

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Liivalaia 36, Tallinn

12.03.2025 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.30

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) (*edastas seisukohad kirjalikult*)

Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)

Komisjoni korraldaja: Keili Kõlves-Toompuu (Tervisekassa)

Protokollija: Kati-Riin Vösaste (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Tsilostasool (Lisa 1. Adamed Pharma OÜ ja Apteegikaubanduse Hulgimüük OÜ taotlus ravimi **Cilozek** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Danikopaan (Lisa 2. Astra Zeneca AS taotlus ravimi **Voydeya** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
3. Deksamfetamiin (Lisa 3. Biocodex OÜ taotlus ravimi **Tentin** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Enkorafeniib + binimetiniib (Lisa 5. Medis Pharma taotlus ravimite **Braftovi + Mektovi** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Alektiniib (Lisa 6. Roche Eesti taotlus ravimi **Alecensa** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused).

1. TSILOSTASOOL

Taotlus: 50%, arterite, aterioolide ja kapillaaride haiguste (I70 – I79) raviks. Ravim Cilozek on näidustatud maksimaalse ja valuta kõndimiskauguse pikendamiseks vahelduva lonkamisega patsientidel, kellel ei ole valu puhkeolekus ega perifeerse kudede nekroosi. Teise rea ravimina patsientidel, kellel muudatused elustiilis (sh suitsetamisest loobumine ja füüsiline treening) ja teised sobivad meetmed ei ole vahelduva lonkamise sümptomeid piisavalt parandanud.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Vahelduv lonkamine ehk klaudikatsioon kuulub perifeersete arterite haiguste (edaspidi PAH) hulka. Perifeersete arterite haigus (PAH) tekivad tavaliselt arteroskleroosi tagajärjel arterites, mis kannavad

verd jalgadesse või kättesse, mis seejärel ahenevad või blokeeruvad. Haiguse raskusastmeid hinnatakse Fontaine'i staadiumite alusel (tabel 1). Patsientidel esineb koormuse ajal jalgade sümptomeid, mis leevenduvad puhkusega. Maksimaalne kõndimisdistants on üldiselt piiratud isegi tasasel pinnal ja kõndimiskiirus oluliselt vähenenud võrreldes haiguseta isikutega. PAH-ga patsientidel, ja eriti neil, kellel esineb vahelduv lonkamine, on suurenenud risk müokardiinfarkti (MI), insuldi tekkeks ja kardiovaskulaarseks suremuseks.

Tabel 1. PAH raskusastmed Fontaine'i staadiumite järgi hinnatuna

| | |
|------------------------------|--|
| Fontaine staadium I | Asümptomaatiline PAH |
| Fontaine staadium II | Iseloomulik valu jalgades või tuharates, mis tekivad treeningu ajal, kuna verevarustus ja seega ka hapniku transport lihastesse on ebapiisav. Valu leevendatakse puhkusega |
| Fontaine staadium III | patsiendil on puhkeolekus valu jäsemetes (isheemiline puhkevalu) |
| Fontaine staadium IV | nekroos ja gangreen on iseloomulikud |

Haiguse levimus on vahemikus 3-10% täiskasvanud elanikkonnast, mis suureneb 15-20%-ni üle 70-aastastel inimestel. Eesti Tervisekassa andmetel oli 2021 aastal farmakoloogilist ravi ehk vasoaktiivseid aineid saavaid PAH (I70-I79) patsiente 10151, 2022. aastal 8303 ja 2023. aastal oli neid vastavalt 7538.

Alternatiivne ravi:

Ravi eesmärk on suurendada nii maksimaalset kui valuvaba kõndimiskaugust ning parendada vahelduva lonkamisega patsiendi elukvaliteeti ning võimalusel lükata edasi või vältida kirurgilist ravi. Eestis kasutatakse klaudikatsiooni medikamentoosiks raviks naftidrofurüüli või pentoksüfülliini.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tsilostasooliga on tehtud 14 kliinilist uuringut, kuhu oli kaasatud üle 4000 klaudikatsiooniga patsiendi. 14st kliinilisest uuringust 8 olid topeltpimedad III faasi uuringud. Kahes III faasi uuringus (21-96-202 ja 21-94-301) kasutati ka pentoksüfülliini võrdlusrühma. Lisaks on müügiloo saamise järgselt läbi viidud topeltpime platseebokontrollitud IV faasi tõhususuuring (PACE uuring), kus võrdlusravimina kasutati samuti pentoksüfülliini. Naftidrofuriiliga otseseid võrdlusuuringuid tehtud ei ole.

Kõik III faasi uuringud hõlmasid tsilostasooli ja platseebo rühmi. Uuringutesse randomiseeriti 3482 patsienti ja 3122 patsienti said vähemalt ühe annuse ravimit. Uuringute kestvus oli 12 (3 uuringut), 16 (1 uuring) või 24 (5 uuringut) nädalat. Uuringu kavandamine, esmased ja teisesed tulemusnäitajad, kaasamis- ja välistamiskriteeriumid olid kõigis III/IV faasi uuringutes sarnased. Uuringutesse kaasatud patsiendid esindasid tüüpilist klaudikatsiooniga patsientide populatsiooni. Esmase tulemusnäitaja oli uuringutes maksimaalne kõndimiskaugus (*absolute claudication distance*, ACD) jooksulindi testil. Teisesed tulemusnäitajad olid valuvaba kõndimiskaugus (*initial claudication distance*, ICD) ja elukvaliteet (QoL).

Kolmes meta-analüüsis leiti, et tsilostasool parandas esmast tulemusnäitajat statistiliselt oluliselt kuues uuringus üheksast, kus raviefekti suuruseks (geomeetriliste keskmiste suhe) oli 1,15 (95% UV 1,11–1,19). Kaalutud keskmise erinevuse analüüsi hinnangul oli kõndimiskauguse keskmine paranemine algväärtusest 87,4 m võrra suurem tsilostasooli 100 mg 2 korda päevas saanud grupis ja 43,7 m võrra platseebo grupis ($p < 0,0001$), kusjuures keskmine kõndimiskaugus algtasemel oli ~133 m (66% paranemine tsilostasooliga). Varasemalt on hinnatud, et 50% tõus võrreldes algtasemega kujutab endast kliiniliselt olulist paranemist.

Kolmes III/IV faasi uuringus võrreldi tsilostasooli ja pentoksüfülliini. IV faasi tõhususuuringus (PACE uuring) ei leitud maksimaalse kõndimiskauguse puhul olulisi erinevusi, kuid teistes uuringutes näitas tsilostasool kas samaväärset või paremat raviefekti võrreldes pentoksüfülliiniga.

Stevens *et al* teostasid süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi, kaasates 11 uuringut, et võrrelda tsilostasooli, naftidrofurüüli ja pentoksüfülliini efektiivsust. Uuringud näitasid, et naftidrofurüül parandas maksimaalset kõndimiskaugust (MWD) 60%, tsilostasool 25% ja pentoksüfülliin vaid 11%. Squires *et al* kaasasid 26 uuringut ja jõudsid sarnasele järeldusele, et naftidrofurüül on tõenäoliselt kõige efektiivsem ravim, kuigi statistiliselt olulist erinevust MWD-s võrreldes tsilostatooliga ei tuvastatud.

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid peavalu (>30%), kõhulahtisus ja ebanormaalne väljaheide (kumbki > 15%). Need kõrvaltoimed on olnud peamiselt kerge kuni mõõduka raskusastmega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud eelarvemõju ja kuluminimeerimise analüüsi, lähtudes eeldusest, et taotletava ravimi efektiivsus on võrreldav alternatiivsete ravivalikute naftidrofurüüli ja pentoksüfülliiniga ning et taotletava ravimi kasutusele võtmisel on oodata positiivset eelarvemõju. Taotleja leiab, et klaudikatsiooni ravimise vajadus lihtsama annustamisskeemi ja soodsama alternatiivi järele. Majandusanalüüsis on võetud aluseks patsientide koguarv Tervisekassa andmete alusel. Alternatiivsete ravivalikute naftidrofurüüli ja pentoksüfülliini päevane annustamine varieerub ravimiomaduste kokkuvõtte alusel. Päevaravi hindade võrdluse jaoks võtab taotleja aluseks WHO *Daily Defined Dose* defineeritud annuse ning Tervisekassa 2023. a igakuise statistika. Taotleja võrdleb antud analüüsis päevaravi ning kuuravi hindasid tuginedes mõlemale eeldusele.

Taotleja leidis, et kui võrrelda naftidrofurüüli 1 kuu ravi hinda tsilostasooli kuu ravi hinnaga on tsilostasool Tervisekassale Eesti ravimistatistika alusel ... % soodsam kui naftidrofurüül ning võttes aluseks WHO DDD ravimikasutuse on tsilostasool ... % soodsam. Võrreldes teise alternatiivse ravivalikuga pentoksüfülliiniga on tsilostasool Tervisekassale ... % - ... % soodsam.

Tervisekassal olid analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- tsilostasooli tõhusust kinnitavate tugevaid kliinilisi uuringuid on vähe ning seetõttu ei saa nõustuda taotlejaga, et tsilostasool oleks efektiivsuse poolest samaväärne nii pentoksüfülliini kui ka naftidrofurüüliga. Võrreldes pentoksüfülliiniga on tsilostasool näidanud kas samaväärset või paremat raviefekti kolmes III/IV faasi uuringus. Eestis enim kasutatava klaudikatsiooni soodusravimi naftidrofurüülga otsesed võrdlusuuringud puuduvad. Kaudsetele võrdlustele tuginevatele meta-analüüsidele toetudes on hinnatud tsilostatooli naftidrofurüüli järel tõhususelt teiseks ravivõimaluseks, kuid statistiliselt olulist erinevust ei ole toimeainete vahel näidatud;
- TK aktsepteerib taotleja poolt läbiviidud analüüsis kasutatud WHO DDD ning ravimiomaduste kokkuvõttes toodud alternatiivravimite annustamisskeeme, kuna sarnaseid keskmiseid päevadoose on kasutatud ka efektiivsusuuringutes. Taotleja on analüüsis arvestanud ka alternatiivravimite statistikapõhiseid annustamisskeeme (st pakendite tegelik kasutus), mis näitavad, et igakuiselt ostetakse patsiendi kohta naftidrofurüüli vähem kui näidustatud, viidates madalamale ravisoostumusele. TK ei nõustu viimase väitega, kuna need tulemused kajastavad statistilist üldistust ega peegelda otseselt üksikute patsientide tegelikke annuseid. Lisaks jäävad tulemused ravimi SPC-s soovitatud annustamisvahemikku;
- TK kohandas kordusanalüüsis retseptitasu maksumust, mis alates 2025. aastast on senise 2,50 euro asemel 3,50 eurot, samuti arvestati võrdlusravimite hetkel kehtivaid hindu.

Tabel 2. Tervisekassa poolt teostatud kordusanalüüs tsilostasool vs alternatiivravimite ühe aasta maksumus ühe patsiendi kohta

| Toimeaine | Pakend | TK poolt kompenseeritav pakendi hind | Max annus SPC ja efektiivsusuuringu annus (mg) | 1 aasta ravi hind | Hinnavahe vs Cilozek |
|-----------------|------------------------------|--------------------------------------|--|-------------------|----------------------|
| naftidrofurüül | Enelbin 100 mg N100 | | | | |
| | Enelbin 100 mg N50 | | | | |
| pentoksüfülliin | Pentilin prolong 400 mg N100 | | | | |
| | Vasonit retard 600 mg N60 | | | | |
| tsilostasool | Cilozek 100 mg N60 | | | | |

Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa viis läbi uuendatud eelarvemõju analüüsi näidustusepõhise annustamise alusel, mille tulemused on esitatud tabelis 3.

Tabel 3. Eelarvemõju järgneva kolme aasta kohta

| Aasta | Naftidrofurüül % | Pentoksüfülliin % | Tsilostasool % | Kulu tsilostasoolita | Kulu tsilostasooliga | Sääst |
|-------|------------------|-------------------|----------------|----------------------|----------------------|-------|
| I | 55 | 25 | 20 | | | |
| II | 45 | 15 | 40 | | | |
| III | 40 | 10 | 50 | | | |

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Käesolevalt on patsientidele samal näidustusel kättesaadavad toimeained pentoksüfülliin ja naftidrofurüül. Eesti arstid on hinnanud, et praeguse ebapiisava ravimisoostumuse põhjuseks võib pidada tablettide ja manustamiskordade sagedust ja keerukat annustamisskeemi. Taotletavat tsilostasooli tuleb skeemi järgi manustada kahel korral päevas, mis võib komisjoni hinnangul mõnevõrra patsientide ravisoostumust parandada. Taotluses käsitletud meta-analüüs näitas naftidrofurüüli mõningast paremust tsilostasooli ees ning tsilostasool paremust pentoksüfülliini ees, kuid enamjaolt ei olnud tulemused statistiliselt olulised. Tulemused on seetõttu küllaltki ebakindlad ning järeldusi toimeainete omavahelise erinevuse kohta on keeruline teha. Ravijuhendites on tsilostasool soovitatud ravivalikute hulgas, muuhulgas on ESVS juhises välja toodud, et kui ravi ei ole näidanud 3 – 6 kuu jooksul efektiivsust, tuleks ravi lõpetada. Komisjon leiab eeltoodule tuginedes, et tsilostasool ja pentoksüfülliin on omavahel võrreldavad.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Peale Tervisekassa esmast hinnangut on taotleja teinud täiendava hinnapakumise langetades hinda, mille tulemusena jääb tsilostasooli aastase ravi maksumus pentoksüfülliini populaarsemat pakendit arvestades ligikaudu ... % kallimaks. Kokkuvõttes leiab komisjon, et kuna tsilostasool ja pentoksüfülliin on hinnatud samaväärseks, on põhjendatud taotlus rahuldada tingimusel, et tsilostasooli aastase ravi maksumus langeb samaväärsele tasemele, mis on pentoksüfülliini enim kasutatavat pakendit arvestades.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus tsilostasooli hüvitamiseks arterite, arterioolide ja kapillaaride haiguste (I70 – I79) raviks rahuldada tingimusel, et ravimi aastase ravi maksumus langeb pentoksüfülliini tasemele võttes arvesse viimase enim kasutatava pakendi hinda.

2. DANIKOPAAN

Taotlus: 100%, lisaks ravulizumabile või ekulizumabile paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria raviks (PNH) täiskasvanud patsientidel, kellel on residuaalne hemolüütiline aneemia

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria (PNH) on haruldane hematoloogiline haigus, mida iseloomustavad hemolüütiline aneemia, luudipuudulikkus ja trombemboolilised sündmused. Rahvusvahelise PNH registri (IPR) põhjal on sagedasemad hemolüüsist põhjustatud haigusnähud nagu aneemia, läbimurde-hemolüüs, sõltuvus erütrotsüütide ülekannetest. Patsientide levinumaks sümptomiks on registri andmete põhjal väsimus (81%). Teised sümptomid on peavalu, kõhuvalu, hingeldus, valu rinnus, valulik neelamine, meestel impotentsus.

PNH võib tekkida igas vanuses, sagedamini diagnoositakse noores täiskasvanueas. IPR-i kantud patsientide haiguse alguse mediaanvanus oli 35,5 aastat. PNH on harvikaigus, esinemissageduseks on hinnatud 0,08–0,57 juhtu 100 000 inimese kohta ning levimuseks 1,04–3,81 juhtu 100 000 inimese kohta. Eestis on käesolevalt teada 6 patsienti, kes vajavad PNH puhul ravi.

Alternatiivne ravi:

PNH ravi eesmärk on vähendada PNH-ga seotud nähte ja sümptomeid, minimeerida tüsistuste riski, vähendada sõltuvust erütrotsüütide ülekannetest, parandada patsiendi tervisega seotud elukvaliteeti (HRQoL) ja lõpptulemusena vähendada suremust.

Eestis on PNH korral tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatavad ravimid ekulizumab ja ravulizumab (tervishoiuteenus 396R) ning pegtsetakoplaan (tervishoiuteenus 421R) patsientidele, kes on jätkuvalt aneemilised peale vähemalt 3-kuulist ravi C5-inhibiitoriga. IPR registri andmetel kogevad paljud PNH patsiendid hoolimata standardravist (C5-inhibiitorid: ekulizumab, ravulizumab) haigustunnuseid, sealjuures 50–89,5% patsientidest on jäänud püsivalt aneemiliseks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

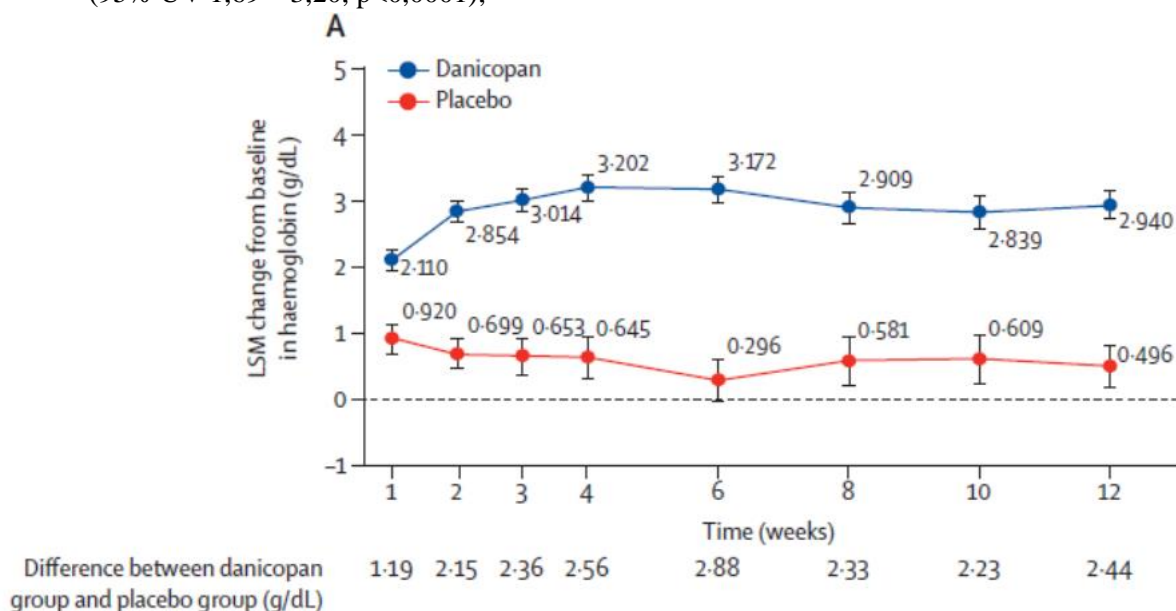
Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud III faasi rahvusvahelises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus ALPHA, mille eesmärk oli näidata danikopaani ja C5-inhibiitori kombinatsiooni paremat efektiivsust võrreldes ravulizumabi või ekulizumabi monoterapiaga. Uuringusse kaasati 18-aastased või vanemad patsiendid, kellel oli PNH diagnoos ning kliiniliselt oluline EVH (hemoglobiin $\leq 9,5$ g/dL ning retikulotsüütide üldarv $\geq 120 \times 10^9/L$). Patsiendid pidid olema saanud ravulizumabi või ekulizumabi vähemalt 6 kuu vältel ilma annust kohandamata viimase 24 nädala jooksul. 4-nädalase skriinimisperioodi järel randomiseeriti patsiendid suhtes 2:1 saama lisaks C5 inhibiitor ravile 12 nädala jooksul danikopaani või platseebot, kokku randomiseeriti 73 patsienti (49 danikopaani ja 24 platseebo rühma).

Esmane tulemusnäitaja oli hemoglobiini kontsentratsiooni muutus 12. nädalal võrreldes algtasemega. Kliiniliselt olulise erinevusena eeldefineeriti vähemalt 2 g/dL erinevus danikopaani ning platseebo

vahel. Teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal kelle hemoglobiini tõusis vähemalt 2 g/dL ilma vereülekandeta, vereülekandeta patsientide osakaal ning muutus 12. nädalaks FACIT-Fatigue skooris

Tulemused:

- hemoglobiini kontsentratsioon suurenes danikopaaniga 2,44 g/dL võrra platseeboga võrreldes (95% UV 1,69 – 3,20, $p < 0,0001$);



Joonis. Hemoglobiini kontsentratsiooni muutus võrreldes algtasemega ALPHA uuringus 12. nädala jooksul.

- 2 g/dL võrra suurenes hemoglobiini kontsentratsioon 60% danikopaani patsientidel ning 0% platseebo patsiendil;
- vereülekandeta olid 12. nädalaks 83% danikopaani ning 38% platseebo patsientidest;
- FACIT-Fatigue skoori muutused olid vastavalt +7,37 punkti ning +1,85 punkti;
- 3. taseme kõrvaltoimeid esines 14% danikopaani rühma patsientidel ning 13% platseeborühma patsientidel. 5% või rohkematel danikopaani rühma patsientidel esines kõrvaltoimena peavalu, diarröa ning erinevate maksaensüümide tõus.

ALPHA uuringu pikaajalised tulemused on esitatud posterettekandena Ameerika Hematoloogide Seltsi konverentsil. Leiti, et 24. nädalal oli danikopaani rühma patsientide hemoglobiini tase säilinud ning platseebo patsientide, kes olid 12. nädalal pandud danikopaan-ravile, hemoglobiini tase oli oluliselt tõusnud. 2 g/dL hemoglobiinitaseme tõusuga oli algses danikopaani rühmas 46,3% patsiente ning platseebo-danikopaan rühmas 35,0% patsiente (12. nädalal 59,5% vs 0%). Vereülekandeta patsientide osakaal 12. nädalast 24. nädalani oli 78% danikopaani rühmas ning 90% platseebo-danikopaani rühmas.

Otsesid ega kaudseid võrdlusi, mis võrdleks omavahel C3-inhibiitoreid PNH-ga patsientide ravis teadaolevalt ei ole läbi viidud. Seetõttu ei ole andmeid, mille alusel hinnata, et üks või teine oleks neist parem või halvem. Pegtsetakoplaan on infusioonilahus, iptakopaan ja danikopaan on suukaudsed ravimid (iptakopaan 2 korda ööpäevas ning danikopaan 3 korda ööpäevas). Kui pegtsetakoplaani ning iptakopaani kasutatakse monoravina, siis danikopaan lisatakse C5-inhibiitorile. Vastunäidustused on ravimitel sarnased – ülitundlikkus toimeaine suhtes ning kapseldunud bakterite väljaravimata infektsioonid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud majandusanalüüsi hindamaks danikopaani kuluefektiivsust kombinatsioonis C5 inhibiitoriga (ravulizumab või ekulizumab) täiskasvanud PNH-ga patsientidel, kellel esineb residuaalne hemolüütiline aneemia. Kasutatud on Markovi mudelit, patsiendipopulatsioon põhineb EVH-ga patsientidel, kes kattuvad kliinilise uuringu ALPHA kriteeriumitega. Võrdlusraviks mudelis on pegtsetakoplaan, mida kasutatakse pärast C5 ravi kui aneemia endiselt püsib.

Mudeli peamised andmeallikad on ALPHA (danikopaan) ja PEGASUS (pegtsetakoplaan) uuringud. Taotleja üritas läbi viia kohandatud kaudset võrdlust nende toimeainete võrdlemiseks, aga hindas ALPHA ning PEGASUS uuringud liialt erinevaks, et pidada MAIC analüüsi tulemusi usaldusväärseks ning seetõttu kasutas naiivset võrdlust. See tähendab, et erinevatest kliinilistest uuringutest saadud andmeid võrreldi otse, ilma et arvestataks võimalike segavate teguritega, nagu patsientide vanus, haigusseisundi raskusaste või muud kliinilised erinevused. Tervisekassa hinnangul on naiivne võrdlus vägagi ebausaldusväärne.

Taotleja poolt esitatud mudelist lähtub, et 20-aastase ajahorisondiga on danikopaan + C5 dominantne võrreldes pegtsetakoplaani kasutamisega. Lisanduv QALY oleks 0,242 aastat ning eeldatav sääst üle ... euro.

Tervisekassa hinnangul on kohasem danikopaani + C5-inhibiitori ja pegtsetakoplaani puhul võrrelda ravimite aastaseid maksumusi järgnevatel põhjustel:

- 1) tegemist on uudsete ravimitega, millel pikaajalised andmed puuduvad;
- 2) esineb palju ebakindlust majandusmudelil kasutatud sisendites (BTH määrad, tõstetud pegtsetakoplaani annus, pegtsetakoplaani ja ekulizumabi kombinatsioonravi) ja sellest tuleneb pegtsetakoplaani suurem ravimikulu;
- 3) kliiniline efektiivsus on eeldatavalt võrdväärne.

Tabel 1. Pegtsetakoplaani ja danikopaan + C5-inhibiitori aastase maksumuse võrdlus

| Ravim | Ravimi kulu aastas | Manustamiskulu aastas | Maksumus kokku aastas |
|----------------------------|--------------------|-----------------------|-----------------------|
| Pegtsetakoplaan | | | |
| Danikopaan + C5 inhibiitor | | | |

*Esimene infusioon toimub haiglas tervishoiutöötaja järelevalve all. Iseendale manustamist ja kodustes tingimustes infundeerimist võib kaaluda patsientidel, kes on kvalifitseeritud ravikeskustes saadud ravi hästi talunud. Iseendale manustamise ja kodustes tingimustes infundeerimise otsus tuleb teha pärast raviarsti tehtud hindamist ja soovitusi.

Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa statistikast lähtub, et teenuskoodi 421R (pegtsetakoplaan PNH ravis) on 2024. aastal kasutanud 1 patsient (summas üle 300 000€) ning teenust 396R (ekulizumab PNH ravis) 5 patsienti. Taotleja eeldab, et hinnanguliselt 10-20% C5 inhibiitorravi patsientidest esineb kliiniliselt oluline EVH, siis võiks Eestis olla 1 danikopaani raviks sobilik patsient. Maksimaalse annuseni (200 mg kolm korda ööpäevas) jõudis uuringus ALPHA 12. nädalaks 22% patsientidest ning 24. nädalaks 71,9% patsientidest. Prognoosis on eeldatud, et esimesed 3 kuud kasutavad patsiendid algannust (150 mg kolm korda ööpäevas), seejärel maksimaalset annust (200 mg kolm korda ööpäevas).

Tabel 2. Taotleja esitatud jaemüügi mahu prognoos järgnevat kolmeks aastaks

| | I aasta | II aasta | III aasta |
|----------------------------|---------|----------|-----------|
| Patsientide arv | | | |
| Pakendite arv – 50mg/100mg | | | |
| Pakendite arv – 100mg | | | |
| Jaemüügi maht | | | |

Müügiloa hoidja tagasiside:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud tagasiside, mille kohaselt nõustutakse Tervisekassa ettepanekuga, et danikopaani rahastamise eelduseks on kombinatsioonravi kuluneutraalne maksumus võrreldes pegtsetakoplaaniga tingimusel, et kulude arvutused on tehtud järgnevatel alustel:

- 1) tootja ei ole nõus, et Ultomirise (C5 inhibiitor) korral on arvestatud maksimaalse annusega (3600 mg manustamise kohta). Käesoleval juhul tuleks lähtuda Eestis juba ravil olevate patsientide tegelikest raviannustest nagu oli Tervisekassa poolt palutud Ultomirise aHUS hinnaläbirääkimiste korral. Täna on meile teada, et Eestis on Ultomirise PNH ravil kokku 8 patsienti, kellest 6 patsiendi raviannused on 3300 mg ja kahel patsiendil keskmisest väiksem annus (3000 mg). Seega on korrektne Ultomirise aastase kogukulude hindamisel arvutada 6,5 ravikuuri Ultomirist annuses 3300 mg, mis teeb aastaseks kuluks ... eurot;
- 2) tootja ei ole nõus, et Voydeya korral on arvestatud kõikidele potentsiaalsetele patsientidele maksimaalne raviannus (200 mg manustamise kohta). Voydeya korrektse raviannuse ennustamiseks palume lähtuda uuringu ALPHA pika-ajalise jälgimisperioodi andmetest, mille põhjal 84st uuringus olevast patsiendist vajab maksimaalset (200 mg) raviannust 73,8% patsientidest (jälgimisperioodi mediaan: 508 (44 – 758) päeva). Seega on korrektne Voydeya aastase kogukulude arvutamisel kasutada raviannuste osakaalusid proportsionaalselt vastavalt uuringu ALPHA andmetele: 30% kasutab 150 mg ja 70% kasutab 200 mg Voydeyat kolm korda ööpäevas 12 kuu jooksul, mis teeb taotluses esitatud hindadega aastaseks kuluks ... eurot.

Kasutades kirjeldatud keskmiste annuste suurusi tuleks kombinatsioonravi (Voydeya + Ultomiris) aastane kulu koos manustamiskuludega ... eurot. Selliselt võrreldes on Voydeya + C5 inhibiitori kombinatsioonravi kogukulu võrreldes pegtsetakoplaani aastase kogukuluga ... % suurem.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse üle. Taotletav ravim lisanduks intravenoossele C5-inhibiitorile ning uuringutes on näidatud paremat efektiivsust võrreldes C5-inhibiitori monoraviga. Küll aga on alates aprillist PNH-ga patsientidele soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav suukaudne iptakopaan, mis on samuti näidanud paremat efektiivsust võrreldes C5-inhibiitori monoterapiaga. Komisjon tõdes, et arvestades iptakopaani lisandumist ei ole tegemist katmata ravivajadusega.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Komisjon nõustub Tervisekassaga, et kuluminimeerimise analüüs on antud taotluse kontekstis asjakohane. Lähtudes iptakopaani arutelust, mis toimus 23.01.2025 ravimikomisjonis, lisati viimane loetellu tingimusel, et saavutatakse kuluneutraalsus ekulizumabi uue hinnaga (alates 1. jaanuar 2025) võrreldes. Ühtlasi peab langema hind ka varasemalt kuluminimeerimise tulemusel tervishoiuteenuste loetellu lisatud pegtsetakoplaanil (tervishoiuteenus 421R). Arvestades, et katmata ravivajadust ei ole, soovib komisjon taotluse rahuldada eeldusel, et ravimi hüvitamisega

kaasneb Tervisekassa eelarvele teatav sääst suurusjärgus 5% – seda arvestatuna samaväärse alternatiivi iptakopaani hinnast.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse danikopaani lisamiseks raviskeemi koos C5-inhibiitoriga rahuldada tingimusel, et ravimi lisamisega kaasneb eelarvele teatav sääst.

3. DEKSAMFETAMIIN

Taotlus: 75%, aktiivsus- ja tähelepanuhäire (ATH) raviks (F90.0 – 90.1) 6–17 aastastel lastel ja noorukitel kompleksravi ühe osana, kui eelnev ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga on olnud kliiniliselt ebapiisav

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

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 õpivõimuste häireid. Terviseorganisatsiooni (WHO) andmetel esineb ATH umbes 8%-l alla 18-aastastest lastest, poistel sagedamini kui tüdrukutel.

Alternatiivne ravi:

Ravi peamine eesmärk on parandada inimese toimetulekut läbi ATH põhisümptomite vähendamise. Medikamentoosne ravi on ≥ 6 a laste ja täiskasvanute puhul tavaliselt esmavalik. ATH ravimitena on Eestis kasutusel nii psühhostimulandid (metüülfenidaat, lisdeksamfetamiindimesülaat) kui ka mittestimulandid (atomoksetiin, guanfatsiin, klonidiin). ATH medikamentoosset ravis on nii lastel kui täiskasvanutel esmavalikuks pikatoimelised psühhostimulandid, kuna nendega saavutatakse parem kontroll häire sümptomite üle päeva jooksul võrreldes lühitoimeliste preparaatidega.

Eesti 2023. a avaldatud ravijuhises on ATH ravi kirjeldatud eelkoolialiste, koolialiste, noorukite kui ka täiskasvanute puhul multimodaalsena: kombineeritakse medikamentoosset ja mittemedikamentoosset ravi, lähtudes iga patsiendi tervisevajadustest ning eelistustest, aga ka tervishoiu korralduslikest võimalustest.

Tervisekassa poolt hüvitatakse ATH ravis soodusravimite loetelu kaudu 75% soodusmääraga pikatoimelist metüülfenidaati, atomoksetiini ja alates 2024. aasta oktoobrist lisdeksamfetamiini patsientidele, kellel adekvaatne ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga on osutunud ebaefektiivseks, põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või kellele on ravimid dokumenteeritult meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja viitab Cortese et al poolt koostatud meta-analüüsile, mida on ravimikomisjoni ka varasemalt käsitletud. See kaasas 133 randomiseeritud topeltpimedat kontrolluuringut (81 laste ja noorukitega, 55 täiskasvanutega ning 1 mõlemaga). Autorid leidsid, et 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 ainsad ühendid, mis olid platseebost paremini vastuvõetavad.

Faraone ja Buitelaar (2009) meta-analüüsis võrreldi erinevate stimulantide, nagu metüülfenidaadi ja amfetamiinide, efektiivsust laste ja noorukite ATH ravis. Uuringus kaasati 23 artiklit, millest mõned käsitlesid deksamfetamiini, lisdeksamfetamiini ja nende erinevaid vorme. Tulemused näitasid, et lisdeksamfetamiini ja deksamfetamiini vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust, kuigi hindajad ja uuringute ajastus võisid tulemusi mõjutada. 2016. aasta Cochrane'i ülevaade, mis samuti võrreldes amfetamiine ATH ravis, leidis sarnaseid järeldusi, tuues välja uuringute mitmekesisuse ja vajaduse täiendavate analüüside järele. Lisaks ei leitud erinevusi lühitoimeliste ja pikatoimeliste ravimvormide vahel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Tervisekassale kuluminimeerimise analüüsi, milles võrreldakse deksamfetamiini ja lisdeksamfetamiini kahes vanusegrupis: lapsed (6–11 eluaastat) ja noorukid (12–17 eluaastat). Võrreldavate ravimite keskmised annused põhinevad kahel erineval uuringul: deksamfetamiini alg- ja säilitusannuse määramisel lähtuti Uebel-von Sanderslebeni 12 kuu pikkusest ATH-uuringust lastel ja noorukitel ning lisdeksamfetamiini annuste määramisel lähtuti Coghilli jt (2013) 3. faasi uuringust. Taotleja on analüüsis arvestanud, et tiitrimisperioodi (algannuse kasutamise) kestuseks on 4 nädalat ning säilitusravi perioodiks säilitusannusega 48 nädalat. Kulude võrdluse tulemusel leidis taotleja, et deksamfetamiini lisamine TK soodusravimite loetellu tooks laste puhul kulusäästu ... eurot, kuid noorukite puhul lisakulu ... eurot. Keskmise kokkuhoid mõlema vanusegrupi arvestuses kokku oleks seega ligikaudu ... eurot (tabel 1).

Tabel 1. Lisdeksamfetamiini ja deksamfetamiini aastane kulude võrdlus patsiendi kohta

| | Aastane kulu | | Keskmine |
|-------------------|--------------|----------|----------|
| | Lapsed | Noorukid | |
| Lisdeksamfetamiin | | | |
| Deksamfetamiin | | | |
| Vahe | | | |

Tervisekassa hinnangul, kui võrrelda mõlema ravimi maksimaalseid päevaseid annuseid (lisdeksamfetamiini puhul 70 mg päevas ja deksamfetamiini puhul 20 mg päevas), ilmneb oluline kulude vahe. Ka taotleja poolt eelnevalt esitatud deksamfetamiini ATH uuringus, kus annustamine toimus pärast 12 kuud kestnud raviperioodi (V3 säilitusfaasis), tõusid deksamfetamiini annused mõnel juhul 20 mg-ni päevas. Noorukite seas olid enim kasutatud annused 10 mg/päev (n=21, 25,6%) ja 20 mg/päev (n=17, 20,7%). Kuna taotleja ei ole lisanud kulude võrdlusesse deksamfetamiini 20 mg annust, võib see oluliselt eelarvet mõjutada. TK kordusanalüüs näitas, et kui noorukite säilitusannus oleks 15 mg/päev asemel 20 mg/päev, tooks see kokkuvõttes endaga kaasa keskmiselt ... eurose lisakulu patsiendi kohta aastas (tabel 2).

Tabel 2. TK kordusanalüüs kaasates noorukite puhul deksamfetamiini säilitusannust 20 mg/päev

| | Aastane kulu | | |
|-------------------|--------------|----------|----------|
| | Lapsed | Noorukid | Keskmine |
| Lisdeksamfetamiin | | | |
| Deksamfetamiin | | | |
| Vahe | | | |

Tervisekassa leiab, et kuna deksamfetamiin on efektiivsuselt samaväärne lisdeksamfetamiiniga ning katmata ravivajadus on seejuures tagasihoidlik, peaks taotletava ravimi kompenseerimisel olema positiivne mõju ravikindlustuse eelarvele ehk taotletava ravimi pakendi hind peaks olema võrdlusravimi pakendi hinnast vähemalt ... % soodsam.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud jaemüügi mahu prognoosi järgneviks kolmeks aastaks. Taotleja on prognoosis toetunud TK 2024. aasta septembri lõpu andmetele, mille kohaselt said ravi lisdeksamfetamiiniga ligikaudu 200 patsienti vanuserühmas 6 – 17 aastat. Taotleja prognoosis, et see arv tõuseb kuni 450 isikuni seoses lisdeksamfetamiini soodustamisega alates 2024. aasta oktoobrist, patsientide arvelt, kellel on metüülfenidaat ja atomoksetiin osutunud ebapiisavaks ja kes on hetkel ilma ravita täiendavate ravivariantide puudumise tõttu. Deksamfetamiini turuosaks on prognoositud 25% esimesel aastal, 30% teisel aastal ja 40% kolmandal aastal. Arvestatud on, et keskmine patsient on ravil kuni 12 kuud ning et enamik (60%) patsiente kasutavad 10 mg pakendit ning ca 20%-i 5 mg pakendit ja ca 20%-i 20 mg pakendit. Vastavalt on deksamfetamiini prognoositavaks jaemüügimahuks esimesel aastal ca ... eurot, teisel aastal ca ... eurot ja kolmandal aastal ca ... eurot.

TK värskenud andmete kohaselt sai 2024. a seisuga lisdeksamfetamiini ATH näidustusel vanuses 6 – 17 aastat 213 patsienti. Kokku sai lisdeksamfetamiini kõikides vanusegruppides 1027 patsienti (neist 409 patsienti läbi erandkorra hüvitamise). Lisdeksamfetamiini kasutajaid laste seas vanuses 6 – 11 aastat oli 77 patsienti ja vanuses 12 – 17 aastat 149 patsienti. TK viis läbi kordusanalüüsi võttes arvesse tegelikke kasutajaid, mille tulemused näitasid, et noorukite peaaegu poole suurem osakaal ja kõrgem annustamine põhjustavad kulusäästu asemel lisakulu, mis oleks 2024. andmete järgi kalkuleerides ligikaudu ... eurot aastas (Tabel 3). Kui deksamfetamiini kasutamist laiendada ka täiskasvanud patsientidele, kelle säilitusannus on sarnane noorukitega ja kes moodustavad kasutajate enamuse (819 patsienti 1027-st), siis suureneks lisakulu märkimisväärselt (aastane lisakulu 2024. a andmete põhjal ca ... eurot).

Tabel 3. TK kordusanalüüs 2024. aasta lisdeksamfetamiini kasutajate osakaalu põhjal vanusegruppides 6 – 11 ja 12 – 17 aastat.

| | Lapsed | Noorukid | Lisakulu kokku |
|------|--------|----------|----------------|
| LDX | | | |
| DEX | | | |
| Vahe | | | |

Müügiloo hoidja tagasiside:

Me ei saa nõustuda, et katmata ravivajadus on tagasihoidlik. Deksamfetamiin on Eesti ATH ravijuhendi poolt soovitatud lastele ja noorukitele, kelle puhul lisdeksamfetamiin on efektiivne, kuid ravim ei ole hästi talutav. Deksamfetamiin pakub ravivõimaluse, mis on lisdeksamfetamiiniga võrdväärse efektiivsusega ja parema talutavusega. Kui deksamfetamiin ei ole saadaval, peavad raviarst ja patsient/lapsevanem tegema otsuse, kas jätkata halvasti talutavat lisdeksamfetamiini ravi, või tegema

vahetuse oluliselt vähem efektiivsele ravile nagu atomoksetiin. Kumbki variant ei ole lapse või nooruki jaoks optimaalne. Deksamfetamiin täidab siinkohal katmata vajaduse, pakkudes samaaegselt kõrget efektiivsust ja head talutavust.

Nõustume, et efektiivsuse poolest on käesolevalt võrreldavad ravimid samaväärsed, kuid kuna deksamfetamiin omab tõendatud ohutuseeliseid lisdeksamfetamiini ees, siis leiame, et 10% allahindlus on ebamõistlikult suur – sellist allahindlust näeb seadusandlus ette geneeriliste ravimite loetellu lisamise korral. Leiame, et uue molekuli lisandumisel soodusravimite loetellu, mis pakub ohutuseeliseid ATH-ga lastele ja noorukitele, ei ole niivõrd suur allahindlus asjakohane ega müügiloahoidja jaoks majanduslikult põhjendatud. Siiski oleme valmis langetama deksamfetamiini hinda, et saavutada ... % kulusääst võrreldes lisdeksamfetamiiniga.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Käesolevaga taotletakse deksamfetamiini soodustamist sarnaselt lisdeksamfetamiinile kolmandas ravireas metüülfenidaadi ja atomoksetiini järgselt. Leiti, et katmata vajadus on tagasihoidlik lisdeksamfetamiini hüvitamise tõttu samas ravireas. Taotleja on rõhunud deksamfetamiini eelisele selle lühitoimelisuses ning ohutuses võrreldes lisdeksamfetamiiniga. Arvestades, et deksamfetamiin on lisdeksamfetamiini eelravim ning metaboliseerub kehas lisdeksamfetamiiniks, ei ole ka uuringutes tõendatud eeliseid ohutuses ja efektiivsuses. Mõlemas taotluses käsitletud meta-analüüsis ei leitud erinevusi deksamfetamiini ja lisdeksamfetamiini efektiivsuses ega uuritud kõrvaltoimete esinemissageduses, välja arvatud harvem söögiisu vähenemine deksamfetamiiniga, mis oli hinnatud vanemate, õpetajate ja arstide poolt.

Komisjon nõustub, et lühitoimeline preparaat võiks olla patsientidele kättesaadav, sõltuvalt sellest, millist efekti soovitakse saavutada. Siiski tõdeti, et psühhostimulantide kasutus on viimasel ajal hüppeliselt tõusnud ja kasutuse tõusu on prognoosida ka tulevikus, mistõttu omab see arvestatavat mõju Tervisekassa ravimieelarvele. Arvestades, et ravimite toime on hinnatud samaväärseks ning katmata ravivajadus on tagasihoidlik, peab komisjon taotluse rahuldamist põhjendatuks juhul, kui ravimi hüvitamisega kaasneb eelarvele teatav sääst, mis varasemate otsuste puhul on jäänud suurusjärku 10 %. Lisaks võib oodata ravimi kasutamist noorukitel ja lisaks täiskasvanutel, nagu ka ravijuhendis soovitatud, mistõttu leiab komisjon, et müügiloa hoidja peaks Eesti turul tagama ka 20 mg pakendi kättesaadavuse nagu algselt taotluses välja toodud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse deksamfetamiini hüvitamiseks aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (ATH) raviks (F90.0 – 90.1) 6–17 aastastel lastel ja noorukitel ning täiskasvanutel kompleksravi ühe osana, kui eelnev ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga on olnud kliiniliselt ebapiisav, rahuldada tingimusel, et ravimite kõikide pakendite puhul kaasneb eelarvele teatav sääst.

4. ENKORAFENIIB + BINIMETINIIB

Taotlus: 100%, BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel (C43)

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Melanoom või naha melanoom on haruldane nahavähi vorm, mis tekib pärast aeglast kuid püsivat progresseerumist healoomulisest melanotsüütilisest neevusest. Ligikaudu pooltel melanoomi juhtudest

esineb vähil BRAF-mutatsioone, enamikel juhtudel on tegemist V600 mutatsioonidega (80-90%). Melanoomi varaseim ilming on olemasoleva sünnimärgi ehk neevuse kuju, suuruse ja/või värvi muutus või uue ebakorrapärase neevuse ilmumine. Varases staadiumis on haigus sageli asümptomaatiline; seejärel võib kahjustus sügeleda, haavanduda või veritseda. Süsteemsed sümptomid ilmnevad pärast haiguse levikut – nende hulka võivad kuuluda kõvad või paistes lümfisõlmed, nõrkus, seletamatu valu ja kaalulangus.

Melanoomi staadiumi määramise aluseks on TNM klassifikatsioonisüsteem, mille kohaselt jagunevad staadiumid vastavalt:

- 1) Lokaalne melanoom (I ja II staadium) – I staadium hõlmab primaarse melanoomiga patsiente, kellel on madal progresseerumise või haiguse taastekke risk. II staadiumi patsiendid, kellel on kõrge riskiga primaarsed kasvaja, jagunevad kolme alamkategooriasse (IIA-IIIC);
- 2) Piirkondlik levik (III staadium) – histopatoloogiliselt dokumenteeritud lokaalsete lümfisõlmede haaratus või metastaaside olemasolu. III staadium on jagatud kolme alakategooriasse, millel on statistiliselt olulised erinevused elulemuses (IIIA-IIIC);
- 3) Kaugmetastaasid (IV staadium) – kuna kõigi IV staadiumiga patsientide üldine prognoos on halb, ei jagata IV staadiumi melanoomiga patsiente kliinilise ja histopatoloogilise staadiumi osas enam alarühmadesse.

Euroopas on melanoomi esinemissagedus 10–25 uut juhtu 100 000 elaniku kohta, kusjuures umbes 90% melanoomidest on diagnoositud primaarsete kasvajatena, ilma et diagnoosimise ajal oleks esinenud metastaaside tunnuseid. Umbes 10% melanoomi juhtudest diagnoositakse piirkondliku haaratusega staadiumis ja 5% kaugelearenenud staadiumis. Nahamelanoomi üldine 5-aasta suhteline elulemus on 84%. Elulemus on kõrgeim lokaliseeritud haigusega patsientidel (95%) ja madalaim kaugmetastaasidega patsientidel (17%).

Alternatiivne ravi:

Eestis on mitteopereeritava või metastaatilise melanoomi korral hüvitatud sihtmärgistatud ravi dabrafeniib + trametiniib kombinatsioon. Tervisekassa statistika andmetel ostis 2024. aastal mõlemat ATC koodi välja 47 isikut, 2023. aastal ja 2022. aastal 38 isikut, kokku 112 isikut perioodi peale kokku. Immuunravist on Eestis soodustatud kaugelearenenud mitteopereeritava (IIIC/d staadium) või metastaatilise haiguse (IV staadium) raviks PD-1 inhibiitorid: pembrolizumab ja nivolumab.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud kaheosalises randomiseeritud III faasi uuringus COLUMBUS, mis uuris enkorafeniibi efektiivsust edasiarenenud BRAF V600 mutatsiooniga melanoomi ravis monoravina või kombinatsioonis MEK-inhibiitori binimetiniibiga võrrelduna vemurafeniibiga. Uuringusse kaasati vähemalt 18-aastased patsiendid, kellel oli histoloogiliselt kinnitatud lokaalselt edasi arenenud (IIIB, IIIC või IV staadium), mitteopereeritav või metastaatiline naha melanoom või teadmata primaarne melanoom, BRAF V600E või BRAF V600K mutatsioon, ECOG skoor 0 või 1 ja kes ei olnud varem ravi saanud või kelle haigus oli varasema raviga progresseerunud. Uuringus osales 577 patsienti, kes randomiseeriti 1:1:1 saama kas enkorafeniibi 450mg 1x päevas koos binimetiniibiga 45mg 2x päevas (N=192) või enkorafeniibi 300mg 1x päevas (N=194) või vemurafeniibi 960mg 2x päevas (N=191).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli enkorafeniib+binimetiniib progressioonivaba periood (PFS) võrreldes vemurafeniibiga hinnatuna pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamiskomitee poolt (BICR, *blinded independent central review*). Peamine teisene tulemusnäitaja oli PFS võrdlus enkorafeniib+binimetiniib

ja enkorafeniibi vahel. Keskmine jälgimisperiood oli 16,7 kuud (95% UV: 16,3 – 18,4) enkorafeniib+binimetiniib grupis, 16,6 kuud (14,8 – 18,1) enkorafeniib grupis ja 14,4 kuud (10,1 – 16,6) vemurafeniib grupis.

Tulemused:

- mediaan PFS oli enkorafeniib+binimetiniib grupis 14,9 kuud (95% UV: 11,0–18,5), enkorafeniibi grupis 9,6 kuud (7,5 – 14,8) ja vemurafeniibi grupis 7,3 kuud (5,6–8,2). Enkorafeniib+binimetiniib grupis oli oluliselt väiksem haiguse progressiooni risk võrreldes vemurafeniibi grupiga (HR 0,53; 95% UV: 0,41 – 0,71; kahepoolne $p < 0,0001$);
- üldise ravivastuse (hinnatuna BICR poolt) (16,6 kuu pärast) saavutasid 121 (63%) patsienti 192 patsiendist enkorafeniib+binimetiniib grupis, 98 (51%) patsienti 194 patsiendist enkorafeniibi grupis ja 77 (40%) patsienti 191 patsiendist vemurafeniibi grupis;
- pärast 32,1-kuulist järelkontrolli esines kinnitatud üldine ravivastus 64%-l patsientidest enkorafeniib+binimetiniib rühmas, 52%-l enkorafeniibi rühmas ja 41%-l vemurafeniibi rühmas;
- keskmine ravivastuse kestus (BICR poolt hinnatuna) oli 16,6 kuud enkorafeniib+binimetiniib grupis, 14,9 kuud enkorafeniibi grupis ja 12,3 kuud vemurafeniibi grupis;
- keskmine jälgimisperiood üldise elulemuse hindamiseks oli 36,8 kuud (95% UV: 35,9 – 37,5). Keskmine OS enkorafeniib+binimetiniib grupis oli 33,6 kuud (95% UV: 24,4 – 39,2) ja vemurafeniibi grupis 16,9 kuud (14,0 – 24,5) [HR 0,61 (95% UV: 0,47 – 0,79), kahepoolne $p < 0,0001$];
- 1 aasta OS tõenäosus oli 75,5% (95% UV: 68,8 – 81,0) enkorafeniib+binimetiniib grupis, 74,6% (67,6 – 80,3) enkorafeniibi grupis ja 63,1% (55,7 – 69,6) vemurafeniibi grupis. 2 aasta OS oli 57,6% (95% UV: 50,3 – 64,3) enkorafeniib+binimetiniib rühmas, 49,1% (95% UV: 41,5 – 56,2) enkorafeniibi rühmas ja 43,2% (95% UV: 35,9 – 50,2) vemurafeniibi rühmas.

Sagedased kõrvaltoimed, mida esines sagedamini enkorafeniib+binimetiniib grupis võrrelduna enkorafeniibi ja vemurafeniibi grupiga olid gastrointestinaalse toksilisuse mõjud (diarröa, kõhukinnisus, oksendamine, kõhuvalu), kreatiinfosfokinaasi taseme tõus, hägustunud nägemine.

Taotleja on esitanud ka COLUMBUS uuringu 5 aasta jälgimisandmed, mille kohaselt olid PFS ja OS määrad enkorafeniib+binimetiniib grupis 23% ja 35%, vemurafeniib grupis 10% ja 21% ja enkorafeniibi grupis 19% ja 35%. Täieliku ravivastuse saavutas 14% patsiendist enkorafeniib+binimetiniib rühmas ja 8% patsientidest nii enkorafeniibi kui vemurafeniibi rühmas. Keskmine ravivastuse kestus oli enkorafeniib+binimetiniib rühmas 18,6 kuud, haiguse kontroll saavutati 92,2%-l patsientidest. Vemurafeniib grupis oli keskmine ravivastuse kestus 12,3 kuud, haiguse kontroll saavutati 82,1%-l patsientidest. 5 aasta andmed ei näidanud uusi ohutusprobleeme ja tulemused olid kooskõlas varasemate andmetega.

Otseseid võrdlevaid uuringuid dabrafeniibi+trametiniibi ja enkorafeniib+binimetiniibi vahel ei ole läbi viidud. Taotleja toetus enkorafeniib+binimetiniib efektiivsuse võrdlemiseks teiste sihtmärgistatud ravimeetoditega võrgustiku meta-analüüsile. Meta-analüüsi kaasati 43 publikatsiooni, mis olid seotud 15 sihtmärkravi kliinilise uuringuga ning 42 publikatsiooni, mis olid seotud 18 immuunoteraapia ravimi kliinilise uuringuga. Efektiivsuse tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS), progressioonivaba periood (PFS), üldine ravivastuse määr (ORR). Ohutuse tulemusnäitajateks olid tõsised kõrvaltoimed (SAEs) ja kõrvaltoimetest tingitud ravi katkemine.

Tulemused:

- BRAF/MEK inhibiitorite kombinatsioonravi skeemide võrdluses oli enkorafeniib+binimetiniib numbriliselt, aga mitte statistiliselt parem kui dabrafeniib+trametiniibiga (HR=0,88; 95% UV:

0,66 – 1,18) ja vemurafeniib+kobimetiniibiga (HR=0,89; 95% UV: 0,63 – 1,25). Uurijate hinnangul oli kombinatsioonravi enkorafeniib+binimetiniib 80% tõenäosusega parem kui dabrafeniib+trametiniib ja 75% tõenäosusega parem kui vemurafeniib+kobimetiniib;

- PFSi erinevus ei saavutanud samuti statistiliselt olulist erinevust enkorafeniib+binimetiniibi raviskeemi korral võrreldes dabrafeniib+trametiniibiga (HR=0,83; 95% UV: 0,62 – 1,13) ja vemurafeniib+kobimetiniibiga (HR=0,90; UV: 0,64 – 1,26) aga uurijad hindasid, et enkorafeniib+binimetiniib oli 88% tõenäosusega parem kui dabrafeniib+trametiniib ja 73% tõenäosusega parem kui vemurafeniib+kobimetiniib;
- ORR osas näitas enkorafeniib+binimetiniib paremaid tulemusi võrreldes dabrafeniib+trametiniibiga [šanside suhe(OR)=1,86; 95% UV: 1,10 – 3,17] ja vemurafeniib+kobimetiniibiga (OR= 1,39; 95% UV: 0,79 – 2,48). Enkorafeniib+binimetiniib oli 99% tõenäosusega parem kui dabrafeniib+trametiniib ja 87% tõenäosusega parem kui vemurafeniib+kobimetiniib;
- enkorafeniib+binimetiniibiga esines vähem tõsiseid kõrvaltoimeid võrreldes dabrafeniib+trametiniibiga (OR=0,68; 95% UV: 0,42 – 1,13) ning vemurafeniib+kobimetiniibiga (OR= 0,51; 95% UV: 0,29 – 0,91).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, milles on võrreldud taotletava kombinatsioonravi maksumust dabrafeniib + trametiniib maksumusega. Tervisekassa hinnangul ei ole ravimite kombinatsiooni otseselt võrreldud, kuid kaudse võrdluse tulemusena võib eeldada, et kombinatsioonid on efektiivsuse ja kõrvaltoimete osas sarnased. Sellest lähtuvalt peab Tervisekassa kuluminimeerimise analüüsi kohaseks. Taotleja analüüsi kohaselt jääb enkorafeniib + binimetiniib kombinatsioonravi maksumus ligikaudu ... % soodsamaks võrreldavast kombinatsioonravist. Võttes arvesse hetkel kehtivaid hindu ning Tervisekassa reaalselt kulu ravimitele, viidi läbi kohandatud kuluminimeerimise analüüs. Sarnaselt Šotimaale eeldati kulude arvestamisel ravi võrdset kestvust (11,8 kuud) ning sellest lähtudes jääb aastase ravi maksumus taotletava kombinatsioonravi puhul ligikaudu ... eurot kallimaks. Kuluneutraalsuse saavutamiseks vajalik täiendav hinnalangus on ... % mõlema ravimi pealt.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud jaemüügi mahu prognoosi kolmeks aastaks (tabel 1).

Tabel 1. Taotleja esitatud jaemüügi mahu prognoos järgnevat kolmeks aastaks

| | 1. aasta | 2. aasta | 3. aasta |
|--|----------|----------|----------|
| Ravi saavate patsientide arv | 27 | 27 | 27 |
| Braftovi/Mektovi't saavate patsientide osakaal (%) | 20% | 30% | 45% |
| Braftovi/Mektovi'ga ravitud patsientide koguarv | 5 | 8 | 12 |
| Braftovi pakendeid KOKKU | 274 | 410 | 616 |
| Mektovi pakendeid KOKKU | 137 | 205 | 308 |
| Braftovi jaemüügi mahu prognoos | | | |
| Mektovi jaemüügi mahu prognoos | | | |
| Jaemüügi mahu prognoos | | | |

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Käesolevalt on kaugelearenenud melanoomi raviks patsientidele immuunravi tervishoiuteenuste loetelu kaudu ning soodusravimite loetelus on dabrafeniibi

ja trametiniibi kombinatsioon. Otsesed võrdlusuuringud on läbiviidud vemurafeniibiga, mille tulemused ei ole Eesti tingimustes relevantset kuivõrd vemurafeniib ei ole kasutusel ega hüvitatud. Taotleja poolt läbiviidud süstemaatilise kirjanduse ülevaatenähtav teostatud meta-analüüsi tulemusel on taotletav kombinatsioon efektiivsusest näidanud paremust dabrafeniib + trametiniib kombinatsioonist, kuid arvestades analüüsi liiki on tulemused ebakindlad. Ühtlasi ei ole läbi viidud uuringuid, mis tõendaksid ravimikombinatsiooni efektiivsust dabrafeniibi ja trametiniibi järgselt, seega komisjonil puudub teadmine kombinatsioonide kasutamise kohta üksteise järgselt.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa läbiviidud reaalse hindadega kuluminimeerimise analüüs viitas, et taotleja pakutud hind jääb oluliselt kallimaks võrdlusravimite maksumusest. Taotleja esitas täiendava hinnapakumise, mille tulemusena on kombinatsioonravi maksumus kuluneutraalne võrreldes dabrafeniib + trametiniib kombinatsiooniga. Komisjon leiab, et täiendava ravivõimaluse lisandumine on oodatud, kuid tuginedes uuele kehtivale tervisetehnoloogiate hindamise juhendile on samaväärse ravivõimaluse lisandumisel vajalik eelarvele teatav sääst suurusjärgus 10%. Sellest lähtuvalt soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et lisaks olemasolevale hinnalangusele langeb kombinatsioonravi hind veel ligikaudu 10%.

Komisjoni otsus (ühehäälneline):

Komisjon soovib taotluse enkorafeniibi + binimetiniibi hüvitamiseks BRAF V600 mutatsiooniga mitteopereeritava või metastaatilise melanoomi raviks täiskasvanud patsientidel rahuldada tingimusel, et kombinatsiooni hüvitamisega kaasneb eelarvele teatav sääst.

5. ALEKTINIIB

Taotlus: 100%, anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) suhtes positiivse mitteväikerakkkopsuvähi adjuvantraviks pärast kasvaja resektsiooni täiskasvanud patsientidel

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk jagatakse histoloogiliselt väikerakk kopsuvähiks (*small-cell lung cancer*, SCLC), mida esineb 10–15% juhtudest, ja mitteväikerakk-kopsuvähiks (*non-small-cell lung cancer*, NSCLC), mida esineb 85–90% juhtudest. NSCLC jaguneb omakorda adeno- ja lamerakkkartsinoomideks, mida esineb võrdse sagedusega. Molekulaarselt jagatakse kopsuvähk vastavalt kasvajakoes esineva geenimuutuse järgi (nt EGFR, KRAS, ALK, BRAF, ROS1). ALK-positiivset (ALK+) kopsuvähki esineb 4–5% NSCLC kopsuvähi juhtudest.

Keskmine vanus diagnoosimisel on 55 aastat, seda esineb rohkem meestel ning suitsetamise ajalugu on sageli vähene või puudub üldse. Tegemine on agressiivse kasvaja tüübiga, mis metastaseerub 50 – 60% juhtudest kesknärvisüsteemi (KNS), mistõttu haigus on raskema kuluga, elulemus lühem ja haigete elukvaliteet halvem kui teiste organhaaratuste korral. ALK+ NSCLC on histoloogiliselt vähem diferentseerunud ning avaldab sageli hilisemas staadiumis, kui metastaasid haaravad juba kesknärvisüsteemi (25 – 40% võrreldes teiste NSCLC alatüüpide 20%-ga) ja lümfisõlmi. Mida hilisemas staadiumis haigus diagnoositakse, seda madalam on patsientide 5 aasta elulemus (I staadiumi haigetel 68–92%, II staadiumi puhul 53–60%, III staadiumi puhul 13–36% ja IV staadiumi puhul 0–10%).

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2021. a 784 uut kopsuvähi juhtu, millest 40% varajases (I–III) staadiumis. Radikaalset kirurgilist ravi teostati 182 juhul. Peaaegu kõik operatsioonid, mis kopsuvähi

tõttu tehakse, on NSCLC histoloogiaga patsientidel, kellest umbes pooled on adenokartsinoomi histoloogiaga. Hinnanguline ALK+ adjuvantravi vajavate patsientide arv kopsuvähi operatsiooni järgselt on alla viie patsiendi aastas, eeldatavalt kuni 3 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

NSCLC IIA–IIIA staadiumi korral on kehtivate ravijuhiste kohaselt eelistatud ravimeetodiks kasvaja kirurgiline eemaldamine. Kasvaja resektsiooni korral on ravi eesmärgiks tervenemine. Kirurgilise ravi järgselt rakendatakse adjuvantset süsteemravi, milleks on enamasti keemiaravi, et tagada mikroskoopilise jääktuumori eemaldamine ning vähendada retsidiivi ja metastaaside tekkeriski. Keemiaravi parandab 5 a elulemust ~5% võrreldes nendega, kellel adjuvantravi ei rakendata. Varajase staadiumi NSCLC on agressiivne haigus ning sõltumata süsteemse adjuvantravi rakendamisest on retsidiivi teke sage (5,2-aastase jälgimisperioodi jooksul 62% II staadiumi ja 76% III staadiumi korral). Retsidiivi korral on sage haiguse metastaseerumine.

Praegune Eestis rahastatud adjuvantne süsteemravi põhineb tsisplatiini või karboplatiini kombineerimisel erinevate keemiaravimitega (taksaanid, vinorelbiin, gemtsitabiin, etoposiid ja pemetrekseed). Eestis on saadaval ALK inhibiitoritest alektiniib, brigatiniib, tseritiniib ja lorlatiniib, mis kõik on soodustatud kaugelearenenud vähi näidustusel. Adjuvantraviks ei ole Eestis käesolevalt soodustatud ükski ALK inhibiitor. Aastast 2023 on Eestis kasutusel adjuvantne sihtmärkravi osimertiniibiga EGFR+ NSCLC ja aastast 2024 immuunravi atesolizumabiga kõrge PD-L1 ($\geq 50\%$) ekspressiooniga NSCLC adjuvandi patsientidele. EGFR- ja ALK-mutatsioonid on peaaegu alati teineteist välistavad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Alektiniibi tõendus põhineb ALK+ NSCLC adjuvantravis tugineb III faasi randomiseeritud mitmekeskuselisel avatud uuringul ALINA, milles võrreldi alektiniibi efektiivsust ja ohutust platinapõhise keemiaraviga. Uuringusse kaasati 257 patsienti, kellest kasvaja resektsiooni järgselt randomiseeritud 130 patsienti alektiniibi rühma ja 127 keemiaravi rühma. Uuringus analüüsiti kahte populatsiooni: IIA – IIIA staadiumi alampopulatsioon ja ITT (*intention-to-treat*) populatsioon, mis hõlmas ka IB staadiumiga patsiente. Alektiniibi manustati kuni haiguse retsidiiveerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Keskmine ravi kestvus alektiniibi rühmas oli 23,9 kuud ja keemiaravi rühmas 2,1 kuud. Uuringu mediaanne jälgimisperiood elulemuse hindamiseks oli 27,8 kuud (27,8 kuud alektiniibi rühmas vs 28,4 keemiaravi rühmas).

ALINA esmane tulemusnäitaja oli haigusvaba periood (*disease-free survival*, DFS), mida määratleti kui aega randomiseerimise kuupäevast kuni ükskõik millise järgneva ilmingu tekkimiseni: haiguse esimene dokumenteeritud retsidiiv, uus esmane NSCLC või mis tahes põhjusel surm, ükskõik mis tekkis esimesena. Teised tulemusnäitajad oli üldine elulemus (*overall survival*, OS), aeg KNS retsidiivi või surmani (*time to CNS recurrence or death*, KNS-DFS) ja ohutus.

Tulemused:

- II–IIIA staadiumi populatsioonis tekkis retsidiiv 14 patsiendil alektiniibi rühmast (12%) ja 45 patsiendil keemiaravi rühmast (39%), s.t retsidiivi tekkerisk vähenes alektiniibi rühmas 3 korda. ITT populatsioonis tekkis retsidiiv 15 patsiendil alektiniibi rühmast (11,5%) ja 50 patsiendil keemiaravi rühmast (39,4%), s.t retsidiivi tekkerisk vähenes alektiniibi rühmas 3 korda;
- pärast 2 aastat oli alektiniibi rühma patsientidest 93,8% elus ja haigusvabad võrreldes keemiaravi rühma 63%-ga ning pärast 3 aastat vastavalt 88,3% vs 53,3%. Patsientidel, kes said

alektiniibi kuni 2 a oli 76% väiksem haiguse taastekke-/surmarisk võrreldes nendega kes said keemiaravi, DFS HR=0,24 (95% UV 0,13–0,45; $p < 0,001$). ITT populatsioonis DFS-i mediaani alektiniibi rühmas ei saavutatud ja keemiaravi rühmas oli see 41,3 kuud;

- OS andmed olid esmase vaheanalüüsi ajaks ebaküpsed väheste sündmuste ja patsientide suhtarvu tõttu (alektiniibi rühmas 2/130 surmajuhtumit; keemiaravi rühmas 4/127 surmajuhtumit);
- haiguse kordumist esines 15 patsiendil alektiniibi rühmast (11,5%) ja 49 patsiendil keemiaravi rühmast (38,6%). Kõige sagedasem haiguse progressiooni koht oli aju, mida raporteerisid 4 patsienti alektiniibi rühmast (3,1%) ja 14 patsienti kemoterapia rühmast (11%). Ajumetastaaside tekke risk vähenes alektiniibiga 78%, HR=0,22 (95% UV 0,08–0,58; $p=0,0009$). Pärast 2 a oli alektiniibi rühma patsientidest 98,4% elus ja KNS metastaaside vabad võrreldes keemiaravi rühma 85,5%-ga ning pärast 3 a vastavalt 95,5% vs 79,7%;
- tõsistest kõrvaltoimetest kõige sagedasem oli CPK taseme tõus alektiniibi rühmas (6,3%) ja neutrofiilide arvu vähenemine keemiaravi rühmas (10%). Alektiniibi annust langetati kõrvaltoimete tõttu 25,8%, keemiaravi rühmas 10% patsientidest. Peamised kõrvaltoimed, mille tõttu tuli alektiniibi annust langetada, olid ALT, AST, bilirubiini ja CPK tõus ning Covid-19 infektsioon. Ravi tuli kõrvaltoimete tõttu katkestada alektiniibi rühmas 5,5% ja keemiaravi rühmas 12,5%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed, mis viisid ravi katkestamiseni olid kopsupõletik, vere kreatiniinisalduse tõus.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud majandusmodeli, mis võimaldab hinnata alektiniibi kuluefektiivsust IB kuni IIIA staadium ALK+ NSCLC patsientide adjuvantavis võrreldes keemiaraviga. Kasutatud on pool-Markovi mudelit, mis kaasab 8 tervisestaadiumit (DFS, mitte-metastaatiline retsidiiv raviga/ilma ravita, metastaatiline retsidiiv I rea ravi/ilma ravita, metastaatiline retsidiiv II rea ravi/ilma ravita, surm). Mudelis on kasutatud ALINA uuringu patsientide populatsiooni, kulud ja tulud on diskonteeritud 3,5% aastas, kasutatud ajahorisont on 40 aastat.

Tootja baasjuhtumi analüüsis saavutas ravi alektiniibiga 4,776 täiendavat QALY ja 6,076 täiendavat eluaastat võrreldes keemiaraviga. Täiendkulu oli ... € ning täiendkulu tõhususe määraks 29 377€/QALY.

Tervisekassa hinnangul oleks Eesti tingimustes olnud korrektne kasutada võrdlusravis teenuskoodi 265R – Kopsukasvajate kemoterapiakuuri hinda (683,57€ – 2025. jaanuar), mitte iga toimeaine hinda eraldi, sest Tervisekassa maksab haiglatele konkreetse teenuse (kemoterapiakuuri kaalutud hind) hinda, mitte iga toimeaine kasutamise eest eraldi. Haiguse progresseerumisel, kasutati mudelis jätkuravi, mis põhines CADTH (2022) I ja II ravirea ALK+ NSCLC algoritmil ning välja jäeti ravimid, millel Eestis rahastus puudub. Tervisekassa muutis jätkuravi ravimite hinnad vastavalt hetkel kehtivale. Pärast jälgimisperioodi lõppu ekstrapoleeriti mudelis DFS kasutades *log-logistilist* jaotust. Analüüsis eeldatakse, et 95% patsientidest loetakse tervenenuks, kui nad pärast ravi algust on 5 – 10 aastat haigusevabad ning 100% patsientidest, kui nad on rohkem kui 10 aastat pärast ravi algust haigusevabad ning et ravi efekt jääb terve analüüsi vältel samaväärseks. Tervisekassa hinnangul tuleks arvesse võtta CADTH hinnangu eeldust, sest meil puuduvad pikaajalisemad OS andmed ning kliinilise uuringu andmed on liiga lühikesed tõestamaks, et ravi efekt püsib terve aeg samaväärsena. Mudelisse kaasati 3 – 5 klassi kõrvaltoimed ning kliinilisest uuringust tulevad kasulikkuse andmed.

Eelnevat arvesse võttes muutis Tervisekassa kordusanalüüsis:

- 1) 90% patsientidest, kes on 5 aastat pärast ravi algust haigusevabad ja 95% patsientidest, kes on 10 aastat pärast ravi algust haigusevabad, loetakse tervenenuks;
- 2) ravi efekt kaob ajas → ravi mõju hakkab vähenema 28. kuul ja lõpeb 60. kuul.

Tervisekassa kordusanalüüsis saavutas ravi alektiniibiga 2,439 täiendavat QALY ja 2,966 täiendavat eluaastat võrreldes keemiaraviga. Täiendkulu oli ... € ning täiendkulu tõhususe määraks 46 495€/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Eesti Vähiregistri andmetel diagnoositi 2021 aastal 784 uut kopsuvähi (C33-C34) juhtu. Neist 40%-l diagnoositi haigus varajases (I-III) staadiumis. Radikaalset kirurgilist ravi teostati 182 juhul. ALK+ kopsuvähki esineb 4 – 5% NSCLC, peamiselt adenokartsinoomi histoloogiaga patsientidest. Peaaegu kõik operatsioonid, mis kopsuvähi tõttu teostatakse, on NSCLC histoloogiaga patsientidel, kellest umbes pooled on adenokartsinoomi histoloogiaga. Seega on müügiloa hoidja hinnangul ALK+ adjuvantravi vajavate patsientide arv kopsuvähi operatsiooni järgselt alla 5 patsiendi aastas, eeldatavalt kuni 3 patsiendi aastas. Sellest lähtuvalt on taotleja esitanud jaemüügi mahu prognoosi järgneviks kolmeks aastaks:

| Ravim | Ravimi hulгимүügi ostuhind (€) | Ravimi jaehind (€) | 1. aasta (originaalide arv ja kulu €) | 2. aasta (originaalide arv ja kulu €) | 3. aasta (originaalide arv ja kulu €) |
|----------------------------|--------------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| Alecensa 150mg N224 | | | | | |
| KOKKU | | | | | |

Üks patsient manustab päevas 8 tabletti, seega kulub kuus üks originaal. Üks patsient kasutab aastas umbes 13 pakendit, see tähendab kulu ühe patsiendi kohta aastas on Tervisekassale ... €, kokku kahe aasta peale oleks summa ... €. Sellele lisandub igale patsiendile ühekordne geenitestide kulu, TTL 66804 (43,34 €) ja 66637 (476,86 €).

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse üle. Hetkel on alektiniib rahastatud NSCLC puhul hilisemas ravireas, mille korral on viimastel aastatel ravi saanud ligikaudu 10 patsienti. Adjuvantravile on taotleja prognoosinud 3 – 5 patsienti aastas. Tõdeti, et adjuvantravis on vajadus täiendava ja efektiivsema ravivõimaluse järele olemas, kuna patsientidele on kättesaadav käesolevalt ainult keemiaravi. Uuringus näitas suukaudselt manustatav alektiniib haigusevaba perioodi pikenemises statistiliselt olulist paremust. Tõdeti, et üldelumuse andmeid veel ei ole ning tõenäoliselt ei ole ka lähiajal tulemas, kuna patsiendid elavad raviga suhteliselt kaua.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa kohandusi mudelis arvesse võttes saadakse alektiniibi raviga juurde 2,439 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat ning ICER/QALY on 46 495€. Arvestades tavapäraselt adjuvantravile kehtivat kulutõhususe piirmäära, peaks taotluse rahuldamiseks kulutõhususe määr langema 20 000€/QALY kohta. Tõdeti, et kuna sama diagnoosi puhul on alektiniib juba hilisemas ravireas kättesaadav, ei saa taotluse rahuldamisel neid eristada ning oleks põhjendatud leida kaalutud keskmine ravimi maksumus arvestades patsientide arvu ja ravikestvust nii adjuvantravis kui ka hilisemas ravireas. Sellest lähtudes soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et Tervisekassa leiab raviridade kaalutud keskmist arvesse võttes ravimile sobiva hinna, sealjuures ei tohi ravimi kulutõhusus adjuvantravis ületada 20 000€/QALY kohta.

Komisjoni otsus (ühehäälane):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse alektiniibi hüvitamiseks anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) suhtes positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi adjuvantraviks pärast kasvaja resektsiooni patsientidel, rahuldada tingimusel, et ravimi kulutõhusus ei ületa kaalutud keskmise korral adjuvantravis 20 000 €/QALY kohta.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Võsaste

Protokollija