

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa Tartu kontor, ruum 212

03.10.2024 nr 9

Algus kell 13.00 lõpp kell 17.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)
Vivika Adamson (Eesti Arstide Liit)
Liis Rooväli (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Komisjoni korraldaja: Getter Hark (Tervisekassa)
Protokollija: Kati-Riin Vösaste (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Bispetsiifiline (Anti-VEGF ja Anti-Ang-2) antikeha faritsimab diabeetilisest maakula tursesest (*diabetic macular edema*, DME) tingitud nägemiskahjustuse raviks, taotlus nr **1600** (Lisa 1. Roche Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, Diabeediliidu arvamus);
2. Bispetsiifiline (Anti-VEGF ja Anti-Ang-2) antikeha faritsimab, taotlus nr **1601** (Lisa 2. Roche Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
3. Madala kontsentratsiooniga atropiini silmatilgad müoopia progressiooni pidurdamiseks, taotlus nr **1630** (Lisa 3. 30.08 haiglaravimite komisjoni protokollil väljavõte);
4. Kõrge riskiga varase mitteväikerakk-kopsuvähi perioperatiivne ravi pembrolizumabiga, taotlus nr **1597** (Lisa 4. Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloahoidja tagasiside);
5. Sugammadeksi kasutamine rokurooniumi poolt põhjustatud neuromuskulaarse blokaadi ümberpööramiseks – taotlus nr **1609** (Lisa 5. Eesti Anestesioloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
6. Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur. Ravimi FRUZAQLA™ (frukvintiniib), lisamine komplekshinda, taotlus nr **1605** (Lisa 6. Eesti Onkoterapia Ühingu taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
7. Tervisekassa ettepanek teenuse 393R (belimumab) piirhinna tõstmiseks ja rakendustingimuste täiendamiseks (Lisa 7. memo)
8. Daratumumab +lenalidomiidi tingimuste muutmine (Lisa 8. memo)

9. Reservantibiootikumide Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu kandmine (Lisa 9. memo)
10. Süsteemsete immunosupressantide metotreksaadi, asatiopriini, tsüklosporiini, mükofenoolhappe, sulfasalasiini, leflunomiidi ja hüdroksüklorokviini soodustingimuste leevendamisest (Lisa 10. memo)

1. FARITSIMAB

Taotlus: Roche Eesti OÜ taotleb bispetsiifilise antikeha, faritsimabi, kättesaadavuse tagamist tervishoiuteenusena diabeetilise maakula tursest (*diabetic macular edema*, DME) tingitud nägemiskahjustuse raviks

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Diabeetiline maakula turse (DME) on diabeedist tingitud võrkkesta tüsistus. See on diabeetilise retinopaatia (DR) raske vorm, mille puhul mitmed biokeemilised muutused põhjustavad mikrovaskulaarse reetina ja võrkkesta düsfunktsiooni, suurenenud veresoonte läbilaskvust ja patoloogilist neovaskularisatsiooni. Haigust iseloomustab vedeliku kogunemine lekkivatest veresoontest ümbritseva võrkkesta interstitsiaalsetesse ruumidesse, mis põhjustab maakula turset ja keskse nägemise kaotust. Kaks peamist haiguse põhjustajat on angiopoetiin-2 (Ang-2) ja vaskulaarne endoteeli kasvufaktor-A (VEGF-A), mis sünergiliselt põhjustavad veresoonte leket, neovaskulariseerumist ja põletikku. DME on diabeetilise retinopaatia patsientide nägemiskaotuse peamine põhjus, mis võib tekkida haiguse igas staadiumis ja mõjutab igas vanuses patsiente. DME keskmine vanus on 60-70 aastat ja 1.tüüpi diabeediga DME patsientide keskmine vanus on 37-50 aastat. Ilma ravita kaotavad ligikaudu pooled patsientidest 2 aasta jooksul nägemisteravuses kaks või enam rida.

DME levimus maailmas 20-79 aastaste diabeedihaigete seas on 7,5%. Prognooside kohaselt suureneb DME ülemaailmne levimus 2030. aastaks ligikaudu 25%, ulatudes ligikaudu 24 miljoni patsiendini. OCT uuringupõhine meta-analüüs näitab, et DME üldine levimus maailmas on 5,47%, madala kuni keskmise sissetulekuga riikides on levimus 5,81% ja kõrge sissetulekuga riikides 5,14%. Eestile ülekantuna tähendab see ligikaudu 3600 DME patsienti, mis globaalset juurdekasvu arvestades võib 2030. aastaks kasvada kuni 5300 patsiendini.

Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis DME raviks kättesaadav tervishoiuteenus 365R „Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord“, mis sisaldab ravimi bevatsizumabi kasutust, millel puudub kinnitatud näidustus DME-st tingitud nägemiskahjustuse raviks. Raviteenuse 365R kasutamiseks peavad olema täidetud järgnevad tingimused:

1. diagnoos on pandud optilise koherentstomograafia ja/või fluorestsiaangiograafia meetodil ning kliiniliste tunnuste järgi;
2. *visus* alla 0,1 või parem;
3. *visus* alla 0,1, kui haiguse sümptomid on kestnud vähem kui kolm kuud või kui tegemist on paremini nägeva silmaga.

Aastatel 2020 – 2023 kasutati teenust 435 – 483 patsiendil koguses 1470 – 1769 teenuskorda ehk bevatsizumabi kasutatakse realses praktikas keskmiselt 3,5 ravikorda aastas ning vähem kui ravimiomaduste kokkuvõtte alusel soovitatud (iga 4 nädala järel, 13 x aastas).

Lisaks on DME raviks kättesaadav tervishoiuteenuse 366R „Silmasisene süst hormoonpreparaadiga, üks manustamiskord“ raames silmasisene kortikosteroidravi. Tervisekassa võtab koodiga 366R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle diabeetilise retinopaatia korral juhul, kui ravi kolme järjestikuse anti-VEGF ravimi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saa kasutada anti-VEGF ravi kõrvaltoimete või vastunäidustuste tõttu. Intravitraalne deksametasoon on kasutatav 6-kuulise intervalliga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati kahes randomiseeritud mitmekeskses topeltpimedas aktiivse võrdlusravimiga (aflibertsept) kontrollitud 2-aastases uuringus (YOSEMITE ja RHINE) DME-ga patsientidel. Kahte uuringusse kaasati kokku 1891 patsienti, kellest 1622 (86%) osalesid uuringutes kuni 100. nädalani.

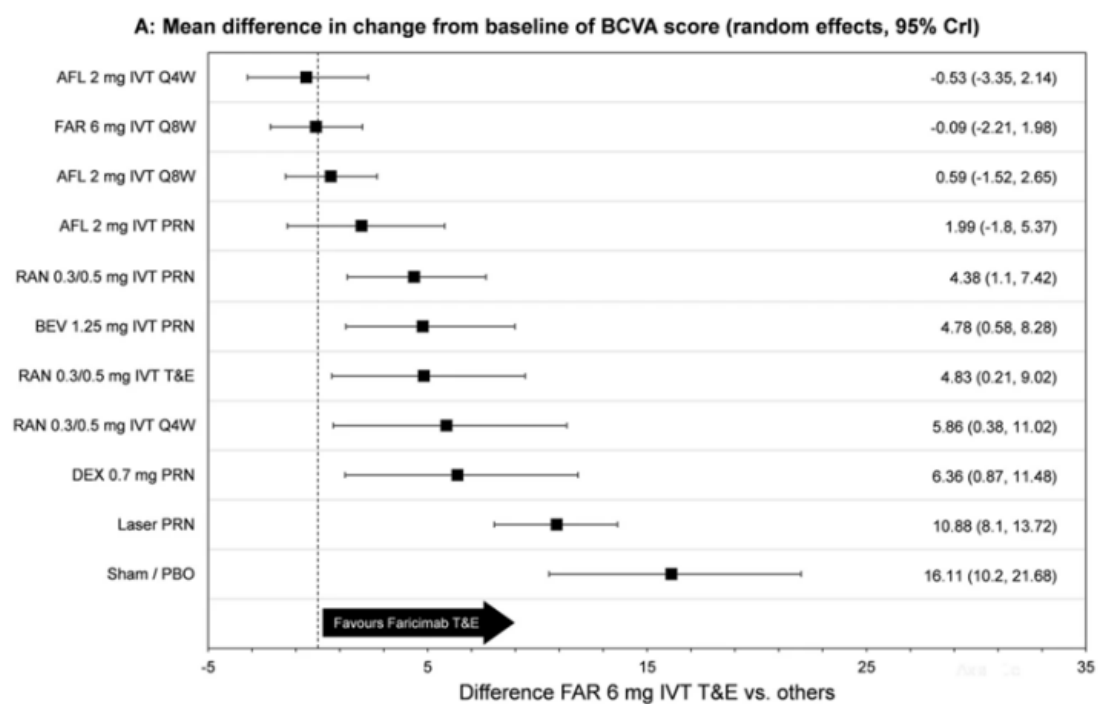
Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli BCVA (*best corrected visual acuity*/parim korrigeeritud nägemisteravus), mida määratleti kui 48., 52. ja 56. nädala visiitide keskmise BCVA keskmist muutust algväärtusest standardse mõõtmismeetodi: diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) täheskoori alusel. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja keskmistati kolme ajapunkti kohta (48., 52., 56. nädal).

Mõlemas uuringus täheldati 1 aasta täitumisel võrdväärset nägemisteravuse (BCVA) keskmist paranemist algväärtusega nende patsientide seas, kes said ravi faritsimabiga kuni 16-nädalase intervalliga, võrreldes aflibertseptiga 8-nädalases intervallis ravitud patsientidega. Saavutatud nägemisteravuse paranemine püsis kuni 2. aasta täitumiseni. 100 nädala koondatud andmed näitavad, et üle 78% faritsimabi ravi saanud patsientidest saavutas 2. aasta lõpuks üle 12-nädalase raviintervalli, mispuhul manustatakse aastas maksimaalselt 3 süsti.

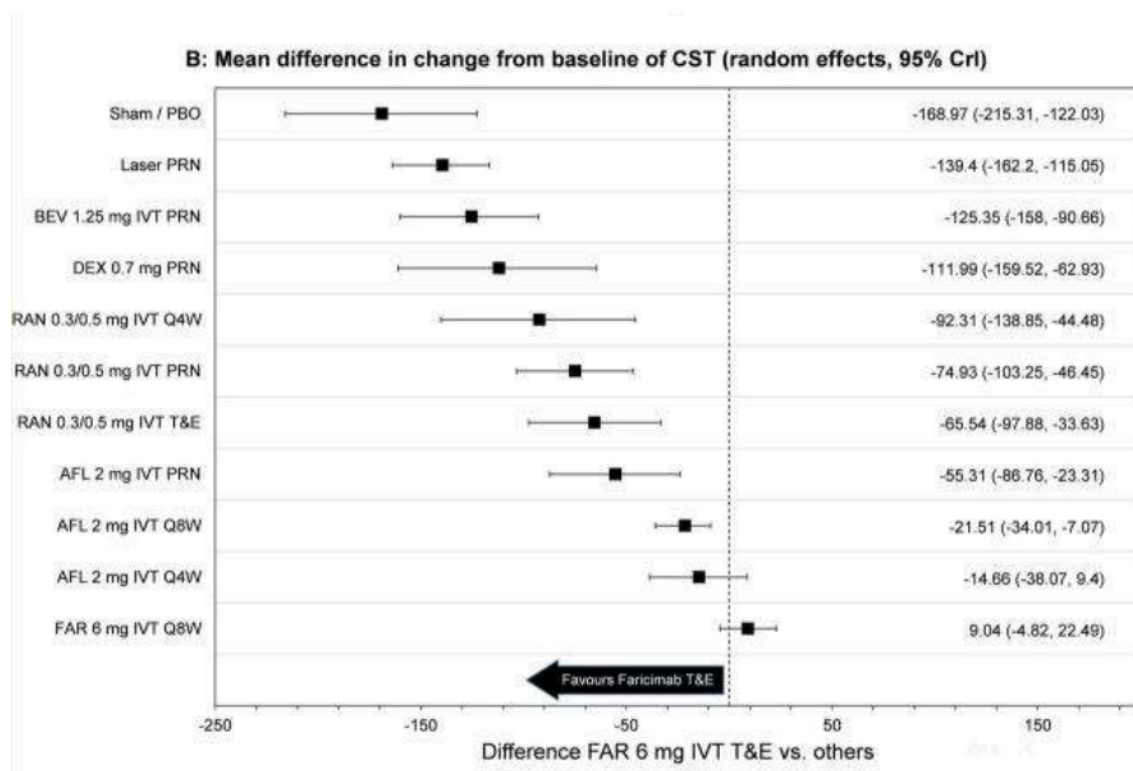
Lisaks on taotleja esitanud süstemaatilise kirjanduse ülevaate ja võrgustik meta-analüüsi tulemused, mille eesmärk oli uurida faritsimabi tõhusust, kestvust ja ohutust ravi-ja-pikenda (*treat and extend*, T&E) meetodil kuni 16 nädalase raviintervalliga (Q16W), võrreldes teiste hetkel kasutatavate vaskulaarse endoteeli kasvufaktori vastaste (anti-VEGF) ravimitega DME ravis - aflibertsepti, ranibizumabi, bevatsizumabi, deksametasooni ja laserraviga. Analüüsi kaasati 26 uuringut.

Bevatsizumabi võrdlused olid tehtud deksametasooni ja laserraviga, tegemist oli randomiseeritud ja kontrollgrupiga uuringutega. Analüüsis sisalduvad tulemused olid parima korrigeeritud nägemisteravuse (BCVA) muutus, võrkkesta paksuse (CST) muutus, süstimise sagedus, silmade kõrvaltoimed (AE) ja ravi katkestamine, mida kõiki hinnati 12 kuu jooksul.

NMA näitas statistiliselt paremat keskmist korrigeeritud nägemisteravuse muutust (BCVA) faritsimabi T&E raviskeemi puhul võrreldes ranibizumabi ja bevatsizumabi kasutamisega DME ravis paindlike raviskeemidega; BCVA paranemine 4,4-4,8 tähte; samuti arvulist paranemist võrreldes aflibertsepti vastavalt vajadusele raviskeemiga. Faritsimabi kohandatud manustamisega raviskeem vähendas võrkkesta paksust (CST) -150 µm vs bevatsizumab, -75 µm vs ranibizumab ja -55 µm vs aflibertsept vastavalt vajadusele raviskeemides. Süstimise sagedus faritsimabi raviskeemi pikendamise võimalusega uuringutes oli võrdlusravidest madalam.



Joonis 1. Keskmise erinevus BCVA skoori muutuses võrreldes algtasemega.



Joonis 2. Keskmise erinevus CST skoori muutuses võrreldes algtasemega.

Meditiiniline ekspert on viidanud allikale, mille kohaselt on anti-VEGF refraktaarseid patsiente 40% ravitustest. Samas käsitleb enamik võrdlusuuringuid üleminekut faritsimabile aflibertseptilt või ranibizumabilt, aga mitte bevatsizumabilt, mille kohta ülemineku järgsed andmed puuduvad.

Faritsimabi kõrvaltoimetest on väga sage katarakt (13%), sagedasteks kõrvaltoimeteks loetakse konjunktiivihemorraagia (8%), klaaskeha irdumine (5%), klaaskeha hõljumid (4%), võrkkesta pigmentepiteeli rebend (3%), silmavalu (3%), IOP suurenemine (4%), sarvkesta abrasioon, suurenenud pisaravoolus ja silmaärritus. Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi ei erine praegu kasutusel olevate anti-VEGF ravimite kõrvaltoimete puhul kasutatavatest lähenemistest. Bevatsizumabi kõrvaltoimed on ülaltoodutega võrreldes üldjoontes samad, eraldi on välja toodud pisaravool/silmaärritus väga sageda kõrvaltoimena (10% või enam), mis halvendab ravimi talutavust kombinatsioonis sagedate süstetega.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud kulukasulikkuse mudeli DME ravi kohta faritsimabiga, mis põhineb YOSEMITE & RHINE randomiseeritud kontrollitud kliinilistel uuringutel (vs faritsimab) ja andmed bevatsizumabi kohta pärinevad meta-analüüsist. 25 a ajahorisondiga leiti, et võrdluses bevatsizumabiga lisab faritsimab 0,35 QALY-t ning vastav ICER_{QALY} on ... eurot. Samas, elukvaliteeti mõjutab ainult BCVA ja seal uuringutega erinevust näidatud pole. Kuna kogu modelleerimine põhineb bevatsizumabi puhul ainult CST (maakula tursega seotud) paremusel, siis on saadud tulemus ebakindel.

Tabel 1. Tervisekassa poolt läbiviidud otseste kulude võrdlus Eestis hüvitatud alternatiividega

Aastane ravi patsiendi kohta	Bevatsizumab 4 korda	GKS 2 korda	Faritsimab 7 korda/ lisakulu vs BEV/ lisakulu vs GKS	Faritsimab 4 korda/ lisakulu vs BEV/ lisakulu vs GKS	Faritsimab 3 korda/ lisakulu vs BEV/ lisakulu vs GKS
Ühe silma haaratus	648,72 eurot	646,58 eurot			
Kahe silma haaratus	1087,84 eurot	1732,28 eurot			

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib Taani levimusandmetele tuginevalt, et igal aastal võiks faritsimab-ravile lisanduda 105 patsienti, kellest kumuleeruks jätkuravile igal järgmisel aastal 79 patsienti eelmisel aastal ravitustest. Taotluses on eeldatud, et umbes 64 patsiendil 105-st või 48 patsiendil 79-st (60%) võiks esineda kahe silma haaratus. Arvestatud on uuringupõhise ravi pikkusega (ca 20 kuud) ehk kumulatsiooniga teisel raviaastal ning asjaoluga, et teisel aastal jätkab ravi umbes 79% patsientidest.

Müügiloa hoidja tagasiside:

Tervisekassa toob eksperthinnangus välja, et DME mõju elukvaliteedile on suurem kui teiste levinud krooniliste haiguste (nt diabeet, astma, hüpertensioon) ja teiste levinud võrkkesta haiguste (nt glaukoom, võrkkestaveeni oklusioon) puhul. Keskse nägemise kaotamine piirab DME-ga patsientide võimet täita tööks, igapäevaeluks, kaasuvate haigustega toimetulekuks ja iseseisvuse säilitamiseks olulisi ülesandeid ning on seotud suurema sotsiaalse isolatsiooni, depressiooni ja halva vaimse tervisega.

Seetõttu on väga oluline, et DME-st tingitud nägemiskahjustuse raviks on ka Eesti patsientidele kättesaadavad efektiivsed ravimeetodid. Taotletava ravimi alternatiiviks on Eesti tingimustes bevatsizumab. Enamuses Euroopa Liidu riikides on juba aastaid lisaks bevatsizumabile, ranibizumabile kättesaadav ka aflibertsept, brolutsizumab ning alates 2023 aastast ka faritsimab. Võrreldes bevatsizumabi paindlike annustamisskeemidega näitas faritsimab T&E raviskeem statistiliselt paremat keskmist korrigeeritud nägemisteravuse muutust (BCVA) ning paremat anatoomilist tulemust (võrkkesta paksuse (CST) vähenemist) ning seda vähemate süstimis- ja jälgimisvisiitidega.

Läbiviidud kulutõhususe analüüs näitab, et kasutades 25-aastast ajahorisonti, võidetakse VABYSMO-ga (faritsimab) võrdluses bevatsizumabiga 0,35 QALYt ning vastav ICER QALY ... EUR, mis jääb ... Eestis aktsepteeritud piirmäärast.

Faritsimabi efektiivsus võrreldes bevatsizumabiga hinnati võrgustiku meta-analüüsi abil ning raviefektiivsuse modelleerimine põhineb keskmisel BCVA muutusel, mis otseselt on seotud elukvaliteediga. Seetõttu on eksperthinnangus välja toodud väide eksitav: „Kuna kogu modelleerimine põhineb bevatsizumabi puhul ainult CST paremusel, siis on saadud tulemus ebakindel.“ Metaanalüüs näitas statistiliselt paremat keskmist korrigeeritud nägemisteravuse muutust (BCVA) 4,8 tähte faritsimabi T&E raviskeemi puhul võrreldes bevatsizumabiga (joonis 1).

BCVA paranemist kinnitab ka reaalelu andmetel tuginev FARETINA-DME uuring (retrospektiivne, IRIS registri reaalelu andmetel, faritsimabi ravi-naiivsete patsientide uuring), mille värskeid tulemusi presenteeriti EURETINA 2024 kongressil septembris 2024. Hetkeseisuga on uuringusse kaasatud 970 ravinaiivset silma. Uuringu 12 kuu tulemused on näidanud nägemisteravuse paranemist keskmiselt 3,2 (SD 16,0) ETDRS tähemärki vs algväärtus peale 6 süstet.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Ravimi hüvitamist on taotletud diabeetilisest maakula turses tingitud nägemiskahjustuse raviks, mille puhul komisjon leidis, et katmata ravivajadus on pigem tagasihoidlik. Meditsiiniline ekspert on toonud välja sihtrühma, kellele oleks faritsimabi hüvitamisest suurim kasu ning nendeks on patsiendid, kellele bevatsizumab ei sobi. Võrdlusuuringud aflibertseptiga näitasid faritsimabi mittehalmemust ravinaiivsetel patsientidel parima korrigeeritud nägemisteravuse tulemusnäitajas. Taotlusega on esitatud ka võrgustik meta-analüüs, mille tulemuste järgi on faritsimab näidanud paremat efektiivsust bevatsizumabist. Meta-analüüsis on võrreldud bevatsizumabi deksametasooniga ning ei ole teada, millega on võrreldud faritsimabi. Tõdeti, et kui platseeboga, võib suurt raviefekti erinevust faritsimabi puhul eeldada. Meta-analüüs oli rahastatud faritsimabi müügiloa hoidja poolt.

Puuetega Inimeste Koja esindaja sõnul on hulk patsiente, kellele bevatsizumab ei sobi ning teadaolevalt tasuvad need patsiendid ise aflibertsepti eest, mis on patsiendile suur rahaline koormus ning kõik patsiendid ei ole võimelised seda ise ostma. Komisjonile teadaolevalt ei ole läbiviidud uuringuid, mis uuriksid faritsimabi efektiivsust bevatsizumabi ravi ebaõnnestumise korral, mistõttu ei ole võimalik ravimi kliinilise kasu ulatust selles segmendis adekvaatselt hinnata. Tõdeti, et nendele patsientidele, kellele bevatsizumab ei sobi, on katmata ravivajadus suur, kuid võimalike alternatiividena selle järgselt võib lisaks faritsimabile kaaluda ka teisi anti-VEGF (aflibertsept, ranibizumab, jne) ravimeid.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja esitatud kulutõhususe analüüs ei ole taotluse hindamise kontekstis informatiivne kui hüvitada faritsimabi bevatsizumabi järgselt. Seetõttu ei saa komisjon faritsimabi kuluefektiivsuse osas seisukohta võtta, kuniks ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi, mis võimaldaks hinnata faritsimabi kulutõhusust bevatsizumabi kasutamise järgselt.

Komisjoni otsus (ühehäälnel):

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi faritsimabi kasutamiseks bevatsizumabi järgselt.

2. FARITSIMAB

Taotlus: Roche Eesti OÜ taotleb faritsimabi hüvitamist neovaskulaarse (märja) ealise maakula degeneratsiooniga (nAMD) patsientidele.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Ealine maakuli degeneratsioon (*age related macular degeneration*, AMD) on vanemas eas esinev krooniline, mõnikord kiiresti progresseeruv, silmapõhja patoloogiline muutus, mille korral kahjustub võrkkesta tsentraalne piirkond, kollatähn. Nimetatud haiguse korral esineb patsientidel raskusi lähedale vaatamisel, nägude ära tundmisel ning auto juhtimisel. Seevastu perifeerne nägemisteravus on üldjuhul säilinud. Iseloomulik on valutu mõnikord kiire tsentraalse nägemisteravuse halvenemine. AMD on juhtival kohal pimeduse põhjustajana vanemaelistel ennekõike arenenud riikides.

Hilise AMD korral esineb patsientidel nägemisteravuse halvenemine ja raskus lähedale vaatamisel, eelkõige lugemisel. Kliinilise leiu alusel eristatakse kuiva (85% juhtudest) ja märga (15% juhtudest) hilisstaadiumi AMD. Hilise AMD märga vormi (*neovascular age related macular degeneration*, nAMD) iseloomustab soonkesta kapillaaridest pärit uudisveresoonte kasv maakulisse. Kuna uudisveresooned ei ole täisväärtuslikud, tekib veresoonte suurenenud läbilaskvus, põletik ja turse.

Eestis (2016. aasta andmetel) esineb üle 65-aastaste vanuserühmas mingil astmel AMD ligikaudu 120 000 inimesel (45% üle 65-aastastest) ja kaugelearenenud AMD 7600 inimesel (3% üle 65-aastastest). Mõlema silma raske nägemishäire on selle diagnoosi tõttu enam kui 3200 inimesel.

Alternatiivne ravi:

Taotletava ravimi alternatiiviks on raviteenuse 365R raames kättesaadav bevatsizumab, mida kasutatakse näidustuseväliselt.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Taotlusega on esitatud täpsemalt uuringute TENAYA ja LUCERNE andmed. Tegemist oli kahe randomiseeritud topelpimendatud III faasi mittehalevumus-uuringutega. Uuringutesse kaasati kokku 1329 eelnevalt ravimata patsienti (*treatment naive*), kellest 1135 patsienti (85%) osalesid uuringutes 112 nädalat. Patsientide vanus jäi vahemikku 50-99 aastat, keskmine vanus oli 75,9 aastat. Mõlemas uuringus randomiseeriti 1329 patsienti vahekorras 1:1 saa faritsimabi 6mg kuni Q16W pärast nelja esialgset igakuist annust intravitreaalse süstena või aflibertsepti 2mg Q8W pärast kolme esialgset igakuist annust intravitreaalse süstena. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli BCVA (*best corrected visual acuity*, parim korrigeeritud nägemisteravus), mida määratleti kui 40., 44. ja 48. nädala visiitide keskmise BCVA keskmist muutust algväärtusest standardse mõõtmismeetodi - diabeetilise retinopaatia varajase ravi uuringu (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, ETDRS) täheskoori alusel. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja keskmistati kolme ajapunkti kohta (40., 44., 48. nädal), et vähendada mõõtmise varieeruvust ja võtta arvesse viimasest annusest möödunud aega erinevate ravigruppide ja erinevat raviintervalli järgivate patsiendigruppide korral. Teised tulemusnäitajad hõlmasid faritsimabiga ravitud patsientide osakaalu 16-nädalases, 12-nädalases ja 8-nädalases raviskeemis 48. nädalal ja 112. nädalal; BCVA muutust uuringusilmas võrreldes algtasemega 112 nädala jooksul; keskmise tsentraalse alamvälja (CST) paksuse muutust uuringusilmas võrreldes algtasemega kuni 112 nädala jooksul ning intraretinaalse- ja subretinaalse (IRF, SRF) vedeliku puudumist uuringusilmas aja jooksul.

Tulemused:

- mõlemas uuringus täheldati esimesel aastal võrdväärset nägemisteravuse (BCVA) keskmist paranemist algväärtusega võrreldes patsientide seas, kes said ravi faritsimabiga 3 korda aastas (Q16W), võrreldes patsientidega, keda raviti aflibertseptiga 6 korda aastas (Q8W);
- saavutatud nägemisteravuse paranemine püsis ka teisel raviaastal (112. nädalat).

Meditiiniline ekspert toob välja uuringu kitsaskoha, milleks on faritsimabi 6mg võrdlus aflibertsepti 2mg annusega. Hetkel on käimas uuringud aflibertsepti 8mg annusega ning need näitavad paremaid tulemusi, seega on antud uuringu puuduseks asjaolu, et aflibertsepti annus on uuringus heaks võrdluseks faritsimabi 6mg annusega liiga väike. Lisaks toob meditsiiniline ekspert välja 2023. aastal avaldatud süstemaatilise ülevaate ja meta-analüüsi, mis võrdles nAMD ravis erinevaid anti-VEGF preparaate. Nelja randomiseeritud uuringu peale analüüsi 1678 nAMD haiget. Leiti, et faritsimab vähendas oluliselt süstide hulga vajadust aastas (MD= -2,42, 95% UV -3,93 - -0,9; p=0,002). Olulisi erinevusi ei leitud nägemisteravuse paranemises, CST-s või kõrvaltoimete esinemissageduses. Samas tuleb nägemisteravuse ja CST puhul arvestada, et uuringusse olid kaasatud ka teised anti-VEGF ravimid nagu aflibertsept, mis Eestis patsientidele hüvitatud hetkel ei ole. Kokkuvõttes leiti, et faritsimab ei ole nägemisteravuse osas kehvem nAMD haigete ravis võrreldes teiste anti-VEGF ravimitega. Laiemas meta-analüüsis tuli välja, et peamine eelis on süsteintervalli pikenemine 2-4 kuuni.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Faritsimabi müügiloahoidja esindaja ei ole esitanud Tervisekassale majandusliku hindamise mudelit nAMD ravi kohta faritsimabiga.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotluse andmetel lisanduks 1. hüvitamise aastal faritsimab-ravile 332 patsienti, kellest 63% kasutaks 6, 15% 7 ja 22% 8 teenuskorda aastas. 2. hüvitamise aastal lisanduks 362 ravinaiivset ja eelmisest aastast 249 säilitusravi patsienti, kellest 63% kasutaks 3, 15% 4 ja 22% 6 teenuskorda aastas. 3. hüvitamise aastal lisanduks ravinaiivseid 395 pluss 458 säilitusravi patsienti ning 4. aastal 432 ravinaiivset ja 640 säilitusravi saajat. Teenuskordade osakaalud 3. ja 4. aastal on samad 2. aastaga võrreldes. Ravisaajate koguarv 4. aastaks 1072 patsienti on ligikaudu sama levimuse andmete põhjal leitavaga.

Ravimitootja on taotlusele lisanud eelarvemõju hinnangu, mis põhineb 209 patsiendil ega pole seetõttu adekvaatne. Lisaks pole hinnangus täiendavate kulude maksumus kooskõlas kehtiva Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus esitatud hindadega. Taotluses on välja toodud, et H35 ehk nAMD diagnoosiga osutati 2022. aastal 21234 teenuskorda 365R 4010 isikule, mille järgi arvutades leiame, et aastas osutatud teenuskordade arv patsiendi kohta on ligikaudu 5. Sarnase suurusega koefitsient on leitav ka 2020-2021 ja 2023 aasta andmetel. Prognoosi lihtsustamiseks kõrvutas Tervisekassa olemasoleva anti-VEGF ravimi ja taotletava ravimi orienteeruvad ravikulud erinevate ravikordade arvu juures. Arvutuste tulemused on toodud tabelis 1. Ravimiga seotud teenuse hinnale on lisatud selle manustamisega seoses täiendavate, rutiinselt osutatavate teenuste maksumus, mis ühe silma haaratuse korral on 152,00 eurot ning kahe silma haaratusega 261,78 eurot ühe patsiendi ühe manustamiskorra kohta.

Tabel 1. Bevatsizumabi ja faritsimabi aastaste ravikulude võrdlus (BEV=bevatsizumab)

/.../

Tabeli andmeid ja ülaltoodud prognoosi arvestades oleks Tervisekassa lisakulu nAMD ravi tagamisele faritsimabiga ... eurot 1. hüvitamise aastal, ... eurot 2. aastal, ... eurot 3. aastal ning ... 4. raviaastal. Kokkuhoidu ei ole võimalik saavutada, sest faritsimabi kaalutud keskmine ravikordade arv 1. raviaastal on 6,6, 2. aastal 5,5, 3. aastal 5,1 ja 4. aastal 4,9, mis on ligilähedaselt sarnane bevatsizumabi tegeliku ravikordade arvuga.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et esitatud uuringud on informatiivsed süstete sageduse osas, kuid ei anna ülevaadet, kas faritsimabi kasutamine on efektiivsem kui teised

alternatiivsed ravivõimalused. Meta-analüüsi järgi on faritsimabi peamine eelis taotletaval näidustusel süsteintervalli pikendamine. Süstete sagedus mõjutab otseselt lisakulu eelarvele, muuhulgas kui palju maksab ühe patsiendi ravi aastas. Komisjon tõdes, et faritsimabi hüvitamine on põhjendatud patsientidele, kellele bevatsizumab ei sobi või ei ole olnud piisavalt efektiivne. Sarnaselt teisel näidustusel hinnatud taotlusele, ei ole ka siin uuringuandmeid, mis tõendaksid, et faritsimab on bevatsizumabi järgselt piisavalt efektiivne. Taotlusega ei ole esitatud ka majandusanalüüsi, mis võimaldaks faritsimabi kuluefektiivsust bevatsizumabi järgselt hinnata. Seetõttu ei saa komisjon faritsimabi kuluefektiivsuse osas seisukohta võtta, kuniks ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi, mis võimaldaks hinnata faritsimabi kulutõhusust bevatsizumabi kasutamise järgselt.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni müügiloahoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi faritsimabi kasutamiseks bevatsizumabi järgselt.

3. ATROPIINI SILMATILGAD

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

Taotlust arutati haiglaravimite komisjonis esmakordselt 30.08.2024.

Diskussioon – atropiini silmatilgad 30.08.2024

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. On teada, et lühinägevuse levimus on viimastel aastakümnetel tõusnud ning tõenäoliselt on ka edaspidi kasvutrendis. Arutleti, kui suur osa lühinägelikest lastest vajaksid ravi atropiini silmatilkadega ning tõdeti, et kõik lühinägelikud lapsed ravi atropiiniga ei vajaks. Taotluses on kirjeldatud absoluutset ja suhtelist näidustust ravile, kuid ei ole täpsustatud, kas ravi on vajalik mõlemal juhul või oleks põhjendatud ravi alustamine ainult absoluutse näidustuse korral. Meditsiiniline ekspert on viidanud Madalmaade müoopia ravijuhisele, mille kohaselt soovitatakse agressiivsemat müoopia ravi patsientidele, kelle silma pikimõõdu kasvugraafik paikneb ≥ 75 protsentiilil ehk siis absoluutse näidustuse korral. Esitatud andmete järgi kestab atropiin-ravi minimaalselt 2 aastat ning maksimaalselt saab ravi kesta kuni silma kasvupotentsiaali ammendumiseni, mis võib olla umbes 15-16 aastast. Teisalt on eelarvemõju prognoosis arvestatud, et üks ravijuht kestab 6 kuud ning ühe inimese kohta on kokku 2 ravijuhtu. Seetõttu on ebaselge, kui kaua ravi atropiini silmatilkadega praktikas päriselt tehakse ja milline on ravi kestvuse mõju eelarvele. Komisjon tõdes, et pikaajaline ravi atropiiniga eeldab nii vanematelt kui lastelt olulist pühendumist ravile, kuna tilkasid peab manustama igal õhtul ning igal nädalal on vaja käia haiglas annustel järel. Arutleti esitatud efektiivsusandmete üle. Uuringud olid läbi viidud nii Aasia patsientidel kui ka Euroopa patsientidel. Euroopa patsientidel läbiviidud uuringus kasutati atropiini silmatilke kontsentratsiooniga 0,01-0,1%, mis oli madalam kui Aasia populatsiooni puhul kasutatud tilkadel. Seetõttu ei ole täpselt teada, milline on suurema kontsentratsiooniga silmatilkade efekt Euroopa patsientidel. Nenditi, et kuigi atropiin-raviga on võimalik progressiooni osaliselt pidurdada, peavad patsiendid kandma jätkuvalt edaspidi lühinägevust korrigeerivaid prille või läätsi ning vajaksid tulevikus müoopia kõrvaldamiseks kirurgilist sekkumist laseoperatsiooni näol. Komisjonile jäi mõnevõrra ebaselgeks, kui suur mõju on müoopia progressiooni aeglustumisel patsientide elukvaliteedile ja kui suures osas see vähendab hilisemate müoopiaga seotud silmahaiguste tekkeriski.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotluses on viidatud Hiinas läbiviidud kulutõhususe hinnangule ning Eesti oludes on seega kulutõhusus teadmata. Kuna atropiin on käesolevalt müügiloata ravim, on ka selle hind ning selle võimalik muutumine ajas ebakindel ja seotud teatava riskiga. Komisjon

nentis, et mõju eelarvele sõltub suuresti ka patsientide arvust ja ravi kestvusest. Taotleja hinnangul on patsientide hulk seotud silmaarstide võimekusega ning prognoositud patsientide arv baseerub ühe haigla võimekusele patsiente ravida. Komisjoni hinnangul on see seotud ebakindlusega, kuna ka teised haiglad võivad ravimi hüvitamisel atropiinravi teostama hakata ning täpne silmaarstide võimekus ja potentsiaalsete patsientide arv Eesti kontekstis on teadmata.

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

Eesti Oftamoloogide Selts:

1) Kui palju oleks potentsiaalseid atropiin-ravi vajavaid patsiente absoluutse näidustuse puhul? Kas oleks põhjendatud ravi võimaldamine ainult nendele patsientidele?

Potentsiaalselt ravi vajavat patsientide hulka on keeruline hinnata. Potentsiaalselt ravi vajavaid patsiente oleks tuhandeid, kuid ravi keerukus (silmatilkade manustamine, ravimi hankimine kindlatest apteekidest, silmaarsti visiitidel käimise vajadus jne), patsiendi ja ta vanema/eestkostja motivatsioon ja muud tegurid vähendavad populatsiooni oluliselt. Võttes arvesse haiglate võimekust, võib olla põhjendatud atropiinravi kompenseerimine vaid absoluutse näidustusega patsientidele.

2) Komisjoni hinnangul jääb ebaselgeks täpsem atropiin-ravi kestvus ja ka see omab suurt mõju prognoositavale eelarve lisakulule. Kas saaksite selgitada, kuidas ravi kestvust määratakse ja ravi tulemuslikkust praktikas hinnatakse ning kas on võimalik seda kuidagi piiritleda?

Ravi tulemuslikkust hinnatakse kirjanduses ja ka praktikas peamiselt sfäärilise ekvivalendi muutumise põhjal. Heaks ravivastuseks loetakse, kui müopia progresseerub <0,5 dioptrit (D) aastas. Silma pikimõõdu järgi paraku taolist väärtust ei ole seatud, silma kasvutempo sõltub palju lapse vanusest, kuid silma pikimõõtu kasvugraafikuga võrreldes on võimalik ravi tulemuslikkust visuaalselt hinnata. Praktikas eelistatakse silma pikimõõdu jälgimist seetõttu, et uuringut on lihtne teostada, võttes aega paar minutit ning olles patsiendile mugav. Sfäärilise ekvivalendi mõõtmiseks peab silmaterad laiendama, see võtab aega 40 minutit ning uuringu järel on samal päeval häiritud lähitöö ning esineb valguskartlikkust. Ravi kestab nii kaua kuni silma pikikasvu potentsiaal on ammendunud, kuid mitte vähem kui kaks aastat. Praktikas võidakse üle minna madalama kontsentratsiooniga tilkadele ning hinnata silma pikimõõdu muutust. Üldjuhul võib eeldada, et ravi kestab kuni 16-18-aastaseks saamiseni.

3) Taotluses on toodud välja, et mitme aasta jooksul tehtava atropiin-raviga on võimalik oluliselt mõjutada, kui suur lühinägevus lapsel täiskasvanuna on. Mis on Teie hinnangul atropiin-ravi pikaajaline kasu kuivõrd on teada, et patsient võib vajada edaspidi ikkagi prille või hilisemas vanuses korrigeerivat operatsiooni? Kas ja kuidas kajastub see patsiendi elukvaliteedi paranemises?

Atropiinravi eesmärk on silma pikikasvu pidurdada ja müopia ulatust piirata, tekkinud müopiat enam üldjuhul „välja ravida“ ei saa. Seega tõesti vajab patsient ka pärast ravi alustamist prille või võib teha refraktiivkirurgilise operatsiooni müopia korrigeerimiseks. Atropiinravi parandab elukvaliteeti, vähendades riski nägemist pöördumatult kahjustavate silmahäiguste tekkeks. Müopia on riskiteguriks häigustele nagu müoopilise maakuli degeneratsioon, võrkkesta irdumine, glaukoom ja katarakt ning risk on seda suurem mida suurem on müopia ehk silma pikimõõt. Suurem silma pikimõõt tekitab silma kudedes mehaanilist stressi, mis on aluseks erinevate patoloogiate tekkele. Näiteks lühinägevus ≤ -3 D tõstab võrkkesta irdumise riski tavapopulatsiooniga võrreldes üheksa korda. Piirates müopia ulatust on võimalik nende häiguste tekkeriski oluliselt vähendada ning seeläbi parandada inimeste silmanägemist vanemas eas. Inimestel, kellel esineb suur müopia (silma refraktsioon ≤ -6 D), on 60-aastaselt 5,7% tõenäosus nägemise halvenemiseks nägemispuudeni, 75. eluaastaks tõuseb tõenäosus nägemispuudeks

39%-ni. Arvestades elanikkonna vananemist ning nägemise halvenemist vanusega, on müopia mõju tervishoiusüsteemile tulevikus suureks koormaks. Müoopiline maakuli degeneratsioon on juba praegu Ida-Aasias üheks suurimaks põhjuseks, miks inimesed pimedaks jäävad (Sankaridurg *et al* 2021).

Atropiinravi kulutõhusust on hinnatud nt Hongkongis ning leitud, et 0,05% atropiini osas on ühe dioptri kohta kulu 200 USD ning leiti, et müopia ulatuse piiramine on kulutõhusam kui müopiast tingitud komplikatsioonide ravimine.

Diskussioon

Komisjon arutles erialaekspertide tagasiside üle, kelle sõnul oleks põhjendatud atropiini hüvitamine ainult absoluutse näidustusega patsientidele. Tõdeti, et täpne patsientide hulk on sellegipoolest teadmata. Erialaekspertid selgitasid, et hetkel ei ole teistel haiglatel valmidust atropiinravi teostama hakata. Sellest võib eeldada, et ühe haigla võimekus patsiente aasta jooksul ravida ei saa küündida väga suureks, lisaks peab olema ka lapsevanematel ja lastel valmidus järjepidevat ravi kodus teostada. Komisjon nentis, et atropiinravi võimaldamisega väheneb risk hilisemas eas tekkivatele progresseeruvatele silmahaigustele, mistõttu on vajadus suur. Lisaks atropiinravile on patsientidel võimalik kasutada ka spetsiaalseid läätsi ja prille, mis erialaeksperti sõnul koos kasutades annavad kõige parema tulemuse. Tõdeti, et nendest kõigist võiks olla patsientidele kasu.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et ravimi hüvitamine on kulupõhine, mistõttu ei ole hinnas võimalik läbi rääkida. Komisjon tundis mõningast muret silmaarsti vastuvõttude osas, mida esimesel aastal on vajalik läbi viia patsiendi kohta koguni kuuel korral. Erialaekspert tagasisidestas, et kuigi esimesel aastal on koormus suurem, siis peale seda on vajalik külastada silmaarsti minimaalselt ühel korral aastas. Seega vastuvõttude arvelt peale esimest aastat kulusid Tervisekassale ei lisanduks. Tõdeti, et kuna raviga on võimalik ennetada silmahaiguste teket, mille ravimine on nii patsiendile kui tervishoiusüsteemile kulukas, on võimalik atropiinraviga potentsiaalseid kulusid haiguste ravile kokku hoida.

Taotluse on esitanud erialaselts ning kulutõhususe analüüsi taotlusega esitatud ei ole. Komisjonile teadaolevalt on Uus-Meremaal kulutõhususe analüüs¹ läbi viidud, et hinnata sõeluuringu ja madalas doosis atropiini silmatilkade kuluefektiivsust ning analüüsi tulemusena leiti, et ICER/QALY oli ligikaudu 1590 Uus-Meremaa dollarit (ca 874€). Komisjon tõdes, et ravimi ja teenuse kulud on riigiti erinevad, kuid paremate andmete puudumisel võib eeldada, et ka Eestis oleks tavapäraseid kriteeriume arvestades atropiinravi hüvitamine siiski kulutõhus. Arutelule tuginedes soovib komisjon taotluse rahuldada ja hüvitada atropiinravi absoluutse näidustusega patsientidele.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse uue raviteenuse „madala kontsentratsiooniga atropiini silmatilgad müopia progressiooni pidurdamiseks“ lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu, rahuldada.

4. PEMBROLIZUMAB

Taotlus: Merck Sharp & Dohme OÜ ja Eesti Onkoteraapia Ühing taotlevad tervishoiuteenuste loetellu uue raviskeemi lisamist: pembrolizumab kombinatsioonis plaatinapõhise keemiaraviga varajase või lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks kõrge

¹ Hong, C.Y et al. (2022). Photorefractive Screening Plus Atropine Treatment for Myopia is Cost-Effective: A Proof-of-Concept Markov Analysis. *Clin Ophthalmol*. 2022 Jun 13;16:1941-1952. doi: 10.2147/OPTH.S362342

retsidiiviriskiga täiskasvanud patsientidele, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi pembrolizumab monoterapiaga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloomuline kasvaja naiste rinnavähi järel, moodustades 11,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18% kõikidest juhtudest). Histoloogia alusel jaotatakse kopsuvähk mitteväikerakk-kopsuvähiks (*NSCLC*), mis moodustab ca 85% kopsuvähist ja väikerakk-kopsuvähiks, mis on vastavalt 15% kopsuvähkidest.

NSCLC korral määratakse kasvaja ulatus ning levik TNM-klassifikatsiooni (v.8) alusel. Mida hilisemas staadiumis kasvaja diagnoositakse, seda madalam on patsientide 5-aasta elulemus. II staadiumi haiguse puhul on oodatav 5 aasta elulemus 53-60%, kuid IV staadiumi puhul 0-10%. Varase staadiumi NSCLC on agressiivne haigus ning sõltumata adjuvantravi rakendamisest on retsidiivi teke sage – 5,2 aastase jälgimisperioodi jooksul esines retsidiivi 62% II staadiumi ja 76% III staadiumi korral.

Alternatiivne ravi:

Standardravina on Eestis rahastatud platinapõhine kemoterapia enne või pärast kopsuvähi operatsiooni (265R). Ca 95% juhtudest tehakse keemiaravi pärast operatsiooni adjuvantravina.

Meditasiiniline ekspert on toonud välja lisaks kemoterapiale alternatiivsete ravivõimalustena veel:

- 1) EGFR muteerunud mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne sihtmärkravi osimertiniibiga. Osimertiniib on näidustatud kasvaja täieliku resektsiooni järgselt adjuvantraviks IB kuni IIIA staadiumiga mitteväikerakk kopsuvähiga täiskasvanud patsientidel;
- 2) lokoregionaalse mitteväikerakk kopsuvähi radiokemoterapia koos adjuvantse immuunravi durvalumabiga (265R);
- 3) Suure retsidiivi riskiga mitteväikerakk kopsuvähiga patsientide operatsioonijärgne adjuvantne immuunravi atesolizumabiga (294R).

Haiguse metastaseerumise korral on kättesaadav pembrolizumab (254R) eelnevalt mitteravitud metastaatilise NSCLC patsientidele, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 \geq 50% ja kellel ei esine EGFR-ega ALK-positiivseid kasvaja mutatsioone.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Pembrolizumabi kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga neoadjuvantravi ning sellele järgneva pembrolizumabi monoterapiaga adjuvantravi efektiivsust ja ohutust resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi II, IIIA ja IIIB staadiumiga patsientidel on uuritud III faasi topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrolliga uuringus KEYNOTE-671. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama 200mg pembrolizumabi neoadjuvantravina (n=397) või platseebot (n=400) iga 3 nädala järel, mõlemal juhul said patsiendid 4 tsükli tsisplatiini-põhist keemiaravi, millele järgnes operatsioon ning adjuvantne pembrolizumab (200mg) või platseebo iga 3 nädala järel, maksimaalselt 13 tsükli ulatuses.

Esmase efektiivsuse kaksiktulemusnäitajad olid juhvaba periood (*event-free survival*, EFS, defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni esimese lokaalse progressiooni esinemiseni, mis välistas planeeritud operatsiooni, mittetaanduva kasvaja, progressiooni/retsidiivi või surma) ja üldelulemus (*overall survival*, OS). Teised tulemusnäitajad olid oluline patoloogiline ravivastus (*major pathological response*), täielik patoloogiline ravivastus (*pathological complete response*) ja ohutus.

Esmase vaheanalüüsi tulemused (jälgimisaja mediaan 25,2 kuud):

- pembrolizumabi lisamisel keemiaravile saavutati statistiliselt oluline EFS paranemine: 62,4% vs 40,6% (HR 0,58: 95% UV: 0,46 – 0,72, $p < 0,001$);
- hinnanguline 24-kuu üldelulemus oli pembrolizumabi rühmas 80,9% ja platseebo rühmas 77,6% ($p = 0,02$);
- olulise patoloogilise ravivastuse (mPR) saavutas pembrolizumabi rühmas 30,2% patsientidest vs platseebo rühmas 11,0% (95% UV: 8,1% - 14,5%);
- täieliku patoloogilise ravivastuse (pCR) määr pembrolizumabi rühmas oli 18,1% (95% UV 14,5% - 22,3%) ja platseebo rühmas 4,0% (95% UV 2,3% - 6,4%).

Teise vaheanalüüsi tulemused (jälgimisaja mediaan 36,6 kuud), esitatud posterettekandena:

- teine vaheanalüüs oli lõplik juhvaba perioodi (EFS) osas ning vaheanalüüs üldelulemuse (OS) osas;
- juhvaba perioodi riskitiheduste suhe oli 0,59 (95% UV: 0,48 – 0,72), mediaan pembrolizumabi rühmas 47,2 kuud, platseeborühmas 18,3 kuud;
- üldelulemuse riskitiheduste suhe oli 0,72 (95% UV 0,56 – 0,93), pembrolizumabi rühmas ei ole üldelulemuse mediaani veel saavutatud, platseeborühmas oli OS mediaan 52,4 kuud;
- raviga seotud 3...5 astme kõrvaltoimeid esines pembrolizumabi rühmas 45,2% (sh tõsised kõrvaltoimed 18,4%) vs 37,8% platseeborühmas (sh tõsised kõrvaltoimed 14,5%). Peamised kõrvaltoimed olid iiveldus, neutropeenia, aneemia, väsimus, kõhukinnisus, isutus, oksendamine ja trombotsütopeenia.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale Markovi mudelil põhineva farmakoökonomilise analüüsi, milles hinnatakse pembrolizumabi kulutõhusust kombinatsioonis kemoterapiiaga II, IIIA või IIIB NSCLC neoadjuvantravis ja monoterapiana operatsioonijärgses adjuvantravis võrdluses neoadjuvantravis keemiaraviga. Kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga. Esitatud analüüs tugineb KEYNOTE-671 uuringule ja otsestele kuludele eluea (36,9 aastat) ajahorisondis. Mudelis arvestati tsükli pikkusena 1 nädalat ning tõhusust hinnati üleminekutõenäosustel nelja tervisestaadiumi vahel: EF (sündmusvaba staadium), LR/P (lokaalne retsidiiv/progressioon), DM (kaugmetastaasid) ja surm. Baasstsenaariumi tulemuste järgi saadi ICER/QALY 10 487€ ning võideti 1,6 QALY, 1,95LY.

Taotleja on toonud välja, et atesolizumab adjuvantravis ei ole asjakohane põhjendades seda sellega, et uuringutesse kaasatud patsiendipopulatsioon oli erinev, kuna uuring Impower 010 hõlmas ainult patsiente, kellel oli õnnestunud täielik resektsioon. Siinkohal tuleb tõdeda, et uuringus KEYNOTE-671 õnnestus 92% patsientidest saavutada täielik resektsioon. Seega on patsientide populatsioon kokkuvõttes olnud väga sarnane ja vastuargument sellest tulenevalt nõrk. Seetõttu on adjuvantravis atesolizumabi siiski võimalik kasutada ning võrdlus platseeboga ei ole piisav ning ei anna reaalselt ülevaadet alternatiivsetest adjuvantravi võimalustest Eesti kontekstis. Sõltuvalt sellest on kulutõhususe tulemused ebakindlad ja ei ole kuluefektiivsuse hindamisel informatiivsed.

Kui võrrelda atesolizumabi adjuvantravi pembrolizumabiga neoadjuvantravis ning adjuvandis maksimumdooside ulatuses jääb taotletav ravim kallimaks ning kuluneutraalsuse saavutamiseks peaks hind langema ligikaudu 10%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi järgneva neljaks aastaks tuginedes Eesti Vähiregistri ning Regionaalhaigla ja TÜK statistikale. Selle põhjal prognoositakse igal aastal 40-50 kriteeriumitele

vastavat patsienti ning ravikuuride arv oleks esimesel aastal 240-300 ning järgnevatel aastatel 480-600 tsüklit. Uuringus KEYNOTE-671 oli mediaanne neoadjuvantravi kestvus 4 tsüklit ning adjuvantravi kestvus 12 tsüklit. Ravimiomaduste kokkuvõtte ja taotluse järgi on 4 tsüklit neoadjuvantravis ning maksimaalne adjuvantravi kestvus kuni 13 tsükli ulatuses. Võttes aluseks maksimaalse võimaliku tsüklite arvu (4 + 13 tsüklit) võib eelarvemõju sõltuvalt patsientide arvust (40-50 patsienti) varieeruda vahemikus ... – ... eurot.

Müügiloa hoidja tagasiside:

Uuringute Keynote 671 ja Impower 010 populatsioonid on olulisemalt erinevad, kui KTHs välja toodud ainult reseksiooni õnnestumise asjaolu:

Keynote 671	Impower 010
<p>Patsientide randomiseerimine toimus enne ravi (enne neoadjuvantravi, enne reseksiooni).</p> <p>Ainult 73% uuringu Keynote 671 randomiseeritud patsientidest sai vähemalt ühe doosi adjuvantravi (27% katkestas ravi kas neoadjuvantravi või reseksiooni faasis, publikatsiooni lisa joonis S2)⁴. Tulemused kajastavad kõikide patsientide ravi, kes randomiseeriti enne neoadjuvantravi ja reseksiooni.</p>	<p>Patsientide randomiseerimine toimus</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) peale õnnestunud täielikku reseksiooni ja 2) kes saavutasid läbisid õnnestunud täieliku reseksiooni järgselt eelneva adjuvant keemiaravi faasi ilma katkestamata seda kas kõrvaltoimete või retsidiivi tõttu.
Täiendavalt	
<p>Taotletud ravi neoadjuvantravi osa suurendab patsientide osakaalu kellel on täielik patoloogiline ravivastus (pCR 18,1% P+C grupis vs 4,0% C grupis, IA1) ja oluline patoloogiline ravivastus (mPR 30,2% P+C grupis vs 11,0% C grupis, IA1)⁴ ning nendel patsientidel on kõrgem tõenäosus jääda haigusest vabaks.</p>	

Kulutõhususe hinnangus on kasutatud ainult kogu ravikuuri teoreetilist maksimaalsete tsüklite arvu 17. Taotluses oli mediaan ravi kestvus pembrolizumab grupis 12 kolmenädalast ravitsüklit kooskõlas uuringupublikatsiooni lisa tabelis S5 toodud infoga. Täiendavalt toob ravimi EMA avalik hindamisaruanne välja, et mediaan ravikestvus oli 12 tsüklit ja keskmine ravikestvus 11 tsüklit.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotluses esitatud uuringud ning majanduslik mudel ei ole Eesti tingimustes asjakohased, kuna adjuvantravis on kättesaadavad erinevad ravivõimalused ning võrdlus platseeboga ei ole informatiivne. Taotletava sihtrühma patsientidele on kättesaadav atesolizumab, mida saavad adjuvantravis patsiendid, kellel on õnnestunud operatsioonil täielik reseksioon. Ka uuringus KEYNOTE-671 populatsioonil õnnestus 92% patsientidest täielik reseksioon ning meditsiinilise eksperdi sõnul on muutumas arusaam resetseeritavusest ning vajab erialaspetsialistide poolt täiendavaid kokkuleppeid ja arutelu. Sellest tingituna hindab komisjon katmata ravivajadust tagasihoidlikuks. Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata ravivajadus ning samaväärsed alternatiivid on kättesaadavad, peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks ca ...% säästu saavutamise võrreldes atesolizumabi ravikuuri maksumusega arvestades maksimaalset kasutuskordade arvu.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse pembrolizumabi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu kombinatsioonis platinapõhise keemiaraviga varajase või lokaalselt kaugelearenenud resetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi neoadjuvantraviks kõrge retsidiiviriskiga täiskasvanud

patsientidele, millele pärast kirurgilist operatsiooni järgneb adjuvantravi pembrolizumab monoterapiaga, rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamisega kaasneb eelarvele teatav sääst.

5. SUGAMMADEKS

Taotlus: Eesti Anestesioloogide Selts taotleb uue ravimiteenusena sugammadeksi kasutamist rokurooniumi poolt põhjustatud neuromuskulaarse blokaadi ümberpööramiseks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenus osutamisest:

Üldanesteesia üks komponentidest on lihasrelaksatsioon, milleks kasutatakse lihasrelaksante. Lihasrelaksandid on ravimite rühm, mis seob neuromuskulaarses sünapsis Na-kanali ja ei võimalda lihasraku membraanil aktiveeruda ja lihasel kokku tõmmata. Eestis on põhiliselt kasutusel kolm ravimit: suksinüülkoliin, atrakuurium ja rokuroonium, viimase kahe puhul on mehhanismiks konkureeriv inhibeerimine. Operatsiooni lõpus on vajalik lihasrelaksatsiooni ümberpööramine, milleks on kasutusel kaks ravimit: atsüülkoliinesteraasi inhibiitor neostigmiin või sugammadeks. Neostigmiin pärsib atsetüülkoliinesteraasi lagundamist, suurendades atsetüülkoliini kontsentratsiooni sünapsis, mis aitab tõugata lihasrelaksante retseptoritelt välja. Sugammadeks seondub otseselt neuromuskulaarsete blokaatoritega, moodustades nendega lahutamatud kompleksid ja vähendades blokaatori kontsentratsiooni sünapsis, mis võimaldab blokaatori eemaldumist ehk tegemist on spetsiifilise antagonistiga.

Lihasrelaksatsiooni mõõdetakse kasutades ulnaarnärvi transkutaanset stimulatsiooni ja mõõtes mehhaanilist või elektrilist impulsi ülekandmist käelihastele. Kasutatakse nelja stiimuli meetodit (TOF=*train of four*). Relakseerimata patsiendil on olemas vastus igale stiimulile ja vastuse tugevus ei kahane ehk viimasele ja esimesele stiimulile on vastuse tugevuste suhe vähemalt 90%.

Lihasrelaksatsiooni sügavuse hindamine:

- Sügav blokaad on TOF < 1 vastust ja suhe 0
- Mõõdukas blokaad TOF 1-3 vastust ja suhe 0
- Pindmine blokaad TOF 4 vastust ja suhe alla 40%
- Minimaalne blokaad TOF 4 vastust ja suhe üle 40% ja alla 90%.

Sugammadeks on näidustatud, kui TOF on 4 ja suhe on alla 40% või madalamate väärtuste puhul. Rahvusvahelised juhendid soovivad kasutada sugammadeksi sügava, mõõduka ja pindmise blokaadi puhul (tugev soovitus, hea / mõõduka kvaliteediga tõendus põhisis).

Sugammadeksi kasutamise suurim eelis on lihasrelaksatsiooni taastekke tõenäosuse vähendamine ja kopsukomplikatsioonide esinemise vähendamine. Lisakasuna on ka oluliselt kiirem toimeaeg sugammadeksi kasutamisel on relaksatsiooni möödumise aeg mõõduka blokaadi puhul ca 10 min lühem ja sügava blokaadi puhul kuni 45 minutit lühem võrreldes neostigmiini toimeajaga.

Eesti kohta täpsed andmed puuduvad, kuid TÜ Kliinikumis on 2022. aastal saanud ca 120 inimest sugammadeksi. Näidustuseks eelkõige sügav blokaad ja vajadus antagoniseerimiseks, et oleks võimalik järgmise plaanis oleva operatsiooniga alustada.

Alternatiivne ravi:

Alternatiiviks sugammadeksile on neostigmiin/atropiin või glükopürroniumi segu, mis on hetkel hüvitatud anesteesia hinna sees.

Tabel 1. Anesteesia piirhinnad sõltuvalt anesteesia kestvusest

Anesteesia kestus (tundides)	Kood	Piirhind eurodes
Anesteesia kestus alla 0,5	2201	89,25
Anesteesia kestus 0,5 kuni alla 1	2202	154,02
Anesteesia kestus 1 kuni alla 2	2203	292,12
Anesteesia kestus 2 kuni alla 3	2204	426,21
Anesteesia kestus 3 kuni alla 4	2205	566,21
Anesteesia kestus 4 kuni alla 7	2206	811,89
Anesteesia kestus alates 7st	2207	1236,15
Recovery (ärkamisruum) (üks tund)	2112	35,52

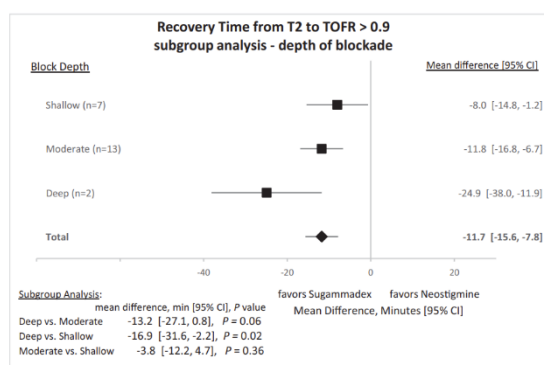
Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Hristovka *et al* 2018. aasta meta-analüüsis võrreldi sugammadeksi ja neostigmiini efektiivsust ja ohutust neuromuskulaarse blokaadi ümberpööramisele täiskasvanutel. Analüüs hõlmas 41 uuringut, millesse kaasati kokku 4206 osalejat. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg TOF taastumiseks. Leiti, et sugammadeks pööras blokaadi ümber kiiremini kui neostigmiin, pakkudes lühemat taastumisaega: aeg taastumiseks TOF 2 ja suhe 0 puhul (sugammadeks 2,0 mg/kg vs neostigmiin 0,05 mg/kg; 10 uuringut, n=835): 2,0 min sugammadeks ja 12,9 min neostigmiin. Aeg taastumiseks TOF 0 ja suhe 0 puhul: (sugammadeks 4,0 mg/kg vs neostigmiin 0,07 mg/kg; 2 uuringut, n=114) 2,9 min sugammadeks ja 45,8 min neostigmiin. Sugammadeksi grupis esines oluliselt vähem kõrvaltoimeid võrreldes neostigmiiniga, (RS 0,6 (0,49-0,74) ning mõõdukas heterogeensus ($I^2=40\%$). Eelkõige vähenes bradükardia (südameaeglus) risk (RS 0,16 (0,07-0,34), heterogeensus $I^2=0\%$ ja jääkrelaksatsiooni tunnused (RS 0,40 (0,28 – 0,57), $I^2=0\%$). Tõsiste kõrvaltoimete osas olulist erinevust ei täheldatud (RS 0,54, 95% UV 0,13–2,25, $I^2=0\%$).

Hurford *et al* (2020) meta-analüüsi eesmärk oli määratleda sugammadeksi kliiniline efektiivsus ja kõrvaltoimed (bradükardia ning operatsioonijärgne iiveldus ja oksendamine) võrreldes sugammadeksi neostigmiini või platseeboga täiskasvanud patsientidel, kellel oli rokurooniumist põhjustatud neuromuskulaarne blokaad. Metaanalüüsi kaasati kokku 32 uuringut. Tulemusnäitajateks olid blokaadi ümberpööramise aeg, anesteesia aeg, operatsioonijärgses taastusraviosakonnas viibimise kestus ning bradükardia või operatsioonijärgse iivelduse ning oksendamise esinemine.

Blokaadi sügavuse põhjal viidi läbi alamgrupi analüüsid (n=1300) (Tabel 1). Keskmine erinevus sügava blokaadi pööramisele oli -24,9 minutit (95% UV -38,0 kuni -11,9 minutit, P = 0,0008), mõõduka blokaadi korral 11,8 minutit (95% UV -16,8 kuni -6,7 minutit, P = 0,0001) ja pindmise blokaadi korral -8,0 minutit (95% UV -14,8 kuni -1,2 minutit, P = 0,023). Lisaks määratleti keskmine anesteesiale kuluv aeg neostigmiini ja sugammadeksi vahel (anesteesia aeg minutites alates anesteesia alustamisest kuni intubatsioonitoru eemaldamiseni, n=695). Sugammadeksi kasutamine võrreldes neostigmiiniga tõi kaasa keskmise erinevuse -18,6 minutit (95% UV -37,3 kuni +0,2 minutit, p=0,056).

Tabel 2. Blokaadi ümberpööramise aeg, neostigmiin vs sugammadeks



Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Eesti oludes kulutõhusust hinnatud ei ole. Tervisekassa viis läbi neostigmiini ja sugammadeksi aastase kulude võrdluse patsiendi kohta, arvestades patsiendi kaaluks 75 kg. Sugammadeksi annustamise info on võetud Sugammadex Amomed SPC-st ja neostigmiini annustamise info Hurford *et al* (2020) uuringust. Ravimite hinnainfo on saadud haiglaapteekidelt. Kuluvõrdluses on arvestatud mõõduka ja sügava blokaadi maksumust. Taotleja sõnul on aastas 1-2 juhtu, kus on vaja eluohtlikus situatsioonis ka tugevamat annus ehk 16 mg/kg = 1200 mg / 75 kg inimese kohta, mille kuluks oleks ca 231 eurot juhtumi kohta. Keskmiseks kuluks 75 kg patsiendi kohta mõõduka või sügava blokaadi korral on neostigmiiniga vastavalt vahemikus 4-6 eurot ning sugammadeksiga 38,5-77 eurot.

Tabel 3. Neostigmiini ja sugammadeksi aastane kulude võrdlus patsiendi kohta

Ravimid	Pakend	Hind (€)	1 viaali hind (€)	Annus mõõdukas blokaad	Kulu 75 kg patsient	Annus sügav blokaad	Kulu 75 kg patsient
Neostigmiin (Neostigmine/Cooper)	2,5mg/ml 1ml N10	20,43	~2€	0,04-0,05 mg/kg	~ 4 €	0,05-0,07 mg/kg	~ 4-6 €
Sugammadeks (Sugammadex Amomed)	100mg/ml 2ml N10	384,77	~38,5€	2 mg/kg	~ 38,5 €	4 mg/kg	~ 77 €

Potentsiaalne lisakulu:

40 000 anesteasiat intubatsiooni ja lihasrelaksatsiooni kasutamisega ja hinnanguliselt 50% võiksid vajada sugammadeksiga antagoniseerimist. Taotleja sõnul võib prognoosida ka teenuse kasutamise mõningast tõusu aastate jooksul, sest ravimi efektiivsus on väga hea. Tervisekassa sai 75 kg patsiendi kohta aastase lisakulu sugammadeksiga vahemikus 770 000 - 1 540 000 eurot (vastavalt mõõdukas või sügav blokaad). Neostigmiiniga on lisakulu keskmiselt 100 000 eurot aastas.

Taotleja sõnul võimaldab sugammadeksi kasutamine lühendada anesteesia kestvust ca 10 minutit, millel on omakorda kaks mõjuaspekti:

1. Anesteesia aeg lüheneb ja osadel (taotleja sõnul on täpset arvu väga raske ennustada) anesteesiatel muutub ka kood (näiteks 2203 ja 2204 koodide hinnavahe on hetkel 134 eurot ja sealt tuleks peamine rahaline kokkuhoid).
2. Lühenevad operatsioonide vahed võimaldavad paremat ja efektiivsemat tööpäeva planeerimist.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletakse neuromuskulaarse blokaadi tagasipööramise ravimit, mis on kliiniliste uuringute järgi kiirema toimega ning seda võib kasutada

kõikide lihasrelaksatsiooni sügavuste puhul. Ühtlasi ei ole ohtu ka taasrelaksatsiooni tekkeks. Sugammadeksi kasutamist neostigmiini ees mõõduka ja sügava blokaadi puhul soovivad ka Euroopa ja Ameerika Anestesioloogide Seltsid. Komisjon arutles patsientide arvu üle ja tõdes, et prognoositud patsientide arv on hinnanguline ning ei ole teada, kui paljud nendest patsientidest saaksid sugammadeksi mõõduka või sügava blokaadi puhul, et vajadusel kaaluda hüvitamist ühe või teise korral.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et sugammadeks on alternatiivsest neostigmiinist ulatuslikult kallim. Ühtlasi ei ole kulutõhusust Eesti oludes hinnatud. Komisjon vaatles Taiwani meditsiinikeskuse kokkuvõtet, mis nentis, et kuigi sugammadeksil on teatud eelised neostigmiini ees, ei tasunud hüvitamine ära suurte kulude tõttu. Komisjon tutvus ka *Uptodate* soovitusel, mis soovib patsientide puhul, kes saavad steroidseid lihasrelaksante, eelistada sugammadeksi neostigmiini ees. Piiratud eelarve korral soovib juhul piirata ravimi kasutust patsientidega, kellel on suurem risk komplikatsioonide tekkeks (st patsiendid, kes on üle 80 aastased, torakaaloperatsioonide korral ja/või patsiendid, kellel on blokaadi sügavus TOF ≤ 3). Selle kohaselt saaksid ravimist enim kasu patsiendid, kelle jaoks pikenenud anesteesia oleks seotud suuremate riskidega. Taotleja on lisaks välja toonud, et anesteesia aja lühenemine võimaldab operatsioonikeskuse tööd hõlbustada ning seeläbi kulusid kokku hoida. Tõdeti, et kuigi see võib olla tõenäoline, on selle kasu ulatust hetkel raske hinnata. Hindamaks majanduslikku mõju, soovitas komisjon Tervisekassal, tuginedes raviarvetele, välja arvutada potentsiaalse säästu ulatus võttes arvesse anesteesia- ning seeläbi operatsiooniaja lühenemist ja arutada seejärel taotlust uuesti.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassal tuginedes raviarvete andmetele välja arvutada potentsiaalne säästu ulatus sugammadeksi hüvitamisel võttes arvesse anesteesia- ning operatsiooniaja lühenemist ning arutada taotlust seejärel uuesti.

6. FRUKVINTINIIB

Taotlus: Eesti Onkoterapia Ühing taotleb frukvintiniibi monoterapia lisamist metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuuri (218R) heas üldseisundis metastaatilise kolorektaalvähiga (mKRV) täiskasvanud patsientide palliatiivse ravi 3. või 4. raviritta.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Metastaatiline kolorektaalvähk on kaugelearenenud pahaloomuline kasvaja ning haigestumus käär- ja pärasoolevähki Eestis suureneb aasta-aastalt, ületades 1000 patsienti aastas (2021. a diagnoositi 1043 juhtu). Ravi on suuremalt jaolt palliatiivne, kombineerides spetsiifilisi ravikäsitlusi (palliatiivne, kirurgia, kemoterapia ja kiiritus) sümptomaatilise ravi ning psühhosotsiaalse toega. Ravi peamine eesmärk on leevendada haiguse sümptomeid, pikendada elulemust ning parandada elukvaliteeti.

Võrreldes lokaalselt või regionaalselt levinud kasvajaga, on diagnoosimisel kaugmetastaasidega kasvaja korral elulemus märkimisväärselt halvem – viie aasta suhteline elulemus on vaid 12%.

Alternatiivne ravi:

Hetkel sisaldab teenus 218R „Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuur“ järgmisi raviskeeme:

1) 5 FU/FA: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi;

- 2) FOLFIRI või CAPIRI: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 3) FOLFOX4 või CAPEOX4: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 4) 5 FU/FA kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav ning ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused, ning 1. rea palliatiivne ravi patsientidel, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ning trombembooliliste tüsistusteta anamneesis ja kes ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused;
- 5) FOLFIRI või CAPIRI kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
- 6) FOLFOX4 või CAPEOX4 kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
- 7) irinotekaani monoterapia: metastaatilise kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliatiivne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järel.

Tervisekassa on teenuse 218R hinnakalkulatsioonides aluseks võtnud bevatsizumabi maksumuse, kuid ei tee takistusi teiste bioloogiliste toimeainete tsetuksimabi ega ka panitumumabi kasutamiseks metastaatilise kolorektaalkasvaja vastavate genotüüpide puhul bevatsizumabi asemel.

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on metastaatilise kolorektaalvähi raviks kättesaadavad ka teenus 297R („Bevatsizumab, 1mg“) ja teenus 254R („Pembrolizumabi monoravi, kolmenädalane ravikuur“). Tervisekassa võtab koodiga 254R tähistatud ravimeetuse eest tasu maksmise kohustuse üle mikrosatelliitide kõrge ebastabiilsusega (*microsatellite instability-high*, MSI-H) või valepaardumisreparatsiooni geeni defektiga (*mismatch repair deficient*, dMMR) patsientidel: 1) metastaatilise kolorektaalvähi esimese rea raviks täiskasvanutele; 2) mitteresetseeritava või metastaatilise kolorektaalvähi raviks pärast varasemat fluoropürimidiinipõhist kombinatsioonravi.

Soodusravimite loetelu kaudu preparaati Lonsurf (toimeaine trifluridiin + tipiratsiil), mida kompenseeritakse C18 - C20 diagnoosi korral 100% soodusmääraga järgmistel tingimustel: III ravireas kuni haiguse progressioonini metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientidele, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega sealhulgas fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaani põhiste kemoterapiatega, anti-VEGF raviga või kellele need ravimeetodid on vastunäidustatud või osutunud talumatuks.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Frukvintiniibi efektiivsust metastaatilise kolorektaalvähi (mKRV) III ja IV rea ravis on uuritud vastavalt FRESCO ja FRESCO-2 uuringutes. FRESCO oli randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga mitmekeskuseline III faasi uuring, mis viidi läbi mKRV patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud pärast standartseid ravikombinatsioone, mis sisaldasid fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaani. 68,3% patsientidest olid varasemalt saanud kahte või kolme kemoterapiat ning 31,7% enam kui kolme. 30,2% patsientidest olid saanud varasemalt VEGF inhibiitoreid ja 14,4% EGFR inhibiitoreid. 416 patsienti randomiseeriti suhtes 2:1 5mg frukvintiniibi (n=278) või platseebot (n=138). Ravi kestis kuni haiguse progresseerumise, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemise või uuringu katkestamiseni. Jälgimisja mediaan frukvintiniibi rühmas oli 13,3 kuud ja platseeborühmas 13,2 kuud. Uuringu esmane

tulemusnäitaja oli üldelulemus (OS). Peamised teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba periood (PFS), objektiivse ravivastuse määr (kinnitatud täielik või osaline ravivastus) ja haiguse kontrolli määr (täielik või osaline ravivastus või stabiilne haigus 8 nädala vältel pärast randomiseerimist).

Tulemused:

- elulemus oli frukvintiniibi rühmas 9,30 kuud ning platseeborühmas 6,57 kuud (HR surma osas 0,65 [95% UV 0,51-0,83]; $p < 0,001$);
- progressioonivaba perioodi mediaan oli frukvintiniibi rühmas 3,71 kuud ning platseeborühmas 1,84 kuud (HR haiguse progressiooni või surma osas 0,26 [95% UV 0,21-0,34]; $p < 0,001$);
- platseeboga võrdluses täheldati frukvintiniibiga ravitud patsientidel ka oluliselt suuremat objektiivse ravivastuse määra (4,7% vs 0%; $p = 0,01$; raviviiside erinevus 4,7% [95% UV 2,1%-7,2%]) ja haiguse kontrolli määra (62,2% vs 12,3%; $p < 0,001$);
- frukvintiniibi rühmas saavutas täieliku ravivastuse 1 patsient (0,4%; raviviiside erinevus 0,4% [95% UV -0,3%-1,1%]) ning osalise ravivastuse 12 patsienti (4,3%, raviviiside erinevus 4,3% [95% UV 1,9%-6,7%]), võrrelduna mitte ühegi patsiendiga platseeborühmas;
- surmaga lõppenud kõrvaltoimeid registreeriti 11% patsientidest, kes said frukvintiniibi, ja 20% patsientidest, kes said platseebot; kõige sagedasem surmale viinud kõrvaltoime oli mõlemas rühmas haiguse progresseerumine (7% vs. 13%). Uurijate hinnangul raviga otseselt seotud kõrvaltoimeteks, mis viisid surmale, olid 1 sooleperforatsiooni juht frukvintiniibi rühmas ja 1 südameseiskuse juht platseeborühmas.

FRESCO 2 oli randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi uuring, millesse kaasati 691 mKRV adenokartsinoomi vormiga patsienti, kellel esines progressioon pärast fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaanipõhist kemoteeraapiat, VEGF inhibiitoreid ning EGFR inhibiitoreid (juhul kui RAS wt) ning kes lisaks olid progresseerunud või ei talunud regorafeniibi ja/või trifluridiin + tipiratsiili. Varasemate raviridade mediaan metastaatilise haiguse tõttu oli 4, 73% patsientidest olid saanud enam kui 3 varasemat ravirida. 97% patsientidest olid saanud varasemalt VEGF inhibiitoreid, 39% EGFR inhibiitoreid ning kõik patsiendid olid varasemalt saanud ravi kas trifluridiin + tipiratsiiliga (52%), regorafeniibiga (8%) või mõlemaga (39%).

Tulemused:

- üldelulemuse mediaan oli frukvintiniibi rühmas 7,4 kuud (95% UV 6,7–8,2) ning platseeborühmas 4,8 kuud (4,0–5,8) (HR 0,66, 95% UV 0,55–0,80; $p < 0,0001$);
- patsientide osakaal, kes olid 9 kuud pärast ravi alustamist elus, oli 41% (95% UV 36–46%) frukvintiniibi rühmas ja 28% (22–34%) platseeborühmas;
- progressioonivaba perioodi mediaan oli frukvintiniibi rühmas 3,7 kuud (95% UV 3,5–3,8) ning platseeborühmas 1,8 kuud (1,8–1,9) (HR 0,32, 95% UV 0,27–0,39; $p < 0,0001$).

Tabel 1. Taotleja poolt esitatud kaused võrdlusandmed

Ravim	üldelulemus	Progressioonivaba elulemus	Ravivastuse määr%	Gr3 Kõrvaltoimete osakaal %	Refereeritud uuring
<u>Trifluridiin-tipiratsiil + bevatsizumab</u>	10,8 kuud	5,6	6,1	72,4	SUNLIGHT
<u>Trifluridiin-tipiratsiil</u>	7,5 kuud	2,4	1,2	69,5	SUNLIGHT
<u>Frukvintiniib</u>	9,3	3,7	4,7	63	FRESCO
<u>Frukvintiniib</u>	7,4	3,7	7,0	63	FRESCO-2

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Müügiloahoidja esindaja (MLH) on esitanud tervisekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi, milles võrdleb frukvintiniibi trifluridiin + tipiratsiil kombinatsiooniga mKRV patsientidel, keda on eelnevalt ravitud fluoropürimidiini, oksaliplatiini ja irinotekaanipõhiste kemoterapiatega, VEGF inhibiitoriga ja RAS wt korral EGFR inhibiitoriga ehk kolmandas ravireas. Mudelil on kolm staadiumit: progressioonivaba, peale progressiooni ja surm. Ajahorisondina on kasutatud 10 aastat ning diskonteerimismäärana 3,5%, haiguse ja ravimite kulud on kohandatud Eesti oludele.

Mudeli baasstsenaarium, kasutab frukvintiniibi efektiivsuse osas uuringu FRESCO andmeid, v.a elukvaliteedi andmed, mis on saadud uuringust FRESCO 2 (EQ-5D-5L) ning trifluridiin + tipiratsiil osas uuringu RECURSE andmeid. Baasstsenaariumi andmetel lisandub frukvintiniibiga võrreldes trifluridiin + tipiratsiil kombinatsiooniga täiendavalt ... eluaastat ja ... QALY, täiendava kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €/QALY. Kvaliteedile kohandatud eluaasta marginaalne paremus frukvintiniibiga tuleb pikemast progressioonivabast perioodist ja soodsamast ohutusprofiilist, statistiliselt olulist erinevust üldise elulemuse ja progressioonivaba perioodi osas kahe ravimi vahel ei tuvastatud.

Tervisekassa parandas mudelis trifluridiin + tipiratsiili maksumuse, mis oli võrreldes taotluse esitamise ajaga langenud ning muutes ära ka diskonteerimismäära 5%-le tõusis ICER/QALY ...€-ni. Mudel ei võimalda vaadata ravimi kulutõhusust hilisemas ravireas.

Tervisekassa teostas ka lihtsustatud kulude võrdluse:

Ravim	Üldelulemus (kuud)	Progressioonivaba periood (kuud)	Ravikestuse mediaan (kuud)	Ravi maksumus (€)*	Refereeritud uuring
trifluridiin+tipiratsiil + bevatsizumab	10,8	5,6	5,0		SUNLIGHT
trifluridiin+tipiratsiil	7,5	2,4	2,1		SUNLIGHT
frukvintiniib (3 rida)	9,3	3,7	3,7		FRESCO
frukvintiniib (4 rida)	7,4	3,7	3,1		FRESCO-2

*Ravi maksumus on kalkuleeritud arvestades ravikestuse mediaani kuna ravikestuse keskmine polnud kõigi skeemide kohta kättesaadav.

Antud võrdlusest on näha, et frukvintiniib (3.rida) on enam kui ... korda kallim kui trifluridiin+tipiratsiil, kuid efektiivsusest peaaegu samaväärne (... QALY müügiloa hoidja mudel). Trifluridiin+tipiratsiili kombinatsioon bevatsizumabiga on frukvintiniibist kallim, aga ka efektiivsem.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib frukvintiniibi ravi vajavateks ca 30 patsienti aastas. Vastavalt Tervisekassa andmetele sai ravi alternatiivse preparaadiga Lonsurf 2023. aastal 89 patsienti, juhul kui taotletavat preparaati kasutatakse kolmandas ravireas ja see vähendaks Lonsurfi kasutajate hulka ca 50%, võib potentsiaalsete patsientide hulk kolmandas ravireas olla ca 45. Taotleja hinnangul vajaks taotletavat ravimit neljandas ravireas ca 50% patsientidest, kes said ravi kolmandas ravireas ehk Tervisekassa hinnangul samuti ca 45 patsienti. Kui rahastada frukvintiniibi nii kolmandas kui ka neljandas ravireas võib patsiente kokku olla ca 90 aastat. Ühe patsiendi ravi maksumus ... €, 30 patsiendi korral kulu ... € ning 45 patsiendi korral ... €.

Juhul kui kolmandas ravireas väheneks Lonsurfi kasutajate hulk poole võrra (45 saavad Lonsurfi ja 45 Fruzaqla) oleks lisakulu tervisekassale ca ... € aastas. Kuna neljandas ravireas alternatiivid puuduvad oleks seal kogu kulu frukvintiniibile (45 patsiendi korral ... €) lisakulu. Kokku ... €.

Müügiloa hoidja tagasiside:

Fruzaqla (frukvintiniib) on nüüd septembrist 2024 lisatud ESMO ravijuhistes nii III kui ka IV reas. Juhime komisjoni tähelepanu asjaolule, et Tervisekassa poolt teostatud lihtsustatud Lonsurfi, Fruzaqla ja Lonsurf+bevatsizumab efektiivsuse võrdlus tabelina ja selle alusel suhtelise efektiivsuse üle otsustamine on meelevaldne, puudub tõestus Lonsurf+bevatsizumab vs Fruzaqla efektiivsuse osas.

Diskussioon

Komisjon arutab ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletud on ravimit nii 3. kui ka 4. raviritta, kuid tuginedes EMA avaliku hinnangu aruandele ei saanud ravim 3. reas näidustust tuginedes peamiselt asjaolule, et FRESCO-2 uuring kaasas patsiente, kes olid saanud vähemalt kolm varasemat ravi ning seetõttu on andmed 3. ravireas puudulikud. Sellest tingituna on komisjoni hinnangul on põhjendatud arutada ravimi hüvitamise üle ainult 4. ravireas. Komisjon nentis, et kuna esitatud majandusanalüüs käsitleb ravimi kulutõhusust mõlemas ravireas ning Tervisekassal puudub võimalus mudelis sisendeid muuta, ei ole see piisavalt informatiivne otsuse tegemiseks ning soovib müügiloa hoidjal esitada majandusanalüüs, mis võimaldaks ravimi kulutõhusust hinnata näidustuse järgi ehk ainult neljandas ravireas.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib müügiloa hoidjal esitada majandusanalüüs, mis võimaldaks ravimi kulutõhusust hinnata neljandas ravireas.

7. MEMO: BELIMUMAB

Taotlus: Eesti Reumatoloogia Selts taotleb teenuse 393R „Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi belimumabiga“ piirhinna muutmist võrdväärseks belimumabi päriselu maksumusega, sest hetkel kehtiv piirhind 171,08 eurot ei võimalda seda enam SLE patsientidel kasutada.

Ülevaade

Teenus 393R „Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi belimumabiga, üks manustamiskord“ kuulub Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu alates 01.01.2015. See lisati loetellu tingimusel, et belimumabi aastase ravi maksumus ei ületa rituksimabi aastase ravi maksumust süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) näidustusel. Kuigi rituksimabil puudus SLE raviks ametlik näidustus, oli rituksimab sellele vaatamata SLE ravis laialdaselt kasutusel ning erinevates ravisoovitustes kirjas. Samas belimumabi efektiivsus ja kulutõhusus jäi hindamisel väga ebakindlaks.

Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (BLISS-52 ja BLISS-76) näitas belimumab statistiliselt oluliselt paremat efektiivsust võrreldes standardraviga ainult 52. ravinädalal aga mitte enam 76. ravinädalal. 52. ravinädalaks saavutati esmane tulemusnäitaja – SLE ravivastuse indeksi paranemine²– 33,8% platseebo ja 43,2% belimumab 10mg/kg grupis (p=0,021) ning 76. ravinädalal vastavalt 32,4% platseebo ja 38,5% belimumab 10mg/kg grupis (p=0,1323). Sellest järeldati, et belimumabil puudus pikaajaline efekt. ICER_{belimumab vs platseebo} saadi arvutuste käigus 136 276,60 eurot (taotleja kulutõhususe analüüsi ei esitanud), see oli lisakulu ühe saavutatud SLE ravivastuse indeksi paranemine kohta 52 ravinädala jooksul. Samas leiti, et tegelik lisakulu oleks ilmselt veelgi suurem, kuna belimumabi kasutatakse tõenäoliselt patsientidel enam kui aasta ning 76. ravinädalaks ei näidanud belimumab enam

² Täidetud pidid olema kõik järgmised punktid:

- SELENA-SLEDAI skoori langus ≥ 4 punkti;
 - ükski uus organsüsteem ei vasta BILAG (British Isles Lupus Assessment Group, Briti saarte luupuse hindamisgrupp) skoorile A või kaks uut organsüsteemi vastavad BILAG skoorile B
- puudub PGA (Physician's Global Assessment, arsti üldhinnangu) skoori halvenemine (tõus $< 0,30$ punkti)

statistiliselt oluliselt paremat efektiivsust võrreldes standardraviga. Võrdlusuuringuid rituksimabiga läbi viidud polnud ning seetõttu otsustati belimumabi lisada loetellu ainult tingimusel, et selle ravi hind on võrdne rituksimabi ravi hinnaga. Belimumabi loetellu lisamise hetkel ei olnud veel kättesaadav belimumabi sc vorm.

2023. a novembris pöördus Eesti Reumatoloogia Selts Tervisekassa poole palvega muuta teenuse 393R piirhind võrdväärseks belimumabi päriselu maksumusega, sest hetkel kehtiv piirhind 171,08 eurot ei võimalda seda enam SLE patsientidel kasutada. Teenuse 393R piirhind langes seoses rituksimabi geneeriliste preparaatide turule tulekuga. Belimumabi võrdlusuuringud rituksimabiga jätkuvalt puuduvad, küll aga on belimumabile lisandunud näidustus aktiivse luupusnefriidi korral, mida Tervisekassa pole varem belimumabi korral hinnanud. Samuti on kättesaadav belimumabi sc vorm.

Ravimi Benlysta intravenoosse manustamise efektiivsust ja ohutust hinnati³ randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 104-nädalases III faasi uuringus (BEL114054), kus osalesid 448 aktiivse luupusnefriidiga patsienti. Patsientidel oli Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastav SLE kliiniline diagnoos, biopsia alusel kinnitatud III, IV ja/või V klassi luupusnefriit ja aktiivne neeruhaigus skriinimisel, mis tingis tavaravi vajaduse (kortikosteroidid, mükofenolaatmofetiil, tsüklofosfamiid ja asatiopriin). Patsiendid randomiseeriti vahekorras 1:1 saama 10 mg/kg belimumabi (ühe tunni jooksul päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda iga 28 päeva järel) või platseebot 104 nädala jooksul. 104. ravinädalaks saavutati esmane tulemusnäitaja – PERR⁴ (*Primary Efficacy Renal Response*, esmase efektiivsuse neeru ravivastus) – 32,3% platseebo ja 43,0% belimumab grupis ($p=0,0311$).

Ravimi Benlysta subkutaanse manustamise efektiivsust hinnati³ randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga 52-nädalases III faasi uuringus, kus osales 836 täiskasvanud patsienti Ameerika Reumatoloogia Kolleegiumi klassifikatsiooni kriteeriumidele vastava SLE kliinilise diagnoosiga. Sobilikel patsientidel oli aktiivne SLE, mida defineeriti kui SELENA-SLEDAI koori ≥ 8 ja positiivset tuumavastaste antikehade (ANA või anti-dsDNA) analüüsi tulemust (ANA tiiter $\geq 1:180$ ja/või positiivne anti-dsDNA leid ≥ 30 ühikut/ml) skriiningul. Patsiendid said stabiilset SLE tavaravi, kuhu kuulusid (üksinda või kombinatsioonis) järgmised ravimid: kortikosteroidid, malaariavastased ravimid, mittesteroidsed põletikuvastased ravimid või teised immunosuppressandid. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli raske aktiivne kesknärvisüsteemi luupus või raske aktiivne luupusnefriit. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama 200 mg belimumabi või platseebot subkutaanselt üks kord nädalas 52 nädala jooksul. Patsiendid randomiseeriti vahekorras 2:1 saama 200 mg belimumabi või platseebot subkutaanselt üks kord nädalas 52 nädala jooksul. 52. ravinädalaks saavutati esmane tulemusnäitaja – SLE ravivastuse indeksi paranemine^{Error! Bookmark not defined.} – 48,4% platseebo ja 61,4% belimumab grupis ($p=0,0006$). Benlysta subkutaanse manustamise efektiivsust aktiivse luupusnefriidiga patsientidel hinnati Benlysta 10 mg/kg intravenoosse manustamise ning farmakokineetilise mudeli ja simulatsiooni alusel.

EULAR-i SLE ravijuhise järgi⁵ tuleks kaaluda patsientidel, kes ei reageeri hüdroksüklorokviini ravile või kellel ei õnnestu vähendada glükokortikosteroidide annuseid krooniliseks kasutamiseks sobiva tasemeni, immunomoduleerivate/immunosupressiivsete ravimite nagu metotreksaat (1b/B), asatiopriin (2b/C) või mükofenolaat (2a/B)) ja/või bioloogiliste ravimite nagu belimumab (1a/A) või anifrolumab

³ Benlysta SPC: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/benlysta-epar-product-information_et.pdf

⁴ Defineeriti kui 100. nädalal kinnitatud ravivastus järgmiste parameetrite korduvmõõtmistel 104. nädalaks: valgu ja kreatiniini suhe uriinis (uPCR) ≤ 700 mg/g (79,5 mg/mmol) ja hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) ≥ 60 ml/min/1,73 m² või kui eGFR ei vähene $> 20\%$ ägenemise eelsest väärtusest

⁵ Fanouriakis A. et al. (2024). EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 83: 15-29.

(1a/A)) lisamist raviskeemi. Patsientidel, kellel on elundeid ohustav või eluohtlik haigus, tuleks kaaluda iv tsüklofosfamiidi (2b/C) või refraktaarsetel juhtudel rituksimabi (2b/C). Aktiivse nahahaiguse ravi peaks hõlmama paikseid aineid (glükokortikosteroidid, kaltsineuriini inhibiitorid) (2b/B), malaariavastaseid ravimeid (hüdroksüklorokviin, klorokviin) (1a/A) ja/või süsteemselt glükokortikosteroidide (4/C) vastavalt vajadusele, teise valiku raviks peetakse metotreksaati (1b/B), mükofenolaati (4/C), anifrolumabi (1a/A) või belimumabi (1a/B). Raske autoimmuunse trombotsütopeenia ägedaks raviks soovitatakse suurtes annustes glükokortikosteroidide (sh iv metüülprednisolooni impulssravi) (4/C) koos või ilma iv immunoglobuliin G (4/C) ja/või rituksimabi (2b/B) ja/või suurtes annustes iv tsüklofosfamiidi (4/C), millele järgneb säilitusravi rituksimabi (2b/B), asatiopriini (2b/C), mükofenolaadi (2b/C) või tsüklosporiiniga (4/C). Aktiivse proliferatiivse luupusnefriidiga patsiendid peaksid saama väikese annusega iv tsüklofosfamiidi (1a/A) või mükofenolaati (1a/A) ja glükokortikosteroidide (iv metüülprednisolooni pulssravi, millele järgneb väiksem suukaudne annus). Samuti tuleks kaaluda kombineeritud ravi belimumabiga (koos tsüklofosfamiidi või mükofenolaadiga (1b/A)) või kaltsineuriini inhibiitoritega (eriti voklosporiin või takroliimus koos mükofenolaadiga (1b/A)). Pärast ravivastuse saavutamist tuleks luupusnefriidi ravi jätkata vähemalt 3 aastat (2b/B). Patsiendid, keda algselt raviti ainult mükofenolaadiga või kombinatsioonis belimumabi või kaltsineuriini inhibiitoriga, peaksid jääma nende ravimite juurde (1a/A), samas asatiopriini või mükofenolaat peaksid asendama algset ravi tsüklofosfamiidiga (1a/A) või tsüklofosfamiidi kombinatsiooni belimumabiga (1a/A). Siiski toovad ravijuhise autorid välja, et soovitused on pigem indikatiivsed ning SLE ravis võib kaaluda ka teisi ravimeid ja ravimite järjestusi vastavalt varasematele SLE ravi kogemustele.

Ravimiteenuse 393R kasutamise statistika on olnud alates 2020. a järgmine:

- 2020. a 31 isikut ja 53 korda
- 2021. a <4 isikut ja 32 korda
- 2022. a <4 isikut ja 32 korda
- 2023. a <4 isikut ja 50 korda
- 2024. a (seisuga 29.08.2024) <4 isikut ja 36 korda

2014. a meditsiinilises tõenduspõhise hinnangus leiti, et igal aastal vajaks ravi belimumabiga 25-45 patsienti. Kui lubada belimumabi kasutamist vaid patsientidel, kellele rituksimabi ravi on vastunäidustatud või see pole olnud efektiivne, oleks Eesti Reumatoloogia Seltsi sõnul belimumabi ravi vajavaid patsiente igal aastal ca 5.

Ravikulud ja eelarvemõju

Ritüksimabi üks ravikuur SLE korral on 1000 mg 2 korral 2 nädalase vahega, aastas tehakse kokku kaks ritüksimabi ravikuuri. Ravimiteenuse 276R järgi maksab ritüksimabi 10 mg annus 2,79 eurot. Ühe SLE patsiendi korral kulub aastas ritüksimabi 4000 mg, mis teeb aastaseks ravikuuri maksumuseks Tervisekassale 1116 eurot.

Belimumabi annustamine sõltub ravimvormist. Intravenoosselt manustatakse belimumabi 10 mg/kg päevadel 0, 14 ja 28 ning pärast seda jätkatakse ravi 4-nädalaste intervallide järel. Seega keskmise patsiendi (75kg) puhul on ühe manustamiskorra suurus 750 mg. 1 mg i/v belimumabi maksab haiglaapteekidelt saadud info kohaselt 1,1845 eurot (2023. a andmed, 2024. a ei kasutatud), üks manustamiskord ehk 750 mg maksab seega 888,38 eurot. See tähendab, et ühe patsiendi esimese aasta ravi maksaks Tervisekassale 13 325,63 eurot ning teise ja järgmiste aastate ravi 11 548,88 eurot. 2015. a oli belimumab kättesaadav mg hinnaga 0,61 eurot ning keskmise patsiendi aastane ravi maksis tänasest

tunduvalt vähem – esimesel aastal 6 862,50 eurot ning edaspidi 5 947,50 eurot. Subkutaanset belimumabi manustatakse 200 mg üks kord nädalas. Haiglaapteekidelt saadud info kohaselt (2024. a andmed) maksab 1 süst (200 mg) belimumabi 274,24 eurot. Aastas kulub ühe SLE patsiendi raviks 52 belimumabi s/c süsti, mis teeb aastaseks ravikuuri maksumuseks Tervisekassale 14 260,48 eurot.

Seega on belimumabi ravi rituksimabi ravist täna 10-13 korda kallim. Teenuse 393R piirhinna tõstmisel kaasneks ühe patsiendi korral aastas lisakulu 10 432,88-13 144,48 eurot, 5 patsiendi korral 52 164,40-65 722,40 eurot aastas.

Ettepanek

Tõsta ravimiteenuse 393R piirhind võrdväärseks belimumabi päriselu maksumusega, kuid piirata ravimiteenuse 393R kasutamine ainult patsientidega, kellele on ravi rituksimabiga vastunäidustatud või kellel on määratud rituksimabi vastased antikehad. Belimumabi paremus pole rituksimabi suhtes tõestatud ning belimumabi aastane ravi on 10-13 korda rituksimabi ravist kallim.

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle. Nõustuti ettepanekuga, mis võimaldaks belimumabi kasutamist ainult patsientidele, kellel rituksimab on vastunäidustatud või kellel on määratud rituksimabi vastased antikehad, kuna belimumabi paremus rituksimabi ees ei ole tõendatud. Tõdeti, et praeguseks on belimumabi hind kordades kallim rituksimabist, mis on tingitud rituksimabi hinna langusest biosimilaride turule tulekuga ning selle valguses tõusis belimumabi hind tagasi Euroopa keskmisele hinnatasemele. Komisjon leiab, et kuna hetkel kehtiv piirhind ei võimalda belimumabi enam patsientidel kasutada, on põhjendatud ettepanek rahuldada ning viia teenuse 393R piirhind võrdväärseks belimumabi maksumusega intravenoosse ravimvormi järgi.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse teenuse 393R „Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi belimumabiga“ piirhinna muutmiseks võrdväärseks belimumabi intravenoosse ravimvormi maksumusega, rahuldada.

8. MEMO: DARATUMUMAB + LENALIDOMIID

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastatud, toimeainet daratumumabi sisaldavate kasutamisevõimaluste laiendamiseks teenuse 238R koosseisus

Taustainfo

Daratumumab on alates 01.01.2019 hüvitatud hulгимüeloomi raviks DVd (daratumumab+bortesomiib+deksametasoon) skeemi raames, hüvitamise jõustumise hetkel III ravivalikuna pärast bortesomiib+talidomiidi ja lenalidomiidi. 01.01.2022 muutus lenalidomiid geneeriliseks, millega seoses avati võimalus selle vabaks kasutamiseks üle raviridade. Seoses eeltooduga kujunes esmaseks ravivalikuks VRd ehk lenalidomiid+bortesomiib+deksametasoon ning teiseks ravivalikuks tõusis DVd. Seda võimaldavad ka DVd rakendustingimused TTL-s, mis nõuavad, et enne oleks kasutatud bortesomiibi ja immunomodulaatorit.

Teenus 238R osas on daratumumabi kohta sõlmitud hinnakokkulepe, mis kehtestab, et /.../.

Mahu suurenemise põhjuseks on suuresti lenalidomiidi väljakirjutamise piirangute leevendamine TK poolt 01.01.2022, mille tulemusena on 238R liikunud ravivalikutes ühe koha võrra ettepoole, tänu millele patsiendid jõuavad kiiremini ravile ning püsivad kauem ravil. Seda näitab ka TK poolt teostatud analüüs (tabel 1).

Tabel 1. Muutused daratumumabi ravis aastatel 2019-2024

Ravi algus	Uusi patsiente	Neist tänaseni ravil	Keskmine ravi pikkus (kuudes)	Ravi pikkuse mediaan	Ravil üle 12 kuu	Ravil üle 24 kuu	Pikaajalisel ravil	Pikaajalise ravi keskmine pikkus kuudes
2019	28	2	12,57	5	9	5	20	17,45
2020	23	0	7,83	4	4	3	17	10,47
2021	30	5	11,40	6	11	6	20	16,80
2022	43	13	11,51	7	18	5	34	14,44
2023	43	22	8,86	9	13	0	39	9,72
2024	45	36	3,53	4	0	0	35	4,43

Tervisekassa analüüsis lisaks ka teenusele 238R eelneva ravi (lenalidomiid L04AX04 ja bortesomiib ehk 317R) pikkuse muutumist poolaastate kaupa perioodil 01.07.2022-30.06.2024 ning tuvastas ka esmavaliku raviperioodi lühenemise.

Arstide eesmärgiks on hulгимüeloomi patsiendid võimalikult varakult daratumumabi ravile suunata, mis on kooskõlas kaasaegsete ravijuhiste⁶ ning ravi üldiste põhimõtetega, kuna daratumumabist saadav kasu on seda parem, mida varem selle raviga alustada.

Esmavaliku raviskeemina oleks daratumumab kättesaadav kombinatsioonis lenalidomiidiga ehk DRd skeemina (daratumumab+lenalidomiid+deksametasoon). Antud raviskeemi hüvitamist arutas haiglaravimite komisjon 12.06.2023 ja soovitas seda hüvitada tingimusel, et DRd raviskeemi hinnatase ei ületa ... eurot ühe patsiendi kohta (kuluminimeerimise võrdlus toimus karfilsomiibiga). Küsitud hinnatase ei olnud ravimitootjale vastuvõetav, läbirääkimist piiras ka skeemi kuuluva lenalidomiidi liiga kõrge hinnatase (võrdlusriikide hindade kontekstis 3-4 korda ebasoodsam).

Tänases vaates on erialaspetsialistide kliinilise tegevuse tulemusena kujunemas olukord, kus 238R reaalne kasutus nihkub järjekindlalt ettepoole, millega omakorda paranevad ravitulemused ja pikeneb ravil viibimine, kuid sealjuures kasvavad järjepidevalt ka kulud teenuse 238R hüvitamisele. Tulenevalt eeltoodust on ravimitootja algatanud läbirääkimised daratumumabi hinnaleppe mahu tõstmiseks, kuid ei pea võimalikuks selle käigus hinda langetada, mis on omakorda Tervisekassa soov. Lepingu mahu tõstmine on kujunenud olukorras õiglase, sest daratumumabi mahu kasvule aitas kaasa Tervisekassa tegevus lenalidomiidi tingimuste leevendamisel.

⁶ Multiple Myeloma: EHA-ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-up. [Meletios A. Dimopoulos](#), [Philippe Moreau](#), [Evangelos Terpos](#), [María-Victoria Mateos](#), [Sonja Zweegman](#), [Gordon Cook](#), [Michel Delforge](#), [Roman Hájek](#), [Fredrik Schiesvold](#), [Michele Cavo](#), et al. First published: 03 February 2021

Hinnalangevus ravimitootja poolt on võimalik juhul, kui Tervisekassa soodustus laieneks ka DRd skeemile. Ühtlasi peaks langema lenalidomiidi hind, kuna ka see mõjutab DRd-st tekkivat lisakulu olulisel määral.

Komisjoni poolt seatud omaaegne hinnavõrdlus karfilsomiibi skeemiga ei ole antud juhul enam asjakohane, sest toimiv trend näitab, et pigem on III ravivalikus kulutõhusaks hinnatud DVd jõudsalt liikumas I ravivaliku suunal. Kulude kasvamise pidurdamiseks on siin esmalt oluline ravi hind võimalikult soodsaks saada. TK arvutas olemasolevate andmete põhjal välja, et juhul, kui daratumumabi hind langeks ... , siis hulгимüeloomi ravikulud daratumumabi skeemidega ei suureneks, võrreldes tänase realistliku alternatiiviga (suurenenud mahu lülitamine TK eelarvesse). Sealjuures peaks olema tagatud lenalidomiidi hinnalangus vähemalt Eesti peamiste võrdlusriikide soodsaimale ehk Leedu Vabariigi hinnatasemele (300 eurot hulгимüügi ostuhinnas km-ta). Selle hinnalanguse juures avaldaks lenalidomiidi kasutuse kasv DRd raviskeemi rakendamise vaates TK eelarvele minimaalset mõju, kui üldse.

Ettepanek teenuse 238R rakendustingimuste laiendamiseks, et võimaldada DRd ravi

Tervisekassa esitas daratumumabi müügiloa hoidjale ettepaneku Pakkumisega kaasnes TK poolne

TK sai daratumumabi müügiloa hoidjalt pakkumise, /.../. Tekkiv lisakulu taandataks sama tootja teise ravimi hinnaleppe mahu vähenduse arvelt. ... hinnaleppe maht on üheks aastaks ... eurot, viimase kahe lepinguperioodi tegelik maht on jäänud ... euro piiresse. TK andmetest lähtuvalt on ravimi ... kasutus alates 01.04.2024 siiski mõõdukas tempos kasvamas, tõenäoliselt tingituna soodustingimuste laiendamisest.

Müügiloa hoidja idee on /... /TK hinnangul on sobiv mahulagi ravimile ... eurot ning seda tuleb rakendada alates 2025. aastast. Ka sellisel juhul ei saa TK olla lõpuni kindel, et seatud mahulagi katab teenuse 238R lisakulu 2028. aastal ja edaspidi.

TK esitas kõigile lenalidomiidi müügiloa hoidjatele ettepaneku ravimi hinna langetamiseks Leedu Vabariigis kehtivale hinnatasemele, 300 eurot hulгимüügi ostuhind km-ta, 25mg N21 vaates. Kokkuvõttes soodsaim pakkumine laekus Auxilia Pharma OÜ-lt, mis võimaldab langetada lenalidomiidi piirhinda 50% praegusest tasemest alates 1.01.2025 ning küsitud tasemele alates 1.07.2025 (hinnapakumisega on kalkulatsioonid arvestatud).

Küsimus: Kas esitatud pakkumise juures koos ravimi ... kohta Tervisekassa poolt seatud mõõndusega võiks olukorda arvestades rakendada DRd skeemi alates 1.01.2025?

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle. Daratumumabi kasutus on viimastel aastatel muutunud ning daratumumabi kasutamist varasemas ravireas toetavad ka kaasaegsed ravijuhised ja põhimõte, mille kohaselt on ravist saadav kasu suurem kui varakult raviga alustada. Praeguse olukorra, kus sätestatud leppes mahulagi on ületatud, on tinginud patsientide arvu kasvu ravimi varasemas reas kasutuse tõttu, mida võimaldas lenalidomiidi väljakirjutamise piirangute eemaldamine seoses geneeriliste ravimite turuletulekuga. Uuringutes on näidanud daratumumab elulemuse pikendamise osas ligikaudu 72% suuremat efektiivsust kui karfilsomiib.

Komisjon toetab Tervisekassa ettepanekut juhul kui müügiloa hoidja tagab vastava hinnalangus ning lisaks kehtestatakse ... lepe, mille kohaselt lepingumahu kasutamist ülekuulu taandamiseks ravimikomisjon ei toeta, kuna üleprognoositud mahu langetamine ei anna Tervisekassale reaalselt säästu ning edasine säästu võimalus võib konkureerivate toimeainete soodustusele lisandumisel nulli kahaneda.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatava daratumumabi kasutamise võimaluste laiendamiseks teenuse 238R koosseisus, rahuldada.

9. MEMO: RESERVANTIBIOOTIKUMID

Eesmärk: Esitada ravimikomisjonile ettepanek lisada tervishoiuteenuste loetellu reservantibiootikumid.

Taust

Tervisekassale on varasemalt esitatud Eesti Infektsioonhaiguste Seltsi ja Eesti Anestesioloogide Seltsi poolt taotlusi lisamaks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu antibiootikume resistentsete bakterite poolt põhjustatud infektsioonide raviks. Käesolevalt on rahastatud teenus 484R (Sepsise antibakteriaalne ravi, ühe toimeaine päevane raviannus), mille komplekshinda on arvestatud imipeneem, meropeneem, ertapeneem, piperatsilliin/tasobaktaam, tsefepiim ja vankomütsiin. Patsientidel, kelle bakteriaalne infektsioon ei ole käsitletav sepsisena, rakendatakse voodipäeva hinda 2065 (sisehaigused – 208,56€) maksimaalselt 10 ravipäeva, mis aga ei kata kallite antibiootikumide ravipäevade maksumusi. Komisjon on varasemalt arutlenud⁷ ja avaldanud põhimõttelist toetust reservantibiootikumide lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu, sest vajadus on olemas, kuid ebamääraseks jäi taotleja poolt hinnatud vajadus ning paluti üle täpsustada kriteeriumid ja patsientide arv infektsioonikontrolliteenistuste abiga. Eesti haiglate infektsioonitalituse spetsialistid on välja toonud, et soov antibiootikumide kättesaadavuse parandamisel on suunatud eelkõige MDR gram-negatiivsete tekitajate katteks ning *C. difficile* ravivõimaluste parandamiseks.

Tervisekassa on koos erialaspetsialistidega moodustanud reservantibiootikumide loetelu, mille jaoks koguti kokku erinevate ravimite hinnapakumised.

RESERVANTIBIOOTIKUM	Näidustus	MHL	CIP hind	Max hulгимüügi hind haiglate koos KM	Ühe ravipäeva maksumus
Fetcroja (tsefiderokool 1000mg) N10	aeroobsed gram-neg infektsioonid	Swedish Orphan Biovitrum AB	1 454,55 €	1 592,42 €	477,73 €
Zavicefta (tseftasidiim 2000mg + avibaktaam 500mg) N10	enterobakterid, pseudomonas aeruginosa ja anaeroobsete gram-negatiivsete infektsioonid	Pfizer	1 000,00 €	1 096,97 €	329,09 €
Emblaveo (astreonaam 1500mg + avibaktaam 500mg) N10	haiglatekkeline pneumoonia, gram-neg bakterite infektsioonid, UTI	Pfizer	675,00 €	742,72 €	297,09 €
Recarbrio (imipeneem 500mg + tsilastatiin 500mg + relebaktaam 250mg) N25	haiglatekkeline pneumoonia, gram-neg bakterite infektsioonid	Merck Sharp & Dohme B.V.	4 375,00 €	4 375,00 €	764,11 €

Eestile pakutud hinnad on ühed kõrgemad võrreldes teiste Euroopa Liidu riikidega. Recarbrio hinnatase oli soodsam pea kõikides teistes riikides, näiteks Kreekas ja Bulgaarias olid CIP hinnad vastavalt

⁷ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimid_02.07.2018.pdf

3580,00€ ja 3437,72€. Ravimi müügiloa esindaja põhjendas pakutud kalleimat hinda sellega, et nende hinnangul puudub Eestis meditsiiniline vajadus. Zavicefta viimane CIP hinna pakkumine on võrreldes teiste EL riikidega keskmine, soodsamad hinnad on näiteks Bulgaarias - 993,24€ ja Kreekas - 994,65€, kallimad hinnad Sloveenias – 1156,62€ ja Hispaanias – 1150,00€. Fetcroja hinnapakkumine jääb samuti teise EL riikidega keskele, soodsamad CIP hinnad on näiteks Itaalias 1353,75€ ja Tšehhis 1405,68€. Emblaveo hinnataset ei olnud veel võimalik teiste riikidega võrrelda.

Reservantibiootikumide kasutamisele peaksid kehtima järgmised rakendustingimused:

- Ravi alustamise otsustab infektsionistide konsiilium
- Tervisekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui haiglas on nakkushaiguste ennetamise ja tõrje seaduse § 23 lõigete 2 ja 3 alusel kehtestatud määruuses sätestatud korras loodud infektsioonikontrolli teenistus ja on tagatud infektsioonhaiguste kvalifikatsiooniga haiglanakkustõrje arsti pidev järelevalve ning ravi vajadus on hinnatud ja toimub vastavuses ravijuhendiga.

Tervisekassa arutles meditsiinilise eksperdiga ka ravikestvuse kriteeriumi osas (14 päeva), kuid eksperdi hinnangul pole see soovitatav, sest murekohaks on just pikka ravi vajavad infektsioonid (nt pankreatiit või osteomüeliit). Nende infektsioonide ravi võib kesta 4-6 nädalat ja sageli kombineeritakse seeninfektsiooni vastaste ravimitega. Eksperdi hinnangul tekitaks see tõsiseid eetilisi küsimusi, kui teatakse, et ravivõimalused on olemas, aga majanduslikult ei suuda haigla pikka ravikuuri katta. Seetõttu leiab Tervisekassa, et rakendustingimustesse ei pea lisama ravikestvuse kriteeriumit.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Puudulikud lähteandmed ning selgete alternatiivide puudumine ei võimalda teenuste kulutõhusust hinnata. Siiski tuleb aru saada, et tegemist on ravimitega, millega ravitakse väga raskeid infektsioone, mis teistele antibiootikumidele ei allu, seega on paljudel juhtudel tegemist elupäästva suhteliselt lühiajalise raviga.

Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa edastab meditsiinilise eksperdi arvamuse, milles on tuginetud Regionaalhaigla ja Kliinikumi 2023. aasta tegelikul toimeainete kasutusel normaalse neerufunktsiooniga patsientidel taandatult (kõik eelpool toodud toimeained ei ole Eestis veel realselt saadaval).

MDR tekitajatele suunatud ravi:

- tsefiderokooli on kasutatud 1 patsiendil ca 30 päevase ravikuuri vältel. Ravim on nendest ravimitest nõ viimase rea valik, aga asendamatu XDR Acinetobacter või XDR Stenotrophomonas poolt põhjustatud infektsioonide korral.
- tseftasidiim/avibaktaami ca 1000 ravipäeva, mis teeb 10 päevase ravikuuri 100 patsiendil. Selle preparaadi suuremat kasutust on mõjutanud sarnase toimespektriga tseftolosaan/tasobaktaami tarnehäired eelmisel ja üle-eelmisel aastal
- astreonaam/avibaktaam ei ole kasutatud, aga võimaldab toimespektri järgi vähendada tseftasidiim/avibaktaami kasutust
- imipeneem/tsilastatiin/relebaktaam ei ole kasutatud ja hetkeseisuga ei ole eeldatav kasutus suur, arvestades kitsamat toimespektrit.

Sellest lähtudes oleks lisakulu eelnevalt pakutud hindadega 2023. aastal olnud ravikindlustuse eelarvele 101 patsiendi korral 343 421,43€.

Meditsiiniline ekspert lisas, et nende ravimite kasutust võib oluliselt suurendada ka nakkuspuhangute esinemine, mis pole kahjuks välistatud ja tekkepõhjused võivad olla seotud nii välisravilt ületoodavate

patsientidega (mis on tõusvas trendis) kui ka tööjõupuudusest tingitud infektsioonikontrolli meetmete järgitavuse probleemidega. Ülekasutamist aitab vältida rakendustingimustes toodud infektsioonhaiguste arstide konsiiliumi nõue.

Eelnevast lähtudes on edasise patsientide prognoosi tegemine keeruline. Üldiselt võiks patsientide arv jääda samaks ning kui Emblaveo kasutamine vähendab Zavicefta kasutamist, siis võiks jääda lisakulu vahemikku 327 000€ – 345 000€. Patsientide lisandumisel lisakulu tõenäoliselt kasvab.

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle. Antibiootikumide kättesaadavuse parandamise vajadus on eelkõige MDR gramm-negatiivsete tekitajate katteks. Hetkel puuduvad nende tekitajate osas alternatiivsed ravivõimalused ning siiani on haiglad katnud taotletud reservantibiootikumide maksumuse haigla eelarvetest, kuna voodipäeva hind ei kata ära antibiootikumide ravipäevade maksumusi. Ravi taotletavate antibiootikumidega alustatakse ainult äärmisel vajadusel ning on sõltuv konkreetsest tekitajast, selle tundlikkusest ning infektsiooni lokalisatsioonist. Tõdeti, et katmata ravivajadus on suur. Erialaeksperdi sõnul on tegemist potentsiaalse elupäästva raviga nendele patsientidele, kellele muid alternatiive ei ole.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et tavapäraste meetoditega käesolevalt kulutõhusust hinnata ei ole võimalik. Arvestades 2023. aasta kasutust võib lisakulu eelarvele olla ligikaudu 300 000 – 400 000 eurot. Nenditi, et ravi ei teostata kuuridena ning ravi pikkus sõltub sellest, kuidas infektsioon paranema hakkab. Erialaeksperdi sõnul kombineeritakse vahel kirurgilist ravi antibiootikumraviga, mille puhul võidakse infektsioon kiiremalt kontrolli alla saada. Lisakulu võib olla seetõttu varieeruv ning ette ei ole võimalik näha ka infektsioonipuhangute tekkimist. Ülekasutust piiravad sätestatavad rakendustingimused, mille kohaselt alustatakse ravi infektsionistide konsiiliumi otsuse alusel.

Võttes arvesse, et tegemist on raskete infektsioonidega, käesolevalt alternatiivsed ravivõimalused puuduvad ning ravi võimaldamine võib olla nendele patsientidele potentsiaalselt elupäästev, soovitab komisjon ettepaneku rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel taotluse reservantibiootikumide lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu, rahuldada.

10.MEMO: SÜSTEEMSED IMMUNOSUPRESSANDID

Eesmärk: Teha ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud suukaudsete süsteemsete immunosupressantide- metotreksaati, asatiopriini, tsüklosporiini, mükofenoolhapet, sulfasalasiini, leflunomiidi ja hüdroksüklorokviini sisaldavate preparaatide soodustingimuste leevendamiseks. Ettepanek sai kooskõlastatud Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi, Eesti Reumatoloogia Seltsi ja Eesti Nefroloogide Seltsiga.

1. Metotreksaat

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: L40 rv dermatoveneroloogil ja pediaatril; M05-M08, M30-M35, M45-M46 rv reumatoloogil ja pediaatril.

100%: C00-D48 rv onkoloogil, hematoloogil ja pediaater-hematoloog-onkoloogil

Lisanduvad tingimused:

75%: L63, L93, L94 rv dermatoveneroloogil; M05-M08, M30-M35, M45-M46, M02-M03, M11, M13 REV reumatoloogil ja pediatril

2. Asatiopriin

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: K50-K51, K73-K74 rv gastroenteroloogil ja pediatril; L10, L12, L13.0 rv dermatoveneroloogil, pediatril ja allergoloog-immunoloogil; L20 rv dermatoveneroloogil; L40 rv dermatoveneroloogil ja pediatril; M05-M08, M30-M35, M45-M46 rv reumatoloogil ja pediatril; N00-N08 rv nefrooloogil ja pediatril.

100%: G70 rev neurooloogil ja pediatril; T86; Z94

Lisanduvad tingimused:

75%: L93 rv dermatoveneroloogil; M05-M08, M30-M35, M45-M46 REV reumatoloogil ja pediatril

100%: N00-N08 REV nefrooloogil

3. Tsüklosporiin

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: L20 rv dermatoveneroloogil; L40 rv pediatril ja pediaater-hematoloog-onkoloogil, dermatoveneroloogil ja reumatoloogil; L43 rv dermatoveneroloogil, pediatril ja pediaater-hematoloog-onkoloogil; L50.8-L50.9, L50.1-L50.5; M30-M35, M05-M08, M45-M46 rv pediatril, pediaater-hematoloog-onkoloogil ja reumatoloogil; N00-N08 rv nefrooloogil, pediatril ja pediaater-hematoloog-onkoloogil.

100%: D46 rv hematoloogil; D60-D64 rv hematoloogil, pediatril ja pediaater-hematoloog-onkoloogil; T86; Z94

Lisanduvad tingimused:

75%: L66, L63 rv dermatoveneroloogil; M30-M35, M05-M08, M45-M46 REV reumatoloogil ja pediatril

100%: N00-N08 REV nefrooloogil

4. Mükofenoolhape

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: E05.0 rv oftalmoloogil ja endokrinoloogil; L10; L94; M30-M36.

100%: T86; Z94

Lisanduvad tingimused:

75%: L12, L20 rv dermatoveneroloogil; M30-M36 REV reumatoloogil ja pediatril

100%: N00-N08 REV nefrooloogil

5. Sulfasalasiin

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: K50-K51 rv gastroenteroloogil ja pediatril; M05-M06, M08, M45-M46 rev reumatoloogil ja pediatril

Lisanduvad tingimused:

75%: M05-M08, M45-M46, M02-M03 ja M13 REV reumatoloogil ja pediatril

6. Leflunomiid

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: M05-M06 rv reumatoloogil ja pediatril kui mono-ja kombinatsioonravi metotreksaadi ja sulfasalasiini pole küllaldaselt efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid; M07 rv reumatoloogil ja pediatril, kui metotreksaat pole küllaldaselt efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid

Lisanduvad tingimused:

75%: M05-M08, M30-M35, M45-M46, M02-M03, M11, M13 REV reumatoloogil ja pediatril

7. Hüdroksüklorokviin

Hetkel kehtivad tingimused:

75%: M05-M06, M08, M30-M35, M45-M46 rev reumatoloogil ja pediatril

Lisanduvad tingimused:

75%: L66, L92, L93 rv dermatoveneroloogil

Taustainfo:

Antud süsteemsete immunosupressantide puhul on hetkel 75%/90%/100% soodusmääruga paljud haigused juba kaetud. Sellegipoolest esineb 50% soodusmääruga kasutajate seas Tervisekassa ravimistatistika kohaselt mitmeid raskeid haiguseid hõlmavaid diagnoose: näiteks raskekujulised närvisüsteemi-, naha-, lihas-, kuse-suguelundite-, vere- ja vereloomeelundite haigused. Asatiopriini, metotreksaati, tsüklosporiini, mükofenoolhapet, sulfasalasiini, leflunomiidi ja hüdroksüklorokviini sisaldavaid ravimeid kasutas 2023. aastal 50% soodusmääruga uute täiendatud diagnoosikoodide raames kokku 567 isikut ning Tervisekassa kulu oli nende ravimite hüvitamisele ca 27 394 eurot.

Erandkorras on Tervisekassal võimalik kompenseerida soodusravimite loetellu kuuluvaid preparaate, kuid selleks tuleb Tervisekassale edastada raviarsti põhjendus ravi vajalikkuse kohta ja patsiendi või tema eestkostja avaldus ning Tervisekassal tuleb iga isiku kohta eraldi otsus vastu võtta. 2022-2023. aasta statistika järgi on erandkorras hüvitatud metotreksaati, tsüklosporiini ja mükofenoolhapet kokku 83 isikule (asatiopriini, sulfasalasiini, leflunomiidi ja hüdroksüklorokviini erandkorras hüvitatud pole).

Tervisekassa tegi kuluprognoozi, kus 75%, 90% ja 100% soodusmäär juureks tuleks antud süsteemsete immunosupressantide lisakulu uute täiendatud diagnoosikoodide raames kokku vastavalt 12 698 eurot (75%) – 20 317 eurot (90%) ning 1997 eurot (100%). Erandkorras ravimeid saavate patsientide ravimite rahastamine tavakorras lisakulu kaasa ei tooks.

2023. aasta Tervisekassa statistikal põhinev kuluprognosis 50% soodusmääraga kasutajate hulgas:

Toimeaine	75% soodusmäär	Isikud	TK summa (ilma TRH)	75% kulu	Lisakulu	90% kulu	Lisakulu
Sulfasalasiin	M07, M02-M03, M13	290	11 952 €	17 928 €	5 976 €	21 514 €	9 562 €
Metotreksaat	L63, L93, L94, M02-M03, M11, M13	95	837 €	1 255 €	418 €	1 506 €	669 €
Leflunomiid	M08, M30-M35, M45-M46, M02-M03, M11, M13	69	7 039 €	10 559 €	3 520 €	12 671 €	5 631 €
Hüdroksüklorokviin	L66, L92, L93	66	1 579 €	2 369 €	790 €	2 843 €	1 264 €
Tsüklosporiin	L63, L66	19	3 051 €	4 576 €	1 525 €	5 491 €	2 440 €
Mükofenoolhape	L12, L20	4	939 €	1 408 €	469 €	1 690 €	751 €
Asatiopriin	L93	0	0 €	0 €	0 €	0 €	0 €
Lisakulu kokku					12 698 €		20 317 €

Toimeaine	Koodide täiendus 100%	Isikud	TK summa (ilma TRH)	100% kulu	Lisakulu
Asatiopriin	N00-N08	15	751 €	1 501 €	751 €
Mükofenoolhape	N00-N08	5	1 150 €	2 300 €	1 150 €
Tsüklosporiin	N00-N08	4	96 €	193 €	96 €
Lisakulu kokku					1 997 €

Ettepanek: leevendada asatiopriini, metotreksaati, tsüklosporiini, mükofenoolhapet, sulfasalasiini, leflunomiidi ja hüdroksüklorokviini sisaldavate suukaudsete preparaatide väljakirjutamise tingimusi vastavalt eelnimetatud tingimustele.

Diskussioon

Komisjon arutles ettepaneku üle. Tõdeti, et nimetatud immunosupressantide soodustingimuste leevendamine võimaldab muuta ravi patsientidele kättesaadavamaks. Tegemist on raskete haiguste diagnoosidega ning ravimite kasutamine on ajaga laienenud. Hetkel taotletakse nimetatud ravimeid erandkorra kaudu, mistõttu võimaldaks soodustingimuste leevendamine vähendada bürokraatiat ning arstide koormust seoses taotlemise protsessiga. Nenditi, et ravimite liigkasutamine on vähetõenäoline, kuna tegemist on patsiendile suhteliselt toksiliste ravimitega, mida ei määrata kergekäeliselt. Tekkiv lisakulu tingimuste leevendamisest on tagasihoidlik. Eelmainitust tingituna soovib komisjon ettepaneku rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse asatiopriini, metotreksaati, tsüklosporiini, mükofenoolhapet, sulfasalasiini, leflunomiidi ja hüdroksüklorokviini sisaldavate suukaudsete preparaatide väljakirjutamise tingimuste leevendamiseks rahuldada.

Ott Laius
Juhataja

Kati-Riin Vösaste
Protokollija