

## HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *Teams*'i vahendusel

21.04.2022 nr 1

Algus kell 13.40, lõpp 15.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäates (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Doraviriin (Lisa 3. Merck Sharp & Dohme OÜ taotlus ja selle lisad ravimi Pifeltro lisamiseks Eesti Haigekassa hangitavate antiretroviirusravimite loetellu, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur, taotlus nr 1498 (Lisa 4. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
3. Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur (anküloseeriv spondüliit), taotlus nr 1510 (Lisa 5. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
4. Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava rauapreparaadiga, taotlus nr 1482 (Lisa 6. Taotlus, kulutõhususe hinnang);
5. Maliigse hüpertermia ravi dantroleeniga, taotlus nr 1515 (Lisa 7. Eesti Haigekassa taotlus).

### 1. DORAVIRIIN

**Taotlus:** taotletakse ravimi Pifeltro (doraviriin) lisamist Eesti Haigekassa hangitavate antiretroviirusravimite loetellu:

- 1) raviga alustavatele patsientidele, kellele ei sobi esmavaliku ravimid kaasuvate haiguste (kardiovaskulaarsete haiguste risk), kõrvaltoimete või koostoimete tõttu ning sellest tingitud suurem risk ravi nurjumiseks resistentsuse tekke tõttu;
- 2) kaasuvate haiguste ja kõrval- ja koostoimete tõttu raviskeemi vahetust vajavatele viroloogiliselt supresseeritud patsientidele ravisoostumuse hoidmiseks.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

HIV-nakkus on krooniline infektsioon, mis kahjustab immuunsüsteemi rakke. Keskmiselt 5-10 aastaga kujuneb inimesel ravi mittesaamise korral omandatud immuunpuudulikkuse sündroom ehk HIV-tõbi (AIDS).

Arvestades ARV patsientide vananevat populatsiooni, eluaegset ravi, vanusega kaasnevaid haigusi, võimalikke kõrvaltoimeid ja koostoimeid ning resistentsuse teket halva ravikuulekuse korral, oleks oluline omada alternatiivseid raviskeeme, eesmärgiga suurendada HIV infektsiooni ravi individualiseeritust.

Taotleja prognoosib I-III aastal vastavalt 40, 80 ja 100 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Doraviriin kuulub mittenukleosiidsete pöördranskriptaasi inhibiitorite klassi (NNRTI), sellest ravimiklassist on Eesti patsientidele kasutusel rilpiviriin ja efavirens.

Doraviriinil on selle klassi ravimitega võrreldes erinev resistentsusmehhanism, vähem koos- ja kõrvaltoimeid, preparaadi manustamine ei sõltu söögijast.

Erinevalt rilpiviriinist puudub ravi alustamise piirang sõltuvalt HIV viiruskoopiate arvust >100 000 koopiat/ml ning CD4 rakkude väärtusest <200 rakku.

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

Doraviriini kliiniline efektiivsus on kinnitust leidnud kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas aktiivse kontrolliga III faasi uuringus DRIVE -FORWARD ja DRIVE-AHEAD nii varem ravi mittesaanud isikutel kui ka viroloogilise supressiooniga patsientidel.

Uuringus DRIVE FORWARD randomiseeriti 766 isikut, kes said vähemalt ühe annuse kas 100 mg doraviriini või 800+100 mg darunaviir + ritonaviiri üks kord ööpäevas, kumbki kombinatsioonis emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiiliga (FTC/TDF) või abakaviir/lamivudiiniga (ABC/3TC) uuriva arsti otsuse järgi.

Uuringus DRIVE-AHEAD randomiseeriti 728 isikut, kes said vähemalt ühe annuse kas doraviriin/lamivudiin/tenofoviirdisoproksiili 100/300/245 mg (DOR/3TC/TDF) või efavirens/emtritsitabiin/tenofoviirdisoproksiili (EFV/FTC/TDF) üks kord ööpäevas.

#### **Efektiivsusvastus (< 40 koopiat/ml, läbilõikeline meetod):**

	DRIVE-FORWARD		DRIVE-AHEAD	
	DOR+2 NRTI-d (383)	DRV+r+2 NRTI-d (383)	DOR/3TC/TDF (364)	EFV/FTC/TDF (364)
48. nädal	83%	79%	84%	80%
Ravierinevus (95% CI)	4,2% (-1,4%; 9,7%)		4,1% (-1,5%; 9,7%)	
96. nädal*	72% (N=379)	64% (N=376)	76% (N=364)	73% (N=364)
Ravierinevus (95% CI)	7,6% (1,0%; 14,2%)		3,3% (-3,1%; 9,6%)	
<b>48. nädala tulemusnäitaja (&lt; 40 koopiat/ml) algtaseme tegurite järgi</b>				
HIV-1 RNA koopiat/ml				
≤ 100 000	256/285 (90%)	248/282 (88%)	251/277 (91%)	234/258 (91%)
> 100 000	63/79 (80%)	54/72 (75%)	54/69 (78%)	56/73 (77%)
CD4 <sup>+</sup> T-rakkude arv (rakku/μl)				
≤ 200	34/41 (83%)	43/61 (70%)	27/42 (64%)	35/43 (81%)
> 200	285/323 (88%)	260/294 (88%)	278/304 (91%)	255/288 (89%)

DRIVE-SHIFT randomiseeritud avatud uuringus hinnati doraviriini efektiivsust HIV-1 infektsiooniga viroloogilise supressiooniga täiskasvanutel.

Uuringus hinnati DOR/3TC/TDF-le ülemineku efektiivsust algselt raviskeemilt, mis sisaldas kahte nukleosiidset pöörtranskriptaasi inhibiitorit kombinatsioonis ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI-ga või kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviiriga või NNRTI-ga.

Patsiendid randomiseeriti kas algtasemel DOR/3TC/TDF-le üle minema [N=447, kohese ülemineku rühm] või jätkama algse raviskeemiga kuni 24.nädalani, mil nad viidi üle DOR/3TC/TDF-le [N=223, hilise ülemineku rühm].

#### Tulemused:

Tulemus	DOR/3TC/TDF Üks kord ööpäevas ISG 48. nädal N=447	Algne raviskeem DSG 24. nädal N=223
<b>HIV-1 RNA &lt; 40 koopiat/ml</b>	90%	93%
ISG-DSG, erinevus (95% CI)*	-3,6% (-8,0%; 0,9%)	
<b>Isikute osakaal (%), kellel oli HIV-1 RNA &lt; 40 koopiat/ml, vastavalt algsele raviskeemile</b>		
Ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI	280/316 (89%)	145/156 (93%)
Kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir	23/25 (92%)	11/12 (92%)
NNRTI	98/106 (92%)	52/55 (95%)
<b>Isikute osakaal (%), kellel oli HIV-1 RNA &lt; 40 koopiat/ml, vastavalt algtaseme CD4<sup>+</sup> T-rakkude arvule (rakku/mm<sup>3</sup>)</b>		
< 200 rakku/mm <sup>3</sup>	10/13 (77%)	3/4 (75%)
≥ 200 rakku/mm <sup>3</sup>	384/426 (90%)	202/216 (94%)
<b>HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml<sup>†</sup></b>	3%	4%
<b>Ajavahemikus puuduvad viroloogilised andmed</b>		
Lahkus uuringust kõrvaltoime või surma tõttu <sup>‡</sup>	3%	0
Lahkus uuringust teistel põhjustel <sup>§</sup>	4%	3%
Osalet uuringus, kuid andmed puuduvad	0	0
*Ravierinevuse 95 % CI arvatati kihtidele kohandatud Mantel-Haenszeli meetodil.		
<sup>†</sup> Hõlmab patsiente, kes katkestasid uuringuravimi kasutamise või lahkusid uuringust enne 48. nädalat ISG rühmas või enne 24. nädalat DSG rühmas efektiivsuse puudumise tõttu ja patsiente, kellel HIV-1 RNA ≥ 40 koopiat/ml 48. nädalal ISG rühmas või 24. nädalal DSG rühmas.		
<sup>‡</sup> Hõlmab patsiente, kes katkestasid ravi kõrvaltoime tõttu või surid, kui seetõttu puudusid ravi viroloogilised andmed vastava ajavahemiku kohta.		
<sup>§</sup> Teised põhjused hõlmavad: jälgimise alt lahkumine, uuringuravi mittejärgimine, arsti otsus, kõrvalekaldumine protokollist, patsiendi ravist loobumine omal soovil.		
Algtaseme raviskeem = ritonaviiri või kobitsistaadiga võimendatud PI (täpsemalt atasanaviir, darunaviir või lopinaviir) või kobitsistaadiga võimendatud elvitegraviir või NNRTI (täpsemalt efavirens, nevirapiin või rilpiviriin), neist igaüks manustatud koos kahe NRTI-ga.		

29.7.2020 kinnitatud EHK hangitavate ARV ravimite nimekirjas on NNRTI grupis eelistus rilpiviriini. Puuduvad kliinilised võrdlusuuringud doraviriini ja rilpiviriini efektiivsuse osas.

Alternatiivse raviskeemina on Eestis kasutusel ka PI grupi ravimid kombinatsioonis darunaviir + ritonaviiriga. 3. faasi uuringus DRIVE-FORWARD on doraviriin näidanud darunaviiriga võrreldes sarnast kliinilist efektiivsust 48. nädalaks ja kliiniliselt mõnevõrra suuremat efektiivsust 96. nädalaks.

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Raviskeem	Toimeaine	Patsientide arv 2022-2024	2022 (40 patsienti)	2023 (70 patsienti)	2024 (100 patsienti)
<b>darunaviir + ritonaviir + tenofoviir/emtritsitabiin</b>	DRV + r + TDF/FTC	40-100	32 616,00 €	45 662,40 €	52 186,00 €
<b>doraviriin</b>	DOR/3TC/TDF	40-100	... €	... €	... €
EHK lisakulu 1 aastas			... €	... €	... €

Raviskeem	Toimeaine	Patsientide arv 2022-2024	2022 (40 patsienti)	2023 (70 patsienti)	2024 (100 patsienti)
<b>Rilpiviriin tenofoviir/emtritsitabiin</b>	RPV + TDF/FTC	40-100	... €	... €	... €
<b>doraviriin</b>	DOR/3TC/TDF	40-100	... €	... €	... €
EHK lisakulu 1 aastas			... €	... €	... €

Raviskeem	Toimeaine	raviskeemi maksumus aastas	2022 (40 patsienti)	2023 (70 patsienti)	2024 (100 patsienti)
<b>DTG 2NRTI</b> +	DTG + 2NRTI	...	... €	... €	... €
<b>doraviriin</b>	DOR/3TC/TDF	...	... €	... €	... €
EHK lisakulu 1 aastas			... €	... €	... €

#### Potentsiaalne lisakulu:

Lisakulu on ... - ... €.

Tänase doraviriini hinnataseme juures ei ole PI grupi ja NNRTI grupi patsientide ravivahetus majanduslikult põhjendatud. Edaspidistes hangetes võib siiski olla mõistlik lubada lisaks senistele NNRTI grupi ravimitele teha pakkumine ka doraviriini soetamiseks.

#### Diskussioon

Haigekassa esindaja selgitas, et NNRTI klassi ravimitest on rilpiviriin hetkel hinna tõttu eelistatud. Mõni aasta tagasi tellis haigekassa Tartu Ülikoolilt ARV ravi kohta TTH raporti<sup>1</sup> ja ühtlasi koostati kohalik ravijuhend<sup>2</sup>. ARV ravi on Eestis kaasaegne. Ravi alustatakse üldjuhul integraasi inhibiitorite klassi kuuluva ravimiga - raltegraviiri või dolutegraviiriga. Kuna arstid vajavad teatud valikut, siis hangitakse ühte ravimklassi kuuluvaid toimeaineid selliselt, et 70% mahust saab soodsaima hinna pakkuja ning 30% mahust jääb kallimale toimeainele. Viimastel aastatel on raltegraviirile tehtud soodsam hinnapakumine ning dolutegraviiri saab kasutada patsientidel, kellele mingil põhjusel raltegraviir ei sobi. Antud sihtrühmas võiks alternatiiviks olla ka doraviriin.

Komisjon nentis, et kogu taotletud sihtrühmale doraviriini hankimine ei ole põhjendatud, sest paremust alternatiivide ees ei ole näidatud, samas doraviriini hind on alternatiividest kõrgem (v.a dolutegraviir). Komisjon soovib hankida doraviriini kitsamale sihtrühmale - kellele rilpiviriin, darunaviir või raltegraviir ei sobi.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

<sup>1</sup> [chrome-extension://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH38\\_HIV\\_ravimid.pdf](https://efaidnbmnnnibpajpcglclefindmkaj/https://tervis.ut.ee/sites/default/files/2022-04/TTH38_HIV_ravimid.pdf)

<sup>2</sup> <https://www.ravijuhend.ee/tervishoiuvarav/juhendid/195/hiv-infektsiooni-kokkupuute-eelne-ja-jargne-profulaktika-ning-hiv-positiivsete-isikute-ravi>

Komisjon soovib haigekassa juhatusel hankida doraviriini patsientidele, kellele soodsamad alternatiivid ei sobi.

## 2. TOFATSITINIIB

**Taotlus:** Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) taotleb juveniilse idiopaatilise artriidi näidustuse lisamist olemasolevale teenusele 250R „Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Juveniilse idiopaatilise artriidi (JIA) korral on tegemist vähemalt ühe liigese põletikuga, mis algab enne lapse 16-aastaseks saamist, mille tekkepõhjus ei ole teada ja mis on kestnud vähemalt kuus nädalat. Haigusel on kuus kliinilist alatüüpi, mis erinevad teineteisest kliinilise kulu, laboratoorsete ilmingute ja ravile alluvuse poolest. Õigeaegse adekvaatse ravita jäämisel on risk kiireks liiges(t)je deformatsiooni(de) ja anküloosi(de) kujunemiseks.

Levimus seisuga 31.12.2000 oli 81,3 saja tuhande kuni 16-aastase lapse kohta, hilisematel aastatel esineb 100-200 uut JIA juhtu aastas. JIA näidustus soovitakse teenuse 250R juurde lisada JAK-inhibiitori tofatsitiniibi näidustuste laienemise tõttu.

Taotleja hinnangul võiks tofatsitiniibi ravi aastas vajada 1-5 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Haigekassa poolt on JIA raviks peale konventsionaalse ravi ebaõnnestumist rahastatud:

- läbi ravimite loetelu TNF-alfa inhibiitorid adalimumab ja etanercept
- läbi tervishoiuteenuste ravi TNF-alfa inhibiitoriga infliksimab (teenus 221R) ja
- ravi abatsepti ja totsilizumabiga (teenus 224R). Enne ravi alustamist koodiga 224R tähistatud ravimiteenustega peab olema vastava näidustuse olemasolul kasutatud vähemalt kahte ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Teenuse 250R raames rahastab haigekassa ravi JAK-inhibiitoritega reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia korral.

Ravi alustamise ja katkestamise otsustab eksperdikomisjon ning sarnaselt teenusega 224R võib teenusega 250R alustada ravi siis, kui eelnevalt on patsiendi ravis ära proovitud vähemalt kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

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

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust JIA ravis hinnati mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi võõrutusuuringus (*withdrawal*), mis viidi läbi polüartikulaarse kuluga 2-18 aastastel JIA patsientidel, kellel esines aktiivne põletik vähemalt viies liigeses ja puudus ravivastus ühele või enamale haiguskulgu modifitseerivale ravimile (metotreksaat või bioloogilised ravimid). Samuti kaasati uuringusse aktiivse psoriaatilise artriidi ja entesiidiga seotud artriidiga patsiendid, kelle eelnev ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ehk NSAID-dega oli ebapiisav.

Uuringus osales 225 patsienti.

Uuringu esimeses osas (avatud faas) said patsiendid vastavalt kehakaalule suu kaudu tofatsitiniibi 18 nädalat või kuni haiguse ägenemiseni.

Patsiendid, kes saavutasid vähemalt JIA/ACR30 ravivastuse (30% paranemine algväärtusest), randomiseeriti 1:1 saama tofatsitiniibi või platseebot 26 nädalat või kuni haiguse ägenemiseni. Uuringu teise faasi esmane tulemusnäitaja oli JIA ägenemise tase 44. nädalaks.

#### **Tulemused:**

- polüartikulaarse kuluga JIA patsientidel oli tofatsitiniibiga haiguse ägenemise osakaal uuringu II osas (nädalad 18–44) oluliselt madalam kui platseebo grupis – 29% vs 53%, HR 0,46 (UV 95% 0,27-0,79),  $p=0,0031$ ;
- ohutuse osas olid tofatsitiniibi ja platseebo rühmad sarnased. Tõsistest kõrvaltoimetest teavitati vastavalt ühel ja kahel patsiendil.

Uuringuid, mis võrdleksid tofatsitiniibi bioloogiliste ravimitega JIA ravis pole avaldatud.

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

Kohane on kuluminimeerimise analüüs.

Teenuste 250R ja 224R piirhinnad on täna vastavalt 749,57 ning 1090,28 eurot. Teenus 250R on ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Seega võib pidada tofatsitiniibi kasutamist JIA näidustusel kulutõhusaks.

Samas on teada, et ravimi Xeljanz avalik hind on teistes riikides soodsam kui Eestile pakutav hind.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Potentsiaalne kulu tofatsitiniibiga on esimesel aastal 37 500 eurot ning neljandal aastal ca 150 000 eurot.

#### Diskussioon

Kuna võrdlusuuringud bioloogilise raviga puuduvad ning arstid eelistavad kasutada enne JAK-inhibiitorit bioloogilist ravi, siis ei pidanud komisjon vajalikuks ravipraktikat teenuse rakendustingimustega muutma hakata. Komisjoni hinnangul tuleks ravimi hinda langetada soodsaima võrdlusriigi tasemele, sest ei saa pidada põhjendatuks, et Eestis peab ravimi eest rohkem maksma kui teistes riikides.

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada olemasolevale tervishoiuteenusele 250R juveniilse idiopaatilise artriidi näidustus.

### **3. UPADATSITINIIB JA TOFATSITINIIB**

**Taotlus:** Eesti Reumatoloogia Selts (ERS) taotleb anküloseeriva spondüliidi näidustuse lisamist olemasolevale teenusele 250R „Reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia ravi JAK-inhibiitoriga, neljanädalane ravikuur“, et avardada Eesti patsientide ravivõimalusi ning optimaalse ravivastuse saavutavate haigete osakaalu.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Anküloseeriv spondüliit (AS) on krooniline tervet organismi haarav põletikuline, peamiselt kogu lülisammast kahjustav liigesehaigus. Haigus kulgeb ühtlaselt kroonilisena või perioodiliste

ägenemistega. AS näidustus soovitakse teenuse 250R juurde lisada JAK-inhibiitorite upadatsitiniibi ja tofatsitiniibi näidustuste laienemise tõttu.

Patsientide arvuks prognoositakse I - IV aastal vastavalt 20, 25, 30, 35.

#### Alternatiivne ravi:

Haigekassa poolt on AS raviks peale konventsionaalse ravi ebaõnnestumist rahastatud:

- läbi ravimite loetelu TNF-alfa inhibiitorid adalimumab ja etanertsept;
- läbi tervishoiuteenuste loetelu ravi TNF-alfa inhibiitoriga infliksimab (teenus 221R) ning
- ravi IL-17 inhibiitoritega sekukinumab ja iksekizumab (teenus 224R). Enne ravi alustamist koodiga 224R tähistatud ravimiteenustega peab olema vastava näidustuse olemasolul kasutatud vähemalt kahte ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

Teenuse 250R raames rahastab haigekassa ravi JAK-inhibiitoritega reumatoidartriidi ja psoriaatilise artropaatia korral.

Ravi alustamise ja katkestamise otsustab eksperdikomisjon ning sarnaselt teenusega 224R võib teenusega 250R alustada ravi siis, kui eelnevalt on patsiendi ravis ära proovitud vähemalt kaks ravimite loetellu kantud või koodiga 221R tähistatud bioloogilist haigust modifitseerivat toimeainet, välja arvatud juhul, kui esineb dokumenteeritud meditsiinilisi vastunäidustusi.

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

Upadatsitiniibi efektiivsust ja ohutust AS ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga II/III faasi uuringus SELECT-AXIS, mis viidi läbi täiskasvanud aktiivse AS-ga patsientidel, kes vastasid modifitseeritud New Yorgi diagnostikakriteeriumitele ja kes polnud eelnevalt saanud ravi bioloogilise haigust modifitseeriva ravimiga ning kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele NSAID-ile või talumatus või vastunäidustus NSAID-ide suhtes.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutas 14. nädalaks ASAS40 ravivastuse (spondüloartriidi rahvusvahelise ühingu hinnangu alusel paranemine 40%).

#### **Tulemused:**

- upadatsitiniibi raviga saavutas ASAS40 ravivastuse suurem osakaal patsiente kui platseeboga – vastavalt 52% vs 26% patsientidest, erinevus platseeborühmast 26% (95% UV 13-40, p=0,0003);
- kõige sagedasem kõrvaltoime upadatsitiniibi rühmas oli kreatiniinfosfokinaasi (CPK) taseme tõus (9% vs 2%). Mõlemas rühmas teavitati ühest tõsisest kõrvaltoimest;
- jätku-uuringu ehk kahe aastase jälgimisaja andmete tulemused näitavad, et randomiseeritud 187 patsiendist oli 104. nädalal upadatsitiniibi ravil alles 144 patsienti (pidev UPA n = 71 vs platseebolt UPA'le n = 73) ning pidevalt upadatsitiniibi saanud patsientide ASAS40 ravivastus säilis läbi kahe-aastase jälgimisperioodi.

Tofatsitiniibi efektiivsust ja ohutust AS ravis hinnati randomiseeritud topeltpimedas mitmekeskuselises platseebokontrolliga III faasi uuringus, mis viidi läbi täiskasvanud aktiivse AS-ga patsientidel, kes vastasid modifitseeritud New Yorgi diagnostikakriteeriumitele ja kellel oli ebapiisav ravivastus vähemalt kahele NSAID-ile või talumatus või vastunäidustus NSAID-ide suhtes.

Ca 80% uuringusse kaasatud patsientidest olid bDMARD naiivsed ja ca 20% patsientidest olid eelnevalt saanud ravi bDMARD-iga.

#### **Tulemused:**

- tofatsitiniibiga saavutas ASAS20 ja ASAS40 ravivastuse suurem osakaal patsiente kui platseeboga – vastavalt 56% vs 29% patsientidest (erinevus 27%, 95% UV 16-38, p=0,0001) ja 41% vs 13% (erinevus 28%, UV 95% 18-38, p=0,0001);
- kui patsiendid kihistati bDMARD ravi ajaloo põhjal, jäid tofatsitiniibi ASAS20 ja ASAS40 ravivastuse määrad võrreldes platseeboga jätkuvalt arvuliselt kõrgemaks, kuid erinevus platseeboga oli suurem nendel patsientidel, kes polnud enne bDMARD ravi saanud;
- tofatsitiniibi rühmas teavitati tõsisest kõrvaltoimest kahel patsiendil, platseebo rühmas ühel patsiendil.

Uuringuid, mis võrdleksid JAK-inhibiitoreid bioloogiliste ravimitega AS ravis pole avaldatud.

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

Kohane on kuluminimeerimise analüüs.

Teenuse 224R „2. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia ja juveniilse idiopaatilise artriidi korral, neljanädalane ravikuur“ piirhind on hetkel 1090,28 eurot ning teenuse 250R piirhind 749,57 eurot.

Teenus 250R soovitakse anküloseeriva spondüliidi korral muuta kättesaadavaks samadel tingimustel nagu seda on praegu bioloogilise ravi teenus 224R anküloseeriva spondüliidi korral. Teenus 250R oleks seega ca 31% soodsam kui praegu kättesaadav alternatiivne raviteenus 224R. Seega võib pidada üpadatsitiniibi ja tofatsitiniibi kasutamist AS näidustusel kulutõhusaks.

Samas on teada, et ravimi Rinvoq ja Xeljanz avalik hind on teistes riikides soodsam kui Eestile pakutav hind.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Lisakulu ei kaasne.

#### **Diskussioon**

Komisjoni hinnangul tuleks ravimi hinda langetada soodsaima võrdlusriigi tasemele, sest ei saa pidada põhjendatuks, et Eestis peab ravimi eest rohkem maksma kui teistes riikides. Ühtlasi soovib komisjon anda eelise toimeainele, millele on tehtud parem hinnapakkumine.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahulda ning lisada olemasolevale tervishoiuteenusele 250R anküloseeriva spondüliidi näidustus.

## **4. IV RAUD**

**Taotlus:** Eesti Transfusioonmeditsiini Selts taotleb teenuste 388R „Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava pikatoimelise rauapreparaadiga, 500 mg“ ja 389R „Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava lühitoimelise rauapreparaadiga, 500 mg“ rakendustingimuste muutmist nii, et need võimaldaks rauapreparaatide kasutamist preoperatiivse rauavaeguse ja/või – aneemia korral ning ägeda verekaotuse järgselt.

Hetkel kehtivad teenustele 388R ja 389R järgnevad rakendustingimused:



Haigekassa võtab koodidega 388R ja 389R tähistatud ravimiteenuste eest tasu maksmise kohustuse üle patsiendilt, kellel on diagnoositud aneemia hemoglobiini tasemega alla 10 g/dl ehk alla 6,2 mmol/l või krooniline neerupuudulikkus (välja arvatud hemodialüüsil olev patsient) või põletikuline soolehaigus, tingimisel, et suukaudne ravi rauapreparaatidega on olnud ebaefektiivne või vastunäidustatud.

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

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

Hetkel kehtivate rakendustingimuste kohaselt peab enne intravenoosse raua manustamist kasutama suukaudseid rauapreparaate. Viimased pole paljudel patsientidel aga efektiivsed või on need seedetrakti kõrvaltoimete tõttu talumatud, lisaks võtab suukaudsete preparaatidega rauavaru taastamine aega 3-6 kuud.

Ravi vajavad:

- patsiendid, kelle aneemia on diagnoositud liiga vähe aega enne operatsiooni, see tähendab, et suukaudne rauravi ei jõua enam toimida;
- rasedad (3. trimestris), kellel suukaudse rauraviga pole rauavarud piisavalt tõusnud, kuid on näidustatud plaaniline keisrilõige ning sünnitusjärgse verejooksuga >1000 ml patsiendid.

Intravenoosset rauravi vajaks taotleja hinnangul 1000 patsienti operatsiooni eelselt ning 700 patsienti raseduse ajal või sünnituse järgselt, kokku ca 1700 patsienti.

#### **Alternatiivne ravi:**

Taotleja hinnangul kasutatakse hetkel kehtivate piirangute tõttu preoperatiivse rauavaeguse ja/või - aneemia raviks sageli erütrotsüütide suspensiooni teenust, millel teenuste loetelus rakendustingimused puuduvad. Sageli vajab operatsiooneelselt aneemiline patsient erütrotsüütide suspensiooni ülekannet ka operatsiooni ajal ja/või selle järgselt.

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

Metaanalüüside andmetel kasutatakse patsientidel, kellel preoperatiivselt on aneemiat korrigeeritud, operatsiooni käigus vähem verekomponentide ülekandeid, lisaks viibivad nad lühemat aega haiglaravil.

Randomiseeritud kontrollitud uuringus võrreldi intravenoosse raua kasutamist suukaudse rauaga seedetrakti verejooksu tõttu tekkinud aneemia (hemoglobiin <10g/dl) korrigeerimiseks. 21. ravipäevaks saavutas täieliku ravivastuse 85,7% intravenoosse raua patsientidest ja 45,2% suukaudse raua patsientidest (p<0,001). 42. ravipäevaks saavutas täieliku ravivastuse 100% intravenoosse raua patsientidest ja 61,3% suukaudse raua patsientidest (p<0,001).

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

Taotleja hinnangul kasutatakse praegu kehtivate rakendustingimuste tõttu preoperatiivse rauavaeguse ja/või -aneemia raviks sageli erütrotsüütide suspensiooni teenust intravenoosse raua asemel.

Alternatiivsete ravivõimaluste kulude võrdlus:

Kood	Teenuse nimetus	hind 2022 TTL (€)	Kordade arv	Maksumus (€)
388R	Rauavaegusaneemia ravi intravenoosselt manustatava pikatoimelise rauapreparaadiga, 500 mg	68,33	2 - 3	137 - 205
4065	Filtreeritud erütrotsüütide suspensioon	109,57	2 - 3	219 - 329

Potentsiaalne lisakulu:

Operatsiooni eelselt erütrotsüütide suspensiooni asemel intravenooset rauaravi saavate patsientide korral lisakulu puudub, raseduse ajal või sünnituse järgselt rauaravi vajava 700 patsientide korral on lisakulu 95 662 €. Kokkuvõttes lisakulu ei kaasne, sest preoperatiivse rauavaeguse ja/või -aneemia ravis kasutamisest tekkiv kokkuhoid katab ära raseduse ajal või sünnituse järgselt kasutamisest tekkiva lisakulu.

### **Diskussioon**

Komisjon nentis, et ettepanekut toetab ka äsja valminud transfusioonravi juhend. Komisjon peab muudatust põhjendatuks ning mõistlikuks, sest suukaudne ravi ei ole teatud juhtudel kasutatav. Komisjoni hinnangul on peaks olema suukaudne ravi siiski eelistatud nende juhtudel, kus selle kasutamine on võimalik.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning muuta teenuste 388R ja 389R rakendustingimusi nii, et need võimaldaks iv rauapreparaatide kasutamist preoperatiivse rauavaeguse ja/või -aneemia korral ning raseduse ajal või sünnituse järgselt ägeda verekaotuse korral.

## **5. DANTROLEEN**

**Taotlus:** Eesti Haigekassa on algatanud menetluse parenteraalselt manustatavate dantroleeni sisaldavate ravimite tervishoiuteenuste loetellu lisamiseks maliigse hüpertermia näidustusel.

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

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

Dantroleen on olnud varasemalt tervishoiuteenuse osutajatele kättesaadav antidootide varu raames. Käesolevalt see enam nii ei ole, kuna tegu pole mürgistuse ravimisega ning teenuseosutajad on väljendanud vajadust uue teenuskoodi järele, mille arvelt vajalikke ravimikoguseid soetada.

Maliigne hüpertermia (MH) on eluohtlik, geneetiliselt väljendunud skeletilihaste tundlikkusega seotud haigusseisund lenduvate anesteetikumide ja depolariseerivate, neuromuskulaarset blokaadi põhjustavate ravimite suhtes.

Vajadus ravi järele on prognoosimatu ega pruugi igal aastal tekkida.

#### **Alternatiivne ravi:**

Lisaks dantroleenile on olemas ka samaväärse toimega asümoleen. Uutest valikutest võib nimetada veel lüofiliseeritud letsitiinkattega mikrokristalset dantroleen-naatriumi või neutraalset dantroleeni.

Majanduslikest kaalutlustest tingituna ei ole ükski nimetatutest veel kliinilisse praktikasse jõudnud.

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

1977-1979 hinnati mitmekeskuselises uuringus 65 haigla andmetel dantroleeni efektiivsust ja ohutust 21 MH kahtlusega patsiendil. Kõik 21 dantroleenravi saanud patsienti jäid ellu ja neil ei esinenud kõrvaltoimeid [Kolb *et al*]. Sarnaste tulemustega koondatud haigusjuhtumite põhiseid uuringuid leidub veel.

Hilisemates uuringutest tervetel vabatahtlikel ja haigetel on siiski välja tuua terve rida kõrvaltoimeid. 164 patsiendil teostatud retrospektiivsest uuringust on välja tuua sagedasemate kõrvaltoimetena lihaskõhust (22%), flebiiti (10%), hingamispuudulikkust (3%) ja seedetrakti häireid (3%).

Veel on dantroleeniga seoses raporteeritud uimasust, pearinglust ja segasusseisundeid, suukaudsel manustamisel võib kaasuda diarröa. Kroonilise suukaudse dantroleenraviga seoses on esinenud teateid ravimi hepatotoksilisusest.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Keskmise patsiendi 20-30 min infusioonravi 36 viaali dantroleeniga maksab 2376,54 eurot. Keskmise patsiendi 60 min infusioonravi 60 viaali dantroleeniga maksab 3960,90 eurot. >120 kg kaaluva patsiendi 60 min infusioonravi 90 viaali dantroleeniga maksab 5941,35 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades kahe suurema tervishoiuteenuse osutaja (Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikum) vajadustega, on haigekassa kogukulu teenusele 9506,16 eurot.

Kuigi vajadus teenuse järele on prognoosimatu ning seda ei pruugi igal aastal tekkida, tuleb viidatud kuluga siiski kord 2 aasta jooksul arvestada, kuna ravimi varusid tuleb aegumise tõttu perioodiliselt uuendada.

**Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada parenteraalselt manustatav dantroleen tervishoiuteenuste loetellu maliigse hüpertermia näidustusel.

Ott Laius  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija