

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Liivalaia 36, Tallinn

08.05.2025 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 15

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Marko Tähnas (Tervisekassa)
Helen Ilumets (Eesti Arstide Liit)
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Komisjoni korraldaja: Keili Kõlves-Toompoo (Tervisekassa)
Protokollija: Mari Siimon (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Sotatersept (Lisa 1. Merck Sharp ja Dohme B.V taotlus ravimi **Winrevair** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
2. Tirsepatiid (Lisa 2. Eli Lilly S.A taotlus ravimi **Mounjaro** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Ribotsikliib (Lisa 3. SIA Novartis Baltics Eesti taotlus ravimi **Kisqali** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Memo: Ravimi Vendal Retard hinnastamisest (Lisa 4.)

1. SOTATERTSEPT

Taotlus: 100%, lisaravina (kombinatsioonis teiste pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) (I27.0) ravimeetoditega) WHO II–III funktsionaalse klassi patsientidel, kellel ei ole vaatamata olemasolevale kaksik- või kolmikravile saavutatud madalat riskitaset:

- patsiendid, ei ole saavutanud madalat riskitaset stabiilsel kolmikravil
- kaksikravi ei ole taganud madalat riskitaset, kuid üleminek kolmikravile ei ole ravimite vastunäidustuste või talumatuse tõttu osutunud võimalikuks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon (edaspidi PAH) on haigus, mida iseloomustab vererõhu kõrgenemine kopsuarterites, mis on tingitud vaskulaarsest vohamisest ja kopsu arterioolide ümbermodelleerimisest ning mille tagajärjel areneb südame parema poole düsfunktsioon. Haigus on krooniline ja progresseeruv ning viib ravimata jättes surmani. Tavaliselt tekib pingutusdüsnoe ja

väsimus, mis progresseerub ajaga. Parema südamepoole puudulikkuse tekkega võivad kaasned pingutusel rindkerevalu ja sünnikoop, tursed nii jäsometel kui kõhuõõnes. Keskmise elulemus pärast diagnoosimist on vaid 6–7 aastat, hoolimata olemasolevatest ravivõimalustest. Kokkuvõtvat hindab taotleja tuginedes ekspertarvamusele ja Tervisekassa andmetele, et sotatertsept raviks sobilikke patsiente on Eestis ühes aastas 10-18 (tegemist on haiguse esinemissagedusel põhineva patsientide prognoosiga).

Raviotsuste tegemisel on PAH-i patsiente ajalooliselt jaotatud WHO funktsionaalsete klasside (FC) alusel, mis jagab patsiendid sümptomite raskuse põhjal nelja rühma, alates asümptomaatilistest (FC I) kuni raskete sümptomiteni (FC IV). FC II ja III patsientidel esinevad sümptomid peamiselt füüsilise koormuse ajal. Täna on mitmed uuringud näidanud, et WHO funktsionaalne klass üksi ei ole piisav haiguse progresseerumise ja ravi tulemuslikkuse hindamiseks. Seetõttu on praegustes ravijuhistes soovitatud kasutada riski põhlist lähenemist, mille puhul hinnatakse patsiente riskistasuse alusel (tabel 1). Kaasaegsed PAH-i raviotsused on suunatud madalaima võimaliku riskitaseme saavutamisele.

Tabel 1. ESC/ERS (European Society of Cardiology (ESC) ja European Respiratory Society (ERS) 2022. a juhiste riskistatifitseerimistabel

TABLE 18 Variables used to calculate the simplified four-strata risk-assessment tool				
Determinants of prognosis	Low risk	Intermediate-low risk	Intermediate-high risk	High risk
Points assigned	1	2	3	4
WHO-FC	I or II ^a	-	III	IV
6MWD, m	>440	320–440	165–319	<165
BNP or NT-proBNP, ng/L	<50	50–199	200–800	>800
	<300	300–649	650–1100	>1100

6MWD, 6-minute walking distance; BNP, brain natriuretic peptide; NT-proBNP, N-terminal pro-brain natriuretic peptide; WHO-FC, World Health Organization functional class. Risk is calculated by dividing the sum of all grades by the number of variables and rounding to the next integer. ^aWHO-FC I and II are assigned 1 point as both are associated with good long-term survival.

Alternatiivne ravi:

Tabel 2. PAH ravivõimalused hõlmavad mono-, kaksik- või kolmikravi, kus kasutatakse järgmiseid ravimgruppe:

Ravimigrupp	Toimeained	Soodustingimused
PDE5i (5. tüüpi fosfodiesteraasi inhibiitorid)	sildenafil, tadalafil	Esmavalikuna NYHA III-IV klassi pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks konsiiliumi otsuse alusel
ERA (endoteeliini retseptori antagonistid)	bosentaan, ambrisentaan, matsitentaan	bosentaan - kui sildenafil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid; ambrisentaan, matsitentaan - kui sildenafil ja bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid
PCA (prostatsükliini analoogid)	iloprost, treprostiniil	iloprost - kui sildenafil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid; treprostiniil - kapsuliseerimise järjekorras olevate patsientide puhul, kellel muud ravivõimalused on ebaõnnestunud või ravimvormi tõttu sobimatud
sGCs (lahustuva guanülaadi tsüklaasi stimulaatorid)	riotsiguat	Soodustatud teisel näidustusel
PRA (prostatsükliini retseptori agonistid)	seleksipaag	Konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel, kui haiguse kontrolli all hoidmiseks ei piisa ERA ja PDE5i-st ning patsiendi seisund vastab NYHA III-IV klassile

Aktiviini signaali inhibiitor (ASI), sotatertsept, on suunatud kopsuveresoonte rakkude proliferatsiooni moduleerimisele, käsitledes haiguse algpõhjust. See eristub senistest ravivõimalustest, mis keskenduvad peamiselt vasodilatatsioonile ega mõjuta otseselt haiguse patogeneesi.

2024. aasta jooksul on PAH ja KTPH (krooniline trombembooliline pulmonaalhüpertensioon) (mõlema haiguse korral diagnoosikood I27.0) raviks ostnud ravimeid välja 100% soodusmääraga 121 patsienti, mille eest on TK tasunud ca 1 572 321 eurot. Isikute arvu järgi on enim kasutatav toimeaine sildenafil (62), millele järgneb bosentaan (30) ning kolmandal kohal on ambrisentaan (19) ja tadalafil (19). Seleksipaagi kasutas 2024. aasta jooksul 6 patsienti ning treprostinili 7 patsienti.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Sotatertsepti efektiivsust ja ohutust on hinnatud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises paralleelrühmadega kliinilises uuringus STELLAR, kuhu kaasati täiskasvanud PAH-iga patsiendid (n=323) WHO funktsionaalsest klassist II ja III ning kes said stabiilset baasravi (vähemalt 90 päeva enne värbamist). Uuritavad jaotati 1:1 suhtes kahte gruppi, kus üks grupp sai lisaks oma olemasolevale ravile subkutaanset sotatertsepti iga 3 nädala tagant (0,3mg/kg algdoosis, sihtdoos 0,7mg/kg) ning teine grupp sai lisaks olemasolevale ravile platseebot. Patsiendid jätkasid neile määratud ravi topeltpimedas raviperioodi jooksul, mis kestis 24 nädalat. Sotatertsepti uuringus STELLAR oli patsientide mediaanvanus 48 aastat, mis Eesti erialaspetsialistide tagasiside põhjal vastab Eesti oludele. Enamik osalejaid said PAH-i taustaraviks kas kolmik- (61,3%) või kaksikravi (34,7%) ning üle ühe kolmandiku (39,9%) said prostatsükliini infusioone.

Sotatertsepti mõju hindamiseks kasutati esmase tulemusnäitajana 6-minuti kõnnitesti (6-MKT) muutust 24. ravinädalal. Sotatertsepti grupis paranes 6-MKT mediaan 34,4 meetrit (95% UV: 33,0–35,5), samas kui platseebogrupis oli muutus vaid 1 meeter (95% UV: –0,3–3,5).

Teiste tulemusnäitajate hulgas täheldati sotatertsepti grupis statistiliselt olulisi positiivseid muutusi järgmistes parameetrites:

- 84% (HR 0,16; 95% UV: 0,08–0,35; $p<0,001$) patsientidest tuvastati väiksem suremuse või kliinilise halvenemise risk võrreldes platseeboga;
- 29,4% (95% UV: 22,6–37,1; $p<0,001$) patsientidest paranes WHO funktsionaalne klass (võrreldes 13,8%-ga platseeborühmas)
- 39,5% (95% UV: 31,9–47,5; $p<0,001$) patsientidest säilis madal riskistaatus (võrreldes 18,2%-ga platseeborühmas)

Sotatertsepti pikaajalist ohutust ja efektiivsust hinnatakse Soteria uuringus, mis algas mais 2021 ja mille planeeritud kestvus on 7 aastat. Uuring keskendub ainult aktiivravi gruppide, jälgides ravimi pikaajalist toimet. Senised tulemused näitavad, et uusi ohutusprobleeme ei ole ilmnunud ning sotatertsepti kliiniline efektiivsus püsib.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab sotatertsepti kulutõhusust kombinatsioonis teiste PAH ravimeetoditega (edaspidi nimetatud taustaraviks) võrreldes ainult taustaraviga WHO II kuni III funktsionaalsesse klassi kuuluva PAH-i raviks täiskasvanud patsientidel (populatsiooni taustaandmed pärinevad STELLAR uuringust). Ajahorisont on eluaegne (50 aastat) ning tulud ja kulud on diskonteeritud 3,5% määraga Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Mudelis on 6 tervisestaadiumit: madal risk, keskmine-madal risk, keskmine-kõrge risk, kõrge risk, kopsusiirdamise järgne seisund ja surm. Tervisestaadiumid on määratletud vastavalt täpsustatud neljaastmelisele riskihindamisele PAH jaoks. Mudeli lähteandmetena kasutati STELLAR uuringu riskijaotust. Baastsenaariumi tulemuste järgi andis sotatertsept koos taustaraviga võrreldes ainult taustaraviga lisaks

11,90 diskonteeritud eluaastat (LY) ja 11,14 elukvaliteediga kohandatud eluaastat (QALY). Lõplik ICER oli 194 349 eurot (tabel 3).

Tabel 3. Taotleja sotatertsepti kulutõhususeanalüüsi tulemused

Discounted LYs, QALYs, and costs (per patient)	Sotatercept + BGT	BGT alone	Incremental
+ Total LYs	16,86	4,96	11,90
+ Total QALYs	14,17	3,03	11,14
Incremental cost per QALY (€)	-	-	194 349
Incremental cost per LY (€)	-	-	182 034

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- **Sotatertsepti pikaajalise toime ebakindlus:** Kuna sotatertsepti kliiniline efektiivsus on tõestatud vaid 24- nädalaks, pole alust eeldada, et see kestaks muutumatuna 50 aastat. Ilma pikaajaliste andmeteta jääb selline prognoos spekulatiivseks ja võib moonutada mudeli täpsust. Ka Kanada (CADTH) komitee nentis, et kliiniliste tõendite osas esineb teatav ebakindlus, eriti seoses ravi mõju kestusega ja asendustulemite kasutamisega lõpptulemuste prognoosimiseks. See tähendab, et tegelik kulutõhususe suhe (ICER) võib olla kõrgem, kui esialgselt hinnati.
- **Ajahorisoni korrigeerimine mudelis:** Taotleja poolt valitud 50-aastane ajahorison ei ole TK hinnangul kohane, kuna PAH haigusega patsientide mediaan elulemus on vaid 6–7 aastat ning isegi taotletava ravimiga on realistlik maksimaalne eluiga tõenäoliselt kuni 15–20 aastat. TK kasutas kordusanalüüsis 20 aastast ajahorisoni.
- **Topeltarvestus sotatertsepti mõju hindamises:** sotatertsepti mõju suremusele ning hospitaliseerimisele oli mudelis üle hinnatud, kuna ravimi kasu võeti arvesse kaks korda. Esiteks arvestati analüüsis, et sotatertsept vähendab suremuse ja hospitaliseerimise riski, kuna viib patsiendid madalamatesse riskigruppidesse. Seejärel kasutati sama mõju hindamiseks veel riskisuhet (HR) (haiglaravi: HR= 0,08 ning suremus: HR= 0,25), mis põhjustas sama efekti kahekordse arvestamise. Kokkuvõttes puuduvad piisavad tõendid, et sotatertsept pakuks täiendavat kasu peale selle, et see aitab patsientidel liikuda madalamatesse riskigruppidesse. Seetõttu eemaldas TK kordusanalüüsis, järgides Kanada (CADTH) majandusanalüüsi eeskjuu, riskisuhted, mis olid seotud suremuse ja haiglaraviga, ning säilitas ainult riskitasemega seotud riski vähenemised.
- **Madala riskitasemega patsientide kaasamise korrigeerimine mudelis:** Tootja mudelis kuulus 29,6% patsientidest juba madalasse riskigrupi ja said ravi sotatertseptiga. Samas taotletud sihtpopulatsioonis selliseid patsiente ei olnud. Et analüüsi tulemused vastaksid sihtpopulatsiooni tegelikule koosseisule, eemaldas TK kordusanalüüsis, järgides CADTH metoodikat, madala riskitasemega patsiendid mudelist.

Tabel 5. TK kordusanalüüsi tulemused

Discounted LYs, QALYs, and costs (per patient)	Sotatercept + BGT	BGT alone	Incremental
+ Total LYs	6,98	3,29	3,69
+ Total QALYs	5,78	1,94	3,84
Incremental cost per QALY (€)	-	-	213 528
Incremental cost per LY (€)	-	-	221 890

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja arvestas, et patsient saab ravimit vastavalt oma kehakaalule 17,38 korda aastas ning lähtus sellest manustamiskordade arvust ravimikulu hindamisel. Selle alusel kujunes kaalutud keskmiseks aastaseks ravimikuluks patsiendi kohta ... eurot. TK arvestas, et ravimit manustatakse täispakendite kaupa ning ümardas manustamiste arvu üles 18 korrani aastas, mille alusel kujunes kaalutud keskmiseks aastaseks ravimi kuluks ... eurot ning ravisoostumust (94,9%) arvestades ... eurot. Tervisekassa viis läbi uuendatud eelarvemõju analüüsi, mille tulemused on esitatud tabelis 6 ning sotatertsepti kulude võrdlus alternatiivravimitega tabelis 7.

Tabel 6. Eelarvemõju järgneva kolme aasta kohta

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv	9	14	18
Kogukulu			

Tabel 7. Kulude võrdlus

Toimeaine	Annus	Hind (€)	1 raviaasta (€)
seleksipaag (Uptiva)	Kommentaaries ¹	3653,14	~43 838
treprostiniil (Trepulmix)	Kommentaaries ²	1476,41-10 315,04	~44 793
sotatertsept (Winrevair)	Kommentaaries ³	...-...	~...*

*kaalutud keskmine kulu pt kohta aastas

Müügiloo hoidja tagasiside

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud järgneva tagasiside:

- Pulmonaalne arteriaalne hüpertensioon on raske harvikaigus. Välja pakutud rakenduspiirang keskendub kõrge riskiga patsientidele, kellele olemasolev ravivalik enam ei aita ja kellel edasised ravivalikud puuduvad.
- Vastavalt EMA 2024. a. raportile on Winrevair (sotatertsept) hinnatud EMA poolt kõrge lisandväärtusega harvikaiguse ravimiks.
- Kuluefektiivsus üksi ei ole piisav hindamaks toote lisandväärtust raske harvikaigusega pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga patsientidel. Eesti Tervisetehnoloogiate Hindamise Juhend toob välja, et harvaesinevaks haiguseks loetakse selliseid haigusi, mille kohta piirneb teadaolev ravivajadus taotlemise ajal taotletava sekkumise korral Eestis paarikümne patsiendiga ning tegu ei ole mõne haiguse kitsama alarühmaga. Taotluses esitatud erialaspetsialistide (TÜK,

¹ Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel alustatakse ravi seleksipaagiga annusest 200 mcg kaks korda päevas, seda suurendatakse iganädalaselt 200 mcg võrra kuni annuseni, mis pole enam talutav, misjärel vähendatakse annust 200 mcg võrra ja säilitatakse.

² Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel oli Trepulmix (treprostiniil) kliiniliste uuringute jälgimisfaasis 12 kuu möödudes keskmine annus 26 ng/kg/min, pärast 24 kuu möödumist 36 ng/kg/min ja pärast 48 kuu möödumist 42 ng/kg/min

³ Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel alustatakse ravi sotatertseptiga ühekordse annusega 0,3 mg/kg. Ravi tuleb jätkata annusega 0,7 mg/kg iga 3 nädala järel.

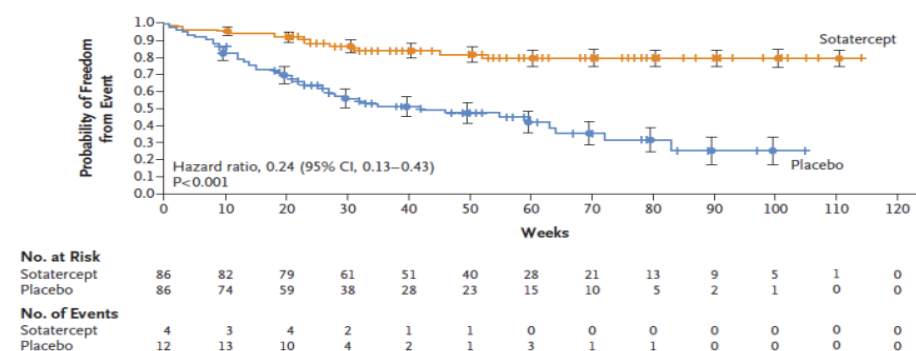
PERH) hinnangu kohaselt on tänase seisuga patsiente kuni 8. Taotluses on konservatiivselt eeldatud 10-18 patsienti.

- WHO FC III-IV klassi kõrge riskiga patsientidel teostatud uuring ZENITH (3. faasi, mitmekeskuseline, topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrolliga uuring) on demonstreerinud olulist kliinilist kasu vähendades hospitaliseerimisi ja suremust. Uuringus oli komposiitnäitaja (surm, transplantatsioon või ≥ 24 h hospitaliseerimine PAH halvenemise tõttu) mõju kliiniliselt oluline.
- Sotatertsepti mõju hospitaliseerimise ja prostatsükliini analoogide kasutamise vähendamisele oli platseeboga võrreldes statistiliselt oluline. Seetõttu võib kõigi nende sündmustega seotud suhteliste riskide eemaldamine mudelist alahinnata sotatertsepti tegelikku ravikasu, eriti kõrge riskiga patsientide puhul, kelle andmed olid STELLAR uuringus väikese valimi tõttu ühendatud.
- Palume kooskõlas hindamise juhiseiga arvestada ühiskondliku perspektiiviga, mis on antud taotluse puhul suure mõjuga. Sotatertsepti uuringus oli mediaanpatsiendi vanus 48 aastat, üle poole patsientidest olid nooremad kui 48 aastat ning 79% olid naised. Patsientide noorus tähendab, et haiguse halvem kontroll suurendab ühiskondlikku koormust, samas kui ravi kättesaadavus tooks kaasa olulise säästu.

Ravimiameti tagasiside

Kui varasemalt juba teadsime, et sotatertsept mõjutab positiivselt PAH-iga patsientide teatud surrogaatnäitajaid, siis ZENITH uuringust saime teada, et kõrge riskiga kaksik- või kolmikraviga olevatel PAH-i patsientidel parandab sotatertsept ~10 kuulise jälgimisaja vältel komposiit tulemusnäitajat surmast, kopsutransplantatsioonist ning hospitaliseerimisest ning eraldi võetuna kopsutransplantatsiooni ning hospitaliseerimist. Kuna uuring lõpetati ennetähtaegselt, on suremuse statistilise erinevuse mitte saavutamine oodatav tulemus.

- Esmane tulemusnäitaja esines 17,4% sotatertsepti grupis vs 54,7% platseebogrupis
- Riskitiheduste suhe oli 0,24 (95% UV 0,13 – 0,43, $p < 0,001$)



Joonis. ZENITH uuringu esmase tulemusnäitaja Kaplan-Meier.

Joonis 1. Zenith uuringu esmane tulemusnäitaja

Tervisekassa tagasiside

Esialgses analüüsis esines topeltarvestus sotatertsepti mõju hindamisel suremusele ja hospitaliseerimisele, mistõttu riskisuhted eemaldati kordusanalüüsis. Kuid alternatiivstsenaariumis, arvestades uue ZENITH uuringu tugevamaid tõendeid, taastas Tervisekassa mudelis tootja algse lähenemise koos riskisuhetega. Alternatiivstsenaariumi tulemused kajastuvad tabelis 8.

Tabel 8. Tervisekassa poolt teostatud alternatiivstsenaariumi tulemused:

Discounted LYs, QALYs, and costs (per patient)		Sotatercept + BGT	BGT alone	Incremental
+	Total LYs	9,24	3,29	5,95
+	Total QALYs	7,73	1,94	5,79
+				
	Incremental cost per QALY (€)	-	-	198 274
	Incremental cost per LY (€)	-	-	192 925

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. PAH-i puhul on oodatav eluiga oluliselt lühem kui tavapopulatsioonis, keskmiselt 6–7 aastat, mistõttu on tegemist raske kuluga haigusega ja ravi vajadus on selgelt põhjendatud. Taotleja rõhutas, et tegemist on harvikaigusega, kuid komisjoni hinnangul PAH oma olemuselt harvikaiguseks ei kvalifitseeru ning lähtuda tuleks tavapärasest QALY arvutusest. Statistika andmetel on PAH-i ravil Eestis ligikaudu 120 patsienti, kuid taotletavat ravimit soovitakse kasutada oluliselt kitsamas patsiendirühmas – hinnanguliselt 10–18 patsiendil, kes jõuavad neljanda ravirea vajaduseni. Kuigi ravimi kasutajate arv on väike, ei muuda see haiguse olemust ega kogu patsiendipopulatsiooni arvestades ravimi hindamise kriteeriume. Samuti ei ole komisjon varasemates otsustes pidanud põhjendatuks eristada haiguse raskema ja kergema kuluga patsientide grupe harvikaiguse käsitluse osas ega rakendanud erinevat lähenemist QALY arvutamisel.

Arutati ka ravimi efektiivsust täiendavalt esitatud uue uuringu andmete põhjal. Uuringu tulemused näitasid, et ravimi lisamine juba olemasolevale kaksik- või kolmikravile vähendas oluliselt hospitaliseerimiste arvu. 10-kuulise mediaanse jälgimisperioodi jooksul esines esmane tulemusnäitaja 17,4% sotatertsepti grupis võrreldes 54,7% platseebogrupis. Tervisekassa võttis ravimi efektiivsuse hindamisel hospitaliseerimiste vähenemise arvesse ning kordusanalüüsi tulemusel kujunes ICER väärtuseks 198 274 eurot/QALY, kasutades 20-aastast ajahorisont. Komisjoni hinnangul on 20-aastane ajahorisont antud olukorras sobiv, arvestades patsientide 48-aastast mediaanvanust ja haiguse kroonilist kulgu. Samas tuleb märkida, et kuna uuringu jälgimisperiood oli vaid 10 kuud ning PAH-il on raske kulg ja piiratud elulemus, võib selline ajahorisont olla isegi mõnevõrra optimistlik.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kuna ravimi kasutamisega on oodatav QALY-de hulk üle 3 (5,79 QALY) siis on tegemist kõrge lisandväärtusega ravimiga, mille korral peab komisjon põhjendatuks lähtuda ICER sihttasemest 60 000 eurot QALY kohta. Mudeli kohaselt peaks ravimi hind langema ligikaudu 74%, et saavutada vastav kulutõhususe tase.

Komisjon arutas vajadust kehtestada sotatertsepti kasutusele võtul mahupiirang. Arvestades, et Eestis on kuni 120 PAH patsienti, näeb komisjon riski, et sotatertsepti kasutuselevõtul võib ravi saajate arv prognoositust suuremaks osutuda. Taotleja hinnangul alustab esimestel aastatel ravi 9 ja 13,5 patsienti, kuigi raviks sobivaid on hinnanguliselt 18 patsienti aastas. Samas puuduvad selles ravietapis toimivad alternatiivid, mistõttu on risk, et ravi vajadus ületab prognoose. Samuti tõdeti, et puuduvad selged uuringuandmed kitsama patsiendirühma eristamiseks, mis raskendab ka näidustuste kitsendamist ja hilisemat kontrolli.

Lisaks arutles komisjon ravimi kasutamise sihtrühma üle. Taotlus esitati ravimi kasutamiseks 100% soodustusega lisaravina WHO II–III funktsionaalse klassi patsientidel, kellel ei ole vaatamata olemasolevale kaksik- või kolmikravile saavutatud madalat riskitaset. Samas käsitles viimane, täiendavalt esitatud Zenith uuring WHO III–IV klassi kõrge riskiga patsiente. Kuigi ravimi SPC näidustus on hetkel WHO II–III klassi patsientidele, lähtub komisjon oma otsuses viimasest

kättesaadavast teaduslikust tõendusmaterjalist ja peab põhjendatuks piirata ravimi kasutamist WHO III ja IV klassi patsientidele.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus sotatertsepti hüvitamiseks WHO III–IV klassi patsientidele, kellel pole kaksik- või kolmikravi abil saavutatud madalat riskitaset, rahuldada tingimusel, et saavutatakse ICER sihttase 60 000 eurot QALY kohta, mille jaoks peab ravimi maksumus langema ligikaudu 74%, arvestades Tervisekassa poolt modifitseeritud mudeli eeldusi ja ajahorisonti ning kehtestatakse mahupiirang.

2. TIRSEPATIID

Taotlus:

- 50% diagnooside E11 ja E14 korral, juhul kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud;
- 75% diagnooside E11 ja E14 korral II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); kombinatsioonravi peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati 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.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

2. tüüpi diabeet on krooniline ainevahetushäire, mida iseloomustab vere glükoosisisalduse suurenemine (hüperglükeemia). 2. tüüpi diabeet on tingitud nii insuliinresistentsusest, maksas glükoosi produktsiooni suurenemisest kui insuliinidefitsiidist (pankrease β -rakkude funktsiooni kaotuse tõttu), 2. tüüpi diabeet moodustab ligikaudu 90% kõigist diabeedijuhtudest, kusjuures hinnanguliselt 80–85% kõigist juhtudest on tingitud ülekaalulisusest. 2. tüüpi diabeedil on palju tüsistusi, mille teket on õigeaegse ja asjakohase raviga võimalik ära hoida või edasi lükata. 2. tüüpi diabeeti põdevate patsientide arv ja ravikulud kasvavad aasta-aastalt, igal aastal diagnoositakse Eestis ligikaudu 5500 uut 2. tüüpi diabeedi juhtu. Tervisekassa ravimistatistika alusel kasutas 2023 aastal diagnoosidega E11 ja E14 diabeediravimeid kokku ca 70 700 patsienti, 2024. aastal ca 72 900 patsienti (kogukuluga Tervisekassale ca 30,3 mln eurot).

Alternatiivne ravi:

2. tüüpi diabeedi ravi eesmärgid hõlmavad nii vere glükoositaseme normaliseerimist (mõõdetuna HbA1c taseme järgi) kui ka kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeriski vähendamist. Ravi alustatakse üldjuhul suukaudsete ravimitega, kuivõrd haigus on progresseeruv, peab ravi aja jooksul tõhustama, lisades teise või kolmanda ravimi ning suur osa patsientidest vajab lõpuks insuliinravi.

GLP-retseptori agonistidest on Eestis soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavad: semaglutiid (Ozempic), liksisenatiid (Lyxumia), dulaglutiid (Trulicity). Eeltoodud ravimid on kättesaadavad 50% soodusmääraga juhul, kui ravi suukaudsete diabeediravimitega ei ole efektiivne või on vastunäidustatud. Liksisenatiid (Lyxumia), dulaglutiid (Trulicity) on kättesaadavad 75% soodusmääraga rasvumisega patsientidele ($KMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$), kellel suukaudsed diabeediravimid (metformiin, sulfonüüluurea preparaat, PPAR agonist, DPP-4 inhibiitor) maksimaalsetes talutavates annustes ei ole andnud rahuldavat efekti või on vastunäidustatud. Semaglutiid (Ozempic) on kättesaadav 75% soodusmääraga II tüüpi diabeedi kombinatsioonraviks rasvumusega patsientidel ($KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$); kombinatsioonravi

peab sisaldama metformiini ja sulfonüüluurea prepararaati 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.

Taotleja on kohaseks võrdlusravimiks pidanud süstitavat semaglutiidi (Ozempic), kuna ravimile rakenduv KMI piirang ja koht ravivalikus on sarnane, mis oleks põhjendatud tirsepatiidi puhul.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tirsepatiidi ohutust ja efektiivsust hinnati viies ülemaailmses randomiseeritud kontrollitud III faasi uuringus (SURPASS 1-5), milles osales 6263 ravi saanud 2. tüüpi suhkurtõvega patsienti (4199 said ravi tirsepatiidiga). Esmase tulemusnäitaja oli glükoseeritud hemoglobiini (HbA1c) muutus algtasemega võrreldes. Peamised teised tulemusnäitajad olid kehakaalu muutus algtasemest, HbA1c < 7% ja < 5,7% eesmärkväärtuste saavutamine. Neljas uuringus viiest oli tirsepatiidi 5mg, 10mg, 15 mg või platseebo/võrdlusravimi suhe 1:1:1:1, välja arvatud SURPASS-4, kus suhe oli 1:1:1:3. Patsiendid said algannusena 2,5 mg tirsepatiidi 4 nädala jooksul. Seejärel suurendati tirsepatiidi annust 2,5 mg kaupa iga 4 nädala järel kuni määratud annuse saavutamiseni.

SURPASS-2 uuringusse kaasati 1879 2. tüüpi diabeediga patsienti ning selles võrreldi kord nädalas manustatavat tirsepatiidi (5 mg, 10 mg, 15 mg) semaglutiidiga (1 mg) 40 nädala jooksul. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli HbA1c taseme muutus algväärtusest 40. nädalani. Peamised teised tulemusnäitajad olid kehakaalu muutus võrreldes algtasemega ning HbA1c < 7% ja < 5,7% eesmärkväärtuste saavutamine. HbA1c taseme langus tirsepatiidi annuste juures jäi vahemikku 2,01% kuni 2,30%, võrreldes 1,86% langusega semaglutiidi (1 mg) rühmas, erinevused semaglutiidist olid statistiliselt olulised. 82-86% patsientidest, kes said tirsepatiidi, ja 79% nendest, kes said semaglutiidi, saavutasid HbA1c taseme <7,0%. HbA1c taseme <6,5% saavutasid 69-80% patsientidest, kes said tirsepatiidi, ning 64% patsientidest, kes said semaglutiidi. HbA1c eesmärkväärtuse <5,7% saavutasid 27-46% patsientidest, kes said tirsepatiidi, ning 19% patsientidest, kes said semaglutiidi. Võrdluses 1 mg semaglutiidiga olid kehakaalu langused tirsepatiidi 5 mg, 10 mg, 15 mg annusele vastavalt -7,6 kg, -9,3 kg ja -11,2 kg. Semaglutiidiga oli keskmine kaalukaotus -5,7 kg. Tulemused näitasid, et tirsepatiid oli kõigis annuserühmades efektiivsem kui semaglutiid nii HbA1c taseme alandamisel kui ka kehakaalu langetamisel.

Kõigis SURPASS uuringutes näitas ravi tirsepatiidiga HbA1c, kui esmase tulemusnäitaja püsivat, statistiliselt ja kliiniliselt olulist vähenemist algväärtusest võrreldes platseebo või aktiivse kontrollravimiga (semaglutiid, degludek-insuliin ja glargiin-insuliin) kuni 1 aasta jooksul (Tabel 1). HbA1c vähenemine algtasemest esmase eesmärgini ulatus -1,87%-st SURPASS-1 uuringus kuni -2,59%-ni SURPASS-5 uuringus.

Tabel 1. HbA1c muutused SURPASS uuringutes

HbA1c muutus (mmol/mol [%]) *	Tirsepatiid 5mg	Tirsepatiid 10mg	Tirsepatiid 15mg
SURPASS-1 Erinevus platseebost	-20.9 (-1.91%)	-21.1 (-1.93%)	-23.1 (-2.11%)
SURPASS-2 Erinevus semaglutiidist	-2.5 (-0.15%)	-5.6 (-0.39%)	-6.6 (-0.45%)
SURPASS-3 Erinevus degludek-insuliinist	-6.4 (-0.59%)	-9.4 (-0.86%)	-11.4 (-1.03%)
SURPASS-4 Erinevus glargiin-insuliinist	-8.7 (-0.80%)	-10.8 (-0.99%)	-12.5 (-1.14%)

SURPASS-5 Erinevus platseebost (koos glargiin-insuliiniga)	-14.2 (-1.30%)	-18.1 (-1.66%)	-18.0 (-1.65%)
--	----------------	----------------	----------------

*Kõik võrdlused olid statistiliselt olulised ($p < 0,001$), põhinedes muudetud ravikavatsusanalüüsil.

Näidati ka kehakaalu statistiliselt ja kliiniliselt olulist vähenemist võrreldes algväärtusega. SURPASS uuringutes oli kehamassi vähenemine algtasemest uuringu lõpuni -6,2 kg (-6,6%) [SURPASS-5] kuni -12,9 kg (-13,9%) [SURPASS-3]. Igas SURPASS kliinilises uuringus oli kehamassi vähenemine kõigi tirsepatiidi annuste puhul suurem võrreldes platseebo või aktiivsete kontrollravimitega, sealhulgas semaglutiid 1 mg-ga (SURPASS-2).

Kõige rohkem esines uuringutes gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid. III faasi uuringutes suurenes seedetrakti häirete esinemissagedus sõltuvalt annusest tirsepatiidi 5 mg (37,1%), 10 mg (39,6%) ja 15 mg (43,6%) puhul võrreldes platseeboga (20,4%). Seedetrakti kõrvaltoimed olid enamasti kerge (74%) või mõõduka (23,3%) raskusega. Kliiniliselt oluline hüpoglükeemia (vere glükoosisisaldus $< 3,0$ mmol/l) või raske hüpoglükeemia tekkis 10 - 14% - l patsientidest, kui tirsepatiidi lisati sulfonüüluureale, ja 14 - 19 % - l patsientidest, kui tirsepatiidi lisati basaalsuliinile.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mis on koostatud veebipõhise mudeli PRIME Type 2 Diabetes Model (PRIME T2D) abil. Mudel on välja töötatud 2. tüüpi diabeedi populatsiooni andmete põhjal ja töötab patsiendi tasandi (*patient level*) simulatsioonina. Tegemist on ebatüüpilise mudeliga, mis programmeeritud JAVA keeles. Kulutõhusust hinnati rahastaja perspektiivist 50-aastase ajahorisondiga, kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga aastas. Analüüsis on hinnatud tirsepatiidi (annuses 5 mg, 10mg ja 15mg, 1 x nädalas) kulutõhusust võrreldes süstitava semaglutiidiga (Eestis enim kasutatud süstitav GLP-1 RA, annuses 0,5 mg ja 1 mg, 1x nädalas). Mudeli kliiniliste tulemuste võrdlusandmed (HbA1c, KMI, süstoolne vererõhu muutus) 1 mg semaglutidi jaoks võeti SURPASS-2 randomiseeritud uuringust, 0,5 mg semaglutidi jaoks kasutati kaudseid raviefekti hinnanguid (ITC), kuna otseseid võrdlusandmeid ei olnud saada. Mudel eeldas, et HbA1c taseme langus toimub maksimaalsel tasemel ravimi esimesel kasutamise aastal ning alates teisest aastast hakkab HbA1c tase suurenema UKPDSi algoritmi järgi. Mudeli teised kliinilist efektiivsust näitavad tulemusnäitajad saavutavad maksimaalse väärtuse esimesel simulatsiooni aastal ja jäävad seejärel konstantseks ning ravi intensiivistumisel baasinsuliiniga taanduvad parameetrid algtasemele.

Taotleja baasstsenaariumi tulemused näitasid, et tirsepatiidiga võidetakse täiendavalt 0,024-0,036 eluaastat ning 0,104-0,120 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes semaglutidi annustega. Ravi kogukulud tirsepatiidi rühmas olid patsiendi eluea lõikes suuremad, seda ravimi kallima hinna ning paranenud elulemuse ja sellest tuleneva pikema ravi tõttu. Sääst tekkis ärahoitud või edasi lükatud tüsistuste (peamiselt haavandid, vaskularisatsiooni või hüpoglükeemiaga seotud tüsistuste) ravikuludelt. Taotleja baasstsenaariumi tulemused on esitatud Tabelis 2.

Tabel 2. Taotleja mudeli baasstsenaariumi tulemused

	tirsepatiidi 5mg vs semaglutiid 0,5mg	tirsepatiidi 10mg vs semaglutiid 1mg	tirsepatiidi 15mg vs semaglutiid 1mg
ICER (lisanduva QALY kohta)	38 992 €	46 607 €	41 673 €
Δ QALY	0.106	0.104	0.120

Taotleja teostatud tundlikkuse analüüsid jäi võidetud QALY-de arv vahemikku 0,117-0,139 ja keskmine kulutõhusus ICER_{QALY} vahemikku 34 289 – 41 408 eurot. Ühe- ja mitmesuunalistes tundlikkuse analüüsid 15 mg tirsepatiidi võrdlusele 1mg semaglutiidiga jäid võidetud QALY-d vahemikku 0,012-0,147 ning kulutõhusus ICER_{QALY} vahemikku 37 309 – 43 956 eurot.

Tervisekassal olid analüüsi osas järgnevad tähelepanekud:

1. Analüüsis eeldati, et patsiendid kasutavad tirsepatiidi või semaglutiidi kuni HbA1c väärtus tõuseb üle 7,5% ning seejärel jätkub ravi baasinsuliiniga (glargiin). Eesti 2. tüüpi diabeedi ravijuhend määratleb, et farmakoteraapia kombinatsiooniravi tuleks alustada esmase 2. tüüpi diabeedi diagnoosiga patsiendil, kelle HbA1c on $\geq 9\%$ (75 mmol/mol) ning kui HbA1c on $\geq 11\%$ (97 mmol/mol) lisada suukaudsele kombinatsioonravile insuliin. PBAC hinnang toob välja, et kliinilises praktikas oleks insuliinravi alustamise HbA1c lävend vähemalt 8,0%. Madalam HbA1c lävend muudab tulemuse ebakindlaks ja soosib mudelis tirsepatiidi. Taotleja esitatud mudelis ei olnud võimalik HbA1c väärtuse ländi muuta.
2. Taotleja mudel eeldab, et baasinsuliini raviskeemi lisandudes lülituvad tirsepatiidi ja semaglutiidi raviskeemist välja, mis ei ole kooskõlas tavapraktikaga. Nii NICE kui PBAC on välja toonud, et kliinilises praktikas võib esineda GLP-1 RA/GIP ravimite ja insuliini samaaegne kasutamine. Lisaks käsitles tirsepatiidi efektiivsuse ja ohutuse kliiniline uuring SURPASS-5 patsiente, kellele lisati tirsepatiidi raviskeemi, kuna insuliin (glargiin) ei taganud piisavat veresuhkru kontrolli.
3. Kulutõhususe mudelis on kulud ja tulud diskonteeritud 5% määraga aastas, õigem oleks kasutada diskonteerimist 3,5% aastamääraga vastavalt Tervisetehnoloogiatega hindamise Eesti juhendile.
4. Mudelis on algseks 2. tüüpi diabeedi patsiendi tervisega seotud elukvaliteedi väärtuseks võetud 0,815, mis on liiga kõrge. NICE toob oma analüüsis välja, et 19. metaanalüüsil põhinev analüüs näitas, et 2. tüüpi diabeedi patsiendi keskmine tervisega seotud elukvaliteet on pigem 0.772
5. Mudelis on tuisistuste ja kõrvaltoimete mõju hindamine (*dis-utilities*) teostatud aditiivse lähenemisega. Šotimaa tõi oma analüüsis välja, et praktilised soovitusel eelistavad multiplikatiivset meetodit kuigi puudub lõplik konsensus, kas kasutada aditiivset või multiplikatiivset lähenemist.
6. Pikatoimelise semaglutiidi tegelik hind on madalam kui mudelis kasutatud (konfidentsiaalse hinnakokkuleppe hind).

Tabel 3. Tervisekassa tegi mudelis eelnevatele tähelepanekutele tuginedes võimalikud muudatused ja sai järgnevad tulemused:

	tirsepatiidi 5mg vs semaglutiidi 0,5mg	tirsepatiidi 10mg vs semaglutiidi 1mg	tirsepatiidi 15mg vs semaglutiidi 1mg
ICER (lisanduva QALY kohta) diskonteerimismäär 3,5%; tervisega seotud elukvaliteet 0,722; semaglutiidi hinnakokkuleppe hind	45 421 €	54 275 €	48 272 €
Δ QALY	0,109	0,107	0,123
ICER (lisanduva QALY kohta) multiplikatiivse lähenemise korral	65 056 €	78 240 €	71 875
Δ QALY multiplikatiivse lähenemise korral	0,076	0,074	0,083

Potentsiaalne lisakulu:

Kui võrrelda Ozempic maksumust Mounjaroga, siis ühe patsiendi aastase ravi maksumus Tervisekassale on ... eurot kõrgem (tabel 4). Mounjaro korral ületab patsiendi poolne tasu teise retseptiga (eeldus, et 2 pakendit väljastatakse ühe retseptiga) 100€ piiri, mis tähendab, et rakendub Tervisekassa täiendav ravimihüvitis ja tegelik lisakulu Tervisekassale on veelgi suurem.

Kui kasutada lisakulu leidmiseks taotleja mudeli prognoosi, et esimesel aastal 4% Ozempicu saajatest liigub üle tirsepatiidi kasutajate hulka ning võtta arvesse, et aastaga lisandub Ozempicu kasutajaid 517 patsienti, kellest samuti 4% lülituks tirsepatiidi peale, siis tuleks aastaseks lisakuluks ... €, arvestades, et teiseks aastaks prognoosib taotleja Mounjaro turuosaks 14% oleks lisakuluks ... €. Kuna tegelikku turuosa on raske prognoosida, muudab see tulemuse ebakindlaks ja lisakulu võib osutuda suuremaks.

Tabel 4. Eelarvemõju Tervisekassa statistika alusel

	Semaglutiid (Ozempic)	Tirsepatiid (Mounjaro)
Ravimi jaehind	80,76 €	
1 patsiendi aastane ravikulu Tervisekassale (keskmise soodusmäär 86,7%)	890,52 €	
1 patsiendi aastane ravikulu patsiendile	159,36 €	
Kasutajate hulk 2024 (TK statistika)	9021	0
Aastane kulu TK (TK statistika)	8 163 656€	0
Patsientide arvu prognoos eeldusel, et 4% lülitub tirsepatiidile (lisandub 517 uut patsienti aastas)	9156	382
aasta kulu TK ilma Mounjarota	8 493 796 €	
aasta kulu TK Mounjaroga, lisandunud 4%	8 154 044 €	

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Endokrinoloogide hinnangul on tirsepatiid väga oodatud uus ravivõimalus, mida iseloomustavad head kliinilised tulemused ja mitmed lisakasu aspektid võrreldes olemasolevate ravivõimalustega. Ravim stimuleerib kõhunääret insuliini tootma ning vähendab glükokeeni vabanemise kaudu hüperglükeemiat.

Uuringutes saavutati HbA1c taseme langus vahemikus 2,01% kuni 2,30%, võrreldes 1,86% langusega semaglutiidi (1 mg) rühmas; erinevused olid statistiliselt olulised. Täiendava 0,5% HbA1c langusega kaasnev täpne kliiniline kasu on küll mõnevõrra ebaselge. HbA1c taseme alla 7,0% saavutas 82–86% tirsepatiidi ja 79% semaglutiidi saanud patsientidest. Kokkuvõtvalt leiab komisjon, et ravim annab patsientidele lisakasu ja parandab ravitulemusi.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Tegemist on kroonilise haigusega, mistõttu komisjon peab põhjendatuks arvestada kulutõhususe piirmäärana 20 000 eurot QALY kohta, võrdluses semaglutiidiga. Majandusmudeli hindamisel tõi komisjon välja mitmeid probleemkohti. Mudel ei kirjelda realistlikult ravitsükleid ega patsiendi käitumist – eeldatakse, et kui HbA1c väärtus tõuseb üle 7,5% lisandub raviskeemi baasinsuliin ning GLP-1 RA (tirsepatiid ja semaglutiid) lülituvad raviskeemist välja, mis ei ole kooskõlas tavapraktikaga ja võib oluliselt mõjutada kulutõhusust.

Kuigi kõrvaltoimete sagedus tirsepatiidi ja semaglutiidi vahel oluliselt ei erine, mõjutab aditiivse lähenemise või multiplikatiivse lähenemise valik mudelis ICERi väärtust ligi kahekordselt. Komisjon rõhutas, et kasutatav mudel peaks arvestama Eesti ravitaktikat ja pakkuma realistlikke sisendeid. Samuti

tuleks hinnata, kas on võimalik saada paremaid andmeid ning täpsustada mudeli algparameetreid, et tulemused kajastaksid adekvaatselt tegelikke ravikulutusi ja patsientide ravikäitumist. Kui see ei ole võimalik, siis peab komisjon oma hinnangutes õigemaks lähtuda mudeli multiplikatiivse lähenemise stsenaariumist ja rakendama ICERi sihttasemenä 20 000 eurot QALY kohta. Samuti märgiti, et tõenäoliselt saab tirsepatiidi turule tulles oluliselt suurema kui 14% turuosa ja patsientide üleminek sellele ravimile on kiirem, kui mudelis eeldatud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnä)

Komisjon soovitat Tervisekassa juhatusel lükata otsuse tegemine taotluse üle tirsepatiidi hüvitamiseks II tüüpi diabeedi raviks edasi kuni esitatakse uus majandusmudel, mis kajastab Eesti ravitaktikat ning arutab seejärel taotlust uuesti.

3. RIBOTSIKLIIB

Taotlus: 100% (RHK-10 kood C50), kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga adjuvantraviks patsientidel, kellel on hormoonretseptor-positiivne (HR+), inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)- negatiivne varajases staadiumis rinnavähk ja kellel on kõrge retsidiveerumise risk.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on naiste seas kõige sagedasem ja kõige rohkem surmasid põhjustav pahaloomuline kasvaja nii Eestis kui globaalselt. Rinnavähi alatüpe on neli, millest kõige levinum on hormoon tundlik (HR+) ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 negatiivne (HER2-) kasvaja, moodustades ligikaudu 70% kõikidest rinnavähi juhtudest. Enamik kõigist rinnavähi juhtudest diagnoositakse varajases staadiumis, kui kasvaja on piirdunud rinnakoega ja/või piirkondlike lümfisõlmedega ning ravi esmaseks eesmärgiks on kasvaja kirurgiline eemaldamine ja sellele järgnev adjuvantravi haiguse taastekkimise vältimiseks. Esimeses staadiumis avastatud rinnavähiga naistel on 5 aasta elulemus kõrge, kolmandas staadiumis avastatud rinnavähi korral on 5 aasta elulemus ca 50% ning neljanda staadiumi rinnavähk ei ole enam välja ravitav.

KISQALI on ka näidustatud ja juba Tervisekassa poolt rahastatud kaugelarenenud või metastaatilise HR+/HER2- lokaalse rinnavähiga patsientidel.

Alternatiivne ravi:

Eestis on HR+/HER2- varajase rinnavähi korral 100% soodusmääraga kättesaadavad antiöstrogeen tamoksifeen ja aromataasi inhibiitorid letrosool, anastrosool ja eksmestaan. Läbi tervishoiuteenuste loetelu on teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljänädalane ravikuur)“ kaudu kättesaadav adjuvant keemiaravi. Varasemalt on taotletud samale näidustusele abematsikliibi (koos lümfisõlmede haaratusega), mis hetkel pole ravimi kõrge hinnataseme tõttu tervisekassa poolt kompenseeritud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

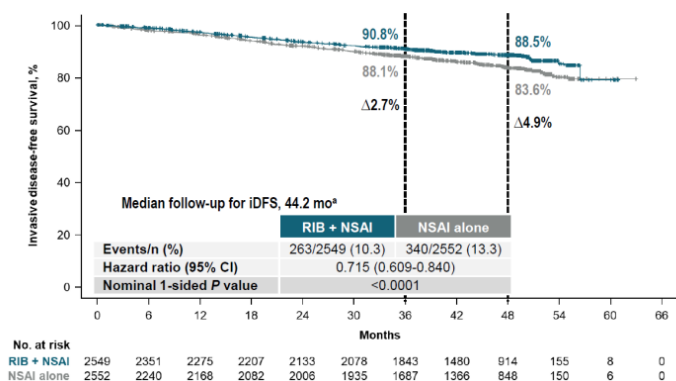
KISQALI kliinilist efektiivsust ja ohutust HR+/HER- varajases staadiumis (II-III) rinnavähi patsientidel on uuritud rahvusvahelises randomiseeritud 3. faasi kliinilises uuringus NATALEE. Patsiendid randomiseeriti 1:1 suhtes gruppidesse saamaks kas ribotsikliibi (annuses 400mg ööpäevas 3 nädalat, seejärel 1 nädal ravipausi, kokku 36 kuud, N=2549) + mittesteroidset aromataasi inhibiitorit (NSAI) (letrosool/anastrosool) kokku 60 kuud või ainult mittesteroidset aromataasi inhibiitorit (NSAI) kokku

60 kuud (N=2552). Premenopausaalsed naised ja mehed said lisaks ka gosereliini iga 28 päeva järel. Üheks välistamiskriteeriumis oli eelnev ravi CDK4/6 inhibiitoritega.

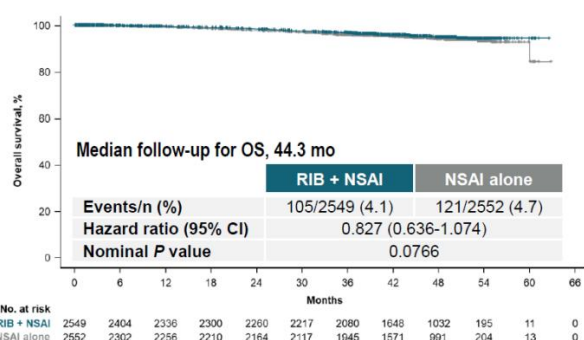
Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli invasiivse haiguse vaba periood (IDFS). 28-kuulise jälgimisperioodi mediaani põhjal oli iDFS määr 3 aasta möödudes (Kaplan–Meieri meetodi järgi) ribotsiklib + NSAI rühmas 90,4% ja NSAI rühmas 87,1%, HR=0,75 (95% CI 0,62–0,91; p = 0,003). See näitas, et ribotsiklib vähendas haiguse taastekke või surma riski 25%. See kasu säilis ka pärast ribotsiklibi ravi lõppu, mis tähendab, et ravi mõju kestab pikemalt kui manustamisaeg. Teisesteks tulemusnäitajateks olid metastaaside vaba periood, retsidiivivaba periood, üldine elulemus, ohutus, elukvaliteet ja farmakokineetika. 3 aasta kaugmetastaaside vabad (DDFS) määrad olid vastavalt 90,8% vs 88,6%, HR 0,74 (95% UV 0,60–0,91), mis oli statistiliselt oluline. Üldise elulemuse mediaanjälgimisaeg oli 30 kuud. Andmete analüüsimise hetkeks oli 61/2549 patsiendist (2,4%) ribotsikliibi + NSAI grupis ja 73/2552 patsiendist (2,9%) NSAI grupis surnud. HR 0,76 (95% UV 0,54 – 1,07), statistiliselt olulist erinevust ei saavutatud.

Peamised kõrvaltoimed olid neutropeenia, artralgia ja maksaga seotud juhtumid (maksa transaminaaside tõus). Surmajuhte raporteeriti 60 patsiendil (2,4%) ribotsikliibi + NSAI grupis ja 74 patsiendil (3%) NSAI grupis. Ühtegi surmajuhtumit ei seostatud ravimiga.

2024. aastal esitleti ESMO kongressil 4-aastase jälgisuuringu tulemusi. Kõik patsiendid olid lõpetanud ribotsikliibi 3-aastase kuuri ning jälgimisaja mediaan oli 44,2 kuud. Uuring näitas, et invasiivne haiguse vaba periood (IDFS) jäi jätkuvalt paremaks ribotsikliibi rühmas: 88,5% vs 83,6%, HR=0,715 (95% UV 0,609–0,840; p < 0,0001), mis kinnitas, et kasu püsis ka pärast ravi lõppu. Seevastu kaugmetastaasidevaba perioodi (DDFS) osas ei saavutanud statistiliselt olulist erinevust – vastavalt 95,9% vs 94,5%, HR 0,827 (95% UV 0,636–1,074; p = 0,0766) – kuigi suundumus jäi ribotsikliibi kasuks. Üldise elulemuse osas ei olnud endiselt statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel.



Joonis 1. ESMO 2024 IDFS tulemused



Joonis 2. ESMO 2024 OS tulemused

Tervisekassa toob välja eraldi tulemused ka lümfisõlmede haaratusega ja lümfisõlmede haaratuseta patsientide alagrupis ESMO 2024 jätku-uuringus. Lümfisõlmede haaratusega (N1-3) patsientide alarühmas oli iDFS 88% ribotsikliibi + NSAI rühmas ning 83% platseeborühmas HR=0,731 (95% UV: 0,617-0,866, p=0,0003). Ribotsikliib vähendas retsidiivi või surma riski selles kõrge riskiga alarühmas statistiliselt ja kliiniliselt olulisel määral (~27%). See toetab tugevalt ribotsikliibi kasutamist patsientidel, kellel on lümfisõlmede haaratus ja seeläbi suurem retsidiivioht. Lümfisõlmede haaratuseta (N0) rühmas olid tulemused vastavalt 92,1% ja 87% HR=0,666 (95% CI: 0,397-1,118, p=0,123).⁷

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi hindamaks Kisqali (ribotsikliib) ja endokriinravi (ET) kombinatsiooni kulutõhusust adjuvantravina HR+/HER2- varajase rinnavähiga (eBC) patsientidel. Analüüsis kasutatakse semi-Markovi kohordi mudelit, mis sisaldab ajast sõltuvaid ülemineku-maatrikse, mis on vajalikud vanusepõhiste suremuse määrade kasutamisel. Mudeli struktuur koosneb kuuest terviseseisundist, mis on määratletud haigusvaba staatuse, retsidiivi tüübi (st mittemetastaatiline või kaugmetastaasidega) ja elutähtsa seisundi (elus või surnud) alusel. Ülemineku tõenäosuseid hinnati parameetriliste jaotuste põhjal, mis sobitati NATALEE uuringu (2024) IDFS andmetele. Patsientide populatsioon põhineb NATALEE uuringul. Kulud ja tulud on diskonteeritud 3,5% määraga aastas. Baasjuhtum kasutatakse eluaegset ajahorisonti (50 aastat), stsenaariumanalüüsis uuriti tulemusi ka 30 aastase ajahorisondi korral. Mudelis kasutatud jaotused valiti statistilise sobivuse, visuaalse kontrolli, ohufunktsioonide, ajast sõltuvate ohusuhete ja ravimõju diagnostiliste graafikute ning kliinilise usutavuse põhjal, statistilise sobivuse peamise näitajana kasutati BIC-i. Mudelis käsitletud kõrvaltoimed olid 3+ raskusastmega ning esinemissagedusega $\geq 5\%$ (nt alaniinaminotransferaasi tõus, kõhulahtisus jne).

Eeldatavad annused, raviskeem, suhteline annuse intensiivsus (*relative dose intensity*, RDI) ja ravi saanute protsent iga raviskeemi kohta põhinesid kliinilistel uuringutel ja/või ravimite teabeinfo (SPC). Ribotsikliibi ja endokriinteraapia RDI-d arvutati NATALEE uuringu põhjal. Progressioonijärgse ravi valik põhines NICE abematsikliibi hinnangul ning mudelis eeldatakse, et kaugmetastaasidega retsidiivide tekkel ei ravita patsienti uuesti CDK4/6 inhibiitoritega. NICE abematsikliibi hinnang oli aga välja toodud, et tegelikkuses võib olla neid patsiente, kes vajaksid hilisemas ravireas ravi CDK 4/6 inhibiitoriga, vaatamata sellele, et neid on varasemalt ravitud abematsikliibiga. Kuna CDK 4/6 inhibiitorite kasutamine on kulukas, võib mudelis kasutatud välistus näidata ribotsikliibi kulutõhusust paremas valguses kui tegelikult (kulude erinevus ribotsikliibi ja kontrollrühma vahel on väiksem kui päris elus).

Baasjuhtumi analüüsis (50 aastase ajahorisondiga) saavutas ravi ribo + ET 0,91 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,64 täiendavat QALY-t võrreldes ainult ET raviga. Täiendkulu oli ...€ ning täiendkulu tõhususe määraks (ICER) oli 17 414€ QALY kohta.

Tervisekassa muutis mudelis järgmiseid parameetreid:

- korrigeeriti ravimite hinnad: Kisqali N42 hinnaks ...€;
- jätkuravis arvestatakse ka uue toimeaine abematsikliibi kasutamist (juuli 2025 loetelu);
- ajahorisont 50 aastat → 30 aastat;
- Tervisekassa hinnangul oleks korrektsem eeldada, et patsiendid võivad tulevikus metastaseeruda ning kui pole kehtestatud teisiti, võiksid patsiendid mõningal määral tulevikus uuesti saada CDK4/6 inhibiitoritega ravi. Kuna CDK 4/6 inhibiitorite kasutamine on kulukas, võib mudelis kasutatud välistus näidata ribotsikliibi kulutõhusust paremas valguses kui tegelikult, sest kulud järgmises ravireas on suuremad ET rühmas. → Tervisekassa muutis CDK4/6 inhibiitoritega järelravi 0% → 5% ja 5% (vähendades proportsionaalselt teisi valikuid);

- baasjuhtumise on eeldatud, et raviefekt hakkab vähenema pärast 96 kuud (8 aastat). Tervisekassa hinnangul on 8 aastat liiga optimistlik oletus, sest praegused OS andmed ei näita statistiliselt olulist ega püsivat elulemuse kasu 44-kuulise jälgimisperioodi põhjal. → Tervisekassa muutis mudelis raviefekti vähenemise alates 36 kuust (3. aastat).

Muudetud majandusmudel 30-aastase ajahorisondiga saavutas ravi ribo + ET 0,67 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,50 täiendavat kvaliteetset eluaastat võrreldes ainult ET raviga. Täiendkulu oli ...€ ning täiendkulu tõhususe määraks (ICER) oli 25 131€ QALY kohta.

Tervisekassa hinnangul on keeruline valida millise jaotusega ekstrapoleerida IDFS ning sellel on suur mõju ICER-ile. Lisaks ei olnud võrdluseks võtta teiste riikide hinnanguid ribotsikliibi kulutõhususe hindamisel HR+/HER2- rinnavähi adjuvantravis. Mudelis on IDFS ekstrapoleerimiseks kasutatud gamma jaotust, mis taotleja hinnangul sobib kõige paremini statistiliselt ja visuaalselt. Taotleja poolt esitatud andmetest lähtub, et statistiliselt on kõige sobivam *exponential* jaotus, mis annab eelnevate modifitseeritud parameetritega tulemuseks: ravi ribo + ET annab 0,67 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,49 täiendavat kvaliteetset eluaastat võrreldes ainult ET raviga. Täiendkulu oli ...€ ning täiendkulu tõhususe määraks (ICER) oli 26 149€ QALY kohta.

Varasemates CDK4/6 inhibiitori adjuvantravi taotlustes on aga leitud, et statistiliselt ja visuaalselt on kõige sobivam jaotus *log-logistic*. Sellisel juhul saavutaks ravi ribo + ET 0,60 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,44 täiendavat kvaliteetset eluaastat võrreldes ainult ET raviga. Täiendkulu oli ...€ ning täiendkulu tõhususe määraks (ICER) 30 095€ QALY kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Aastas diagnoositakse keskmiselt 545 HR+/HER2- eBC juhtu, ehk 70% kõigist eBC diagnoositutest. Ravi ribotsikliibiga vajavad kõik III staadiumi patsiendid ja kõrge geeniekspressiooni riskiga IIA, IIB staadiumi vähiga haiged, kes on saanud keemiaravi. Taotleja on välja toonud, et ühe aasta jooksul vajaks ribotsikliibiga ravi ligikaudu 100 patsienti. Taotleja on eeldanud, et esimesel aastal läheb ravile 60% vajajatest, teisel aastal 80% ning kolmandal aastal saavutatakse maksimum 100 patsienti, kuid ei ole välja toonud uusi patsiente, kes võiksid iga aasta ravile lisanduda. Arvestades, et uute patsientide lisandumisega pole arvestatud võib prognoos Tervisekassa hinnangul osutuda alaläviseks. Kiskali on kättesaadav ka metastaatilise vormi puhul, 2023. aastal kasutas ravimit kokku 113 patsienti ja 2024. aastal 145 patsienti. 2025. aasta praegu kättesaadava seisuga kasutab ravimit 111 patsienti. Kiskali 200 mg N42 pakendist jagub 1 kuuks ning ühe patsiendi aastaseks raviks kulub 12 pakendit (504 tabletti). Prognoosis on eeldatud, et igal raviaastal katkestab ravi 12% patsientidest, sest NATALEE uuringust tuleneb, et 36,2% patsientidest katkestas ravi ribotsikliibiga ennetähtaegselt.

Tabel 1. Taotleja jaemüügi prognoos järgneva kolme aasta kohta

	I aasta	II aasta	III aasta
Kiskali ravi alustajad	60	80	100
Ravikatkestajad aasta lõpuks	12%	12%	12%
Kiskalit 12 kuud saavate patsientide arv			
1. aasta	53	46	41
2. aasta	0	70	62
3. aasta	0	0	88
Pakendite arv	636	1392	2292
Jaemüügimaht	... €	... €	... €

Müügiloa hoidja tagasiside

1) Ajahorisont 50 aastat > 30 aastat

MLH palub Ravimikomisjonil arvesse võtta 50-aastast ajahorisonti varajases rinnavähi staadiumis, olles piisavalt pikk, võtmaks arvesse kõiki tõendatud erinevusi tervisetulemites ja kuludes.

Eestis diagnoositi 2021. aastal rinnavähk 778 naisel, kellest 237 ehk 30% olid nooremad kui 55 eluaastat. Uuringutes on mediaanvanus 52 aastat, vanusevahemik ulatub 24 kuni 90 eluaastani, mis tähendab, et 30-aastane ajahorisont ei kata piisavalt kogu sihtrühma, eriti nooremaid patsiente.

MLH poolt on oluliseks argumendiks 50-aastase horisondi kasuks ka asjaolu, et uuringus osalenutest olid 43,9% premenopausis ja 55,8% postmenopausis. Premenopaus võib alata juba 40ndate alguses ning selles eas naistel on suurem rinnavähki haigestumise risk võrreldes menopausijärgsete samaealistega. Lühike horisont ei arvesta nende patsientide oodatavat eluiga ega võimalda täielikult hinnata ravi pikaajalist mõju. Samuti on NICE (Ühendkuningriik), CADTH (Kanada) ja Rootsi terviseamet kinnitanud 49–50-aastase ajahorisondi sobivust varajase rinnavähi hindamisel, viidates nende riikide kõrgele keskmisele elueale (UK 83,1 a; Kanada 83,9 a; Rootsi 85 a).

TK viitab omalt poolt, et Eesti naiste keskmine eluiga on 83,75 aastat ning hinnanguliselt diagnoositakse 18% rinnavähkidest enne 50. eluaastat ja 5% enne 40. eluaastat. Samas on risk haigestuda rinnavähki enne 40. eluaastat 1:250. Sellest tulenevalt peab TK 30-aastast ajahorisonti piisavaks.

2) Raviefekti vähenemine ajas

MLH palub Ravimikomisjonil arvesse võtta raviefekti vähenemist alates 8-ndast aastast. Rõhutatakse, et varajase rinnavähi korral ei ole üldine elulemus (OS) sobiv tulemusnäitaja, mistõttu tuleks hinnata ravi efektiivsust pigem invasiivse haiguse vaba perioodi (iDFS) põhjal. Ravimiameti hinnangul loetakse ajuvantravis kliiniliselt oluliseks 3–5% suurust erinevust 3–5 aasta iDFS absoluutriskis ning riskisuhet vahemikus 0,85–0,7. MLH esitatud ravim vastab nendele kriteeriumitele. 2024. aasta ESMO kongressil esitleti NATALEE uuringu 4-aastase (44,2 kuud) jälgimisperioodi tulemusi, mis näitasid, et iDFS püsis ribotsikliibi rühmas kõrgem (88,5%) kui võrdlusrühmas (83,6%), riskisuhe $HR=0,715$ (95% CI 0,609–0,840; $p < 0,0001$). iDFS erinevus kahe rühma vahel oli kasvanud 4,9%, mis kinnitas raviefekti püsimist ka pärast ravi lõppu.

Rahvusvaheliselt on ka NICE (Ühendkuningriik) ja PBAC (Austraalia) nõustunud tootja ettepanekuga raviefekti kestuse osas, kuid rõhutanud, et see põhineb siiski ebakindlal eeldusel.

3) Kulutõhususe mudeli parameetrite osas käsitletakse kahte aspekti: CDK4/6 inhibiitorite korduvat kasutamist ning iDFS-i (invasiivse haiguse vaba perioodi) ekstrapolatsiooni.

CDK4/6 inhibiitorite kasutamise osas nõustutakse, et kuigi otsene kliiniline tõendus korduva kasutamise kohta puudub, on olemas tõenäosus, et teatud osa patsientidest võib tulevikus ravi CDK4/6 inhibiitoritega korrata. ESMO 2023. aasta ravijuhised toetavad seda ettevaatlikult, märkides: „*Kuigi andmed CDK4/6 inhibiitorite kasutamise kohta pärast varasemat ravi nendega on piiratud, võib kordusravi olla võimalik vähemalt 12 kuu pikkuse ravivaba intervalli järel, tuginedes teiste raviskeemide puhul täheldatud kordusravi tõendusmaterjalile.*”

iDFS-i ekstrapolatsiooni osas nõustutakse Tervisekassa hinnanguga, et statistiliselt sobivaim jaotus raviefekti kestuse hindamiseks on eksponentsiaaljaotus. Ka NICE on oma otsustusprotsessis tunnistanud eksponentsiaaljaotuse sobivust, märkides, et „*komitee võttis otsustamisel arvesse eksponentsiaaljaotust*“.

Tervisekassa kordusanalüüs

Tabel 2. Tervisekassa stsenaariumianalüüs:

Stsenaarium	Ajahorisont	Raviefekti hajumine	LY	QALY	ICER/QALY tulemus
Taotleja (viimane)	50 aastat	8 aastat	0,82	0,59	21 080 €
Tervisekassa 1	30 aastat	3 aastat	0,67	0,49	26 149 €
Tervisekassa 2	30 aastat	6 aastat	0,72	0,53	24 128 €
Tervisekassa 3	30 aastat	8 aastat	0,74	0,54	23 345 €
Tervisekassa 4	35 aastat	8 aastat	0,80	0,58	21 769 €
Tervisekassa 5	35 aastat	6 aastat	0,77	0,56	22 542 €

* kõigis kasutatakse kokkulepitud *exponential* jaotust

** mudelis kasutatud patsientide mediaanvanus on 52,8

NICE hinnangus toodi välja, et umbes 90% adjuvantravi saanud patsientidest, kes hiljem metastaseeruvad, võivad saada uuesti CDK4/6 ravi, kuid hinnangus ei toodud välja täpsemaid jätkuravi osakaale. Tervisekassa esialgu eeldas, et CDK4/6 inhibiitoreid kasutab hilisemas ravireas kokku 10% patsientidest, mis võib tegelikku kasutust alahinnata. Tervisekassa muutis CDK4/6 inhibiitoritega järelravi 10% > 50% (abematsikliibi osakaal 25% ja palbotsikliibi osakaal 25% ning vähendades proportsionaalselt teisi valikuid).

Tabel 3. Tervisekassa stsenaariumianalüüs:

Stsenaarium	Ajahorisont	Raviefekti hajumine	LY	QALY	ICER/QALY tulemus
Taotleja (viimane)	50 aastat	8 aastat	0,84	0,60	22 533 €
Tervisekassa 1	30 aastat	3 aastat	0,68	0,51	27 494 €
Tervisekassa 2	30 aastat	6 aastat	0,73	0,54	25 628 €
Tervisekassa 3	30 aastat	8 aastat	0,75	0,54	24 794 €
Tervisekassa 4	35 aastat	8 aastat	0,81	0,59	23 243 €
Tervisekassa 5	35 aastat	6 aastat	0,79	0,57	24 967 €

* kõigis kasutatakse kokkulepitud *exponential* jaotust

** mudelis kasutatud patsientide mediaanvanus on 52,8

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et rinnavähki tuleks ravida võimalikult vara adjuvantravis, et ennetada haiguse taasteket ja parandada ravitulemusi. Komisjoni hinnangul on ravimi efektiivsus tõendatud – 4-aastase jälgimisperioodi andmetel suurenes haigusvabade patsientide hulk ribotsikliibi kasutamisel 5% võrra, mis kinnitab ravimi kliinilist lisakasut ja püsivat raviefekti ka pärast ravi lõppu.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon leidis, et adjuvantravi korral tuleks kulutõhususe piirmääraks rakendada 20 000 eurot QALY kohta. Majandusmudeli koostamisel peetakse põhjendatuks kasutada 40-aastast ajahorisonti, kuna haiguse varasem avastamine ja ravi võimaldavad patsientidel elada kauem. Raviefekti kestvuseks peetakse sobivaks 6 aastat, kuna 3 aastat on komisjoni hinnangul liiga konservatiivne ja 8 aastat liialt optimistlik. Samuti otsustati arvestada järelravi CDK4/6 inhibiitorite 50% osakaaluga, lähtudes rahvusvahelistest praktikatest ja potentsiaalsest tegelikust ravikasutusest.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus ribotsikliibi hüvitamiseks varajase staadiumi HR+/HER2- rinnavähi adjuvantravis rahuldada tingimisel, et majandusmudelil rakendatakse 40-aastast ajahorisonti, raviefekti kestuseks arvestatakse 6 aastat, järelravi kasutamise määraks CDK4/6 inhibiitoritega 50% ning kulutõhususe sihttasemeks seatakse 20 000 eurot QALY kohta.

4. MEMO RAVIMI VENDAL RETARD HINNASTAMISEST

Taustainfo

Ravim VENDAL RETARD (prolongeeritud tablett 10mg N30, 30mg N30 ja 60mg N30) on kantud Tervisekassa ravimite loetellu 50% ja 100% soodusmääraga, 100% soodustusega saab ravimit välja kirjutada valu raviks vähidiagnoosidel (C00-D48) ning kroonilise talumatu valu korral (R52.1), ravimi esmase väljakirjutamise õigusega valuravi lisapädevusega anesthesioloogil, reumatoloogil ja neuroloogil ühe aasta jooksul. Ravimile VENDAL RETARD on sõlmitud hinnakokkulepe, mis lõpeb 1. juulist 2025. Tootja on vastavalt lepingule õigeaegselt teatanud soovist tõsta ravimi VENDAL RETARD hindasid järgmiselt, hulgimüügi ostuhinnas km-ta:

	Praegune hind	Uus hind	%
VENDAL RETARD 10mg N30	3,36 eurot		
VENDAL RETARD 30mg N30	5,72 eurot		
VENDAL RETARD 60mg N30	7,34 eurot		

Ravimi VENDAL RETARD hinnatõusu ettepaneku üle vaatamise tulemused

Vastavalt ravikindlustuse seaduse § 45 lõikele 3¹ ning tervise- ja tööministri 14. detsembri 2017. a määruse nr 50 „Hinnakokkuleppe sõlmimise kord“ § 6 lõikele 6 ei tohi Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ainsa sama toimeaine ja manustamisviisiga ravimi hind ületada Eesti peamistes võrdlusriikides (Läti, Leedu ja Slovakkia Vabariigis) kehtivaid hindasid.

Ravimi VENDAL RETARD hinnavõrdluse tulemused, eurodes, hulgimüügi ostuhinnas km-ta:

	EE	LV	LT	SK
VENDAL RETARD 10mg N30	3,36	3,35	6,00	-
VENDAL RETARD 30mg N30	5,72	5,20	5,50	-
VENDAL RETARD 60mg N30	7,34	7,34	9,90	

Tulenevalt eeltoodust peaksime kehtestama ravimi VENDAL RETARD 10mg ja 30mg pakendile piirhinnad Läti Vabariigis kehtivate hindade alusel, mida ületav osa lisanduks edaspidi patsiendi omaosalusele. 60 mg pakendi hinda on võimalik aktsepteerida, kuna Leedu Vabariigis kehtib täna veelgi kõrgem hinnatase. Patsiendi omaosalus ravimi erinevate pakendite ostmisel muutuks järgmiselt:

VENDAL RETARD 10mg N30	3,50 eurot vs 7,08 eurot
VENDAL RETARD 30mg N30	3,50 eurot vs 8,29 eurot
VENDAL RETARD 60mg N30	3,50 eurot vs 3,50 eurot

Kuna tegemist on ravimiga, mida kasutatakse enamasti pahaloomulistest kasvajaest põhjustatud tugeva valu korral, ei jääks see ilmselt ka suureneva omaosaluse juures patsientide poolt välja ostmata. Küll aga seab see suurema löögi alla eelkõige vähihaiged, kelle kulutused ravimitele/ravile on niigi suured ning töövõime sageli piiratud või olematu.

Ravikindlustuse seaduse § 45 lõike 3 alusel on hinnakokkulepet võimalik jätkata, kui selles sätestatud hind ületab käesoleva seaduse § 45 lõike 6 alusel kehtestatud määruks nimetatud Euroopa Liidu liikmesriikides kehtivat sama ravimi kõrgeimat hinda ja kui pooled ei suuda kokku leppida hinnakokkuleppes sätestatud ravimi hinna langetamises, kuid käesoleva seaduse § 43 lõikes 2 nimetatud kriteeriumide hindamise järel on põhjendatud olemasolevat hinnakokkulepet jätkata.

Tervisekassa hindas üle ka alternatiivsed ravivõimalused ja teostas hinnavõrdlused.

Ravimi VENDAL RETARD ja selle suukaudsete alternatiivide päevadooside maksumus jaehinnas km-ga on järgmine:

VENDAL RETARD (morfiin)	0,50...1,61 eurot (0,65...2,80 eurot)
MXL 30mg	2,44 eurot
SEVREDOL 10mg	2,28 eurot
SEVREDOL 20mg	2,66 eurot
Oksükodoon	2,13 eurot 75mg (piirhind)

Viimaste aastate tarneraskuste valguses on sageli esinenud häireid ka nimetatud tugevate valuvaigistite kättesaadavuses. Tulenevalt eeltoodust, et pea Tervisekassa mõistlikuks ravimit VENDAL RETARD hinnatõusu tõttu Tervisekassa ravimite loetelust välja arvata, seda enam, et ka pärast hinnatõusu jääks see osaliselt soodsamaks alternatiivsete ravimite maksumusest.

VENDAL RETARD'i on 2024. a 100% soodusmääraga kasutanud 223 patsienti (10mg 38 patsienti, 30mg 179 patsienti ja 60mg 48 patsienti). Tervisekassa kulutused selle ravimi hüvitamisele on olnud ligikaudu 6333 eurot aasta kohta. Hinnatõusu ettepaneku aktsepteerimine tervikuna põhjustaks Tervisekassale lisakulu ... eurot aastas.

Ettepanek: Kaaluda ravimi VENDAL RETARD hinnatõusu ettepanekut ning võimalusel heaks kiita.

Diskussioon:

Arutelu käigus toodi välja, et Leedus on osadel ravimpakenditel hind juba tõusnud ning sarnast hinnatõusu on oodata ka Lätis. Arvestades ravimi hinnatõusu väikest kogukulu (ca ...€ aastas) ja sihtgrupi erivajadusi, peab komisjon mõistlikuks, et hinnatõusu mõju kaetakse Tervisekassa eelarvest.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel rahuldada ravimi VENDAL RETARD hinnatõusu ettepanek ning katta sellest tulenev lisakulu Tervisekassa eelarvest.

Ott Laius

Juhataja

Mari Siimon

Protokollija