

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

05.12.2018 nr 11

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.20

Juhatas: Alar Irs (Raviamet, videokonverents)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Pearingstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, videokonverents)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Raviamet, videokonverents)
Karin Laas (Eesti Reumatoloogia Selts, telefonikonverents)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei tuvastatud.

PÄEVAKORD:

1. Vilanterool + umekliidiinium + flutikasoonfuroaat (Lisa 1. GlaxoSmithKline Eesti OÜ taotlus ravimi **Trelegy Ellipta** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Vortioksetiin (Lisa 2. Lundbeck Eesti AS taotluse muudatus ravimi **Brintellix** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, ravimikomisjoni 08.06.2015 koosoleku protokollil väljavõte, J. Harro ekspertarvamus);
3. Metotreksaat (Lisa 3. Sandoz d.d. Eesti filiaali taotluse muudatus ravimi **Ebetrex** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, ravimikomisjoni 07.03.2016 koosoleku protokollil väljavõte);
4. Apremilast (Lisa 4. Celgene International Sarl taotluse muudatus ravimi **Otezla** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, ravimikomisjoni 09.04.2018 koosoleku protokollil väljavõte, taotleja vastuskiri 09.04.2018 ravimikomisjoni arvamusele)
5. Lisaküsimused (Lisa 5. memo: ravimi **Tagrisso** lisamine Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu, täiendatud andmed ja taotleja vastuskiri 29.10.2018 ravimikomisjoni arvamusele).

1. VILANTEROOL + UMEKLIDIINIUM + FLUTIKASOONFUROAAT

Taotlus: 75% soodusmäär; mõõduka kuni raske kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saavutanud piisavat ravivastust inhaleeritava kortikosteroidi (IKS) ja pikatoimelise β_2 -agonisti (LABA) kombinatsiooni või pikatoimelise β_2 -agonisti ja pikatoimelise muskariinireseptorite (LAMA) antagonistide kombinatsiooniga.

Soodusravimite loetelus: soodusravimite loetelus on LAMA + LABA ja LABA + IKS kombinatsioonipreparaadid ning LAMA, LABA ja IKS toimeained monopreparaatidena kättesaadavad.

1. jaanuarist 2019 lisandub soodusravimite loetellu kolmikkombinatsioon ühes inhalaatoris: formoterool+glükopürronium+beklometasoon.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) enamlevinud riskiteguriteks on tubakasuits, siseruumide õhu saastatus ning kutsetööga seotud tolmud 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 on prognoosinud ravimi potentsiaalseks patsientide arvuks kolmandal aastal 3000, arvestades, et 50% praegu vabakombinatsioonis kolmikravi (KOK+astma) kasutavatest patsientidest hakkab kasutama fikseeritud kombinatsiooni ning 70% IKS+LABA kaksikravi ning 20% LABA+LAMA kaksikravi saavatest patsientidest hakkab kasutama kolmikravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpime mitmekeskuseline uuring IMPACT (Lipson *et al*, 2018) võrdles KOKi kolmikravi kahe erineva kaksikraviga. 10 355 KOKi patsienti randomiseeriti saama kas kombinatsiooni flutikasoon (100mcg) + umekliidiinium (62,5mcg) + vilanterool (25mcg) või flutikasoon (100mcg) + vilanterool (62,5mcg) või umekliidiinium (62,5mcg) + vilanterool (25mcg). Esmane tulemusnäitaja oli keskmise raskusega kuni raskete ägenemiste arv ravi ajal.

Kolmikravi patsientidel esines keskmise raskusega või raskeid ägenemisi ravi ajal keskmiselt 0,91 aastas. Flutikasoon + vilanterool ravi saanud patsientidel oli vastav näitaja 1,07 (riskisuhe võrreldes kolmikraviga 0,85; 95% UV 0,80 kuni 0,90; $p < 0,001$) ning umekliidiinium + vilanterool ravi saanud patsientidel 1,21 (riskisuhe võrreldes kolmikraviga 0,75; 95% UV 0,70 kuni 0,81; $p < 0,001$). Aeg ägenemise tekkeni oli kolmikravi rühmas lühem (riskisuhe 0,85 võrreldes flutikasoon + vilanterool ning 0,84 võrreldes umekliidiinium + vilanterool).

Rasketes ägenemiste hulk ei vähenenud kolmikraviga võrreldes flutikasoon + vilanterool kaksikraviga ($p=0,06$), aga vähenes võrreldes umekliidiinium + vilanterool raviga (0,13 vs 0,19 aastas, riskisuhe 0,66; 95% UV 0,56 kuni 0,78; $p < 0,001$). Võrreldes algnäitajaga paranes FEV1 kolmikravi rühmas 97ml (95% UV 85ml – 109ml) võrra flutikasoon + vilanterooliga võrreldes ning 54ml (95% UV 36ml kuni 69ml) võrra umekliidiinium + vilanterool rühmaga võrreldes.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 6% patsientidest kolmikravi rühmas, 8% flutikasoon + vilanterool rühmas ning 9% umekliidiinium + vilanterool rühmas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, milles on võrreldud fikseeritud kolmikravi (Trelegy Ellipta) vabas kombinatsioonis kolmikraviga (Relvar Ellipta + Incruse). Analüüsi tulemusel on 90% soodusmäära korral Trelegy Ellipta ravikulu päeva kohta 0,02 euro võrra odavam kui vabakombinatsioonravi ning ravim on ...% soodsam alternatiivsest kolmikombinatsioonist ühes inhalaatoris, Trimbow.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Haigekassa hinnangul ei ole lisakulu teke ravikindlustuse eelarvele tõenäoline, kui ravim lisatakse soodusravimite loetellu samadel tingimustel alternatiivse Trimbow'ga ning kehtestatakse ravimitele ühine mahulagi, sest komisjoni hinnangul (01.10.18 Trimbow protokoll) kätkeb patsientide prognoos endas ebakindlust.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle, tuletati meelde 01.10.2018 arutelu, kus käsitleti põhjalikult alternatiivse ravimi Trimbow (formoterool+glükopürronium+beklometasoon)

lisamist soodusravimite loetellu. Leiti, et taotletava ravimi näol on tegemist lisanduva ravivõimalusega, mis laiendab patsientide ravimivalikut. Kolmanda faasi mitmekeskuseline mittehalmumus uuringuga, mis võrdles fikseeritud kolmikravi (flutikasoon, umekliidiinium ja vilanterool) efektiivsust samade komponentide kasutamisega vabakombinatsioonis, leiti, et fikseeritud kolmikravi täitis mitte-halmumuse kriteeriumi võrreldes vabakombinatsiooniga. Komisjoni hinnangul võib erinevaid IKS+LABA+LAMA kombinatsioone käsitleda samadel alustel, sest erinevaid KOKi kolmikravimeid ei ole omavahel võrreldud. Patsientide prognoosi ebakindlust ja sellega kaasnevat lisakulu arvestades tuleb kehtestada kahele kolmikombinatsioonile ühine eelarvelagi, mida ületavas osas teevad tootjad tagasimakse vastavalt oma turuosale.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel lisada ravim loetellu.

2. VORTIOKSETIIN

Taotlus: 50% soodusmäär; teises ravireas depressiooni raviks täiskasvanutel, kui eelnev neljanädalane ravi adekvaatses annuses antidepressandiga pole andnud soovitud ravivastust.

Soodusravimite loetelus: 50% soodusmääraga on kompenseeritavad 12 toimeainet kuuest ravimirühmast: fluoksetiin, paroksetiin, tsitalopraam, esitalopraam, sertraliin, fluvoksamiin, duloksetiin, venlafaksiin, bupropioon, mirtasapiin, tianeptiin ja agomelatiin.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Depressioon on psüühikahäire, millega kaasneb märkimisväärne kliiniline, sotsiaalne ja majanduslik koormus. Maailma Terviseorganisatsiooni andmetel on depressioon Euroopas peamine töövõimetuse põhjustaja. Eesti rahvastikust kannatab umbes 5% igal ajahetkel depressiivse häire all, meeste eluaegne risk on 7–12%, naistel 20–25%. Uuringud suitsiidiga elu lõpetanud inimeste kohta on näidanud, et depressioon on esinenud neist ligikaudu 60%-l. Eesti perearsti külastavatest patsientidest esineb depressiooni igal kuuendal ja eelneva kuue kuu jooksul on depressiooniepisood esinenud igal neljandal patsiendil (Kleinberg, A 2011).

Depressiooniga patsiendid on olemuselt heterogeensed ning seetõttu on vajalik erinevate ravimeetodite ja toimemehhanismidega ravimite kasutamine. Enim väljakirjutatavad ravimid SSRId (*Selective Serotonin Reuptake Inhibitors*, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid) ja SNRI-d (*Serotonin–Noradrenaline/Norepinephrine Reuptake Inhibitors*, serotoniini-noradrenaliini tagasihaarde inhibiitorid,) on üldiselt efektiivsed, kuid neil on teatud klassipõhised kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada talutavust ja ohutust. Kõige levinumad kõrvaltoimed uue põlvkonna antidepressantide hulgas on iiveldus, unetus, unisus, väsimus, seksuaalne düsfunktsioon ja kaalu tõus. Kõrvaltoimete ilmumine on indiviiditi erinev ning võib halvasti mõjuda ravijärgimusele. Kuigi kliinilises praktikas muudetakse ravi sageli ja alternatiivravimeid on analüüsitud paljudes ravijuhistes, puuduvad kindlad soovitusel vahetusravimi valiku osas.

60–70%-l patsientidest tekib ravivastus esimese valiku monoterapiale. Eesti ravijuhendi¹ kohaselt ei ole ükski ravim osutunud teistest paremaks ei efektiivsuse ega ravivastuse saabumise kiiruse poolest. Esimese rea ravi ei ole ühte eelistatud ravimit. Esmavalikuks on kasutusmugavuse, enamasti talutavate kõrvaltoimete ja ohutuse poolest üleannustamise korral SSRI-d, SNRI-d ja NDRI-d (noradrenaliini ja dopamiini tagasihaarde inhibiitorid). On olemas mitmekülgsed teise rea valikud nagu SNRI-d, tritsüklilised antidepressandid (TCAd), monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOd), kuid puudub

¹ <https://eestiartst.ee/depressiooni-ravijuhend-perearstidele/>

üldtunnustatud konsensus teise ja kolmanda rea farmakoteraapia osas. Taotleja hindab võimalikuks patsientide arvuks esimesel aastal

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tuletati meelde 2015. aasta ravimikomisjoni arutelu, mil leiti, et vortioksetiini on võrreldud otseselt ja kaudselt mitmete teiste antidepressantidega, kokkuvõttes võib nende efektiivsust ja ohutust pidada sarnaseks. Otsus oli taotlust mitte rahuldada, sest vajadus uue ravimi järele on tagasihoidlik, paremus alternatiivide ees ei ole tõestatud ning hind ületab alternatiivide hinda.

Taotlust on täiendatud viitega meta-analüüsile, mis koondas 21 erineva antidepressandi 522 uuringut, mis võrdlesid antidepressantide efektiivsust ja ohutust võrreldes üksteisega või platseeboga (Cipriani *et al*, 2018), kaasates kokku 116 477 patsienti. Uurijad järeldasid, et kõik antidepressandid olid efektiivsemad kui platseebo ning tõid välja, et estsitalopraam, mirtasapiin, paroksetiin, agomelatiin ja sertraliin tundusid olevat mõnevõrra efektiivsemad kui ülejäänud. Täheledatai, et uute ravimite uuringud kippusid andma positiivsemaid tulemusi, kui sama toimeaine hilisemad uuringud. Uurijad seostasid mõlemat efekti nii patsientide kui arstide ootusega ravi efektiivsusele.

Ravimiamet on oma hinnangus juhtinud tähelepanu taotleja viitele, et vortioksetiin tundub ainult otseseid võrdlusuuringuid arvesse võttes efektiivsem ning parima talutavusega kõikidest antidepressantidest. Kuna antud tulemuse usaldusvahemik on niivõrd lai, siis Ravimiameti hinnangul ei saa sellest kindlaid järeldusi teha ning pigem tuleks vortioksetiini käsitleda ülejäänud enamkasutatavate antidepressantidega sama efektiivse ning ohutuna.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, milles võrreldakse vortioksetiini agomelatiiniga, tuginedes uuringule REVIVE², arvestatud on ainult haigekassa poolsete kulutustega.

toimeaine	keskmine päeva-annus (mg)	päeva-annuse maksumus (eur)	28 päeva EHK (eur)	28 päeva patsient (eur)
fluoksetiin	20	0,13	0,59	2,92
paroksetiin	20	0,18	1,35	3,69
tsitalopraam	20	0,14	0,79	3,13
estsitalopraam	10	0,11	0,29	2,79
sertraliin	50	0,16	0,98	3,48
fluvoksamiin	100	0,5	5,78	8,12
duloksetiin	60	0,33	3,37	5,87
venlafaksiin	100	0,27	2,93	4,60
bupropioon	300	0,94	11,94	14,27
bupropioon	300	0,85	10,72	13,06
mirtasapiin	30	0,28	2,73	5,06
tianeptiin	37,5	0,66	8,07	10,40

² <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4265248/>

agomelatiin	25	0,72	8,78	11,28
voritoksetiin	10

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Lähtudes taotleja prognoosist ja tagasimakse skeemist oleks haigekassa kulu vortiooksetiinile esimesel kompenseerimise aastal ... eurot, teisel aastal ...eurot ja kolmandal aastal ...eurot. Lisaks saab ravi vortiooksetiiniga juba 800 patsiendi, millest tekiks lisakulu ... eurot aastas.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Nenditi, et vajadus on väga mitmekesine, sest depressioon kui haigus on hästi mitmekesine. Kergema depressiooniga patsientidel on täna kättesaadavad mitmed alternatiivsed ravimid ning vajadus veel ühe ravimi järele on tagasihoidlik. Raske depressiooniga patsiendid kasutavad sageli 3-4 erinevat preparaati ning lisaks kombineeritakse ravi antipsühhootikumidega. Antidepressantidel esinevad klassipõhised kõrvaltoimed, mis võivad mõjutada talutavust ja ohutust. Kõige levinumad kõrvaltoimed uue põlvkonna antidepressantide hulgas on iiveldus, unetus, unisus, väsimus, seksuaalne düsfunktsioon ja kaalu tõus. Kõikidel patsientidel kõrvaltoimeid ei esine, see on indiviiditi erinev, ent kliinilises praktikas katkestatakse kõrvaltoimete tõttu sageli ravi ning võib olla vajalik alternatiivse, teise toimemehhanismiga ravimi kasutamine. Komisjoni hinnangul ei ole kliiniliste uuringute alusel üheselt mõistetav, et taotletav ravim oleks olemasolevatest efektiivsem või ohutum, aga see ei tähenda, et ta ühel või teisel patsiendil ei oleks see kõige parem valik. Kokkuvõttes leiti, et vajadus raske depressiooniga patsientidel on mõõdukas ja taotletav ravim oleks üks lisavõimalus patsientidele, kellel praegune ravi on ebaefektiivne.

Ravimi majanduslik efektiivsus on teadmata, kulumineerimise analüüsis on vortiooksetiini haigekassa kulutusi võrreldud agomelatiiniga, aga patsiendi kulu ravimile on kallim hetkel kõige kallimast, bupropioonist. Komisjonis tekkis arutelu kahe erineva bupropiooni (Elontril) hinna üle ning kontrollides selgus, et Elontril 150mg N30 on enimkasutatavaim bupropiooni sisaldav preparaat depressiooni näidustusel, 2018 aasta kolme kvartaliga on seda kasutanud 1851 patsienti, Elontril 300mg aga 413 patsienti. Komisjoni hinnangul ei tohi ravim olla patsiendile kallim juba soodustatud preparaatidest ehk kohane võrdlusravim patsiendikulude võrdlemisel on Elontril 150mg N30.

Arutleti vortiokestiini paigutumisest olemasolevate ravimite kõrvale. Haigekassa soodusravimite loetellu kuuluvatel antidepressantidel hetkel ravirida piiravad rakendustingimused puuduvad. Taotluse kohaselt oleks vortiooksetiin näidustatud depressiooni raviks täiskasvanud patsientidele, kelle eelnev ... ravi antidepressandiga pole andnud soovitud ravitulemust ehk ravim oleks kättesaadav teises ravireas. Komisjoni hinnangul on siin mitu küsitavust. Esiteks on ... ravi efektiivsuse hindamiseks liiga lühike aeg, leiti et see peaks olema 2-3 kuud. Teiseks ei ole komisjoni hinnangul võimalik tavapäraste meetoditega hinnata depressioonravi efektiivsust, haigusloo järgi ei saa tuvastada, kui efektiivne või ebaefektiivne depressiooniravim oli 8 või 12 nädala möödudes. See on subjektiivne ja kontrollimatu kriteerium. Küll on võimalik seada ravimile väljakirjutamise piirangud, mil ravim on näidustatud vaid raske depressiooniga patsientidele (eraldi diagnoosikood ja kriteeriumid, millele patsient peab vastama) ning enne on proovitud vähemalt ühte ravimit. Sarnastel tingimustel on ravim soodustatud mitmetes teistes riikides. Lisaks leidis komisjon, et hetkel ravi saavad 800 patsienti ei ole tõenäoliselt taotletav sihtgrupp ehk raske depressiooni diagnoosiga haiged, kuivõrd sellised isikud on pikalt haiguslehel ning on kaheldav nende võimekus osta täishinnaga ravimit. Antidepressantide puhul on suuresti määravaks ravimtootja turundustegevus, mistõttu leiab komisjon, et taotleja patsientide hulga prognoos võib olla tugevalt alahinnatud ja ravimi soodustamisel on vajalik kehtestada eelarvelagi vastavalt taotleja prognoosile.

Kokkuvõttes leiti, et raske depressiooni korral on vajadus ühe lisavõimaluse järele mõõdukas, efektiivsus ning ohutus on samaväärne alternatiivsete, juba soodustusel olevate ravimitega. Uue ravivõimaluse lisandumisel ei tohi see olla patsiendile kulukam juba olemasolevate valikute kõrval ehk patsiendi omaosalus ei tohi ületada ... eurot, mis on enimkasutatava Elontril 150mg N30 APD maksumus. Lisaks tuleb ravimile soodustamise korral kehtestada eelarvelagi.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjoni otsus on tingimuslik: kui patsiendi kulu ei ületa ... eurot, soovib komisjon haigekassa juhatusel lisada ravimi loetellu sarnaselt alternatiividega ehk ilma väljakirjutamise piiranguteta. Juhul, kui ravimi hind jääb alternatiividest kallimaks (sh patsiendi jaoks), soovib komisjon haigekassa juhatusel lisada ravim teise raviritta raske depressiooni näidustusel.

3. PARENTERAALNE METOTREKSAAT

Tuletati meelde 2016. aasta ravimikomisjoni arutelu³. Paremast efektiivsusest või ohutusest veenvaid andmeid ei ole. Ainus hea kvaliteediga randomiseeritud uuring ei näidanud ka seedetrakti kõrvaltoimetes erinevust. Taotleja on taotluses ühe uuringu tulemusi valesti kirjeldanud - taotletav ravim näitas suukaudsest ravimist paremat biosaadavust, mitte paremat efektiivsust. Kuluvähendamise analüüs on vale farmakoökoonoomiline meetod, sest võrdne efektiivsus bioloogilise raviga ei ole tõestatud. Vastavalt Balti riikide juhendile tuleks uut preparaati võrrelda levinud tavapärase raviga, milleks on antud juhul mõni haigust modifitseeriv ravim või viimaste kombinatsioon. Otsus oli taotlust mitte rahuldada, aga teha tootjale ettepanek riskijagamiseks. Riskijagamise sisu võiks olla selline, et 3 kuud on suukaudset metotreksaati maksimaalses annuses proovitud ning see ei ole olnud piisavalt efektiivne ja siis proovitakse 3 kuud taotletavat ravimit, mis toimib. Lähtuda tuleks efektist, mitte kõrvaltoimetest, sest erinevus kõrvaltoimetes ei ole tõestatud.

Taotluse muudatusega on taotleja koostöös erialaseltsiga teinud ettepaneku väljakirjutamise piirangute kehtestamiseks, edastanud erialaekspertide hinnangu süstitava metotreksaadi positsiooni kohta ravis ning välja toonud 2017. aasta täienduse Euroopa ravijuhistes.

Taotlus: 75/90% soodusmäär, M05-M08 (reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, juveniilne artriit), M30-M33 (polüarteriit, nekrotiseeriv vaskulopaatia, erütematoosluupus, dermatopolümüosiit), M35 (sidekoe muu süsteemne kahjustus), M45-M46 (spondüliit, spondülopaatia) rv reumatoloogil ja pediaatril; L40 (psoriaas) rv dermatoveneroloogil ja pediaatril.

Eesti Reumatoloogide Selts on edastanud järgmised väljakirjutamise piirangud:

1. täiskasvanud patsientidel,
 - a. kel on diagnoositud reumatoloogi poolt põletikuline liigesehaigus (M06.0; M05.3, M05.8, M07.0-M07.6; M45. M46.8, M08.0-M08.8 ja b. kel eelnev ravi kombineeritud haiguse kulgu mõjutava raviga, sh adekvaatses annuses suukaudse metotreksaadi (kuni 20mg nädalas) ja glükokortikosteroidiga madalas annuses 3 kuu jooksul on ebaefektiivne (hinnatuna reumatoidartriidi korral: DAS28=>3,2 või puudub positiivne dünaamika -DAS28 langus 1,2 võrra, teiste haiguste korral reumatoloogi poolne hinnang ravivastusele); või c. kel on raviks määratud suukaudsele metotreksaadile tekkinud ravi katkestama sundivad või annuse tõstmist takistavad kõrvaltoimed;
2. lastel, juveniilse artriidi alatüüpide (oligoartriit, polüartriit, entesiidiga artriit ja psoriaatiline artriit) mille puhul on näidustatud metotreksaatravi a. kui suukaudsele ravimvormile on tekkinud ravi

³ <https://www.haigekassa.ee/ravimikomisjoni-koosolekute-paevakorrad-ja-protokollid>

katkestama sundivad või annuse tõstmist takistavad kõrvaltoimed **b.** ja/või suukaudne ravimvorm, manustatuna regulaarselt adekvaatses doosis vähemalt 3 kuu vältel, ei ole andnud soovitud raviefekti. **c.** vanusega <5 eluaasta.

Soodusravimite loetelus: suukaudse metotreksaadi (Trexan 2,5mg N100) väljakirjutamise õigus 75/90% soodusmääraga on hetkel diagnooside M05-M08, M30-M35 ja M45-M46 korral reumatoloogil ja pediatril ning diagnoosi L40-L40 korral dermatoveneroloogil ja pediatril;

75/90% soodusmääraga haigust modifitseerivad ravimid (HMR) metotreksaat, hüdroksüklorokviin, sulfasalasiin, leflunomiid; immuunsupressandid asatiopriin, tsüklofosfamiid, tsüklosporiin; glükokortikosteroidid prednisoloon, metüülprednisoloon.

Tervishoiuteenuste loetelus: teenus 221R ja 224R - 1. ja 2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, 4-nädalane ravikuur

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Taotleja on edastanud Eesti Reumatoloogide Seltsi arvamuse, erialaekspertide hinnangul ei ole korrektne ravimikomisjoni hinnang, et süstitavat metotreksaati tuleks võrrelda erinevate haigust modifitseerivate ravimitega, järgnevatel põhjustel:

- antud sihtgrupi patsientide ravi on juba kompleksravi, ning suukaudse metotreksaadi vahetamine süstitava metotreksaadi vastu ei muuda ülejäänud raviskeemi;
- seetõttu, kui suukaudne metotreksaat ei toimi, tekib situatsioon, kus kogu kombinatsiooni efektiivsus kannatab;
- süstitav metotreksaat ei ole alternatiiv teistele haigust modifitseerivatele ravimitele, vaid on osa kombinatsioonist.

Eksperti sõnul alustatakse kõikidel haigetel metotreksaatravi suukaudselt kas üksi või kohe kombinatsioonis teiste baasravimite ja/või glükokortikoididega. Kui patsient ei talu metotreksaati ja ravi metotreksaadiga tuleb seetõttu lõpetada, siis järgnevalt on valikus sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin ja leflunomiid. Sageli on need juba olnud kasutusel koos metotreksaadiga. Juhul, kui need baasravimid ei toimi või ei ole talutavad kõrvaltoimete tõttu, siis järgnevas valikuks on süstitav metotreksaat. Kuna hetkel seda kasutada pole võimalik, siis alustatakse bioloogilist ravi (patsientidel, kes vastavad bioloogilise ravi alustamise kriteeriumitele).

Süstitav metotreksaat on oluliselt odavam kui bioloogiline ravi ja tõhusam kui suukaudne metotreksaat. Seetõttu on Eesti Reumatoloogia Seltsi arvamusele, et süstitava metotreksaadi lisandumine soodusravimite nimekirja 75/90% soodustusega annab võimaluse kokkuhoiuks Eesti Haigekassale.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotlust on täiendatud viitega EULAR (*The European League Against Rheumatism*) ravijuhendile, mis ütleb, et “MTX should be rapidly escalated, usually to 25–30 mg/week, **orally or subcutaneously** administered, with folic acid supplementation, and the maximal MTX dose, if tolerated, should be sustained for about 8–12 weeks to judge the MTX treatment response.”

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud uue hinnapakumise, hinnad võrreldes alternatiividega on toodud tabelis.

Preparaat	Toimeaine	Nädala annus	4 nädala maksumus (eur)
Trexan 2,5mg N100	metotreksaat po	10-20 mg	2,3-4,6
Plaquenil 200mg N60	hüdroksüklorokviin	1400-2800 mg	7,1-14,3
Salazopyrin 500mg N100	sulfasalasiin	14 g	13,8
Arava 10mg N30/ 20mg N30	leflunomiid	70-140 mg	25,6-36,2
Ebetrex 20mg/ml 0,5 N5	metotreksaat sc	10-20 mg	...-...
Ebetrex 20mg/ml 0,75 N5	metotreksaat sc	10-20 mg	...-...
Ebetrex 20mg/ml 1,00 N5	metotreksaat sc	10-20 mg	...-...
Ebetrex 20mg/ml 1,25 N5	metotreksaat sc	10-20 mg	...-...
Ebetrex 20mg/ml 0,5/0,75/1/1,25ml N5	metotreksaat sc	10-20 mg	...-... (keskmiselt ...)

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

... eurot aastas (500 patsienti)

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millist uut infot taotluse muudatusega on esitatud. Nenditi, et võrreldes möödunud korraga ei ole uusi kliinilisi uuringuid esitatud, taotlust on täiendatud EULAR ravijuhendi soovitusel, mille kohaselt võib metotreksaati manustada kas suukaudselt või subkutaanselt, eelistamata üht teisele. Kirjandusest on leitavad väikesemahuliste avatud uuringute andmed, mis võrdlevad suukaudset ja subkutaanset metotreksaadi manustamist reumatoidartriidi ja psoriaasi patsientidel⁴. Üldiselt paistab olevat veendumus, et sama annuse manustamisel subkutaanselt on seedetrakti talutavus parem, veenvaid tõendeid efektiivsuse paremusest leida ei ole, kindlasti on aga biosaadavus stabiilsem. Metotreksaadi toimemehhanism ei ole veel selge, kas tema efektiivsus psoriaasi, psoriaatilise artriidi ja kroonilise polüartriidi ravis on tingitud põletikuvastasest või immunosupressiivsest toimest, ning millisel määral aitab nimetatud toimetele kaasa metotreksaadi poolt tekitatud ekstratsellulaarse adenosiini kontsentratsiooni tõus põletikukolletes. Metotreksaadi keskmine biosaadavus on ligikaudu 70%, kuid võimalik on ka suur varieerumine eri isikute vahel ja samal isikul (25%...100 %). Seega kliinilises praktikas on tõenäoliselt efektiivsuse muutus parenteraalse ravimvormi manustamisel olemas, seda eriti raskete patsientide puhul, kellel metotreksaat imendub suukaudsel manustamisel halvasti.

Arutleti, millistel tingimustel tuleks ravim soodusravimite loetellu lisada. Eesti Reumatoloogide Selts on koostanud omapoolse nägemuse väljakirjutamise kriteeriumidest põletikuliste liigesehaiguste näidustusel. Vaadeldi tingimusi ning komisjoni hinnangul tuleb ekspertidega täpsustada täiskasvanute korral punkti b. „... sh adekvaatses annuses suukaudse metotreksaadi (kuni 20mg nädalas)...“ sisu, mis hetkel on ebaselge. Kui on mõeldud maksimaalset talutavad annust, peab nii ka tingimustes sätestama. Punkt c., kõrvaltoimed, ainus millest on kirjanduses infot, on seedetrakti poolsed kõrvaltoimed, seega tuleb see osa samuti üle täpsustada. Olles piirangud kooskõlastanud ekspertidega, ühtlustame ravimi

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5767093/pdf/tcrm-14-105.pdf>

soodustamisel täiskasvanute ja laste kriteeriumite järjekorrad. Lisaks oli nii esialgses taotluses kui taotluse muudatuses sees psoriaasi näidustus, mistõttu tuleb komisjoni hinnangul konsulteerida dermatoloogidega ning paluda nende abi raske psoriaasi näidustuse korral piirangute kehtestamisega, tehes ravim kättesaadavaks patsientidele, kellel sellest enim kasu on. Seejärel peab haigekassa hindama, kuivõrd sellest muutub prognoositav patsientide arv aastas ja milline on eelarvemõju.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning täpsustada erialaekspertidega ravimi väljakirjutamise tingimused nii põletikuliste liigesehaiguste kui psoriaasi näidustustel.

4. APREMILAST

Esmalt taotleti ravimi soodustamist 75% soodusmääraga peale tavapäraseid haigust modifitseerivad ravimeid ja enne bioloogilist ravi. Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamuste järgselt võttis taotleja taotluse tagasi. Uue taotlusega esitas tootja muudetud farmakoökonomilise analüüsi, et näidata, kuidas taotletav ravim vähendab bioloogilise ravi vajadust ja on ravikindlustusele säästu toov valik, koostöös erialaseltsiga kirjeldati patsiendid, kellele ravim on sobilik ning muudeti taotletava soodustusemäära protsent 100-le, vähendamaks patsientide kõrget omaosalust.

09.04.2018 ravimikomisjonis⁵ leiti, et võrreldes platseeboga on ravim mõõdukalt efektiivne ning bioloogilise raviga võrrelduna on toime erinevatele tulemusnäitajatele umbes poole kehvem. Taotleja esitas farmakoökonomilise analüüsi hindamaks apremilasti kuluefektiivsust võrrelduna bioloogilise raviga ja leidis, et nii psoriaasi kui psoriaatilise artriidi korral on apremilasti lisamine raviskeemi kulusäästlik ja lükkab edasi bioloogilise ravi alustamise vajadust. Komisjoni hinnangul ei too apremilasti hüvitamine säästu, vaid lisab ravirea enne bioloogilist ravi, mis põhjustab lisakulu ravimite eelarvele ja lükkab edasi kulutõhusate ja efektiivsemate bioloogiliste ravimite kasutamise. Komisjon palus taotlejal esitada kulutõhususe analüüs võrdluses haigust modifitseerivate antireumaatiliste (HMR) ravimitega.

Taotluse muudatusega on taotleja selgitanud, et kulutõhususe analüüs võrdluses HMR ravimitega ei ole kohane, sest apremilast on näidustatud patsientidele, kellel juba on HMR ravi proovitud ning see on ebaõnnestunud ja bioloogiline ravi on vastunäidustatud. Teisisõnu, ei ole alternatiiviks HMR ravi vaid parim toetav ravi, ent tõenäoliselt puuduvad sellisel sihtgrupil läbiviidud kliinilised uuringud. Taotleja on koostöös ekspertidega esitanud patsientide kriteeriumid koos diagnoosikoodidega, kellele taotletav ravim oleks vajalik ning telefonikonverentsi vahendusel on komisjoni küsimustele nõus vastama dr Karin Laas, kes oli kriteeriumide koostamise juures.

Taotlus: 100% soodusmäär; psoriaasi ja psoriaatilise artropaatia raviks patsientidele, kellel eelnev HMR ravi on ebaõnnestunud ja kellele bioloogiline ravi ei sobi (ka olukorras, kus see oleks kõigile kättesaadav).

Taotleja on koostöös Eesti dermatoloogide ja reumatoloogidega täpsustanud patsientide kriteeriumid. Ravile apremilastiga oleksid sobilikud psoriaatilise artropaatia

1. patsiendid, kellel esineb vähemalt üks alljärgnevatest kaasuvatest haigustest:
 - kontrollile allumatu suhkurtõbi (E10-14)
 - muu rasvumus (E66.8), kus KMI on ≥ 35 ning esineb kõrge terviserisk
 - maksahaigus (K71, K74-76)
 - viirushepatiit (B15-19)

⁵ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimikomisjon_09.04.2018.pdf

- tuberkuloos (A15-19)
 - HIV-tõbi (B20-24)
 - varasemalt esinenud või esinev pahaloomuline kasvaja (C00-97)
 - kardiovaskulaarhaigus viimase 36 kuu jooksul (I20-21; I24; I60-69)
 - patsiendil on viimase 24 kuu jooksul esinenud vähemalt 2 hospitaliseerimist infektsiooni tõttu
2. patsientidele, kellel on planeeritav lõikus või selle järgne periood

Psoriaasi korral alustatakse ravi patsientidel, kelle PASI skoor on ≥ 5 ja/või DLQI on ≥ 12 .

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja alternatiivsete ravimite üle. Praegu on psoriaasi ja psoriaatilise artriidi ravis kasutusel mittebioloogilised süsteemsed haigust modifitseerivad ravimid ja kui ravi nendega osutub ebaefektiivseks, kasutatakse bioloogilist ravi. Komisjoni hinnangul on olemas vajadus ravimi järele patsientidel, kellel suukaudsed haigust modifitseerivad ravimid ei ole avaldanud soovitud toimet ning bioloogiline ravi on vastunäidustatud. See tähendab, et taotletava ravimiga tekib alternatiivne võimalus bioloogilise ravi kõrvale ning see tekitab lisakulu.

Arutleti taotletava ravimi ja alternatiivsete ravimite majandusliku poole üle. 2019. aastast muutub I rea bioloogilise ravi hind soodsamaks ning apremilast jääb seejärel oluliselt kallimaks, ent ravimi toime bioloogilise raviga võrrelduna on erinevatele tulemusnäitajatele umbes poole kehvem. Psoriaas ja psoriaatiline artropaatia (L40, M07) kuuluvad vastavalt Vabariigi Valitsuse määrusele⁶ haiguste hulka, mille ravimiseks või kergendamiseks mõeldud ravimite piirhinna või hinnakokkuleppes märgitud hinna ja omaosaluse vahet hüvitatakse 75%. Komisjoni hinnangul jääb 75% soodusmäär korral ravim enamikule patsientidele kõrge hinna tõttu siiski kättesaamatuks. Komisjon helistab dr Karin Laasile, arutamaks tekkinud küsimusi.

Esmalt paluti eksperdi hinnangut, kui palju on patsiente, kellel HMR ravimid ei ole andnud soovitud efekti ent bioloogilist ravi ei saa kasutada. Dr Laas selgitas, et esitatud patsientide kriteeriumid psoriaatilise artriidi korral on sama sihtgrupp, kes oleksid näidustatud saama bioloogilist ravi (sh vähemalt kuus turses ja kuus valusat liigest jm tingimused), ent tulenevalt patsientide kaasuva(te)st kroonilis(t)est haigusest on suur risk saada bioloogilise raviga kõrvaltoime. Hinnanguliselt oleks selliseid patsiente 25-30 esimesel aastal. Komisjon palus selgitada näitena ühte konkreetset kriteeriumi - kardiovaskulaarhaigus viimase 36 kuu jooksul (I20-21; I24; I60-69) ning millises olukorras ei antaks stenokardia (I20) korral oluliselt efektiivsemat bioloogilist ravi, vaid valitaks apremilast. Ekspert selgitas, et kõikide loetletud kriteeriumide puhul on tegemist patsientidega, kes on juba saanud mingisugust baasravi (treksaan, leflunomiid, vms) ning on tekkinud kõrvaltoime, mis takistab ravi jätkamist või ei ole haigus ravile allunud. Kardiovaskulaarhaiguse puhul on taust selles, et kui patsiendil on olnud hiljuti infarkt või insult, siis oleks raviarsti otsustada, kas värske kardiovaskulaarhaiguse avaldumise järgselt rakendada bioloogilist ravi või valida ohutum apremilast. Apremilast puhul tuleb oluliselt kauem oodata ravi efekti avaldumist, ent see ei ole arstidele võõras, sarnane kogemus on ravimiga ustekinumab, mil toime avaldub 6 kuni 9 kuu möödudes ning uuringute kohaselt on apremilast oluliselt ohutum. Ekspert lisas, et näitena toodud kardiovaskulaarhaigus on pigem nõ nimekirja lõpus, pigem vajavad taotletavat ravimit patsiendid, kellel on maksahaigus ning ravi alustamine metotreksaani või leflunomiidiga põhjustab transaminaaside taseme tõusu ning sellises olukorras sooviksid arstid alustada ohutuma alternatiiviga. Seda seetõttu, et ka bioloogilisi ravimeid infliksimab ja adalimumab kasutatakse kombineerituna metotreksaadiga. Kokkuvõttes on tegemist igast konkreetsest patsiendist lähtuvate detailidega, ent apremilast annaks võimaluse kasutada baasravist tugevamat ravi patsientidel,

⁶ <https://www.riigiteataja.ee/akt/129122017032>

kellele bioloogiline ravi on vastunäidustatud, see on eraldi grupp patsiente, keda ei ole palju. Komisjoni hinnangul on kriteeriumid väga laiad, mille alusel ei ole võimalik öelda, kes on need patsiendid, kellele bioloogiline ravi ei sobi. Nõustuti, et kõike ei olegi võimalik detailselt kirja panna, tegemist on arstliku otsusega sõltuvalt konkreetsest patsiendist.

Arutleti ravimi soodustamise üle 75% soodusmääraga. Dr Laasi hinnangul on tekkimas ebavõrdne olukord, kus apremilasti väljakirjutamise tingimused oleksid sarnased bioloogiliste ravimite määramisele, ent bioloogilised ravimid on tervishoiuteenuste loetelu kaudu patsientidele täies mahus hüvitatavad haigekassa poolt. Eksperdi sõnul tuleks kaaluda ravimite kättesaamist võrdsetel alustel, näiteks bioloogiliste ravimite üleviimist retseptiravimiteks. Komisjoni liikmetele teadaolevalt on selline algatus päevakorras, ent muutuste jõustumine võtab tõenäoliselt paar aastat aega. Arsti hinnangul jääks 75% soodusmääraga patsiendi omaosalus liiga kõrgeks ning ravim kättesaamatuks.

Komisjon tänas eksperti ja tegi kokkuvõtte. Vajadus ravimi järele on olemas teatud patsientide rühmal, ravimi efektiivsus nendel patsientidel võrreldes bioloogilise raviga ei ole selge, ent tundub olevat oluliselt väiksem. Alternatiivid puuduvad ja 75% soodusmäärakorral on patsiendi omaosalus vastuvõetamatult suur. Reumatoloogide hinnangul võib ravimi toime avaldumine võtta rohkem aega, potentsiaalselt ravisaajaid oleks esimesel aastal kuni 30, ent bioloogilise ravi vastunäidustused kuhugi ei kao, mistõttu ravi talutavuse korral patsientide hulk aastatega kumuleerub. Komisjoni hinnangul on ainus võimalus ravim kättesaadavaks teha tervishoiuteenuste loetelu kaudu, lisades apremilasti I ravirea bioloogiliste ravimite hulka, mis annab arstile võimaluse valida, kas bioloogiline ravi või apremilast. Ravimi hind ei tohi ületada I ravirea bioloogiliste ravimite hinda.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Soovitada haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, lisades ravimi tervishoiuteenuste loetellu tingimusel, et ravimi hind ei ületa I ravirea bioloogilist ravimite maksumust.

5. LISAKÜSIMUSED

- Ravimi Tagrisso lisamine Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu

Taotlus: 100%, lokaalselt levinud või metastaatilise epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) T790M-mutatsioonpositiivse mitteväikerakk kopsuvähiga patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast ravi EGFR-türosiini kinaasi inhibiitoritega (TKI-ga).

Taotleja on korrigeerinud patsientide prognoosi kolmeks järgneva aastaks, vastavalt 12, 14 ja 16 patsienti aastas.

29.10 komisjonis leiti, et osimertiniibi elulemuskasu hinnanguga on seotud suur ebakindlus, sest see on leitud kahe heterogeense uuringu tulemuste koondamisel. AURA3 uuringus oli osimertiniibi patsientide üldise elulemuse mediaan 26,81 kuud ning IMPRESS uuringus T790M-mutatsiooniga platseebo patsientide elulemuse mediaan 14,06 kuud - üldelulemuse mediaanide vahe 12,75 kuud. Kui andmete küpsusaste oli 19%, leiti elulemuskasu olevat 1,9 aastat, mis toetab komisjoni esialgset arvamust, et sageli kipuvad esmased analüüsid elulemuskasu suurust üle hindama. Kulutõhususe analüüsis on osimertiniibiga üldelulemuse paranemise ulatuseks kaudsel võrdlusel andmete ekstrapoleerimisel saadud 18,4 kuud pemetrekseed+plaatina kombinatsiooni kasutamise ees. Komisjoni hinnangul oli kliinilise kasu suurus ning kulutõhususe analüüsis leitud ICER/QALY väärtus ebakindel. Komisjon soovis taotlust uuesti arutada, kui tootja on esitanud konservatiivsemad kulutõhususe analüüsi andmed – kasutades lühemat ajahorizonti (5 a või 10 a) või üldelulemuskasu 12,75 kuud.

Tootja tagasiside ja uus pakkumine komisjonile

Taotleja esitas täiendatud (10-aastasele ajahorisonidile kohandatud) kalkulatsiooni. Taotleja näitas, et kui kasutada AURA3 uuringust kogutud elukvaliteedi andmeid (progressioonieelne ja

progressioonijärgne QoL vastavalt 0,823 ja 0,727) ning rakendada ravimile pakutud konfidentsiaalsele maksumusele täiendavat ...% tagasimakset, kujuneks ICER/QALY väärtuseks ...eurot.

NICE-le varasemalt esitatud taotluse kalkulatsioonis oli kasutatud AURA2 uuringust kogutud mõnevõrra madalamaid elukvaliteedi näitajaid (vastavalt 0,815 ja 0,678), mida rakendades tuleks /QALY väärtuseks 41 696 eurot. NICE pidas oma hinnangus seal esitatud elukvaliteedinäitajaid ebatõenäoliselt kõrgeks.

Kohtumisel taotleja esindajatega parandati kalkulatsioonis progressioonieelne elukvaliteet 0,7-le, mille tulemusel kujunes ICER/QALY väärtuseks ... eurot. Selleks, et saavutada ICER/QALY väärtus 40 000 eurot, peaks pakutav allahindlus olema ... % asemel ...%.

Diskussioon

Komisjon arutles esitatud analüüsi üle, andmete kvaliteet ei ole hea, on kombineeritud varaseid andmeid ja kasutatud mitmeid ebakindlaid eelduseid. Nõustuti, et tootja on teinud endast oleneva ja esitanud kõige täpsemad ja paremad hinnangud, mis on võimalik anda, ent arvestades mudeli ebakindlust ja tulemuse laia usaldusvahemikku, saab komisjon toetada ravimi lisamist soodusravimite loetellu ...% allahindluse korral. Kohtumisel haigekassa esindajatega selgitas tootja oma nägemust hinnakokkuleppe sõlmimise võimalustest, ent komisjoni hinnangul ei saa ..., tuleb leida muu sobilik, mitte liigset halduskoormust tekitav võimalus.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel lisada ravim loetellu tingimusel, et ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta ei ületa konservatiivsete näitajate korral 40 000 eurot.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija