

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

01.10.2018 nr 9

Algus kell 15.00, lõpp kell 17.30

Juhatas: Alar Irs (Raviamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Kutsutud: Ott Laius (Raviamet)  
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, ekspertvaldkonnaga seotud huvide konflikt on kirjeldatud vastava päevakorra punkti juures.

### PÄEVAKORD:

1. Ibrutiniib (Lisa 1. UAB Johnson & Johnson Eesti filiaali taotlus ravimi **Imbruvica** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskirjad Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamustele);
2. Ensalutamiid (Lisa 2. Astellas Pharma Europe B.V taotlus ravimi **Xtandi** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. LHRH agonistid (Lisa 3. Eesti Uroloogide Seltsi taotlus toimeaineid gosereliin ja triptoreliin sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, tootjate tagasiside);
4. Bromofenak (Lisa 4. PharmaSwiss Eesti OÜ taotlus ravimi **Yellox** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Enteraalne toitesegu (Lisa 5. NutriMedical OÜ taotlus ravimi **Nutrison Advanced Peptisorb** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
6. Tiotroopium (Lisa 6. Boehringer Ingelheim RCV GmbH ja Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **Spiriva Resimat** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
7. Formoterool + glükopürroonium + beklometasoon (Lisa 7. UAB Norameda taotlus ravimi **Trimbow** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele, ravimikomisjoni 09.04.2018. a protokollil väljavõte);
8. Lisaküsimused (Lisa 8. memo: Eesti Haigekassa ettepanek toimeainet imatiniib sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti aramus; SIA Novartis Baltics Eesti filiaali ettepanek ravimi Entresto väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Eesti Sisearstide Ühenduse ettepanek ravimi Entresto väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus).

### 1. IBRUTINIIB

**Taotlus:** Taotletav muudatus kehtivatele soodustingimustele ravimi väljakirjutamisel 100% soodusmääraga:

- kroonilise lümfoidleukeemia raviks esimeses ravireas patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon;

- esimeses ja teises ravireas patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon.

### **Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelus:**

Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuuri (kood 321R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga 1. rea ravina heas üldseisundis füüsiliselt aktiivsel patsiendil ning 2. rea keemiaravina haiguse progresseerumise korral fludarabiini mittesisaldanud 1. rea ravi järel või kui haigus on resistentne 1. rea ravile;
- 2) rituksimabi kombinatsiooni bendamustiiniga 1. rea ravina heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendile, kes on vanem kui 65 eluaastat või kellel on suurenenud risk infektsioonide tekkeks;
- 3) CD20 antikeha kombinatsiooni kloorambutsiiliga 1. rea ravina patsientidele, kellele ravi fludarabiinil baseeruvate skeemidega on vastunäidustatud;
- 4) rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni või CD20 antikeha monoterapiat 2. ja enama rea ravina;
- 5) bendamustiini monoterapiana kolmandas raviliinis eeldusel, et kahes esimeses raviliinis on kasutatud kahte erinevat monoklonaalset antikeha;
- 6) R-CHOP raviskeemi Richteri transformatsiooni korral.

Soodusravimite loetelus on 100% soodusmääraga kättesaadavad toimeained kloorambutsiil, tsüklofosfamiid ja ibrutiniib (teises ravireas monoterapiana patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon).

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Kuni 80%-l kroonilise lümfoidleukeemiaga (edaspidi KLL) patsientidest on leitavad tsütogeneetilised muutused 17. kromosoomi lühikeses õlas (17p deletsioon). 17. kromosoomi lühikeses õlas paikneb TP53 (*tp - tumor protein*) kodeeriv geen. TP53 on valkude rühm, mis osaleb DNA defektide parandamises, vigaste rakkude kasvu pärssimises ning apoptoosi esilekutsumises. Nimetatud geen on muteerunud enam kui pooltel pahaloomulise kasvajaga patsientidest. 17p deletsiooniga patsiendid moodustavad erinevatel andmetel 3% – 10% patsientide üldarvust ning 30% – 50% ägenenud ja ravile allumatu haigusega patsientidest. Selle patsientide alarühma elulemuse mediaan on ligikaudu 2 kuni 3 aastat.

11q deletsiooniga patsientide osakaal on hinnanguliselt 15% – 20% kõikidest kroonilise lümfoidleukeemiaga patsientidest. Nende elulemuse prognoos on samuti lühem kui mutatsioonideta patsientidel. Dighiero *et al.* ning Krober, *et al.* on hinnanud nende patsientide elulemuse mediaaniks ligikaudu 80 kuud, mutatsioonita patsientide oodatav elulemus on 120 kuud. Taotleja on prognoosinud ravisajate arvuks 30 patsienti aastas: 11q deletsiooniga 23 patsienti aastas ja 17p deletsiooniga 7 patsienti aastas.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Halva prognoosiga (nn kõrge riskiga) patsientidele standardravi praegu puudub, sest del17p/TP53 mutatsiooniga patsiendid ei allu keemiaravile ning kombineeritud keemia-immuunravi kasu on vähene.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Taotlusega ei ole esitatud uuringuid, kus ravimit oleks võrdlusravina kasutatud I ravireas. Müügiloa aluseks olnud uuringutest on teada võrdlusuuring kloorambutsiiliga - patsientidel, kellel rituksimabi kombinatsioonravi fludarabiini ja tsüklofosfamiidiga (FCR raviskeem) ei olnud kaasuvate haiguste tõttu sobiv skeem. Sõltumatu järelevalvekomitee (IRC) hinnangust progressioonivabale perioodi mediaanile (PFS) selgus 84%-line, statistiliselt oluline surma või progressiooni riski vähenemine Imbruvica ravirühmas.

II ja järgnevate raviridade ravina on ibrutiniibi võrreldud ofatumumabiga ja leitud, et ta on efektiivsem. Surma või haiguse progressiooni risk ibrutiniibi grupis võrreldes ofatumumabiga vähenes 78% (HR

0,22; 95% UV 0,15 – 0,32;  $p < 0,001$ ). Ibrutiniibi toime oli samaväärne sõltumata patsientide uuringueelsetest kliinilistest näitajatest. Ka 17p deletsiooniga patsientide alarühmas ei olnud jälgimisaja mediaani 9,4 kuud juures progressioonivaba elulemuse mediaanset kestust ibrutiniibi puhul veel võimalik arvutada. Progressioonivaba elulemuse mediaanne kestus ofatumumabiga oli 8,1 kuud. Teises taotluses täiendas taotleja andmeid 3-aastase *follow-up* uuringuga, kus leiti, et 30 kuu progressioonivaba elulemuse määr varem ravimata KLL grupis oli 96%, eelnevalt ravitud KLL patsientidel 69% ja del17p patsientidel 48%. 30 kuu elulemuse määr oli varem ravimata grupis 97%, eelnevalt ravitud KLL patsientidel 79% ja del17p patsientidel 65%. Kõige sagedasemad mittehematoloogilised kõrvaltoimed ibrutiniibi grupis olid diarröa, väsimus, palavik ja iiveldus ning ofatumumabi grupis väsimus, infusiooni reaktsioonid ja kõha.

Ibrutiniibi efektiivsuse osas del11q patsientide raviks on taotleja esitanud kolme III faasi uuringu koondandmed (Kipps *et al.*, 2016), mille tulemused on esitatud stendiettekandena Ameerika hematoloogide ühingu kongressil (ASH). See analüüs koondas RESONATE, RESONATE-2 ning HELIOS uuringute tulemused. RESONATE uuringus võrreldi ibrutiniibi ofatumumabiga, RESONATE-2s kloorambutsiiliga ning HELIOSes võrreldi bendamustiini ja rituksimabi kombinatsiooni ibrutiniib, bendamustiin, rituksimab kombinatsiooniga. RESONATE ja HELIOS kaasasid eelnevalt ravitud patsiendid ning RESONATE-2 varem ravimata patsiendid. Uuringu tulemused:

	Ibrutiniibi rühm		Võrdlusrühm	
	11q deletsiooniga	11q deletsioonita	11q deletsiooniga	11q deletsioonita
<b>Progressioonita patsientide osakaal 24. kuul</b>	82%	75%	9%	19%
	Riskisuhe 0,64; $p=0,0369$		Riskisuhe 1,67; $p<0,0001$	
<b>30 kuu üldelulemus</b>	93%	86%	76%	78%
	Riskisuhe 0,52; $p=0,0297$		Riskisuhe 1,25; $p=0,3144$	

Ravimiameti hinnangul on del11q patsientide osas andmed vastuolulised. Kokkuvõttes võib öelda, et del11q patsiendid said ravist ibrutiniibiga mõnevõrra rohkem kasu kui ilma del11q-ta patsiendid, kuid progressioonivaba ning üldise elulemuse erinevused olid ka 11q deletsioonita patsientidel ibrutiniibi lisamisel olulised.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, milles on leitud ibrutiniibi täiendkulu tõhususe määr võrrelduna rituksimabi+kloorambutsiili ja kloorambutsiiliga. Seejuures ei võta mudel arvesse fludarabiini kasutamist kloorambutsiili ja rituksimabiga, mida võiks lugeda Eestis taotletud segmendis enimkasutatavaks alternatiiviks.

Taotleja on leidnud, et võrreldes kloorambutsiiliga tooks ibrutiniib kaasa tervisevõitu 3,94 QALY ning ICER/QALY väärtuseks saadi ... eurot.

Võrreldes kloorambutsiili+rituksimabiga tooks ibrutiniib kaasa tervisevõitu 3,246 QALY ning ICER/QALY väärtus on ... eurot.

#### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Taotleja hinnangul tekiks lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele järgneval kolmel aastal vastavalt ...eurot, ... eurot ja ...eurot (koos hetkel kehtiva ibrutiniibi hinnakokkuleppega, kus ...).

#### **Diskussioon**

Praegu on ibrutiniib soodustatud 100% soodusmääraga monoterapiiana II ravireas patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon. Taotlusega soovitakse ravim kättesaadavaks teha nendele patsientidele I ravireas ning lisaks taotletakse ravimi soodustamist I ja II ravireas patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon.

Arutleti ravimi vajaduse, kasutatavate alternatiivsete ravivõimaluste ning efektiivsuse üle. Leiti, et vajadus ravimi järele on olemas, sest del17p/TP53 mutatsiooniga patsientide halb prognoos on tõendatud, nende haigus ei allu hästi keemiaravile ning kombineeritud keemia-immunravi kasu on vähene. Selle alarühma elulemuse mediaan on 2-3 aastat, ibrutiniibi kasutamine I ja II ravireas nende patsientide ravis on efektiivne, mida toetavad ka ravijuhendid. 11q deletsiooniga patsientide kohta on info vastuoluline, ravijuhend (ESMO 2017) ütleb, et tänu FCR raviskeemi kasutamisele on 11q deletsiooniga patsientide prognoos oluliselt parem kui varem, FCR järgselt on 11q patsientide progressioonivaba elulemuse mediaan sarnane normaalse tsütogeneetikaga patsientidega - 50 kuud. Taotluse menetluse käigus on tootja selgitanud, et FCR raviskeemi on alternatiivina võimalik kasutada vaid heas üldseisundis olevatel füüsiliselt aktiivsetel patsientidel, ent halvemas üldseisundis olevad patsiendid vajavad alternatiivset ravivõimalust, milleks ravijuhned soovivad kasutada ibrutiniibi või kloorambutsiil + CD20 antikeha. Kui FCR raviskeemi kasutada ei saa, on del11q patsientide elulemuse mediaan ligikaudu 80 kuud, mutatsioonita patsientide oodatav elulemus 120 kuud. Läbi viidud uuringutega on tõendatud, et del11q patsiendid said ravist ibrutiniibiga mõnevõrra rohkem kasu kui ilma del11q-ta patsiendid ning kuna ravimi kõrge hind ei võimalda ravimi soodustamist kogu populatsioonile, on komisjoni hinnangul põhjendatud laiendada ravimi kasutamist patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon.

Komisjon arutles ravimi kulutõhususe, kehtiva hinnakokkuleppe ja uue pakkumise ning lisakulu üle. Ravimtootja esitatud kulutõhususe mudeli fookuses on 11q deletsiooniga patsiendid ja võrreldes kloorambutsiili+rituksimabiga tooks ibrutiniib kaasa tervisekasu 3,246 QALY ning kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta on ... eur/QALY. Võttes arvesse tootja viimast hinnapakkumist, on ravimi kulutõhusus võrreldes rituksimabi+kloorambutsiili kasutamisega ... eur/QALY. Pakutud hind ... eur on võrdne ... hinnaga. Uus pakutud hind kehtib vaid nn taotluses toodud patsientidele, ehk patsiendid, kel esineb deletsioon 17p ja/või mutatsioon TP53 ja vajavad ravi ibrutiniibiga I ravireas ning patsiendid, kellel esineb deletsioon 11q ja vajavad ibrutiniibi I ja II ravireas.

Praegu on ibrutiniib soodustatud monoteerapiana patsientidele, kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon ning kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ehk teises ravireas. Ravimil on kehtiv hinnakokkulepe, mille kohaselt on .... Kehtiva kokkuleppe alusel on ibrutiniibi ühe kuu ravi maksumus haigekassale ... eurot. Kuna kahte erinevat hinda ravimile ei ole võimalik kehtestada, on tootja teinud pakkumise suurendada olemasoleva lepingu mahtu järgmiselt: .... Ravimi piirangute muutmine põhjustab ravikindlustuse eelarvele märkimisväärse lisakulu, eriti alates teisest soodustamise aastast, samuti ei ole selge, kuid võrd võib ibrutiniibi kasutuselevõtt esimese rea ravis vähendada selle kasutamist teises ravireas (17p/TP53). Kui paneme mahud kokku ja II ravireas kasutus väheneb (kus ravim jääb kallimaks), siis hakkaks haigekassa uute patsientide eest tegelikkuses maksma rohkem kui ... eurot.

Komisjoni hinnangul ei ole läbi eelarvelae ravimile kulutõhuga hinna tagamine vastuvõetav. Eelarvelae eesmärk on maandada eelarveriske, mitte kulutõhuga hinna tekitamiseks. Prognoositav patsientide arv kätkeb endas ebakindlust, sest lisaks patsientide üldarvule mängib siin suurt rolli nende omavaheline jaotus I ja II ravireas ning see hakkab ajas teadmata ulatuses muutuma. Haigekassal puudub võimalus patsiente selekteerida ja tegelikku olukorda monitoorida. Lisaks, kui taotletakse mõnda järgmist ravimit samal näidustusel, mille kulutõhusust on vaja võrrelda olemasoleva ravi ehk ibrutiniibiga, siis on raske hinnata ibrutiniibi tegelikku maksumust.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et uus pakutud ravimi hind kehtib kõikidele patsientidele.

## **2. ENSALUTAMIID**

**Taotlus:** taotletakse 100% soodusmäära kahel näidustusel:

- kastratsiooni suhtes resistentse metastaatilise eesnäärmevähi (CRPC) ravi täiskasvanud meestel, kes on pärast androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ning kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud;
- metastaatilise CRPC ravi täiskasvanud meestel, kelle haigus on dotsetakseelravi ajal või järgselt progresseerunud.

**Praegu soodusravimite loetelus:** bikalutamiid, tsüproteroon - kui haigus on pärast kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni progresseerunud, metastaatilise haiguse korral lühiajaliselt ravi alustamisel LHRH analoogiga, kombinatsioonis kiiritusraviga või juhul kui patsient keeldub eelistatud hormoonravist (kirurgilisest või medikamentoosest kastratsioonist); gosereliin, triptoreliin - lokaalse või lokaalselt levinud ja kõrge riskiga (kliiniline staadium  $\geq$ T2c või Gleasoni skoor 8-10 või PSA  $\geq$ 20 ng/ml või regionaalsete lümfisõlmede haaratus või positiivne resektsioonipiir) eesnäärmevähi (C61) raviks patsientidele multimodaalse ravi osana kokkuvõttes kuni 2 aasta vältel (triptoreliini puhul väljakirjutamise õigus alates 13. ravinädalast); abirateroon - metastaseerunud kastratsiooniresistentse eesnäärmevähi (C61) raviks heas üldseisundis (ECOG 0-1 või valusündroomist tingitud ECOG 2) patsientidele, kelle haigus on eelneva dotsetakseeli sisaldava kemoterapia vältel või pärast seda progresseerunud.

**Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu** on eesnäärmevähiga patsientidele rahastatud teenus 350R „Eesnäärmekasvajate kemoterapiakuur“ ja teenus 244R „Luumetastaaside ravi 223-raadiumiga“. Lisaks on kompenseeritud palliatiivne kiiritusravi, kirurgilised operatsioonid ja erinevad ravimid luutüsistuste raviks.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Eesnäärme vähk on haigestumuselt neljas pahaloomuline kasvaja maailmas, meestel teisel kohal. Levimusmäär arenenud riikides 15% ja arengumaades 4%. Vanuse kasvades risk haigestuda suureneb. Kasvaja haigestumuskordaja Euroopa Liidus on 65/100 000 mehe kohta aastas. Vähiregistri andmetel oli eesnäärme pahaloomulise kasvaja üldine haigestumuskordaja Eestis 2013. aastal 171,6/100 000 mehe kohta. Metastaatilise haigusega patsientide 5-aasta elulemus on 30%.

Taotleja prognoosib kemoterapia-eelse näidustusega patsientide arvuks järgneval kolmel aastal vastavalt 18, 47 ja 91 patsienti ja kemoterapia-järgsel näidustusel vastavalt 16, 50, 53 patsienti.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Patsientidele, kes on pärast androgeen-deprivatsioonravi asümptomaatilised või kergelt sümptomaatilised ning kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud, on tänane ravipraktika patsientide aktiivne jälgimine kuni haiguse progresseerumiseni, mille järel saavad nad keemiaravi. Kemoterapia järgselt on soodustatud abirateroon, 223-raadium ja kabasiitakseel.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravimi efektiivsuse ja ohutuse andmed põhinevad kahel platseebovõrdlusega III faasi uuringul – PREVAIL (kemoterapia eelselt) ning AFFIRM (kemoterapia järgselt)

PREVAIL uuringu esmase tulemusnäitajad olid radioloogiline progressioon ja elulemus. 12. kuul oli ensalutamiidi rühmas ilma radioloogilise progressioonita 65% ning platseebo rühmas 14% patsientidest. Radioloogilise progressioonita perioodi mediaani ei saavutatud ensalutamiidi rühmas, platseebo rühmas oli see 3,9 kuud. PREVAIL jätku-uuringus näidati elulemuse pikenedust 4 kuu võrra ensalutamiidi patsientidel (35,3 kuud vs 31,3 kuud). Uurija hinnatud radioloogilise progressioonivaba periood oli 20,0 kuud ensalutamiidi rühmas ning 5,4 kuud platseebo rühmas. Kolmanda või raskema astme kõrvaltoimeid esines 43% ensalutamiidi ning 37% platseebo patsientidest. Sagedasemad olid väsimus, seljavalu, kõhukinnisus ning artralgia. Ravirühmas esines rohkem hüpertensiooni (7% patsientidest).

AFFIRM uuringu esmane tulemusnäitaja oli elulemus, mis oli ensalutamiidi rühmas 18,4 kuud ja 13,6 kuud platseebo rühmas. Seega saavutati elulemuse pikenedamine 4,8 kuud ensalutamiidi patsientidel, teisene tulemusnäitaja oli radioloogiline progressioon, mis oli rühmades vastavalt 8,3 kuud ja 2,9 kuud. Kolmanda astme kõrvaltoimeid esines ensalutamiidi rühmas 45,3% ning platseebo rühmas 53,1%. Ensulutamiidi rühmas esines rohkem väsimust, diarröad, kuumahooget, lihasvalu ning peavalu. Vererõhutõusu täheldati 6,6% ensalutamiidi patsientidel ning 3,3% platseebo patsientidel.

Otseseid võrdlusi abiraterooniga tehtud ei ole, aga eeldatavalt on nende efektiivsus sarnane (võrdluses platseeboga pikenes abiraterooniga kemoterapia eelselt mediaanne üldine elulemus 4,4 kuud ning kemoterapia järgselt 4,6 kuud).

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Kemoterapia-eelne näidustus. Taotleja on esitanud Markovi mudelil põhineva kulutõhususeanalüüsi, milles võrreldi ensalutamiidi aktiivse jälgimise või abiraterooniga. Analüüsi tulemusel leiti, et kvaliteedile kohandatud eluaastaid (QALY) võidetakse ensalutamiidiga võrreldes abiraterooniga 0,15 (2,2 vs 2,06) ning võrreldes aktiivse jälgimisega 0,61 (2,2 vs 1,59). Ensulutamiid domineeris abiraterooni üle ning võrreldes aktiivse jälgimisega oli ICER/QALY ... eurot.

Haigekassa sai kordusanalüüsil ensalutamiidi kulutõhususeks võrreldes aktiivse jälgimisega ICER/QALY ... eurot.

Kemoterapia-järgne näidustus. On esitatud kuluminimeerimise analüüs võrreldes abiraterooniga (koos prednisolooniga). Analüüsis on taotleja leidnud, et ensalutamiidiga seotud väiksem arv visiite ja analüüse toob haigekassale kokkuhoidu ... eurot patsiendi kohta ning ensalutamiidi ravipäev on ... eurot soodsam võrreldes abiraterooni avaliku hinnaga.

Haigekassa võrdles ravimite tegelikke maksumusi ning leidis, et ravi ensalutamiidiga on ... eurot ehk ...% kallim.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Ensulutamiidi rahastamine kemoterapia-eelsel näidustusel võib tuua lisakulu eelarvele esimesel aastal kuni ... eurot ning kolme aasta peale kokku kuni ... eurot.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle ja tuletati meelde abiraterooni arutelu 04.09.2017. a, mil ravimit taotleti patsientidele, kellel kemoterapia ei ole veel kliiniliselt näidustatud. Leiti, et kuna tegemist on progresseeruva haigusega, on ravimi suurim väärtus haiguse progressiooni ja keemiaravi edasilükkamine. Ei ole selge, kuidas patsiendid jaotuksid, kui ravim oleks soodustatud nii keemiaravi eelses kui -järgses ravireas ning ühele patsiendile on lubatud vaid üks ravikuur. Kulutõhusus ICER/QALY 40 000 eurot on aktsepteeritud viimase valiku ravimite puhul, ent taotletavad ravimid abirateroon ja ensalutamiid keemiaravi eelses ravireas on raske kroonilise haiguse kontrolli all hoidmise ravimid, mille kulutõhusus ei tohiks ületada 20 000 eurot/QALY. Lisaks vajab komisjonis arutelu, kuidas hakkab kujunema ravimikasutus ja raviread, kui taotletavad ravimid oleksid soodustatud nii enne kui pärast keemiaravi lisaks juba olemasolevatele (223-raadium, kabasitakseel). Kokkuvõttes leiti, et vajadus ravimi järele keemiaravi eelses ravireas on mõõdukas, ent kulutõhusus üle 20 000 eurot/QALY ei ole aktsepteeritav.

Ensulutamiidi efektiivsus ja ohutus keemiaravi järgselt on samaväärne abiraterooniga, ravimi olulist kliinilist paremust ega ohutust ei ole tõendatud. Ravimikomisjoni hinnangul ei ole lisakulu teke Eesti Haigekassa ravimieelarvele põhjendatud ja ravimi lisamist loetellu soovitatakse kuluminimeerimise analüüsi alusel ehk vajalik hinnalangus on ... %.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib lisada ravim loetellu kemoterapia järgsel näidustusel tingimisel, et ravimi hind ei ületa juba loetelus oleva abiraterooni ühe ravikuu maksumust.

### 3. LHRH AGONISTID

**Taotlus:** Eesti Uroloogide Selts taotleb LHRH (luteiniseerivat hormooni vabastav hormoon) agonistide piirangu 100% soodustuse laiendamist eesnäärmevähiga metastaseerunud patsientidele

**Praegu soodusravimite loetelus:** 100% soodusmääraga kättesaadavad triptoreliin ja gosereliin on eesnäärmevähiga diagnoosiga (C61) piiratud lokaalse või lokaalselt levinud vähi staadiumitele. C61 diagnoosiga ravimi väljakirjutamise õigus on uroloogil ja onkoloogil lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga eesnäärmevähiga patsientidele (kliiniline staadium  $\geq$ T2c, Gleasoni skoor 8-10, PSA  $\geq$ 20 ng/ml, regionaalsete lümfisõlmede haaratus või positiivne reseksioonipiir) multimodaalse ravi osana kuni 2 aasta vältel. Metastaatilise eesnäärmevähiga korral on LHRH agonistid kättesaadavad 50% soodusmääraga.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Taotluse kohaselt on LHRH eelisteks psühholoogiline mõju patsiendile ning raviga ei kaasne pöördumatut protsessi, s.t. on võimalik rakendada erinevaid raviskeeme (vahelduv hormoonravi, hormoonravi koos radioterapiaga, maksimaalne androgeenide blokaad), mis lükkab edasi hormoonrefraktaarse eesnäärmevähiga väljakujunemise ja parandab ilma ravita perioodil elukvaliteeti. Medikamentoosne kastratsioon LHRH agonistidega on praegu soodustatud metastaatilistele patsientidele 50%-lise soodustusega ning seega on neid võimalik kasutada vaid patsientidel, kes suudavad ravimi omaosalust kanda. Taotleja hinnangul on prognoositav patsientide arv 260, tuginedes 2015. a statistikale.

Haigekassa statistika andmetel kasutas 2017. aastal 50% soodusmääraga LHRH agoniste 298 patsienti. Seega on potentsiaalseid patsiente praeguseks mõnevõrra rohkem kui Eesti Uroloogide Selts prognoosib.

##### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Kirurgiline kastratsioon, mis on kättesaadav teenuste loetelu kaudu kõikidele patsientidele või 50% omaosalus.

##### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Eesti Uroloogide Selts on välja toonud, et Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni ravijuhend metastaseerunud eesnäärmevähiga ravis soovib androgeen-supressiooni võrdselt kas kirurgilise või medikamentoosse (LHRH agonistid) kastratsiooni näol A-taseme tõendus põhise alusel.

Ravimite efektiivsuse ja ohutuse tõendamiseks on esitatud randomiseeritud kliiniline uuring 58-l eesnäärme vähiga patsiendil (Østergren *et al*, 2017), kes said kas triptoreliini või kellel teostati subkapsulaarne orhidektoomia. Patsientide jälgimisaeg oli 48 nädalat ning testosterooni taset mõõdeti 12, 24 ja 48 nädala möödumisel. Uuringu esmane eesmärk oli uurida metaboolsete probleemide erinevust kahe rühma vahel, kuid viidatud uuring kirjeldas teisest tulemit testosterooni tasemete osas. 12. nädalal saavutas 97% triptoreliini ja 79% orhidektoomia patsientidest ( $p < 0,05$ ) testosteroonitaseme alla 20 ng/dL, 24. nädalal olid tulemused vastavalt 90% ja 92% ( $p = 0,73$ ) ning 48. nädalal 100% ja 87% ( $p < 0,05$ ). Kõik patsiendid saavutasid 48. nädalaks testosterooni taseme alla 30 ng/dL. Kuuel orhidektoomia patsiendil esines operatsioonijärgselt kubeme paistetust või hematoomi, mis ei vajanud kirurgilist sekkumist ning ühel patsiendil pidi põletikulise kubeme hematoomi kirurgiliselt korrigeerima. Üks triptoreliini patsient koges paikset lihasvalu pärast ravimi manustamiskohal ning üks mööduvat valu, mitte süstekohal, aga teisel puusal, mida tõlgendati testosterooni palangu sündroomina. Erinevusi patsientide elukvaliteedis ei raporteeritud.

Retrospektiivses uuringus, kus uuriti kirurgilise kastratsiooni ja LHRH agonistide toime erinevust testosterooni tasemele (van der Sluis *et al*, 2012), kaasati 66 patsienti, kellest 34 oli kastratsioonirühmas, kellest omakorda 24 läbisid orhidektoomia metastaseerunud eesnäärmevähi tõttu. Antud uuringus langetasid 3 kuud pärast ravi LHRH agonistid testosterooni taseme mediaani (4,0 ng/dL) rohkem kui orhidektoomia (9,2 ng/dL), kuid patsientide hulk, kes saavutasid taseme alla 20 ng/dL oli sarnane – 97%. Kõrvaltoimete ega elukvaliteedi kohta uuring andmeid ei esita.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Puuduvad ka kulutõhususe uuringud, mis võrdleksid LHRH agoniste otsese alternatiivi orhidektoomiaga metastaatilise eesnäärmevähi näidustusel, mistõttu pole haigekassal võimalik kulutõhusust hinnata.

Orhidektoomia (ühe- või kahepoolne) maksumuseks on 217,08 eurot, LHRH agonistidega on ravi pikaajaline ning maksab ca 900 eurot aastas.

#### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Lisakulu, mis tekiks soodusmäära tõstmisest metastaseerunud eesnäärmeekasvajaga patsientidel, oleks esimesel kompenseerimise aastal 65 150 eurot.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles muudatuse vajaduse üle. Esitatud kliiniliste andmete alusel saab öelda, et LHRH agonistid langetavad testosterooni taset vähemalt sama tõhusalt kui orhidektoomia, kui mitte tõhusamalt. Patsientide osakaalud, kes saavutavad ühe või teise raviviisiga soovitusliku testosterooni taseme alla 20 ng/dL on seotud teatava ebakindlusega ning sellest madalama taseme saavutamise kliiniline kasu on teadmata. Samuti ei ole kvantifitseeritavaid andmeid patsientide elukvaliteedi kohta medikamentoosse või kirurgilise kastratsiooni järgselt. Teisalt soovitab Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni ravijuhend mõlemaid võimalusi kõrgel tõendus põhise tasemel esmavalikuna metastaseerunud eesnäärmevähi patsientidele, seetõttu leidis komisjon, et ravimid võiksid olla 100% soodusmääraga kättesaadavad kõigile ravivajajatele.

Ravimi taotluse menetluse käigus selgus, et ravimihindade andmebaasi Euripid (*või EURIPID*) andmetel on mõlema toimeaine hinnad teistes riikides oluliselt soodsamad kui Eestis. Puuduvad andmed, et taotletavate ravimite kasutamine kirurgilise kastratsiooni asemel pikendaks elu või parandaks elukvaliteeti. Komisjoni hinnangul ei ole ravimite kompenseerimisel kõrgema soodusmääraga põhjendatud lisakulu teke ravikindlustushüvitiste eelarvele.

#### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et tootjad langetavad ravimite hinda vastavalt müügi mahule kasvule, neutraliseerimaks eelarvemõju.

## **4. BROMOFENAK**

**Taotlus:** 50% soodusmäär katarakti eemaldamise operatsiooni järgseks postoperatiivse silmapõletiku raviks.

**Praegu soodusravimite loetelus:** postoperatiivse põletiku ennetamiseks ja ravimiseks kasutatakse kõige sagedamini laia toimespektriga antibiootikumi ja glükokortikoidi kombinatsioone (Maxitrol, Maxidex, Oftan Dexa, Tobradex silmatilgad)

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

##### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Katarakt on tihti vananemisega kaasnev silmaläätse hägustumine, mille toimel nägemisteravus järkjärgult langeb. Erinevalt teistest epiteelidest ei uuene läätses olevad rakud, mistõttu on nad vastuvõtlikud nii välisteguritele kui ka vananemise degeneratiivsele mõjule. Katarakti teket ja



progressiooni ei ole võimalik medikamentooselt mõjutada. Kataraktist tingitud nägemiskaotust ravitakse kirurgiliselt. Tänapäevane katarakti operatiivne meetod on fakoemulsifikatsioon, mille käigus eemaldatakse ultraheli abil lääts ning asendatakse see kuntsläätsuga. Eestis kasutatakse enamasti postoperatiivse põletiku ennetamiseks ja ravimiseks sagedamini laia toimespektriga antibiootikumi ja glükokortikoidi kombinatsiooni. Postoperatiivset põletikku ja valu on võimalik ravida ka mittesteroidse põletikuvastase ravimiga (MSPVR). Taotluse kohaselt on kortikosteroididel laiem toimemehhanism kui MSPVR-l, kuid nad põhjustavad ebasoovitavaid kõrvaltoimeid nagu kõrgeenenud silmasisene rõhk. MSPVR-d on monoravina vähemalt sama efektiivsed kui kortikosteroidid ning ennetavad tsüstoidse makulaarse ödeemi teket. Taotleja prognoosib patsientide arvuks järgneval kolmel aastal vastavalt 171, 285 ja 399 patsienti, tuginedes nepafenaki saanud patsientide arvule.

Ravimiamet juhib tähelepanu, et bromofenaki kasutamist taotletakse laiemal näidustusel, kui nepafenak on soodustatud, mistõttu ei ole prognoos asjakohane ning võimalike kasutajate hulk on kahtlemata suurem, kui eeldatud 400 patsienti kolmandal aastal. Samuti ei saa välistada võimalust, et arstid hakkavad kasutama kolmikkombinatsiooni antibiootikumi, kortikosteroidi ning MSPVR-iga.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

50% soodusmääraga on kättesaadav nepafenak, katarakti operatsiooni järgseks kuni 60-päevaseks raviks kaasuva diabeetilise retinopaatia esinemisel.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimeuuringus võrreldi bromofenaki ja platseebo efektiivsust (Donnenfeld *et al* 2007) ja ohutust (Stewart *et al* 2007). Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli summeeritud silmapõletiku skoor (SOIS ehk *Summed Ocular Inflammation Score*)  $\geq 3$ . Uuringu vältel hinnati põletikulist aktiivsust, valu ja kõrvaltoimete esinemist. Bromofenaki rühmas saavutasid täieliku paranemise (SOIS skoor 0 14 ravipäevaks) 15. ravipäevaks 64% patsientidest, platseebo rühmas 43,3% ( $p < 0,0001$ ). Bromofenaki puhul oli põletiku (3. ravipäevaks 8,4% vs 1,2%,  $p < 0,0001$ ) ja valu taandumine kiirem kui platseebol (2. vs 5. ravipäevaks,  $p < 0,0001$ ). Silmaga seotud kõrvaltoimeid oli bromofenakil vähem. Kõige sagedamini esines iriiti ehk silma eesosa põletikku (bromofenak 7,0% vs platseebo 18,1%,  $p = 0,0001$ ), ärritustunnet (2,5 % vs 4,7%), fotofoobiat (2,0% vs 11,1%). Tõsiseid silmaga seotud kõrvaltoimeid ei esinenud. Platseebo rühmas oli ravikatkestusi kõrvaltoimete tõttu rohkem kui bromofenaki rühmas (14,6%, vs. 2,8%,  $p < 0,0001$ ). Raviefekti puudumise tõttu katkestas platseebo rühmas 21,6% (37/171) ja bromofenaki rühmas 3,1% patsientidest.

Väikeses avatud randomiseeritud uuringus (Endo *et al* 2009) võrreldi bromofenaki ja steroidi tsüstilise makulaarse turse ja eeskambri infektsiooni profülaktikas pärast fakoemulsifikatsiooni ja intraokulaarse läätseläätse implantatsiooni. 2. ravinädalaks oli bromofenaki rühmas põletikuline aktiivsus madalam kui steroidi rühmas ( $p = 0,007$ ). Nägemisteravuse paranemisel ( $p = 0,37$ ) ja reetina turse vähenemisel ( $p = 0,19$ ) ei leitud gruppide vahel erinevust. Süstemaatilises ülevaates (Juthan *et al* 2018), mis koondas 48 kliinilise uuringu andmed võrreldi MSPVR ravimeid, kortikosteroidide ja nende kombinatsioonide efektiivsust ja ohutust komplitseerumata katarakti operatsiooni järgse põletiku ravis. Saadud tulemustest järeldati, et MSPVRi monoravi või kombinatsioonis kortikosteroidiga ei saa pidada efektiivsemaks kui kortikosteroidi monoravi.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks kuluminimeerimisanalüüsi, võrreldes ravimi maksumust EHK ravimite loetellu kantud alternatiivse ravimiga nepafenak, analüüsi tulemusel on taotletav ravim 48% soodsam.

Haigekassa ja Ravimiamet on oma hinnangus välja toonud, et taotletud näidustust silmas pidades ei ole bromofenaki võrdlus nepafenakiga asjakohane – katarakti operatsioonijärgse standardravi kontekstis tuleks ravimit võrrelda kortikosteroididega. Taotletava ravimi paremust kortikoidpreparaatide ees ei ole tõendatud ehk taotleja ei ole analüüsinud bromofenaki kasutamise majanduslikku põhjendatust

kortikosteroididega võrreldes. EHK viis läbi analüüsi, kasutades sarnastest efektiivsusandmetest lähtuvalt kuluminimeerimise põhimõtet. Võttes võrdluse aluseks antibiootikumita preparaaside hüvitamise hinnad, on taotletav ravim 2017. a enimkasutatud silmasisese kortikosteroidpreparaadiga võrreldes 49% kallim.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Taotletava ravimi soodustamisel katarakti operatsioonijärgse standardravi koosseisus võib EHK 2017. a raviteenuste statistika põhjal eeldada ravivajadust kuni 6000 ravikuuri aasta kohta, mis võrrelduna enimkasutatud kortikosteroidpreparaadi maksumusega põhjustab EHK eelarvele taotletava hinna juures 12 150 eurot lisakulu aasta kohta.

Ravimi kasutamisel alternatiivselt nepafenakile piiratud soodustingimustel võimaldab selle kandmine EHK ravimite loetellu ligikaudu 4280 eurot kokkuhoidu EHK ravimihüvitiste eelarvele.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja kasutatavate alternatiivide üle. Praegu on alternatiividest kättesaadav 50% soodusmääraga nepafenak, mis on näidustatud patsientidele, kellel esineb kaasuv diabeetiline retinopaatia. Katarakti operatsioonijärgses standardravis on laialdaselt kasutusel kortikosteroidide sisaldavad silmatilgad, millel on mitmeid kõrvaltoimeid, neist olulisemad sekundaarne glaukoom, katarakt, haava paranemise aeglustumine ja infektsiooni ägenemine. Patsiendil, kellel juba on glaukoom, ei soovitata neid kasutada ning ka ilma glaukoomita patsiendil on oht silmasiserõhu tõusuks. Leiti, et vajadus ohutuma ravimi järele on olemas, ent kuna taotletava ravimi näidustus on oluliselt laiem kui nepafenakil ja hind kõrgem kui võrreldavatel kortikosteroididel, soovib komisjoni pidada haigekassal tootjaga hinnaläbirääkimisi, eesmärgiga saavutada võimalikult väike lisakulu võrreldes toopiliste kortikosteroidide kasutamisega, mida bromofenak olulisel määral asendada hakkab.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui saavutatakse aktsepteeritav hinnatase ja minimaalne lisakulu teke ravikindlustusehüvitiste eelarvele.

## **5. ENTERAALNE TOITSEGU**

**Taotlus:** Taotletakse sonditoidu Nutrison Advanced Peptisorb 100% kompenseerimist järgmistel näidustustel: väärtoitumus (RHK-10 koodid E40-E46), kahheksia (R64), düsfaagia (R13), soole malabsorptsioon (K90) ja mujal klassifitseerimata menetlusjärgsed seedeelundite haigusseisundid (K91).

**Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite loetelus:** ravimite loetellu ei ole kantud ühtegi enteraalset toitesegu üle 1-aastastele lastele ja täiskasvanutele. Tervishoiuteenuste loetelu kaudu kompenseeritakse teenuseid 7036 „Parenteraalne toitmine kodus”, 7584 „Endoskoopiline sondi asetamine makku või soolde“ ja 7583 „Endoskoopiline perkutaanse gastrostoomi rajamine“. 2017. aasta jooksul on perkutaanne gastrostoom rajatud 247 patsiendile ja endoskoopiline sond asetatud 96 patsiendile.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Enteraalse toitumise mõiste tähistab meditsiinilise näidustusega toidu kasutamist nii suukaudselt kui ka nasogastraalse, nasoduodenaalse või nasojejunostaalse sondi, gastro- või jejunostoomi kaudu. Enteraalne toitmine võib olla näidustatud lisaks haiglasviibimise ajale pikemal perioodil, mille vältel patsiendi hospitaliseerimine ei ole mõistlik. Sellisel juhul saab rakendada kodust enteraalset toitumist. Toitmisravi on näidustatud patsientidele, kellel suukaudne toitumine on puudulik või tõenäoliselt puudulik >5-7 päeva jooksul. Alatoitunud patsientidel võib toitmisravi alustada ka varem. Enteraalset

toitmist soovitatakse kuna see soodustab peristaltikat, väldib limaskesta atroofiat, vähendab bakteriaalset ülekasvu, suurendab hepatobiliaarset ringlust ning suurendab immuunsust.

Alatoitumus (kaasa arvatud haigusest tingitud alatoitumus) on sage kliiniline ja rahvatervise probleem. On leitud, et alatoitumist võib esineda ligikaudu 30% hospitaliseeritud patsientidest. Paljude haigustega kaasneb lisaks toitumusliku seisundi halvenemine nii toitainete tarbimise, metabolismi kui ekskretsiooni muutuste tõttu. Taotleja hindab Euroopas läbiviidud uuringu alusel, et enteraalse toitmise alustamise mediaan on 163 patsienti miljoni inimese kohta üldpopulatsioonis aastas. Eestis võiks vastavate patsientide arv olla orienteeruvalt 214 patsienti aastas, kellest 5% võiks kasutada taotletavat ehk semielementaalset toitesegu, st 4-11 patsienti aastas. Taotleja hinnangul on tõsine elementaarset toitesegu vajadus ravitoitmise eesmärgil patsientidel, kellel on lühikese soole sündroom, raske malabsorptsioon või patsienti toidetakse peensoole.

### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

Taotleja hinnangul on senised võimalikud ravimeetodid:

- 1) patsientide pikem hospitaliseerimine enteraalse toitmise võimaldamiseks;
- 2) patsientide enteraalne toitmine enteraalseks toitmiseks sobimatute vahenditega;
- 3) patsientide enteraalne toitmine täishinnaga enteraalseid toidusegusid kasutades;
- 4) patsientide kodune parenteraalne toitmine.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Mitmekeskuseline vaatlusuuring 456 koduse enteraalse toitmise patsiendil (Klek *et al*, 2014) vaatles kahte erinevat 12-kuulist perioodi. Esimese perioodi vältel toideti patsiente sondi kaudu kodus valmistatud toiduga ning teisel perioodil toideti neid spetsiaalse enteraalse toiteseguga ning neid jälgiti toitumishäirete poolt. Uuringusse kaasati 142 last ning 314 täiskasvanut. Kõige sagedasemad haigused, mille tõttu patsientidele oli enteraalne toitmine ette nähtud, olid neurovaskulaarsetest põhjustest tingitud düsfaagia (30%), halvatus (16%), abdominaalkasvaja (12%).

Enteraalse toitmise perioodil esines patsientidel oluliselt vähem infektsioone võrreldes püreestatud toidu tarbimisega (14,9% vs 37,4%,  $p < 0,001$ ), vähenes hospitaliseerimiste arv (1,26 vs 1,98,  $p < 0,001$ ) ning haiglas veedetud päevade arv (28,5 päeva vs 39,7 päeva,  $p < 0,001$ ). Hinnanguliselt vähenes aastane keskmine hospitaliseerimiste kulu 6500 dollarilt 2072 dollarini. Samas tõdevad uurijad järeldustes, et on keeruline hinnata, kas eelkõige avaldas positiivset mõju enteraalne toitesegu või spetsiaalse toitumishäirete kaasamine patsientide ravisse.

Ameerika parenteraalse ja enteraalse toitmise ühingu ning intensiivravi ühingu poolt välja antud ühises kriitilises seisundis patsientide toitmise juhises (McClave *et al*, 2016) tuuakse välja, et varasem enteraalse toitmise alustamine kriitilises seisundis patsientidel on seotud väiksema suremuse ning väiksema infektsiooniriskiga. Samas tõdeti, et andmete kvaliteet, mille alusel need soovitused anti, olid väga madalad.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Pikaajalise koduse enteraalse toitmise kulutõhusus on ebaselge. Leidub viiteid, et pikaajaline kodune enteraalne toitmine on kulutõhusam kui pikaajaline ravi haiglates või hooldekodudes (USAs ja Poolas läbiviidud uuringud).

Haigekassa tellis Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt tervisetehnoloogiate hindamise raporti „Eritoitesegude kasutamise kulutõhusus toitmiseravis“, mille eesmärgiks on analüüsida eritoitesegudega enteraalse toitmise kasutegurit ja kulutõhusust ning hinnata, milline oleks koduse toitmiseravi optimaalne korraldus Eestis. Raport peaks valmima 2018. aastal.

Eesti Kliinilise Toitmise Seltsi hinnangul on toitmiseravi alustamisel vajalik toitmisevahendite kasutamise õpetamine ja arsti visiit vähemalt kord nädalas, edaspidi kord kvartalis, et hinnata patsiendi toitmiseravi vajadust, korrigeerida toitmismahet ning diagnoosida ja ravida võimalikke tüsistusi. Toitmise tulemuste

parandamiseks on oluline seada sisse toimiv protsess ka enteraalse toidu, toitmis-pumba ja -tarvikute hankimiseks ja nende kohaletoimetamiseks patsientidele.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Olenevalt enteraalse toitmise kestusest (281-365 päeva) ja päevas tarbitavast toidu kogusest (1,2-2 liitrit) on eelarvemõju 4-11 patsiendi toitmisel Nutrison Advanced Peptisorb enteraalse toiteseguga ca 48 000-103 000 eurot. Kõigi prognoositud 214 täiskasvanud patsiendi toitmisel semielementaalse toiteseguga on lisakulu ravikindlustuse eelarvele 930 000-2 000 000 eurot.

### **Diskussioon**

Haigekassa selgitas, et Eesti Kliinilise Toitmise Selts taotleb uue teenuse „Enteraalne toitmisravi väljaspool intensiivravi“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Enteraalne toitmisravi on näidustatud nii statsionaaris, õendusabis, hooldusasutuses kui ka kodus viibivale patsiendile, kellel suukaudset toitmist pole võimalik teostada või see ei taga patsiendi vajadustele vastavat kaloraaži/toitainete kogust ning kes seetõttu vajab lisatoitmist nasogastraalsondiga, nasoduodenaalsondiga, nasojejunaalsondiga, gastrostoomiga või jejunostoomiga spetsiaalse kliiniliseks toitmiseks mõeldud täisväärtusliku toitelahusega. Püreestatud tavatoit ei ole patsientidele alternatiiviks, kuna tulenevalt paksemast konsistentsist ei ole seda võimalik läbi haiglates kasutusel olevate toitmissüsteemide EnFit ühenduste patsientidele manustada. Kõik uued toitmissüsteemid omavad EnFit ühendusi, mis on Euroopa standardiks, vanade ühenduste tootmine on lõpetatud. Seega patsientidel, kes vajavad toitmist läbi stoomi või sondi, alternatiivsed võimalused spetsiaalsetele toitesegudele puuduvad.

Arutleti ravimi vajaduse üle. Taotletav preparaat on toitaineliselt täisväärtuslik madala rasvasisaldusega semielementaalne kiudaineteta sonditoit, mida saab kasutada sondi, gastrostoomi või jejunostoomi kaudu, aga ka suukaudselt. Haigekassa statistikast nähtub, et 2017. aasta jooksul on perkutaanne gastrostoom rajatud 247 patsiendile ja endoskoopiline sond asetatud 96 patsiendile. Arvestades, et püreestatud kodutoit läbi toitmissüsteemide EnFit ühenduste kaudu oma konsistentsi tõttu ei mahu, on vajadus enteraalse toitmisravi ja vastavate toitmissegude järele olemas. Teisalt on väga oluline, et enteraalset toitmist vajavad patsiendid saavad vajaliku väljaõppe ning on tagatud nende regulaarne jälgimine ja nõustamine. Enteraalset toitmist vajavate patsientide mobiilsus võib olla piiratud, mistõttu on oluline sisse seada toimiv süsteem toidu ja toitmistarvikute kohaletoimetamiseks patsientidele. Seega on vajalik kompleksse teenuse väljatöötamine koostöös Eesti Kliinilise Toitmise Seltsiga, mida tervishoiuteenuste loetelu raames taotletud menetluse käigus tehakse.

Arutleti efektiivsusandmete üle ja majandusliku poole üle. Kliinilise tõestuse tase eritoitude puhul ei ole samaväärne ravimitega muuhulgas seetõttu, et uuringute tegemist, kus ühele patsiendirühmale ei võimaldata adekvaatset toitmist, peetakse ebaetiliseks. Puuduvad kindlad tõendid spetsiaalsete enteraalsete toitide kliinilise kasu kohta võrreldes püreestatud kodutoiduga. Mõnede vaatlusuuringute alusel võib siiski pidada tõenäoliseks, et enteraalne toitmine spetsiaalse toiteseguga omab kliinilist kasu, aga selle kasu täpset suurust on keeruline hinnata. Uuringute usaldusväärsust alandab asjaolu, et lisaks spetsiaalsele toitesegule osutati samaaegselt patsientidele ka igakülgset spetsiifilist toitumisenõustamist. Puuduvad andmed usaldusväärse farmakoökonomilise analüüsi koostamiseks, seetõttu on ravimi majandusandmed ebaselged ja eelarvemõju teadmata, aga hinnanguliselt suur.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada. Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on menetluses stoomi või sondiga patsientidele kompleksse süsteemi väljatöötamine ning enteraalsete toitesegude hüvitamine.

**Taotlus:** Taotletakse 50% ja 75% kompenseerimist täiendavaks bronhodilateerivaks säilitusraviks täiskasvanud astma patsientidel, keda ravitakse säilitusravi kombinatsiooniga inhaleeritavad kortikosteroidid ( $\geq 800$  mikrogrammi budesoniidi ööpäevas või selle ekvivalent) koos pikatoimeliste  $\beta_2$ -agonistidega ning kellel esines üks või mitu rasket ägenemist eelmisel aastal.

**Praegu soodusravimite loetelus:** prednisoloon, kiiretoimelised  $\beta_2$ -agonistid (SABA), pikatoimelised  $\beta_2$ -agonistid (LABA), inhaleeritavad glükokortikosteroidid (IKS), lühitoimelised muskariinireseptorite antagonistid (SAMA), pikatoimelised muskariinireseptorite antagonistid (LAMA) ning erinevad kombinatsioonpreparaadid LABA + IKS, SABA + IKS, LABA+ LAMA, SABA+ SAMA, teofülliin ja leukotrieeni retseptorite antagonistid (LTRA).

**Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu** on astma patsientidele rahastatud teenus 334R „Bioloogiline ravi omalizumabiga astma korral, 1 mg“ ja teenus 242R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“. Ravi koodiga 345R või 242R tähistatud ravimiteenusega alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) raviks omalizumabiga on patsiendil IgE vahendatud astma ning seerumi üld-IgE tase on üle 76 RÜ/ml; pediaatrilistel patsientidel (6–12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv in vitro reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile; raviks mepolizumabiga on patsiendil eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel  $\geq 300$  rakku/ $\mu$ l või on esinenud  $\geq 450$  rakku/ $\mu$ l eelneva 12 kuu jooksul ning lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul; raviks reslizumabiga on patsiendil eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel  $\geq 400$  rakku/ $\mu$ l või on esinenud  $\geq 450$  rakku/ $\mu$ l eelneva 12 kuu jooksul ning NO sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;

2) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses (väljendatud budesoniidiekvivalendina vastavalt the Global Initiative for Asthma kehtivale definitsioonile) inhaleeritava glükokortikosteroidi (GKS) ja pikatoimelise  $\beta_2$ -agonisti kooskasutamisele;

3) astma kontroll on jäänud puudulikuks vaatamata sellele, et punktis 2 nimetatud ravile on lisatud kolmas astmat kontrolliv ravim, milleks võib olla antileukotrieen, pikatoimeline teofülliinpreparaat või pikatoimeline antikolinergiline aine. Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;

4) patsient, kes vajab regulaarset süsteemset GKS-ravi või korduvaid pikaajalisi GKS-ravi kuure, samuti patsient, kellele süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste tõttu absoluutselt vastunäidustatud (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid) või kellel on sõltuvus süsteemsest GKS-st, või patsient, kellel on olnud kolm või enam raskekujulist astma ägenemist, millest vähemalt ühe puhul haige pöördus tervishoiuteenuse osutaja poole ja ülejäänud kahe puhul oli vajalik ravi muutmine;

5) patsient on haigust vallandavat tegurit (nt allergeen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud;

6) patsient ei suitseta;

7) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

#### **Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

GINA's Global Burden of Asthma (Masoli *et al.*, 2004) andmetel on astma levimus Eestis keskmiselt 5,4%. Astma arvutuslik patsientide arv Eestis on ligikaudu 70 000 isikut. Eestis on astma ravis enimkasutatavateks toimeaineteks formoterooli ja budesoniidi kombinatsioon ning salmeterooli ja flutikasooni kombinatsioon, mis on inhaleeritavad  $\beta_2$ -adrenomimeetikumide/steroidide (LABA+IKS) kombinatsioonid (baasravi) ning salbutamool (hooravi).

Taotleja prognoosib prednisolooni (astmahaiged, kes tarvitanud suukaudseid glükokortikosteroide astma ägenemiste tõttu) kasutajate hulga alusel potentsiaalseks patsientide arvaks 1000 patsienti aastas, kellest 50% läheks üle esimesel aastal.

#### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

IKS/LABA foonil tekkinud astma ägenemiste ärahoidmiseks on alternatiivseks raviks kõrges annuses IKS/LABA, antileukotrieen, pikatoimeline teofülliin või anti IgE ravi. Suukaudne hormoonravi pikaajalisel kasutamisel omab süsteemseid kõrvaltoimeid.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebovõrdlusega 48-nädalases uuringus, kus hinnati tiotroopiumi (5 mcg) efektiivsust standardkombinatsioonraviga (IKS + LABA) ebapiisava haiguse kontrolliga patsientidel, oli *peak* FEV1 erinevus algväärtusest 24. nädalaks võrreldes platseeboga tiotroopiumi saanutel  $86 \pm 34$  ml esimeses uuringus ja  $154 \pm 32$  ml teises uuringus ( $p < 0,001$ ). Annuse eelne (*trough*) FEV1 paranes võrreldes platseeboga, erinevus  $88 \pm 31$  ml ( $p = 0,01$ ) ja  $111 \pm 30$  ml ( $p < 0,001$ ). Tiotroopiumi lisamine pikendas aega astma esimese tõsise ägenemiseni: 282 vs 226 päeva. Risk astma tõsiseks ägenemiseks vähenes 21% (HR 0,79;  $p = 0,03$ ). ACQ-7 (*Asthma Control Questionnaire*) ja AQLQ (*Asthma Quality of Life Questionnaire*) minimaalset kliiniliselt olulist paranemist (vähemalt 0,5 ühikut) üheski grupis ei saavutatud. Kõrvaltoimete profiil ja sagedus olid grupiti võrreldavad.

Taotluse muudatusega ei ole taotleja esitanud uusi kliinilisi andmeid, küll on kirjeldanud uuendatud GINA ravijuhendit, mis näeb 4. astmes ette madalas annuses IKS/formoterooli või keskmises annuses IKS/LABA ja vajadusel kiiretoimelist  $\beta_2$ -agonisti. Kui patsiendil on varasemalt esinenud astma ägenemisi, siis soovitatakse tiotroopiumi lisamist, sest see parandab mõõdukalt kopsufunktsiooni ning lükkab edasi järgmiste ägenemiste esinemist. Teise alternatiivina käsitletakse LTRA või teofülliooni lisamist. 5. astmes soovitatakse tiotroopiumi, anti-IgE, anti-IL5 või suukaudse kortikosteroidi lisamist raviskeemi, juhul kui neid ei ole kasutatud varasemates raviastmetes.

Ravimiameti hinnangul ei ole võimalik anda võrdlevat efektiivsuse hinnangut ravijuhendi järgsetele tiotroopiumi alternatiividele - 4. astmes LTRA või teofülliin ning 5. astmes anti-IgE või anti-IL5, sest puuduvad vastavad uuringud.

#### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Müügiloahoidja on esitanud majandusanalüüsina kuluminimeerimise võrreldes bioloogilise raviga ning hindab, et tiotroopiumi lisamine taotletaval näidustusel vähendaks vajadust bioloogilise ravi järele vähemalt 50% võrra. Seega, kui tiotroopiumi hakkaks kasutama 50% hetkel astma näidustusel prednisolooni p.o. kasutavatest patsientidest, saaks ravikindlustus taotleja hinnangul rahalist kokkuhoidu 41 255 eurot aastas.

Haigekassa hinnangul võib taotletav tiotroopiumi väljakirjutamise soodustingimuste laiendamine mingi osa patsientide puhul lükata edasi bioloogilist ravi, aga see on tõendamata oletus ning võimalik sääst hüpoteetiline. Samuti on kuluminimeerimise eeldus – tiotroopiumi mitte-halvemus võrdluses bioloogilise raviga – tõendamata. Kuluminimeerimise alused peavad tulenema uuringust ning antud juhul saab tiotroopiumi kuluminimeerimine parimal juhul toetuda võrdlusele ära hoitud ägenemiste kuluga võrreldes platseeboga. Sellise analüüsi tulemusel peaks tiotroopiumi kuluneutraalne hind olema praegusest jaehinnast 61% soodsam ja lisakulu ravikindlustusele ei tekiks. Kirjeldatud kalkulatsiooni peamine puudus on asjaolu, et Eesti tingimustes pole kohane võrdlus platseebo, vaid teofülliin või LTRA, millelt võib eeldada paremat efektiivsust, kui platseebost.

Kui ravimi hind langeks 41%, oleks näidustuse laiendamine ravikindlustusele kuluneutraalne vaid juhul, kui see langeb kõikide diagnoosikoodide lõikes (ka hetkel soodustatud J43, J44) ning kortikosteroidilt

ei tule tiotropiumile üle rohkem kui 50% senistest astma patsientidest. Maksja perspektiivis tervikuna (ravikindlustus+omaosalus) tekiks mõningane sääst (ligikaudu 165 000 eurot).

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja kasutatavate alternatiivide üle. Praegu on triotropium kättesaadav astma näidustusel 50% soodusmääraga, haigekassa statistika kohaselt kasutas 2017. a. 50% soodusmääraga tiotropiumi 443 patsienti. Eestis on katmata ravivajadus immunomodeleerivate ravimite järele raske astma korral. Tiotropiumit taotletakse astma täiendavaks säilitusraviks patsientidel, keda ravitakse säilitusravi kombinatsiooniga inhaleeritavad kortikosteroidid koos pikatoimeliste  $\beta_2$ -agonistidega ning kellel haigus ei ole kontrolli all.

Vaadeldi ravimi efektiivsusandmeid. Tiotropiumi efektiivsust ja ohutust on hinnatud platseebovõrdlusega uuringus IKS+LABA kombinatsioonravi foonil ebapiisava haiguskontrolliga patsientidel. Tiotropiumi lisamine IKS/LABA kombinatsioonravile patsientidel, kellel ei ole astma sümptomid piisavalt kontrolli all, parandab mõõdukalt FEV1-te ning pikendab mõõdukalt aega astma ägenemise tekkeni, risk astma tõsiseks ägenemiseks vähenes 21%. Ravimil puuduvad süsteemse hormooni kõrvaltoimed, tema loogiline koht ravireas oleks pärast leukotrieeni antagonistiga ja enne teofüllini ning suukaudset hormooni. Aga puuduvad võrdlevad uuringud leukotrieeni antagonistiga, bioloogiliste ravimite või suukaudse hormooniga, teisisõnu ei ole teada efektiivsusandmeid kohas, kuhu ravimit taotletakse. Andmete puudumisel ei ole võimalik viia läbi usaldusväärset kuluminimeerimise analüüsi.

Taotluse kohaselt väheneb spetsialistide (Eesti Kopsuarstide Seltsi spetsialistid, täpsustamata) hinnangul triotropiumi 4. astme raviskeemi lisamisel bioloogilise ravi vajadus 5. astmes vähemalt 50%. Sellest lähtuvalt on taotleja esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrreldes bioloogilise raviga ja leidnud, et ravikindlustus saaks rahalist kokkuhoidu 41 255 eurot aastas. Ei ole selge, millel selline hinnang põhineb, komisjonile ei ole teada, et selliseid uuringuid oleks läbi viidud ning taotleja ei ole rohkem selgitusi lisanud.

Kokkuvõttes leiti, et raske astmaga patsientidel on vajadus efektiivsema ravimi järele olemas, ent ei ole tõendatud, et taotletav ravim katmata vajaduse rahuldaks. Hetkel on tiotropium 50% soodusmääraga kättesaadav ning ravimi ostmist toetab 2018. aastast rakendunud täiendav ravimihüvitis. Ei ole selge, kui paljud patsiendid ravi vajaksid, lisaks taotleja hinnangule oleksid potentsiaalsed ravisaajad ka tänased 50% soodusmääraga ligi 450 patsienti ning teadmata hulk patsiente, kes tuleksid tiotropiumile LTRA-lt või teofüllinilt. Puuduvad andmed usaldusväärse farmakoökonomilise analüüsi läbiviimiseks ning vastavuse hindamiseks ravikindlustuse rahalistele vahenditele taotletaval näidustusel.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Soovitada haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada.

## **7. FORMOTEROOL+GLÜKOPÜRROONIUM+BEKLOMETASOON**

**Taotlus:** 75% soodusmäär; mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel ei piisa kombinatsioonravist inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise  $\beta_2$ -agonistiga. Esimene kolmik kombinatsioon ühes inhalaatoris: formoterool+glükopürroonium+beklometasoon ehk LABA+LAMA+IKS

**Praegu soodusravimite loetelus:** soodusravimite loetelus on LAMA + LABA ja LABA + IKS kombinatsioonpreparaadid ning LAMA, LABA ja IKS toimeained monopreparaatidena kättesaadavad.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) enamlevinud riskiteguriteks on tubakasuits, siseruumide õhusaastatus ning kutsetööga seotud tolmu ja kemikaalid. KOK on maailmas suremuselt 3. kohal.

14 riigis läbiviidud *Burden of Obstructive Lung Disease Initiative* uuringust, kus osales 9425 patsienti, hõlmates ka Eestit, selgus KOK-i teise ja raskemate GOLD staadiumite üldiseks levimuseks 10,01%. Eesti kohta eraldi välja toodud andmete kohaselt oli 1. ja 2. staadiumi KOK-i levimus 13% (meestel kokku u 18% (2. staadium u 5%), naistel kokku u 10,5% (2. staadium u 4,5%). Taotleja eeldab, et kolmandik hetkel formoterool + beklometasoon ravi saavatest patsientidest võiksid saada kolmikravi. Sellest tulenevalt hindab taotletava ravimi potentsiaalseks patsientide arvuks 3. aastal 500.

EHK analüüsis IKS/LABA ning LAMA samaaegse kasutamise juhtumeid KOK näidustusel EHK 2017. a ravimite kasutamise statistika põhjal ning tuvastas eelmainitud toimeainegruppide kooskasutamist 940 patsiendi puhul, keda tuleks arvesse võtta kolmikravi saajatena juba kohe esimesel raviaastal.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

TRILOGY oli randomiseeritud mitmekeskuseline III faasi uuring, kus võrdlusrühm sai kaksikravi beklometasooni ja formoterooliga. Kolmikravi rühmas suurenes 26. nädalal annuse eelse FEV1 kohandatud keskmine 81 ml võrra, võrreldes kaksikravirühmaga (95% UV 52ml – 109ml,  $p < 0,001$ ). 52. nädalal oli erinevus 63ml (95% UV 32ml – 94ml,  $p < 0,001$ ). Kohandatud keskmine aastane keskmine raskusega või raskete ägenemiste määr oli kaksikravi rühmas 0,53 ning kolmikravi rühmas 0,42, riskisuhe 0,77 (95% UV, 0,65 – 0,92;  $p = 0,005$ ). Kõrvaltoimete esinemissagedused olid grupiti sarnased.

TRINITY oli randomiseeritud aktiivse võrdlusravi rühmadega III faasi uuring (Vestbo *et al*, 2017), mis võrdles beklometasoon, formoterool ja glükopürroonium kolmikravi ühes inhalaatoris, tiotroopiumi monoravi ning formoterool + beklometasoon ning tiotroopium kolmikravi kahes eraldi inhalaatoris. Keskmine raskusega ning raskete ägenemiste aastane määr oli fikseeritud kolmikravi rühmas 0,46, monoravi rühmas 0,57 ja kahest inhalaatorist ravimit manustavas kolmikravi rühmas 0,45.

Ajakirjas *New England Journal of Medicine* avaldatud uuringus võrreldi erinevaid kaksikravi kombinatsioone kolmikraviga (Lipson *et al*, 2018): IKS (flutikasoon) + LABA (vilanterool), LABA + LAMA (umekliidiinium) ja IKS + LABA + LAMA kombinatsioone haiguste ägenemiste ärahoidmisel. Kokkuvõttes vähendab kolmikravi võrreldes kaksikraviga mõõduka raskusega või raskeid haiguste ägenemisi (0,1 – 0,2 võrra võrreldes IKS + LABA kombinatsiooniga võrreldes ning 0,3 võrra LABA + LAMA kombinatsiooniga võrreldes). Rühmades, mille ravi sisaldas IKS-i, esines rohkem pneumooniat kui LABA + LABA rühmas, muus osas olid kõrvaltoimete profiilid rühmade vahel sarnased.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud farmakoökonomiliseks hindamiseks kulutõhususe analüüsi tulemused, milles on võrdlusravimitena kasutatud preparaatide Anoro, Brimica Genuair, Spiolto Respimat, Ultibro, Seretide, Symbicort, Bufomix, Foster ning Relvar Ellipta maksumusi. Lisaks on taotleja toonud arvutustesse sisse mõõduka ja raske KOK ägenemise määrad, leides uuringute põhjal ägenemise määra vähenemise ning arvutanud lõppkokkuvõttes kulu ära hoitud ägenemise kohta aastas, ühe patsiendi kohta. Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et hüvitades ravimit Trimbow, oleks vs LABA/LAMA kombinatsiooniga EHK kulu ära hoitud ägenemise kohta aastas 1877 eurot ning vs IKS/LABA kombinatsiooniga 2469 eurot. Taotleja eeldab, et tänu Trimbow raviga ära hoitud ägenemistele väheneb ka hospitaliseerimiste arv, mis võimaldaks EHK-le täiendavat kokkuhoidu.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Maksimaalne võimalik lisakulu EHK ravimieelarvele aasta kohta on kuni 437 214,52 eurot, võrreldes kombinatsiooniga LABA/LAMA ning 316 640,88 eurot, võrreldes kombinatsiooniga IKS/LABA.

### **Diskussioon**



Tuletati meelde 09.04.2018 ravimikomisjoni diskussioon ja arutleti ravimi vajaduse ning efektiivsuse üle. Taotleja patsientide prognoos põhineb Seebri Breezhaler (glükopürroonium) ja Foster (formoterool + beklometasoon) 2016. a patsientide koguarvule. Taotleja on konsulteerinud eksperdiga, kelle hinnangul vajab kolmikravi üks kolmandik nendest patsientidest, sest Fosteri peale lülitatakse patsiendid juhul, kui ravi kahe bronhilõõgastiga ei ole olnud piisavalt efektiivne ja raviskeemi lisatakse hormoonravi, mistõttu on täna Fosterit saavad patsiendid juba nn kolmikravi patsiendid (Foster, kui kaksikravi + täiendav bronhilõõgasti). EHK analüüsis IKS/LABA ning LAMA samaaegset kasutamist KOK näidustusel EHK 2017. a ravimite kasutamise statistika põhjal ning tuvastas eelmainitud toimeainegruppide kooskasutamist 940 patsiendi puhul. Komisjoni hinnangul kätkeb patsientide prognoos endas ebakindlust, mistõttu tuleb ravimi soodustamisel kaaluda eelarvelae kehtestamist.

Ravimi efektiivsusandmeid vaadates parandab kolmikravi võrreldes kaksikraviga mõõdukalt annuse eelsest FEV1 (81ml) ning vähendab mõõduka raskusega või raskeid haiguse ägenemisi. Kolmikravi ühes inhalaatoris on sarnase efektiivsusega võrreldes kahe eraldi inhalaatori kasutamisega. Lähtuvalt taotletava ravimi patsientide haiguse raskusastmest, pidasid Euroopa Raviameti eksperdid 81ml muutust kliiniliselt oluliseks. Komisjonis juhiti tähelepanu asjaolule, et kaksikkombinatsioonide kasutamisel ühes inhalaatoris vs kahes eraldi inhalaatoris ei ole reaalne kliiniline kasutamiskogemus paremaid ravitulemusi andnud. Pigem esineb rohkem ägenemisi, ent põhjused ei ole selged, aga üheks põhjuseks võib olla asjaolu, et fikseeritud kombinatsiooni korral ei ole võimalik ravimite annuseid muuta.

Komisjon arutles ravimi lisandumist soodusravimite loetellu tekkiva lisakulu üle. 09.04.2018 toimunud komisjoni koosolekul leiti, et taotleja peab esitama kulutõhususe analüüsi näitamaks, millist tervisekasu tekkiva lisakulu eest patsiendid saavad. Kui ei ole võimalik leida QALY-sid, siis tuleks näidata välditud ägenemisi vms kliiniliselt olulist efekti, mida ravim annab ja patsient tunneb. Täismahus taotlusega on taotleja esitanud kulumineerimise analüüsi ja lisaks hinnanud hospitaliseerimise kulusid. Tuginedes Trimbow'ga läbiviidud uuringutele, väheneb Trimbow raviga keskmiste ja raskete ägenemiste osakaal 23% võrra, võrreldes Fosteriga. Seega eeldab taotleja, et ravi Trimbow'ga annab täiendava kulu kokkuhoiu hospitaliseerimiste arvelt. Samuti on viimase hinnapakumiseiga taotletav preparaat soodsam kui alternatiivsete üksikkomponentide maksumus monopreparaatides.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ja lisada ravim soodusravimite loetellu. Patsientide prognoosi ebakindlust ja sellega kaasnevat lisakulu arvestades tuleb kehtestada eelarvelagi, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

## **8. LISAKÜSIMUSED**

1) Imatiniibi soodustingimuste laiendamine gastrointestinaalse stromaaltuumori (GIST) adjuvantraviks.

### **Sissejuhatus/probleemiasetus**

Imatiniibi sisaldavad ravimid on 100% soodustatud GIST (C16-C20; C49.9) raviks, järgmistel tingimustel: ravimi väljakirjutamise õigus onkoloogil patsiendile, kelle ravi alustamine ja jätkamine imatiniibiga on hinnatud konsiiliumi (vähemalt 3 onkoloogi) poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud KIT-positiivne mitteopereeritav või metastaseerunud gastrointestinaalne stromaaltuumor ning mitte enam kui 3 ravikuu möödumisel saavutatakse täielik või osaline ravivastus või haiguse stabilisatsioon.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:**

Imatiniibi käesolevalt kehtivad soodusnäidustused katavad mitteopereeritava või metastaatilise haiguse ravi (32 patsienti 2017. a ning 28 patsienti 2016. a). 50% soodusmääraga sai adjuvantravi 2016. aastal 2 patsienti, 2017. aastal 5 patsienti.

Suurel osal (40%) GIST-i diagnoosiga patsientidest on rohkem kui 50% risk haiguse taastekkeks 5 aasta jooksul pärast kasvaja resektsiooni, isegi kui õnnestub kasvajakude makroskoopiliselt täielikult eemaldada. Mediaanaeg retsidiivini kõrge riskiga patsientide hulgas on 2 aastat. Metastaseerunud haigusega patsientide mediaan elulemus on 3.8 kuni 4.8 aastat ning 10-aasta elulemus on ligikaudu 20%. Adjuvantravi abil on võimalik edasi lükata GIST-i taastekkimist kõrge metastaseerumis- või retsidiiviriskiga patsientide puhul. Prognoositav patsientide arv on 5 patsienti aastas.

### **Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:**

NCCN ja ESMO ravijuhendid näevad ette imatiniibi kasutamist kõrge riskiga patsientidel resektsiooni järgselt adjuvantravina, alternatiivset ravimit imatiniibile antud patsiendirühmas ei ole.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

1) GIST patsientide retsidiivivaba periood pikeneb imatiniib adjuvantravi foonil: 1-aasta retsidiivi vaba periood imatiniibi rühmas 98% (95% UV 0,96 – 1,00) ja platseebo rühmas 83% (95% UV 0,78 – 0,88), riskisuhe 0,35 (95% UV 0,22 – 0,53;  $p < 0,0001$ )

2) Soovitav on vähemalt 3-aastane raviperiood imatiniibiga: 5-aasta elulemus vastavalt kolm aastat ravi saanud patsiendirühmas 91,9% ja ühe aasta ravi saanud patsientide hulgas 85,3% (riskisuhe 0,60; 95%UV, 0,37 – 0,97;  $p=0,036$ ).

3) Kõrge retsidiiviriskiga patsiendid saavad imatiniib adjuvantravist suuremat kasu kui madala või mõõduka riskiga patsiendid.

Peamised imatiniibiga esinevad kõrvaltoimed on seedetraktipoolsed, peavalu, nahareaktsioonid, ödeem, väsimus, müalgia ja aralgia. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines uuringus 31% imatiniibirühma patsientidel ning 18% platseeborühma patsientidel.

Lisaks tuleb märkida, et kirjandusest võib leida viiteid, et pikem kui kolme aastane ravi võib anda täiendavat efekti retsidiivivaba perioodi ning elulemuse pikenedele (Lin *et al*, 2017). Teoretiseeritakse, et imatiniib ei vähenda retsidiivi tekkeriski vaid lükkab seda edasi, vastavalt ravikestusele.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Eesti olude analüüsiks on teostatud farmakoökonomiline analüüs hindamaks imatiniibi kuluefektiivsust GIST resektsioonijärgse adjuvantravina (3 aastat) võrreldes jälgiva raviga. Analüüs näitas, et patsiendid, kes said adjuvantravi imatiniibiga, saavutasid 0.59 täiendavat eluaastat rohkem kui ainult jälgival ravil olnud patsiendid, ICER/LYG 34 289 eur.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Lisakulu 5 täiendava patsiendi ravimiseks nende 100% revisoostumust arvestades on kuni 47 363 eurot ühe aasta kohta.

### **Diskussioon ja komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon tutvus haigekassa poolt ettevalmistatud põhjaliku memoga ja nõustuti, et vajadus soodustingimuste laiendamise järele on olemas, hea alternatiiv puudub ja ravim on standardravina aktsepteeritud rahvusvaheliselt tunnustatud ravijuhendees. Adjuvantravi abil on võimalik edasi lükata GIST-i taastekkimist kõrge metastaseerumis- või retsidiiviriskiga patsientide puhul, ravimi kulutõhusus on tõendatud ja eelarvemõju prognoositav.

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ja väljakirjutamise tingimusi muuta.

## 2) Entresto väljakirjutamise tingimuste muutmise taotlus

### **Sissejuhatus/probleemiasetus**

Taotleja esitas taotluse muuta haigekassa ravimite loetelus oleva ravimi Entresto (sakubitriil/vaslartaan) väljakirjutamise tingimusi 75/90% soodusmääraga. Taotleja ettepanek on lühendada Entresto väljakirjutamisele eelneva optimaalse südamepuudulikkuse ravi pikkuse nõuet kehtivalt 6 kuult 3 kuule. Teiseks taotleb tootja esindaja esmase väljakirjutamise õiguse laiendamist sisearstidele.

Eesti Sisearstide Ühendus esitas 25.09.2018. a haigekassale taotluse laiendada ravimite loetelus oleva ravimi Entresto väljakirjutamise tingimusi 75/90% soodusmääraga, andes ravimi esmase väljakirjutamise õiguse lisaks kardioloogile ka sisehaiguste arstile.

### **Diskussioon**

Entresto lisamisel soodusravimite loetellu 01.01.2018. a kehtestati väljakirjutamise tingimused koostöös Eesti Kardioloogide Seltsiga. Ravimi esmane väljakirjutamise õigus kardioloogil täiskasvanud patsientidele, kes vastavad kõigile järgnevatele kriteeriumitele: kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ( $LVEF \leq 35\%$ ), kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi, kellel ravikoostöö on hea, keda on eelnevalt 6 kuud püsivalt ravitud Euroopa ravijuhendi järgse AKE-inhibiitori või ARB eesmärknusega (selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega), kombinatsioonis maksimaalses talutavas annuses beetablokaatoriga ning kellel kaksikravile mineralokortikoidireseptori antagonistiga lisamise järgselt südamepuudulikkuse sümptomid endiselt püsivad või süvenevad.

Eesti Sisearstide Ühendus viitab „Südamepuudulikkusega patsientide ravi kvaliteet“ kliinilisele auditile, mille tulemused näitasid, et esmase südamepuudulikkusega patsiendid hospitaliseeriti ülekaalukalt kas sisehaiguste osakonda (45,7%) või kardioloogia osakonda (39,9%). See tähendab, et reeglina tegelevad Eesti haiglates südamepuudulikkusega patsientide raviga kardioloogid ja sisearstid. Ravimikomisjoni hinnangul on valsartaan+sakubitriili sisaldavate ravimite väljakirjutamisele seatud dokumenteeritavad kriteeriumid, mida saab kontrollida ning on põhjendatud esmase retsepti väljakirjutamise õiguse laiendamine sisearstile, praegune piirang tekitab vajaduse kardioloogi ambulatoorse visiidi järele üksnes ravimi väljakirjutamiseks.

Euroopa südamepuudulikkuse ravijuhend ütleb, et kui patsiendil püsivad maksimaalse talutava standardravi foonil südamepuudulikkuse sümptomid, peaks angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitori või angiotensiini retseptori blokaatori (ARB-i) asemel määrama valsartaan+sakubitriili. Üheks praeguseks väljakirjutamise tingimuseks on nõue, et patsienti on eelnevalt 6 kuud püsivalt ravitud AKE inhibiitori või ARB-i eesmärknuse- või maksimaalse talutava annusega. 6 kuud on komisjonis ekspertidega kokkulepitud hinnanguline periood, mille järel saab raviefekti hinnata. Eesmärknuse saavutamisele eelneb ravimi annuse tiitrimine maksimaalselt talutava annuseni, mis reeglina kestab kuid. Komisjon nõustub, et kui patsienti on eesmärknusega ravitud vähemalt 3 kuud, on see minimaalne, aga piisav aeg raviefekti hindamiseks.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ja muuta ravimile Entresto kehtestatud väljakirjutamise piirangut: ravimi esmane väljakirjutamise õigus kardioloogil ja sisearstil täiskasvanud patsientidele, kes vastavad kõigile järgnevatele kriteeriumitele: kellel on vähenenud vasaku vatsakese väljutusfraktsioon ( $LVEF \leq 35\%$ ), kes kuuluvad NYHA II-IV funktsionaalklassi, kellel ravikoostöö on hea, keda on eelnevalt vähemalt 3 kuud püsivalt ravitud Euroopa ravijuhendi järgse AKE-inhibiitori või ARB eesmärknusega (selle dokumenteeritud talumatuse korral vähemalt keskmise annusega), kombinatsioonis maksimaalses talutavas annuses beetablokaatoriga ning kellel kaksikravile mineralokortikoidireseptori antagonistiga lisamise järgselt südamepuudulikkuse sümptomid endiselt püsivad või süvenevad.

Alar Irs  
Juhataja

Getter Hark  
Protokollija