

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

03.04.2024 nr 3

Algus kell 13.00 lõpp kell 16.00

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 ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Migalastaat (Lisa 1. SALUS Vilnius UAB taotlus ravimi **Galafold** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Berotralstaat (Lisa 2. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Orladeyo** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Avapritiniib (Lisa 3. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Ayvakyat** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloahoidja vastus Tervisekassa arvamusele);
4. Emtritsitabiin + tenofoviiralafenamiid + biktegraviir (Lisa 4. Gilead Sciences Ireland Unlimited Company taotlus ravimi **Biktarvy** hankimiseks, ARV ravim, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, Tervisekassa aramus)
5. Memo: PreP ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmine (Lisa 5. 10.12.2019 ravimikomisjoni protokollil väljavõte)
6. Memo: opikapoon (Lisa 6. Taotlus ravimi **Ongentys** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, 01.06.2023 ravimikomisjoni protokollil väljavõte)
7. Memo: DPP4-inhibiitorite väljakirjutamise tingimuste leevendamine
8. Memo: Suukaudse semaglutidi (**Rybelsus**) hüvitamise tingimuste laiendamine
9. Memo: PCSK-9 väljakirjutamise tingimuste leevendamine (Lisa 9. Eesti Kardioloogide Seltsi ettepanek)
10. Memo: toimeainet pegfilgrastiim sisaldavate ravimite hüvitamine Tervisekassa ravimite loetelu kaudu lisaks tervishoiuteenuste loetelule
11. Memo: kabosantiniib (Lisa 11. 15.08.2023 haiglaravimite komisjoni protokollil väljavõte)

1. MIGALASTAAT

Taotlus: 100%, kinnitatud Fabry tõve (E75.2, alfagalaktosidaas-A puudulikkus) diagnoosiga ja ravile alluva mutatsiooniga täiskasvanute ning 12-aastaste ja vanemate noorukite raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Fabry tõbi (FT) on haruldane lüsosomaalne haigus, mis on põhjustatud GLA geeni mutatsioonist. Selle tulemusena ei toodeta üldse või piisavalt ensüümi α -galaktosidaas A (α -Gal A), mille substraadid hakkavad kogunema erinevates elundites ja kudedes ning aastate jooksul põhjustab selline kuhjumine organkahjustusi (närvüsteem, neerud, süda jt organid).

Lähtudes Eesti populatsioonist ja ligikaudsest teadaolevast haiguse levimusest, hinnatakse Fabry tõvega patsientide arvuks 11-34 kuid leitakse, et haigus on oluliselt aladiagnostitud, kuna haiguse avaldumise fenotüüp võib olla väga erinev ning võivad esineda mittespetsiifilised sümptomid. Samamoodi on sümptomite avaldumise määr sõltuv α -Gal A aktiivsuse vähenemise määrast, mis on patsienditi erinev.

Esimesed kliinilised sümptomid ilmnevad tavaliselt varases lapsepõlves (vanuses 3–10 aastat), poisid haigestuvad varem ja raskemini kui tüdrukud. Neuropaatiline valu, gastroenteroloogilised sümptomid ja sarvkesta *verticillata* on FT tavalised varajased ilmingud lastel. Noorukieas sagenevad FT peamised sümptomid ja nähud nagu sensorineuraalne kuulmislangus, elektrokardiogrammi kõrvalekalded, proteiinuuria ja insult. Kaasatud organsüsteemide arv suureneb koos vanusega nii meestel kui naistel. Täiskasvanueas tekivad sageli neeru-, südame- ja tsebrovaskulaarsüsteemiga seotud rasked sümptomid.

Eesti Fabry tõve spetsialistide sõnul on teada 4 FT diagnoosiga patsienti, kellel esinevad migalastaatravile alluvad GLA mutatsioonid.

Alternatiivne ravi:

FT ravi eesmärgiks on vältida elundikahjustuste progresseerumist, pikendada eluiga, vähendada sümptomeid ja parandada patsiendi elukvaliteeti. Käesolevalt on Eestis FT spetsiifilises ravis kompenseeritud läbi ravimiteenuse 335R (piirhind 108,81 eurot) kaks ensüümasendusravi (ERT) varianti – ravi agalsidaas alfa (0,2 mg) või agalsidaas beetaga (1 mg).

ERT näol on tegu veenikaudsete ravimeetoditega, mis nõuavad manustamist iga kahe nädala järel. Tegu on üldiselt tõhusa meetodiga, ent selle kasutamisel võivad esineda ka teatud probleemid, mille hulka kuuluvad:

- 1) ERT võib indutseerida organismis ravimvastaste neutraliseerivate antikehade moodustumist;
- 2) võimalikud infusioonireaktsioonid;
- 3) võimalik piiratud kudedesse tungimise võimekus ravimi väikese jaotusruumala tõttu;
- 4) infusiooniprotseduuriga kaasnev võimalik infektsioonirisk.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Migalastaadi efektiivsust ja ohutust on uuritud III faasi randomiseeritud kontrollitud avatud sildiga uuringus ATTRACT, kuhu kaasati geneetiliselt kinnitatud varem ERT ravi saanud (≥ 12 kuud enne esimest visiiti) FT patsiendid vanuses 16-74 aastat, kellel oli ravile alluv GLA mutatsioon ja hinnanguline eGFR ≥ 30 ml/min/1,73 m². Patsiendid randomiseeriti (1,5:1) saama ülepäeviti 150 mg migalastaati või platseebot. Uuringu kestvus oli 18 kuud.

Esmane tulemusnäitaja oli migalastaadi ja ERT vaheline võrreldavus neerufunktsiooni muutusele ning neerufunktsiooni aastane muutus algtasemest. Kaasesmased tulemusnäitajad olid neerufunktsiooni aastane muutus (ml/min/1,73 m²/aastas) algtasemest kuni uuringu 18. kuuni arvutuslikus GFR näidus,

kasutades eGFRCKD-EPI arvutusvalemit ja mõõdetud GFR, kasutades ioheksooli kliirensit (mGFRioheksool). Teised tulemusnäitajad, mida hinnati, olid aastane muutus eGFR-is kasutades eGFRMDRD arvutusvalemit, kombineeritud kliiniline tulemus ehk komposiitmarker (neeru, südame või peajuveresoonte sündmused), ehkardiograafia mõõdikud, patsiendi teatatud tulemused (2 küsimustikku: SF-36 v2 ja BPI-SF), plasma globotriaosüülsfingosiin (lüso-Gb3), ohutus. Uuringu läbis 34 migalastaadi ja 18 ERT patsienti.

Tulemused:

- migalastaat ja ERT olid sarnase efektiivsusega neerufunktsiooni muutusele. 95% usaldusvahemikud kattusid üle 50% millega uurijad lugesid mittehalvemuse tõestatuks;
- vasaku vatsakese massiindeks vähenes oluliselt migalastaati saanute grupis ($-6,6 \text{ g/m}^2$ (95%UV $-11,0$ kuni $-2,2$)), statistiliselt olulist vähenemist ERT grupis ei olnud;
- neeru-, südame- või peajuveresoonte pooled sündmused juhtusid 29%-l patsientidest migalastaatravi grupis ja 44%-l ERT grupis, statistiliselt oluline see erinevus ei olnud ($p=0,36$);

Ohutusprofiil hinnati migalastaadil heaks ning kõrvaltoimete sagedus oli mõlemas grupis sarnane. Enim raporteeritud kõrvaltoimed migalastaadi grupis olid nasofarüingiid ja peavalu. Uuringut ei pidanud ravimi kõrvaltoime tõttu keegi katkestama. Surmajuhte ei olnud.

ATTRACT uuringu avatud uuringuperioodi (OLE) kaasamiskriteeriumid oli samad, mis esialgses uuringus. Patsiendid, kes said migalastaati 150mg ülepäeviti uuringuperioodi ajal, jätkasid selle saamist, ning need, kes said ERT-d igal teisel nädalal, viidi üle ERT-lt migalastaadile. Tulemitena hinnati eGFR-i väärtust, vasaku vatsakese massiindekseid, komposiitmarkerit (neeru-, südame- ja peajuveresoonte juhtumid) ning ohutust. OLE-s jätkasid 46 patsienti (31 migalastaadi grupis ja 15 endise ERT grupis). eGFR püsis mõlemas grupis uuringu ajal stabiilsena, vasaku vatsakese massiindeks vähenes statistiliselt olulisel määral mõlemas grupis neil, kel oli varasemalt vatsakese hüpertroofia teada. Komposiitmarkerit juhtumeid oli vähe ning statistiliselt olulisi erinevusi kahe grupi vahel polnud.

ATTRACT uuringu jätku-uuringuna läbi viidud *post hoc* analüüs hindas FACE-de (komposiitmarker Fabry tõvega seotud kliiniliste juhtumite kohta) esinemist 97-l ERT-d mittesaanud ja ERT-d saanud Fabry tõve patsientidel, kellel oli migalastaadile alluv GLA variant ja kes said migalastaati kuni 8,6 aastat. FACE-de esinemises ei olnud statistiliselt olulist erinevust patsiendi soo, haiguse fenotüübi või varasemalt saadud ravi alusel. Madalam eGFR on hinnatud olema seotud suurema FACE riskiga erineva taustaga FT patsientide seas.

FACETS oli randomiseeritud topeltpime III faasi platseebokontrolliga uuring, kuhu kaasati patsiendid vanuses 16-74 eluaastat, kellel oli geneetiliselt kinnitatud Fabry tõbi, kes olid ERT-naivsed või polnud ERT-d saanud vähemalt 6 kuud, kellel oli ravile alluv GLA mutatsioon, kelle hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (GFR) $>30 \text{ ml/min/1,73m}^2$ ning uriini GL-3 tase vähemalt neli korda kõrgem kui ULN (normi ülempiir). Uuringul oli 3 etappi:

- 1. etapp – esimesed 6 kuud topeltpime faas migalastaat 150mg ülepäeviti vs platseebo;
- 2. etapp – 6-12 kuud avatud uuring ainult migalastaadiga;
- 3. etapp – lisa-aasta

Esialgu kaasati 67 patsienti. Enne pimendamise lõppu leiti, et 50-l osalejal esinesid sellised alfa-galaktosidaasi vormid, mis allusid migalastaatravile. Esmaseks tulemusnäitajaks oli 6 kuu möödudes $\geq 50\%$ -line GL-3 inklusioonide vähenemine neeru insterstisiaalsetes kapillaarides. Lisaks hinnati veel ravimi ohutust ning mõju erinevatele parameetritele neerude- ja kardiovaskulaarsüsteemi osas ja PREM-de osas.

Tulemused:

- GL-3 inklusioonide vähenemine neeru intserstitsiaalsetes kapillaarides

Esialgne analüüs hõlmas ka neid patsiente, kes tegelikult ei olnud sobilikud migalastaatraviks ning selle analüüsi tulemusena ei leitud statistiliselt olulist raviefekti erinevust migalastaadi ja platseebogrupi vahel. 1. etapi *post hoc* analüüs ja 2. etapi analüüs 45 patsiendi osas, kel oli sobilik muutus alfa-galaktosidaasi osas, näitas, et 6 kuud migalastaatravi on seotud statistiliselt olulise GL-3 inklusioonide vähenemisega neeru intserstitsiaalsetes kapillaarides võrreldes platseeboga ($-0,25 \pm 0,10$ vs $0,07 \pm 0,13$; $p=0,008$). See tulemus jäi püsima ka pärast lisa 6 kuud.

- Muud olulised tulemid

Südame vasaku vatsakese massiindeks vähenes baastasemest keskmiselt $-7,7 \text{ g/m}^2$ (95% UV - 15,4 – -0,01). Algtasemel oli vasaku vatsakese massiindeks migalastaadi ja platseebo rühmas sarnane; 1. staadiumis olulisi erinevusi ei esinenud. Patsientidel, kellel olid ravile alluvad mutatsioonid ja kes said migalastaati kuni 24 kuud, täheldati üldiselt vasaku vatsakese massiindeksi olulist langust, kusjuures vähenemine oli suurem kui algtasemel esines vasaku vatsakese hüpertroofia (LVH).

Kõrvaltoimed olid platseebo ja migalastaadi rühmas 1. etapis sarnased. Sagedamini esines migalastaadi saanutel peavalu ja nasofarüngiiti. 2. etapis oli kõrvaltoimetest sagedasemad peavalu ja neerubiopsia võtmisega seotud valu. Lisa-aasta ajal olid enim teatatud kõrvaltoimed proteinuuria, peavalu ja bronhiit. Surmajuhumeid uuringus polnud.

FACETS uuringute jätku-uuringuna viidi läbi *post hoc* analüüs, mis hõlmas kõiki patsiente ($n=78$), kes olid eelnevates uuringutes saanud migalastaati ≥ 2 aasta ja kellel oli migalastaadile alluvad GLA variandid. 36 patsienti (46%) ei olnud varem ERT-d saanud ja 42 (54%) olid varasema ERT kogemusega. Kokkuvõttes võib selle uuringu alusel öelda, et patsiendid Fabry tõve ja migalastaadile alluva GLA variandiga säilitasid pikaajalisel migalastaatravil ($\leq 8,6$ aastat) neerufunktsiooni, hoolimata varasemast ravistaatusest, soost ja haiguse fenotüübist.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, mille eesmärgiks oli hinnata migalastaadi kuluefektiivsust Fabry tõve esimese rea ravivõrreldes agalsidaas alfa ja agalsidaas beetaga. Kasutati Markovi mudelit, mis hõlmas kahte populatsiooni: klassikaline haigus (ainult mehed) ja hilise algusega haigus (naised ja mehed). Eeldati, et 50%-l patsientidest on klassikaline haigus ja 50%-l hilise algusega haigus ning et hilise algusega patsientidest 66% on naised. Patsientide keskmine vanus mudelis oli 48 aastat ning patsientide keskmine kehakaal põhines UK terviseuuringu andmetel. Analüüs tehti Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt, kulud ja tulud diskonteeriti 5% aastas. Ajahorisondiks valiti eluaeg ehk 52 aastat (kokku 100 aastat) ning ühe tsükli pikkuseks valiti üks aasta. Leiti, et migalastaadiga võidetakse ... QALY ja ravimi ICER QALY on dominantne (säätetakse ... €).

Tervisekassa tähelepanekud:

- Patsientide vanus ja ajahorisont – taotleja on mudelis kasutanud ajahorisonti 52-aastat, eeldades, et FT patsiendid elavad 100-aastaseks. Tervisekassa hinnangul on see ülehinnatud. Sama leidsid ka UK ning Kanada eksperdid. Näiteks USA Fabry tõve registri andmetel elavad meessoost FT patsiendid keskmiselt ca 58 aastat ja naissoost FT patsiendid keskmiselt ca 75 aastat. UK ekspertide hinnangul on FT patsientide keskmine eluiga 66,5 aastat ning Kanadas peeti selleks 66,9 aastat. Seega oleks kohane mudelis kasutada lühemat ajahorisonti – 19 aastat.
- Patsientide kehakaal – Tervisekassa hinnangul oleks mudelis kohasem kasutada ATTRACT uuringu keskmist patsientide kehakaalu 74,1 kg. Seda leidsid ka UK, SMC ja Kanada eksperdid. Kuna erinevalt migalastaadist on ERT ravi kehakaalupõhine, sõltub migalastaadi ja ERT ravi kulude erinevus otseselt patsientide kehakaalust – väiksema kehakaaluga patsientide korral on

migalastaadi ravi võrreldes ERT raviga kallim, suurema kehakaalu juures on jällegi migalastaadi ravi soodsam.

- Veeniinfusioonist tingitud kasuvähemise määr – ERT ravi puuduseks migalastaadi ravi ees on intravenoosne manustamine ja sellest tingitud võimalikud riskid patsiendi tervisele. Mudelis on ERT ravi juures kasutatud infusioonist tingitud kasuvähemise määra. Samas pole tegelikult teada, kas ja kuivõrd infusioonravi võib patsientide elukvaliteeti halvendada. Sama probleemi tõstatasid ka UK ja Kanada eksperdid – UK vähendas määra 50% ning Kanada hindas migalastaadi kulutõhusust ka olukorras, kus kasuvähemise määra ei võetud arvesse.

Tervisekassa sai eeltoodud tähelepanekuid arvesse võttes kordusanalüüsil järgmised tulemused:

- ICER QALY dominantne (säästetakse ... €) ja võidetakse 0,33 QALY (veeniinfusioonist tingitud kasuvähemise määr -...);
- ICER QALY dominantne (säästetakse ... €) ja võidetakse 0,3 QALY (veeniinfusioonist tingitud kasuvähemise määr ...).

Arvestades asjaolu, et migalastaadi paremus ei ole ERT ravi ees tegelikult tõendatud (ATTRACT uuring tõendas mittehalmemust) ning mudelis kasutatud eeldus, mille kohaselt väheneb migalastaadi kasutamisel võrreldes ERT raviga risk tüsistus-sündmuse kogemises, põhineb väga laial usaldusvahemikul (0,42; 95% UV 0,17–1,07), on kohane viia läbi ravikulude otsene võrdlus. Kuna ERT ravi on kehakaalupõhine, kasutas Tervisekassa kulude arvutamisel kahte lähenemist – esimesena kasutati ATTRACT uuringus olnud patsientide keskmist kehakaalu 74,1 kg (tabel 1), teisena tuginedes teenuse 335R kasutusstatistikale (tabel 2).

Tabel 1. Kehakaalu 74,1 kg juures ühe patsiendi aastase ravi maksumus võrreldes ERT raviga

Ravim	Annustamine	Manustamiskordade arv aastas	Aastane kulu Tervisekassale, üks patsient
Galafold	150 mg ülepäeva		
335R: Fabrazyme (beetaagalsidaas)	1 mg/kg 2 nädala tagant	26,09	208 232,40 €
335R: Replagal (alfaagalsidaas)	0,2 mg/kg 2 nädala tagant	26,09	208 232,40 €

Kehakaalu 74,1 kg juures on ühe patsiendi aastane ravi Tervisekassale võrreldes ERT raviga ... eurot soodsam (kasutatud teenuse 335 märtsis 2024 kehtinud piirhinda 107,71 eur).

Tabel 2. Teenuse 335R kasutusstatistikale tuginedes keskmine ühe patsiendi aastase ravi maksumus Tervisekassale

Aasta	Patsientide arv	Teenuse kogus	Kulu aastas Tervisekassale	Kulu Tervisekassale aastas, üks patsient
2020. a	5 patsienti	7902,5 korda	863 822,64 €	172 764,53 €
2021. a	5 patsienti	8402,5 korda	913 015,65 €	182 603,13 €
2022. a	5 patsienti	8285 korda	900 248,10 €	180 049,62 €
2023. a	6 patsienti	8701 korda	937 184,99 €	156 197,50 €
2020-2023. a	6 patsienti	34618,5 korda	3 757 256,43 €	156 552,35 €

Tuginedes teenuse 335R reaalsele kasutusstatistikale, on ühe patsiendi migalastaadi aastane ravi Tervisekassale ca ...% ehk ... eurot kallim kui viimase nelja aasta keskmine ERT ravi kulu ühe patsiendi kohta.

Potentsiaalne lisakulu

Taotleja toob välja (tabel 3), et kohalike spetsialistide andmetel on Eestis ... patsienti, kellel on migalastaadile alluvad mutatsioonid. Eeldatakse, et esimesel ja teisel aastal vahetatakse ravi migalastaadile ... patsienti, seega kokku vahetaks ravi ... patsienti. Prognoosis on arvestatud, et ühes aastast kasutab patsient 13 pakendit Galafoldi.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et väga suurt katmata ravivajadust ei ole kuivõrd on hüvitatud ERT ravi kahe toimeainega. Taotletav ravim lisanduks võimaliku alternatiivina mitte ei asendaks juba olemasolevaid ravimeetodeid. Migalastaati manustatakse suukaudu ülepäeviti. Suukaudne manustamine võib olla osadele patsientidele eelistatud, kuid komisjon tõi välja, et ülepäeviti samal kellaajal tableti võtmine võib mõjutada patsientide ravijärgimust. Taotluses toodi välja, et ERT manustamisega on seotud mitmeid komplikatsioone, sh võib infusioon esile kutsuda ravimvastaste antikehade tekkimist. Komisjon nentis, et paraku ei ole teada, kui suurel osal patsientidest antikehad tekivad. Tervisekassa andmete põhjal manustati 2022. aastal keskmiselt ühele patsiendile 22 korda ERT ravi, mis ei ole vastavuses raviskeemiga (ravi iga 2 nädala järel, aastast kokku 26x). Tõdeti, et on võimalus, et migalastaati kasutatakse sellest tulenevalt ka teises ravireas peale esialgset ERT ravi, kui peaksid tekkima komplikatsioonid, antikehad või ka patsiendi soovil manustamisviisi eelistuse tõttu või kui patsient ei saa asukohast tingituna haiglas käia ning seetõttu ei saa ravi korrapäraselt teha. Komisjoni hinnangul on eelnevalt arvesse võttes alternatiivi lisandumine oodatud, kuna nendel patsientidel ei ole hetkel muud ravivõimalust.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassale esitatud raviarvete andmetele tuginedes kulub ERT vähem kui taotleja on esialgselt eeldanud. Lisaks peab arvestama, et mitte kõikidel patsientidel ei saa migalastaatravi alustada, kuna kõikidel Fabry tõvega patsientidel ei ole migalastaadile alluvat GLA mutatsiooni. Komisjoni hinnangul on põhjendatud lähtuda kehakaalupõhistest arvutustest, sest ei ole täpselt teada, milline saab olema patsientide ravijärgimus ja kui palju migalastaati tegelikult kuluma hakkab. Sellest on lähtunud ka teised ravimid hinnanud riigid. Kokkuvõttes leiti, et migalastaat on soodsam kui hetkel kättesaadav ravi ning alternatiivse manustamisviisiga ravimi lisamine soodusravimite loetellu laiendaks patsientide ravivalikut.

Komisjoni arvamus (ühehäälselt)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse migalastaadi hüvitamiseks kinnitatud Fabry tõve diagnoosiga ja ravile alluva mutatsiooniga täiskasvanute ning 12-aastaste ja vanemate noorukite raviks rahuldada.

2. BEROTRALSTAAT

Taotlus: 100%, päriliku angioödeemi korduvate hoogude rutiinseks ennetamiseks täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pärilik ehk hereditaarne angioödeem (HAE) on haruldane ja potentsiaalselt eluohtlik haigus, mis põhjustab allergiaravimitele allumatuid naha- ja limaskestaturseid. Haiguse põhjuseks on C1-inhibiitorvalgu puudumine või selle talitlushäire. Enamikul HAE-ga patsientidel tekivad sümptomid enne 20. eluaastat. Sümptomatoloogia sõltub turse asukohast: turse mao-sooletraktis põhjustab kõhuvalu, iiveldust, oksendamist, kõhulahtisust; urogenitaaltrakti tursega kaasneb alakõhu- ja kubemevalu, urineerimisraskused, suguelundite turse; nägu või jäsemeid haarav turse põhjustab kehaosade deformatsiooni ja funktsioonihäiret; turse hingamisteedes võib põhjustada hääle kähedust,

õhupuudust ja halvimal juhul lämbumist. Kõige tüüpilisem haigusilming on naha- või limaskestaalune turse, mis võib tekkida mistahes kehapiirkonnas, kuid sagedamini kätel, jalgadel ja näopiirkonnas. Lisaks nahale on seedetrakt ja hingamisteed kõige sagedamini haaratud vistseraalsed struktuurid, seejuures on kõriturse üks surmavatest tüsistustest.

Episoode võivad esile kutsuda ravimid (AKE inhibiitorid, suukaudsed rasestumisvastased vahendid), traumad, meditsiinilised protseduurid, infektsioonid, stress, kuid paljud hood juhtuvad ka spontaanselt, s.t provotseerivat faktorit ei tuvastata. Haigushood on individuaalsed, kuid tavaliselt esinevad ravita sümptomid keskmiselt 1–2 nädala tagant, kestavad 2–5 päeva ja taanduvad spontaanselt, kuid on kirjeldatud ka 19 päeva kestnud haigushoogu. Haiguse diagnoosimine sageli hilineb, kuid ravimata HAE suremus on 15–33%, sest HAE korral ei allu hingamisteede turse rutiinselt kasutatavatele allergiaravimitele (adrenaliin, kortikosteroidid, antihistamiinid).

HAE sümptomid mõjutavad oluliselt patsientide elukvaliteeti. On leitud, et haigushoogude ennustamatu sagedus ja raskusaste põhjustavad HAE-ga patsientide madalat elukvaliteeti, ärevust ja depressiooni, deformatsiooni ja funktsioonihäire tõttu on häirunud inimeste toimetulek igapäevatoimingutega (s.h hariduse omandamine).

Alternatiivne ravi:

HAE ravi eesmärgiks on haiguse üle täieliku kontrolli saavutamine (s.t haigushoogude ennetamine koos ravikoormuse ja kõrvaltoimete vähendamisega), patsientide elu normaliseerimine ning elukvaliteedi parandamine. HAE ravivõimalused jagatakse kolmeks: tursehoogude ehk atakkide ravi, tursehoogude kordumiste ärahoidmine ehk pikaajaline profülaktika ning protseduuride-eelne ravi ehk lühiajaline profülaktika.

Patsientidel, kelle HAE hoogudele suunatud ravi ei ole piisav, on võimalik rakendada pikaajalist profülaktikat hoogude ennetamiseks. Ravijuhendid soovivad pikaajalist profülaktilist ravi kaaluda patsiendil igal visiidil võttes arvesse haiguse aktiivsust, kontrolli ning ka patsiendi soovi.

Eestis on pikaajaliseks profülaktiliseks HAE raviks Tervisekassa poolt kompenseeritud:

- C1-inhibiitor (500 TÜ), mida manustatakse i/v iga 3 või 4 päeva järel. HAE profülaktilist ravi ravimiteenusega alustatakse juhul, kui raviotsuse on teinud eksperdikomisjon, millesse kuulub 3 HAE ravi kogemusega spetsialisti, kellest 2 on allergoloog-immunoloogid, ning patsiendil esineb ≥ 3 kliiniliselt olulist akuutset ravi vajavat haigushoogu kuus ja kes seejuures vajab ravi C1-INH-ga maksimaalses päevaannuses kuni 1500 TÜ.
- Lanadelumab (300 mg), mida manustatakse s/c iga 2–4 nädala järel. HAE profülaktilist ravi ravimiteenusega alustatakse juhul, kui raviotsuse on teinud eksperdikomisjon, millesse kuulub 3 HAE ravi kogemusega spetsialisti, kellest 2 on allergoloog-immunoloogid, ning patsiendil esineb ≥ 3 kliiniliselt olulist akuutset ravi vajavat haigushoogu kuus või kui patsient vajab ravi C1-INH-ga rohkem kui 1500 TÜ päevaannuses.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Berotralsaadi (BRT) ohutust ja efektiivsust on uuritud III faasi paralleelrühmadega mitmekeskuselises uuringus APeX-2.

Uuringu esimene osa oli randomiseeritud, topelt-pime ja platseebokontrolliga, milles randomiseeriti patsiendid 24-nädalase raviperioodi jooksul suhtes 1:1:1 saama berotralsaati 110mg, berotralsaati 150mg või platseebot. Esmane tulemusnäitaja oli HAE-hoogude esinemissagedus 24-nädalase raviperioodi jooksul. Teisesed tulemusnäitajad olid angioödeemiga patsientidele suunatud elukvaliteedi küsimustiku (AEQoL) muutus baastasemest, päevade arv ja osakaal, mil patsiendid kogesid angioödeemi sümptomeid ning uurija poolt kinnitatud HAE-hoogude sagedus raviperioodi jooksul.

Esimese osa tulemused (N=121):

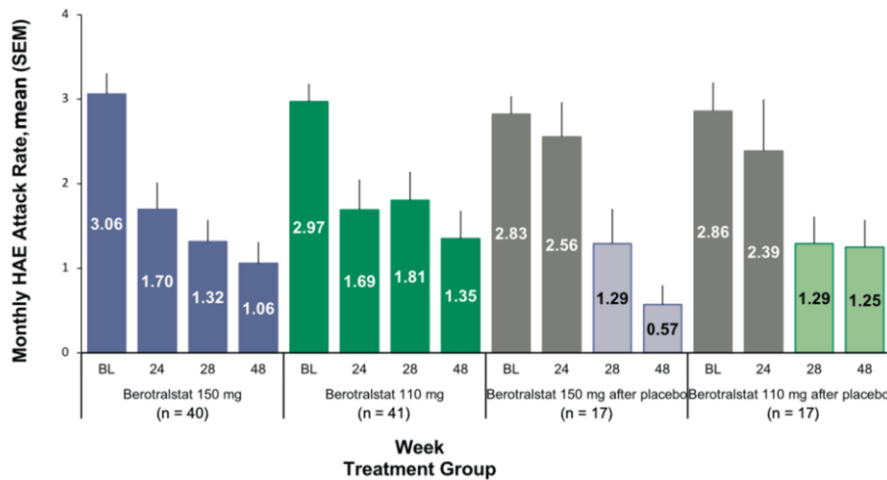
- BRT mõlemad annused näitasid statistiliselt olulist vähenemist hoogude arvus võrreldes platseeboga: 110 mg rühmas esines 1,65 hoogu ühes kuus ($p=0,024$), 150 mg rühmas 1,31 hoogu ühes kuus ($p<0,001$) ja platseebo rühmas 2,35 hoogu kuus. Keskmise hoosageduse vähenemine algas esimese kuu jooksul ja püsis kogu 24-nädalase perioodi vältel;
- BRT 150 mg paremus ilmnes sõltumata haigushoogude algtasemest: ≥ 2 hoogu kuus rühmas esines 1,76 haigushoogu kuus võrreldes 2,92-ga platseeborühmas ($p=0,005$) ja < 2 hoogu kuus rühmas olid tulemused vastavalt 0,50 ja 1,45 hoogu kuus ($p=0,009$);
- AE-QoL skoori keskmine muutus algtasemest ületas minimaalset statistiliselt olulist erinevust 24. nädalal kõigis ravirühmades; BRT ja platseebo rühmade vaheline erinevus ei olnud statistiliselt oluline;
- BRT rühmades vähenes oluliselt keskmine angioödeemi sümptomitega päevade arv: BRT 110 mg rühmas 20,8 ($\pm 19,22$), BRT 150 mg rühmas 19,4 ($\pm 21,50$) ja platseebo rühmas 29,2 ($\pm 24,29$) päeva. Uurija poolt kinnitatud hoogude esinemissagedus efektiivse annustamisperioodi jooksul oli vastavalt 1,65 BRT 110 mg, 1,27 BRT 150 mg ja 2,38 haigushoogu platseebo rühmas ühes kuus;
- BRT rühmades saavutas oluliselt suurem osakaal patsiente $\geq 50\%$ vähenemise haigushoogude arvus: BRT 110 mg rühmas 51% (OR 3,042; 95% UV 1,183–7,821; $p=0,021$) ja 58% BRT 150 mg rühmas (OR 3,913; 95% UV 1,507–10,164; $p=0,005$). Platseebo rühmas oli see määr 25%. BRT 150 mg rühmas täheldati märkimisväärset kasu haigushoogude vähemalt 70% vähenemisele platseeboga võrreldes (50% vs 15%; OR 5,63; 95% UV 1,926–16,458);

Uuringu teises osas (24 – 48 nädalal) uuriti eelkõige ravimi ohutust ja taluvust, kuid lisaks ka efektiivsust, mõju elukvaliteedile ning patsientide rahulolu. Patsiendid, kes esimeses osas said platseebot randomiseeriti nüüd saada 1:1 suhtes BRT 110mg või BRT 150mg annuses. Patsiendid, kes esimeses osas said aktiivravi jätkasid sama annusega. Teise osa esmased tulemusnäitajad olid patsientide arv ja osakaal, kellel esinesid raviga seotud kõrvaltoimed (TEAE), kõrvaltoimetest tingitud ravikatkestused, tõsised kõrvaltoimed, 3. ja 4. astme kõrvaltoimed või laboratoorsed kõrvalekalded ning lööbe esinemine. Teisesed tulemusnäitajad olid uurija poolt kinnitatud HAE-atakkide arv ja osakaal, ravivastuse kestvus, vähesest ravivastusest tingitud ravi katkestamised ning AE-QoL ja raviga rahulolemise (TSQM) küsimustike skooride püsimine võrreldes esimese osa skooridega.

Tulemused:

- HAE atakkide sageduse määr vähenes mõlemas ravirühmas kogu 48 nädala vältel. Keskmine sagedus langes BRT 150mg rühmas algtasemel 3,06 ($\pm 0,25$) hoolet 1,70 ($\pm 0,32$) hooni 24. nädalal, 1,32 ($\pm 0,26$) 28. nädalal ja 1,06 ($\pm 0,25$) 48. nädalal. BRT 110mg rühmas oli keskmine hoosagedus algtasemel 2,97 ($\pm 0,21$), 24. nädalal 1,69 ($\pm 0,36$), 28. nädalal 1,81 ($\pm 0,34$) ja 48. nädalal 1,35 ($\pm 0,33$);
- platseebolt BRT 150mg rühma üle viidud patsientide keskmine hoosagedus oli algtasemel 2,83 ($\pm 0,34$), vahetult enne BRT alustamist 24. nädalal 2,56 ($\pm 0,61$), 28. nädalal 1,29 ($\pm 0,41$) ja 48. nädalal 0,57 ($\pm 0,23$). BRT 110mg rühma üle viidud patsientide keskmine hoosagedus oli algtasemel 2,86 ($\pm 0,21$), 24.nädalal 2,39 ($\pm 0,41$), 28.nädalal 1,29 ($\pm 0,25$) ja 48.nädalal 1,25 ($\pm 0,32$);
- patsientidel, kes said nii 1. kui 2. osas BRT-d, paranes AE-QoL üldskoor 4. nädalast ja püsis 48. nädalani. Patsientidel, kes randomiseeriti platseebolt BRT-le, paranesid AE-QoL üldskoorid pärast BRT ravi alustamist. 48.nädalal saavutasid kõigist BRT-ravi saanud patsientidest 67% minimaalselt kliinilise olulise erinevuse. TSQM näitas platseebolt BRT-le randomiseeritud patsientide tõusnud raviga rahulolu.

Tabel 1. HAE hoogude sageduse määr ravirühmades 48 nädala vältel



Uuringu 1. ja 2. osas teatas 94% BRT ravirühmades olnud patsientidest kõrvaltoimeid. 1. osas platseebot saanud patsientidest teavitas kõrvaltoimetest 77%, 2. osas platseebolt BRT rühma randomiseeritud patsientidest 74%. Valdavalt olid kõrvaltoimed kerged kuni mõõdukad. Kõige levinumad kõrvaltoimeid olid ülemiste hingamisteede infektsioon, seedetrakti nähud, seljavalu.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks kuluminimeerimise analüüsi, milles on ravimiga seotud kulud võrrelnud hetkel pikaajaliseks profülaktikaks kasutatava D84.1 diagnoosi korral tervishoiuteenuste loetelus kättesaadava lanadelumabiga. Ühe patsiendi aastase ravi maksumus berotralstaadiga on analüüsi tulemuste põhjal ...% soodsam kui lanadelumabiga. Otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu ei ole selgeid kliinilisi efektiivsuse eeliseid berotralstaatil lanadelumabi ees ja seetõttu peab Tervisekassa kuluminimeerimise analüüsi sobivaks.

Tabel 2. Ravimite hinnavõrdlus

			Hind Tervisekassale	Ühe patsiendi aastase ravi maksumus
Takhzyro 300mg N1	lanadelumab	300mg iga 2 nädala järel, haigushoogude stabiliseerumisel võib vähendada 300mg iga 4 nädala järel		
Orladeyo 150mg N28	berotralstaat	150mg suukaudne igapäevane manustamine		
		Vahe		

Jaemüügimahu prognoos:

Taotleja prognoosib, et 2024.a on potentsiaalset pikaajalist profülaktilist ravi kasutavaid patsiente 11, mis suureneb 1 võrra järgneval kahe aasta jooksul. Jaemüügimaht on vastavalt ... – ... eurot.

Tabel 3. Taotleja esitatud jaemüügimahu prognoos

	I aasta	II aasta	III aasta
Pikaajalise profülaktika kasutus	11	12	13
Berotralstaadi osakaal	20%	35%	50%
Berotralstaadi patsiente	2,2	4,2	6,5
Berotralstaadi pakendeid	28,6	54,6	84,5
Berotralstaadi jaemüük			

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et haigus on patsientidele ebameeldiv ning atakkide ootamatu tekkimine mõjutab tugevalt nende elukvaliteeti. Arvestades, et pikaajalise profülaktilise ravi alustamine sõltub atakkide esinemise sagedusest, nende tugevusest ning ka patsientide eelistusest, ei pruugi praegu kõik HAE patsiendid pikaajalist profülaktilist ravi saada. Otseste võrdlusuuringute puudumise tõttu ei saa teha järeldusi erinevate HAE pikaajalises profülaktilises ravis kasutatavate ravimite kohta ega soovitada ühte ravivõimalust teiste ees, ka rahvusvahelistes ravijuhendites käsitletakse neid samaväärsetena. Võrgustik-metaanalüüsides on ravimeid kaudselt proovitud võrrelda, kuid uuringute vähesel hulgal ja patsientide väikese arvu tõttu on analüüsi tõendusaste madal. HAE-haruldus ja otseste võrdlusuuringute vähesus välistavad järelduste tegemise erinevate ravimite võrdleva efektiivsuse kohta HAE patsientidel. Taotletava ravimi lisandumine soodusravimite loetellu laiendaks patsientide ravivalikut suukaudselt manustatava alternatiivi näol ning parandaks ravimi geograafilist kättesaadavust. Nenditi, et retseptiravimi kättesaadavaks muutumisel võivad ravile lisanduda juba diagnoositud patsiendid, kes varem ei ole pikaajalist profülaktilist ravi soovinud.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrreldes tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadava lanadelumabiga, millest berotralstaad on ...% soodsam. Komisjoni hinnangul on lanadelumabiga võrdlus põhjendatud, kuna tegemist on enim kasutatava pikaajaliseks profülaktikaks näidustatud ravimiga taotletaval näidustusel. Arvestades, et lisakulu ravimi lisandumisega ei kaasne ning patsientide ravivõimaluste valik laieneks suukaudselt manustatava ravimi näol, soovib komisjon taotluse rahuldada.

Komisjon peab põhjendatuks vaadata üle ka hetkel kehtivad rakendustingimused tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavatel teenustel 285R ja 270R ning ühtlustada need berotralstaadi väljakirjutamise tingimustega. Kehtivate rakendustingimuste kohaselt võtab Tervisekassa tasu maksmise kohustuse üle 12-aastaselt ja vanemalt patsiendilt HAE hoogude rutiinseks ärahoidmiseks juhul, kui patsiendil esineb ≥ 3 kliiniliselt olulist akuutset ravi vajavat haigushoogu kuus. Tuginedes teistes riikides sätestatud ravi alustamise kriteeriumitele ning uuringutulemustele, peab komisjon põhjendatuks muuta tingimusi nii, et ravi saab alustada patsientidel, kellel on ≥ 2 kliiniliselt olulist akuutset ravi vajavat haigushoogu kuus. Komisjon arutles ka selle üle, kas ravi alustamine ekspertkomisjoni otsusel on ajakohane ning kas patsiendid saavad selle tingimuse tõttu piisavalt kiiresti pikaajalise profülaktilise raviga alustada. Arutelu käigus tõdeti, et kuivõrd on diagnoositud patsiendid pideva spetsialistide jälgimise all ning ravijuhendid soovivad pikaajalise profülaktika vajadust hinnata igal visiidil, ei pruugi see olla ravi alustamist edasi lükkav piirang. Siiski soovib komisjon ka see küsimus erialaekspertidega kooskõlastada, et patsiendid saaksid ravile esimesel võimalusel.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse berotralstaadi hüvitamiseks päriliku angioödeemi korduvate hoogude rutiinseks ennetamiseks täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel rahuldada.

3. AVAPRITINIIB

Taotlus: 100%, täiskasvanud patsientide raviks, kellel on agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või nuumrakkleukeemia, pärast vähemalt ühte süsteemset ravi

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Süsteemne mastotsütoos (SM) on haruldane heterogeenne haigus, mida iseloomustab neoplastiliste nuumrakkude vohamine luuüdis ning teistes organites ja kudedes. SM võib haarata ainult nahka, kuigi täiskasvanueas tekkivad sümptomid viitavad peaaegu alati süsteemsele haaratusele. Süsteemsed nähud võivad haarata erinevaid organsüsteeme – seedetrakt, närvisüsteem, vereloome, kardiovaskulaarsüsteem ja muskuloskeletaalsüsteem – ning viia raskete üldreaktsioonideni nagu anafülaksia.

Kaugelearenenud süsteemne mastotsütoos (AdvSM) on üliharuldane haigus, mille esinemissageduseks ja levimuseks on Euroopas hinnatud vastavalt 0,08 - 0,52 juhtu 100 000 elaniku kohta. Kõige sagedamini diagnoositud AdvSM alatüüp on süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga (SM-AHN), moodustades 4% kõigist SM juhtudest, sellele järgnevad agressiivne süsteemne mastotsütoos (ASM) ning äärmiselt haruldane nuumrakkleukeemia (MCL). Haiguse peamiseks põhjuseks peetakse aktiveerivaid mutatsioone KIT (türosiinkinaasi retseptor) geenis. Ligikaudu 95%-l AdvSM-ga patsientidest esineb KIT D816V mutatsioon.

AdvSM diagnoositakse peamiselt vanemaealistel meestel. Tegemist on surmaga lõppeva haigusega, mille üldiseks elulemuseks (OS) on hinnatud MCL korral 2 kuud kuni 1,9 aastat, SM-AHN korral 2,0–2,9 aastat ja ASM korral 3,4–5,7 aastat. AdvSM mõjutab oluliselt terviseiga seotud elukvaliteeti, mis tuleneb mitmesugustest rasketest kliinilistest ilmingutest (sh seedetrakti probleemid, südamehäired, osteoporoos, anafülaksia) ning kehv prognoos mõjutab ka patsientide vaimset heaolu.

Arvestades AdvSM levimust Euroopas ning Eesti rahvaarvu 2023. aasta alguse seisuga, siis võiks Eestis olla hinnanguliselt 7 AdvSM diagnoosiga patsienti.

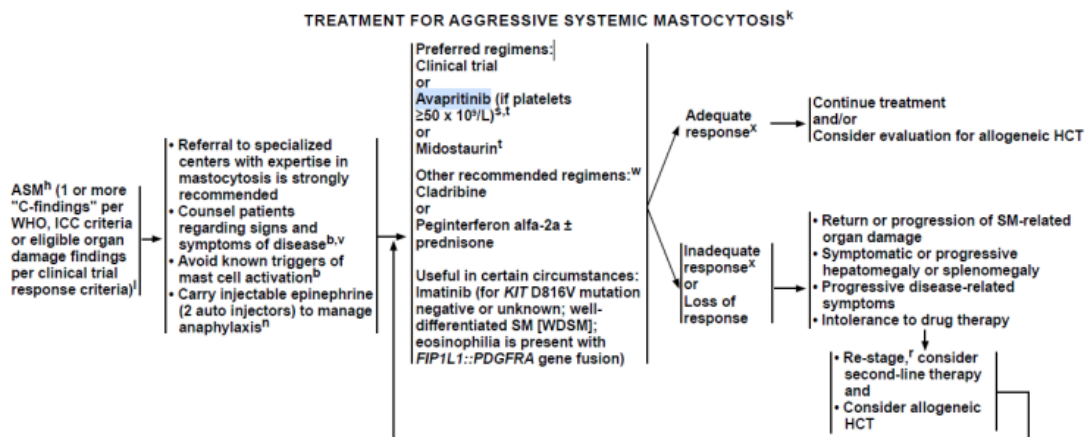
Alternatiivne ravi:

Ravi eesmärk kaugelearenenud SM korral on sümptomite kontrolli all hoidmine, organkahjustuse ennetamine, elukvaliteedi parandamine ja elulemuse pikendamine.

Eestis ei ole hetkel soodustatud ühtegi ravimit konkreetselt AdvSM raviks. Näidustuseväliselt (*off label*) on Eestis AdvSM raviks võimalik kasutada kladriibiini või keemiaravi skeeme. Erandkorralist soodustust on võimalik taotleda muudel näidustustel soodustatud türosiinkinaasi inhibiitoritele (nt imatiniib). Remissiooni saavutanud patsientide jaoks on potentsiaalselt tervistavaks ravivariandiks vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT).

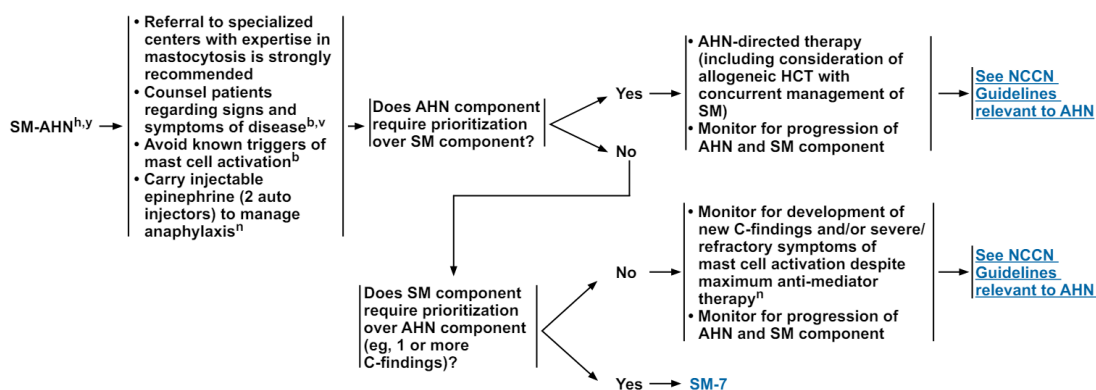
Tervisekassa andmetel on erandkorras taotletud 2 patsiendile midostauriini, mille taotlusi puudulike efektiivsusandmete tõttu ei rahuldatud. Ühele patsiendile manustati kladriibiini, kuid selle ebaefektiivsuse tõttu rahastati lõpuks müügiloata ravimit alfa-2a-peginterferoon (Pegasys).

Joonis 1. NCCN 2.2024 ravijuhendi soovitused ASM raviks



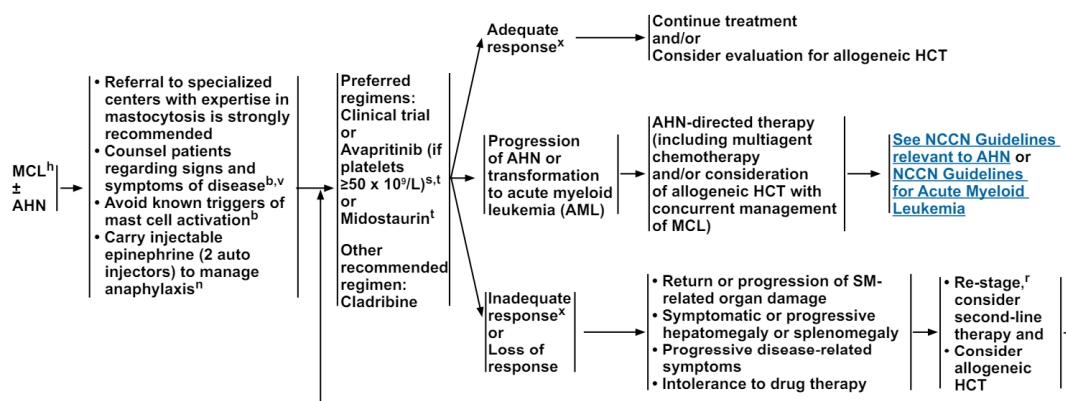
Joonis 2. NCCN 2.2024 ravijuhendi soovitused SM-AHN raviks

TREATMENT FOR SYSTEMIC MASTOCYTOSIS WITH AN ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM^k



Joonis 3. NCCN 2.2024 ravijuhendi soovitud MCL raviks

TREATMENT FOR MAST CELL LEUKEMIA ± ASSOCIATED HEMATOLOGIC NEOPLASM^{k,z}



Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Avapritiniibi efektiivsust ja ohutust on uuritud avatud ühe raviharuga II faasi uuringus PATHFINDER. Uuringusse kaasati 62 patsienti (ASM (n=9), SM-AHN (n=43) and MCL (n=10)) ning nendest 60 patsienti alustasid avapritiniibi doosis 200mg 1 kord päevas ning 2 patsienti 100mg 1 kord päevas (kohort 1 n=52 ja kohort 2 n=10). Kohort 1 (efektiivsuse hindamine; n=32) patsientidel esinesid algtasemel hinnatavad mIWG-MRT-ECNM kriteeriumidele vastavad C-leiud (st tsütopeeniad, maksafunktsiooni häired, splenomegalia, astsiit, pleuraefusioon) või numrakkleukeemia sõltumata C-leidude olemasolust. Kohort 2 (n=10) kuulusid patsiendid, keda ei hinnatud ravivastuse saavutamise osas (puudusid hinnatavad C-leiud).

Kohort 1-s oli uuritavate mediaanvanus 68 aastat ning 56% neist olid mehed. 94%-l oli KIT D816V mutatsioon ning 53%-l oli lisaks veel mõni mutatsioon (S/A/R), mis on seotud halvema elulemusega. 72% patsientidest oli eelnevalt saanud kasvajavastast ravi (neist 53% midostauriiniga). Kõige levinumad algtaseme mIWG-MRT-ECNM kriteeriumidele vastavad C-leiud olid splenomegalia (44%), aluselise fosfaasi taseme tõus (41%) ja vereülekandest sõltumatu aneemia (41%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine ravivastus (ORR, mis hõlmas endas mIWG-MRT-ECNM kriteeriumide järgi CR / CRh, PR ja CI patsiente) ning teised tulemusnäitajad olid muutus *AdvSM-Symptom Assessment Form Total Symptom* skooris ja elukvaliteedis, ravivastuse tekkeage ja selle kestus, progressioonivaba periood, üldine elulemus, muutused haiguskoormuse ja ohutuse mõõdikutes.

Esmane vaheanalüüs oli planeeritud hetkel, kui 32 patsiendil kohordis 1 oli piisav jälgimisaeg ravivastuse hindamiseks.

Tulemused:

- jälgimisaja mediaan oli 10,4 kuud ning ORR määr oli sealjuures 75% (n=24; 95% UV 57-89; p<0,0001);
- 6 patsienti (19%) saavutasid täieliku ravivastuse koos osalise hematoloogilise paranemisega, 10 patsienti (31%) saavutasid osalise ravivastuse ja 8 patsienti (25%) kliinilise paranemise;
- nii S/A/R mutatsioonidega kui ka ilma nende mutatsioonideta patsientidel oli ORR sarnane (vastavalt 71% (95%UV 44-90) ja 80% (95%UV 52-96));
- ravivastuse saabumine oli kiire, ravivastuse tekkimise mediaanaeg oli 2 kuud (vahemik 0,3–12,2), ravivastused paranesid aja jooksul edasi, mediaanaeg CRh-ni oli 5,6 kuud (vahemik 1,8–6,1).
- ohutuspopulatsioonis (n=62) täheldati kõigil patsientidel püsivat nuumrakkude koormuse vähenemist. Luuüdi nuumrakkude vähenemist $\geq 50\%$ võrra täheldati 88%-l patsientidest ja 60%-l esines luuüdi nuumrakkude agregaatide eliminatsioon. Seerumi trüptaasi tase langes $\geq 50\%$ võrra 93%-l patsientidest ning 43%-l patsientidest saavutas seerumi trüptaas taseme $< 20\text{ng/ml}$;
- progressioonivaba perioodi (PFS) mediaan efektiivsuse populatsioonis ja üldine elulemus (OS) ohutuse populatsioonis ei olnud vaheanalüüsi andmelõike kuupäevaks saavutatud. Hinnangulised 6-, 9- ja 12-kuu PFS-i määrad olid vastavalt 91, 87 ja 79%; vastavad OS-i määrad olid 94, 86 ja 86%;
- patsientide poolt raporteeritud haigussümptomid, mida hinnati läbi TSS skoori, paranesid pärast ravi alustamist, langedes keskmiselt 7,1 punkti baastasemest 3. ravitsükliks (n=51) ja 9,8 punkti baasrasemest 11. ravitsükliks (n=22; p<0.001)

Andmete kogumise hetkel oli 84% patsientidest veel ravil ning keskmine jälgimisaeg oli olnud 7 kuud. Ravi katkestamise põhjustavaid kõrvaltoimeid esines kuuel patsiendil. Kolmel nendest arvati olevat raviga seotud AE-d, nagu kaalulangus, subduraalne hematoom ja veritsus subkutaanse hematoomi näol. Haiguse progressiooni hindasid uurijad kolmel patsiendil.

PATHFINDERI uuringule järgnes 2-aastane jätku-uuring. Tulemused toetasid varasema uuringu tulemusi. Vähemalt 2-aastase jälgimisperioodi jooksul avapritiniibi saavatel patsientidel püsis hea ravivastus ja madal progressiooni tase, vähenenud olid haiguskoormuse markerid, nagu luuüdi nuumrakkude hulk, seerumi trüptaasi sisaldus ja KIT D816V. Uusi ohutusküsimusi ei ilmnenud.

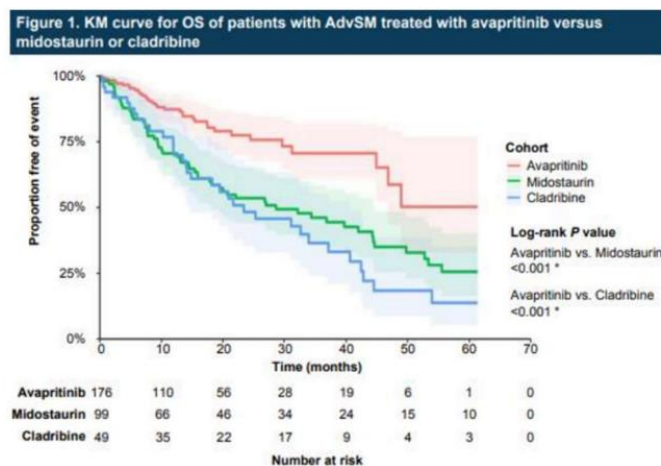
Tabel 1. PATHFINDERI 2-aastase jätku-uuringu tulemused

	AdvSM subtype				Treatment-naïve		After ≥1 prior therapy	
	All (n=83)	ASM (n=13)	SM-AHN (n=55)	MCL (n=15)	All (n=30)	SM-AHN (n=22)	All (n=53)	SM-AHN (n=33)
ORR ^a 95% CI	73 (n=61) 63–83	77 (n=10) 46–95	75 (n=41) 61–85	67 (n=10) 38–88	90 (n=27) 74–98	91 (n=20) 71–99	64 (n=34) 50–77	64 (n=21) 45–80
CR/CRh ^b	27 (n=22)	15 (n=2)	31 (n=17)	20 (n=3)	40 (n=12)	50 (n=11)	19 (10)	18 (n=6)
PR ^c	42 (n=35)	62 (n=8)	36 (n=20)	47 (n=7)	50 (n=15)	41 (n=9)	38 (n=20)	33 (n=11)
CI	5 (n=4)	0	7 (n=4)	0	0	0	8 (n=4)	12 (n=4)
SD	17 (n=14)	23 (n=3)	15 (n=8)	20 (n=3)	10 (n=3)	9 (n=2)	21 (n=11)	18 (n=6)
PD ^d	2 (n=2)	0	2 (n=1)	7 (n=1)	0	0	4 (n=2)	3 (n=1)
NE	7 (n=6)	0	9 (n=5)	7 (n=1)	0	0	11 (n=6)	15 (n=5)
Median TTR (range), months	2.3 (0.3–15)	2.1 (0.3–15)	2.1 (0.5–12)	7.3 (1.7–12.2)	3.7 (0.3–15.0)	3.1 (0.5–12.2)	2.0 (0.5–14.6)	1.9 (0.5–8.2)
Median time to CR+CRh (range), months	9.1 (1.8–26)	2.8 (1.8–3.7)	9 (1.8–26)	20 (9.3–26)	7.5 (2.0–25.8)	6.1 (2.0–25.8)	12.1 (1.8–15.0)	12.1 (1.8–26.0)
Median DOR ^e (95% CI)	NR (37–NR)	NR (27–NR)	NR (37–NR)	NR (NR–NR)	NR (37–NR)	37 (37–NR)	NR (NR–NR)	NR (NR–NR)
24-month DOR ^e , % (95% CI)	89 (81–97)	89 (68–100)	87 (76–98)	100 (100–100)	92 (81–100)	89 (74–100)	87 (75–99)	85 (69–100)

AdvSM patsientide üldist elulemust avapritiniibi uuringute EXPLORER ja PATHFINDER alusel võrreldi retrospektiivses uuringus võrdluses reaalelu praktikaga midostauriini või kladriibiini saavatel patsientidel (6 uuringukeskust), kes olid vähemalt 18-aastased ja saanud vähemalt ühte süsteemset ravimit. Avapritiniibi rühm hõlmas 176 patsienti ning teiste ravimite rühm (*best available treatment / BAT*) sisaldas 141 patsienti. Kõige sagedamini kasutati midostauriini (50,5%) ja kladriibiini (25,0%), neile järgnes hüdroksüurea (8,7%) ja alfainterferoon (5,6%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine suremus, mida hinnati kui intervalli ravi alustamise (midostauriin / kladriibin / avapritiniib) ja surma vahel. Teised tulemusnäitajad oli ravi kestus, muutus seerumi trüptaasi tasemes algtasemest kuni uuringu 2. kuuni ja seerumi trüptaasi taseme maksimaalne langus.

Joonis 1. Avapritiniibi, midostauriini ja kladriibiini OS kõverate võrdlus retrospektiivses uuringus.



Kohandatud analüüsis oli avapritiniibi kohordis ravi kestus statistiliselt oluliselt pikem kui prima võimaliku ravi kohordis (IPTW-kaalutud mediaanaeg vastavalt 23,8 vs 5,4 kuud; HR=0,36; p<0,001).

Avapritiniibi (200mg) ohutusprofili kokkuvõttes (n=193) on kirjeldatud kõige sagedamini järgmised kõrvaltoimed: periorbitaalne turse (38%), trombotsütoopenia (37%), perifeerne turse (33%) ja aneemia (22%). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 12%-l avapritiniibi saanud patsientidest. Kõige sagedasemad tõsised kõrvaltoimed olid subduraalne hematoom (2%), aneemia (2%) ja verejooks (2%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi. Baasjuhtumi populatsioon on võetud I ja II faasi kliinilistest uuringutest ning käsitleb AdvSM patsiente, kes on eelnevalt ravi saanud. Analüüsis kasutatakse jaotatud elulemusmudelit (*partitioned survival analysis*, PartSA) kombinatsioonis staadiumi ülemineku (Markovi) mudeliga. PartSA tervisestaadiumid on progressioonivaba (PF), progresseeruv haigus (PD) ja surm. Markovi mudeli tervisestaadiumid on tüvirakkude siirdamise (HSCT) eelne, HSCT-järgne ja surm. PF terviseseisundist on võimalik minna üle HSCT-eelsesesse seisundisse. Kulud ja tulemused diskonteeritakse määraga 5% aastas, ajahorisont on 31 aastat ning tsükli pikkuseks on üks kuu (30,44 päeva). Analüüsi võrdlusravim on parim võimalik ravi (BAT) ning taotleja on Eesti tingimustele ja 2019. aasta ravimikomisjoni (midostauriini) arutelule põhinedes valinud võrdlusravimiks kladribiini. Taotleja on võrdlusravimina välja jätnud ägeda müeloidleukeemia sarnase keemiaravi (AML) tuginedes sellele, et samas komisjonis oli meditsiiniline ekspert täheldanud, et tema andmetel on seda kasutanud vaid ühel patsiendil ning tekkisid väga rasked kõrvaltoimed. Taotleja on baasstsenaariumi analüüsi tulemusena leidnud, et avapritiniibiga võidetakse 1,47 täiendavat QALY ning ICER tulemuseks saadi ...€/QALY kohta.

Tervisekassa muutis alternatiivravi parameetreid ning lisas mudelisse väikese protsentuaalse osakaaluga (10% / BAT) erandkorras hüvitatava alfa-2apeginterferooni ja AML ravi. Lisaks kaasajastati kõik tervishoiuteenuste ja ravimite hinnad.

Tabel 2. Diskonteeritud eluaastate kulutõhususe tulemused 31-aastase ajahorisondi korral

	Eluaastad (LY)	Kvaliteetsed eluaastad (QALY)	Kulud (eur)	ICER/QALY väärtus
Avapritiniib	5,31	3,61		
BAT	4,13	2,14		

Võttes arvesse ainult taotleja poolt võrdlusravimina toodud kladribiini tuleks ICER/QALY väärtus ...€.

Müügiloahoidja tagasiside:

Vastavalt ravijuhistele (NCCN), kasutatakse AML raviprotokolli juhtudel kui toimub haiguse progressioon SM-AHN-ks või haiguse transformeerumine AML-ks. Vastavalt dr. Ain Kaare kirjeldusele põhineb ägeda müeloidleukeemia keemiaravi protokolli kasutamise kogemus Eestis vaid ühel patsiendil, kellel tekkisid väga rängad kõrvaltoimed, sh infektsioossed komplikatsioonid.

Pegasys ravi on 2024 ja 2023. aastal saanud 1 patsient C96.2 näidustusel ning eelnevatel aastatel pole peginterferooni kasutatud. Interferoon alfa on näidanud aktiivsust nuumrakkude vastu, kuid ravivastused on hilinevad ja pärast ravi lõpetamist esineb sageli retsidiive. Interferoon alfa peatab nuumrakkude replikatsiooni, kuid ei pruugi nuumrakke hävitada. Lisaks on interferoon alfa seotud paljude kõrvaltoimetega, sealhulgas gripilaadsed sümptomid, luuvalu, palavik, tsütopeeniad, depressioon ja hüpotüreoidism.

Võttes eelnevat arvesse, leiame, et AML keemiaraviskeemid ei ole taotletavas populatsioonis eelistatud võrdlusraviks. Samuti tasub kaaluda, kas arvestatava kõrvaltoimete profiiliga, vähese efektiivsusega ning vähese kliinilise informatsiooniga peginterferooni tasub vaadelda kui alternatiivset ravi.

Kaugelearenenud SM on äärmiselt kurnav surmaga lõppev haigus, mille patsientide tervisega seotud elukvaliteet on võrreldav kopsuvähi patsientidega. Patsientide igapäevaelu on mõjutatud rasketest kliinilistest ilmingutest nagu seedetrakti probleemid, südamehäired, osteoporoos ja anafülaksia. Haiguse raske prognoos mõjutab patsientide vaimset tervist ja nende töövõime on langenud.

Avapritiniib on suukaudselt manustatav, efektiivne, suunatud spetsiaalselt haiguse algpõhjuste vastu (KIT D816V mutatsiooniga nuumrakud), ja on patsientide jaoks soodsa ohutusprofiiliga.

Potentsiaalne lisakulu:

Avapritiniib on näidustatud AdvSM-ga patsientidele, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte süsteemset ravi. Patsient tarvitab aasta jooksul keskmiselt 12 pakendit. Ravi tuleb jätkata kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Ravimifirma on esitanud 3-aastase jaemüügi mahu prognoosi (tabel 3).

Tabel 3. Taotleja poolt esitatud jaemüügi mahu prognoos järgnevat kolmeks aastaks

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv	3	5	7
Pakendite arv	36	60	84
Jaemüügi mahu prognoos			

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et esineb katmata ravivajadus, kuna hetkel ei ole soodustatud ühtegi ravimit konkreetselt AdvSM raviks. Ravijuhendites on eelistatud ravina soovitatud avapritiniibi ja midostauriini, viimast on Eestis kahel korral erandkorras taotletud, kuid taotlusi ei rahuldatud ebapiisava tõendusmaterjali tõttu. Peginterferooni, mis on avapritiniibi ja midostauriini järel ravijuhendis kajastatud lisaks kladribiini, saab samuti erandkorras taotleda. Tõdeti, et retrospektiivse uuringu andmetel on avapritiniib avaldanud elulemusele suuremat mõju kui kladribiin ja midostauriin. Küll aga on kättesaadavad uuringud lühiajalised II faasi uuringud ning otseseid võrdlusuuringuid alternatiivsete ravimite vahel tehtud ei ole. Sellest tulenevalt on kliiniline efektiivsus küllaltki ebakindel ning üheseid järeldusi tulemuste põhjal teha ei ole võimalik.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Mudelis on arvestatud võrdlusravimina kladribiin. Taotleja põhjendas peginterferooni välja jätmist sellega, et 2019. aasta ravimikomisjoni protokollis on erialaekspert välja toonud selle kasutamise esinenud rasked kõrvaltoimed ühel patsiendil. Komisjoni hinnangul ei saa ühe patsiendi andmete põhjal üheseid järeldusi teha ning seetõttu on põhjendatud arvestada mudelis väikese protsentuaalse osakaaluga (10%/BAT) erandkorras hüvitatava alfa2apeginterferooni ja AML raviga. Arutleti ajahorisondi üle. Tõdeti, et 31-aastase ajahorisondi kasutamine on kulutõhususe arvutamisel ülehinnatud. Arvestades patsientide mediaanvanust haiguse diagnoosimisel ning oodatavat elulemust, oleks asjakohasem mudelis lähtuda 20-aastasest ajahorisondist, mille korral on ICER/QALY ...€, mis on tunduvalt kõrgem kui aktsepteeritav 40 000€/QALY lävend. Kulutõhususe saavutamiseks peaks ravimi hind langema vähemalt ...%.

Kokkuvõttes leiab komisjon, et vajadus spetsiifiliselt AdvSM ravi järele on olemas ning tuginedes olemasolevatele uuringutele ja ravijuhendile on avapritiniib üks eelistatud ravivõimalustest. Sellest tulenevalt soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et 20-aastast ajahorisonti kasutades ei ületa ravimi kulutõhusus 40 000€/QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse avapritiniibi hüvitamiseks täiskasvanud patsientide raviks, kellel on agressiivne süsteemne mastotsütoos, süsteemne mastotsütoos koos kaasneva hematoloogilise kasvajaga või nuumrakkleukeemia, pärast ühte süsteemset ravi rahuldada tingimusel, et 20-aastase ajahorisondi juures ei ületa kulutõhusus 40 000€/QALY kohta.

Taotlus: hankeravim; inimese 1. tüüpi immuunpuudulikkuse viiruse (HIV-1) infektsiooni raviks täiskasvanutel, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud viraalne resistentsus integraasi inhibiitorite klassi, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu

- 1) raviga alustavatele patsientidele, kellel on kõrge viiruskoormus (HIV RNA > 100 000 ja < 500 000 koopiat/ml) ning sellest tingitud suurem risk ravi nurjumiseks resistentsuse tekke tõttu;
- 2) viroloogiliselt supresseeritud patsientidele, kellel on halb ravisoostumus ning sellest tingitud suurem risk ravi nurjumiseks resistentsuse tekke tõttu;
- 3) NRTI ravimklassi resistentsusega patsiendid;
- 4) kroonilise B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30)
- 5) neeru-, luu- ja kardiovaskulaarse ohutusprofiiliga patsiendid;
- 6) kõrval- ja koostoimete tõttu raviskeemi vahetust vajavatele viroloogiliselt supresseeritud PI ja INSTI ravimklassi patsientidele, kellel tuleb resistentsusest tingitud ravi nurjumise riski vähendamiseks säilitada uues raviskeemis samaväärne resistentsusbarjäär.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

HIV-nakkus on krooniline infektsioon, mis kahjustab immuunsüsteemi rakke. Keskmiselt 5-10 aastaga kujuneb inimesel ravi mittesaamise korral omandatud immuunpuudulikkuse sündroom ehk HIV-tõbi (AIDS). Kombineeritud viirusvastase raviga on võimalik viiruse paljunemist takistada ja haiguse progresseerumist kontrolli all hoida ning selle tulemusena immuunpuudulikkuse kujunemist vältida.

Tabel 1. HIV-positiivsete isikute keskmine ravიაasta maksumus

HIV positiivseid isikuid Eestis	Infektsionisti jälgimisel	Ravil	Ravinaiivsed patsiendid (aasta)	Keskmine ravimaksumus (aasta)
6000	5000	4526	140	2 287,20 €

Eestis on HIV-positiivsete keskmine vanus 2022. a 42 eluaastat. Ekspertide hinnangul kasvab tulevikus suure tõenäosusega patsientide vananemisega seotud pikaajaliste kõrvaltoimete esinemise sagedus. Arvestades antiretroviirusega (ARV) patsientide vananeva populatsiooni eluaegset ravi, vanusega kaasnevaid haigusi, võimalikke kõrvaltoimeid ja koostoimeid ning resistentsuse teket halva ravijärgimuse korral, oleks oluline omada erinevaid 3-ravimi kombineeritud preparaate alternatiiviks.

Alternatiivne ravi:

2019. a koostati Ravijuhendite Nõukoja poolt HIV-positiivsete isikute ravijuhend, milles antud soovitusel lähtuvad rahvusvahelistest juhistest. Esmavaliku raviskeemidena soovitatakse kasutada INSTIid (neist Eestis kasutusel: dolutegraviir, raltegraviir) kombinatsioonis 2 NRTI-ga. Ravijuhendites ei ole toodud konkreetseid raviskeemide-põhiseid soovitusi. Eraldi on välja toodud INSTI-grupi põhiste raviskeemide olulisemad omadused, milleks on resistentsusbarjäär (madal või kõrge), kasutamise piirangud (nt HLA-B*57 test, B-hepatiidi esinemine) ja olulisemad kõrvaltoimed (kardiovaskulaarne risk, neeru- ja luukahjustus). Ebapiisava ravisoostumusega patsientide esmavaliku raviskeemina soovitab ravijuhend kasutada PI ravimgrupi skeemi DRV+ r + TDF/FTC. Raviskeemi valikul tuleb

arvestada HIV-positiivsete isikute kaasuvate haiguste ja teiste teguritega, sh regulaarselt tarvitavate ravimitega, mis võivad anda koostoimeid antiretroviirusravimitega.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

HIV-infektsiooni esmavaliku raviskeemide efektiivsust hinnanud randomiseeritud kliinilistes uuringutes on viroloogilise tulemusnäitaja (eristamatu viiruskoormuse alla 50 HIV-1 RNA koopiat 1 ml-s) 48. ravinädalaks saavutanud kõigi esmavaliku raviskeemide kasutamisel 85–90% uuringutes osalenutest (min 83%, max 93%) ja viroloogiline ravivastus puudus 5%-l (tabel 2). Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomiseeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenud statistiliselt olulisi erinevusi ja see on ka põhjus, miks ravijuhendid ei too välja ühte või teist raviskeemi, mida tuleks teistele kindlasti eelistada.

Tabel 2. Ülevaade Biktarvy viroloogilistest ravivastustest erinevates uuringutes

Uuringu nimetuse akronüüm või kood	Viroloogilise ravitulemuse saavutas	Viroloogilise ravivastuse määra 95% CI	Viroloogilise ravivastuse puudumine
DTG + ABC + 3TC			
SINGLE	88%	84,8% ... 91,1%	5%
ARIA	82%	77,1% ... 86,7%	6%
GS-US-380-1489	93%	90,2% ... 95,8%	3%
DTG + TDF + FTC			
SPRING-2	88%	84,7% ... 91,0%	5%
FLAMINGO	90%	85,8% ... 93,5%	6%
RAL + TDF + FTC			
STARTMRK	86%	81,7% ... 89,9%	9%
SPRING-2	85%	82,0% ... 88,8%	8%
DRV/c + TDF + FTC			
ARTEMIS	84%	80,1% ... 87,8%	10%
RADAR	84%	75,1% ... 96,3%	-
MODERN	87%	83,2% ... 89,9%	3%
FLAMINGO	83%	77,9% ... 87,4%	7%
DTG+3TC / DTG+TDF/FTC			
GEMINI-1, GEMINI-2 Combined 96week	86%	86% .. 89,5%	1,5% DTG+3TC
TANGO	93%		1% DTG+3TC

Kliiniliste uuringute tulemused näitavad, et üleminek B/F/TAF ravile on ohutu ja tõhus alternatiiv jätkuvalle ravile võimendatud proteaasi inhibiitoriga või DTG/ABC/3TC-ga HIV-1 infektsiooniga täiskasvanute seas. B/F/TAF säilitas viroloogilise supressiooni madala viroloogilise ebaõnnestumise määraga ning ilma raviresistentsuse tekketa. B/F/TAF oli efektiivne ka olemasoleva resistentsusega patsientide hulgas. Viroloogiliselt supresseeritud 65+ aastaste patsientide seas on B/F/TAF ohutu ja hästi talutav. Säilitati viroloogiline supressioon, viroloogilised ebaõnnestumised puudusid ning ravist tingitud resistentsust ei ilmnenud. B/F/TAF on tõhus ja hästi talutav kaasuvate haiguste ja polüfarmaatsia taustal.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

2018. a koostatud HIV infektsiooni esmavaliku ravimite kulutõhususe raportis TTH38 hinnati kõiki esmavaliku raviskeeme. Raviskeemide efektiivsust ja kõrvaltoimete esinemist hinnanud randomiseeritud võrdlusuuringutes ei ole ilmnenud raviskeemide vahel statistiliselt olulisi erinevusi. PI ja INSTi grupi ravimid on kõrge viroloogilise efektiivsusega, väheste kõrvaltoimete ja interaktsioonidega.

Seega tuleb ravimi hankimisel lähtuda soodsamast hinnast. Et tagada Tervisekassa eelarvevahendite otstarbekas kasutamine, kuid siiski võimaldada patsientidele alternatiivseid ravivalikuid ja arstidele teatavat paindlikkust ravi määramisel on Eestis INSTi grupi ravimeid hangitud võistleva konkurentsipõhise hankemenetlusega. See võimaldab hoida mõistlikku hinnataset ning nõnda

kasutavadki Eestis INSTI grupi patsiendid 70%-l juhtudest soodsamat raviskeemi ja 30% kallimat raviskeemi.

Biktarvy aastane maksumus on raltegraviiri põhisest raviskeemist ...€ kallim ja dolutegraviiri ...€ kallim. Tänaise biktegraviiri hinnataseme juures ei ole PI grupi patsientide ravivahetus ja INSTi grupi ning ravinaiivsete osakaalude muutmine Biktarvy kasuks majanduslikult põhjendatud. Taotleja on taotluses märkinud, et ravimi hind võib järgneva 3 aasta jooksul langeda. Edaspidistes hangetes võib siiski olla mõistlik lubada lisaks senistele INSTI grupi ravimitele teha pakkumine ka Biktarvy soetamiseks.

Potentsiaalne lisakulu:

Tabel 3. Tervisekassa eelarve mõju HIV raviks 2024. ja 2025. aastaks

Raviskeem	Toimeaine	Raviskeemi maksumus 1 a /1 patsient	Lisakulu 2024	Lisakulu 2025	Kommentaar
darunaviir + ritonaviir + tenofoviir/emtritsitabiin	DRV + r + TDF/FTC				10% PI grupist (160 patsienti) lisakulu TKle
Isentress + emtritsitabiin/tenofoviir	RAL + TDF/FTC				10% ehk 90 ravi vahetava patsienti lisakulu TKle. 2024 RAL patent kaotab kehtivuse.
Dovato	DTG/3TC				10%/90 ravi vahetava patsienti lisakulu TKle.
Ravinaiivsed patsiendid 50%	RAL + TDF/FTC ja DTG/3TC				70 patsienti lisakulu Tkle (2025 a geneeriline raltegraviir)
Tervisekassa eelarve mõju kokku (410 patsienti):					

Geneeriliste ravimite turule tulek on viimastel aastatel oluliselt suurendanud konkurentsi ja läbi selle on olnud raviskeemi maksumus igal aastal keskmiselt languses. See võimaldab ära katta uute lisanduvate patsientide ravikulud.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Taotletav ravim on teistest erineva profiiliga ning ei asenda olemasolevaid ravivõimalusi vaid laiendab arstide valikut sõltuvalt patsiendi seisundist ja kaasuvatest haigustest. Tõdeti, et Biktarvy näol on tegemist ainsa ARV ravimiga, mis sobib kaasuva B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30). Ravimi lisandumine alternatiivse valikuna aitaks vältida olukordi, kus patsiendi HIV ravi peab katkestama, et ravida B-hepatiiti, kuna hetkel kättesaadavad ravivõimalused ei võimalda sellel patsiendipopulatsioonil kahe haiguse samaaegset ravi. Lisaks on taotletaval ravimil kõrge resistentsusbarjäär, mis andestab kehva ravisoostumusega patsientide järjepideva ravimi kasutamise ebaõnnestumise paremini kui teised ARV ravimid.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa sõnul on ravimi müügiloahoidja valmis hinnas läbi rääkima. Hetkel jääb taotletav ravim tunduvalt kallimaks kui teised kättesaadavad INSTI grupi ravimid. Sellest tingituna peab komisjon põhjendatuks tagada ravimi kättesaadavus kitsamale sihtrühmale, kellel on katmata ravivajadus kõige suurem (s.o kaasuva B-hepatiidiga patsiendid mõõduka neerupuudulikkusega). Hinna langetamise korral teiste INSTI grupi ravimite keskmise hinnaga

kuluneutraalsele tasemele, on põhjendatud ravimi kättesaadavaks tegemine kõikidele taotletud näidustusele tuginedes hetkel kehtivale ARV ravimite hankekorrale.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus ravimi Biktarvy hangitavate ravimite loetellu lisamiseks HIV-1 infektsiooni raviks täiskasvanutel, kellel puudub olemasolev või varasem tõendatud viraalne resistentsus integraasi inhibiitorite klassi ravimite, emtritsitabiini või tenofoviiri vastu rahuldada kroonilise B-hepatiidiga patsientidele, kellel on mõõdukas neerupuudulikkus (eGFR >30). Hinnalanguse korral teiste INSTI grupi ravimite keskmise hinnaga kuluneutraalsele tasemele, soovib komisjon taotluse rahuldada ka teistel taotletud näidustustel.

5. MEMO: PREP RAVIMITE VÄLJAKIRJUTAMISTINGIMUSTE MUUTMINE

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kuuluvate toimeaineid tenofoviirdisoproksiil+emtritsitabiin sisaldava ravimi väljakirjutamise tingimuste muutmiseks

Taustainfo

PrEP ehk *pre-exposure prophylaxis* (kokkupuute-eelne profülaktika) on näidustatud kõrge HIV nakatumisriskiga HIV-negatiivsetele inimestele. Hetkel on õigus PrEP ravi pakkuda vaid infektsionistidel ja on kättesaadav eelkõige meestega seksivatele meestele. PrEPi saamiseks on vaja registreerida end infektsionisti vastuvõtule, teha vajalikud analüüsid (HIV, viirushepatiitid, suguhaigused, neerufunktsioon) ja käia regulaarselt analüüse andmas. PrEPi patsiendid on arsti jälgimisel 3-kuulise intervalliga. Infektsioniste on Eestis vähe ja nende koormus on väga suur. Suurendamaks PrEP kättesaadavust ja laialdasemat kasutamist on infektsionistid teinud Tervisekassale ettepaneku laiendada PrEP väljakirjutamise õigust teistele erialadele (dermatoveneroloogidele, androloogidele ja günekoloogidele), kes puutuvad kokku ka heteroseksuaalsete patsientidega, kes omavad seksuaalset riskikäitumist.

Ettepanek ravimikomisjonile: laiendada ravimi väljakirjutamise tingimusi vastavalt, et lisaks infektsionistidele oleks ravimi väljakirjutamise õigus ka dermatoveneroloogidel, androloogidel ja günekoloogidel kokkupuute-eelseks profülaktiliseks raviks HIV-infektsiooni nakatumise vältimiseks.

Diskussioon

Komisjon arutles infektsionistide tehtud ettepaneku üle laiendada kokkupuute-eelse profülaktilise ravi väljakirjutamise õigust dermatoveneroloogidele, androloogidele ja günekoloogidele, kes nõustavad vastuvõttude käigus seksuaalse riskikäitumisega patsiente. Tuvastades anamneesi ja analüüside põhjal suurenenud riski HIV nakatuda, teevad arstid praeguse korra järgi saatekirja infektsionistile profülaktilise ravi alustamiseks. Lisaks on vajalik ravi alustamisel patsiendi korrapärane jälgimine 3 kuuliste intervallidega. Arvestades, et esmase vajaduse hindamise ning vajalikud analüüsid/uuringud saavad teostada ka eelmainitud erialarstid, on põhjendatud ravimi väljakirjutamise tingimuste laiendamine. Hetkel kehtivad tingimused raskendavad ravi kättesaadavust ning koormavad põhjendamatult infektsioniste.

Tõdeti, et ettepaneku rahuldamine parandaks ravi kättesaadavust ning antud ettepaneku rahuldamisega eelarvele lisakulu ei kaasneks, kuna patsientide sihtrühm ei suurene ja antud populatsioonil on hinnatud eelnevalt ravi kulutõhusaks. Arvestades, et Eesti on HIV nakatumise poolest Euroopas kõrgel kohal, on põhjendatud antud patsiendipopulatsioonis esmajärjekorras selle vältimine ja tagades profülaktilise ravi kiire kättesaadavuse on võimalik nakatumist tõenäoliselt ka rohkem ennetada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku PreP ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks, laiendades väljakirjutamise õigust lisaks infektsionistidele ka dermatoveneroloogidele, androloogidele ja günekoloogidele, rahuldada.

6. MEMO: OPIKAPOON

Taotlus: 100%, Parkinsoni tõbi

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 01.06.2023¹.

01.06.2023 ravimikomisjoni diskussioon

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

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

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

Taustainfo

Ravimile taotleti 100% kompenseerimist Parkinsoni tõve näidustusel (RHK-10 diagnoos G20) ning taotlust arutati 01.06.2023 toimunud Ravimikomisjonis. Komisjon nentis, et opikapoonile on samaväärse efektiivsusega alternatiiv entakapooni näol olemas ning seetõttu ei ole vajadus opikapooni järele kuigi suur. Ravimi rahastamisest tekkivat lisakulu ei peetud põhjendatuks ning taotluse rahuldamist toetati ainult juhul, kui opikapooni ravi hind langeb entakapooni ravi hinnaga samaväärsele tasemele, s.o jaehinnani ... eurot (oodatav hinnalangus ...%). Opikapoonravi oli entakapoonravist ...% kallim.

Müügiloahoidja tegi 11.10.2023 Tervisekassale ettepaneku võimaldada opikapooni kasutamist nendele patsientidele, kelle raviefekt entakapooniga pole olnud piisav. Ravimile pakuti sealjuures täiendavat hinnalangust, mis teeks ravimi Ongentys konfidentsiaalseks jaehinnaks ... eurot (täiendav hinnalangus ca ...%). Opikapoonravi on entakapoonravist uue hinnapakkumise juures ...% kallim.

Tabel 2. Opikapoonravi ja entakapoonravi kulude võrdlus arvestades uut hinnapakkumist

¹ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimikomisjon_01.06.2023.pdf

	Ravim	Ravimi jaehind Tervisekassale	Tablettide arv päevas patsiendi kohta (levodopa/ opikapooni annustamine Bipark I uuringus)		Ravi hind päevas	Ravi hind aastas
entakapoonravi	Stalevo 150 mg (levodopa) + 37,5 mg (karbidopa) + 200 mg (entakapoon) N100	70,00 €	4,3	3,01 €	3,01 €	1 098,65 €
opikapoonravi	Ongentys 50 mg N30 (opikapoon) Madopar HBS 100 mg (levodopa) + 25 mg (karbidopa) N100	14,33 €	6,95	1,00 €		

Ferreira et al 2018. aastal läbiviidud prospektiivne uuring näitas, et entakapoonilt opikapoonile üleminek suurendas raviefektiivsust – patsientide ravi vahetamine entakapoonilt opikapoonile tõi kaasa "off-aja" edasise vähenemise -39,3 minuti võrra. Seega võiks opikapooni kasutamine peale entakapooni anda täiendavaid ravitulemusi. Harris-Jones G. et al 2023. aasta retrospektiivne uuring näitas, et opikapoonraviga oli 18,5% vähem neuroloogi visiite kui entakapooni raviga. See efekt püsis kogu uuringu aja (18 kuud). Lisaks leiti erinevus levodopa ööpäevases annuses. Kui opikapoonravi rühmas keskmine levodopa ööpäevane annus esimesel aastal vähenes ja seejärel stabiliseerus, siis entakapoonravi rühmas levodopa annus küll esimese 6 kuu jooksul langes, aga seejärel levodopa annuseid suurendati. Kuigi tegemist on retrospektiivse uuringuga, võib see viidata opikapooni võimalikule paremusele entakapooni ees.

Parkinsoni tõve ajakohane ravijuhend hetkel Eestis puudub. NICE 2017. a ravijuhis soovib Parkinsoni tõve ravis optimaalset levodopa ravi kasutavatele patsientidele, kellel tekivad düskineesiad või motoorsed fluktuatsioonid, pakkuda ravi dopamiini agonistidega, MAO-B inhibiitoritega või COMT inhibiitoritega, eelistamata seejuures üht teistele. Ravimi valikul tuleks lähtuda patsiendi sümptomaatikast, kaasuvatest haigustest, ravi eesmärkidest ning konkreetse ravimi efektiivsuse ja kõrvaltoimete profiilist.

2023. a kasutas diagnoosi G20 korral soodusravimeid 3416 isikut ning Tervisekassa tasus nende ravi eest kokku ca 1,1 miljonit eurot (tabel 3).

Tabel 3. Tervisekassa keskmine kulu ühe patsiendi kohta toimeainete lõikes

Toimeaine	Isikute arv	Retseptide arv	Ravimite arv	Tervisekassa poolt tasatud summa	Ühe patsiendi keskmine kulu Tervisekassale
levodopa+benserasiid	2 551	15 580	22671,12	333 621,90 €	130,78 €
rasagiliin	893	4 716	8985,505	149 294,30 €	167,18 €
pramipeksool	484	3 083	6219,585	142 848,60 €	295,14 €
amantadiin	407	1 862	2374,26	18 470,01 €	45,38 €
levodopa+karbidopa+entakapoon	391	2 492	4176,15	261 284,90 €	668,25 €
ropinirool	366	2 748	6254,003	120 924,60 €	330,40 €
levodopa+karbidopa	235	1 323	3004,48	48 188,88 €	205,06 €
apomorfiin	14	45	103	17 847,28 €	1 274,81 €
bromokriptiin	1	3	30	208,20 €	208,20 €
Total	3 416	31 852	53818,1	1 092 689,00 €	319,87 €

Ludvig Puusepa Nimelise Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi sõnul on Parkinsoni tõve ravi väga individuaalne ja lisaks raviefekti saavutamisele on ravi määramise aluseks ravimite kõrvaltoimed, eelkõige levodopa-ravi kõrvaltoimed, mis tekivad väljakujunenud Parkinsoni tõve korral veerandil kuni pooltel patsientidel. Kuigi opikapoon ja entakapoon on mõlemad COMT-inhibiitorid, on nende kõrvaltoimete profiil patsientide lõikes erinev ning seetõttu võiks patsientidel olla võimalus entakapooni ravi järgselt kasutada ka opikapooni. Lisaks selgitati, et COMT-inhibiitorite ravi järel on järgmiseks Parkinsoni tõve ravivõimaluseks püsiv dopaminergiline ravi, mis on juba palju invasiivsem ja kallim.

Tabel 4. Tervisekassa hüvitatud tervishoiuteenused COMT-ravi järel

Teenuse nimetus	Teenusekood	Piirhind, €
Ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil, 250 mg	216R	140,37
Ravi levodopa/karbidopa intestinaalgeeli või foslevodopa/foskarbidopa infusioonilahusega, ühenädalane ravikuur	487R	569,79
Peaaju süvastimulatsioon	1A2131	24 057,85

Neid teenuseid kasutas 2023. a kokku vastavalt <4 isikut, 33 isikut ja 5 isikut ning Tervisekassa tasus nende ravide eest vastavalt ca 33 000 eurot, ca 830 000 eurot ja ca 53 000 eurot. Seega maksis ühe patsiendi 2023. a ravi nende teenustega Tervisekassale ca 8300-25 200 eurot. Ühe patsiendi aastane opikapooni ravi maksab uue hinna juures Tervisekassale ... eurot (tabel 2).

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle hüvitada opikapooni entakapoonravi järgselt võttes arvesse täiendavat müügiloahoidja pakkumist. Arvestades, et entakapooni ja opikapooni kõrvaltoimete profiil võib patsientidel olla erinev, on komisjoni hinnangul põhjendatud opikapooni lisamine juhul, kui entakapoon ei ole andnud piisavat efekti või patsiendile selle kõrvaltoimete tõttu ei sobi. Müügiloahoidja uue

hinnapakumise järgselt on opikapoonravi siiski entakapoonist ...% kallim, kuid komisjoni hinnangul ei vahetata ravi nendel patsientidel kergekaeliselt ning peab arvestama igasuguse raviskeemi muutusest tulenevat ebamugavust ja riske patsiendile.

Kokkuvõttes leiti, et opikapoonravi on entakapoonravist küll mõnevõrra kallim, ent järgnevatest ravivõimalustest oluliselt soodsam ning ravimi hüvitamine annab progresseeruva haigusega patsientidele alternatiivse ravivõimaluse enne invasiivsete ravimeetodite kasutuselevõttu. Hinnangulist lisakulu on keeruline prognoosida, ent näiteks kui 30% 2023. aastal entakapoonravi saanud patsientidest vajaks ravi opikapooniga, oleks lisakulu ca ... eurot aastas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse opikapooni hüvitamiseks Parkinsoni tõvega patsientidele, kellel entakapoonravi on ostunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele on ravi entakapooniga vastunäidustatud, rahuldada.

7. MEMO: DPP-4 INHIBIITORITE VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE LEEVENDAMINE

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud DPP4-inhibiitorite (sitagliptiin, vildagliptiin, linagliptiin, saksagliptiin ja sitagliptiin+metformiin, vildagliptiin+metformiin, linagliptiin+metformiin, saksagliptiin+metformiin) sisaldavate ravimite soodustingimuste lihtsustamiseks, tühistades nende väljakirjutamist piiravad sõnalised tingimused.

Taustainfo

Käesolevalt on eelnimetatud DPP4-inhibiitorid ja nende kombinatsioonid metformiiniga kättesaadavad 75% soodusmääraga II tüüpi diabeedi (E11, E14) näidustusel kombinatsioonraviks; kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea preparaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhend annab DPP4-inhibiitorite kasutamiseks järgmised soovitused:

- 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel on metformiin vastunäidustatud või kes seda ei talu, kaaluge farmakoteraapia alustamist sulfonüüluurea preparaadi, DPP4-inhibiitori, SGLT2-inhibiitori või pioglitasoniga (nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste);
- 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kellel ei esine püsiva proteiinuuriaga kroonilist neeruhaigust, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenu väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkust või aterosklerootilist südameveresoonekonna haigust ja kes senise farmakoteraapiaga ei ole saanud soovitud ravitulemust, kasutage ravi teisel intensiivistamisel sulfonüüluureapreparaati, DPP4-inhibiitorit, pioglitasoni või SGLT2-inhibiitorit (tugev positiivne soovitus, madal tõendatuse aste).

Seega annab ravijuhend soovitus DPP4-inhibiitorite kasutamiseks teatud juhtudel ravi alustamisel (sh monoravina). Samuti soovitatakse ravimi kasutamist kolmandas ravireas täpsustamata, milliste ravimitega kombinatsioonis peaks ravimit kasutama.

Ühtlustamaks DPP4-inhibiitorite erinevaid hindasid ja lihtsustamaks hüvitamise tingimusi, et need oleksid kooskõlas kehtiva ravijuhendiga, on Tervisekassa alustanud läbirääkimisi. Suhtluse käigus on selgunud, et saksagliptiini/saksagliptiin+metformiini turustamine lõpetatakse (otsus ei sõltu Tervisekassa hinnaläbirääkimistest) ning linagliptiini/linagliptiin+metformiini hinnatase lähiajal pigem langemas ei ole. Saksagliptiini sisaldavate ravimite patendikaitse periood lõpeb oktoobris 2024, linagliptiini sisaldavatel ravimitel kestab see kuni 2026. aasta märtsini. Seega järgnevatel aastatel on

oodata ka nende ravimite olulist odavnemist. Lähtuvalt Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivatest hindadest on läbirääkimisi alustatud ka geneerilise konkurentsiga DPP4-inibiitorite toimeainegruppides (sitagliptiin, vildagliptiin; +/- metformiin).

Tabel 1. Hüvitatavate DPP4-inibiitorite ja nende metformiini kombinatsioonide kehtivad päevaravi maksumused ja läbirääkimiste võimalikud sihttasemed ja kasutajate arv 2023. aastal

Toimeaine	Patsientide arv 2023. a	Kehtiv hinnatase (jaehinnas km-ga €)	Läbirääkimiste võimalikud sihttasemed (jaehinnas km-ga €)
sitagliptiin (25 mg, 50 mg)*	318	0,52 (piirhind)	0,52 (piirhind)
sitagliptiin (100mg)	757	0,52 (piirhind)	0,46 (piirhind)
vildagliptiin (100mg)	319	0,65 (piirhind)	0,40 (piirhind)
linagliptiin (5mg)	5 690	0,86	0,86
saksagliptiin (5mg)	278	0,76	turustamine lõpetatakse
sitagliptiin+metformiin (100mg)	2 196	0,63 (piirhind)	0,46 (piirhind)
vildagliptiin+metformiin (100mg)	2 295	0,41 (piirhind)	0,41 (piirhind)
linagliptiin+metformiin (5mg)	2 616	0,93	0,93
saksagliptiin+metformiin (5mg)	432	0,85	turustamine lõpetatakse

*kasutatakse ca 20% patsientidest: 25 mg kasutatakse raske neerukahjustusega patsientidel (GFR \geq 15 kuni $<$ 30 ml/min) või lõppstadiumis neeruhaigusega patsientidel (GFR $<$ 15 ml/min), sh need, kes vajavad hemodialüüsi või peritoneaaldialüüsi. 50 mg mõõduka neerukahjustusega patsientidel (GFR \geq 30 kuni $<$ 45 ml/min)

DPP4-inibiitoreid kasutas 2023. aastal kokku 14 519 isikut, neist 75/90%-ga 14 082 isikut. 50% kasutajaid oli 1075 isikut, neist sitagliptiini, sitagliptiin+metformiini, vildagliptiini ja vildagliptiin+metformiini kasutajaid 423. 2023. aasta Tervisekassa kulu DPP4-inibiitorite hüvitamisele oli 2,34 miljonit eurot.

Hinnangulistest piirhinnalangustest saavutatav kokkuhoid on ligikaudu 122 000 eurot, võttes arvesse prognoositavaid piirhinna languseid ning Tervisekassa 2023. aasta ravimite hüvitamise statistika andmeid. Maksimaalne võimalik lisakulu geneeriliste DPP4-inibiitorite +/- metformiin 50% kasutajate soodusmäära suurenemisest on suurusjärgus 40 000 eurot ja on seega kaetav tekkiva säästu arvelt.

Ettepanek ravikomisjonile: leevendada soodustingimusi DPP4-inibiitoritel ja nende kombinatsioonidel metformiiniga juhul, kui toimeaine päevadoosi maksumus ei ületa 0,52 eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles tehtud ettepaneku üle leevendada soodustingimusi DPP-4 inhibiitoritel ja nende kombinatsioonidel metformiiniga. Hetkel ei vasta soodustingimused uemate ravijuhendite soovitudele. Ettepaneku rahuldamisel ei peaks enam metformiini mitesobivuse korral üle minema sulfonüüluurea preparaatidele, vaid saaks kohe hakata kasutama sobivat DPP-4 inhibiitorit. See teeb komisjoni hinnangul diabeeti põdevate patsientide haiguse jälgimise ja ravi lihtsamaks. Sulfonüüluurea preparaadid põhjustavad sagedamini hüpoglükeemiat, mis on arstide sõnul probleemiks just eakamatel patsientidel, kelle toitumine võib olla sageli ebakorrapärane. Seetõttu oleks nende patsientide ravi vahetus ka ohutum, kuna on võimalik vältida hüpoglükeemia episoodide tekkimist.

Arutleti täiendavalt pakutud piirhindade ja ravimite senise kasutuse üle. Tõdeti, et uute pakutud piirhindade korral jääb linagliptiin ligikaudu kaks korda teistest kallimaks. Komisjonil on keeruline mõista kahekordset hinnavahet võrreldes teiste alternatiividega ning komisjon soovib Tervisekassal algatada läbirääkimisi hinnalanguseks. Hinnalanguse mitte saavutamisel arutada küsimust komisjonis

uuesti ja vajadusel kaaluda linagliptiinile väljakirjutamise piirangute rakendamist või algatada loetelust väljaarvamise protsess.

Laialdaselt kasutatavate DPP4-inhibiitorite sitagliptiini ja vildagliptiini (+/-metformiin) hinnad on seoses geneeriliseks muutumise ja täiendavalt saavutatud hinnalangustega märkimisväärselt odavnenu, millest lähtuvalt on komisjoni hinnangul põhjendatud nende kättesaadavuse võimaldamine laiemale patsientide grupile. Ühtlasi toetab see muudatus geneeriliste ravimite turul püsivust ja jätkuvat hinnakonkurentsi. Tulenevalt eeltoodust on mõistlik eemaldada nende ravimite väljakirjutamise tingimustest kombinatsioonravile viitavad piirangud, võimaldades neid edaspidi kasutada vastavalt vajadusele erinevates ravivalikutes.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku DPP-4 inhibiitorite väljakirjutamise tingimuste lihtsustamiseks, tühistades nende väljakirjutamist piiravad sõnalised tingimused, rahuldada.

8. MEMO: SUUKAUDSE SEMAGLUTIIDI HÜVITAMISE TINGIMUSTE LAIENDAMINE

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud suukaudse semaglutidi (Rybelsus) hüvitamise tingimuste laiendamiseks

Taustainfo

Käesolevalt on suukaudne semaglutiid rahastatud II tüüpi diabeedi (E11, E14) näidustusel järgmistel tingimustel:

- 75%/90% II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$), kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea preparaati või vähemasti ühte neist, juhul kui metformiin või sulfonüüluurea preparaat on meditsiiniliselt vastunäidustatud tingimusel, et eelnev ravi SGLT-2 inhibiitoriga maksimaalses talutavas annuses ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud. Patsiendid, kelle ravi semaglutiidiga on alustatud enne 01.01.2023, võivad jätkata ravi tuginedes kuni 31.12.2022 kehtinud rakendustingimustele.
- 50% juhul kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud

Lisaks Rybelsusele rahastab Tervisekassa veel süstitavaid GLP-1 agoniste²: semaglutiid (Ozempic), liraglutiid (Victoza), liksisenatiid (Lyxumia), dulaglutiid (Trulicity). 50% soodusmäära tingimus on kõigil ravimitel ühesugune. Ozempicul kehtivad ka kõrgemal soodusmääral Rybelsusega samad tingimused, kuid liraglutiidil, liksisenatiidil ja dulaglutiidil on see tulenevalt kallimatest hindadest mõnevõrra erinev: II tüüpi diabeedi raviks rasvumusega patsientidel ($KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.

Eesti II tüüpi diabeedi ravijuhend³ annab GLP-1 agonistide kasutamiseks järgmised soovitused:

- II tüüpi diabeedi diagnoosiga patsientil, kellel on püsiva proteiinuuriaga krooniline neeruhaigus, dokumenteeritud südame vasaku vatsakese langenu väljutusfraktsiooniga südamepuudulikkus või ateroskleroosiline südame-veresoonkonna haigus; kelle raviskeem sisaldab juba SGLT2 inhibiitorit või selle kasutamine on vastunäidustatud ja kes senise

² 2. tüüpi diabeedi diagnostika ja ravi. Ravijuhend. RJ-E/51.1-2021. Eesti Haigekassa. 2021 <https://ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/154/2-tuupi-diabeedi-diagnostika-ja-ravi>

farmakoteraapiaga ei ole saavutanud soovitud ravitulemust, kaaluge ravi teisel intensiivistamisel GLP1 agonisti (nõrk positiivne soovitus, madal tõendatuse aste)⁴.

- *II tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil kaaluge ravi kolmandal intensiivistamisel basaalsuliini või GLP-1 agonisti (nõrk positiivne soovitus, väga madal tõendatuse aste).*

Võimaldamaks GLP1 agonistide kasutamist ravijuhendi soovitude järgselt, alustas Tervisekassa läbirääkimisi. Arvestades süstitavate GLP-1 agonistide globaalsete ja Eesti turu tarneraskustega (jätkuvad prognooside kohaselt 2024-2025.a), mis on tingitud ravimite nõudluse järsust kasvust ja sellele mitte vastavast tootmise mahtudest tulenevalt ravimite soodsast mõjust kehakaalule ka mittediabeetikutel, siis ei ole ravimite müügiloahoidjate esindajad valmis avama läbirääkimisi süstitavate ravimite hinnalangevuseks ja rahastatava sihtgrupi suurendamiseks.

Ainsana on teinud hinnapakkumise Novo Nordisk ravimile Rybelsus, sest antud ravimi tarneid Eestisse on võimalik rahastustingimuste laiendamisel suurendada erinevalt süstitavatest GLP-1 agonistidest, millel on globaalsed tarneraskused, mis tähendab ka Eestis ravimite kättesaadavuse probleeme. Rybelsuse müügiloahoidja (MLH) on Tervisekassale teinud hinnapakkumise, mille tulemusel odavneb 75/90% soodusmäära korral hind Tervisekassale ca ...% ning 50% soodusmäära korral ...%.

Semaglutidiid kasutas 2023. aastal soodustusega 12 221 isikut, sh Rybelsust 75/90%-ga 5 281 isikut ja 50%-ga 761 isikut. Kulu Tervisekassale oli kokku 8,6 mln €. Täishinnaga kasutas semaglutidiid eelmisel aastal 12 268 isikut, neist Rybelsust 6 609 isikut ning soodustusega ostetud retseptide kogusumma oli 5,9 mln €. Soodustusega müüdnud Rybelsuse ravimpakkide hulk on viimasel kahel aastal väga olulisel määral kasvanud (2022 vs 2021 oli kasv 338% ning 2023 vs 2022 290%) ning suure tõenäosusega kasvutrend jätkub sel aastal ka siis, kui rahastustingimusi ei muudaks.

Võttes arvesse Rybelsuse näidustust⁵, Eesti ravijuhendi soovitusi, SGLT-2 inhibiitorite hinnataset ning pakutud hinnalangust, peab Tervisekassa põhjendatult rahastustingimusi laiendada järgmiselt:

- *75/90%: II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks patsientidel, kellel metformiin ja SGLT-2 inhibiitor ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.*
- *50%: II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks või monoraviks, kui metformiin on vastunäidustatud.*

Muudatuse tulemusel suureneks Rybelsuse kasutajate arv mõlemas soodusmääras, sest tõenäoliselt osad patsiendid hakkaksid ravi saama 50% asemel 75/90%-ga, samuti on usutav, et osa alternatiivsete GLP-1 agonistide kasutajatest vahetab tarneraskuse ja turustamise lõpetamise (Victoza alates 01.10.2024) tingimustes ravi ning ravile lisanduks teatav hulk diabeediga patsiente, kes täna on ravimit ostnud täishinnaga (tõenäoliselt toimub kasv just 50% soodusmäära osas). Samas jääb ravimi kasutamist võrreldes teiste diabeediravimitega (DPP4-inhibiitorid, SGLT-2 inhibiitorid) piirama rangemad väljakirjutamise tingimused ning kõrgem patsiendi omaosalus. Müügiloahoidja prognooside kohaselt võiks 2025. a keskpaigaks muudatuste tulemusel Rybelsuse ravil olla 8 800 patsiendi asemel 14 000 patsienti (neist ca 3 000 50% soodustusega) ning täiendav kulu kuni 5200 patsiendi ravile lisandumisest jääb tõenäoliselt vahemikku ... - ... eurot. Arvestades, et kirjeldatud prognoos sõltub väga paljudest eeldustest, on sellega seotud arvestatav ebakindlus. Minimeerimaks eelarveriski, on müügiloahoidja valmis mahupiiranguga leppe sõlmimisest, koos tagasimaksega selle ületamisel ...% ulatuses.

⁴ Töörühm võttis soovitusel sõnastamisel arvesse, et Palmeri et al. (2021) süstemaatilise ülevaate ja võrgustik-metaanalüüsi põhjal oli SGLT2 inhibiitorite ja GLP1 agonistide kardio- ja nefroprotektiivne mõju sarnane. Kuna GLP1 agonistide hind (sh omaosalus) on võrreldes SGLT2 inhibiitoritega 2 korda suurem, ei ole GLP1 agonisti kasutamine ravi alustamisel põhjendatud.

⁵ Rybelsuse ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on ravim näidustatud ebapiisavalt kontrollitud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutele lisaks dieedile ja füüsilisele koormusele monoteraapiana, kui metformiin on talumatuse või vastunäidustuste tõttu sobimatu või kombinatsioonis teiste diabeediravimitega. https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/rybelsus-epar-product-information_et.pdf

Ettepanek ravimikomisjonile: laiendada hüvitamise tingimuse suukaudsel semaglutiidil vastavalt:

- 75/90%: II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks patsientidel, kellel metformiin ja SGLT-2 inhibiitor ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud.
- 50%: II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks või monoraviks, kui metformiin on vastunäidustatud.

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle laiendada suukaudse semaglutidi hüvitamise tingimusi. Tõdeti, et ravimi näidustus vastab ettepanekule, ühtlasi toetavad seda Eesti ravijuhendid. Müügiloahoidja on teinud täiendava hinnapakumise, mille korral Tervisekassa kulu väheneks ... ning patsientide prognoosi riski aitab maandada mahupiiranguga leppe sõlmimine. Arutleti ka nende prediabeetiliste patsientide üle, kellel semaglutidi raviga on õnnestunud kaalu langetada ja seeläbi diabeedi diagnoosimist edasi lükata. Ettepaneku rahuldamise korral tõuseb pakendi hind nendele patsientidele, kes kasutavad või soovivad hakata kasutama ravimit näidustuseväliselt. Siiski on komisjoni hinnangul põhjendatud lähtuda konkreetse ravimi näidustusest, ravijuhendite soovitudest ning enim ravi vajavast patsiendigrupist, kelleks on 2.tüüpi diabeeti põdevad patsiendid. Sellest tulenevalt peab ravimikomisjon põhjendatuks, et ravimi väljakirjutamise tingimusi lihtsustatakse ja viiakse vastavusse ravijuhendi soovitudega samas positsioneerides ravimi kasutust soodsamate SGLT-2 inhibiitorite järgselt. Muudatuse tulemusel on võimalik muuta ravim diabeediga patsientidele kättesaadavamaks ning tuua mõningast leevendust süstitavate GLP1 agonistide tarneraskusele.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku suukaudse semaglutidi hüvitamise tingimuste laiendamiseks rahuldada.

9. MEMO: PCSK-9 VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE LEEVENDAMINE

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud PCSK-9 inhibiitorite (alirokumab, evolokumab) ning PCSK-9 modulaatorite (inklisiraan) väljakirjutamise tingimuste leevendamiseks.

Taustainfo

Eesti Kardioloogide Selts (EKS) on teinud ettepaneku PCSK-9 inhibiitorite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks. Intensiivne hüperkolesteroleemia ravi on üheks olulisemaks teguriks väga kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientide prognoosi parandamisel. Lisaks statiinidele ja esetimiibile on viimastel aastatel lisandunud uus ravimiklass PCSK-9 inhibiitorid, mis on piiratud patsiendigruppidele Eestis soodustingimustel kättesaadavad. Praegu kehtivad soodustingimused (alirokumab, evolokumab):

- kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemia (E78.0) raviks dokumenteeritud ateroskleroosiga patsientidele, kui varasem ravi maksimaalselt talutavas annuses statiini ja esetimiibiga on osutunud ebapiisavaks või on need ravimid olnud vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on $\geq 3,0$ mmol/L;
- ravi alustamine ägeda südamelihase infarkti (I21, I22, I25.2) järgselt (möödunud ≤ 12 kuud) kombinatsioonis statiini ja esetimiibiga patsientidel, kellel vaatamata 1-3 kuud kestnud ravile maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibiga ei ole saavutatud LDL-kolesterooli eesmärkväärtust ($< 1,4$ mmol/L) ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures $\geq 3,0$ mmol/L või kellele statiin/esetimiib on vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures $\geq 3,0$ mmol.

See tähendab, et täna kehtivate soodustingimuste järgi on PCSK9 inhibiitoritega ravi alustamiseks vajalik maksimaalse talutava statiin- ja esetimiibravi foonil LDL-kolesterool üle 3 mmol/L kuni 12 kuu jooksul peale ägedat südamelihase infarkti või LDL-kolesterool üle 3 mmol/L perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel.

Tingimused kehtestati ravimi lisamisel soodusravimite loetellu 2021. aastal, arutelud ravimikomisjonis toimusid 2020. aastal (evolokumab 15.10.2020⁶). Komisjoni oli kaasatud erialaekspert ning tõdeti, et ravimi kõrge hinna, ebakindla patsientide prognoosi (100-200 patsienti aastas) ja sellest tuleneva suure eelarvemõju tõttu tuleks ravim esmajärjekorras kättesaadavaks teha raskemas seisundis olevatele patsientidele ägeda infarkti järgselt juhul, kui statiinide ja esetimibiiga ei saavutata LDL-kolesterooli eesmärkväärtust. Lisati, et PCSK-9 inhibiitor võiks olla kättesaadav patsientidele, kelle LDL-kolesterooli väärtus on vähemalt 3,0 mmol/L.

Alates 2024.aasta jaanuarist on hüvitatud alternatiivne toimeaine inkliiraan samadel tingimustel, mis evolokumab ja alirokumab ning tulenevalt ravimi soodsamast hinnast ja kulutõhususest lisaks ka ägeda koronaarsündroomi (ÄKS, STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia), isheemilise insuldi ja revaskulariseerimise (koronaararter, karotiidarter, perifeerse arteriaalse) järgselt. Ravimikomisjon soovitas evolokumabi ja alirokumabi väljakirjutamise tingimuste ühtlustamist inkliiraaniga samaväärse hinnataseme korral, seni ei ole ravimite müügiloa hoidjad vastavat hinda pakkunud.

Eesti Kardioloogide Selts taotleb PCSK-9 inhibiitorite soodustingimustel väljakirjutamist LDL-kolesterooli piirväärtusest alates 2,6 mmol/L nii perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel kui ka ägeda südamelihase infarkti järgsetel patsientidel ja soovitakse pikendada PCSK-9 inhibiitorite soodustingimustel ravi alustamise aega kuni 3 aastani peale südamelihase infarkti (praegu kehtiva ≤ 12 kuu asemel). Eesti kardioloogide Seltsi preventsiiooni töögrupp analüüsis senise PCSK9 inhibiitorite kasutamise kogemust ning leidis, et sellise arvestusega on ülehinnatud soodustingimustele vastavate patsientide arvu ning PCSK9 inhibiitorid on praegu Eestis alakasutatud ravimiklass.

Seltsi varasemad ettepanekud on tehtud üldise piiratud rahastuse kontekstis, et vähegi sekundaarset preventsiiooni tõhustada ja nende hinnangul tuleb ravimite hüvitamise tingimused viia vastavusse tõendus põhiste ravijuhenditega. Rahvusvaheliste ravijuhiste järgi peab LDL-kolesterooli väga kõrge riskiga patsientidel sekundaarses preventsionis langetama $\geq 50\%$ võrreldes lähteväärtusega ja LDL-kolesterooli sihtväärtus on $< 1,4$ mmol/L. Patsientidel, kel 2 aasta jooksul tekib teine vaskulaarne haigusjuht (mis ei pruugi olla esimesega sama tüüpi) maksimaalses talutavas annuses statiini manustades, tuleb kaaluda LDL-kolesterooli sihtväärtusena $< 1,0$ mmol/l. Sekundaarseks preventsiooniks väga kõrge riskiga patsientidel, kes ei saavuta eesmärkväärtust maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibi kombinatsiooniga 4-6 nädala jooksul, soovitatakse raviskeemi lisada PCSK-9 inhibiitor (I, A).

Arvestades esetimiibi hinda ja kasutust, tuleks Seltsi hinnangul esetimiibilt eemaldada kõik väljakirjutamist piiravad tingimused, kuna paljudele patsientidele tuleb kombinatsioonravi määrata kohe esimese ravina, mida toetavad ka ravijuhiste soovitusel. Hetkel on esetimiibi kättesaadav (sh kombinatsioonis atorvastatiini või rosuvastatiiniga), kui vaatamata statiini optimaalse annuse kasutamisele ei saavutata kolesteroolitaseme eesmärkväärtust.

Ettepanek ravimikomisjonile: leevendada väljakirjutamise tingimusi ravimite loetellu kantud PCSK-9 inhibiitoritel (alirokumab, evolokumab) ning PCSK-9 modulaatoril (inkliiraan) leppides täpse sõnastuse kokku erialaspetsialistidega ning ühtlasi eemaldada PCSK-9 inhibiitoritele eelnevalt

⁶ Ravimikomisjoni protokoll 15.10.2020 https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Ravimikomisjon_15.10.2020_avalik.pdf

kasutataval ravimil esetimiibil kehtivatest tingimustest meditsiiniliste kriteeriumite piirangud (v.a diagnoosid).

Diskussioon

Komisjon tuletas meelde varasemate aastate alirokumabi, evolokumabi ja inklisiraani menetluste arutelu ning tutvus kardioloogide ettepaneku ja põhjendustega. Tõdeti, et esmase ja teise ravimikomisjoni arutelu tulemusena seati täna kehtivad kriteeriumid tingituna ravimite kõrgest hinnast, ebakindlusest patsientide prognoosil ja sellega kaasnevast suurest eelarvemõjust ning oli põhjendatud taotlused rahuldada vaid kitsamal sihtrühmal. Tervisekassa andmetel kasutas PCSK-9 inhibiitoreid 2023.aastal hüvitatud tingimustel kokku 74 patsienti hüvitatud summas 129 479,63 eurot. Varasemate prognooside kohaselt arvati, et patsiente võiks käesolevalt ravil olla ca 300, mis on 3-4 korda rohkem, kui tegelik kasutus ning tõdeti, et esialgsed prognoosid olid ülehinnatud ja ei ole tänaseks realiseerunud.

Kolesterooli ravi soovitusel on nõ astmelised – ravi alustatakse statiinidega, millele seejärel lisatakse vajadusel esetimiib ning kui patsient ei saavuta eesmärkväärtust maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibi kombinatsiooniga 4-6 nädala jooksul, soovitakse raviskeemi lisada PCSK-9 inhibiitor. Seda kasutust soosivad ka hetkel kehtivad väljakirjutamise piirangud, kus esetimiibi kasutamise eelduseks on statiini kasutamine. Uuemad ravijuhiste soovitusel⁷ toovad välja LDL-kolesterooli oodatava languse erinevate ravimklasside korral ning soovivad kõrge riskiga patsientidel kasutada lähenemist „*strike early and strike strong*“ ehk et koheselt alustada kombinatsioonraviga statiin+esetimiib(+PCSK9 inhibiitor).

Table 1 Expected effects of various lipid-lowering classes and their combination on LDL-c levels

Drug class	Expected proportional LDL-C lowering compared with placebo	LDL-C lowering effect after 2 weeks of treatment ^a
Moderate-intensity statin	30%	25% ⁸⁴
High-intensity statin	50%	45% ⁸⁵
ezetimibe	20%	20% ⁸⁶
PCSK9 antibody	60%	50–60% ^{28,30,87,88}
PCSK9 siRNA	50%	40% ³²
Bempedoic acid	15–25%	15–25% ⁸⁹
Combination therapy		
High-intensity statin plus ezetimibe	65%	
High-intensity statin plus PCSK9 antibody	75%	
High-intensity statin plus ezetimibe plus PCSK9 antibody	85%	
Bempedoic acid plus ezetimibe	35%	

⁷ Acute LDL-C reduction post ACS: strike early and strike strong: from evidence to clinical practice. A clinical consensus statement of the Association for Acute CardioVascular Care (ACVC), in collaboration with the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) and the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy, 2022. a

Kardioloogide sõnul on paljudele patsientidele mõistlik kombinatsioonravi (statiin+esetimiib) määrata kohe esimese ravina. Probleemiks Eestis on ka see, et suur osa patsientidest ei võta neile haiglast ordineeritud hüperlipideemia ravi kas üldse või nii nagu seda ordineeriti (reeglina tähendab see seda, et võetakse atorvastatiini 40 mg kahe tableti asemel üks) ning esetimiib on raviskeemis vähem kui 5% patsientidest. See võib tuleneda sellest, et sageli on patsientidel palju erinevaid ravimeid ning inimene ei tunne igapäevaelus, et tal on kolesterool kõrge ja seetõttu on ravijärgimus madal. Komisjon näeb vajadust ja soovib jagada ravijärgimuse alast infot ning leiti, et kuivõrd esetimiibil on geneeriline konkurents ja hinnad on soodsad, tuleks esetimiibilt piirangud eemaldada. See võimaldaks patsientidel alustada kombinatsioonravi koheselt ning loodetavasti saab seeläbi tõhustada efektiivset ja soodsamat ravi, enne kui alustatakse kallima raviga.

Arutleti PCSK-9 kehtivate piirangute ja esitatud ettepanekute üle. Uuringutes ning ravijuhendites on välja toodud, et PCSK-9 ravi on soovitatav alustada alates LDL-väärtusest 2,6 mmol/L. Enamik riike, kus PCSK-9 ravimid on soodusravimite nimekirja lisatud, on lähtunud ravimite kliiniliste uuringute kaasamise kriteeriumitest, kus LDL-kolesterooli tase oli 1,8mmol/L, 2 mmol/L või 2,6mmol/L, nt Austria, Holland, Rootsi, Soome, jt. Sellest tingituna toetab komisjon LDL-kolesterooli piirväärtuse langetamist $\geq 2,6$ mmol/L ja 12 kuu piirangu muutmist kolmele aastale inkliisiraanil. Esimese aasta jooksul on absoluutne risk kordussündmuseks küll kõrgem, ent ravimid on efektiivsed ja toimivad ka hilisemal ravi alustamisel.

Arutleti majandusliku põhjenduse ja eelarvemõju üle. Inkliisiraan lisandus soodusravimite loetellu jaanuarist 2024 ning ravim hüvitati laiemal sihtrühmal tulenevalt tema soodsast hinnast, mis andis sekundaarses preventioonis erinevate segmentide kaalutud keskmiseks kulutõhususe näitajaks 20 000 eurot. Primaarses preventioonis (perekondlik hüperkolesteroleemia) on inkliisiraani kulutõhusus < 20 000 eur/QALY. Ühtlasi on müügiloo hoidjaga sõlmitud tagasimakseklausliga hinnalepe, mis maandab eelarvemõju riski veelgi. Kui evolokumabi ja alirokumabi hinnad langevad inkliisiraaniga samaväärsele tasemele, siis ühtlustatakse väljakirjutamise tingimused samasugusteks inkliisiraaniga ka nendel ravimitel.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku ravimite loetellu kantud inkliisiraani väljakirjutamise tingimuste levendamiseks rahuldada. Ning eemaldada esetimiibilt piirangud, eesmärgiga soodsamat ravi tõhustada, enne kui alustatakse kallima raviga.

10. MEMO: TOIMEAINET PEGFILGRASTIIM SISALDAVATE RAVIMITE HÜVITAMINE TERVISEKASSA RAVIMITE LOETELU KAUDU LISAKS TERVISHOIUTEENUSTE LOETELULE

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavate toimeainet pegfilgrastiim sisaldavate ravimite hüvitamiseks Tervisekassa ravimite loetelu kaudu lisaks tervishoiuteenuste loetelule.

Käesolevalt hüvitatakse pegfilgrastiimi sisaldavaid ravimeid Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu vahendusel teenuskoodiga 304R: ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus. Teenuse piirhind on 5,19 eurot (seisuga 1. aprill 2024) ja Tervisekassa võtab koodiga 304R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle kümme korda ühe raviannuse kohta, kui patsiendile on näidustatud ravi pikatoimelise pegfilgrastiimiga.

Pegfilgrastiim on hüvitatav Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu teenusena 304R annuses 5mcg/kg kohta 10-päevase ravikuurina, kas statsionaarse, ambulatoorse või päevaravi teenuse koosseisus. Teenuse piirhind on 5,19 eurot (10 korda 51,9 eurot), millele lisandub igakordsel

manustamisel ambulatoorse ja päevaravi manustamise maksumuste pealt arvatud kaalutud keskmine manustamise kulu 2,127 eurot, kokku ühe manustamise kulu 7,317 eurot. 10 manustamiskorra kulu Tervisekassale kokku on 73,17 eurot. 2023. aastal on teenust 304R kasutanud 2547 patsienti, kokku 36 667 teenuskorda, maksumusega Tervisekassale 238 906,26 eurot aastas.

Ravimi PELGRAZ 6mg/0,6ml N1 süstevahend katab ühe manustamiskorraga ära 10 teenuskorraga samaväärselt ravitulemuse. Pegfilgrastiimi kasutamine ühekordse süstena on Tervisekassa jaoks ca ...% kulukam teenusega 304R võrreldes, kuid säästab kodusel ravil viibivat patsienti korduvatest visiitidest ravimi manustamiseks 10 järjestikuse päeva vältel. PELGRAZ eeltäidetud süstevahendi kasutamist teenuse 304R raames piirab teenuse hind: ka lubatud 10-kordne kodeerimine ei kata tervishoiuasutusele süstevahendi soetamiseks tehtavat ühekordset kulu. Tervisekassa lisakulu muudatusest 10 korda teenust 304R vs PELGRAZ 1-kordne süst on ... eurot. Võttes arvesse teenuse 304R 2023. aasta kasutamise andmeid ning asjaolu, et ühekordsele süstile läheks üle ligikaudu pooled patsiendid, oleks lisakulu muudatusest ca ... eurot aasta kohta.

Ettepanek: täiendada Tervisekassa ravimite loetelu soodustusega 100% toimeainet pegfilgrastiim sisaldava ravimiga PELGRAZ süstelahus eeltäidetud süstevahendis 6mg/0,6ml N1, ravimi väljakirjutamise õigusega onkoloogil ja hematoloogil neutropeenia (D70) näidustusel patsientidele, kes saavad pahaloomulise kasvaja vastast tsütotoksilist keemiaravi. Vajaduse korral teha ettepanek haiguste loetelu muutmiseks.

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle teha pegfilgrastiim kättesaadavaks ka soodusravimite loetelu kaudu neutropeenia näidustusel patsientidele, kes saavad pahaloomulise kasvaja vastast tsütotoksilist ravi. Nenditi, et muudatusest võivad saada kasu ligikaudu pooled patsientidest, kes ravi vajavad, st umbes 1200 patsienti. Muudatuse tulemusena saaksid nad manustada pegfilgrastiimi kodustes tingimustes ning patsient ei peaks kümnel järjestikusel päeval ravimi manustamiseks haiglasse kohale sõitma. Siiski tõdes komisjon, et ligikaudu 40% patsientidest (jaanuari 2023. väljavõtete põhjal) on haiglas mõnest muust põhjusest tingituna ning neile manustatakse ravi selle käigus. Samas on ka osa patsiente, kes saavad haiglast ravimi kaasa ning manustavad seda kodustes tingimustes.

Võrreldes hetkel kehtivat tervishoiuteenuste loetelus teenuse 304R piirhinda lisanduva preparaadi hinnaga, jääb taotletav ravim ...% kallimaks. Komisjon on varasemalt aktsepteerinud manustamisviisi mugavuse ja parema kättesaadavuse tõttu vähest hinnaerinevust, kuid mitte rohkem kui 10% ulatuses. Kokkuvõttes soovib komisjon ettepaneku rahuldada tingimusel, et uue ravimvormi hinnavahe hetkel kasutuses olevaga ei ületa 10%.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib ettepaneku hetkel Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavate toimeainet pegfilgrastiim sisaldavate ravimite hüvitamiseks Tervisekassa soodusravimite loetelu kaudu rahuldada tingimusel, et uue ravimvormi hinnavahe haiglas kasutatava pegfilgrastiimiga ei ületa 10%.

11. MEMO: KABOSANTINIIBI VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE MUUTMINE

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek muuta Tervisekassa ravimite loetellu kantud kabosantiniibi väljakirjutamise tingimusi võimaldades kabosantiniibi kasutamist lisaks teises ravireas immuunravi järgselt

Taustainfo

Neeruvähk on pahaloomuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%.

Neerurakk-kartsinoom on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 85-90%. Patsiendid saab klassifitseerida Hengi kriteeriumite kohaselt kolme riskirühma: hea, keskmise ja halva prognoosiga, mis Eestis on umbes proportsioonis 20%, 60% ja 20%. Levinud neeruvähi ravi on kompleksne, ravi võib kesta mõnest kuust kuni mitme aastani. Keskmise ja halva prognoosiga patsientide elulemus on oluliselt lühem (8-12 kuud) kui madala riskiga patsientidel (kuni 5 aastat).

2023. aastal hakkas Tervisekassa esmakordselt rahastama 1. ravireas rahvusvaheliste ravijuhiste poolt tugeva soovitusena immuunravi (nivolumab kombinatsioonis ipilimumabiga) ning laiendas oluliselt geneeriliseks muutunud sunitiniibi ja pasopaniibi väljakirjutamise tingimusi (sh tekkis 3. ravirida). Valdav enamus ravimitest on hüvitatud heledarakulise neerurakk-kartsinoomi korral (erandiks geneerilised sunitiniib ja pasopaniib ning biosimilar bevatsizumab)⁸. 2. ravireas rahastatud nivolumabi, kabosantiniibi, aksitiniibi, sorafeniibi eeltingimuseks on patsiendi hea üldseisund (ECOG 0–1) ning asjaolu, et mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena, ravi alustamise jätkamise otsus on langetatud konsiiliumi poolt (vähemalt 2 onkoloogi)⁹.

Kabosantiniibi hinnapakkumine ja meditsiiniline tõendus põhisis

Kabosantiniibi müügiloahoidja (MLH) on Tervisekassale teinud hinnapakkumise, mille korral ravimi hind võrreldes kehtivaga langeks ...%. Hinnalangusega soovib MLH, et ravim oleks jätkuvalt kättesaadav 2. ravireas sunitiniibi ja pasopaniibi järgselt, kuid täiendavalt soovitakse rahastust 2. ravireas immuunravi järgselt ning 3. ravireas.

Tulenevalt immuunravi kättesaadavusest 1. ravireas, on muutumises 2. ravireas ravimite kasutus, sest immuunravi järgselt teistkordset immuunravi (nivolumab) ei soovitata. ESMO¹⁰ ravijuhendis tõdetakse, et robustsed prospektiivsed andmed 2. rea ravivõimaluste kohta peale PD-1 inhibiitoreid sisaldanud raviskeemide kasutamist 1. ravireas on puudulikud. Eksisteerib küll mõningaid prospektiivseid heterogeenseid väiksemahulisi andmeid aksitiniibi, pasopaniibi ja sunitiniibi kasutamise osas. On ka retrospektiivseid, kirjeldavaid andmeid ja alagrupianalüüse kabosantiniibi, tivosaniibi ja lenvatiniib+everoliimus osas. Kõikides uuringutes on siiski leitud ravivastust (ca 20%) ning tulemused on kooskõlas ravi järjestamisega oodatuga. Kõik raviskeemid on arvestades andmetega seotud ebakindlust saanud III, B soovitusena¹¹. On tõenäoline, et kõik heaks kiidetud VEGFR-TKI ravimid omavad mingit aktiivsust ja neid võiks käsitleda kui standardravi. Korduva immuunravi teostamine on käesoleval hetkel eksperimentaalne ja ei tohiks käsitleda standardravina. Kolmandas ravireas prospektiivsed andmed peale 1. rea immuunravi kombinatsiooni ja 2. rea VEGFR-baasil ravimite kasutamist, on puudulikud, kuid tõenäoliselt on erinevate ravimite järjestamine kasulik (IV, B soovitus)¹².

Eesti Onkoterapia Ühing esitas Tervisekassale 18.03.2024 pöördumise, milles juhitakse tähelepanu kabosantiniibi kättesaadavuse vajadusest patsientidele, kelle haigus progresseerub esmase immuunravi foonil, sest seda soovitavad rahvusvahelised ravijuhised ning ravim on Eesti kliinilises praktikas tõestanud oma efektiivsust 2. rea ravimina sunitiniibi või pasopaniibi järgselt. Erialaselt selgituste kohaselt on kabosantiniibil kasvaja vastu laiem mõju, sest ta pärsib VEGF signaaliradu nagu sunitiniib ja pasopaniib, aga lisaks veel MET, AXL ja teisi signaaliradu, mis aitab kasvaja levikut ja haiguse

⁸ selle histoloogilise tüübi kohta on ravisoovitused tugeva tõendus põhisisega ning ravisoovituste aluseks olevad kliinilised uuringud on valdavalt tehtud selle histoloogilise tüübiga.

⁹ Nivolumabil konsiiliumi nõue puudub

¹⁰ Powles T, Albiges L, Bex A, et. al, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. eUpdate – Renal Cell Carcinoma Treatment Recommendations. Published: 28 September 2021. <https://www.esmo.org/guidelines/genitourinary-cancers/renal-cell-carcinoma/eupdate-renal-cell-carcinoma-treatment-recommendations-4>

¹¹ III = Prospective cohort studies, B= Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

¹² IV= Retrospective cohort studies or case-control studies, Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit, generally recommended

progresseerumist pärssida. Pöördumises viidatakse ka kahele väikesemahulisele (kaasati ca 90 pt) võrdlusgrupita uuringule (II faasi uuring CaboPoint¹³ ja retrospektiivne uuring¹⁴), milles analüüsiti kabosantiniibi tulemusi immuunravi (IO+IO või IO+TKI) järgselt. Uuringutes leiti, et objektiivse ravivastuse määra saavutab ca 30-36% patsientidest.

Kuna mõlemad uuringud on võrdlusgrupita, on keeruline hinnata, kui võrd erinevad tulemused võrdluses näiteks sunitiniibi või pasopaniibiga. Randomiseeritud uuringus CABOSUN¹⁵, milles võrreldi omavahel kabosantiniibi sunitiniibiga keskmise või halva riskiga RCC patsientidel kaugelearenenud haiguse I ravireas, leiti, et kabosantiniib pikendab progressioonivaba perioodi hinnatuna sõltumatu radioloogide kooskõlastuskomitee poolt 3 kuu võrra (8,6 kuud vs 5,3 kuud, HR=0,48 (95%UV 0,32-0,73, p=0,0005). Üldises elulemuses oli erinevus 9,3 kuud (30,3 vs 21, HR=0,74, 95%UV 0,74 (0,47-1,14), kuid see saavutanud statistilist olulisust. Kas I ravireas tuvastatud mõningane paremus kandub üle ka hilisematesse raviridadesse, on uuringutega tõendamata.

Majanduslik põhjendatus

Müügiloa hoidja hinnapakumine toob kaasa kokkuhoiu täna rahastatud sihtgrupis (2. ravirida peale sunitiniibi/pasopaniibi) tuginedes eelmise aasta kabosantiniibi kulule ca ... €. Kuigi kõnealune sihtgrupp on ajas vähenev, sest 1. ravireas alustavad uued patsiendid ravi nivolumab+ipilimumabiga, siis toimub muutus järk-järgult. Tõenäoline immuunravi saajate arv jõuab järgnevatel aastatel u 100 patsiendini aastas, kuid oli eelmisel aastal suurusjärgus ca 30-40 patsienti. Pidades silmas, et kabosantiniib on ca ... korda geneerilistest sunitiniibist ja pasopaniibist kallim, kuid samas arvestades, et ravimi maksumus on samaväärne nivolumabiga, siis võib pidada põhjendatuks kabosantiniibi tingimuste laiendamist 2. ravireas. 3. ravireas, kus hetkel on rahastatud sunitiniib ja pasopaniib, peab Tervisekassa kabosantiniibi rahastust põhjendatuks vaid juhul, kui sunitiniib ja pasopaniib on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks. Prognoosides kabosantiniib-ravile lisanduvaid patsiente järgmistel aastatel, on tõenäoline, et täiendavalt võiks ravi saada ca 24-44 patsienti aastas. Millises tempos nad ravile lisanduvad sõltub suuresti sellest kui pikalt praktikas 1. ravireas immuunravi lükkab edasi järgnevatel raviridade vajadust. Esimestel aastatel on tegu pigem kuluneutraalse muudatusega, sest olemasoleva sihtgrupi pealt saadav sääst katab lisakulu, kuid järgnevatel aasta perspektiivis toob muudatus tõenäoliselt lisakulu Tervisekassa ravimihüvitiste eelarvele kuni ... €. MLH on nõus Tervisekassaga sõlmima mahuklausliga hinnakokkuleppe tänasega sarnasel tasemel, kuid mahu ületamisel tasuma täiendavad ...% tagasimaksena. See minimeerib ebakindla patsientide arvuga seotud riske.

Ettepanek: muuta kabosantiniibi 100% väljakirjutamise tingimusi (leppides sõnastus eelnevalt kokku onkoloogidega) järgnevalt:

C64 rv onkoloogil IV staadiumis heledarakulise neeru kartsinoomi raviks patsientidele, kellel ravi alustamine ja jätkamine kabosantiniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt 2 onkologi) poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: patsiendi üldseisund ECOG kriteeriumide järgi on 0-1 ning kellel mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena, teise rea raviks ning kui sunitiniib ja pasopaniib on vastunäidustatud või ebaefektiivsed, kolmanda rea raviks.

Diskussioon

¹³ L. Albiges et al., „CaboPoint: Interim results from a phase 2 study of cabozantinib after checkpoint inhibitor (CPI) therapy in patients with advanced renal cell carcinoma (RCC).“, *J. Clin. Oncol.*, kd 41, nr 6_suppl, lk 606–606, veebr 2023, doi 10.1200/JCO.2023.41.6_suppl.606.

¹⁴ B. A. McGregor et al., „Activity of cabozantinib after immune checkpoint blockade in metastatic clear-cell renal cell carcinoma“, *Eur. J. Cancer Oxf. Engl.* 1990, kd 135, lk 203–210, aug 2020, doi: 10.1016/j.ejca.2020.05.009.

¹⁵ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6057479/pdf/nihms-977872.pdf>

Komisjon arutles ettepaneku üle teha kabosantiniib kättesaadavaks teises ja kolmandas ravireas ettepanekus väljatoodud tingimustel. Kabosantiniib on hinna poolest kallim kui geneerilised ravimid sunitiniib ja pasopaniib. Tuginedes müügiloahoidja täiendavale hinnapakkumisele ja eelmise aasta kabosantiniibi kuludele, toob ettepaneku rahuldamine kaasa ligikaudu ... euro suuruse säästu ning kuna ravimi maksumus on samaväärne nivolumabiga, peab ravimikomisjon põhjendatuks kabosantiniibi tingimuste laiendamist 2. ravireas. 3. ravireas, kus hetkel on rahastatud sunitiniib ja pasopaniib, peab ravimikomisjon kabosantiniibi rahastust tulenevalt olulisest hinnaerinevusest põhjendatuks vaid juhul, kui sunitiniib ja pasopaniib on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks ehk kui soodsamate alternatiivide kasutamine ei ole võimalik.

Järgmistel aastatel vajab kabosantiniibiga hinnanguliselt ravi ca 24-44 lisanduvat patsienti aastas. Lisaks on müügiloa hoidja valmis eelarveriski maandamiseks sõlmima mahuklausliga hinnakokkuleppe. Komisjon tõdes, et ravimi näidustus vastab ettepanekus väljatoodud väljakirjutamise tingimustega, lisaks toetavad seda ka ravijuhendid. Eelmainitut arvesse võttes soovib komisjon Tervisekassa juhatusel ettepaneku rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline):

Komisjon soovib ettepaneku kabosantiniibi väljakirjutamise tingimuste muutmiseks rahuldada.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija