

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Sotsiaalministeerium

20.11.2017 nr 7

Algus kell 14.00, lõpp kell 17.00

Juhatas: Alar Irs (Sotsiaalministeerium)
Võtsid osa: Maia Gavronski (Eesti Perekarstide Selts)
Toomas Kariis (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Ott Laius (Ravimiamet, videokonverents)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, videokonverents)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Getter Hark (Sotsiaalministeerium)

PÄEVAKORD:

1. Everoliimus (Lisa 1. Novartis Pharma Services Inc Eesti filiaali taotlus ravimi **Afinitor** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele, teiste EL riikide hinnainfo, ESMO ravijuhend);
2. Evolokumab (Lisa 2. Amgen Switzerland AG Vilniuse filiaali taotlus ravimi **Repatha** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, taotluse muudetud lisa 6, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Eesti Kardioloogide Seltsi arvamus, teiste EL riikide hinnainfo, ESC/EAS düslipideemia ravijuhend);
3. Vilanterool+flutikasoonfuroaat (Lisa 3. GlaxoSmithKline Eesti OÜ taotlus ravimi **Relvar Ellipta** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja kiri ravimikomisjoni juhatajale, teiste EL riikide hinnainfo, GOLD ravijuhend);
4. Degludek-insuliin (Lisa 4. Novo Nordisk A/S Eesti filiaal taotlus ravimi **Tresiba** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, muudetud lisa 6, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele, Eesti Lastearstide Seltsi arvamus, Eesti Endokrinoloogia Seltsi arvamus, Professor Vallo Volke ekspertarvamus, teiste EL riikide hinnainfo, Eesti diabeedi ravijuhend);
5. Lisaküsimused (Lisa 5. Taotlused eelmistest komisjonidest, ravimikomisjoni koosoleku protokollilt väljavõtte, täiendav info: **Suliqua, Entresto**; memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite Bromocriptin-Richter, Haloperidol-Richter ja Sirdalud hinnatõus; memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite Nolicin ja Fraxiparine väljaarvamine Eesti Haigekassa ravimite loetelust; memo: L-citrulline pakendite N1 ja N10 küsimus; memo: Eesti Haigekassa ettepanek tõsta kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise ambulatoorseks raviks vajalikud Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite soodusmäär 100%-le; memo: Eesti Haigekassa ettepanek muuta Eesti haigekassa ravimite loetelus olevate toimeainet kapetsitabiin sisaldavate ravimite väljakirjutamistingimusi).

1. EVEROLIIMUS

Taotlus: 100%, seedetrakti või kopsu päritolu neuroendokriinsed kasvaja (*neuroendocrine tumors - NET*)

Praegu soodusravimite loetelus: Taotletud näidustusel ravimeid soodusloetellu kantud ei ole, NET raviks on patsientidele tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav teenus 363R „Neuroendokriinkasvajate hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“ ning teenus 79468 „Neuroendokriinkasvaja isotoopravi (1 raviprotseduur)“.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Neuroendokriinkasvajad on suhteliselt harva (35 haigusjuhtu 100 000 elaniku kohta) esinevate heterogeensete kasvajatena, mis algnevad difuusse neuroendokriinse süsteemi rakkudest. 51% neuroendokriinsetest kasvajatest pärinevad seedetraktist, 27% kopsust ja 6% kõhunäärdest. Iseloomulikuks kliiniliseks leiuks on alla pooltel juhtudel esinev hormonaalne sündroom. 70% NET kasvajatest avalduvad mittefunktsioneerivatena ehk kliinilise pildiga, mis on tingitud lokaalsest ja kauglevikust. Kaugelearenenud haiguse korral on tegu ravimatu haigusega, ravi eesmärgiks on progressiooni aeglustamine, elukvaliteedi parandamine ning elulemuse pikendamine. NET kasvajad on enamasti madala agressiivsusega ja võrdlemisi aeglase kuluga, mistõttu ravimeetodite valikul on oluliseks kriteeriumiks ravi talutavus.

Haigust diagnoositakse kõige sagedamini 60ndates eluaastates, kuid see võib avalduda igas vanuses. Metastaatilise, kõrgelt diferentseerunud NET-iga patsientide diagnoosimise järgne elulemuse mediaan jääb vahemikku seitsmest kuni 65 kuuni sõltuvalt esmasest kasvaja paikmest.

Tuginedes Eesti Vähiregistri andmetele prognoosib taotleja ravi vajavate patsientide arvuks aastas 11.

EHK hinnangul, arvestades haiguse kulgu, levimuse kasvu ja katmata ravivajadust, võib patsientide arv olla suurem ning esimesel aastal realiseeruda 3 aasta prognoos

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Neuroendokriinkasvajate raviks kasutatakse enamasti tavapäraseid onkoloogilisi ravimeetodeid: kirurgiline ravi, süsteemne ravi ja kiiritusravi, kasutust leiavad ka invasiivradioloogia ja nuklearmeditsiini võimalused. Kasvaja kontrolli all hoidmiseks on näidustatud oktreotiid ja lanreotiid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus **RADIANT-4 (Yao JC et al, 2016)** hinnati everoliimuse 10mg/p ohutust ja efektiivsust kõrgelt diferentseerunud (G1 või G2) kaugelearenenud mittefunktsioneeriva seedetrakti/kopsu NET-iga lisaks parimale toetavale ravile. Pimeravi mediaankestus oli everoliimust saanud patsientidel 40,4 nädalat ja platseebot saanud patsientidel 19,6 nädalat. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi mediaan. Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus, üldise ravivastuse määr, haiguskontroll, ohutus ning elukvaliteet.

Tulemused: Progressioonivaba perioodi mediaan oli 11,0 kuud (95% UV 9,2 kuni 13,3) everoliimuse grupis ning 3,9 kuud (95% UV 3,6 kuni 7,4) platseebogrupis. Everoliimus vähendas haiguse progressiooni või surma riski jälgimisperioodil 52% (HR 0,48; 95% UV 0,35 kuni 0,67; p<0,00001). Üldise elulemuse esimene vaheanalüüs (70 surmajuhtu) näitas surma suhtelise riski 36% vähenemist (HRR) everoliimuse grupis võrreldes platseebogrupiga, (HR 0,64; 95% UV 0,40 kuni 1,05; p=0,037), kuid ei olnud statistiliselt oluline. Teise vaheanalüüsi (95 surmajuhtu, 50% sihtmärgist 191) järel oli HRR 27%, riskisuhe 0,73 (95% UV 0,48 kuni 1,11; p=0,071). Elukvaliteedi statistiliselt olulisi erinevusi platseebogrupiga ei täheldatud. III ja IV astme kõrvaltoimetest esines everoliimuse grupis enam stomatiiti 9% vs 0, diarröad 7% vs 2%, infektsioone 7% vs 0, aneemiat 4% vs 1%, väsimust 3% vs 1% ja hüperglükeemiat 3% vs 0.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldi everoliimust koos parima toetava raviga võrdluses ainult parima toetava raviga eluaegses ajahorisondis (30 aastat) ning leiti, et täiendkulumäär ühe lisanduva eluaasta kohta on ...eurot ning ühe kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ...eurot.

EHK juhtis tähelepanu, et analüüsi tulemusel võidetakse everoliimusega Eestis 0,938 QALY, võrdluseks Kanada hinnangus jäi ravimist saadava kasu suurus vahemikku 0,305-0,701 QALY ja Šotimaal 0,777 QALY, lisaks on EHK hinnangul 30 aastane ajahorisont ülehinnatud. Sellest lähtuvalt

teostas EHK kordusanalüüsi tervisekasu andmetega Šotimaa (0,777 QALY) ja Kanada (0,305 QALY) hinnangutest ning analüüsi tulemusel jäi ravimi kulutõhusus ICER_{QALY} vahemikku ...-...eurot. Saavutamaks kulutõhususe taset ICER_{QALY} <40 000 eur (0,777 QALY), on vajalik täiendav allahindlus ...%.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Ravimi hüvitamine võib kaasa tuua eelarve mõju kuni ...eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Tegemist on raskesti diagnoositava haigusega, NET raviks kasutatakse käesolevalt kirurgilist, süsteemset ja kiiritusravi, lisaks leiavad kasutust ka invasiivradioloogia ja nuklearmeditsiini võimalused (nt radioisotoopravi, mis koosneb oktreotiidist, mis on seotud radiofarmatseutilise luteetsium-177-ga). Kasvaja kontrolli all hoidmiseks kasutatakse somatostatiini analooge oktreotiidi ja lanreotiidi, kuid puuduvad alternatiivsed süsteemse ravi võimalused haiguse progresseerumise aeglustamiseks patsientidel, kelle haigus ravi ajal progresseerub.

Komisjon arutles taotletava ravimi efektiivsuse üle. Ravimi efektiivsus- ja ohutusandmed pärinevad III faasi uuringust RADIANT-4, mille tulemuste kohaselt everoliimus parandab kõrgelt diferentseerunud kaugelearenenud mittefunktsioneeriva gastrointestinaalse või kopsu NET-ga ≥ 18 -aastastel patsientidel progressioonivaba perioodi mediaani 7,1 kuud võrreldes platseboga. Üldise elulemuse ega elukvaliteedi osas statistiliselt olulisi erinevusi platsebogrupiga ei täheldatud, lõplikud elulemuse andmed on veel avaldamata.

Taotleja esitatud kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse everoliimusega 0,938 QALY, samal ajal on Kanadas hinnatud everoliimusest saadava kliinilise kasu suurus 3 korda väiksemaks – 0,305 QALY. Taotleja esitatud mudelis kasutati 30 aasta pikkust ajahorisonti, mis on komisjoni hinnangul antud haige puhul ebarealistlik. Taotletava ravimi puhul on tegemist parima toetava ravimi, mitte kuratiivse raviga. Ajahorisont tuleb valida mõistlik, lähtuvalt sellest, mis on patsientide grupi tõenäoline elulemus.

Ravimi kulutõhusus varieerub üsna suurtes piirides sõltudes vaadeldavast ajahorisondist ja ravimist saadava kasu suurusel. Komisjoni hinnang ühtib Šotimaa hinnangus avaldatud ravimist saadava tervisekasuga 0,777 QALY.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Ravimil on väga tagasihoidlik efekt, kliinilise uuringu andmetel lükkab see haiguse progressiooni edasi, ent elukvaliteet ei parane ja kasu elulemusele on tõendamata. Arvestades katmata ravivajadust, soovib komisjon taotluse rahuldada, kui ravimi hinna osas saavutatakse täiendav kokkulepe, mis parandab ravimi kulutõhusust – viib selle aktsepteeritavale tasemele.

2. EVOLOKUMAB

Taotlus: 75%, E78 - pärilik hüperkolesteroleemia patsientidel, kellel statiinidega optimaalses annuses ei saavutata lipiidide eesmärkväärtusi.

Praegu soodusravimite loetelus: 75% soodusmääruga on soodustatud statiinid ja esetimiib. Esetimiibi kompenseeritakse sekundaarpreventsiooniks ja kaasuvate haiguste korral, kui eelneva optimaalse statiinraviga ei saavutata soovitud ravitulemust.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Perekondlik (pärilik) hüperkolesteroleemia on pärilik raskekujuline autosoomne dominantne geneetiline häire, mida iseloomustab üldkolesterooli ja madala tihedusega lipoproteiin-kolesterooli (LDL-

kolesterooli) kõrgeenenud sisaldus vereseerumis kogu eluea vältel, ateroskleroos ja kaasnev väljendunud varajane haigestumus südame-veresoonkonna haigustesse ning suremuse oluline tõus. Pärilikul hüperkolesteroleemial on kaks varianti. Isikutel, kes on pärinud muteerunud geeni ainult ühelt vanemalt, on tegemist heterosügootse päriliku hüperkolesteroleemiaga (*heterozygous familial hypercholesterolemia*, HeFH). Ravimata patsientidel on LDL-kolesterooli sisaldus seerumis tüüpiliselt 2...3 korda normist kõrgem (ligikaudu 5...10 mmol/l). Isikutel, kes on pärinud muteerunud geeni mõlemalt vanemalt, on tegemist homosügootse päriliku hüperkolesteroleemiaga (*homozygous familial hypercholesterolemia*, HoFH). Nendel patsientidel on LDL-kolesterool tüüpiliselt 6...10 korda normist kõrgem (ligikaudu 17...26 mmol/l). Perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide raviga ei saavutata LDL sihtväärtust 2,5 mmol/l 41%...90%-l patsientidest.

Päriliku hüperkolesteroleemia heterosügootse vormi hinnanguline levimus on 1/600 kuni 1/250 elaniku kohta ning see manifesteerub kõrge LDL-kolesterooli tasemega vereseerumis (üle 8,5 mmol/l), millega kaasneb oluliselt kõrgem risk ateroskleroosiga seotud isheemiatõve haigusjuhtudeks (10-13 korda kõrgem, võrreldes mittepäriliku hüperlipideemiaga).

Taotleja hinnangul on patsientide arv esimesel viiel aastal vastavalt ...

RA: Rakendades Soome uuringus leitud levimusmäära üldpopulatsioonis (1/600) eeldab taotleja Eestis ligikaudu 2200 patsienti, kellest ravi evolokumabiga võiks saada ...patsienti, sest suurt osa patsientidest ei ravita ning ravitavatest patsientidest suur osa jääb ainult statiinravile. Patsientide arvu hinnang on seega üsna ebakindel.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Lipoproteiiniainevahetuse häirete ja muude lipideemiate (E78) raviks kasutatakse kõrges doosis statiine ja esetimiibi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud topeltpime multitsentriline uuring **RUTHERFORD-2** võrdles evolokumabi efektiivsust platseeboga. Esmasteks tulemusnäitajateks olid LDL kolesterooli algväärtuse muutus 12. nädalaks ning 10. ja 12. nädala keskmine.

Tulemused: 12. nädalaks saavutati LDL-kolesterooli vähenemine võrreldes platseeboga nii 140 mg iga kahe nädala järel saanud patsientidel kui 420 mg üks kord kuus saanud patsientidel, vastavalt 59,2% ja 61,3%. 10. ja 12. nädala keskmine langus võrreldes platseeboga oli 60,2% ja 65,6%. Ravim oli hästi talutav. Evolokumabi saanutel esines võrreldes platseebogrupiga enam nasofarüngiiti: 9% vs 5% ning lihaskonna kõrvaltoimeid: 5% vs 1%.

Randomiseeritud topeltpimedas multitsentrilises 12- nädalases uuringus **GAUSS-2** (Stroes E *et al*, 2014) võrreldi evolokumabi efektiivsust esetimiibiga hüperkolesteroleemiaga täiskasvanud patsientidel, kes polnud võimelised taluma efektiivseid statiini annuseid. Esmane tulemusnäitaja oli 10. ja 12. nädala ja 12. nädala keskmine LDL-kolesterooli muutus algväärtusest.

Tulemused: Evolokumab langetas LDL-kolesterooli väärtust võrreldes algväärtusega kuni 56%. Ravi erinevus esetimiibist oli 37%-39% ($p>0,001$). Lihaskõrvaltoimeid esines 12%-l patsientidest evolokumabi ja 23%-l esetimiibi rühmas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, milles lähtub ennustatavast eluea mediaani tõusust ...aastat patsiendi kohta ja saanud ICER_{LYG} väärtuseks ...eurot.

EHK sai kordusanalüüsi tulemusel ICER_{LYG} väärtuseks ...eurot.

Hiljuti on avaldatud randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringu (FOURIER) tulemused, milles hinnati evolokumabi lisamist raviskeemi patsientidel, kellel oli anamneesis südame-veresoonkonna haigus (infarkt, insult) ning LDL-kolesterooli tase vähemalt 1,8 mmol/l. Patsiente oli

evolokumabi rühmas 13 784 ning võrdlusrühmas 13 780. Jälgimisaja mediaaniks kujunes 26 kuud. Selle aja jooksul ilmses evolokumabiga statistiliselt olulisel määral vähem juhtumeid esmase tulemusnäitaja osas (liitnäitaja: kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse angiini tõttu või revaskulariseerimine (9,8% vs 11,3%; HR 0.85 UV: 0.79–0.92). Teiseste tulemusnäitajatena esines evolokumabi grupis vähem müokardi infarkti (3,4% vs 4.6%; HR 0.73 UV: 0.65–0.82) ja insulti (1.5% vs 1.9%; HR 0.79 UV: 0.66–0.95). Samal ajal jäi evolokumabi grupis kardiovaskulaarsete surmade hulk (1.8% vs 1.7%; HR 1.05 UV: 0.88–1.25) ning mistahes põhjusega surmade hulk (3.2% vs 3.1%; HR 1.04 UV: 0.91–1.19) võrdlusrühmaga samaks. Ühtlasi ei vähendanud evolokumab kardiovaskulaarset suremust või hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu (2.9% vs 3.0%; HR 0.98 UV: 0.86–1.13). Ehkki uuring kinnitas kardiovaskulaarse haigestumuse vähenemist evolokumabiga, jäi kardiovaskulaarsete surmade ning mistahes põhjusega surmade hulk evolokumabi grupis (võrreldes platseebogrupiga) jälgimisaja mediaani 26 kuu jooksul samaks.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotletava ravimi lisamine haigekassa ravimite loetellu võib taotletava jaehinna juures tuua kaasa kuni ... patsiendi aastase ravi lisakuluna ...eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Alternatiivsetest ravimitest on soodustatud statiinid, ent kui statiinidega kolesterooli eesmärkväärtuseid ei saavutata, siis edasised valikud puuduvad. Esetimiibi efekt on väga tagasihoidlik. Patsiente, kes ei saavuta statiinidega LDL-kolesterooli eesmärkväärtust, on perekondliku hüperkolesteroleemia puhul väga palju. Põhjuseid on erinevaid, sh ei kasutata statiine korrektselt, ei tiiritra doosi piisavalt kõrgele või esinevad patsientidel subjektiivsed või objektiivsed kõrvaltoimed. Tõenäoliselt on Eestis sarnaselt Soomele ning teiste avaldatud uuringute andmetele tuginedes heterosügootse vormi levimus 1/250 – 1/600 elaniku kohta, aga kuna puudub vastav register ja skriining, ei ole neid arvatavasti valdavalt diagnoositud. Komisjoni hinnangul on väga oluline defineerida sihtgrupp, kes taotletavat ravimit kõige enam vajab ja ravimist enim kasu saab. Selleks rühmaks on komisjoni arvates korrektselt diagnoositud perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsiendid, kellel statiinid (ja esetimiib) ei taga nende jaoks eesmärkväärtust, viimane sõltub sellest, kas patsiendil juba on aterosklerootiline tüsistus või ei. Ravi määramise tingimusi tuleb täpsustada erialaspetsialistidega. Nende patsientide raviga peaksid tegelema vastava kogemusega spetsialistid/keskused ja seetõttu soovitab komisjon, et taotletava ravimi soodustamist menetletaks tervishoiuteenuste loetelu kaudu - potentsiaalseid patsiente on arvukalt ning tuleb olla kindel, et muud ravivõimalused on esmalt ära proovitud.

Eesti Kardioloogide Selts: vajame käesoleval hetkel neid ravimeid kindlasti väga piiratud patsientide grupi jaoks, kelleks on perekondliku hüperkolesteroleemiaga, südame-veresoonkonna (SVK) haiguse või kõrge SVK haiguse riskiga patsiendid, kes ei saavuta statiinraviga piisavat ravivastust.

Evolokumab on uuringute andmetel efektiivne LDL-kolesterooli langetamise osas ja vähese kõrvaltoimetega hästi talutav ravim, pikemaajalised uuringud ohutuse ja efektiivsuse osas puuduvad. Ravimi efektiivsust ja ohutust südameveresoonkonna haigusega patsientidel on hinnatud lühiajalise uuringuga FOURIER, mis kinnitas kardiovaskulaarse haigestumuse vähenemist evolokumabiga, ent hetkel puuduvad andmed tõendatud elulemuskasu kohta.

Taotleja on kulutõhususe analüüsis lähtunud modelleeritud elulemuskasust, mistõttu on ebakindlus esitatud tulemuste suhtes suur.

EHK: Kuigi efektiivsem LDL-kolesterooli langetav ravi võib kaasa tuua teatud surrogaatnäitajate mõningase paranemise, ei saa selle põhjal ka pikemas perspektiivis ilma konkreetse tõendusmaterjalita eeldada elulemuse paranemist konkreetse ravimiga. Seepärast leiab haigekassa jätkuvalt, et mudel, mis olemasoleva tõendusmaterjali kõrval eeldab üldise elulemuse paranemist, on liialt optimistlik, et selle najal ravimile põhjendatud hinnataset kujundada.

Komisjon arutles selle üle, et FOURIER uuring ei peegelda täpselt taotletavat patsientuuri. On oluline defineerida patsientide sihtrühm, kes ravimit vajab, sellest tulenevalt saab hinnata kardiovaskulaarset riski ja ekstrapoleerida tulemusi FOURIERI uuringust. Kui see risk on palju kõrgem ning eeldame, et suhteline efekt jääb samaks, siis absoluutne efekt on ka tublisti suurem ja kulutõhusus on parem. Kui need on sellise riskiga patsiendid, nagu oli FOURIERI uuringus, siis on kulutõhusus halb ja seda ei saa aktsepteerida.

Ühtlasi on komisjoni hinnangul patsientide prognoos ilmselt ebarealistlik ja tegelik ravi vajavate patsientide arv on suurem, mistõttu on raske hinnata mõju ravikindlustuse eelarvele.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon ei soovita spetsialiseeritud kasutajaskonda ning patsientide arvu suurt ebakindlust arvestades taotlust rahuldada, kuid soovitab kaaluda ravimi rahastamist tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

3. VILANTEROOL + FLUTIKASOONFUROAAT

Taotlus: 75%, krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (KOK)

Praegu soodusravimite loetelus: 75% soodustatuga on soodustatud inhaleeritava kortikosteroidi ja pikatoimelise β_2 -agonisti (ICS/LABA) kombinatsioonid – flutikasoonpropionaat+salmeterool, budesoniid+formoterool, beklometasoon+formoterool. Väljakirjutamise tingimused - rev pulmonoloogil III-IV st haigusega patsientidele, kellel on esinenud vähemalt 3 süsteemse glükokortikoidiga ravitud haiguse ägenemist viimase 3 aasta jooksul.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus on kroonilise kuluga progresseeruv hingamisteede haigus, mille korral bronhid ja bronhiolid on püsivalt ahenunud ja kopsualveolid võivad olla kahjustunud. Tagajärjeks on suurenenud õhuvoolutakistus hingamisteedes, millega kaasneb pöördumatu kopsufunktsiooni langus, samuti vere hapnikusisalduse langus. Korduvad haiguse ägenemised põhjustavad patsiendi elukvaliteedi halvenemist, tõstavad hospitaliseerimiste sagedust, lisaks esineb KOK-i haigetel sageli mitmeid kaasuvaid haigusi.

Taotleja prognoosib esimeseks kasutamise aastaks, et 60% ICS/LABA ravi alustavatest patsientidest saavad taotletavat ravimit; teisel ja kolmandal aastal ligi 65% uutest ICS/LABA patsientidest. 1. kompenseerimisaastal 70 patsienti, 2. aastal 147 patsienti ja 3. aastal 223 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Patsientidele on kättesaadavad ja soodustatud teised ICS/LABA kombinatsioonid - flutikasoonpropionaat+salmeterool, budesoniid+formoterool, beklometasoon+formoterool. Samuti on Eestis kättesaadavad nii eraldi kui kombinatsioonravimina LABA/LAMA ravimid (formoterool/akliidiin; olodaterool/tiotroopium), mis on viimase GOLD ravijuhendi kohaselt esmaseks ravivalikuks kõrge ägenemiste riskiga KOKi haigetel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kahes randomiseeritud multitsentrilises topeltpimedas 1 aastases paralleeluuringus esines vähem mõõdukaid ja raskeid KOK ägenemisi kõigis flutikasoonfuroaadi/vilanterooli gruppides võrreldes vilanterooli monoteerapiaga (50 µg grupi p = 0,0141, 100 µg grupi p <0,0001 ning 200 µg p = 0,0003). Pneumooniast tingitud surm esines kaheksal patsiendil flutikasoonfuroaadi/vilanterooli gruppides vs 0 vilanterooli monoteerapia grupis.

Randomiseeritud topeltpimedas multitsentrilises 12-nädalases uuringus (Agusti A *et al*, 2014) võrreldi FF/VI 92/22 µg toimet kopsufunktsioonile kaks korda päevas manustatava

flutikasoonpropionaadi/salmeterooliga 500/50 µg (FP/S). Esmane tulemusnäitaja oli 0...24 tunni FEV1 kaalutud keskmise väärtuse muutus võrreldes ravieelsega 12. nädalal.

Tulemused: Esmane tulemusnäitaja oli FF/VI 100/25 µg ja FP/S 500/50 µg gruppides vastavalt 130 ml ja 108 ml. SGRQ (*St. George's Respiratory Questionnaire*; elukvaliteedi küsimustik) skoori muutus oli 12. nädalal -4,3U ja -0,3U. Ravirühmade vahelised erinevused ei olnud statistiliselt olulised. Kõrvaltoimete sagedus ja profiil olid grupiti sarnased.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluvähendamise analüüsi, milles võrreldi ravimit teiste ICS/LABA ravimigrupi kuuluvate ravimite maksumusega ja leidis, et hüvitades taotletavat ravimit oleks haigekassa kokkuhoid u 224 eurot aastas (eeldusel, et kombinatsioonraviga alustatavatest patsientidest 60% kasutavad flutikasoon+vilanterooli ning ülejäänud ravimite osakaalud jagunevad juba hüvitatavate kombinatsioonravimite vahel vastavalt 2016. aastale).

EHK arvutuste kohaselt kujunes ravikindlustuse lisakuluks 1 006 eurot; lisakulu maksja (ravikindlustus+patsient) perspektiivist 2 012 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Ravikindlustuse perspektiivis oleks taotletava ravimi kuluneutraalne hinnatase ... eurot. Maksja perspektiivis oleks taotletava ravimi kuluneutraalne hinnatase ...eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles taotletava ravimi vajaduse üle. Praegu on patsientidele kättesaadavad ja soodustatud mitmed samaväärsed ICS/LABA kombinatsioonravimid, seega vajadus uue ravimi järele puudub. Võrdluses flutikasoon+salmeterooliga oli efektiivsus FEV1 osas sarnane, flutikasoon+salmeterooli grupis 108ml vs flutikasoon+vilanterool 130ml. Minimaalseks kliiniliselt oluliseks erinevuseks loetakse FEV1 väärtuse erinevust 100ml¹. Seega on taotletav ravim efektiivsusest ja ohutusest samaväärne olemasoleva(te)ga.

Vastavalt ravimikomisjoni 18.04.2016 a. otsusele on kohane võrrelda taotletava ravimi maksumust ICS/LABA toimeainete kombinatsioonide kaalutud keskmise maksumusega ning lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei ole põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotluse rahuldada tingimusel, et ravimi väljakirjutamisele seatakse teiste ICS/LABA preparaatidega võrdsed väljakirjutamise tingimused ning ravimi hind jääb kuluneutraalsele tasemele ravimite loetelus olevate ICS/LABA kombinatsioonravimite kaalutud keskmise maksumusega ravikindlustuse perspektiivis.

4. DEGLUDEK-INSULIIN

Taotlus: 100%, insuliinsõltuv ja insuliinsõltumatu suhkurtõbi; menetlusjärgne hüpoinsulineemia, rasedusaegne suhkurtõbi, vastsündinu suhkurtõbi.

Praegu soodusravimite loetelus: metformiin, sulfonüüluurea derivaadid, tiasolidiindioonid, DPP-4 inhibiitorid, SGLT- 2 inhibiitorid, insuliinid ja GLP-1 retseptorite agonistid.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

¹ Jones PW et al. Am J Respir Crit Care Med. 2014;189(3):250-5
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24383418>

Kõik 1. tüüpi diabeediga patsiendid vajavad asendusravi süstitava insuliiniga. 2. tüüpi diabeedi ravi alustatakse üldjuhul suu kaudu manustatavate suhkurtõve ravimitega. Kuivõrd haigus on progresseeruv, peab ravi aja jooksul tõhustama, lisades teise või kolmanda suukaudse ravimi ning suur osa patsientidest vajab lõpuks insuliinravi.

Taotleja hinnangul kujuneb degludek-insuliini turuosaks järgneval 3 aastal 1. tüüpi diabeedi korral 8%, 12% ja 16% ning 2. tüüpi diabeedi korral vastavalt 6%, 11% ja 15%.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Pika toimeajaga basaalsuliinid glargiin- ja detemir-insuliin, mida Ameerika Diabeedi assotsiatsiooni 2017. ravijuhend² käsitleb oma soovitusel degludek-insuliini kõrval võrdsetena.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Degludek-insuliini on võrreldud glargiin-insuliiniga 52 nädala pikkuses, randomiseeritud, avatud, „ravieesmärgini“, paralleelse ülesehitusega, 3 faasi mittehaldemisuuringus 1. tüüpi diabeedi haigetel. (Heller S *et al* Lancet 2012; 379: 1489–97). Erinevus öiste hüpoglükeemiaepisoodide osas – degludek-insuliini grupis 1905 episoodi ja glargiin-insuliini grupis 845 episoodi, patsientaasta kohta vastavalt 4,41 ja 5,86, RR 0,75 (0,59-0,96), $p=0,021$. Raske hüpoglükeemia ja kinnitatud hüpoglükeemia üldmäärade erinevused ei ületanud statistilise olulisuse piiri, olles vastavalt 0,21 ja 0,16 patsientaasta kohta ning 42,54 ja 40,18 patsientaasta kohta degludek-insuliini ja glargiin-insuliini rühmas.

Degludek-insuliini on võrreldud glargiin-insuliiniga 52 nädala pikkuses, randomiseeritud, avatud, „ravieesmärgini“, paralleelse ülesehitusega, 3 faasi mittehaldemisuuringus 2. tüüpi diabeedihagetel. (Garber AJ *et al* Lancet 2012; 379: 1498–507). Hüpoglükeemiat esines degludek-insuliini ja glargiin-insuliini rühmas patsientaasta kohta vastavalt 11,09 ja 13,63 episoodi, RR 0,82 (0,69-0,99), $p=0,0399$. Öiste hüpoglükeemia episoodide esinemissagedus oli glargiin-insuliini grupis suurem, 40% vs 47% patsientidest ehk patsientaasta kohta - 1,39 vs 1,84 episoodi, RR 0,75 (0,58-0,99), $p=0,0399$.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldi degludek-insuliini kulutõhusust Eestis enim kasutatava glargiin-insuliiniga haigekassa perspektiivist lähtuvalt ja tuginedes otsestele kuludele ravikindlustuse eelarvele ühe aasta perspektiivis. Analüüsi tulemustel leiti, et degludek-insuliin on 1. tüüpi diabeedi ravis kombinatsioonis boolusinsuliiniga dominantne ja 2. tüüpi diabeedi ravis kombinatsioonis suukaudse raviga dominantne ning 2. tüüpi diabeedi ravis kombinatsioonis boolusinsuliiniga jäi ICER_{QALY} vahemikku 21 386 - 28 092 eurot.

Kordusanalüüsis leidis haigekassa, et ravim on võrreldes glargiin-insuliiniga 1. tüüpi diabeedi ravis kulutõhus, 2. tüüpi diabeedi (+ suukaudne ravi) korral mõjutas tulemusi analüüsis arvestatud testribade arv, kui selle erinevusega ei arvestatud, tõusis degludek-insuliini kulutõhusus 27 859 euron. 2. tüüpi diabeedi (+ boolusinsuliin) korral jäi degludek-insuliini kulutõhusus vahemikku 23 195 – 55 315 eurot.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

1 ühik degludek-insuliini vastab 1-le glargiin-insuliini ühikule. Taotletava hinna korral on degludek-insuliini 1 ühiku maksumus glargiin-insuliinist 24% kallim ja samaväärne detemir-insuliiniga. Eeldusel, et degludek-insuliin saaks omale näiteks kolmandiku turuosast ja seda 55% glargiin-insuliini ja 45% detemir-insuliini arvelt, kujuneks 4533 patsiendi korral täiendavaks kuluks ravimieelarvele 214 109 eurot. 1. tüüpi diabeedi korral kujuneks lisakuluks eelarvele 109 000 eurot (juhul kui pooled glargiin-insuliini patsiendid vahetaksid ravi degludek-insuliini vastu).

² American Diabetes Association. Diabetes Care 2017;40(Supplement 1): S64-S74
http://care.diabetesjournals.org/content/40/Supplement_1/S64

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Diabeediga patsientidele on kättesaadavad kord päevas manustatav glargiin-insuliin ning kaks korda päevas manustatav detemir-insuliin. Võttes arvesse erialaspetsilistide arvamusi ja kogemusi, esineb katmata ravivajadus 1. tüüpi diabeediga patsientide hulgas, kellel insuliini annuseid tõstes ja ravi intensiivistades (saavutamaks vajalik glükohemoglobiini tase) on sagedaseks kõrvaltoimeks öised hüpoglükeemiad, mis halvendavad elukvaliteeti. 2. tüüpi diabeediga patsientidel on hüpoglükeemia risk oluliselt väiksem kui 1. tüüpi diabeediga patsientidel³.

Taotletava ravimi efektiivsuse kohta esitatud kliiniliste uuringutega on tõendatud, et ravim on glükeemilise ohje saavutamisel (saavutatud glükohemoglobiini tase, glükohemoglobiini taseme langus) võrdne glargiin-insuliiniga, kuid mõnevõrra soodsama hüpoglükeemiate profiiliga.

Kulutõhususe üle arutledes nõustus komisjon, et 1. tüüpi diabeediga patsientidel, sh lapsed ja noorukid, kelle ravivajadus on kõige suurem, on degludek-insuliin võrreldes glargiin-insuliiniga taotletud hinna korral kulutõhus ja tekkiv lisakulu, mis tuleneb glargiin-insuliin skeemi vahetamisest, on põhjendatud. 2. tüüpi diabeedi korral on ka tõenäoliselt osa patsiente, kes taotletavat ravimit vajaksid (patsiendid, kes on intensiivüste skeemil), ent kuna puudub võimalus neid selekteerida ja ravimi kasutust vaid nendega piiritleda, ei ole komisjoni hinnangul 2. tüüpi diabeedi korral lisakulu põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib rahuldada taotluse 1. tüüpi diabeedi osas, kuna 1. tüüpi korral on vajaliku insuliiniannuse manustamine komplitseeritud, annuse suurendamisega kaasnevate hüpoglükeemiate teke ja ravivastus on individuaalsemad. 1. tüüpi diabeediga patsientidel on vajadus olemas ja tekkiv lisakulu majanduslikult põhjendatud.

2. tüüpi diabeedi korral soovib komisjon ravimi hüvitamist juhul, kui lisakulu Eesti Haigekassa ravimieelarvele võrreldes soodsaima basaalinisuliiniga ei teki.

5. TAOTLUSED VARASEMATEST KOMISJONIDEST

- Glargiin-insuliin + liksisenatiid (Suliqua)

Esmakordsel arutelul (16.10.2017) tekkis komisjonis küsimus, kas on põhjendatud 100% soodustamine kombinatsiooni korral, kus üks toimeainetest on monoterapiaplane kättesaadav 75/90% soodusmääraga. Kokkuvõttes otsustati taotlust uuesti arutada, täpsustamaks kliiniliste uuringute andmeid ning kulutõhusust taotletavast madalama soodusmääraga korral. Ravimiamet täpsustab GLP-1 agonistide kliiniliste tulemusnäitajatega uuringute tulemusi ja haigekassa täpsustab, kas tootja viimase pakkumise korral säilib kuluneutraalsus võrreldes odavaima GLP-1 agonistiga kombinatsioonis glargiin-insuliiniga. Komisjon soovib ka täpsustada, milline on aktsepteeritav hinnatase, kui rahuldada taotlus 75% soodusmääraga.

Diskussioon

Ravimi vajaduse üle arutledes jäi komisjon oma seisukohale, et katmata ravivajadust ei ole, sest nii glargiin-insuliin (100% soodusmääraga) kui liksisenatiid (75/90% soodusmääraga) ja teised basaalinisuliinid ning GLP-1 retseptori agonistid on patsientidele kättesaadavad.

Taotletava ravimi kombinatsioonis olev toimeaine liksisenatiid ei ole insuliini-rea preparaat, sest ta ei ole insuliiniga võrreldav oma toimemehhanismi poolest (liksisenatiid stimuleerib insuliini sekretsiooni, ei ole asendusravi).

Vaadates diabeedi ravijuhendeid ja käsitlust praktikas, järgneb 2. tüüpi diabeedi ravis suukaudsetele preparaatidele enamasti GLP-1 retseptori agonist (HbA1c 7-8,5%), mis on 75/90% soodusmääraga ehk võrdse soodusmääraga suukaudsete preparaatidega ning viimase valikuna lisatakse insuliin.

³ Ambos A jt. Eesti Arst 2016; 95(7):465–73 <http://ojs.utlib.ee/index.php/EA/article/viewFile/13016/8097>

Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudil on töös tervisetehnoloogia raport „GLP-1 retseptori agonisti ja insuliini sisaldavate kombinatsioonravimite kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus“, mis annab ülevaate ja soovitusi muuhulgas ka käesoleva ravimi osas.

Eelnevat arvesse võttes ei ole komisjoni hinnangul põhjendatud 100% soodusmäär kombinatsioonravimile, mille ainus teadaolev eelis on kasutajamugavus. Erialaspetsialistide hinnangul võib see tekitada olukorra, kus patsiendid, kes kasutavad mõnda teist basaalsuliini ja GLP-1 agonisti monopreparaatidena, soovivad vahetust soodsama kombinatsioonpreparaadi vastu, ent ei pruugi saada soovitud ravivastust insuliini või GLP-1 retseptori agonisti vahetamisel.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib rahuldada taotluse 75% soodusmääraga ning kehtestada sarnaselt teistele GLP-1 agonistidele seatud väljakirjutamise tingimused, sh kehamassiindeksi piirang, tingimusel, et ravimi maksumus ei ületa soodsaimate monokomponentide summaarset maksumust.

- Valsartaan + sakubitriil (Entresto)

10.11.2016 komisjonis arutleti selle üle, kui suur on prognoositav patsientide arv ning leiti, et see võib olla suur, ent prognoosimine on väga keeruline. Leiti ka, et kroonilise südamepuudulikkuse standardravi kõik senised ravimid on Eesti patsientidele kompenseeritud. Taotletava ravimi kasutamisel AKE inhibiitori/ARB asemel saaksime ravitulemusi veel mõnevõrra parandada.

Eelmises (10.07.2017) ravimikomisjonis selgitas dr. Märt Elmet, et valsartaan+sakubitriil on keeruline ravim arstide jaoks, kes südamepuudulikkusega tegelevad, eriti Eesti tingimustes, kus meil on probleeme ka praeguse tavapärase raviskeemi rakendamisega. Taotletavat ravimit on patsiendil raske taluda, kõrvaltoimete risk on võrreldes praeguse tavaraviga suurem ning arstil on ravi keeruline ohjata, seega ta suurt ja massilist kasutust ei prognoosi. Tema hinnangul peaks ravi kindlasti määrama kardioloog (esmane retsept) ning ideaalis kardioloog, kes on spetsialiseerunud südamepuudulikkusega patsientide ravimisele.

Komisjoni otsus oli rahuldada taotlus tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta jääb konservatiivsema stsenaariumi korral 20 000 euro juurde ja sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe. Novartis eelkooskõlastab ravimi müügiesituse materjalid Ravimiametiga. Esmase väljakirjutamise õigus jääb kardioloogile ja korduvretsepti väljakirjutamise õigust ei piirata.

Taotlus: 75%, südamepuudulikkuse (I50) raviks patsientidele, kes vastavad järgmistele kriteeriumidele: 1. funktsionaalne klass NYHA järgi on II-IV, 2. vasaku vatsakese väljutusfraktsioon on $\leq 35\%$, 3. patsienti on eelnevalt ravitud AKE inhibiitori või ARB-iga stabiilses annuses.

Tuginedes Euroopa Kardioloogide Seltsi (*The European Society of Cardiology, ESC*) ravijuhendile (2016) on taotleja väljakirjutamise tingimusi täpsustanud järgmiselt: sakubitriil/valsartaan on näidustatud patsientidele, kellel AKEI/ARB ja beetablokaatorit sisaldavale ravile mineralokortikoidretseptori antagonistiga lisamise järgselt südamepuudulikkuse (SP) sümptomid endiselt püsivad/süvenevad või kellel esineb ravimite talumatust.

Vajadus ravimi järele: taotleja prognoos kolmel järgneval aastal ... patsienti. Muudetud taotlusega prognoosis taotleja esimeseks aastaks ...patsienti.

Viimase tootja ettepanekud kohaselt kujuneb ravimi päevadoosi jaehinnaks ...eurot (EHK: Entresto aksepteeritav hinnatase on ...eurot ravipäeva kohta haigekassale). Taotletava hinnaga on Entresto pakendi maksimaalne jaemüügihind ...eurot, mis on EHK poolt soovitusel 19% kallim. Et jõuda aktsepteeritava hinnatasemeni, on taotleja nõus mahupiirangu kehtestamisega patsientide arvuga ...ning seda ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

Diskussioon

Taotleja on esitanud pakkumise, mille kohaselt on kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta veidi üle 20 000 euro ning tekkiv lisakulu EHK ravimieelarvele ca 250 000 eurot, mis on EHK hinnangul vastuvõetav, kui vajadus ravimi järele on olemas.

Komisjon arutas ravimi vajaduse ja väljakirjutamise tingimuste üle.

Uuringusse PARADIGM-HF olid kaasatud peamiselt NYHA II ja III klassi patsiendid (70% II klass, 24% III klass). NYHA II klassi südamepuudulikkuse patsient on tüüpiline perearsti patsient, kelle kasutatakse AKE inhibiitorit või ARBi. Perearstide esindajal tekkis küsimus, millised on need kriteeriumid, mille korral peaksid nad saatma oma patsiendi kardioloogi vastuvõtule ning kas see ei tekitaks ravijärjekordade pikenedamist.

Eelmises komisjonis arutati, et üheks väljakirjutamise tingimuseks peab olema patsient, keda on eelnevalt ravitud AKE inhibiitori või ARB-iga stabiilses annuses. Dr Elmet lisas, et eelneva ravi kestuseks võiks olla vähemalt 6 kuud, see on periood, mille järel saab hakata raviefekti hindama. Ravimi võiks määrata patsiendile, kes on vaatamata maksimaalsele talutavale standardravile endiselt sümptomaatiline. Tekkis küsimus, kas sümptomaatilise püsimine või mitte püsimine AKE inhibiitoril või ARB ravimil määrab põhilisi tulemusnäitajaid, milleks uuringu tulemustel on hospitaliseerimiste arvu ja kardiovaskulaarse suremuse vähenemine südamepuudulikkuse tõttu.

Leiti, et väljakirjutamispiirangule vastava patsiendi suunamine kardioloogile ei põhjusta ilmselt ravijärjekordade olulist pikenedamist, ent võib olla mõningaks barjääriks ravimi kättesaadavusel.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et koostöös kardioloogidega tuleb selgitada välja, millised on kriteeriumid, mille alusel Entresto on kõrgema soodusmääraga näidustatud ja kellel on esmane väljakirjutamise õigus ning kellel korduvretsepti väljakirjutamise õigus.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib taotluse rahuldada, täpsustades kardioloogidega väljakirjutamise tingimused ning sõlmides eelarvelaega hinnakokkulepe, mille ületamisel teeb tootja ületavas osas tagasimakse.

6. LISAKÜSIMUSED

1) Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite Bromocriptin-Richter, Haloperidol-Richter, Sirdalud ja Kytril hindadest

Sissejuhatus/probleemiasetus

Ravikindlustuse seaduse § 42 lõike 3 kohaselt peab olema sõlmitud hinnakokkulepe iga ravimi osas, millel puudub alternatiivne sama toimeaine ja manustamisviisiga ravim (teiselt tootjalt). Seaduse § 45 lõike 6 alusel ei tohi hinnakokkuleppe hind ületada kõrgeimat Eesti võrdlusriikides (Lätis, Leedus ja Slovakkias) kehtivat hinda.

Ravimitele Bromocriptin-Richter (bromokriptiin), Haloperidol-Richter (haloperidool) (müügiloa hoidja Gedeon Richter Plc), Sirdalud (tisanidiin) (müügiloa hoidja Novartis Finland OY, esindaja Sandoz d.d. Eesti filiaal) ja Kytril (Atnahs Pharma) on kas osaliselt või täies ulatuses kehtestatud piirhinnad soodsaimale võrdlusriigile vastaval hinnatasemel. Hinnakokkuleppeid ei olnud võimalik pikendada, sest müügiloa hoidjad esitasid ettepanekud ravimite hindade tõstmiseks.

Ettepanekud eeltoodud ravimite hulгимүүги ostuhindade (CIP) tõstmiseks olid järgmised:

	Varasem CIP	Uus CIP	
Hinnatõus			
Bromocriptin-Richter tablett 2,5mg N30	4,08 EUR	5,00 EUR	23%
Haloperidol-Richter tablett 5mg N50	2,00 EUR	3,50 EUR	75%
Sirdalud tablett 2mg N30	2,50 EUR	3,66 EUR	32%
Sirdalud tablett 4mg N30	4,37 EUR	5,00 EUR	14%

Kytril tablett 1mg N10

...EUR

... EUR

34%

Ravimit Kytril 1mg N10 Eesti peamistes võrdlusriikides ei turustata, teistest EL riikidest turustatakse seda Belgias, Prantsusmaal, Itaalias, Šveitsis, Hispaanias ja UK-s, küsitav ... EUR hulгимüügi ostuhinnas km-ta on EL riikide soodsaim ehk Prantsusmaa hinnatase. Senine hind ... EUR hulгимüügi ostuhinnas km-ta on saavutatud läbirääkimistel Roche Eesti OÜ-ga võrdluses alternatiivse sama toimegrupi ravimi, ondansetrooni (Zofran, GSK) maksumusega. Käesolevalt on aga ravimi Zofran turustamine lõpetatud ning alternatiivid teise valiku iiveldus- ja oksendamisvastaste ravimite ehk 5HT3-antagonistide seas puuduvad.

Ettepanekute hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

BROMOCRIPTIN-RICHTER 2,5mg N30

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Bromocriptin-Richter on näidustatud järgmiste haigusseisundite korral: laktatsiooni pärssimine, hüperprolaktineemia, viljatus, prolaktinoomid, akromegaalia, Parkinsoni tõbi.

Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi esindajate sõnul kasutatakse neurokirurgilistest haigustest bromokriptiini hüpofüüsi tuumorite korral ja sellel näidustusel (E22, E24) alternatiivset ravivarianti ei ole. Neuroloogias on bromokriptiin olnud kasutusel dopamiini agonistina Parkinsoni tõve ravis, kuid selle raviks kasutatakse praegu uue põlvkonna dopamiini agoniste. Siiski, bromokriptiin on valikravim maliigse neuroleptilise sündroomi ravis, mida esineb küll harva, aga seisund on raske, ja alternatiivi bromokriptiinile ei ole. Eesti Naistearstide Selts on öelnud, et bromokriptiini kasutamisel ebasoovitava hüperprolaktineemia raviks esinevad sageli kõrvaltoimed. Alternatiivi, kabergoliini, kasutamisel esineb kõrvaltoimeid väga harva ja ta on tunduvalt paremini talutav. See võiks olla eelistatud hüperprolaktineemia ravis, aga samas puudub sel ravimil müügiluba ning ta on ka palju kallim, mistõttu Eesti Naistearstide Selts ei pea õigeks bromokriptiini kasutamise asendamist antud olukorras kalli ja müügiloata ravimiga. Muid alterantive ei ole.

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Bromokriptiinil on kindel kasutusala, mille korral alternatiivseid ravimeid ei ole; seda on näha nii püsikasutuse baasil (hormonaalne mõjutamine), kui ka erakorraliste seisundite ravi (näiteks maliigse neuroleptilise sündroomiga haige). Ravimit Bromocriptin-Richter kasutas Eesti Haigekassa 2016. a statistika andmetel hüpofüüsi eessagara liigtalitusseisundite (E22, E24) näidustusel 100% soodusmääraga 236 patsienti, 50% soodusmääraga 232 patsienti.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi hind ületab Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivat hinda. Eesti Haigekassa 2016. a kulu ravimi Bromocriptin-Richter soodustamisest oli 15 126 eurot. Lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele puudub, kuna soodustamine saab jätkuda Läti Vabariigis kehtival hinnatasemel ning sellest lähtuv lisakulu patsiendile on 1,36 eurot ühe pakendi kohta.

HALOPERIDOL-RICHTER 5mg N50

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Haloperidol-Richter näidustused: Skisofreenia jm psühhoosid, maniakaalsed seisundid, rahutusseisundid vaimse alaarengu korral. Tourette'i sündroom.

Eesti Psühhiaatrite Selts: haloperidool on seni laialt kasutatav ravim psühhooside ravis, (lisaks skisofreensetele psühhoosidele näiteks vanemaealiste orgaanilised psühhoosid), aga ka ärevuse ravis ja antidepressantravi augmenteerimiseks. Oluline on säilitada võimalikult lai ravimvormide spekter (näiteks tilkadena manustamine ei ole asendatav tabletiga).

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Ravimit Haloperidol-Richter 5mg N50 kasutas Eesti Haigekassa 2016. a statistika andmetel psüühikahäirete (F00-F79) näidustusel 100% soodusmääraga 369 patsienti, ning 50% soodusmääraga 53 patsienti. Alternatiivideks on uue põlvkonna neuroleptikumid.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi hind ületab Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivat hinda. Eesti Haigekassa 2016. a kulu ravimi Haloperidol-Richter 5mg N50 soodustamisest oli 9282 eurot. Lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele puudub, kuna soodustamine saab jätkuda Leedu Vabariigis kehtival hinnatasemel ning sellest lähtuv lisakulu patsiendile on 1,94 eurot ühe pakendi kohta.

SIRDALUD

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Sirdalud on näidustatud neuroloogilistest häiretest (seljaaju kahjustus, sclerosis multiplex) põhjustatud spastilisuse sümptomaatiliseks raviks ja vöötlihaste ülemäärasest pingest (spasmist) tingitud valusündroomi raviks.

Eesti Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi esindajate hinnangul on Sirdalud ainuke ravim Eesti Ravimiregistris spastilisuse raviks, näidustuste rida on väga pikk ja kasutus lai (Sclerosis multiplex, spinaalsed tuumorid ja traumad, motoneuroni haigus, sürigomüeelia, transversaalne müeliit, laste tserebraalparalüüs, aju vaskulaarsed haigused, peaaajutrauma järgsed seisundid; meningiit ja entsefaliit, spastiline hereditaarne paraplegia), mille korral alternatiivi ei ole. Lisaks kasutatakse ka lihaspingega kulgevate valusündroomide korral.

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Spastilisuse korral alternatiivset registreeritud ravimit ei ole, erialaselts on teinud taotluse müügiloata ravimi kasutamiseks spastilisuse raviks baklofeeniga (nii suukaudselt kui nahaaluse pumbana), kuid kindlasti ei saa seda käsitleda alternatiivina, sest seda ravimit ei ole Eesti Ravimiregistris. Ravimit Sirdalud kasutas Eesti Haigekassa 2016. a statistika andmetel neuroloogilistest häiretest põhjustatud spastilisuse ravi näidustusel (G81, G82) 75% soodusmääraga 474 patsienti, 50% soodusmääraga 16 137 patsienti.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi hind ületab Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivat hinda. Eesti Haigekassa 2016. a kulu ravimi Sirdalud soodustamisest oli kokkuvõttes 82 922 eurot. Ravimi Sirdalud turuhinda veel tõstetud ei ole, kuid Sirdalud 4mg N30 kehtivast piirhinnast lähtuv lisakulu patsiendile on 51 senti ühe pakendi kohta. Lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele puudub, kuna soodustamine saab jätkuda Läti ja Slovakkia Vabariigis kehtival hinnatasemel.

KYTRIL 1mg N10

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Kytril on näidustatud täiskasvanutel keemia- ja kiiritusraviga kaasneva ägeda ja hilise iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks.

Eesti Onkoloogide Seltsi ja Eesti Hematoloogide Seltsi hinnangul puuduvad granisetroonil samaväärsed alternatiivid. Esimese valikuna on kättesaadav metoklopramiid, mille toimemehhanism on teistsugune ning efekt jääb paljudel juhtudel ebapiisavaks.

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Ainus kättesaadav suukaudne 5HT3-retseptorite antagonist, kemoteeraapiast põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks ja raviks. Ravimit Kytril kasutas Eesti Haigekassa 2016. a statistika andmetel iiveldus- ja oksendamistvastase ravi näidustusel (C00-D48) 100% soodusmääraga 1876 patsienti, 50% soodusmääraga 90 patsienti.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimit ei turustata Eesti peamistes võrdlusriikides, pakutav hinnatase on teiste EL riikide soodsaim. Eesti Haigekassa 2016. a kulu ravimi Kytril soodustamisest oli kokkuvõttes 89 993 eurot; soovitud hinnatõus tekitab lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele ligikaudu ...eurot aasta kohta.

Komisjoni otsus(ühehääline)

Komisjon nõustub, et kõikidel nimetatud ravimitel on olemas vajadus ja puuduvad alternatiivsed ravimid või raviviisid, seega on oluline nende soodustamise jätkamine. Ravimite Bromocriptin-Richter, Haloperidol-Richter ja Sirdalud puhul nõustub komisjon soodustamise jätkamisega soodsaima võrdlusriigi hinna alusel kehtestatud piirhinna järele. Ravim Kytril ei ületa hinnataset Eesti peamistes võrdlusriikides, ravimi jätkuv soodustamine on oluline, mistõttu nõustub komisjon hinnatõusuga.

2) Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite Nolicin ja Fraxiparine väljaarvamine Eesti Haigekassa ravimite loetelust

Sissejuhatus/probleemiasetus

Ravikindlustuse seaduse § 42 lõike 3 kohaselt peab olema sõlmitud hinnakokkulepe iga ravimi osas, millel puudub alternatiivne sama toimeaine ja manustamisviisiga ravim (teiselt tootjalt). Seaduse § 45 lõike 6 alusel ei tohi hinnakokkuleppe hind ületada kõrgeimat Eesti võrdlusriikides (Lätis, Leedus ja Slovakkias) kehtivat hinda. 2016-2017. a on ilmnunud 2 juhtu, mispuhul on seaduse tingimustega kooskõlas olevate hinnakokkulepete sõlmimine ebaõnnestunud – **Nolicin ja Fraxiparine**.

Küsimus Ravimikomisjonile- kas arvata hinnakokkuleppeta ravimid loetelust välja või jätta loetellu; viimasel juhul jätkatakse ravimi soodustamist piirhinna tasemel, mis on võrdne sama ravimi hinnaga soodsaimas Eesti võrdlusriigis.

NOLICIN tablett 400mg N20 (norfloksatsiin)

Kehtivad hulgiostuhinnad ilma km-ta:

Eesti:	3,36 eurot
Läti:	-
Leedu:	-
Slovakkia:	2,60 eurot

Ravimile kehtib alates 1.12.2016 piirhind tasemel 2,60 eurot hulgiostuhinnas km-ta, arvestades soodsaima võrdlusriigis kehtiva hinnatasemega. Ravimile kehtib 50% soodusmäär ning 2016. aastal on seda kasutanud 7252 patsienti, vastav haigekassa kulu aasta kohta 8334 eurot. Patsiendi lisakulu kehtivast piirhinnast tingituna on 76 senti ühe pakendi kohta.

Ettepanekute hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Nolicin on näidustatud norfloksatsiinile tundlike mikroorganismide poolt põhjustatud infektsioonide raviks:

- kuseteede infektsioon.
- Escherichia coli poolt põhjustatud äge prostatiit.

- gonorröa (uretriit ja tservitsiit).

Peamiseks norfloksatsiini puuduseks on lühike toimeaeg, kiirelt tekkiv resistentsus ja madal kontsentratsioon veres.

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Eesti Uroloogide Seltsi esindaja sõnul on kasutamine uroloogide hulgas minimaalne/olematu, samuti ei ole antud ravimit mainitud Euroopa Uroloogide Assotsiatsiooni (EAU) ravijuhistes urotrakti ja genitaaltrakti ravis. 2016. a on ravimit Nolicin kasutanud 7252 patsienti.

Peamised kinoloonid urotrakti infektsioonide ravis on tsiprofloksatsiin ja levofloksatsiin, lisaks veel fosfomütsiin. Kõik viimati nimetatud ravimid peavad olema Uroloogide Seltsi hinnangul kasutusel ka Eestis.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Sama toimegrupi piires on sarnastel näidustustel norfloksatsiiniga soodustatavad veel tsiprofloksatsiin ja ofloksatsiin, kus valikud on kättesaadavad kehtiva piirhinna raames; enimkasutatav on tsiprofloksatsiin.

Hinnavõrdlus ja hinnas km-ga (APD)

Norfloksatsiin	0,48/0,41 eurot (800mg) – teisena on toodud kehtiv piirhind
Ofloksatsiin	1,01 eurot (400mg)
Tsiprofloksatsiin	0,70 eurot (1000mg)

Ravimi hind ületab Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivat hinda, jäädes samas soodsamaks Eestis turustatavatest alternatiivsetest ravimitest arvestuslike päevadooside maksumuste võrdluses; samas hindavad erialaspetsialistid norfloksatsiini kulutõhusust väheseks. Lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele puudub, kuna soodustamine saab jätkuda Slovakkia Vabariigis kehtival hinnatasemel.

Uroloogide Seltsi ei pea norfloksatsiini kättesaadavust oluliseks ja nende hinnangul ei mõjuta selle ravimi kättesaadavus uroinfektsioonide tõhusat ravi. Norfloksatsiinist on loobutud enamuses Euroopa Liidu liikmesmaades kui vähese kulutõhususe ja terapeutilise toimega preparaadist.

Komisjoni diskussioon ja otsus (ühehäälnelne)

Nefroloogid kirjutavad norfloksatsiini diabeediga patsientidele ning lihtsamaid uroinfektsioone ravivad perearstid, kes ka antud preparaati välja kirjutavad. Patsiendid saavad norfloksatsiiniga pikaajalist ravi, resistentsust ei esine rohkem kui analoogsete ravimite kasutamisel. Komisjon soovib küsida arvamust kasutuse kohta veel lisaks infektsionistide ja nefroloogide käest ning siis otsustada.

FRAXIPARINE (nadropariin, süstelahus)

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Fraxiparine näidustused: Süvaveenide tromboosi ja trombemboolia ravi. Tromboosi profülaktika. Verehüübimise profülaktika ekstrakorporaalses vereringes hemodialüüsi või hemofiltratsiooni ajal. Ebastabiilse stenokardia ja ST-segmendi elevatsioonita (mittetransmuraalse) müokardiinfarkti ravi kombinatsioonis atsetüülsalitsüülhappega.

MTÜ Tromboosiühingu hinnangul ei erine nadropariini kasutamise näidustused teiste madalmolekulaarsete hepariinide kasutamisenäidustustest. Kõik nadropariini kasutamisenäidustused on kaetud teiste madalmolekulaarsete hepariinide poolt. Nadropariinile ei saa omistada mingit spetsiifilist

toimet, mis poleks teiste madalmolekulaarsete hepariinide poolt kaetud. Kliinilisi uuringuid madalmolekulaarsete hepariinide vahel mistahes ülalpool loetletud näidustuste osas tehtud pole, seega ei ole olemas madalmolekulaarsete omavahelist võrdlust. Momendil saadaval olevad madalmolekulaarsed hepariinid katavad ära süstitavate antikoagulantide vajaduse.

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Ravimile kehtivad 100%, 75% ja 50% soodusmäär. 2016. aastal on ravimit kasutanud soodustusega 285 isikut, neist enim 50% soodustusega (227).

Alternatiivselt on samadel soodustingimustel nadropariiniga kättesaadavad bemipariini või enoksapariini sisaldavad ravimid, ligikaudu samaväärsel või soodsamal hinnatasemel. Võrreldud on nimetatud madalmolekulaarsete hepariinide (MMH) enimkasutatavaid annuseid VTE ravis, jaehinnas km-ga:

	<i>Annus</i>	<i>Jaehind km-ga</i>
Bemipariin	3500TÜ	3,64 eurot
Enoksapariin	4000TÜ	3,98 eurot
Nadropariin	5700TÜ	3,314/2,745 eurot (müügihind/piirhind)

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloa hoidja pakutavad ja peamiste võrdlusriikide hulgiostuhinnad km-ta:

	<i>Eesti</i>	<i>Läti</i>	<i>Leedu</i>	<i>Slovakkia</i>
2850TÜ/0,3ml N10	14,44 eurot	19,25 eurot	-	10,53 eurot
3800TÜ/0,4ml N10	16,32 eurot	-	-	14,26 eurot
5700TÜ/0,6ml N10	25,67 eurot	-	26,30 eurot	21,26 eurot
7600TÜ/0,8ml N10	32,59 eurot	-	-	28,29 eurot

Ravimi hind ületab Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivat hinda, jäädes samas soodsamaks Eestis turustatavatest alternatiivsetest ravimitest arvestuslike päevadooside maksumuste võrdluses; lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele puudub, kuna soodustamine saab jätkuda Slovakkia Vabariigis kehtival hinnatasemel.

Komisjoni otsus (ühehääline)

Komisjon soovib üle kontrollida, millistel näidustustel ja kellele täpsemalt antud ravimit 50% välja kirjutatakse ning tulla küsimuse juurde tagasi järgmisel korral.

3) L-citrulline N1 pakendi soodusravimite loetelus jätkamine

Sissejuhatus/probleemiasetus:

Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääruga on kantud eritoitesegu L-citrulline 100g N1 tootjalt SHS International. Jõustumisega 1. augustist 2010. a sõlmiti hinnakokkulepe preparaadi tootja toonase Baltikumi esinduse UAB Nutricia Baltics ja Sotsiaalministeeriumi vahel hulгимüügi ostuhinnaga km-ta ... eurot. Turustamisõigused on aga vahepealsetel aastatel Sotsiaalministeeriumi sellest teavitamata üle läinud Eesti ettevõttele NutriMedical OÜ, kuid kahetsusväärset ei ole kaasa liikunud hinnakokkulepet puudutav informatsioon ning toodet turustatakse praegu hulгимüügi ostuhinnas km-ta ... eurot. Tekkiv hinnaerinevus hinnakokkuleppe hinnaga võrreldes (... eurot pakendi kohta) tuleb tasuda patsiendil. Kuna vastav patsient ostab toodet 10 originaali sisaldava kastina, siis tasub ta iga ostukorra juures üle piirhinna kokkuvõttes ... eurot.

Küsimus Ravimikomisjonile: Kas soodsama originaalpakendi L-Citrulline 100g N10 lisamisel soodusravimite loetellu on eeltoodud asjaolusid arvesse võttes asjakohane säilitada L-Citrulline 100g N1 50% soodusmäär, nõustudes ühtlasi selle hinnakokkuleppe hinna 11%-lise kasvuga?

Komisjoni otsus (ühehääline)

Komisjon leidis, et võib olla patsiente, kes soovivad osta välja väiksema koguse kui 10 pakendit korraga ning soovivad säilitada L-Citrulline 100g N1 50% soodusmäär, nõustudes sealjuures 11% hinnatõusuga, tagamaks patsientidele ravimi jätkuva kättesaadavuse.

4) Eesti Haigekassa ettepanek tõsta kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise ambulatoorseks raviks vajalikud Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite soodusmäär 100%-le

Sissejuhatus/probleemiasetus

Käesolevalt on Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud sotsiaalministri 16.07.2008 määruse nr 39 „Kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenustega seonduvate, ambulatoorseks raviks vajalikele Eesti Haigekassa ravimite loetellu kuuluvatele retseptiravimitele tehtud kulutuste hüvitamise määr, tingimused, kord ja hüvitise maksmise tähtajad ning hüvitatavate toimeainete loetelu“ §-s 7 nimetatud toimeaineid sisaldavad ravimid soodustuse määraga 50%.

Ravikindlustuse seaduses tehakse muudatus, mille kohaselt kunstliku viljastamise ja embrüokaitse seaduse § 35¹ lõike 1 punktis 3 nimetatud kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise ambulatoorseks raviks vajalikud Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud retseptiravimitele tehtud kulutused, mida tulenevalt haigekassa ja Sotsiaalministeeriumi vahelisest halduslepingust katab hetkel osaliselt Sotsiaalministeerium, hüvitatakse alates 2018. aastast ravikindlustuse seaduses sätestatud tingimustel ja korras täies mahus Eesti Haigekassa poolt.

Ettepanekute hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

2016. aastal maksti taotluse alusel kunstliku viljastamisega seotud ravimihüvitist välja kokku 1233 patsiendile summas 586 000 eurot, haigekassa kulu samade ravimite hüvitamiseks 50% soodusmääraga kuni 40 aastastele diagnoosiga N97.0-N97.9 (naiseinfertiilsus e –viljatus) või Z31.0-Z31.9 (eostumist kaasaitav käitlus) naissoost kindlustatute eest oli 581 000 eurot. Kompenseerides nimetatud ravimeid 50% asemel 100% soodusmääraga (arvestades 2018. aastast kehtima hakkavat retseptitasu 2,5 eurot) oleks haigekassa kulu 2016. a kasutuse näitel olnud 1,169 miljonit eurot. Seega täiendav kulu kunstliku viljastamisega seotud ravimite hüvitamiseks 100% soodusmääraga oleks ligikaudu 2000 eurot. Võttes arvesse, et analüüs ei sidunud patsiente kehavälise viljastamise teenustega, oleks patsiente, kes kasutaks neid ravimeid 100% soodusmääraga isegi veidi vähem. Seega piirates ravimi 100% soodusmääraga väljakirjutamise edaspidi vastava teenuse saamisega ei kaasne haigekassale ravimite soodusmääratõstmisega täiendavat lisakulu. Muudatuse positiivse küljena saab välja tuua ka patsiendipoolse taotlemise ja haigekassa poolse menetluse ära jäämise.

Lähtuvalt eelnevast teeme ettepaneku määruse nr 39 „Kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenustega seonduvate, ambulatoorseks raviks vajalikele Eesti Haigekassa ravimite loetellu kuuluvatele retseptiravimitele tehtud kulutuste hüvitamise määr, tingimused, kord ja hüvitise maksmise tähtajad ning hüvitatavate toimeainete loetelu“ § 7 nimetatud toimeainete (follitropiin alfa; follitropiin beeta; ganireliks; gosereliin; triptoreliin; tsetroreliks; lutropiin; korifollitropiin; kooriongonadotropiin; kooriongonadotropiin alfa) soodusmääratõstmiseks 100%-le järgneva rakendustingimusega: diagnoosi N97.0-N97.9 (naiseinfertiilsus e –viljatus) või Z31.0-Z31.9 (Eostumist kaasaitav käitlus) korral kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenuste osutamise ettevalmistuseks kuni 40. a (k.a.) kindlustatutele.

Komisjoni otsus (ühehääline)

Komisjon toetab Eesti Haigekassa ettepanekut, soodusmääratõstmine annab patsiendile võimaluse saada ravimid koheselt 100% soodustusega apteegist, jääb ära taotlemise vajadus ja sellest tulenev halduskoormus, paraneb ravi kättesaadavus.

5) Eesti Haigekassa ettepanek muuta Eesti haigekassa ravimite loetelus olevate toimeainet kapetsitabiin sisaldavate ravimite väljakirjutamistingimusi

Sissejuhatus/probleemiasetus

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb toimeaine kapetsitabiin lisamist kõhunäärme kasvaja standardse adjuvantravi (gemtsitabiin) raviskeemi⁴ Eesti haigekassa tervishoiuteenuste loetelus. Taotluse järgi on kõhunäärme kasvajaga patsientidest kirurgilist ravi võimalik pakkuda vaid 15-20%-le ning nende patsientide 5-aasta elulemus on lõikuse järgselt ~20%. Lõikuse järgselt on adjuvantravi näidustatud kõikidele patsientidele, kelle üldseisund ravi jätkamist võimaldab, kuna see parandab lõikuse järel patsientide elulemust.

Ettepanekute hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotlus põhineb hiljuti avaldatud mitmekeskuselisel randomiseeritud uuringul ESPAC-4⁵ milles leiti, et kapetsitabiini lisamine 6-kuulisele gemtsitabiin-adjuvantravile opereeritud pankrease kasvajaga patsientidel parandab nende üldist elulemust 2,5 kuu võrra (28 vs 25,5 kuud HR=0.82 [95% UV: 0.68 – 0.98]; $\chi^2(1) = 4.61, P=0.032$). Progressioonivaba elulemuse paranemine ei olnud statistiliselt oluline (13,9 kuud kapetsitabiin+gemtsitabiin vs 13,1 kuud gemtsitabiini monoterapia rühmas; HR=0,86 [95% UV: 0,73–1,02], p=0,082).

Kliiniline ekspert on hinnanud kapetsitabiini lisamise pankrease kasvaja adjuvantravisse meditsiiniliselt põhjendatuks⁶. NCCN ravijuhend annab taotletavale raviskeemile nimetatud patsientide segmendis tugevaima soovitusena (kategooria 1).

Pärast taotluse esitamist ning selle kliinilist ja majanduslikku hindamist, on taotleja soovinud lisaks pankrease kasvajale teha kapetsitabiini kättesaadavaks ka sapiteede adjuvantravis, ning selle toetuseks esitanud andmed 447 osalejaga BILCAP uuringust.^{7,8} Protokollijärgne analüüs näitas, et kaheksa 21-päevast ravitsükli kapetsitabiiniga pärast kolangiokartsinoomi või sapipõie kasvaja kirurgilist eemaldamist parandab võrreldes jälgimisega patsiendi üldist elulemust (mediaanid olid vastavalt 53 kuud (95% UV 40, NR) kapetsitabiiniga ning 36 kuud (95% UV 30, 44) ilma kapetsitabiiniga, HR 0.75 (95% UV 0.58, 0.97; p = 0.028). Samas teostatud *intention-to-treat* analüüsis ei ilmutanud kapetsitabiini rühm statistiliselt olulist paremust üldelulemuse osas (mediaanid vastavalt 51 kuud (95% UV 35, 59) kapetsitabiiniga ja 36 kuud (95% UV 30, 45) ilma kapetsitabiiniga, HR 0.80 (95% UV 0.63, 1.04; p = 0.097).

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest ja alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Pankrease ja sapiteede kasvaja keemiaravi rahastamiseks on Tervishoiuteenuste loetelus teenus 324R „Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur“, peab haigekassa antud juhul mõistlikumaks laiendada vastavalt Eesti Haigekassa ravimite loetelus olevate kapetsitabiini sisaldavate ravimite väljakirjutamistingimusi, kuna:

- Kapetsitabiin on patsiendi poolt iseseisvalt manustatav suukaudne ravim ning ei vaja seega vahetut meditsiinipersonali järelevalvet;
- Kapetsitabiinile on alles hiljuti tekkinud geneeriline konkurents ning on oodata selle hinna edasist langust, mis tõenäoliselt toimub kiiremini jaemüügitasandil oma piirhinnagrupis, kui raviasutuste pikaajaliste hangete taustal;

⁴ http://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2017/1257_tautlus.pdf

⁵ [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(16\)32409-6/fulltext](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(16)32409-6/fulltext)

⁶ http://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2017/1257_mth_2017_avalik.pdf

⁷ http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4006

⁸ <https://www.birmingham.ac.uk/Documents/college-mds/trials/crctu/bilcap/BILCAPTrialSummary.pdf>

- Kapetsitabiini väljakirjutamine soodusravimina võtab haiglatelt riski, et patsientide hulga prognoos on alalävine (teenuseosutaja kulud kujunevad suuremaks kui teenuse hinnamudelil arvestatud) ning ravikindlustuselt riski, et kapetsitabiini kasutavaid patsiente on vähem kui prognoositud (teenuse piirhind kujuneks liialt kõrgeks võrreldes tegeliku keskmise ravimikuluga).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Kapetsitabiini kuue tsükli ravimivaru maksumus pankreasekasvaja adjuvantravis on 2017. a III kvartali seisuga 439,49 eurot ning erialaseltsi hinnangul on eeldatav patsientide arv aastas 45. Seega oleks väljakirjutamistingimuste pankreasekasvaja adjuvantraviks laiendamise eelarvemõju suurusjärgus 20 000 eurot. Sapiteede kasvaja adjuvantravi patsiente on erialaseltsi hinnangul aastas 7-17, ühe patsiendi ravimivaru maksumus uuringus kasutatud annuse (1250 mg/m^2 2 x päevas 14 päeva jooksul 21-päevases tsükli 8 tsükli jooksul) järgi oleks 582,7 eurot ning kuni 17 patsiendi raviga kaasnev lisakulu kokku kuni 9 906 eurot.

Patsientide üldelulemuse eeldatava paranemise alusel kujuneb täiendkulu tõhususe määraks $ICER_{LYG} = 2\ 110$ eurot pankrease kasvaja adjuvantravis⁹ ning analoogselt arvatuna 411 eurot sapiteede kasvaja adjuvantravis (BILCAP uuringu protokollijärgse analüüsi põhjal).

Kapetsitabiini müügiloajärgne näidustus ei hõlma biliopankreatilise süsteemi kasvajaid ning kuna selle toimeainega ravimitele on hiljuti tekkinud geneeriline konkurents, ei ole ka oodata, et ükski tootja oleks motiveeritud näidustuse laiendamist taotlema. Eesti Haigekassa hinnangul on nii pankreasekasvaja adjuvantravis kui sapiteede kasvaja adjuvantravis vajadus täiendava ravivõimaluse järele olemas ning ravimi kasutuselevõttust tekkiv lisakulu tagasihoidlik. Seega peab Eesti Haigekassa kapetsitabiini kättesaadavaks tegemist taotletud näidustustel majanduslikult põhjendatuks.

Eelnevast tulenevalt teeb Eesti Haigekassa ettepaneku muuta seniseid Eesti Haigekassa ravimite loetelus olevate kapetsitabiini sisaldavate ravimite väljakirjutamistingimusi selliselt, et neid ravimeid oleks 100% soodumääraga võimalik välja kirjutada ka biliopankreatilise süsteemi kasvaja (diagnoosid: C22-C25) adjuvantravis.

Komisjoni otsus (ühehääline)

Komisjon toetab Eesti Haigekassa ettepanekut, vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas ja muudatusega viiakse soodustused vastavusse ravijuhenditega ning kliiniliste ekspertide arvamusega. Muudatusega kaasnev lisakulu Eesti Haigekassa ravimihüvitiste eelarvele on tagasihoidlik, suurusjärgus 30 000 eurot aastas.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija

⁹ http://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2017/1257_ttl_kth_2017_avalik.pdf

