estonia OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi/profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, taotlus nr **1622** (Lisa 5. CSL Behring GmbH taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Madala kontsentratsiooniga atropiini silmatilgad müoopia progressiooni pidurdamiseks, taotlus nr **1630** (Lisa 6. Eesti Oftalmoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang).

1. GIVOSIRAAN

Taotlus: Medison Pharma OÜ taotleb tervishoiuteenuste nimekirja uut teenust ravimile givosiraan ägeda maksaporfüüria raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Äge maksaporfüüria (AHP) on rühm harvaesinevaid geneetilisi haigusi, mida iseloomustavad ägedad, potentsiaalselt eluohtlike neurovistseraalsete sümptomitega haigushood ehk atakid. 90%-l juhtudest on tegemist naistel diagnoositud haigusega, mis tüüpiliselt algab vanuses 18-45 aastat. Haigushoogude ajal ja järgselt võivad patsiendid kogeda tugevat valu, lihasnõrkust, krampe, halvatust ja mõnel juhul hingamispuudulikkus. Atakkide vahepeal esineb >90% patsientidel krooniline valu mõjutades oluliselt elukvaliteeti ja igapäevast toimetulekut. Atakkide tõttu satuvad patsiendid sageli EMO-sse ja vajavad pikaajalist haiglaravi ja rehabilitatsiooni.

Haigushood, mida koheselt ei ravita, võivad põhjustada tõsiseid neuroloogilisi kahjustusi, nõuda pikemat taastumisperioodi ning mõnel juhul lõppeda ka surmaga. Enamikul patsientidel esineb üks kuni

paar atakki ja seejärel võivad need taanduda kogu eluks; 5-10% patsientidest tekivad korduvad atakid (rohkem kui 4 hoogu aastas), mis vajavad profülaktilist ravi, sealjuures suremusmäär ägeda ataki korral on 5-20%.

AHP sümptomid sarnanevad sageli teiste seedetrakti, günekoloogiliste ja neuroloogiliste või neuropsühhiaatriliste haigustega, mistõttu võib AHP diagnoosini jõudmine võtta aastaid. Keskmine aeg sümptomite ilmnemisest diagnoosi püstitamiseni on 15 aastat. Surma põhjustena on raporteeritud diafragma pareesi ja korduvaid asüstooliaid, sepsist, ägedat hingamispuudulikkust ja südame seiskumist. AHP esinemissagedus on Euroopas (v.a Rootsis) umbes 5-10 juhtu 1 miljoni inimese kohta. Eesti teadaolevalt hetkel 1 patsient.

Alternatiivne ravi:

Praegused AHP ravistrateegiad hõlmavad atakke esile kutsuvate päästikute vältimist, nagu stress, teatud ravimid, suitsetamine, alkohol ja paastumine. Ägedate atakkide raviks on hetkel Eesti Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus saadaval intravenoosne hemiin. Kuna valu on AHP peamine sümptom vajavad patsiendid sageli valuvaigisteid, mh paljud patsiendid võivad vajada ägeda ja kroonilise valu leevendamiseks ravi opioididega. Lisaks on oluline elektrolüütide häire korrigeerimine, tahhükardia ja hüpertensiooni kontrolli all hoidmine ja patsiendiõpetus. Ühe võimaliku alternatiivina on kirjeldatud maksasiirdamist, mis võib olla üksikutel juhtudel vajalik. Maksasiirdamise tulemusel ALA ja PGB tasemed normaliseeruvad ja porfüüria atakid katkevad, mistõttu on see potentsiaalselt tervendav.

Ükski olemasolevatest ravimeetoditest ei ole näidustatud AHP atakkide ennetamiseks, kuid siiski kasutatakse teistes riikides hemiini mõnel juhul näidustuseväliselt profülaktiliselt.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust võrdluses platseeboga on uuritud III faasi topeltpimesas randomiseeritud uuringus ENVISION. Uuringusse kaasati 94 patsienti, kes randomiseeriti suhtes 1:1 saama 6 kuu jooksul iga 4 nädala järel givosiraani 2,5mg/kg kohta (n=48) või platseebot (n=46). Uuringu topeltpime faas kestis 6 kuud, millele järgnes 30 kuune avatud pikendusuuring, mille jooksul võisid platseebo rühma patsiendid ümber lülituda givosiraanile (givosiraan-givosiraan, n=47; platseebo-givosiraan, n=46). Uuringu ajal oli lubatud hemiini kasutamine ägedate porfüüriaatakkide raviks. Esmane tulemusnäitaja oli porfüüriahoogude ehk ägedate atakkide aastane määr (AAR; *annualized attack rate*) AIP patsientidel. Peamised teised tulemusnäitajad olid uriini ALA ja PGB tase, aastane hemiini kasutamise päevade arv, aastane porfüüriahoogude määr (AHP patsiendid) ja ohutus.

Tulemused:

- topeltpimesas faasis (6. kuul) oli AIP-ga patsientide (n=89) hulgas keskmine AAR givosiraani rühmas 3,2 (95% UV: 2,3-4,6) ja platseeborühmas 12,5 (95% UV: 9,4-16,8), rühmadevaheline erinevus oli 74% givosiraani kasuks (p<0,001);
- uuringu 36. kuul oli kogu AHP populatsioonis pidevalt givosiraani saanud rühma patsientide mediaan AAR 0,36. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR uuringu lõpuks 0,87-ni (joonis 1);
- givosiraan saavutas 6. kuuks statistiliselt olulise paranemise kõikides teisestes efektiivsuse tulemusnäitajates võrreldes platseeboga (tabel 1). Saavutatud efektiivsustulemused püsisid või jätkasid paranemist avatud faasis kuni 36. kuuni;
- kõrvaltoimeid esines 90% patsientidest givosiraani rühmas ja 80% patsientidest platseeborühmas. Pikaajalise jätku-uuringu jooksul esines kõrvaltoimeid 97% patsientidest. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega;

- tõsiseid kõrvaltoimeid esines givosiraani rühmas sagedamini kui platseeborühmas (21% vs 9%).

Meditiiniline ekspert toob välja eraldi kõrvaltoimetena transaminaaside aktiivsuse tõusu ja vere homotsüsteiinisisalduse suurenemise, mille tõttu on vajalik enne ravi alustamist teostada vajalikud analüüsid, neid ravi ajal korraldada ning jälgida toimet neerufunktsioonile, eriti olemasoleva neeruhaigusega patsientidel.

Tabel 1. Akuutsete atakkide esinemine uuringu jooksul

	Topelt-pime faas (6. kuu)		Avatud faas (24. kuu)		Avatud faas (36. kuu)	
	GIV/ GIV	PBO/ GIV	GIV/ GIV	PBO/ GIV	GIV/ GIV	PBO/ GIV
Mediaan AAR	1,04	10,65	0,00	1,35	0,36	0,87
Patsientide hulk, kellel esines 0 ägedat atakki	67%	24%	83%	76%	86%	92%

Tabel 2. Peamiste teiseste tulemusnäitajate tulemused uuringus ENVISION

	Givosiraan (n=46)	Platseebo (n=43)	Erinevus	p väärts
Uriini ALA tase, mmol/mol kreatiniin				
Keskmine algväärtus	20,0	17,5		
Keskmine tase 3. kuul (±SE)	1,8	20,0	-18,2±2,0	<0,001
Mediaantase 3. kuul (IQR)	0,8	15,7	-14,6 (-18,0; 9,6)	<0,001
Keskmine tase 6. kuul (±SE)	4,0	23,2	-19,1±3,5	<0,001
Mediaantase 6. kuul (IQR)	1,3	16,2	-12,8 (-16,1; -7,8)	<0,001
Uriini PBG tase, mmol/mol kreatiniin				
Keskmine algväärtus	50,4	46,8		
Keskmine tase 6. kuul (±SE)	12,9	49,1	-36,2±6,8	<0,001
Mediaantase 6. kuul (IQR)	4,4	35,1	-27,5 (-34,0; -21,0)	<0,001
Aastane hemiini kasutamise päevade arv (AIP-ga patsiendid)				
Keskmine (95% CI)	6,8	29,7	0,23 (0,11; 0,45)	<0,001
Mediaan	0,0	27,6		
Aastane porfüüriahoogude määr (AAR) AHP-ga patsientidel				
Keskmine (95% CI)	3,4	12,3	0,27 (0,17; 0,43)	<0,001
Mediaan	1,0	10,7		

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud lihtsustatud farmakoökonomilise analüüsi võrdluses platseeboga, võttes arvesse ravimi kulusid ning ägeda haigushoo ravimise kulusid Tervisekassa perspektiivist patsiendi kohta ühe aasta lõikes. Taotleja on leidnud, et uuringu järgi on platseebo rühma patsientide ravikulu keskmisel 12,5 ägeda haigushoo korral aastas 38 837 eurot. Givosiraani rühmas oli vastavalt 3,2 ägedat haigushoogu aastas ning kogukulu profülaktilisele ravile givosiraaniga + haigushoogude ravile oli ... eurot. Analüüsi tulemusena leiti, et täiendkulu tõhususe määr (ICER) ühe ärahoitud ägeda haigushoo kohta on ...€.

Tervisekassa hinnangul ei ole esitatud kulutõhususe analüüs informatiivne, kuna ei anna täpset ülevaadet ravi võimalikust kestvusest ning ei kaasa teisi toetavaid ravimeetodeid. Arvestades, et taotleja ei ole esitanud kulutõhususe täpsemaks hindamiseks mudelit ning tegemist on äärmiselt harva esineva haigusega on põhjendatud lähtuda ühe patsiendi aastase ravi maksumusest.

Potentsiaalne lisakulu:

Kuni 75,6 kg kaaluva patsiendi aastane ravi maksab Tervisekassale ...€ ning rohkem kaaluva patsiendi puhul on aastase ravi maksumuseks ...€. Taotleja on esitanud järgneva nelja aasta prognoosi tuues välja, et 2023. a seisuga ei ole Eestis patsienti, kes vajaks porfüüriaatakke ennetavat ravi.

Farmakoökonomilises analüüsis selgub, et 2023. aasta detsembris hospitaliseeriti ravi vajav patsient ning 2024. aasta seisuga vajas ta endiselt haiglaravi. Sellest lähtudes on Tervisekassa teinud kohandatud eelarvemõju prognoosi, mis on esitatud tabelis 2.

Tabel 3. Tervisekassa poolt kohandatud tervishoiuteenust vajavate isikute arvu ja teenuste osutamise kordade arvu prognoos järgnevaks neljaks aastaks

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	1	12	12
2. aasta	2	18	18
3. aasta	2	24	24
4. aasta	2	24	24

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Tegemist on harvaesineva haigusega, mille puhul on patsientide elukvaliteet tugevalt mõjutatud. Ägedad atakid ilmnevad tugeva valu, iivelduse ja väsimusega, mis võivad viia krampide ja paralüüsini. Lisaks sellele mõjutab valu patsiente ka atakkide välisel ajal. Patsiendid, kellel esinevad korduvad atakid, saavad ravi intravenoosse hemiiniga, kuid atakke ennetav ravi käesolevalt puudub, mistõttu on katmata ravivajadus suur. Komisjon arutles esitatud efektiivsusandmete üle. Uuringus ENVISION mõõdeti ägedate atakkide esinemise määra, mille sagedus givosiraani rühmas vähenes oluliselt, ka jätku-uuringus. Komisjon tõdes, et esitatud andmete alusel on teadmata, kuidas atakkide vähenemine ravimi toimele mõjutab atakkide vahepeal esinevat kroonilist valu, mida taotluse järgi esineb ligi 90% patsientidest. Lisaks ei olnud elukvaliteedi skaala muutused statistiliselt olulised. Nenditi, et tõenäoliselt atakkide vähenemisega paraneb ka patsientide elukvaliteet, kuid selle täpne ulatus jääb ebaselgeks. Komisjon leidis, et ei ole üheselt selge kui kaua ravi givosiraaniga kestab. NICE hinnangus on viidatud, et naiste puhul on teatatud atakkide esinemisest kuni menopausi alguseni ning peale seda atakid kaovad ning patsiendid ravi edaspidiselt ei vaja. Paraku ei ole taotleja vastavaid järeldusi edastanud ning komisjonil on selle kohta seisukoha kujundamine keeruline.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud lihtsustatud farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud täiendkulu tõhususe määra ühe ärahoitud ägeda haigushoo kohta. Komisjoni hinnangul on sõltuvalt asjaolust, et ravi vajavate patsientide arv on väga väike, puudub alternatiivne viis atakkide ennetamiseks ning uuringus on näidatud atakkide esinemise määra olulist vähenemist, põhjendatud lähtuda sarnaselt teistele väga harva esinevatele haigustele ühe patsiendi aastase ravi maksumusest, mis ei tohi ületada ... eurot. Tõdeti, et patsiendi ravi maksumus ei tohiks sõltuda tema kehakaalust, mille korral hetkel maksab üle 76,5 kg kaaluva patsiendi maksumus ... eurot. Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et sõltumata patsiendi kehakaalust ei ületa aastase ravi maksumus ... eurot ja lepatakse erialaekspertidega kokku ravi alustamise kriteeriumid, mille kohaselt alustatakse ravi givosiraaniga patsientidel, kellel esinevad korduvad porfüüriaatakid ning ravi lõpetamise kriteeriumid juhul kui ravimi toimele ei ole atakkide arv teatud aja jooksul vähenenud kokkulepitud määrale.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus givosiraani lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu ägeda maksaporfüüria atakke ennetavaks raviks rahuldada tingimusel, et sõltumata patsiendi kehakaalust ei ületa ühe patsiendi aastase ravi maksumus ... eurot.

2. INTRAVENOOSNE C1-INHIBIITOR (BERINERT)

Taotlus: CSL Behring GmbH taotleb uue ravimikomponendi Berinert IV (pdC1INH) lisamist nii „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi“ kui „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga“ teenustesse, mis võimaldaks kasutada Berinert IV teise plasmapäohise C1- inhibiitoriga, Cinryze® sarnastel alustel.

Varasemalt on haiglad saanud ravimit Berinert IV mõlema teenuse raames kasutada, kuid alates 2021. aastast lisas Tervisekassa loetellu brändipäohise välistuse, kuna ravimiomaduste kokkuvõtte (SPC) alusel on ravimite annustamise loogika Berinert IV ja Cinryze vahel mõnevõrra erinev ning SPC põhjal ei ole võimalik välja lugeda infot ravimi keskmise annuse kohta ja seega välistada eelarvele päohjendamatut lisakulu. Meditsiinilise eksperdi sõnul on vaatamata sellele, et SPC järgi puudub Berinert IV-l pikaajalise (rutiinse) profülaktika otsene näidustus, ravim rahvusvaheliste, rahvuslike ravijuhiste ja konsensusdokumentide põhjal pikaajalise profülaktika esmavalikus, sest Berinert on näidanud kliinilistes uuringutes ja registrianalüüside alusel ootuspärasest tõhusust ja head ohutusprofiili.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pärilik ehk hereditaarne angioödeem (HAE) on haruldane (1:50 000) ja potentsiaalselt eluohtlik haigus, mis päohjustab allergiaravimitele allumatuid naha- ja limaskestaturseid. Haiguse päohjuseks on C1-inhibiitorvalgu puudumine või selle talitlushäire. Kõige tüüpilisem haigusilming on naha- või limaskestaalne turse, mis võib tekkida mistahes kehapiirkonnas, kuid sagedamini kätel, jalgadel ja näopiirkonnas. Kõri, keele, või hääletoru turse võib päohjustada ülemiste hingamisteede sulgust. Tüüpilised sümptomid on düsfaagia, pigistustunne või tüki tunne kurgus, hääle muutused (häälekähedus, karedus), õhupuudus. Kuigi kõri atakid moodustavad ligikaudu 1% kõigist haigushoogudest, kogevad neid üle 50% patsientidest. Hingamisteid haaravad hood on eluohtlikud. Diagnoosimata patsientidel on kõritursega seotud suremus 30%.

Alternatiivne ravi:

Päriliku ja omandatud angioödeemi raviks on Eestis kolm erinevat tervishoiuteenust:

- „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi, üks manustamiskord“ 275R
- „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga, 500 toimeühikut“ 285R
- „Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral“, 1 süstel (300mg) 270R.

Soodusravimite loetelus on alates 01.07.2024 hüvitatud ka Orladeyo nimeline ravim, mis on näidustatud päriliku angioödeemi korduvate hoogude rutiinseks ennetamiseks täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel, kellel on ≥ 2 kliiniliselt olulist akuutset ravi vajavat haigushoogude kuus.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

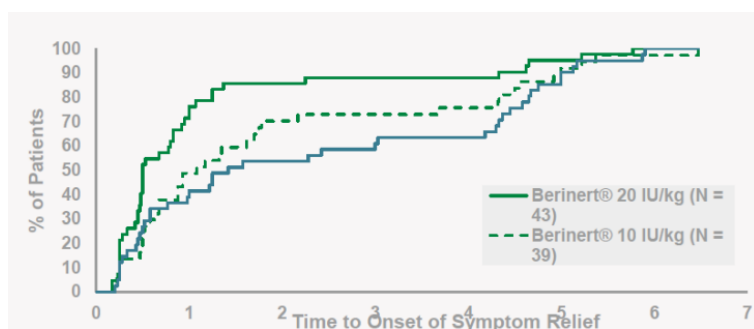
Taotleja on esitanud lühikokkuvõtte Berinert IV kliiniliste uuringute infost, mille kohaselt on Berinert IV uuritud erinevatel populatsioonidel, sh alla 17-aastastel ja üle 65-aastastel patsientidel, raseduse aegselt ning rinnaga toitvatel emadel ning vastsündinueas avaldunud HAE korral. Lisaks on uuritud Berinert IV vajaduspäohises hooravis ning lühi- ja pikaajalises profülaktilises ravis.

Põhjalikumad andmed on esitatud uuringu IMPACT1 kohta, mis uuris annuse määramist ja ohutust HAE patsientidel ning IMPACT2 kohta, mis oli IMPACT1 avatud sildiga jätku-uuring, milles hinnati Berinert IV 20 RÜ/kg pikaajalise ravi efektiivsust ja ohutust C1-INH ägedate HAE-hoogude korral mistahes kehapiirkonnas.

IMPACT1 uuringusse kaasati 125 patsienti, kes randomiseeriti kahe annuse ja platseebo vahel: 10 või 20 RÜ Berinert/kg kohta või samaväärne kogus platseebot. Uuringu pikkus oli 24 tundi. Esmane tulemusnäitaja oli patsiendi hinnangul määratud aeg ravimi manustamise algusest kuni sümptomite leevenemiseni. Teisene tulemusnäitaja oli patsiendi hinnangul määratud aeg uuringuravi algusest kuni kõigi sümptomite täieliku kadumiseni.

Tulemused:

- sümptomite leevenemiseni kuluv mediaanaeg lühenes statistiliselt oluliselt 20 RÜ/kg kasutamisel (30 minutit) võrreldes platseeboga (90 minutit) ($p=0,003$). Ravi 10 RÜ/kg Berinert®-iga näitas tendentsi sümptomite leevenemise aja lühenemiseks võrreldes platseeboga (joonis 1);



Joonis 1. Aeg sümptomite leevenemiseni IMPACT1 uuringus.

- ligikaudu 70% patsientidest algas sümptomite leevendumise vähem kui 1 tunni jooksul ning 86% vähem kui 4 tunni jooksul, mediaanaeg sümptomite täielikuks leevendumiseks oli 4,92 tundi.

IMPACT2 uuringusse kaasati 57 patsienti ning uuringu pikkus oli samuti 24 tundi. Esmane tulemusnäitaja oli Berinerti ravi efektiivsus ja ohutus patsientidel, kellel esines HAE hoogusid mistahes kehapiirkonnas.

Tulemused:

- sümptomite leevenemise keskmine algus (hoo kohta): kõige kiiremini kõrihoogude korral (15 minutit), millele järgnesid kõhupiirkonna rünnakud (19 minutit) ja näohood (24 minutit);
- esimest korda demonstreeriti ka perifeersete rünnakute kiiret leevendust (30 minutit);
- mediaanaeg sümptomite leevenemiseni alguseni oli 22 minutit;
- ainult 12 hoo korral 1085 hoost (1,1%) vajati uut annust, 99% kõigist rünnakutest oli üks annus piisav raviks tõhususe tagamiseks;
- ainult 1 juhul esines hoogude taasteke (defineeritud kui uus atakk, mis algab enne eelmise hoo sümptomite täielikku taandumist).

Tervisekassa on toonud välja ka Zuraw *et al* 2019. a avaldatud uuringu alternatiivse ravimi Cinryze kohta, mille tulemuste kohaselt manustati C1 inhibiitori rühmas (Cinryze) teine annus uuringuravimit 23 uuritavale 35-st ehk 65,7% patsientidest. Teisalt Riedl *et al* 2011. a avaldatud uuringus raviti enamik hooge (69,1%) edukalt 1 annuse Cinryzega ning 30,9% patsientidest sai teise annuse 60 minutit pärast esimest annust.

Bork *et al* viisid läbi kaudse võrdluse Berinert IV ja Cinryze vahel avaldatud HAE uuringute põhjal. Hinnati HAE ravis kasutatavate ravimite efektiivsust ja ohutust kõriatakide puhul. Kokku oli analüüsi kaasatud 881 ägeda hooravi episoodi. Nii Berinert 500 RÜ kui ka Berinert 1000 RÜ kasutamine tagas kiirema sümptomite kontrolli võrreldes Cinryze 1000 RÜ kasutamisega. Sama uuring toob välja, et 1000 RÜ annuse juures vajas Cinryze puhul teistkordset manustamist 62% patsientidest, samas kui Berinerti 1000 RÜ puhul oli see 0%. Kokkuvõttes viitab kliiniliste uuringute andmete võrdlus kõriatakide ravi kohta sellele, et kehakaalu järgi kohandatud ühekordne annus 20 U/kg pdC1-INH tagab kõige usaldusväärsema ravivastuse. Tegemist on Berinerti müügiloo hoidja poolt rahastatud uuringuga.

Craig T *et al* (2017) viisid läbi registripõhise uuringu, mis põhines 2010-2014 vahemikus kogutud prospektiivsetel ja retrospektiivsetel andmetel ning mis kajastas Berinerti kasutamist rutiinse profülaktika eesmärgil 47 katsealusel (keskmine vanus 44,8.a) 4082 pikaajaliseks profülaktikaks liigituva infusiooni põhjal. Keskmine annus 13,77 RÜ/kg (4,0-32,6 RÜ/kg) ja absoluutannus infusiooni kohta oli 1000 RÜ (500-3000 RÜ), mille korral mediaanaeg järgmise infusiooni ja pdC1INH ravivajava atakini oli 72 tundi.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul võiks Berinert IV annustamisel võtta aluseks Saksamaa ja Poola ravijuhendid, mille kohaselt:

1. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda suu-, neelu-, kõriatagi raviks täiskasvanutel ja lastel 20 RÜ/kg annuses (annus ümardatakse täisviaalini);
2. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda kõhupiirkonna ning oluliselt elukvaliteeti mõjutava jäsemeatagi raviks täiskasvanutel ja lastel 500-1000 RÜ annuses;
3. pd C1 INH, Berinert IV on näidustatud päriliku ja omandatud angioödeemi haigetele lühiajaliseks profülaktikaks, täiskasvanutele manustamiseks (500)1000 RÜ vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri ning lastele 15...30 RÜ kehakaalu kg kohta (500-1000 RÜ) vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri (annus sõltub protseduurist ja haiguse raskusest);
4. pd C1 INH, Berinert IV võib kasutada pikaajaliseks rutiinseks profülaktikaks lastel ja täiskasvanutel alates annusest 500 RÜ ja enam RÜ kahel korral nädalas.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on mõlema plasmapõhise pdC1INH (Berinert ja Cinryze) annused ühe manustamise kohta üsna sarnased vaatamata sellele, et SPC alusel on nende annustamise loogika erinev. Peamine annustamise erinevus vastavalt SPC-le ägeda ataki ravis on täiskasvanutel, kus Berinert IV on soovitatav tarvitada 20 RÜ/kg (nt 100 kg inimesel 2000 RÜ), Cinryze vastavalt SPC alusel 1000 RÜ. Samas saabub Berinert IV kasutamisel sümptomeid leevendav toime kiiremini ja kiirem on ka sümptomite täielik leevendumine. Cinryze korral on korduva ravimi manustamise (1000RÜ) vajadus sagedasem.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja sõnul IV Berinert'i tervishoiuteenustes kasutamise võimaldamine ei vaja teenuse hinnakirja muutust ning see ei too kaasa täiendavat kulu Tervisekassa eelarvele. Taotleja hinnangul võib kokkuvõtvalt järeldada, et mõlema ravimi annused ühe manustamise kohta on sarnased ning Cinryze puhul on kordusmanustamiste vajadus sagedasem.

Tabel 1. Müügiloa hoidja poolt esitatud annuste osakaal

	% patsientidest, kes vajavad ühte annust	% patsientidest, kes vajavad kahte annust	Kaalutud annus patsiendi kohta
Cinryze 500 RÜ	1000	2000	1657
Annustamise määr	34%	65,7%	
Berinert IV 500 RÜ	1500	3000	1517
Annustamise määr	98,9%	1,1%	

	% patsientidest, kes vajavad ühte annust	% patsientidest, kes vajavad kahte annust	Kaalutud annus patsiendi kohta
Cinryze 500 RÜ	1000	2000	1309
Annustamise määr	69%	30,9%	
Berinert IV 500 RÜ	1500	3000	1517
Annustamise määr	98,9%	1,1%	

Taotleja poolt lisatud täiendavas infos on väljatoodud ka Bork *et al* 2015 uuringul põhinev kulutõhususanalüüs, mis käsitles kõriatäkke ning kus Cinryze puhul vajab teistkordset manustamist 62% patsientidest, samas kui Berinerti 1000 RÜ puhul oli see 0%. Taotleja sai Bork *et al* uuringu põhiselt kulusäästu Berinert IV-ga ... eurot võrreldes Cinryze'ga. Antud kulude analüüsis on aga kasutatud nii Cinryze kui Berinert IV puhul sama mediaanannust: 1000 RÜ. Tervisekassa hinnangul tuleks täiskasvanute kõriatäki ravi puhul toetuda Berinert IV SPC-le ning Saksamaa ja Poola ravijuhendites välja toodud annusele: 20 RÜ/kg kohta (70 kg kaaluv patsient= 1500 RÜ ehk 3 viaali). Seega, kui arvestada, et 62% vajaksid Cinryze kasutamisel teistkordset annust, tuleks Berinert IVga siiski kulusääst, aga väiksem taotleja poolt arvatutust: ... eurot.

Ägeda hooravi maksumus Cinryze vs Berinert (kõriatäkk):

	Patsientide osakaal, kes vajavad 1 raviannust	Patsientide osakaal, kes vajavad 2 raviannust	1 manustamis-korra maksumus	Keskmine manustamiste arv ägeda hoo ravi kohta	Keskmine kulu	Kulu vahe Berinert vs Cinryze 1 hooravi kohta	Viited
Cinryze 500 RÜ	1000 (2 viaali)	2000	1 190,76 €	1,6	1 929,03 €		Bork et al, 2015
Korduvannuste vajadus	38%	62%					
Berinert IV 500 RÜ	1500 (3 viaali)	3000		1			
Korduvannuste vajadus	100,00%	0,00%					

Tervisekassa viis läbi ravimite otseste maksumuste võrdluse võttes arvesse näidustusi ning annustamist:

TÄISKASVANUD	BERINERT IV	BERINERT IV maksumus (€)	CINRYZE	CINRYZE maksumus (€)
Hooravi	500-2000 RÜ		1000-2000 RÜ	1126-2252
Lühiajaline profülaktika	1000 RÜ (6h enne meditsiinilist protseduuri)		1000 RÜ (24h enne meditsiinilist protseduuri)	1126
Pikaajaline profülaktika	1000-2000 RÜ 3-4 päeva järel		1000 RÜ 3-4 päeva järel	1126

Beriner SPC: (20 RÜ/kg kehakaalu kohta); 1000 RÜ vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri

Cinryze SPC: 1000 RÜ hoo alguse esimese nähu märkamisel, vajadusel 60 min pärast teine annus; 1000 RÜ Cinryze't 24 tunni jooksul enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri ja rutiinseks ennetamiseks on 1000 RÜ iga 3 või 4 päeva järel;

B. L. Zuraw et al. (2010). Nanofiltered C1 Inhibitor Concentrate for Treatment of Hereditary Angioedema. *New England Journal of Medicine*, vol. 363, no. 6, pp. 513–522

M. A. Riedl et al. (2011) Nanofiltered C1 esterase inhibitor (human) for the treatment of acute attacks of hereditary angioedema: an open-label trial. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 108, no. 1, pp. 49–53

Craig T et al. (2017). Efficacy and safety of an intravenous C1-inhibitor concentrate for long-term prophylaxis in hereditary angioedema. *Allergy Rhinol (Providence)*. 1;8(1):13-19

Saksamaa ravijuhis: Bork, K., Aygören-Pürsün, E., Bas, M. et al. Guideline: Hereditary angioedema due to C1 inhibitor deficiency. *Allergo J Int* 28, 16–29 (2019)

LAPSED	BERINERT IV	BERINERT IV maksumus (€)	CINRYZE	CINRYZE maksumus (€)
Hooravi	200-800 RÜ		500-1000 RÜ	563-1126
Lühiajaline profülaktika	150-1000 RÜ		500-1000 RÜ	563-1126
Pikaajaline profülaktika	100-1000 RÜ		500 RÜ 3-4 päeva järel.	563

Beriner SPC: 20 RÜ/kg kehakaalu kohta; 15...30 RÜ/kg kehakaalu kohta vähem kui 6 tundi enne meditsiinilist, hambaravi- või kirurgilist protseduuri.

Cinryze SPC: sõltuvalt kehakaalust 500 (10-25kg) - 1000RÜ (>25kg)

Farkas H et al. (2017) International consensus on the diagnosis and management of pediatric patients with hereditary angioedema with C1 inhibitor deficiency. *Allergy*. Feb;72(2):300-313 - Laste rutiinse profülaktika annuste ja intervallide soovitus ei ole andmete vähesuse tõttu kõrge tõenduse kvaliteediga. Seni kehtiva ravijuhise (Farkas jt, 2017) alusel on eelistatav intravenoosne pdC1INH 10-20 RÜ/kg (vastab Beriner IV annustamissoovitusele) ühe raviannuse kohta ühel kuni kahel korral nädalas või kuni maksimaalselt 1000 RÜ algannusena. 2019.a. avaldatud randomiseeritud uuring näitas, et ka teine pdC1INH, Cinryze 500-1000 RÜ kahel korralnädalas on 6-11-aastastel HAE põdevatel lastel tõhus, hästi talutav ja ohutu

Potentsiaalne lisakulu:

Taotluses on prognoositud aastas Beriner IV vajavate patsientide arvuks kokku hinnanguliselt 20. Teenusele 275R (ägeda ataki ravi) uusi patsiente ei prognoosita, patsientide arv jääb samaks hetkel ravitud patsientide arvuga. Eeldatavalt väheneb manustamiste kordade arv 1 patsiendi kohta. Teenusel 285R (profülaktiline ravi) on hetkel 1 patsient. Patsientide arvu vähenemist võib selgitada lanadelumabi

lisandumine ravivalikutesse. Võib eeldada, et profülaktiline ravi lanadelumabiga on oluliselt vähem koormav patsiendi jaoks nii manustamise skeemi (SC vs IV) kui ka isemanustamise seisukohast.

Tervisekassa poolt värskendatud andmete kohaselt sai Eestis 2022. aastal hooravi 20 patsienti ning profülaktilist ravi 6 patsienti. 2023. aastal olid vastavad numbrid 26 ja 3. Hooravi raviteenuses sisaldub C1-inhibiitor 10% osakaaluga ning tõenäoliselt kasutatakse hooravis valdavalt ikatibanti, mis on teenuse 275R kulumudelil arvestatud 90% osakaaluga. Seega hooravis kasutatakse C-inhibiitorit ca 2-3 patsiendil aastas. Meditsiinilise eksperdi hinnangul saaks intravenoosse pdC1INH kasutamine teenusena 275R ja 285R suurenda peamiselt vaid uute laste arvelt, kes on nooremad kui vastavate teenuste osutamiseks sobiva pdC1INH ravimi ametlikult näidustatud vanusepiir täna.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Berinertil puudub pikaajalise profülaktika korral näidustus, ent on mõningad uuringud ja teiste riikide ravijuhendid, mis soovivad ravimit kasutada. Tervisekassa ravimistatistika peegeldab, et pikaajalises profülaktikas on peamiselt kasutusel patsiendi jaoks oluliselt mugavam ja harvem manustatav subkutaanne lanadelumab ning intravenoosse C1-inhibiitori osakaal on ajas vähenev. Komisjon tõdes, et Berinert täiendaks nii atakkide kui ka profülaktilises ravis patsientide ravivõimaluste valikut mitte ei asendaks olemasolevaid ning sellest tingituna on ravivajadus tagasihoidlik. Arutleti annustamise üle. Ravimite otseste kulude võrdlusel taandub hooravis küsimus sellele, kui paljud patsiendid vajavad Cinryzega teist raviannust atakkide leevendamisel ning kas Berinertiga saavutatakse sääst. Kaudse uuringu tulemused on viidanud, et Berinerti puhul on teise annuse manustamise vajadus ligikaudu 60% väiksem kui Cinryze puhul, samas eluohtlike kõriatakkide korral on väheusutav, et tehakse väiksem annus kui SPC ette näeb. Komisjon nentis, et uuringud on pigem väiksemahulised ning tõendus teise annuse manustamise vajaduse kohta ei ole eriti tugev. Pikaajalises profülaktikas mõjutab hinnavõrdlust küsimus, kui paljudele patsientidele tehakse ravi annuses 1000RÜ (lapsed) ja 2000RÜ (täiskasvanud), mille korral on kulu võrreldes Cinryzega ligikaudu kahekordne. Samas on C1-inhibiitoriga profülaktilist ravi saavaid patsiente aastas üksikuid, seega sõltub see suuresti konkreetsest patsiendist.

Komisjon arutles majandusliku efektiivsuse üle. Taotleja oli esitanud kuluminimeerimise analüüsi, milles oli võrreldud teenuste hindasid ning mille tulemusel kaasnes Berinertiga teatav sääst. Kuna teenus 265R sisaldab ka arstide sõnul sagedasti kasutatavat ikatibanti, siis on põhjendatud võrrelda ravimite otseseid kulusid. Hetkel on ravimite ühikute maksumusi võrreldes Berinert Cinryzest ligikaudu ...% soodsam. Säästu saavutamine on seotud tegeliku annustamisega ning kuna ei ole üheselt selge, milliseid ühikuid praktikas kasutatakse, on kulude hindamine seotud teatava ebakindlusega. Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata ravivajadus ning samaväärsed alternatiivid on kättesaadavad, peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks Cinryze hinnast ...% hinnalangust, et tagada sääst Tervisekassa ravimihüvitiste eelarvele.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse uue ravimkomponendi Berinert IV (pdC1INH) lisamiseks „Päriliku ja omandatud angioödeemi ägeda ataki ravi“ ja „Päriliku ja omandatud angioödeemi profülaktiline ravi intravenoosse C1-inhibiitoriga“ teenustesse, mis võimaldaks kasutada Berinert IV teise plasmopõhise C1- inhibiitoriga, Cinryze® sarnastel alustel, rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamisega kaasneks teatav sääst.

3. ATROPIINI SILMATILGAD

Taotlus: Eesti Oftalmoloogide Selts taotleb uue raviteenuse „Madala kontsentratsiooniga atropiini silmatilgad müoopia progressiooni pidurdamiseks“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Lühinägevust defineeritakse kui silma tsüklopleegiline sfääriline ekvivalentrefraktsioon (SER) $\leq -0,50$ dioptrit (D). Seisund tekib reeglina varases koolieas, süveneb aastatega ja stabiliseerub üldjuhul noores täiskasvanueas. Lühinägevuse ulatus on heas korrelatsioonis silma pikkusega ning lühinägevuse progressioon korreleerub silma pikkuse kasvukiirusega. Mida varem tekib lapsel müopia, seda kiirem on selle progressioon ning seda suurem on inimese müopia täiskasvanuna. Silma teljepikkust kasutatakse suhtes lapse vanusega müopia tekke, ulatuse ja progressiooni riski hindamiseks.

Lühinägevuse levimus on viimastel aastakümnetel mitmekordselt suurenenud. Kui aastal 2000 oli maailmas hinnanguliselt 1,4 miljardit müoopi (22,9% maailma populatsioonist), siis samasuguse trendi jätkudes tõuseb müoopide arv 2050. aastaks 5 miljardini (49,8% maailma populatsioonist). Müopia levimuse tõusu peamisteks põhjusteks on kaasaegse eluviisiga seotud tegurid: vähene õues viibimine ning suurenenud lähitöö hulk, sh lugemine, kirjutamine, aga ka nutiseadmete kasutamine. Samuti on veenvalt näidatud, et müopia tekke risk on suurem lastel, kes loevad rohkem ning kes veedavad rohkem aega arvutit kasutades. Õues veedetava aja positiivne toime arvatakse olevat seotud päikesevalguse kordades kõrgema intensiivsusega võrreldes siseruumide valgusega.

Ravi atropiini tehakse alates 2023. aasta jaanuarist Ida-Tallinna Keskhaiglas vastavalt ravijuhendile, mis on vastu võetud ja kinnitatud AS ITK ravikvaliteedi komisjoni otsusega 02.06.2021. Teenust on osutatud 31 patsiendile ning hetkel ravi jätkub kõikidel patsientidel. Ametlikke kokkuvõtteid ei ole tehtud, kuid ITK silmaarstide kogemus järgi on ravi hästi talutav.

Atropiini silmatilgad valmistatakse apteegi puhasruumis. Atropiini tilka tilgutatakse silma 1x öhtuti. Esimesel aastal peab taotleja sõnul laps külastama silmaarsti 6x aastas: 1. nädalal, 1., 3., 6., 9., 12. kuul peale ravi alustamist. 3., 6., 9. ja 12. kuul tehakse põhjalikumad uuringud ja laiendatakse silmatera, lisaks mõõdetakse pupillireaktsioone, silmamuna pikkust, dokumenteeritakse kõrvaltoimed ja määratakse akommodatsioon. Ravi tulemuslikkust hinnatakse esmalt 6 kuu järel ning ravi tehakse minimaalselt kaks aastat, maksimaalselt senikaua kuni silma kasvupotentsiaal on ammendunud.

Alternatiivne ravi:

Müopiat saab korrigeerida prillide ja kontaktläätsedega ning täiskasvanueas on võimalik sooritada refraktiivkirurgiline operatsioon (nn silma laseroperatsioon). Need meetodid aga ei ennetata lühinägevuse teket ega pärsi selle arengut, sest need ei mõjuta silma kasvu. Taotleja on toonud alternatiivsete ravimeetoditena välja:

- 1) Müopia progressiooni pärssivad prillid (HAL; DOT ja DIMS tehnoloogia). Eestis on alates 2023. aasta oktoobrist kättesaadava HAL tehnoloogial põhinevad prillid, kuid need pole ravikindlustuse poolt rahastatavad.
- 2) Ortokeratoloogilised kontaktläätsed (OK): Eestis uudse teenusena saadaval Pro Optika poodides alates 2024. aastast. Teenuse hind selgub müopia analüüsi käigus. OK läätsed aeglustavad müopia progressiooni ca 30-60%. Läätsi kantakse öösel ning päevasel ajal pole nägemist korrigeerivaid abivahendeid vaja.
- 3) Multifokaalsed kontaktläätsed: pole Eestis kättesaadavad.

Eestis pole hetkel ravikindlustuse poolt kaetud ühtegi lühinägevuse progressiooni pärssimise meetodit. Sotsiaalkindlustusamet hüvitab puudega või vähenenud töövõimega isikutele, kellel esineb raske või täielik probleem nägemisfunktsioonides prilliklaase 90% ning puudeta lastele 50% prilliklaaside piirhinnast. Nägemisabivahendeid kompenseeritakse inimesele, kelle nägemisteravus paremini nägevas silmas koos korrektsiooniga on 0,3 (lastel 0,5) või alla selle või ja/või silmade vaateväli kitsam kui 30

kraadi. Ravikontaktläätsede eest tasu maksmise kohustust Tervisekassa müoopia korral üle ei võta. Seega võib nõustuda taotleja väljatooduga, et alternatiivsed ravimeetodid ei ole patsiendile käesolevalt kättesaadavamad kui atropiini silmatilgad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Taotleja on esitanud randomiseeritud uuringu tulemused, milles uuriti erineva kontsentratsiooniga silmatilkade mõju müoopia progressioonile kahe aasta möödudes. Esitatud uuringule eelnes ATOM1 uuring, milles uuriti 1% atropiini toimet võrrelduna platseeboga. Käesolevas uuringus kasutati kontrollgrupina võrdluseks ATOM1 uuringu platseebogruppi ning 1% atropiini saanud uuritavate gruppi. Esmane tulemusnäitaja oli müoopia progressioon (SER muutus) kahe aasta möödudes. Teised tulemusnäitajad olid silma pikimõõdu muutus ja müoopia progressioon ühe aasta möödudes.

Tulemused:

- müoopia progresseerus 2 aastaga järgmiselt: 0,01% atropiini grupis -0,49 D, 0,1% grupis -0,38 D ja 0,5% grupis -0,30 D;
- leiti, et kõik uuritud atropiini kontsentratsioonid olid statistiliselt erinevad ATOM1 uuringu platseebogrupist. Lisaks leiti, et erinevate atropiini kontsentratsioonide vahel ei olnud drastiliselt olulisi erinevusi;
- silma pikimõõdu suurenemine 2 aastaga järgmiselt: 0,01% atropiini grupis 0,41 mm, 0,1% grupis 0,28 mm ja 0,5% grupis 0,27 mm. Gruppide vahel olid statistiliselt olulised erinevused;
- SER progresseerus 1 aastaga järgmiselt: 0,01% atropiini grupis -0,43 D, 0,1% grupis -0,31 D ja 0,5% grupis -0,17 D. Silma pikimõõdu suurenemine 1 aastaga järgmiselt: 0,01% atropiini grupis 0,24 mm, 0,1% grupis 0,13 mm ja 0,5% grupis 0,11 mm. Gruppide vahel olid statistiliselt olulised erinevused.

Atropiinravi efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud, platseebokontrolliga, topeltpimedas uuringus LAMP, milles osales 438 last vanuses 4-12 aastat müoopiaga vähemalt -1,0 D ja astigmatismiga alla -2,5 D. Osalejad jagati juhuslikult 1:1:1:1 vahekorras nelja gruppi. Kolm gruppi said ravi atropiini silmatilkadega erinevates kontsentratsioonides: 0,05% (n=109), 0,025% (n=108) ja 0,01% (n=110); neljas grupp sai platseebo silmatilkasid (n=111) üks kord öösel mõlemasse silma 1 aasta jooksul. Esmaseks tulemusnäitajaks oli müoopia progressioon (silma tsüklopleegiline sfääriline ekvivalentrefraktsioon ehk SER muutus) ühe aasta möödudes erinevat ravi saavatel uuritavatel. Teisene tulemusnäitaja oli silma pikimõõdu muutus.

Tulemused:

- ühe aasta pärast oli keskmine SER muutus $-0,27 \pm 0,61$ D, $-0,46 \pm 0,45$ D, $-0,59 \pm 0,61$ D ja $-0,81 \pm 0,53$ D 0,05%, 0,025% ja 0,01% atropiini rühmades ja platseeborühmades, vastavalt ($p < 0,001$);
- kõik ravimi kontsentratsioonid pärssisid müoopia progressiooni ning 0,05% tilgad olid kõige efektiivsemad;
- platseebogrupis suurenemine silma pikimõõdu aastaks 0,41 mm, 0,01% grupis 0,36 mm, 0,025% grupis 0,29 mm ja 0,05% grupis 0,20 mm;
- 0,05% atropiini saanutest 7,8% ning 0,01% atropiini saanutest 2,1% esines fotofoobia.

385 last algsest 438 uuringusse kaasatud lapsest (87%) jätkas uuringu teises faasis, kus platseebogrupp hakkas saama 0,05% atropiini silmatilkasid, teised grupid jätkasid vana režiimiga. Uuring kestis 2 aastat. Esmane tulemusnäitaja (müoopia progressioon (SER muutus) kahe aasta möödudes ravi alustamisest erinevat ravi saavatel uuritavatel). Teised tulemusnäitajad olid silma pikimõõdu muutus kahe aasta järel pärast ravi alustamist ja SER muutus võrreldes uuringu esimese aastaga.

Tulemused:

- Kahe aasta järel progresseerus müoopia 0,05% grupis $-0,55 \pm 0,86$ D, 0,025% grupis $-0,85 \pm 0,73$ D ja 0,01% grupis $-1,12 \pm 0,85$ D. Gruppide vahel olid statistiliselt olulised erinevused;
- silma pikimõõt suurenes enim 0,01% atropiini grupis, vähem 0,025% ja veelgi vähem 0,05% atropiini grupis, vastavalt 0,59 mm, 0,50 mm ja 0,39 mm. Gruppide vahel olid statistiliselt olulised erinevused;
- SER progressioon teise aasta jooksul oli 0,05% grupis $-0,30$ D, 0,025% grupis $-0,39$ D ja 0,01% grupis $-0,48$ D. Silma pikimõõdu kasv teise aasta jooksul oli 0,05% grupis 0,18 mm, 0,025% grupis 0,22 mm ja 0,01% grupis 0,25mm. Need olid võrreldavad esimese aasta tulemustega.

Taotleja on esitanud võrgustik meta-analüüsi atropiinravi uuringutest müoopia ravis. Analüüsi kaasati 16 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kokku 3272 uuritavaga. Uuringutes kajastati 8 erineva kontsentratsiooniga atropiini silmatilku ning uuringute kestvused varieerusid 12 ja 60 kuu vahel. Selgus, et kõik atropiini kontsentratsioonid (vahemikus 0,01% kuni 1%) olid SER muutus ja silma pikimõõdu muutuse osas efektiivsed. Kõrvaltoimete profiil oli kontsentratsioonist sõltuv. Leiti, et 0,05% atropiini silmatilga ravitoime oli võrreldav 1% ja 0,5% tilgaga, kuid kõrvaltoimete profiililt oluliselt parem.

Taotleja toodud uuringutes olid kaasatud peamiselt Aasia päritolu patsiendid. Aasia päritolu inimestel on silma kudedes rohkem pigmentatsiooni kui Euroopa päritolu inimestel. Kuna atropiin seondub melaniiniga, on tõstatatud küsimus, kas Euroopa päritoluga patsientidel on raviefekt samasugune kui Aasia päritoluga patsientidel. Randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuringusse MOSAIC (n=250) kaasati suures osas Euroopa päritoluga 6-16 aastased müoopiaga lapsed. Kuna uuring viidi läbi COVID piirangute ajal, ilmnis, et rangete piirangute aeg võis müoopia progressiooni suurendada. Võrdlusraviks olid platseebo silmatilgad ning esmaseks tulemusnäitajaks SER muutus. 24 kuu mõõtmisel statistiliselt olulist vahet ei olnud: vastavalt $-0,50$ (SD 0,55) D; $-0,62$ (SD 0,68) D, (p=0,06). Antud uuringu puuduseks on, et kasutati suhteliselt madalat atropiini kontsentratsiooni, mistõttu ei ole selle põhjal võimalik hinnata, kui efektiivsed on kõrgema kontsentratsiooniga atropiini silmatilgad.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Eesti oludes kulutõhusust hinnatud ei ole, taotleja on välja toonud Hongkongi Hiina Ülikooli 2023. aastal läbiviidud kulutõhususe hinnangu, kus müoopia progressiooni pärssimist 0,05% atropiiniga hinnati kulutõhusaks. Selle täiendkulu tõhususe määr (ICER) oli 220 USA dollarit 1 dioptri sfäärilise ekvivalendi kohta. Uuritud sekkumistest olid kulutõhusad veel HAL tehnoloogial põhinevad prilliklaasid ja ortokeratoloogia, kuid kõrgema kulutõhususe määraga (vastavalt 448 ja 2376 USA dollarit). Samuti oli kulutõhus õues veedetava aja suurendamine.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on arvestanud keskmiseks teenuse osutamise kordade arvuks ravijuhu kohta 26, kuna teenust osutatakse 1x nädalas ning ühe ravijuhu pikkus on 6 kuud ehk 26 nädalat. Teenust vajavate isikute arv on esimesel aastal 100 ja neljandal aastal 400 ning ravijuhtude arv ühe isiku kohta on 2, mis teeb teenuse osutamise kordade arvuks aasta peale kokku 5200 (100 patsienti) kuni 20 800 (400 patsienti). Taotleja lisab, et patsientide hulga suurenemine aastate lõikes on seotud silmaarstide võimekusega uutel patsientidel ravi alustada. Tegelik teenuse vajadus on oluliselt suurem. Hetkel käimas oleva lühinägevuse levimuse uuringu kohaselt on lühinägevaid umbes 22% 5. klassi õpilastest. Eelnevat arvestades võib taotleja esialgset kaasatavate patsientide prognoosi pidada põhjendatuks, ent samas võib nõustuda taotlejaga, et kokkuvõttes on teenust vajavate patsientide hulk oluliselt suurem.

Tervisekassa arvutas kulude prognoosi viie aasta lõikes, arvestades, et kõik esimesel aastal ravi alustanud patsiendid jätkavad raviga ka järgnevatel aastatel, kuna taotleja sõnul pole siiani olnud ühtegi

ravi katkestamist. Prognoosis on arvestatud, et esimesel aastal toimub arstivisiit 6x aastas ning järgnevatel aastatel 2x aastas. Tervisekassa sai esimese ja viienda aasta lisakuluks 100 - 500 patsiendile vastavalt 147 409 - 526 681 eurot.

Tabel 1. Ravimi kasutamise seotud kogukulu järgnevaks viieks aastaks

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta	V aasta
Patsientide arv	100	200	300	400	500
Ambulatoorsed kulud (€)	78 249	103 907	129 565	155 223	180 881
Ravimi kulud (€)	69 160	138 320	207 480	276 640	345 800
Kogukulu (€)	147 409	242 227	337 045	431 863	526 681

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. On teada, et lühinägevuse levimus on viimastel aastakümnetel tõusnud ning tõenäoliselt on ka edaspidi kasvutrendis. Arutleti, kui suur osa lühinägelikest lastest vajaksid ravi atropiini silmatilkadega ning tõdeti, et kõik lühinägelikud lapsed ravi atropiiniga ei vajaks. Taotluses on kirjeldatud absoluutset ja suhtelist näidustust ravile, kuid ei ole täpsustatud, kas ravi on vajalik mõlemal juhul või oleks põhjendatud ravi alustamine ainult absoluutse näidustuse korral. Meditsiiniline ekspert on viidanud Madalmaade müopia ravijuhisele, mille kohaselt soovitatakse agressiivsemat müopia ravi patsientidele, kelle silma pikimõõdu kasvugraafik paikneb ≥ 75 protsentiilil ehk siis absoluutse näidustuse korral. Esitatud andmete järgi kestab atropiin-ravi minimaalselt 2 aastat ning maksimaalselt saab ravi kesta kuni silma kasvupotentsiaali ammendumiseni, mis võib olla umbes 15-16 aastast. Teisalt on eelarvemõju prognoosis arvestatud, et üks ravijuht kestab 6 kuud ning ühe inimese kohta on kokku 2 ravijuhtu. Seetõttu on ebaselge, kui kaua ravi atropiini silmatilkadega praktikas päriselt tehakse ja milline on ravi kestvuse mõju eelarvele. Komisjon tõdes, et pikaajaline ravi atropiiniga eeldab nii vanematelt kui lastelt olulist pühendumist ravile, kuna tilkasid peab manustama igal õhtul ning igal nädalal on vaja käia haiglas annustel järel.

Arutleti esitatud efektiivsusandmete üle. Uuringud olid läbi viidud nii Aasia patsientidel kui ka Euroopa patsientidel. Euroopa patsientidel läbiviidud uuringus kasutati atropiini silmatilke kontsentratsiooniga 0,01-0,1%, mis oli madalam kui Aasia populatsiooni puhul kasutatud tilkadel. Seetõttu ei ole täpselt teada, milline on suurema kontsentratsiooniga silmatilke efekt Euroopa patsientidel. Nenditi, et kuigi atropiin-raviga on võimalik progressiooni osaliselt pidurdada, peavad patsiendid kandma jätkuvalt edaspidi lühinägevust korrigeerivaid prille või läätsi ning vajaksid tulevikus müopia kõrvaldamiseks kirurgilist sekkumist laseoperatsiooni näol. Komisjonile jäi mõnevõrra ebaselgeks, kui suur mõju on müopia progressiooni aeglustumisel patsientide elukvaliteedile ja kui suures osas see vähendab hilisemate müopiaga seotud silmahaiguste tekkeriski.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotluses on viidatud Hiinas läbiviidud kulutõhususe hinnangule ning Eesti oludes on seega kulutõhusus teadmata. Kuna atropiin on käesolevalt müügiiloata ravim, on ka selle hind ning selle võimalik muutumine ajas ebakindel ja seotud teatava riskiga. Komisjon nentis, et mõju eelarvele sõltub suuresti ka patsientide arvust ja ravi kestvusest. Taotleja hinnangul on patsientide hulk seotud silmaarstide võimekusega ning prognoositud patsientide arv baseerub ühe haigla võimekusele patsiente ravida. Komisjoni hinnangul on see seotud ebakindlusega, kuna ka teised haiglad võivad ravimi hüvitamisel atropiinravi teostama hakata ning täpne silmaarstide võimekus ja potentsiaalsete patsientide arv Eesti kontekstis on teadmata.

Kokkuvõttes on ravist saadav täpne kasu, selle ulatus ning ravi täpsem kestvus ja seega ka enim ravi vajavate patsientide sihtgrupp ja arv ebaselged, mistõttu peab komisjon vajalikuks konsulteerida erialaspetsialistidega ning arutada seejärel taotlust komisjonis uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassal täpsustada lisaküsimused erialaekspertidega ning arutada seejärel taotlust uuesti.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Võsaste

Protokollija