

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa

10.07.2024 nr 6

Algus kell 10.00, lõpp kell 11.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Laura Viidik (Sotsiaalministeerium)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Kati-Riin Võsaste (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Lisdeksamfetamiindimesülaad (Lisa 1. STADA Estonia OÜ taotlus ravimi **Adixemin** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
2. Nirapariib + abirateroon (Lisa 3. UAB Johnson ja Johnson Eesti filiaali taotlus ravimi **Akeega** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Odeviksibaat (Lisa 4. Ipsen Pharma taotlus ravimi **Bylvay** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside)
4. Memo: Ospeni soodsmäära muutmine

1. LISDEKSAMFETAMIINDIMESÜLAAT

Taotlus: 75%, aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) on peamiselt lapse- ja noorukieas avalduv neurobioloogiline häire, mis kujuneb geneetiliste, bioloogiliste ja keskkonnategurite koostoime tulemusena ning on seotud kõrge pärilikkusega. Ligikaudu 60-80% juhtudest on pärilikud. ATH põhitudusteks on tähelepanu puudulikkus (keskendumisraskused, hüperfookus, organiseeritus- ja planeerimisraskused), motoorne üliaktiivsus (pidev liikumis- ja tegutsemisvajadus, püsivusraskused, lõõgastumisraskused, rahutus, energilisus ja jutukus) ja impulsiivsus (spontaansus, vahelesegamise vajadus, mõtlematus, enesekontrolli raskused, kannatamatus). Kuni 75% ATH lastest võib esineda ka teisi psüühikahäireid: depressiooni, ärevus-, käitumis- ja autismispektri- ning õpivilumuste häireid.

Tervisearenginstituudi (TAI) ja Tartu Ülikooli (TÜ) läbiviidud vaimse tervise uuringu andmetel on ATH riskiga 8,2% täisealistest Eesti elanikkonnast, olles kõrgeim 18.–24. a seas (18,6%). Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi andmetel on hüperkineetiliste häirete (F90) esmasjuhtude arv Eestis tõusutendentsiga. 2020. a registreeriti 611 hüperkineetilise häire esmasjuhtu ja 2022. a juba 2198 juhtu. Varasemalt on ATH-d diagnoositud peamiselt lastel, kuid viimastel aastatel on enim tõusnud täiskasvanute esmasjuhtude ja psühhiaatri konsultatsioonide arv.

Alternatiivne ravi:

ATH ravi peamine eesmärk on parandada inimese toimetulekut, vähendades ATH põhisümptomeid. Täiskasvanute ATH ravi peab olema multimodaalne ja multidistsiplinaarne, haarama ka patsiendi partnerit või peret ning hõlmama muuhulgas farmakoteraapiat ja kognitiivkäitumisteraapiat. ATH ravimitena on Eestis kasutusel nii psühhostimulandid (metüülfenidaat, lisdeksamfetamiindimesülaat) kui ka mittestimulandid (atomoksetiin, klonidiin).

Tabel 1. ATH ravimite kättesaadavus ja ravijärjestus Eestis

Ravim	Staatus	Eesti ravijuhendi soovitus	
		Lapsed ja noorukid (6-18 a)	Täiskasvanud
Metüülfenidaat	Pikatoimeline: hüvitatav 75% määraga (Affenid, Concerta, Medikinet XL)	Esmavalik	Esmavaliku variant
	Lühitoimeline: Eestis turustatud, aga Tervisekassa poolt mitte hüvitatud (Medikinet)	Esmavalik	Lisaravim
Lisdeksamfetamiin	Tervisekassa hüvitab erandkorras taotluste alusel müügilooa preparaati Elvanse.	Teine valik	Esmavaliku variant
Deksamfetamiin	Müügiluba puudub, ei ole kättesaadav.	Alternatiiv, kui lisdeksamfetamiin on talumatu	
Atomoksetiin	Hüvitatav 75% soodumääraga (AtoMinex), kui metüülfenidaat on olnud ebaefektiivne või talumatu.	Kolmas valik või lisaravim	
Klonidiin	Müügiluba puudub, kasutatakse Ravimiameti taotluse alusel. Tervisekassa ei hüvita.	Kolmas valik või lisaravim	-

Tervisekassa poolt hüvitatakse ATH ravis soodusravimite loetelu kaudu pikatoimelist metüülfenidaati ja atomoksetiini. Lisdeksamfetamiini on hüvitatud erandkorras isikupõhiste taotluste alusel. Ravimit ELVANSE on ostetud Tervisekassa andmetele tuginedes 2023. a kindlustatud isikute poolt 2599 pakendit kogusummas 405 488,2€ ning vahemikus 01.01- 01.06.2024 2554 pakendit kogusummas 394 584,38 €.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

LDX-i toimet ATH ravis on Ravimiamet oma hinnangus toonud välja kolm platseebokontrolliga uuringut vanuserühmas 6-12 aastat, kolm uuringut vanuserühmas 13-17 aastat, kolm platseebokontrolliga uuringut vanuserühmas 6-17 aastat ja neli platseebokontrolliga uuringut täiskasvanute hulgas.

SPD489-325 oli 3. faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime kohandatud annusega platseebo ja aktiivse võrdlusravimiga (metüülfenidaat) kontrollitud 7-nädalane uuring, mille lõpp-analüüsi kaasati 317 patsienti vanuses 6-17 aastat. Uuringu lõpetas 196 patsienti. Uuringus osalejad randomiseeriti (1:1:1) saama optimeeritud LDX-i (30, 50 või 70 mg päevas), metüülfenidaati (18, 36 või 54 mg päevas) või platseebot.

Tabel 2. SPD489-325 uuringu tulemused

	LDX	Platseebo	Metüülfenidaat
Muutused ATH hindamiskaala kogutulemuses			
Vähim ruutkeskmine	-24,3	-5,7	-18,7
toime suurus (vs platseebo)	1,804	<i>Andmed puuduvad</i>	1,263
p-väärtus (vs platseebo)	< 0,001	<i>Andmed puuduvad</i>	< 0,001
ATH hindamiskaalal ravivastuse saavutanud patsiendid			
ravivastuse saavutanud patsiendid ²	83,7% (87/104)	22,6% (24/106)	68,2% (73/107)
ravivastuse erinevus vs platseebo	61,0	<i>Andmed puuduvad</i>	45,6
p-väärtus (vs platseebo)	< 0,001	<i>Andmed puuduvad</i>	< 0,001
CGI-I skaalal ravivastuse saavutanud patsiendid			
patsiendid, kelle tulemused paranesid ³	75,0% (78/104)	14,2% (15/106)	58,9 % (63/107)
paranemise erinevus vs platseebo	60,8	<i>Andmed puuduvad</i>	44,7
p-väärtus (vs platseebo)	< 0,001	<i>Andmed puuduvad</i>	< 0,001
Muutus CHIP-CE tulemustes: saavutuse alajaotus lapsevanemate vormil			
Vähim ruutkeskmine	9,4	-1,1	6,4
toime suurus (vs platseebo)	1,280	<i>Andmed puuduvad</i>	0,912
p-väärtus (vs platseebo)	< 0,001	<i>Andmed puuduvad</i>	< 0,001

¹ Tulemusnäitaja = annuse optimeerimise või säilitamise perioodi (visiidid 1...7) viimane ravivisiit pärast algväärtuse võtmist, kus on saadud kehtiv väärtus.

² Ravivastust määratletakse ATH hindamiskaala kogutulemuse vähenemise protsendina ($\geq 30\%$) algväärtusega võrreldes.

³ Paranemine (väga palju paranenud, palju paranenud).

Post hoc analüüs näitas statistiliselt olulist erinevust LDX ja metüülfenidaadi võrdluses LDX kasuks keskmise ADHD-RS-IV skoori vähenemises ($p < 0,05$), patsientide osakaalus, kelle CGI-I skoor oli uuringu lõpuks 1 või 2 ($p < 0,05$), ja kliiniliselt olulise ravivastuse saavutanud patsientide osakaalus ($p < 0,05$).

LDX aitas parandada ka laste akadeemilist toimetulekut, mida mõõdeti tervisega seotud elukvaliteedi instrumendiga (CHIP-CE:PRF, *Parent Report Form of the Child Health and Illness Profile-Child Edition*) – LDX näitas platseebo suhtes kliiniliselt olulist ($p < 0,001$) paranemist võrreldes algväärtusega (LDX 9,4, metüülfenidaat 6,4 ja platseebo -1,1). Peamine ravi katkestamise põhjus oli ebapiisav raviefekt, mis esines 9,7% LDX ravi, 19,6% metüülfenidaati ja 48,6% platseebot saanutel. Sagedasemad kõrvaltoimed olid söögiisu vähenemine, peavalu, unetus, kaalulangus, iiveldus. Kõrvaltoimed olid kerged kuni keskmised.

SPD489-326 oli 3. faasi topeltpime platseebokontrolliga randomiseeritud ravimivõõrutuse uuring, mis kaasas 276 ATH diagnoosiga patsienti, kellest 236 olid uuringust SPD489-325 (vanuses 6–17 a). 262 patsienti optimeeriti vähemalt 26 nädalaks avatud LDX ravirühma enne, kui jätkati 6-nädalase randomiseeritud ravimivõõrutuse perioodiga (RWP). 157 sobivat patsienti randomiseeriti (1:1) jätkama optimaalse LDX annusega (30, 50 või 70 mg päevas) või viidi üle platseebole. Esimese 26 nädala jooksul ADHD-RS-IV üldskoor ja selle alaskoorid vähenesid statistiliselt oluliselt algtasemega võrreldes ning 79,8% patsientidest raporteeris CGI-I skaala paranemist. Järgneva 6-nädalase topeltpimedeta etapi jooksul jälgiti patsiente ravi ebaõnnestumise (ADHD-RS-IV tõus $\geq 50\%$ või CGI-S skaala tõus ≥ 2 punkti võrra RWP alguses dokumenteeritud tulemustega võrreldes) suhtes. Ravi ebaõnnestumise määr RWP ajal oli platseeboga võrreldes LDX-i manustanutel märgatavalt madalam (15,8% vs 67,5%; $p < 0,001$). 70,3% patsientidest, kellel ravi ebaõnnestus vaatamata saadud ravile, halvenesid ATH sümptomid pärast randomiseerimist 2. nädala visiidi ajal või enne seda. Need andmed näitavad LDX efektiivsuse säilimist ATH-ga patsientidel pikaajalise ravi ajal. Sümptomite kiire taastumine LDX-i äräjätmisel näitab vajadust ravi jätkamise järele.

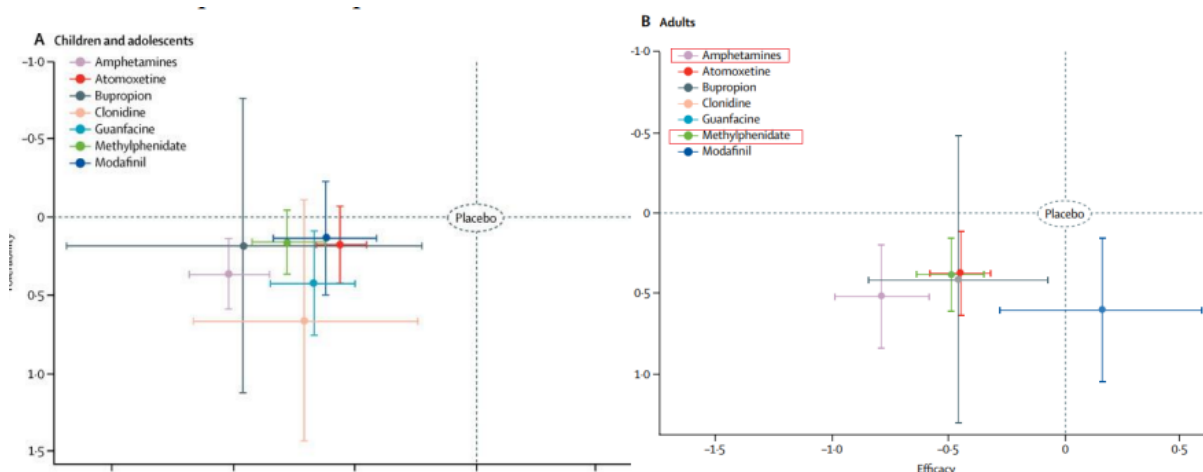
NCT00334880 oli 3. faasi mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga paralleelrühmi hõlmav uuring, milles hinnati 420 ATH patsienti vanuses 18–55 a. Kõigi LDX annuste puhul täheldati ADHD-RS-IV tulemustes märkimisväärset ($p < 0,0001$) paranemist (LDX 30 mg -16,2, 50 mg -17,4, 70 mg -18,6) võrreldes platseeboga (-8,2). Märkimisväärseid erinevusi võrreldes platseeboga täheldati juba alates 1. nädalast igas LDX rühmas ja nii kogu uuringuperioodi aja. LDX ravi vähendas iga annuse puhul märkimisväärselt ($p < 0,01$) igapäevaeluga toimetulekuraskusi, mida mõõdeti CGI-I skaalal saadud paranenud tulemuse 1 või 2 alusel (LDX 30 mg 57%, 50 mg 62%, 70 mg 61%),

võrreldes platseeboga (29%). Kõrvaltoimed olid peamiselt kerged ja sagedamini esines suukuivust, vähenenud söögiisu, unetust.

NCT00877487 oli 4. faasi topeltpime platseebokontrolliga randomiseeritud ravimvõrutuse uuring, milles hinnati 123 täiskasvanud ATH patsienti, kes olid uuringu alguseks saanud vähemalt 6 kuud LDX ravi. 116 patsienti kaasati RWP faasi. Hinnati ravi ebaõnnestumist (randomiseerimise hetkest toimunud ADHD-RS-IV tõus $\geq 50\%$ ja CGI-I skaala tulemuse suurenemine ≥ 2 võrra võrreldes tulemusega randomiseerimise ajal) ja ravimi ohutust. Ravi ebaõnnestumise määr RWP ajal oli platseeboga võrreldes LDX-i manustanutel märgatavalt madalam (8,9% vs 75,0%; $p < 0,0001$). Enamik patsientidest, kellel ravi ebaõnnestus vaatamata saadud ravile, halvenesid ATH sümptomid 1 või 2 nädala möödudes randomiseerimisest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu, unetus, ülemiste hingamisteede infektsioon.

Cortese *et al* (2018) metaanalüüs kaasas 133 randomiseeritud topeltpimedat kontrolluuringut (81 laste ja noorukitega, 55 täiskasvanutega ning 1 mõlemaga). Kuigi amfetamiinid olid lastel, noorukitel ja täiskasvanutel kõige tõhusamad ühendid, varieerus ravimite toime vanuserühmade lõikes mitme tulemuse osas. Talutavust arvestades olid lastel ja noorukitel ainult amfetamiinid ja guanfatsiin vähem hästi talutavad kui platseebo, täiskasvanutel amfetamiinid, metüülfenidaat, modafiniil ja atomoksetiin (guanfatsiini ja klonidiini kohta andmed puudusid). Leiti, et amfetamiinid tõstsid lastel ja noorukitel diastoolset vererõhku, kuid mitte täiskasvanutel. Lastel ja noorukitel oli metüülfenidaat ainus ravim, mis oli platseebost paremini vastuvõetav; täiskasvanutel olid amfetamiinid ainus ühend, mis oli platseebost paremini vastuvõetav. Kõiki kaasatud tulemusi arvesse võttes toetab meta-analüüs metüülfenidaati lastel ja noorukitel ning amfetamiine täiskasvanutel esimese valikuna ATH lühiajalises ravis. Tuuakse välja vajadust uuringute järele, mis hindaksid pikemaajalist efektiivsust ja ohutust ATH ravimitel.

Joonis 1. Efektiivsus (x-telg) ja talutavus (y-telg) erinevate ATH ravivõimalustega lastel- noorukitel (A) ja täiskasvanutel (B) võrreldes platseeboga



Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, mille eesmärk oli hinnata lisdeksamfetamiindimesülaadi kuluefektiivsust ATH ravis võrdluses metüülfenidaadiga. Analüüsis on võetud arvesse ravimite ravivastuse määra tuginedes SPD489- 325 uuringule ning ravimite soetamise kulusid Tervisekassa perspektiivist. Esitati kolm stsenaariumit vastavalt ravi kestvusele 7 nädalat vs 1 aasta ning kolmas stsenaarium arvestab, et lisdeksamfetamiini hind on täiendavate geneeriliste preparaatide soodustamisega seoses kuni 40% ulatuses soodsam algselt esitatud pakendihindadest.

Tabel 2. Taotleja esitatud tulemused stsenaariumite 1, 2 ja 3 korral

Ravim	Lisdexamfetamiin	Metüülfenidaat	Vahe
Ravi kestus 7 nädalat			
Kulud kokku	270,45 €	56,39 €	214,06 €
Ravivastuse määr	0,78	0,61	0,17
ICER ravivastusega patsiendi kohta			1259 €
Ravi kestus 1 aasta			
Kulud kokku	1622,72 €	338,36 €	1284,36 €
Ravivastuse määr	0,78	0,61	0,17
ICER ravivastusega patsiendi kohta			7555 €
Geneerilise ravi hinnalangusega – ravi kestus 7 nädalat			
Kulud kokku	160,16 €	56,39 €	103,76 €
Ravivastuse määr	0,78	0,61	0,17
ICER ravivastusega patsiendi kohta			610 €
Geneerilise ravi hinnalangusega – ravi kestus 1 aasta			
Kulud kokku	960,93 €	56,39 €	622,57 €
Ravivastuse määr	0,78	0,61	0,17
ICER ravivastusega patsiendi kohta			3662 €

Tervisekassa hinnangul ei ole taotleja esitatud kuluefektiivsuse analüüs kohane, kuna väljatoodud näitaja ei ole muude sekkumistega võrreldav ega anna teavet lisakulust patsiendi elukvaliteedi muutuse saavutamiseks. Seetõttu viidi läbi ühe patsiendi aastase ravi maksumuste võrdlus metüülfenidaadi ja atomoksetiini ühe patsiendi aastase ravi kaalutud keskmise maksumusega. Analüüsi kaasatud pakendite kasutamise osakaalud tuginevad 2023. a Tervisekassa statistika andmetele. LDX puhul võeti arvesse taotleja poolt esitatud pakendite kasutamise osakaalu prognoosi. Võrdluse tulemusena leiti, et LDX aastase ravi kaalutud keskmine maksumus on ligikaudu 76% kallim kui ravi metüülfenidaadiga ja 71% kallim kui ravi atomoksetiiniga.

Tabel 3. Ühe patsiendi aastase ravi kaalutud keskmise maksumuse võrdlus ravimite lõikes

Ravim	Aastase ravi kaalutud keskmine maksumus
Metüülfenidaat (Medikinet XL, Concerta, Affenid)	339,78€
Atomoksetiin (Atominox)	406,55€
Lisdexamfetamine dimesylate STADA	1394,67€

Uuringu SPD489-405 tulemuste kohaselt, millele taotleja on kuluefektiivsuse hindamisel tuginenud, ei näidanud LDX ja MF omavaheline võrdlus preparaatide vahel statistiliselt olulist tõhususe erinevust ning seetõttu ei ole Tervisekassa hinnangul ulatuslik hinnavahe põhjendatud.

Taotleja on Tervisekassale esitanud pakendite hinnad (tabel 4), mis on 20% soodsamad kui ELVANSE kaalutud keskmine hind. Peab arvestama, et ELVANSEt taotletakse erandkorra teel ning hüvitatakse 2. või 3. reas, mitte 1.ravireas, kuhu käesoleva taotlusega soodustust taotletud on.

Tabel 4. Taotleja poolt pakutud hinnad

Pakend	Hulgimüügi ostuhind (euro)	Hulgimüügi müügihind (euro)	Maksimaalne jaehind (euro)
20 mg N30	55,93	57,61	68,36
30 mg N30	86,38	88,97	102,55
40 mg N30	116,83	120,33	136,73
50 mg N30	147,28	151,70	170,92

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud patsientide arvu prognoosi ja jaemüügi mahu järgnevat kolmeks aastaks. Taotleja on arvestanud, et esimesel aastal tõuseb võrreldes ELVANSE 2023. a kasutusega jaemüügi maht 5%, teisel aastal vastavalt 15% võrreldes eelmise aastaga ning kolmandal aastal tõuseb vastavalt 10% võrreldes eelneva aastaga. Tervisekassa statistika andmetel on ainuüksi vahemikus 01.01-01.06.2024

ostetud 2554 pakendit ELVANSE kogusummas 394 584,38 €, mis on üle taotleja prognoositud 1.aasta mahu ning seetõttu on eelarvemõju prognoos tunduvalt alahinnatud. Peab arvestama, et taotluse rahuldamise korral ei saa edaspidi ELVANSE-t erandkorra teel patsientidele hüvitada ning seetõttu ei ole põhjendatud eelarvemõjus selle kulu maha arvestamine.

Tabel 5. Taotleja esitatud jaemüügi mahu prognoos järgnevat kolmeks aastaks

	I aasta	II aasta	III aasta
Pakendeid	2799	3219	3541
20 mg N30	280	322	354
30 mg N30	1372	1577	1735
40 mg N30	280	322	354
50 mg N30	868	998	1098
Jaemüük	346 396 €	398 355 €	438 191 €
20 mg N30	19 136 €	22 006 €	24 207 €
30 mg N30	140 663 €	161 763 €	177 939 €
40 mg N30	38 275 €	44 016 €	48 418 €
50 mg N30	148 321 €	170 570 €	187 627 €
Eelarvemõju arvestades maha ELVANSE kulu*	243 998 €	295 958 €	335 793 €

* Tervisekassa kompenseeris 2023. aastal ELVANSE't 102 397 euro ulatuses.

EURIPID andmetele tuginedes on ELVANSE pakendite hulgemüügi ostuhinnad teistes Euroopa riikides tunduvalt odavamad (tabel 6).

Tabel 6. ELVANSE hulgemüügi ostuhinnad Euroopa riikides 19.06.2024 seisuga

	Soome	Rootsi	Island	Holland	Norra
20mg N30	60,98 €	54,92 €	70,55€	66,36 €	57,32 €
30mg N30	67,56 €	58,63 €	68,76 €	70,68 €	60,76 €
50mg N30	79,48 €	69,14 €	76,11 €	80,41 €	68,15 €
70mg N30	93,67 €	83,79 €	84,10 €	90,05 €	76,26 €

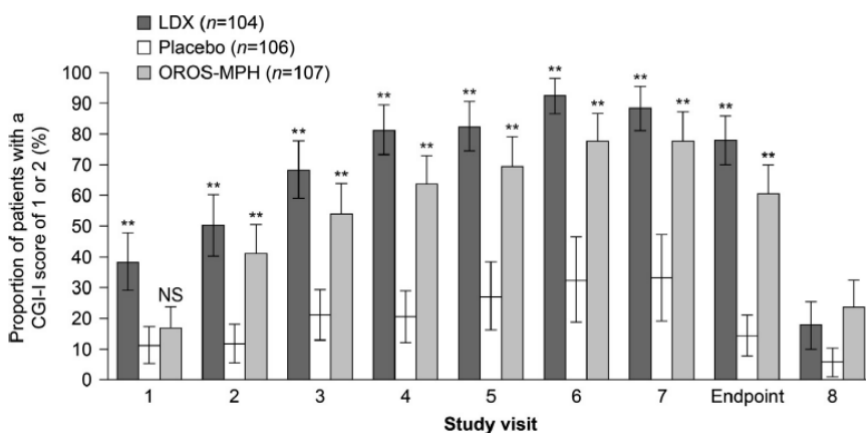
Müügiloa hoidja tagasiside:

Tervisekassa leidis oma arvamuses, et taotleja esitatud kulutõhususe analüüs ei olnud informatiivne, kuna LDX ja metüülfenidaat (MF) omavaheline võrdlus „ei näidanud statistiliselt olulist tõhususe erinevust“ ning seetõttu ei ole Tervisekassa hinnangul ulatuslik hinnavahe põhjendatud. Soovime selgitada, et kulutõhususe analüüsi aluseks kasutatud uuring SPD489-325, ei olnud disainitud formaalse statistilise võrdluse teostamiseks, seega ei andnud nimetatud uuring hinnangut, kas LDX ja MF ravivastuse vahe on statistiliselt oluline või mitte. Uuring raporteeris, et saavutasid ravivastuse LDX rühmas 78% (95% UV 70-86) patsiente ja MF rühmas 61% (95% UV 51-70) patsiente.

Vaadates ravivastuse määra uuringu kontrollvisiitide ajal (Joonis 1) on võimalik öelda, et:

- LDX saavutas järjepidevalt arvuliselt suurema ravivastuse määra kui MF kõikide aktiivravi kontrollvisiitide ajal (7 visiiti pluss *endpoint* visiit ehk viimane raviaegne visiit).
- LDX ja MF-i usaldusvahemike visuaalse hinnangu põhjal on näha, et mitmel visiidil (1, 4, 6, *endpoint*) usaldusvahemikud ei kattu, mis viitab LDX-i suuremale ravivastuse määrale kui MF.
- LDX saavutas platseebost statistiliselt olulise parema ravivastuse juba esimese kontrollvisiidi ajal, MF alles teise kontrollvisiidi ajal. Seega leiame, et uuring SPD489-325 näitab, et LDX omab eeliseid ravivastuse saavutamise määras võrreldes MF-iga.

Joonis 2. Ravivastusega (defineeritud kui CGI-I skoor 1 või 2) patsientide määr kontrollvisiitide kaupa. Endpoint visiit oli viimane raviaegne visiit, kus ravivastust hinnati. Visiit 8 oli ravi lõpetamise järgne kontrollvisiit ohutustulemuste hindamiseks.



Teiseks, kulutõhususe analüüsi toetamiseks esitati ka tõendid Cortese *et al* 2018 metaanalüüsist (joonis 1), mis võrdles erinevate ATH ravimite (sh amfetamiinid ja MF) efektiivsust ja talutavust versus platseebo. Kokkuvõttes leiame, et amfetamiinide, sealhulgas lisdeksamfetamiini, kõrgem efektiivsus võrreldes MF-iga on tõendatud. Amfetamiinide efektiivsuse/talutavuse suhe on parim täiskasvanu patsientide hulgas.

Stada soovib pakkuda Eesti jaoks hinda, mis on kulusäästev võrreldes Tervisekassa tänaste kulutustega preparaadile ELVANSE. Originaalne hinnapakumine oli 20% soodsam kui ELVANSE tänane hind Eestis. Tervisekassa andmetel on ELVANSE muudes Euroopa riikides saadaval soodsama hinnaga kui Eestis. Seda informatsiooni arvesse võttes ja soovides jätkuvalt pakkuda Eesti jaoks mõistlikku ja kulusäästvat hinda võrreldes kulutustega ELVANSE'le on Stada valmis LDX-i hinda langetama Tervisekassa arvamuses kirjeldatud ELVANSE Soome hinnatasemele (tabel 7, tähistatud kollasega). See esindab pakendite üleselt 46-66% hinnalangust võrreldes EVANSE tänase hinnaga Eestis.

Tabel 7. ELVANSE ja ADIXEMIN hinnad

Pakend	Tänane ELVANSE WPP (05.07.2024)*	LDX originaalselt pakutud WPP	LDX uus WPP	Allahindlus versus ELVANSE
20 mg N30	155,30 €	67,82 €	60,98 €	-66%
30 mg N30	107,00 €	101,73 €	67,56 €	-46%
40 mg N30	-	135,64 €	73,52 €	-
50 mg N30	155,00 €	169,55 €	79,48 €	-56%
70 mg N30	203,00 €	Uus pakend	93,67 €	-60%

WPP, hulgimüügi ostuhind.

*Allikas: raviminfo.ee, vaadatud 05.07.2024

Tervisekassa juhtis tähelepanu, et LDX-i jaemüüginahu prognoos on alahinnatud, kuna ELVANSE müügid 2024. aasta esimesel poolaastal on juba ületanud prognoositavad LDX-i mahu esimesel soodustuse aastal. Värskeid 2024. aasta müüginumbreid arvesse võttes oleme uuendanud LDX-i müügi prognoosi. ELVANSE kasutusest 2024. aastal (tabel 8) on näha, et enim kasutatud pakend on 30 mg (58%), sellele järgnevad 50 mg (29%), 70 mg (9%) ning 20 mg (4%).

Tabel 8. ELVANSE 2023 ja 2024 müügistatistika

Ilma soodustuseta	Pakend	Müüdnud pakendite arv		
		2023	2024 I poolaasta	2024 täisaasta*
Ilma soodustuseta	ELVANSE 70mg	121	148	296
	ELVANSE 50mg	603	579	1158
	ELVANSE 30mg	1109	1427	2854
	ELVANSE 20mg	100	86	172
	Kõik pakendid	1933	2240	4480
Soodusmäär 75%-90%	ELVANSE 70mg	106	141	282
	ELVANSE 50mg	245	362	724
	ELVANSE 30mg	328	440	880
	ELVANSE 20mg	54	48	96
	Kõik pakendid	733	991	1982
KOKKU	ELVANSE 70mg	227 (9%)	289	578 (9%)
	ELVANSE 50mg	848 (32%)	941	1882 (29%)
	ELVANSE 30mg	1437 (54%)	1867	3734 (58%)
	ELVANSE 20mg	154 (6%)	134	268 (4%)
	Kõik pakendid	2666	3231	6462

*Eeldus, et teise poolaasta müük on võrdne esimese poolaastaga.

LDX-i uuendatud jaemüügi mahu prognoosis on arvestatud ka uue pakendisuurusega 70 mg N30. Lähtudes ELVANSE müükidest on LDX-i pakendite kasutamise osakaal prognoositud järgnevalt:

- 20 mg N30 4%
- 30 mg N30 46%
- 40 mg N30 17%
- 50 mg N30 23%
- 70 mg N30 9%

LDX-i (ADIXEMIN) kasutuseks prognoositakse 6500 pakendit esimesel aastal (vastab ELVANSE 2024 täisaasta prognoosile), 7800 pakendit teisel aastal (20% tõus) ning 8580 pakendit kolmandal aastal (10% tõus). Jaemüügi maht esimesel kolmel aastal on vastavalt 572 105 €, 686 527 € ja 755 179 € (tabel 9).

Tabel 9. ADIXEMIN jaemüügi mahu uuendatud prognoos

	I aasta	II aasta	III aasta
Pakendeid	6500	7800	8580
20 mg N30	270	323	356
30 mg N30	3005	3606	3966
40 mg N30	1130	1356	1491
50 mg N30	1514	1817	1999
70 mg N30	581	698	767
Jaemüük	572 105 €	686 527 €	755 179 €
20 mg N30	19 957 €	23 949 €	26 344 €
30 mg N30	244 647 €	293 576 €	322 934 €
40 mg N30	99 548 €	119 458 €	131 403 €
50 mg N30	143 573 €	172 288 €	189 517 €
70 mg N30	64 380 €	77 256 €	84 982 €

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Tõdeti, et viimase paari aastaga on hüppeliselt kasvanud stimulantide kasutamine ja ADHD diagnoosiga patsientide arv, eriti täiskasvanud patsientide

populatsioonis. Komisjon väljendas muret ravimite kasutamise vajaduse üle. Peamiselt diagnoositakse ADHD lapseas ning suur täiskasvanud patsientide arvu tõus on kohati mõistmatu, muuhulgas nt kuidas on patsiendid lõpetanud edukalt ülikooli ja alles seejärel saanud diagnoosi ning vajanud ravimeid. Komisjonile teadaolevalt on Terviseameti järevalve tegemas kindlaks, kas ravi määratakse arvestades väljakirjutamistingimuste täitmist. Probleem on ühiskondlik ning kuritarvitamise riski tuleb suhtuda täie tõsidusega.

Arutati esitatud efektiivsusandmete üle. Müügiloo hoidja on esitatud tagasisides rõhutanud LDX eeliseid MF ees tuues välja põhiuuringu ülesehitust, mis ei olnud disainitud LDX ja MF omavahelise statistilise erinevuse väljendamiseks. Tõdeti, et uuringutulemuste osas ravivastusega patsientide määra osas usaldusvahemikud pigem kattusid. Kuigi tulemuste järgi saabub raviefekt LDX kasutamise korral kiiremini, ei ole komisjoni hinnangul see kliiniliselt oluline kuivõrd ravi on pikaajaline ning lisaks medikamentoosle ravile hõlmab patsientide ravi ka mitmeid teisi lähenemisi, nagu psühhoteraapia jms. Uuringute kestvused olid lühiajalised ning on toodud välja vajadust pikemaajalise võrdlevate uuringute järele. Seetõttu ei ole komisjoni hinnangul kliinilise efektiivsuse osas LDX eelis MF ees tõendatud ja ravimeid võib pidada ADHD ravis samaväärseteks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotlusega soovitakse ravimi rahastamist nii lastele kui täiskasvanutele. Taotleja on täiendavalt teinud hinnapakumise langetades ravimipakendite hulгимүүгihinnad Soomes kehtivale ELVANSE hinnatasemele. Sellise hinnapakumise juures jääb kaalutud keskmine aastase ravi maksumus endiselt 63% kallimaks kui ravi metüülfenidaadiga ja 57% kallimaks kui ravi atomoksetiiniga. Efektiivsusandmete põhjal järeldatud ravimite samaväärset efekti silmas pidades ei ole ulatuslik hinnavahe MF-ga põhjendatud. Hinnapakumist arvesse võttes soovib komisjon taotluse rahuldamis 3. ravireas sarnaselt hetkel ELVANSE erandkorras hüvitamise tingimustele, st ravimit hüvitatakse kui ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga on osutunud ebaefektiivseks. Komisjon nentis, et otsus ei ole täielikult kooskõlas Eesti ravijuhisega, kuid tõdeti ka, et ravijuhendi koostamisel ei ole arvesse võetud majanduslikku aspekti. Ravijuhendis on välja toodud, et põhineti kahele ravijuhendile, millest üks oli NICE. Siinkohal väärrib tähelepanu, et Ühendkuningriigis kehtivad ELVANSE jaehinnad¹ on ligikaudu 2 korda soodsamad kui Eestis. Lisaks on Ravimiamet oma hinnangus välja toonud, et juhul kui majanduslikul kaalutlusel ei ole põhjendatud ravimi hüvitamine esimeses ravireas, on põhjendatud hüvitamine järgnevates raviridades. Sellest tulenevalt soovib komisjon taotluse rahuldada ning hüvitada lisdeksamfetamiindimesülaati esimeses ravireas tingimusel, et ravimi keskmine kaalutud aastase ravi maksumus langeb metüülfenidaadiga samale tasemele. Hetkel pakutud hinna korral soovib komisjon ravimit hüvitada 3. ravireas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse lisdeksamfetamiindimesülaadi rahastamiseks aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks rahuldada ja hüvitada ravimit taotleja pakutud hinnaga 3. ravireas metüülfenidaadi ja atomoksetiini järgselt või 1. ravireas kui saavutatakse kuluneutraalsus metüülfenidaadiga võrreldes.

2. NIRAPARIIB + ABIRATEROON

Taotlus: 100%, koos prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on BRCA1/2 mutatsioon (iduliini ja/või somaatiline) ja kellele kemoteraapia ei ole kliiniliselt näidustatud

¹ EURIPID andmebaasi andmetel 19.06.2024 seisuga

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eesnäärmevähk on kõige sagedasem pahaloomuline kasvaja meestel. Eesti Vähiregistri andmetel registreeriti 2020. aastal Eestis 8342 uut vähijuhtu, millest 1049 olid eesnäärmevähid. Esinemissagedus tõuseb vanusega, keskmine vanus diagnoosimise hetkel 66 aastat.

Metastaatiline kastratsiooniresistentne eesnäärmevähk (mCRPC) on eesnäärmevähi kõige kaugelearenenum staadium ja seda seostatakse halvima prognoosiga. Metastaatilise haiguse korral on 5 aasta elulemus 30%. HRR+ eesnäärmevähiga patsientidel, eriti BRCA1/2 muutustega patsientidel, on haiguse kulg agressiivsem ning neil on suurem ja kiirem metastaaside tekke ja enneaegse surma risk.

Kuni 30%-l mCRPC-ga patsientidest on geenides mutatsioone, mis on seotud DNA kahjustuse reparatsiooniga. Mutatsioonid BRCA geenis (BRCA1 ja/või BRCA2) on kõige sagedasemad homoloogse rekombinatsiooni reparatsiooni (HRR) geeni mutatsioonid mCRPC korral.

Alternatiivne ravi:

mCRPC ravi eesmärk on pikendada patsientide elulemust ning lükata edasi haiguse progresseerumist ja parandada tervisega seotud elukvaliteeti. Kõige sagedamini kasutatavad esmavaliku ravimid mCRPC korral on abirateroon koos prednisooni või prednisolooniga (ESMO skoor 4, NCCN *category* 1) ning ensalutamiid (ESMO skoor 4, NCCN *category* 1). Lisaks kasutatakse esimese rea raviks keemiaravi dotsetakseeliga (ESMO skoor 4, *category* 1) ning luumetastaaside korral ravi raadium-223-ga (ESMO skoor 5, NCCN *category* 1). Spetsiaalselt BRCA1/2 mutatsioonidega mCRPC haiguse esmavaliku raviks soovitatakse NCCN ravijuhises kasutada nirapariibi või olapariibi koos abiraterooniga (*category* 1).

Eestis on mCRPC esimese rea raviks läbi Tervisekassa ravimite loetelu kättesaadav abirateroon. Ensalutamiid ei ole enam Eestis soodustatud ja seda võib välja kirjutada ainult patsientidele, kes olid ensalutamiidi raviga alustanud enne 01.04.2023. Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu on mCRPC esimese rea raviks kättesaadav dotsetakseeli ja prednisolooni kombinatsioonravi (teenus 350R) ning luumetastaaside korral on patsientidele kättesaadav ravi 223-raadiumiga (teenus 244R).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MAGNITUDE oli randomiseeritud topeltpimendatud, platseebo-kontrolliga 3. faasi uuring, kus uuriti nirapariibi ning abiraterooni + prednisooni (nirapariib+AAP) efektiivsust võrreldes abirateroon+prednisoon. Efektiivsust võrreldi kõrgema geneetilise riskiga (HRR+ (n=423)) ning madalama geneetilise riskiga (HRR- (n=247)) patsientide seas. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama, kas nirapariib+AAP (nirapariib 200mg koos abirateroonatsetaadiga 1000mg pluss prednisoon 10mg üks kord ööpäevas) või platseebo+AAP (platseebo koos abirateroonatsetaadiga 1000mg pluss prednisoon 10mg üks kord ööpäevas). Valimisse kaasati mCRPCga patsiendid, kes olid vähemalt 18 aastat vanad, ei olnud saanud varasemalt ravi mCRPC raviks välja arvatud kuni 4 kuud ravi AAP-ga ja käimasolev androgeeni deprivatsiooni ravi. Patsientidel pidi olema ECOG staatus 0 või 1. Esmane tulemusnäitaja oli radiograafiline progressioonivaba periood (rPFS). Teisesteks tulemusnäitajateks olid aeg tsütotoksilise keemiaravi alustamiseni (TCC), aeg sümptomaatilise progressioonini (TSP), üldine elulemus (OS). Muud tulemusnäitajad olid aeg PSA progressioonini, ORR, patsiendi poolt teatatud tulemused.

Esimese vaheanalüüsi tulemused (08.10.2021, mediaan jälgimisaeg 18,6 kuud):

- esimesel vaheanalüüsil oli BRCA1/2 alarühmas rPFS oluliselt pikem nirapariib+AAP rühmas kui platseebo+AAP rühmas (16,6 vs 10,9 kuud; HR 0,53; 95% UV 0,36-0,79; p=0,001);
- HRR+ patsientide seas oli oluliselt pikem rPFS samuti ravirühmas (16,5 vs 13,7 kuud; HR 0,73; 95% UV 0,56-0,96; p=0,022);
- nirapariib+AAP grupis oli pikem nii TCC (HR 0,59; 95% UV 0,39-0,89; p=0,011) kui ka TSP (HR 0,69; 95% UV 0,47-0,99; p=0,04);
- 3. või kõrgema astme kõrvaltoimeid esines nirapariib+AAP grupis 67% ning platseebo+AAP grupis 46,4% patsientidest. Kõige sagedasem 2. või kõrgema astme kõrvaltoime nirapariib+AAP grupis võrreldes platseebo+AAP grupiga oli aneemia (28,3% vs 7,6%) ning hüpertensioon (14,6% vs 12,3%). Teised 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid trombotsütopeenia (6,6% vs 2,4%) ja neutropeenia (6,6% vs 1,4%).

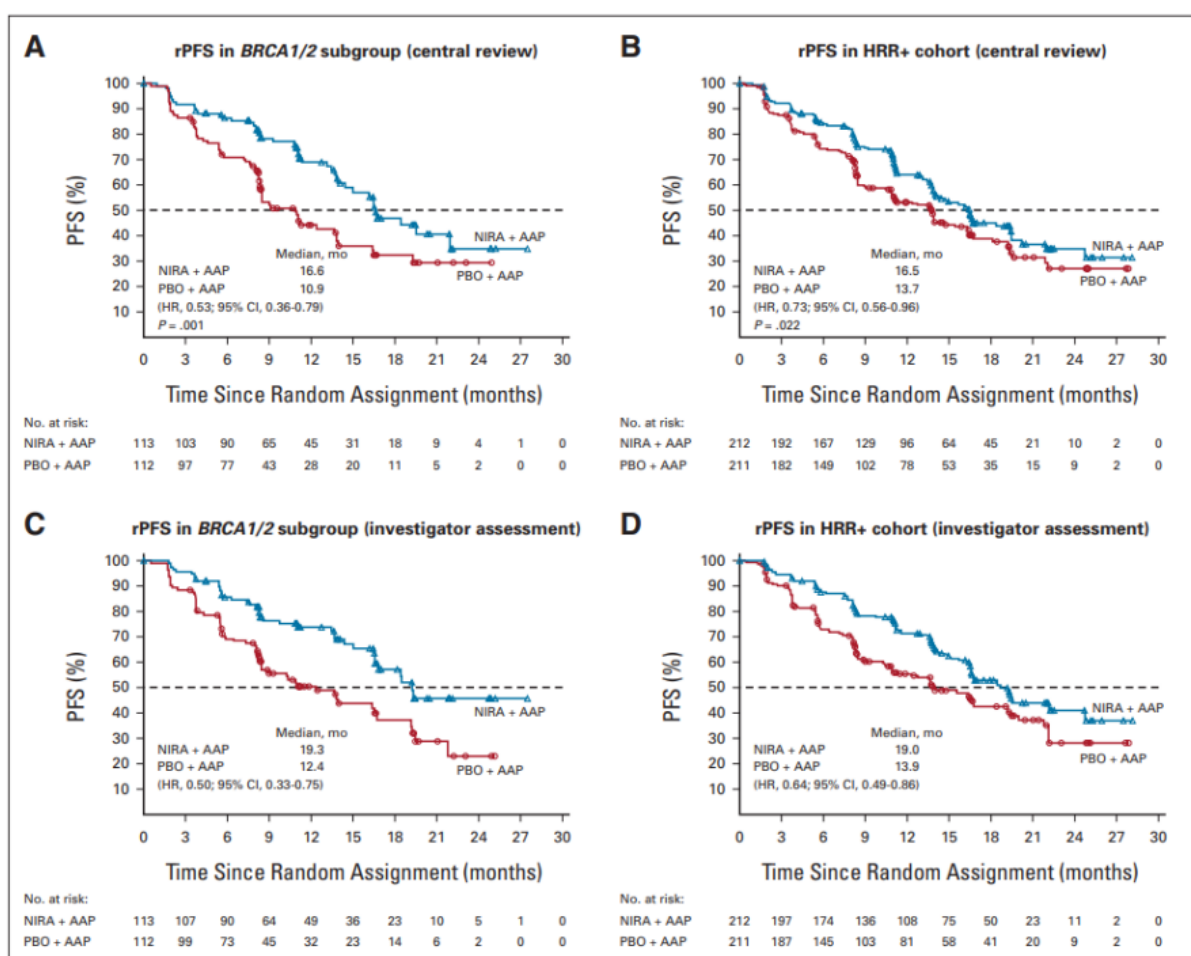


FIG 2. Kaplan-Meier estimates of rPFS. (A) rPFS of the subgroup of patients with BRCA1/2 alterations as assessed by blinded independent central review. (B) rPFS of the overall HRR+ cohort as assessed by blinded independent central review. (C) Prespecified sensitivity analysis of rPFS of patients with BRCA1/2 alterations by investigator assessment. (D) rPFS of the overall HRR+ cohort by investigator assessment. AAP, abiraterone acetate plus prednisone; HR, hazard ratio; HRR, homologous recombination repair; NIRA, niraparib; PBO, placebo; PFS, progression-free survival; rPFS, radiographic progression-free survival.

Joonis 1. MAGNITUDE uuringu esmase vaheanalüüsi rPFS andmed

Teise vaheanalüüsi tulemused (17.06.2022, mediaan jälgimisaeg 24,8 kuud):

- nirapariib+AAP grupis oli 45% väiksem risk progressiooniks või surmaks [HR=0,55 (95% UV 0,39-0,78); p=0,0007];

- rPFS oli nirapariib+AAP grupis 19,5 kuud ning platseebo+AAP grupis 10,9 kuud. BRCA1/2 alarühmas oli nirapariib+AAP grupis rPFS 29,3 kuud ning platseebo+AAP grupis 13,8 kuud [HR=0,46 (95% UV 0,32-0,67), p<0,0001];
- BRCA1/2 alarühmas oli oluliselt pikem aeg sümptomaatilise progressioonini nirapariib+AAP võrreldes platseebo+AAP [HR=0,54 (95% UV 0,35-0,85), p=0,0071];
- HRR+ populatsioonis statistiliselt oluline aja pikenemine sümptomaatilise progressioonini nirapariib+AAP vs platseebo+AAP grupis [HR=0,60 (95% UV 0,42-0,84); p=0,0029];
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 93 (43,9%) patsiendil nirapariib+AAP grupis ning 61 (28,9%) patsiendil platseebo+AAP grupis.

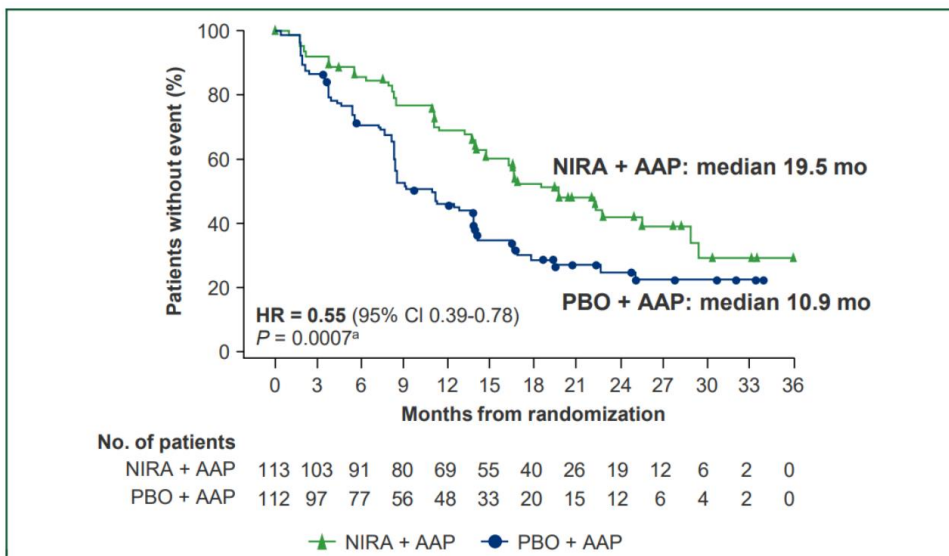


Figure 1. Radiographic progression-free survival at IA2 by blinded independent central review in the BRCA1/2 subgroup.
 AAP, abiraterone acetate with prednisone; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IA2, second interim analysis; NIRA, niraparib; PBO, placebo.
^aNominal P value.

Joonis 2. MAGNITUDE uuringu teise vaheanalüüsi rPFS BRCA1/2 alarühmas

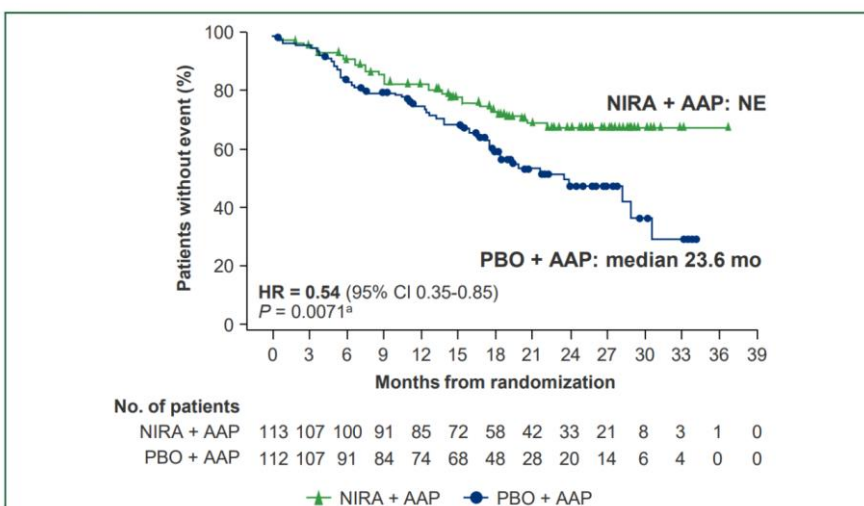
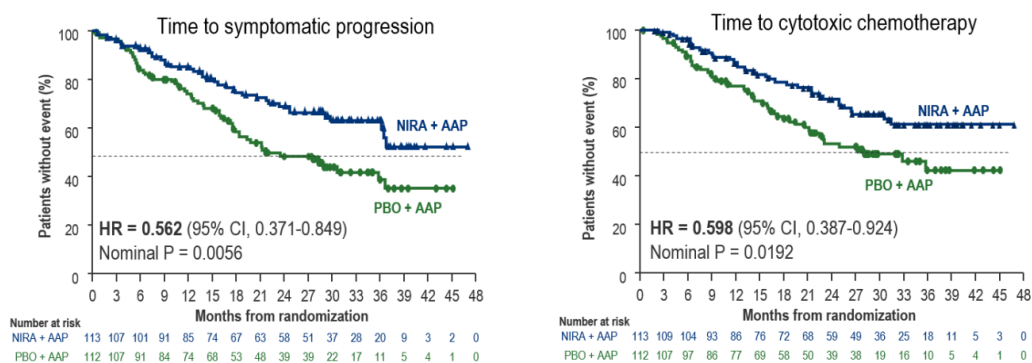


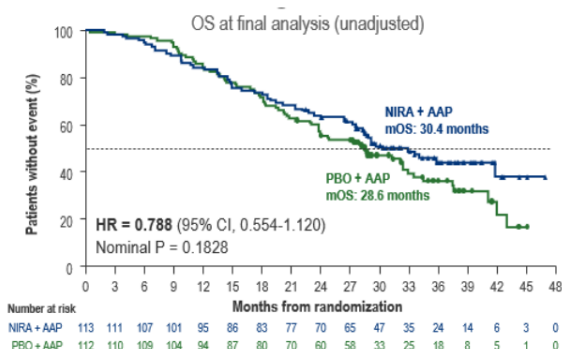
Figure 2. Time to symptomatic progression at IA2 in the BRCA1/2 subgroup.
 AAP, abiraterone acetate with prednisone; CI, confidence interval; HR, hazard ratio; IA2, second interim analysis; NE, not evaluable; NIRA, niraparib; PBO, placebo.
^aNominal P value.

Joonis 3. MAGNITUDE uuringu teine vaheanalüüs. Aeg sümptomaatilise progressioonini BRCA1/2 alarühmas

Ka lõpp-analüüsis ei kinnitunud kohandamata andmete puhul nirapariib+AAP grupis pikem üldine elulemus kui platseebo+AAP grupis (HR=0,788; 95% UV 0,554-1,120; p=0,1828). Uurijad selgitavad seda asjaoluga, et platseebo rühmas sai järgnevas ravireas ravi PARP inhibiitoriga 33,7% patsientidest ning nirapariibi rühmas 5,0%. Eelplaneeritud analüüsi protokollil alusel järgnevale ravile kohandades leiti, et nirapariib + AAP rühmas on ka üldelulemus kasu olemas, võrreldes platseebo + AAP rühmaga (HR = 0,663 (95% UV, 0,464 – 0,947); p=0,0237). BRCA1/2 alarühmas oli ka oluliselt pikem TSP ning TCC nirapariib+AAP vs platseebo+AAP.



Joonis 4. MAGNITUDE uuringu lõpp-analüüsi tulemused: TSP ja TCC



Joonis 5. MAGNITUDE uuringu lõpp-analüüsi tulemus üldise elulemuse (OS) osas BRCA1/2+ alarühmas

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale Akeega kulutõhususe hindamiseks BRCA1/2 mutatsiooniga mCRPC korral kolme tervisestaadiumiga (progressioonivaba, progresseerunud haigus ja surm) jaotatud elulemuse mudeli, kus nirapariib+AAP ravi võrreldi AAP kombinatsioonraviga. Efektiivsusandmed pärinesid MAGNITUDE uuringust. Analüüs teostati Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt. Kulud ja tulud olid diskonteeritud 3,5% määraga. Mudeli ajahorisondiks valiti 30 aastat ehk eluaeg. Leiti, et Akeega raviga võidetakse 1,8 LY ja 1,45 QALY ning ICUR QALY on ... eurot.

Tervisekassa tähelepanekud mudeli osas:

1. Mudelis kasutati diskonteerimismäärana 3,5%, kuid vastavalt Balti riikide juhisele ravimite farmakoökonomiliseks hindamiseks diskonteeritakse kulud ja tulud 5% määraga aastas.
2. Mudelis kasutati eluaegset ajahorisondi ehk 30 aastat, samas on Akeega efektiivsusandmed teada vaid kuni kolme aasta kohta. Lisaks seostatakse mCRPC staadiumit pigem kehvema prognoosiga,

eriti BRCA1/2 muutustega patsientidel, kelle haiguse kulg on agressiivsem ja neil on suurem ja kiirem enneaegse surma risk. MAGNITUDE uuringus oli nirapariib+AAP rühma mediaan OS 30,4 kuud ehk 2,53 aastat. Seega on Tervisekassa hinnangul 30-aastase ajahorisondi kasutamine ülehinnatud ja on kohasem kasutada lühemat ajahorisonti. Kanada kulutõhususe hinnangus kasutas taotleja 10-aastast ajahorisonti.

- OS andmete ekstrapoleerimiseks kasutas taotleja nirapariib+AAP ja AAP korral vastavalt ... kõveraid, mille korral oli 10 aasta pärast elus veel vastavalt 11% ja 0% patsientidest. Arvestades haiguse agressiivset kulgu, on Tervisekassa hinnangul selline eeldus ebatõenäoline. Ka Kanada kliinilised eksperdid leidsid, et õigem oleks mõlema grupi korral kasutada ... kõverat. Sellisel juhul on 10 aasta pärast nirapariib+AAP ja AAP korral elus vastavalt 3,2% ja 0% patsientidest.
- Mudelis eeldati, et nirapariib+AAP rühma ja AAP rühma RDI on vastavalt 87,2% ja 96,5%. Kuna puudub teadmine, milliseks kujuneks reaalne Akeega kasutamine, oleks kulutõhususe hindamisel kohasem kasutada ravimite maksimaalseid annuseid ehk mõlemas rühmas oleks kohane märkida RDI 100%. Lisaks on tegemist mõlemal juhul tabletraviga ehk apteegis ostetakse ravimeid ikkagi täispakkide kaupa. Sama leiti ka Kanadas.
- Raadium-223 ravile rakendub konfidentsiaalne hind, seega parandas Tervisekassa selle ravi maksumust.
- Taotleja ei kaasanud kulutõhususe arvutustesse BRCA1/2 mutatsiooni testimise kulusid. Tervisekassa hinnangul on kohane arvestada ka nende kuludega, sest nirapariibi kasutamisele peaks eelnema BRCA1/2 mutatsiooni määramine. BRCA1/2 mutatsioonide tuvastamiseks on täna Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus teenus 66618 piirhinnaga 342,16 eurot.

Nende tähelepanekute põhjal viis Tervisekassa läbi kordusanalüüsi ja sai järgmise tulemuse – Akeega raviga võidetakse 0,74 LY, 0,64 QALY ja Akeega ICUR QALY on ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja esitas ravimi jaemüügi mahu prognoosi kolme aasta kohta ja põhines järgmistele andmetele. 2020. aastal diagnoositi Eestis metastaatiline eesnäärmevähk 178 isikul. See number sisaldab nii hormoon tundliku kui kastratsioonresistentse haigusega patsiente. Siiski on teada, et peaaegu kõik hormoon tundlikud patsiendid progresseeruvad 5 aasta jooksul kastratsioonresistentseks, mistõttu on jaemüügi prognoosis arvestatud mCRPC populatsiooniks ca 180 patsienti aastas. BRCA1/2 mutatsioonid esinevad kirjanduse järgi 6-15% mCRPC-ga patsientidest, mistõttu võiks Eestis selliste patsientide arv olla 11-27 isikut aastas. Taotleja eeldab, et sihtmärgistatud ravi nirapariibiga oleks eelistatud enamikul (~...%) BRCA mutatsiooniga mCRPC patsientidel ehk igal aastal võiks Akeega raviga alustada kuni ... isikut. Kuna MAGNITUDE uuringu lõpp-analüüsi kohaselt oli Akeega ravi mediaanne kestus 20,5 kuud, arvestati prognoosis, et kõik ravi alustanud patsiendid saavad ravi ühe aasta ja 8,5 kuud.

Ravimi Akeega hüvitamisel väheneb selle võrra abiraterooni monopreparaatide kasutamiste arv. Esimesel kolmel aastal väheneksid abiraterooni kulud vastavalt ... eurot, ... eurot ja ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Patsiendipopulatsioonis on ravivajadus pigem tagasihoidlik – kättesaadavad on keemiaraviskeemid ning hetkel kasutatakse ka abiraterooni monoterapiat. Esitatud efektiivsusandmed näitavad, et kui lisada kombinatsioonile juurde ka nirapariib, pikeneb progressioonivaba periood 5,7-8,6 kuud. Tõdeti, et lõpp-analüüsil ei erinenud elulemuskasu oluliselt ning uurijad põhjendasid seda sellega, et 33,7% platseeborühma patsientidest said järgnevas ravireas PARP-inhibiitoriga ravi. Elulemuskasu näidati seetõttu alles andmete

kohandamisel. Komisjoni hinnangul ei tohiks olla elulemuskasus erinevust sõltumata sellest kas PARP-inhibiitorit manustatakse kombinatsioonravina või pärast esialgset ravi abiraterooniga.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjoni hinnangul on Tervisekassa tähelepanekud mudeli sisendite üle asjakohased, muuhulgas on põhjendatud lähtuda 10-aastasest ajahorisondist sarnaselt Kanada ekspertide hinnangule ning võttes arvesse uuringupatsientide mediaanelulemust, milleks oli 2,5 aastat. Täiendavalt on komisjon valmis aktsepteerima taotleja poolt esialgselt valitud elulemuse andmete ekstrapoleerimise kõveraid, kuna 10-aastaga võib siiski olla elus rohkem kui 3,2% patsientidest. Eelmainitud kohanduste korral tuleb ICER/QALY väärtuseks ...€ ning võidetakse 1,01 QALY. Saadud kulutõhususe tulemus on siiski üle tavapäraselt elulõpuravi puhul aktsepteeritava lävendi. Vajalik hinnalangus kulutõhususe saavutamiseks oleks vajalik hinnalangus ligikaudu ...% ulatuses. Sellest tulenevalt soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse nirapariib + abirateroon hüvitamiseks koos prednisooni või prednisolooniga metastaatilise kastratsioonresistentse eesnäärmevähi raviks täiskasvanud meestel, kellel on BRCA1/2 mutatsioon (iduliini ja/või somaatiline) ja kellele kemoterapia ei ole kliiniliselt näidustatud, rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

3. ODEVIKSIBAAT

Taotlus: 100%, progresseeruva perekondliku intrahepaatiline kolestaasi (PFIC) ja Alagille'i sündroomi (ALGS) raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Progresseeruv perekondlik intrahepaatiline kolestaas (PFIC) on harvaesinev lapsea autosomaalsete retsessiivsete häirete heterogeenne rühm, mille puhul on häiritud sapi moodustumine ja/või sekretsioon ning esineb hepatotsellulaarse päritoluga kolestaas. PFIC-i iseloomustab varajane kolestaas (tavaliselt imikueas) koos sügeluse ja malabsorptsiooniga, mis progresseerub kiiresti ja põhjustab maksapuudulikkust. PFIC patsiendid vajavad üldjuhul enne 20-aastasekssaamist sapiteede ümbersuunamise operatsiooni või maksa siirdamist. PFIC jagatakse alarühmadesse vastavalt geneetilisele defektile. Esineb kolm peamist alatüüpi: PFIC1, PFIC2 ja PFIC3.

Alagille'i sündroom (ALGS) on harvaesinev pärilik haigus, mille puhul on intrahepaatiliste sapijuhade areng ebanormaalne. Tegemist on autosomaalse dominantse haigusega, mis tavaliselt avaldub esimese 3 elukuu jooksul. ALGS-i iseloomustab lisaks muudele ilmingutele samuti kolestaas koos lakkamatu sügelusega, mis võib progresseerudes põhjustada tsirroosi ja lõppstaadiumi maksahaigust. 20–70% haigestunud isikutest vajab maksapuudulikkuse või tugeva sügeluse tõttu maksasiirdamist enne 18. eluaastat.

Kolestaatilistele maksahaiguste (PFIC ja ALGS) kõige talumatum sümptom on sügelus. 59- 88% ALGS diagnoosiga lastest kogeb sügelust. Lastele ja nende vanematele on sügelus äärmiselt piinav haiguse ilming ja selle leevendamine on sageli varajase ravi eesmärk. PFIC ja ALGS maksanähtude ravimata jätmisel areneb üldjuhul välja maksatsirroos ja lõppstaadiumi maksahaigus.

PFIC ja ALGS on Eesti kontekstis ultra-harvik haigused. Taotleja sõnul pole arstidele teadaolevalt pole Eestis lähiajaloo diagnoositud ühtegi PFIC juhtu, aga et viimase 10 aasta jooksul on surnud kaks ALGS diagnoosiga last ning Eestis on hetkel üks ALGS patsient. PFIC1-3 levimus on vahemikus 1/50 000 kuni 1/100 000 sünni kohta. Võib eeldada, et Eestis sünnib üks PFIC laps iga 4-8 aasta järel. ALGS levimus on vahemikus 1/30 000 kuni 1/50 000 sünni kohta. Võib eeldada, et Eestis sünnib Eestis üks ALGS laps iga 2-5 aasta järel.

Alternatiivne ravi:

PFIC-i ja ALGS-i ravi hõlmab toitumisnõustamist ja -tuge, vitamiinipuuduse ennetamist, ekstrahepaatiliste ilmingute ravi, näidustuse väliseid (*off-label*) suukaudseid ravimeid ja kirurgilist ravi. Seni on terapeutilised valikud PFIC ja ALGS korral piirdunud üldjuhul *off-label* mittespetsiifilise sümptomaatilise raviga. Eelkõige on kasutatud ursodeoksükoolhapet (UDCA), kuid sügeluse vähendamiseks kasutatakse ka rifampitsiini.

Sapiteede ümbersuunamine (*biliary diversion*, BD) või maksa siirdamine on näidustatud, kui patsiendi farmakoloogilised ravivõimalused on ammendunud. Ravile allumatu sügelus on sage kirurgilise sekkumise põhjus. Kõige levinum kirurgiline teraapia on sapiteede ümbersuunamine, et vältida sapphapete enterohepaatilist tsirkulatsiooni ja vähendada nende kuhjumist. Vaatamata sapi ümbersuunamise protseduuride efektiivsusele on enamikul juhtudel vajalik maksa siirdamine raske kolestaasi ja kontrollimatu sügeluse, maksapuudulikkuse või hepatotsellulaarse kartsinoomi tõttu. PFIC patsientidel on üle 50% juhtudel maksasiirdamiste põhjuseks talumatu ja lakkamatu sügelus.

Ursodeoksükoolhape kuulub ravimite loetellu ja on PFIC ja ALGS korral kättesaadav 50% soodusmääraga (<4-aastased 100%). Rifampitsiini puhul on tegemist müügiloata ravimiga ning see pole tavakorras soodustatud. 2022. a Tervisekassa ravimite statistika järgi kasutas diagnoosi K76.8 korral ursodeoksükoolhapet ja rifampitsiini 9 ravikindlustatud patsienti ning diagnoosi Q44.7 korral oli nende ravimite kasutajaks 1 ravikindlustatu. Ravimite erandkorras hüvitamist on taotlenud viimase viie aasta jooksul üks ALGS patsient.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

PEDFIC 1 oli mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime 3. faasi uuring, mille eesmärk oli võrrelda odeviksibaadi efektiivsust ja ohutust platseeboga. Uuringusse kaasati lapsed vanuses 6 kuud kuni 18 aastat, kellel oli diagnoositud kas PFIC1 või PFIC2, kellel esines märkimisväärne sügelus (hooldaja hinnatud sügeluse skoor ≥ 2) ja kõrgeenenud seerumi sapphapete tase ($\geq 100 \mu\text{mol/l}$). Ravi ursodeoksükoolhappe, rifampitsiini või antihistamiinikumidega oli lubatud, eeldusel, et raviannus oli viimase 4 või rohkema nädala jooksul olnud stabiilne. Esmased tulemusnäitajad olid positiivse sügeluse hinnangu (PPA) saavutanud patsientide hulk ja seerumi sapphapete ravivastuse saavutanud patsientide hulk 24. nädalal. PPA defineeriti kui vaatleja hinnatud sügeluse skoori (PRUCISION) väärtus oli ≤ 1 või langus ≥ 1 punkti võrreldes algtasemega. Sügelust hinnati hommikul ja õhtul, 5-pallisel skaalal (0 – 4). Seerumi sapphapete ravivastus defineeriti kui seerumi sapphapete taseme langus $\geq 70\%$ võrreldes algtasemega või kontsentratsioon $\leq 70 \mu\text{mol/l}$. Teised tulemusnäitajad olid kasvu-, uneparameetrite ja ALAT-i muutused algtasemest kuni ravi lõpuni. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1:1 saama odeviksibaati annuses 40 $\mu\text{g/kg}$, 120 $\mu\text{g/kg}$ või platseebot. Kokku randomiseeriti 62 patsienti.

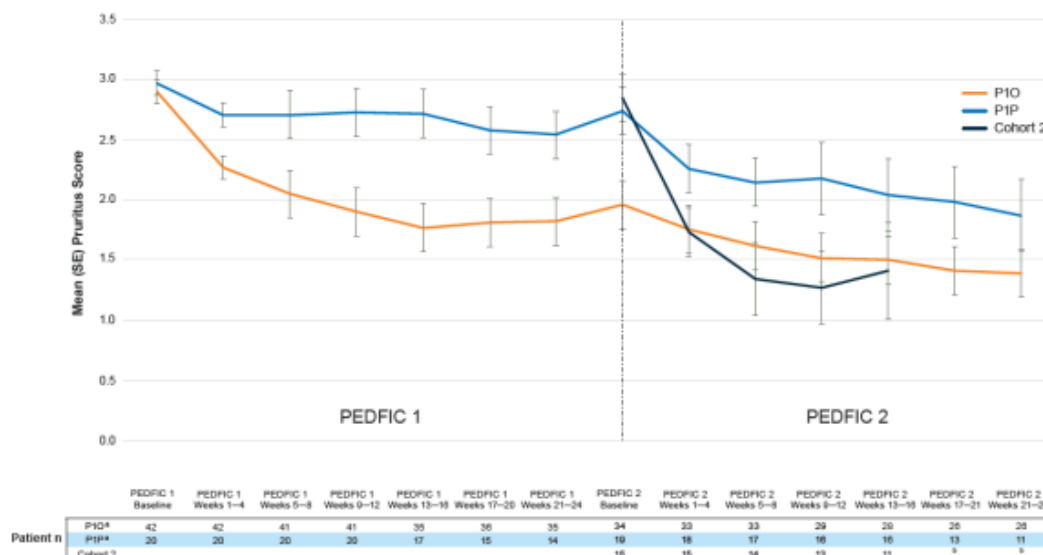
Tulemused:

- positiivse sügeluse hinnangu saavutas 24 nädalase uuringu vältel 55% odeviksibaadi rühma patsientidest (58% 40 $\mu\text{g/kg}$ rühmas ning 52% 120 $\mu\text{g/kg}$) ning 30% platseebo rühmas. Gruppide vaheline erinevus oli 25% (95%UV 8,5 – 41,5, $p=0,0038$);

- seerumi sapphappe kontsentratsiooni vähenemise vastavalt eeldefineeritud efektiivsusnäitajale saavutas 33% odeviksibaadi rühma patsientidest ning 0% platseebo rühma patsientidest;
- kõrvaltoimeid esines 83% odeviksibaadi rühma patsientidest ning 85% platseebo rühma patsientidest. Tõsisemaid kõrvaltoimeid esines vastavalt 7% ja 25%. Ravi lõpetama sundivaid kõrvaltoimeid platseebo rühmas ei esinenud ning odeviksibaadi rühmas oli 1 (2%). Sagedasemad ravimiga seotuks hinnatud kõrvaltoimed olid maksaensüümide ja bilirubiini tõus ning diarröa.

Posterettekandena esitletud jätku-uuringusse PEDFIC2 kaasati PEDFIC1 uuringus osalenud patsiendid kes kõik hakkasid saama 120 µg/kg odeviksibaati ning lisaks patsiendid sõltumata PFIC tüübist ning kes ei vastanud esialgsetele PEDFIC1 kaasamiskriteeriumitele.

Seerumi sapphappe tase langes mõlema uuringu vältel odeviksibaati saanud patsientidel 48 nädalaga 251,8 µmol/L tasemeni 85,1 µmol/L. Algselt platseebot saanud patsientide sapphappe tase langes PEDFIC2 uuringu käigus tasemelt 270,8 µmol/L tasemele 155,6 µmol/L ning cohort 2 kaasatud patsientide sapphappe tase langes 221,5 µmol/L pealt 157,0 µmol/L-ni. Sügeluse skoor langes mõlema uuringu vältel odeviksibaati saanud patsientidel 48 nädalaga -1,6 punkti (3,0→1,4, p<0,0001), ka teistel patsientidel oli näha skoori paranemist.

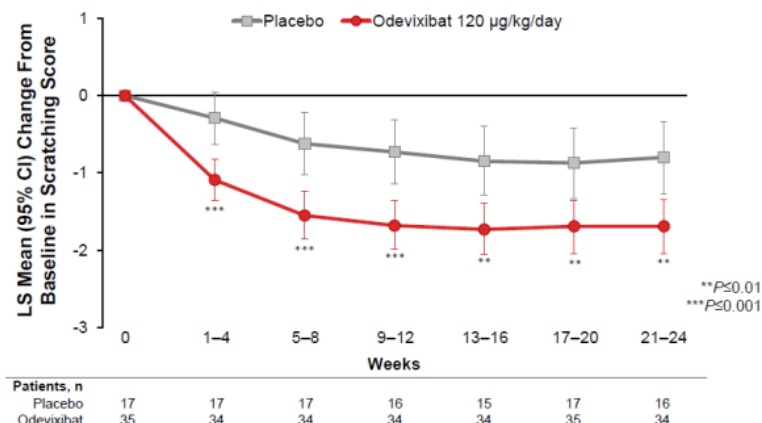


Joonis 1. Sügelusskoori muutus PEDFIC1 ja PEDFIC2 uuringute käigus. PIO kohort said PEDFIC1 käigus odeviksibaati, PIP sai platseebot ning Cohort 2 kaasati PEDFIC2.

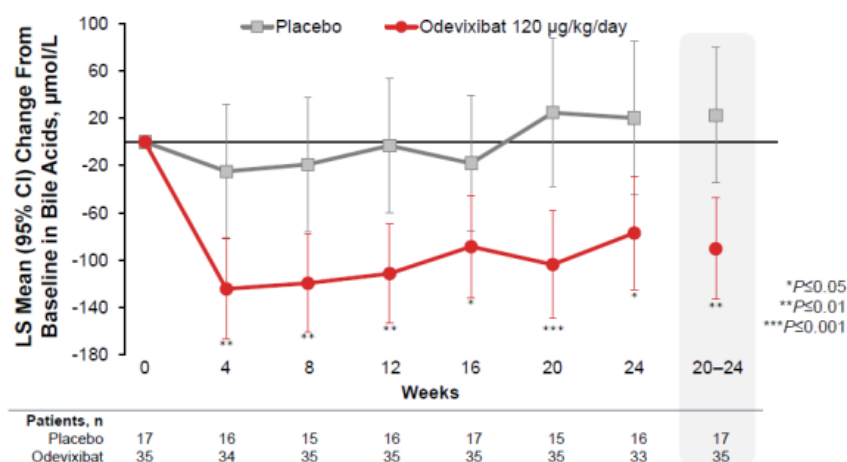
Alagille-i sündroomiga patsientidel odeviksibaadi efektiivsuse ja ohutuse uurimiseks viidi läbi mitmekeskuseline, topeltpime, randomiseeritud, 3. faasi uuring võrdluses platseeboga, mille tulemused on taotleja esitanud posterettekandena. Uuringusse kaasati patsiendid vanuses 0 – 17 eluaastat, kellel oli geneetiliselt kinnitatud Alagille'i sündroomi diagnoos, anamneesis märkimisväärne sügelus ja kõrgeenenud seerumi sapphapete sisaldus. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 kahte rühma. Kokku randomiseeriti 52 patsienti, 35 neist odeviksibaadi rühma (120 µg/kg) ning 17 platseebo rühma. Esmane tulemusnäitaja oli muutus vaatleja hinnatud sügeluse skooris 6. kuuks. Seda hinnati PRUCISION ObsRO (*Observer-Reported Outcome*) hooldaja instrumendi abil (0-4- punktiline skaala, kus kõrgemad skoorid tähistavad raskemaid sümptomeid). Peamine teisene tulemusnäitaja oli muutus seerumi sapphapete tasemes uuringu 20. ja 24. nädalaks. Posterettekandena on esitatud 24 nädala kohta (*data cutoff* 15.07.2020). Selleks ajaks oli ravi saanud 53 kohort 1 patsienti ja 16 kohort 2 patsienti, 93% patsientidest olid veel ravil. Seerumi sapphappe tase langes mõlema uuringu vältel odeviksibaati saanud patsientidel

48 nädalaga 251,8 µmol/L tasemeni 85,1 µmol/L. Algselt platseebot saanud patsientide sapphappe tase langes PEDFIC2 uuringu käigus tasemelt 270,8 µmol/L tasemele 155,6 µmol/L ning kohort 2 kaasatud patsientide sapphappe tase langes 221,5 µmol/L pealt 157,0 µmol/L-ni

Joonis 2. Sügelusskoori muutus Alagille' sündroomiga patsientide uuringus



Joonis 3. Sapphapete taseme muutus Alagille' sündroomiga patsientide uuringus



Kokkuvõttes on näidatud, et odeviksibaadi kasutamisel paranevad mõnevõrra PFIC ja ALGS patsientide sügelusskoorid, seerumi sapphapete tase, uneskoorid ning tulemused on püsivad kuni 48. nädala jooksul.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Tervisekassale kulutõhususe analüüsi PFIC näidustuse kohta. Esitatud kulutõhususe analüüsis hinnatakse odeviksibaadi kulutõhusust PFIC ravis võrreldes haiguse standardraviga, milleks on suukaudne ravi ursodeoksükoolhappega, osaline väline sapiteede ümbersuunamine ehk PEBD ning maksasiirdamine. Ajahorisondiks valiti elu-aeg ehk 100 aastat ning ühe tsükli pikkuseks mudelis oli 365,25 päeva. Leiti, et odeviksibaadiga võidetakse 3,44 QALY ja ICER QALY saadi ... eurot.

Tervisekassa tähelepanekud:

1. Patsientide vanus mudelis – taotleja kasutab mudelis patsientide vanust 0,5 aastat ehk 6 kuud, millest alates on odeviksibaadi kasutamine näidustatud (kõige noorem PEDFIC1 uuringu osaleja). Samas on uuringus PEDFIC1 odeviksibaadi kasutanud patsientide mediaanvanuseks 3,2 aastat. Seega oleks korrektsem lähtuda PEDFIC1 uuringu lähteandmetest. Kasutades mediaanvanust sai Tervisekassa odeviksibaadi ICER QALY väärtuseks ... eurot.

2. Suremuse määr maksasiirdamise järgselt – taotleja on kasutanud mudelis akuutse suremuse (suremus esimese aasta jooksul) määrana 11,31% ning pikaajalise suremuse määrana 1,91%. NICE hinnangus peeti kohaseks kasutada suremuse määrasid 10,92% ja 1,42%. Sellisel juhul sai Tervisekassa odeviksibaadi ICER QALY väärtuseks ... eurot.
3. Elukvaliteedi andmed – taotleja kasutas odeviksibaadi ravi korral tervete laste terviseseisundi kasulikkuse andmeid Kamath *et al* (2015) uuringust. Taotleja tõi välja, et kuigi võib eeldada, et PFIC-iga laste elukvaliteet on ravivastuse korral jääksümptomite tõttu veidi madalam kui tervetel lastel, tehti täpsemate andmete puudumise tõttu selline lihtsustatud eeldus. Ravivastuse seisundi kasulikkus oli 0,914 ja ravivastusega seisundil 0,830. NICE hinnangus toodi välja, et kliinilises praktikas see kindlasti nii ei ole, et PFIC patsientidel on tervete lastega samaväärne elukvaliteet. Seetõttu kasutati hoopis kasulikkuse väärtuseid 0,858 ja 0,697. Maksasiirdamise järgselt kasutas taotleja kasulikkuse väärtust 0,850. NICE leidis, et seal oleks õigem kasutada väärtust 0,798. NICE sisenditel sai Tervisekassa odeviksibaadi ICER QALY väärtuseks ... eurot.
4. Kõrvaltoimete kulud – kuna uuringus PEDFIC1 ei esinenud raskeid kõrvaltoimeid ning kerge kuni mõõduka raskusastmega kõrvaltoimed üldjuhul kas ei vaja ravi või vajavad minimaalset sekkumist, ei tohiks taotleja andmetel see olulist lisakulu tervishoiusüsteemile tekitada. Seetõttu kõrvaltoimete kuludega mudelis ei arvestatud. Samas leidsid NICE ja SMC eksperdid, et neid tuleks mudelis siiski arvestada. Sellisel juhul sai Tervisekassa odeviksibaadi ICER QALY väärtuseks ... eurot.
5. Odeviksibaadi annus – taotleja on mudelis märkinud, et ca 30,15% patsientidest vajaksid odeviksibaati kõrgemas annuses ehk 120 mcg/kg päevas. Uuringus PEDFIC1 saavutasid odeviksibaadi 40 mcg/kg rühmas olulise kliinilise tulemuse ca 43-58% patsientidest, mistõttu jaemüügiühiku prognoosis eeldas taotleja, et ca 40-50% patsientidest võiks vajada odeviksibaadi annuse tõstmist. Mida rohkem patsiente vajab odeviksibaadi annuse tõstmist, seda kõrgemad on ravimi kulud Tervisekassale. NICE eksperdid tõdesid samuti, et kõrgemat annust vajavate patsientide prognoos on tegelikult ebakindel, kuid kliiniliste ekspertide hinnangul võiks mudelis kasutatav eeldus 30% vastata siiski tegelikkusele. Tõstes mudelis odeviksibaati kõrgemas annuses saavate patsientide osakaalu sai Tervisekassa odeviksibaadi ICER QALY väärtuseks ... eurot (40%) või ... eurot (50%).

Mida hilisemas eas odeviksibaadi raviga alustatakse, seda vähem kulutõhusam see ravi on. Kindlasti lisab tulemustesse palju ebakindlust ka asjaolu, et uuringu tulemuste põhjal ei ole praegu tegelikult teada, kas odeviksibaadi kasutamine pikendab patsientide eluiga ning kui palju. Samuti on väga vähe andmeid odeviksibaadi efekti osas teiste PFIC alatüüpide (>2) korral. Lisaks on taotleja mudelis eeldanud, et odeviksibaadi ravi ebaõnnestumise järgselt on väga ebatõenäoline, et patsiendid reageerivad PEBD ravile, kuna mõlema ravimeetodi toimemehhanism on sarnane ja seetõttu välistati mudelis odeviksibaadi järgselt PEBD kasutamine. Kui PEBD kasutamine odeviksibaadi järgselt mudelis lubada, tõuseb odeviksibaadi ICER QALY ... eurot ... euron. Samas ka NICE hinnangus leiti, et arstid tõenäoliselt PEBD peale odeviksibaati ei kasuta.

Potentsiaalne lisakulu:

Hinnanguliselt sünnib Eestis üks ALGS patsient iga 2-5 aasta järel ja üks PFIC patsient iga 4-8 aasta järel. Eesti spetsialistid on teadlikud ühest ALGS patsiendist, kes võiks kasu saada odeviksibaadi ravist ning viie aasta perspektiivis võib lisanduda juurde 1-2 uut patsienti. PFIC diagnoosiga patsiendid Eesti spetsialistide andmetel praegu puuduvad.

ALGS näidustusel ei ole EMA müügiluba odeviksibaadile veel väljastatud, kuid 3. faasi uuringu ASSERT põhjal eeldab taotleja, et soovituslikuks annuseks saab uuringus kasutatud doos 120 µg/kg päevas. Seega võib ravi odeviksibaadiga ühele ALGS patsiendile maksta järgmiselt:

Vanus	Keskmine kaal kg	Päevane annus mcg	Kasutatav pakend	Kulu aastas
6 kuud	7	600	12*600 mcg N30	
12 kuud	10	1200	24*600 mcg N30	
2 aastat	12	1200	24*600 mcg N30	
3 aastat	14	1800	36* 600 mcg N30	
4 aastat	16	1800	36* 600 mcg N30	
5 aastat	18	2400	24*1200 mcg N30	
Täiskasvanu (≥ 55,5 kg)	75	7200	72*1200 mcg N30	

PFIC korral on odeviksibaadi soovituslikuks annuseks 40 µg/kg päevas, kuid kui pärast 3-kuulist pidevat ravi ei ole saavutatud piisavat kliinilist tulemust, võib annus suurendada 120 µg/kg-ni ööpäevas. Taotleja hinnangul võib annuse tõstmine olla vajalik 40-50% patsientidel. Kõrgema annuse juures oleks ühe PFIC patsiendi ravimaksumus sarnane ALGS patsiendiga. Annuse 40 µg/kg päevas juures võib ravi odeviksibaadiga ühele PFIC patsiendile maksta järgmiselt:

Vanus	Keskmine kaal kg	Päevane annus mcg	Kasutatav pakend	Kulu aastas
6 kuud	7	200	12*200 mcg N30	
12 kuud	10	400	12*400 mcg N30	
2 aastat	12	400	12*400 mcg N30	
3 aastat	14	600	12* 600 mcg N30	
4 aastat	16	600	12* 600 mcg N30	
5 aastat	18	800	24*400 mcg N30	
Täiskasvanu (≥ 55,5 kg)	75	2400	24*1200 mcg N30	

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et mõlemad seisundid on harvaesinevad ning raske kuluga, mis häirivad tugevalt patsientide elukvaliteeti ning viivad suure tõenäosusega kirurgilise ravini ja selle puudumisel surmani. Tugev sügelus on peamine kliiniline sümptom, mis 50% juhtudest viib maksasiirdamiseni. Arvestades kirurgiliste sekkumistega seotud riske ja tüsistusi on vajadus efektiivse medikamentoosse ravivõimaluse järele suur. Taotleja esitatud uuringute põhjal on näidatud positiivset efekti mõlema sündroomi korral nii sapphappete kontsentratsiooni vähenemisele kui ka sügelusskoori langusele. Nenditi, et uuringutele tuginedes ei ole otseselt selge, kas ja kui palju lükkab ravimi kasutamine edasi kirurgilise sekkumise vajadust ning parandab patsientide elulemust.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi võrreldes haiguse standardraviga. Komisjoni hinnangul ei ole tavapärase kulutõhususe hindamise meetodite kasutamine järelduste tegemiseks asjakohane. Arvestades, et lähiajal ei ole Eestis diagnoositud ühtegi PFIC patsienti ning ALGS diagnoosiga oli 2022. a seisuga üks patsient, on tegemist Eesti kontekstis ultraharvikaigusega ning tõdeti, et antud ravim täidab kriteeriumeid, mille puhul saab lähtuda ühe patsiendi aastase ravi maksumusest, mis ei tohi ületada 300 000 eurot. Komisjon tõdeb, et ravimist saadav pikaajaline kasu ja edasise ravi vajadus on siiski ebakindel ning seetõttu ka ravimi kasutamisega seotud lisakulu. Sarnast ebakindlust väljendasid ka SMC eksperdid, kes hüvitasid küll ravimi, kuid tingimusel, et jälgitakse ravimi kasutamise kestvust ja saadava tervisekasu ulatust. Komisjoni hinnangul on kohane ravimi hüvitamisel sõlmida riskijagamise skeem.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel odeviksibaadi hüvitamiseks progresseeruva perekondliku intrahepaatiline kolestaasi (PFIC) ja Alagille'i sündroomi (ALGS) raviks rahuldada tingimusel, et müügiloa hoidjaga sõlmitakse riskijagamise kokkulepe.

4. MEMO: OSPENI SOODUSMÄÄR

Tervisekassa ravimite loetellu kantud antibiootikumi fenoksümetüülpenitsilliini soodusmäära suurendamisest:

Komisjoni arvamus (ühehääline): Tuginedes Ospeni ravimiomaduste kokkuvõttele ja ravijuhendile toetab komisjon ettepanekut ravimite loetellu kantud fenoksümetüülpenitsilliini soodusmäära tõstmiseks 50%-lt 75%-le tonsilliidi (J03) raviks kuni 16-aastastel lastel.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Vösaste

Protokollija