

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

10.12.2019 nr 8

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.30

Juhatas: Alar Irs (Raviamet, telefonikonverents)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)  
Karin Laas (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit, telefonikonverents)  
Kutsutud: Ott Laius (Raviamet)  
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)  
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Pitolisant (Lisa 1. Bioprojet Pharma taotlus ravimi **Wakix** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskirjad Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamustele);
2. Obetikoolhape (Lisa 2. Intercept Pharma International Ltd. taotlus ravimi **Ocaliva** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele);
3. Olapariib (Lisa 3. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Lynparza** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele);
4. Venetoklaks (Lisa 4. AbbVie Biopharmaceuticals GmbH Eesti filiaali taotlus ravimi **Venclyxto** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele);
5. Eesti Perearstide Seltsi ettepanekud ravimite erialaga seotud väljakirjutamise tingimuste muutmiseks (Lisa 5. Tabel ettepanekute ning erialaseltside tagasisidega, lisamaterjalid kopsuarstidelt);
6. Eesti Haigekassa ettepanekud (Lisa 6. Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antidepressantide duloksetiini, mirtasapiini ja venlafaksiini soodusmäära suurendamisest; Memo: Kroonilise migreeni ravivõimaluste laiendamisest; Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% kantud suukaudsete toimeaineid dienogest ja düdrogesteron sisaldavate ravimite (VISANNETTE, DUPHASTON) soodusmäära tõstmine; Memo: Ettepanek toimeaineid tenofoviirdisoproksiil+emtritsitabiin 245mg+200mg sisaldava ravimi Eesti Haigekassa ravimite loetellu lisamiseks.

### 1. PITOLISANT

**Taotlus:** 100%, Katapleksiaga ja katapleksiata narkolepsia (G47.4) ravi täiskasvanutel.

## Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Narkolepsia on raske haigus, mis mõjutab patsiendi kõiki eluaspekte. Töötute osakaal on narkolepsia patsientide hulgas oluliselt kõrgem ning sissetulekutase oluliselt madalam võrreldes tavapopulatsiooniga. Narkolepsiat seostatakse oluliselt kõrgenenud tervishoiukuluga. Haiguse sümptomitest lähtuvalt on patsientidel oluliselt suurenenud risk õnnetusse sattumiseks nii kodus, tööl, kui ka liikluses.

Eestis ei ole narkolepsia patsientide hulka uuritud. Liigunisehäirete eksperdi hinnangul on Eestis narkolepsia ravil umbes 100 patsienti. Lähtudes seni arenenud riikides tehtud teadusuuringutes toodud levimuse andmetest, võiks narkolepsiahaigete koguarv Eestis olla vahemikus 260–400, ehk oluline osa patsientidest on diagnoosimata või ravimata. Taotleja prognoosib, et ravi vajavate patsientide arv esimesel kolmel aastal on vastavalt 60, 80 ja 100 patsienti.

### Alternatiivne ravi:

Päevase liiguniseuse vähendamiseks on võimalik kasutada modafiniili (müügiloata ravim, kompenseeritakse erandkorras) või metüülfenidaati (*off-label use*). Katapleksia korral kasutatakse naatriumoksübaati või antidepressante (venlafaksiin, klomipramiin). Seejuures on klomipramiin ainus, millel on ka müügiloajärgne katapleksia näidustus.

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

**Harmony I** oli topeltpime, randomiseeritud mitmekeskuseline uuring (Dauvilliers et al, 2013), kus uuriti pitolisanti efektiivsuse ning ohutuse paremust platseeboga ning samaväärsust modafiniiliga võrreldes.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli muutus Epworthi unisuse skaalal (ESS) 8 nädalase ravi järel. Kliiniliselt oluliseks võib ekspertide hinnangul lugeda ESS skoori vähemalt 3 punktilist vähenemist. Modafiniiliga samaväärsust kinnitavaks määraks seati mitte rohkem kui 2 punktiline erinevus ESS skooris. Teisesed tulemusnäitajad olid ärkveloleku testi muutus (MWT), EQ-5D ning teised ärkvelolekut kirjeldavad testid. *Post hoc* analüüsi ka katapleksia episoodide esinemissageduse muutust.

Uuringusse kaasati 95 patsienti. 30 randomiseeriti platseebo, 32 pitolisanti ning 33 modafiniili rühma. Uuringu viis lõpuni 79 patsienti.

**Tulemused:** ESS skoor vähenes algtasemega võrreldes platseebo rühmas 3,4 punkti, pitolisanti rühmas 5,8 punkti ning modafiniili rühmas 6,9 punkti. ITT populatsiooni statistilisel analüüsil leiti, et pitolisanti keskmine erinevus platseebost oli -3,0 punkti (95% UV -5,6 – -0,4,  $p=0,024$ ), seega oli pitolisant täpselt kliinilise olulisuse piiril platseebost parem ning see tulemus oli ka statistiliselt oluline. Keskmine erinevus pitolisanti ning modafiniili vahel oli -0,12 (95% UV -2,5 – 2,7,  $p=0,250$ ). Kuna usaldusvahemiku alumine piir ületas eelseatud 2 punktise piiri, siis ei saa antud uuringutulemuste alusel pitolisanti ning modafiniili efekti ESS skoorile samaväärseks pidada. Enamikes teisestest tulemusnäitajates oli pitolisant parem platseebost ning sarnane modafiniiliga. Päevane katapleksia episoodide määr kahanes pitolisantiga võrreldes platseeboga (riskisuhe 0,38, 95% UV 0,16 – 0,93,  $p=0,034$ ), aga mitte võrreldes modafiniiliga (riskisuhe 0,54, 95% UV 0,24 – 1,23,  $p=0,138$ ).

**Ohutus:** Kõrvaltoimeid esines 22 patsiendil pitolisanti, 26 patsiendil modafiniili ning 10 patsiendil platseebo rühmas. Pitolisanti sagedasemad kõrvaltoimeid oli peavalu, insomnia ning seedetrakti kõrvaltoimed. Modafiniili sagedasemad kõrvaltoimed oli peavalu, seedetrakti kõrvaltoimed, pearinglus, ärevus, ärritatavus ning ärajäämanähud. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines pitolisantiga ühel juhul (alakohtu

düskomfort) ning modafiniiliga viiel juhul (alakõhu valu, ebaiseloomulik käitumine, ärajäämanäht, lümfoadenopaatia ning sisekõrva häire).

**Harmony I BIS** oli randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline uuring, mida taotleja oma taotluses ei käsitle, aga mida EMA on kirjeldanud müügiloa andmisel avalikus hinnanguaruandes. Uuring oli oma ülesehituselt sarnane Harmony I uuringule, ainukese vahega, et pitolisanti annused varieerusid vahemikus 5mg kuni 20mg. Randomiseeriti 166 patsienti, nendest 33 platseebo rühma, 67 pitolisanti rühma ning 66 modafiniili rühma.

**Tulemused:** Keskmine ESS skoori langus oli platseebo rühmas  $-3,6 \pm 5,6$ , pitolisanti rühmas  $-4,6 \pm 4,6$  ning  $-7,8 \pm 5,9$  modafiniili rühmas. Statistiline analüüs näitas, et ESS skoori langus ei olnud pitolisanti rühmas platseebo rühmast statistiliselt oluliselt erinev ( $-1,94$  (95% UV  $-4,05 - 0,07$ ,  $p=0,065$ ).

Harmony I BIS negatiivse tulemuse põhjuseks peetakse liialt väikest patsientide arvu ning seda, et 20mg annus ei ole enamikule (Harmony I alusel 2/3 patsientidest) piisav.

**Harmony CTP** oli randomiseeritud, topeltpime, mitmekeskuseline uuring (Szakacs *et al*, 2017), milles uuriti pitolisanti mõju katapleksiaga patsientidele 7 nädalase ravi vältel, võrreldes platseeboga. Esmane tulemusnäitaja oli muutus nädalases keskmises katapleksia episoodide arvus. Peamised teised tulemusnäitajad oli muutus ESS skooris, patsientide osakaal, kes saavutavad ESS skoori vähem või võrdne 10, kõrge katapleksia episoodide arvuga patsientide osakaal, ärkveloleku testi muutus ning EQ-5D.

**Tulemused:** Katapleksia episoodide vähenemise määr oli pitolisanti rühmas 75% ning platseebo rühmas 38% (määrade suhe 0,51, 95% UV 0,44 – 0,60,  $p<0,0001$ ). Ka enamikes teisestest tulemusnäitajates oli pitolisant parem kui platseebo. ESS skoor vähenes pitolisantiga 3,48 punkti võrra võrreldes platseeboga (95% UV  $-5,03 - -1,92$ ,  $p=0,0001$ ). Statistilist olulisust ei saavutanud elukvaliteedi EQ-5D näitaja (efekt  $-0,33$ , 95% UV  $-0,70 - 0,03$ ,  $p=0,075$ ).

Raviga seotud kõrvaltoimeid esines pitolisanti rühmas 28% patsientidest ning platseebo rühmas 12% patsientidest. Pitolisanti rühmas esines üks tõsine kõrvaltoime – raskekujuline iiveldus.

**Harmony III** on jätkuv avatud, kontrollrühmata, pikaajalise ohutuse uuring (Dauvilliers *et al*, 2018). Sellesse uuringusse kaasati topeltpimeda uuringu juba läbinud patsiendid (Harmony I, Harmony II, Harmony Ibis). Praeguseks on esitatud 1 aasta jälgimise andmed. EMA ekspertide hinnangul ei ole võimalik selle uuringu disaini tõttu teha selle alusel järeldusi ravimi efektiivsuse kohta.

#### **Taotleja tagasiside:**

Soovime tähelepanu juhtida, et EMA eksperdid siiski tegid teatud järeldusi, öeldes selle uuringu kohta järgnevat:

„Ei ole võimalik teha erapooletuid järeldusi efektiivsuse kohta (avatud-sildiga uuring, puudub võrdlusravim, kaasuvad ravid, ravi-naivsed ja eelnevalt ravitud patsiendid).

Aga uuringu andmeid on võimalik võrrelda efektiivsusandmetega teistest pitolisanti uuringutest ning kinnitada, kas toime säilib pikema perioodi jooksul.“

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

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandamata kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, milles on otsitud pitolisanti täiendkulu tõhususe määra Rootsi tingimustes võrreldes modafiniil+venlafaksiiniga. Taotleja leidis, et 50-aastase ajahorisondiga toob pitolisant ühe patsiendi kohta kliinilist kasu ... QALY ulatuses ning lisakulu ... eurot, mis teeb lisanduva kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... eurot.

Haigekassa ei saa nõustuda taotleja kulutõhususe käsitlusega, kuna kulukasulikkuse analüüs eeldab hinnatava ravimi mõõdetavat ja tõestatud paremust võrreldava alternatiivi ees. Pitolisanti III faasi alusuuringud on aga disainitud tõestama samaväärsust ning nendes on võrreldud pitolisanti vaid modafiniili monoraviga, mitte modafiniili ja venlafaksiini kombinatsiooniga, nagu see on teostatud kulutõhususe mudelis.

Tavapärane modafiniili annus on 200 mg/p ning 30 päeva ravi maksab Eestis hetkel 158,90 € ning 30 päeva ravi venlafaksiiniga (150 mg päevas) 12,10 €. Seega, kui pidada pitolisanti samaväärseks modafiniili ja venlafaksiini kombinatsiooniga, ei tohiks ravi pitolisantiga maksta rohkem kui 171 €, mis tähendab, et taotleja peaks langetama ravimi ühe originaali maksumust ... % võrra (viimatisest pakkumisest veel ... %).

#### Potentsiaalne lisakulu:

Esimesel kolmel aastal vastavalt ... €, ... € ja ... €.

#### Diskussioon

Komisjon tõdes, et taotletud näidustusel on haigekassa erandkorras kompenseerinud kõikide taotlejate ravi modafiniiliga. Lisaks modafiniilile on 50% soodusmääraga kättesaadavad antidepressandid, millest klomipramiinil on ka narkolepsiaga seotud katapleksia näidustus olemas. Modafiniili on 2018. aastal haigekassa statistika andmetel saanud 8 patsienti ning antidepressante narkolepsia näidustusel 17 patsienti. Haigekassa esindaja selgitas, et antidepressantide puhul on diagnoosikood suhteliselt ebausaldusväärne. Kuna diagnoosikoodist antud juhul soodusmäär ei sõltu, siis ei märgi arstid kahjuks tihti diagnoosikoodi korrektselt.

Komisjon tõdes, et haigus on raske ning vajadus efektiivse ravi järele olemas. Taotletava ravimi efektiivsus on mõõdukas, ohutus on aktsepteeritav. Katapleksia vähendamisel on ravimil äärmiselt väike efekt ning võrdlus on olemas ainult platseeboga. Puuduvad andmed, milline on toime erinevus katapleksiale võrreldes modafiniiliga. Alternatiivid on olemas, kuigi mõningate puudustega (müügiloata ravim, mõõdukas efektiivsus, kõrvaltoimed). Ravimi kasutamise majanduslik põhjendatus on väga ebakindel ja ebasoodne ning eelarvemõju on arvestatav.

Komisjoni liikmed ei olnud ravi hüvitamise osas üksmeelel ning korraldati hääletus.

Hääled jagunesid järgnevalt: 2 komisjoni liiget hääletasid ravimi hüvitamise poolt patsientidele, kellele modafiniil ei sobi ning 6 komisjoni liiget hääletasid taotluse rahuldamise vastu.

#### Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimi efekt on mõõdukas ning ravi majanduslik põhjendatus on väga ebakindel ja ebasoodne.

## 2. OBETIKOOLHAPE

**Taotlus:** 100%, Primaarse biliaarse kolangiidi (K74.3) raviks täiskasvanutel, kelle ravivastus ursodeoksükoolhappega (UDKH) ei ole piisav või monoterapiaplane täiskasvanutele, kes ei talu UDKH-d.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Primaarne biliaarne kolangiit ehk PBK on haruldane progresseeruv autoimmuunhaigus, mis põhjustab maksatsirroosi ja võib maksapuudulikkuse või portaalhüpertensiooni tagajärjel lõppeda patsiendi surmaga.

Värskemad uuringud PBK leviku kohta Eestis puuduvad ning seetõttu on tänast levimust keeruline täpselt hinnata. Süstemaatilise ülevaate kohaselt, mis hõlmas 17 epidemioloogilist uuringut, on PBK globaalne haigestumus 1,6 : 100 000 kohta aastas ning mediaan levimus 13,7 : 100 000 kohta. Kohandades need arvud Eesti oludele, võib hinnata, et Eestis on ca 180 PBK haiget ning igal aastal haigestub PBK-sse 20 uut isikut. Võttes arvesse, et UDKH ravile ei teki adekvaatset ravivastust 25–50% patsientidel, eeldab taotleja, et Ocaliva ravi vajab vahemikus 45-90 patsienti aastas.

Haigekassa statistika andmetel kasutas 2018. aastal primaarse biliaarse kolangiidi diagnoosiga (K74.3) ursodeoksükoolhapet 404 patsienti, arvestades, et neist 25-50% ei saavuta ursodeoksükoolhappega piisavat ravivastust, on potentsiaalsete obetikoolhapet vajavate patsientide arv Eestis 101-202. Viimastele lisanduvad veel patsiendid, kes ei talu ursodeoksükoolhapet ning on hetkel ravita.

#### Alternatiivne ravi:

Täna on Eestis PBK patsientide jaoks soodustatud ravi ursodeoksüülhappega. Vastav ravi on haigekassa poolt soodustatud 75%/90% määraga. Teise rea ravivariandid puuduvad.

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

Obetikoolhappe efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus **POISE** (Nevens *et al*, 2016). Uuringu käigus alustati ravi obetikoolhappe 10 mg annuse, 5 mg annuse, mis tõsteti võimalusel 10-le mg-le (5-10 mg grupp) või platseeboga 216 patsiendil. Uuringusse kaasatud patsiendid ei olnud UDKH-ga saavutanud piisavat ravitulemust (aluseline fosfataas suurem kui 1,67 x normaalväärtuse ülempiir ja/või bilirubiini tase suurem kui 1 x normaalväärtuse ülempiir aga väiksem kui 2 x normväärtuse ülempiir) või olid neil talumatud kõrvaltoimed. Enamik patsiente (193 patsienti 198-st patsiendist, kes lõpetas uuringu topelt-pimeda faasi) kaasati peale topelt-pimeda uuringu lõppemist (kestus 12 kuud) avatud jätku-uuringusse, milles alustati ravi obetikoolhappega doosis 5 mg, võimalusel suurendati ravidoosi 3 kuu möödumisel 10 mg-ni.

Esmane liittulemusnäitaja POISE uuringus oli aluseline fosfataas alla 1,67 x normaalväärtuse ülempiiri koos baastaseme 15%-lise langusega ja bilirubiini väärtus normtaseme ülemisel piiril või sellest allpool 12 kuu möödumisel ravi algusest.

**Tulemused:** Esmane tulemusnäitaja saavutati 5-10 mg obetikoolhappe, 10 mg obetikoolhappe ja platseebogrupil vastavalt 46%-l, 47%-l ja 10%-l patsientidest (( $p < 0,001$  mõlema obetikoolhappe rühma puhul) 12 kuulise ravi järel. Samasuunaline statistiliselt oluline erinevus esmasest tulemusnäitajas saavutati juba 2-nädalase ravi järel.

Ka teistes maksaga seotud biokeemilistes tulemusnäitajates leiti paranemist. Obetikoolhappe gruppide ja platseebo grupi vahel ei olnud statistiliselt olulist erinevust albumiini taseme, protrombiini aja ja INR-i osas.

**Ohutus:** Kõige sagedasem obetikoolhappe kõrvaltoime oli sügelus, mida esines vähem, kui ravi alustada 5 mg annusega. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 5-10mg obetikoolhappe grupis, 10mg obetikoolhappe grupis ja platseebogrupid vastavalt 16%, 11% ja 4%.

**RA hinnang:** POISE uuringus kasutatud tulemusnäitajaid võib üldjoontes sobivaks pidada. Samas obetikoolhappe mõju patsientide elulemusele ei ole selge, kuna pikaajaliste uuringute tulemusi ei ole. Praeguseks tehtud hinnangute põhjal võiks arvata, et UDKH ja obetikoolhappe kombinatsioon vähendab tsirroosi dekompensatsiooni, hepatotsellulaarse kartsinoomi, maksa siirdamise vajaduse ja

maksahaigusega seotud surma teket (Lindor *et al*, 2018). Kindlaid kliinilisel uuringul põhinevaid tõendeid selle toetuseks praegu ei ole.

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

Taotleja on esitanud kuluefektiivsuse analüüsi, mis põhineb valdavalt POISE uuringul ning võrdleb obetikoolhappe ja ursodeoksükoolhappe kombinatsiooni viimase monoterapiaga patsientidel, kes pole ursodeoksükoolhappega saavutanud piisavat ravivastust ning obetikoolhapet platseeboga patsientidel, kes ei talunud ursodeoksükoolhapet. Patsiendid on mudelisse sisenedes 56 aastased ning valdavalt naissoost (91%). Mudeli kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga ning kasutatud on eluaegset ajahorisonti (50 aastat). Taotluses pole täpsustatud, kuidas on saadud mudeli elukvaliteedi andmed.

Mudeli baasstsenaariumi kohaselt võrreldes obetikoolhappe ja ursodeoksükoolhappe kombinatsiooni viimase monoterapiaga võidetakse kombinatsioonraviga 2,96 täiendavat eluaastat ja 4 täiendavat kvaliteetset eluaastat, ühe eluaasta maksumuseks on ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €. Võrreldes obetikoolhappe monoterapiat platseeboga võidetakse obetikoolhappega 3,82 täiendavat eluaastat ja 5,1 täiendavat kvaliteetset eluaastat, ühe eluaasta maksumuseks on ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... € (arvestab taotleja pakutud allahindlust).

Kasutades 20 aastast ajahorisonti ning arvestades taotleja pakutud täiendavat allahindlust (... %) saab haigekassa tulemuseks võrreldes obetikoolhappe ja ursodeoksükoolhappe kombinatsiooni viimase monoterapiaga 1,64 võidetud eluaastat ja 2,72 võidetud kvaliteetset eluaastat ning ühe eluaasta maksumuseks ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €. Võrreldes obetikoolhappe monoterapiat platseeboga 2,25 võidetud eluaastat ja 3,63 võidetud kvaliteetset eluaastat ning ühe eluaasta maksumuseks ... € ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ... €.

### Potentsiaalne lisakulu:

Kui lähtuda taotleja prognoositud patsientide arvust, oleks lisakuluks ravikindlustusele esimesel kompenseerimise aastal ... €, teisel ... € ja kolmandal ... €. Kui arvestada haigekassa statistikaga PBK diagnoosiga patsientide kohta jääb lisakulu vahemikku ... - ... €.

Selleks, et ravimi kulutõhusus oleks aktsepteeritaval tasemel (alla 20 000€) patsientide korral, kes pole ursodeoksükoolhappega saavutanud piisavat ravivastust, peaks ravimi jaehind langema veel ... %.

### Diskussioon

Komisjon tõdes, et primaarne biliaarne kolangiit on väga raske haigus. Vajadus on ravi järele, mis vähendaks fibroosi ja tsirroosi teket. Kliiniliselt on näidatud, et obetikoolhappe parandab maksaga seotud biokeemilisi markereid, aga mõju teistele tulemusnäitajatele ei ole teada. Tegemist on suhteliselt ohutu ravimiga. Väikesel osal patsientidest on tehtud üks histoloogia uuring, mis avaldati novembris. Uuring viitas, et fibroos ja maksastruktuur stabiliseeruvad obetikoolhappe manustamisel.

Komisjoni hinnangul on tootja ravimile liiga kõrge hinna määranud. Seetõttu on ka ravimi kulutõhusus väga ebasoodne ning hüvitamisega kaasnev lisakulu suur. Teised riigid, kelle hinnanguid haigekassa jälgib, on pidanud ravimit vajalikuks, kuid soovitanud seda hüvitada ainult olulise (ca ...%) hinnalanguse korral. Austraalia eksperdid ei soovita obetikoolhapet teise rea raviks, kuna obetikoolhappe kliiniline kasu on ebakindel ning kulutõhususe näitaja ebasoodne ja eelarvemõju liiga suur. Uuringu tulemused näitavad, et kolmandaks kuuks on selge, kas ravim toimib konkreetsele patsiendile või mitte. Peale kolmandat kuud enam oluliselt ravivastusega patsiente ei lisandu. Seega võiks ravim olla sobilik tootjaga riskide jagamiseks. Haigekassa esindaja selgitas, et sobiva sihtrühma selgitamiseks on lubanud tagasisidet anda gastroenteroloog dr Salupere, kuid arvamus ei ole veel haigekassani jõudnud.

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

Komisjon lükkas otsustamise edasi ning arutab ravimi hüvitamist uuesti, kui on saanud dr Salupere kommentaarid patsientide sihtrühma osas.

### **3. OLAPARIIB**

**Taotlus:** 100%, rv onkoloogil monoterapiaks levinud (FIGO III ja IV staadium) BRCA mutatsiooniga (iduliini ja/või somaatilise) madalalt diferentseerunud epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk (C48; C57.0; C56) ja kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platinapõhise keemiaravi lõpetamist.

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

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

Munasarjavähki haigestumine on sageduselt 3. kohal günekoloogilistest kasvajatest Eestis. 2012-2016 aastal haigestus Eestis munasarjavähki, munajuhavähki ja primaarsesse peritoneaalvähki kokku 837 naist, keskmiselt 167 naist aastas. Keskmise vanus munasarjavähki haigestumisel on 65 eluaastat. Suremuselt on munasarjavähk günekoloogilistest kasvajatest 1. kohal.

Vähiregistri andmetel 61% juhtudest diagnoositi haigus juba III ja IV staadiumis. Munasarjavähiga patsientide seas on BRCA mutatsiooniga patsientide osakaal 15%. 5% patsientidest ei saa ekspertide hinnangul esimest ravirida. Seega võiks saada LYNPARZA ravi 11 patsienti aastas.

##### **Alternatiivne ravi:**

Ravikindlustatud patsientidele on munasarjakasvajate korral haigekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu võimaldatud kirurgiline ravi ning keemiaravi teenusega 325R „Munasarjakasvajate kemoterapiakuur“, mis sisaldab üheksat erinevat raviskeemi.

Otsesed alternatiivid BRCA mutatsiooniga patsientidel puuduvad. Pärast platinapõhise keemiaravi lõppemist jäävad patsiendid jälgimisele. Haiguse taastekkimisel on BRCA mutatsiooniga patsientidel võimalik kasutada olapariibi järgneva rea säilitusravis, kuid peaaegu pooltel patsientidel, kellel on tekkinud platinat-resistentne haigus, see võimalus puudub.

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

Mitmekeskuseline III faasi randomiseeritud topeltpime platseebokontrollitud uuring **SOLO-1** (Moore *et al*, 2018) hindas olapariibi monoterapiat efektiivsust ja ohutust BRCA mutatsiooniga levinud munasarjavähi (FIGO III–IV staadium) säilitusravis pärast esmast platinapõhist keemiaravi. Pärast platinapõhise keemiaravi lõppu randomiseeriti patsiendid saama kas olapariibi (300 mg kaks korda päevas) või platseebot. Uuringuga jätkati kuni haiguse objektiivse progresseerumiseni uurija hinnangul (vastavalt RECIST versioon 1.1 kriteeriumitele) tingimusel, et patsient sai ravist kasu ega vastanud ühelegi katkestamise kriteeriumile. Uuringu ravi lõpetati patsientidel, kellel ei olnud kahe aasta möödumisel viiteid haigusele, kuid raviga lubati jätkata pimendatud viisil nendel patsientidel, kellel oli kahe aasta möödudes saavutatud osaline ravivastus.

Esmane tulemusnäitaja oli uurijate hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mis määratleti kui aeg randomiseerimisest haiguse objektiivse radioloogilise progresseerumise (RECIST versioon 1.1) või surmani mis tahes põhjusel. Osalise ravivastuse puhul vähenes kasvajamass  $\geq 30\%$  võrra algseisust kuni keemiaravi lõpuni või puudusid RECIST-i kriteeriumite alusel tõendid mõõdetavast haigusest ravijärgsel uuringul, kuigi CA 125 väärtus ei olnud taandunud normi piiresse. Kokku randomiseeriti 391 patsienti, kellest 260 said olapariibi ning 131 platseebot.

**Tulemused:** Esmase tulemusnäitaja analüüsiks oli 198 patsiendil 391-st oli tekkinud uuri ja hinnatud haiguse progresseerumine või surm (andmete küpsus 51%). Esmases analüüsis oli kolme aasta möödudes haiguse progresseerumiseta ja elus 60% patsientidest olapariibirühmas ja 27% platseeborühmas, riski langus 70% (riskisuhe 0,30; 95% UV 0,23 – 0,41;  $p < 0,001$ ). Progressioonivaba perioodi mediaan keemiaravi lõpust oli platseeborühmas 13,8 kuud ja olapariibirühmas 54. kuul saavutamata.

Teise progresseerumiseta ja elus oli kolme aasta möödudes 75% olapariibirühma patsientidest ja 60% platseebo patsientidest. Teisese progressiooni andmete küpsus oli 30,9%.

Elulemuse vahearuande analüüsis (andmete küpsus 21%) kolme aasta möödudes oli elus 84% patsientidest olapariibirühmas ja 80% platseeborühmas (riskisuhe 0,95; 95%UV 0,60 – 1,53). Lõplik elulemuse analüüs on planeeritud 60% andmete küpsuse juures, mis peaks saabuma ~2023. aastal.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 12% olapariibi patsientides ning 2% platseebo patsientidest. 3. või 4. taseme kõrvaltoimeid esines 39% patsientidest olapariibirühmas ning 18% platseeborühmas. Sagedasemad kõrvaltoimed olid aneemia (22%), neutropeenia (9%), väsimus (4%) ning seedetrakti kõrvaltoimed.

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

Taotleja on esitanud kulutõhususe ja - kasulikkuse analüüsi, mille aluseks on uuring SOLO-1 ning mis võrdleb olapariibi 1. rea säilitusravis praeguse raviga ehk patsientide jälgimisega, millele järgneb hilisem olapariibi ravi. Analüüsis kasutatud kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga ning ajahorisondiks on 30 aastat.

Majandusanalüüsi baastsenaariumi kohaselt võidetakse olapariibiga võrreldes patsientide jälgimisega 2,17 täiendavat eluaastat ning 1,74 kvaliteetset eluaastat. Täiendkulu tõhususe määr ühe eluaasta kohta on 23 730€ ning ühe kvaliteetse eluaasta kohta 29 645€.

Arvestades esitatud mudelis, et patsiendid saavad ravi kauem kui 2 aastat tõuseb ühe kvaliteetse eluaasta maksumus 35 054 euron, arvestades lisaks ka lühema ajahorisondiga (20 aastat) 47 378 euron (võidetud qaly-sid 1,29). Võttes arvesse ka, et kasutatud on uuringu SOLO-1 väga ebaküpseid andmeid, peab haigekassa ravimi kulutõhusust taotletaval näidustusel väga ebakindlaks.

### Potentsiaalne lisakulu:

Eeldades, et ravi vajab 11 patsienti oleks lisakulu esimesel kompenseerimise aastal ... eurot ning järgnevatel aastatel ... eurot. Arvestades aga, et patsientide arv on vähemalt 19, on lisakulu esimesel kompenseerimise aastal ... eurot ning järgnevatel aastatel ... eurot.

### Diskussioon

Komisjon nentis, et tegemist on halvasti ravitava ja hilises staadiumis avastatava vähiga ning haigus progresseerub ja areneb kiiresti. Taotletav ravim lükkab progressiooni edasi ning on onkoloogilise ravimi kohta tavapärase ohutusprofiiliga. Patsientidel on praegu võimalus olapariibi saada peale teist platinapõhist keemiaravi. Uuringu tulemusi vaadates on kolme aasta möödudes elulemus rühmade vahel väga sarnane, mida saab selgitada sellega, et algselt platseebot saanud patsientidel oli teises reas võimalus kasutada olapariibi. Komisjon tõdes, et uuringu tulemuste küpsus on väga madal – teisese progressiooni puhul 30%.

Onkoloog dr Ojamaa on saatnud tagasiside taotlusele: *Vastavalt rahvusvahelistele ravijuhistele peaksid BRCA geeni mutatsiooniga munasarjavähi patsiendid saama säilitusravi PARP-inhibiitoriga peale esimest ravikompleksi (NCCN (National Comprehensive Cancer Network) ravijuhised. SOLO-1 uuringu*



tulemustele toetudes on BRCA geeni mutatsiooniga patsientide esmane progressioonivaba elulemus olapariibi säilitusraviga oluliselt pikem kui säilitusravi mitte saanud patsientidel (49,9 kuud võrreldes 13,8 kuud). Säilitusravi peale esmast ravikompleksi (tsütoreduktiivne operatsioon ja adjuvantne keemiaravi 4-8 kuuri) III ja IV staadiumiga munasarjavähi puhul on rahvusvaheliste ravijuhiste alusel standardravi osa alates 2012. aastast, mil avaldati tulemused bevacizumabiga säilitusravist ning mis näitasid progressioonivaba elulemuse pikendamist levinud munasarjavähiga patsientidel. Paraku ei ole bevacizumabi säilitusravi näidanud olulist paremat ravitulemust BRCA geeni mutatsiooniga patsientide puhul. Toetudes teadusuuringutele, avaldub PARP-inhibiitorite (sh olapariib) maksimaalne efektiivsus varases ravireas, mistõttu hilisemates raviridades peale retsidiivide ravi ei pruugi kasvaja molekulaargeneetilistest muutustest lähtudes ravimi mõju oodatult avalduda ning kõik BRCA geeni mutatsiooniga patsiendid ei pruugi ravimist enam kasu saada. BRCA geeni mutatsiooniga munasarjavähi patsiendid on haigestudes keskmiselt nooremad kui sporaadilise munasarjavähi patsiendid (53 eluaastat versus 63 eluaastat), mistõttu progressioonivaba elulemuse pikendamine ja järgnevate keemiaravi kuuride edasilükkamine on äärmiselt olulise tähtsusega patsientide töö- ja tavaellu naasmisel. BRCA geeni mutatsiooniga munasarjavähiga patsiente diagnoositakse Eestis igal aastal keskmiselt 11.

Haigekassa esindaja tegi ülevaate teiste riikide hinnangutest olapariibile. Kanadas on otsustamine edasi lükatud põhjusel, et uuringuandmed on liiga toored. Kanada arvamusel: majandusanalüüsis kasutatud SOLO-1 üldise elulemuse andmed olid ebaküpsed, mis tähendab, et tervelt 99% saavutatud QALYsid saadi ekstrapoleerimise teel. NICE soovib olapariibi vähifondi raames kompenseerida. Ravimit ei soovitata kompenseerida tavakorras, kuna uuringu ebaküpsede andmete tõttu pole veel teada, kas olapariib pikendab võrreldes platseeboga patsientide üldist elulemust ning seetõttu on ka ravimi kulutõhusus väga ebakindel.

Komisjon tõdes, et täiendkulutõhususe määr 47 000 eurot on väga suurt ebakindlust arvestades äärmiselt ebasoodne number. Komisjoni liikmed sooviksid ravimi hüvitamise osas positiivsed olla, kuid peavad seda võimalikuks, kui ravimitootja võtab olulise osa ebakindlusega kaasnevast riskist enda kanda. Komisjon soovib haigekassal teha taotlejale ettepanek riskijagamise pakkumise esitamiseks, mis vähendaks umbes poole võrra QALY hinda ning seejärel taotlust komisjonis uuesti arutada.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)**

Komisjon soovib taotlust arutada komisjonis uuesti, kui taotleja on teinud konkreetse pakkumise ravimi hüvitamisega seotud riskide jagamiseks.

## **4. VENETOKLAKS**

**Taotlus:** 100%, kroonilise lümfoidse leukeemia raviks kombinatsioonis rituksimabiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühte ravi

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

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

Kroonilist lümfoidset leukeemiat (KLL) peetakse ravimatuks haiguseks, enamikel sümptomaatilistel patsientidel esineb varem või hiljem retsidiiv. Tervise Arengu Instituudi andmete kohaselt diagnoositi 2016. aastal Eestis 106 KLL esmasjuhtu.

Haigekassa soodusravimite statistika kohaselt sai ibrutiniibi 2018. aastal 28 patsienti ning kemoterapiakuuri (321R) osutati kokku 148 patsiendile. Taotleja hindab selle alusel ekspertide abiga, et teise rea KLL ravi saavaid patsiente on Eestis 74 – 85 ning et ligikaudu pooled neist lülitatakse

venetoklaksile . Venetoklaks + rituksimab ravi saavate patsientide arv aastast kokku oleks I, II, III, IV ja V aastal vastavalt 50, 87, 111, 85 ja 72.

#### Alternatiivne ravi:

Tervishoiuteenus 321R „Kroonilise lümfoidse leukeemia kemoterapiakuur“ sisaldab 6 ravivalikut:

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

Lisaks on Eestis retsepti alusel 100% soodustusega kättesaadav kloorambutsiil ja ibrutiniib.

Ibrutiniib on kättesaadav monoterapiana patsientidele, *kellel esineb 17p deletsioon või TP53 mutatsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud lühema aja kui 36 kuu jooksul eelneva ravi alustamisest alates ning patsientidele, kellel esineb 11q deletsioon, kes ei ole eelnevalt ravi saanud või kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe ravikuuri ja haigus ei ole ravile allunud või on taastekkinud.*

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

Venetoklaksi ning rituksimabi kombinatsiooni efektiivsust ja ohutust KLL teise rea ravis on uuritud ühes III faasi uuringus – **MURANO** (Seymour *et al*, 2018). Tegemist oli randomiseeritud avatud uuringuga, kus võrreldi venetoklaksi ja rituksimabi kombinatsiooni bendamustiini ning rituksimabi kombinatsiooniga. Uuringusse kaasati R/R KLL diagnoosiga  $\geq 18$ -aastaseid patsiendid, kes olid saanud 1–3 eelnevat ravi (kaasaarvatud vähemalt üks keemiaravi sisaldav raviskeem), kellel oli ECOG skoor 0 või 1, ning kellel oli adekvaatne luuüdi-, neeru- ja maksafunktsioon. Ravi venetoklaksiga kestis 2 aastat ning rituksimabiga 6 kuud. Bendamustiini ravi kestis 6 kuud.

Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba perioodi kestus (PFS) uurijate hinnangul. Teised eesmärgid olid PFS sõltumatu hindamiskomitee hinnangul, PFS del(17p) patsientide hulgas, üldine ravivastuse määr, täieliku ravivastuse määr, elulemus (OS), sündmusvaba elulemus, minimaalse residuaalse haiguse kliirensi määr, ravivastuse kestus ning aeg järgmise KLL ravi alustamiseni. Kokku kaasati uuringusse 389 patsienti.

#### **Tulemused** (jälgimisaja mediaan 23,8 kuud):

Venetoklaksi rühmas ei saavutatud uurija hinnatud progressioonivaba mediaani, bendamustiini rühmas oli see 17 kuud.

2 aastat oli progressioonivaba 84,9% venetoklaksi patsientidest (95% UV 79,1% – 90,6%) ning 36,3% bendamustiini patsientidest (95% UV 28,5% – 44,0%). Progressiooni või surma riskisuhe oli toimeainetel 0,17 (95% UV 0,11 – 0,25,  $p < 0,001$ ). Sõltumatu komitee hinnangud progressiooni ning surma erinevustele olid sarnased. Del(17p) patsiendirühmas oli teisel aastal progressioonivaba 81,5%

patsientidest venetoklaksi rühmas ning 27,8% bendamustiini rühmas, riskisuhe 0,13 (95% UV 0,05 – 0,29).

Kahe aasta elulemus oli venetoklaksi rühmas 91,9% ning bendamustiini rühmas 86,6%. Riskisuhe 0,48 (95% UV 0,25 – 0,90). Teisel aastal ei olnud järgmist ravirida veel kasutanud 90,0% venetoklaksi patsientidest ning 52,1% bendamustiini patsientidest.

Mõnest esinenud kõrvalnähust teatasid kõik venetoklaksi patsiendid ning 98,4% bendamustiini patsientidest. Sagedaseim kõrvaltoime oli neutropeenia (60,8% venetoklaksi rühmas ning 44,1% bendamustiini rühmas). 3 või 4 taseme kõrvaltoimeid esines venetoklaksi rühmas 82,0% ning 70,2% bendamustiini rühmas. Surmaga lõppenud kõrvaltoimeid esines 5,2% patsientidel venetoklaksi rühmas ja 5,9% patsientidel bendamustiini rühmas (mõlemas rühmas 4 infektsiooni või infestatsiooni juhtu).

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe ja kulukasulikkuse analüüsi, milles on otsitud venetoklaksi+rituksimabi täiendkulu tõhususe määra KLL patsientide ravis võrrelduna ibrutiniibiga. Lisaks võimaldab mudel venetoklaksi raviskeemi võrrelda ka bendamustiin+rituksimabi ning FCR raviskeemiga. Taotleja leiab, et venetoklaks annab 30 aastase ajahorisondiga võrreldes ibrutiniibiga täiendavalt 1,685 QALY (5,75 vs 4,065). Samas on taotleja leidnud venetoklaksi kasutamisest kulude kokkuhoiu võrreldes ibrutiniibiga ... €, mis näitab mudel venetoklaksi kliiniliselt parema ning rahaliselt soodsamana.

Taotlejal pole olnud võimalik arvestada aga ibrutiniibi konfidentsiaalse hinnaga. Kui asendada mudelis ibrutiniibi hind tegelikuga ning võrdse kohtlemise tagamiseks kasutada venetoklaksi mudelis sama ajahorisonti, mis ibrutiniibi hindamisel (20 aastat), tuleks ibrutiniib siiski soodsam ning venetoklaksi ICER QALY väärtuseks kujuneks ... €. Kui vähendada ibrutiniibi ravimikulu proportsionaalselt selle ravikestusega, kujuneks venetoklaksi ICER QALY väärtuseks mudelis ... €, mis on ligilähedane võrdluses FCR skeemi kulutõhususega (... €/QALY).

Haigekassa peab paremate andmete puudumisel põhjendatuks venetoklaksi sellist hinnataset, mis ei tooks võrreldes ibrutiniibiga kaasa suuremaid kulusid. Kuna ibrutiniibile kuluks ühe patsiendi kohta (32 kuu pikkuse ravi puhul) ligikaudu ... €, siis ei tohiks venetoklaks+rituksimabile kaheaastase fikseeritud raviperioodiga kuluda rohkem. Taotluses küsitud jaehinna asemel (... € peaks venetoklaks 100mg N112 hind olema mitte rohkem kui ... €, ehk ...% taotletust madalam.

Ilma mutatsioonideta patsientidel võib lugeda alternatiiviks rituksimabil põhinevad raviskeemid (nt BR või FCR). Mudel võimaldab eraldada patsiendid, kellel puudub del17p. Sellel populatsioonil on tulemused järgmised:

FCR:

	Venetoclax + R	FCR	Incremental
Total QALYs	████████	████████	████████
Total costs	€ ██████████	€ ██████████	€ ██████████
ICER (QALYs)			€ ██████████

BR:

	Venetoclax + R	BR	Incremental
Total QALYs	████████	████████	████████
Total costs	€ ██████████	€ ██████████	€ ██████████
ICER (QALYs)			€ ██████████

Potentsiaalne lisakulu:

Taotletud hinnaga hindab taotleja esimese nelja aasta jooksul venetoklaksi müügimahtudeks vastavalt ... €, ... €, ... € ja ... €.

### **Diskussioon**

Haigekassa esindaja tutvustas teiste riikide hinnanguid venetoklaksi kombinatsioonravile. NICE leidis, et venetoklaks+rituksimab kombinatsioonravi on soodsam kui ibrutiniib ja andis seetõttu venetoklaksile positiivse soovitus. Kanadas võrreldi venetoklaksi+rituksimabi kombinatsiooni ibrutiniibiga ning idelalisib+rituksimabiga. Hindamisel ei suudetud leida selgete otsuste tõendite puudumise tõttu venetoklaksi kliinilist paremust alternatiivide ees. Seetõttu jäi ka hinnanguline kulutõhusus väga ebakindlaks. Austraalia soovitas venetoklaksi kasutada (alternatiivina ibrutiniibile), mille tingimuseks oli oluline venetoklaksi allahindlus ning selle allutamine ibrutiniibiga sarnasele riskijagamiskeemile.

Ibrutiniibi hüvitamine on piiratud kõrge riskiga patsientidega (17p/11q deletsioon või TP53 mutatsioon), sest selles segmendis suutis ibrutiniib näidata paremat efektiivsust ja seega ka kulutõhusust. 17p deletsiooniga patsientidel progresseerub haigus oluliselt kiiremini kui ülejäänud patsientidel ning neil ei ole tavapärastest skeemidest eriti kasu. Ibrutiniibi näol on olemas väga hea ravim patsientidele, kellel esinevad mutatsioonid. Patsientidele, kellel ei esine 17p/11q deletsiooni või TP53 mutatsiooni, on kättesaadavad kombinatsioonid rituksimabiga, mis jäävad efektiivsusest venetoklaksile alla. Puudub info, milline on ibrutiniibi efektiivsus ja kulutõhusus patsientide sihtrühmas, kellel mutatsioone ei esine.

Venetoklaks+rituksimab kombinatsioonravi on mutatsioonita patsientidel kulutõhus ning võib eeldada, et ibrutiniib on selles segmendis veelgi kulutõhusam. Venetoklaksi hüvitamisega kaasnev eelarvemõju on märkimisväärne. Komisjon teeb haigekassale ettepaneku kalkuleerida, milline on eelarvemõju, kui mõlemad toimeained (ibrutiniib ja venetoklaks) oleksid ibrutiniibi hinnatasemel kättesaadavad kõikidele patsientidele (mutatsiooniga ja mutatsioonita).

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

Komisjon lükkab otsustamise edasi, kuniks haigekassa on teinud täiendavad eelarvemõju arvutused ning arutab seejärel taotlust uuesti.

## **5. ESTI PEREARSTIDE SELTSI ETTEPANEKUD**

**Jätk 22.08 arutelule.**

### **Tagasiside seltsidelt:**

#### **Gastroenteroloogia**

1) Diagnoos: Haavandiline koliit ja Crohni tõbi (K50-51)

Toimeained: asatiopriin, mesalasiin, sulfasalasiin, metüülprednisoloon, prednisoloon

Väljakirjutamise õigused praegu: **retsepti väljakirjutamise õigus ainult gastroenteroloogil ja pediatril**

Perearstide ettepanek: Kui täiskasvanute ravi osas on gastroenteroloog andnud selged juhised, mida peab patsiendil jälgima ja millal soovitatakse gastroenteroloogi visiiti, võiks ravimeid pikendada perearst. Praegusest praktikast jääb vahel mulje, et patsiendid üritavad telefoni ja meili teel raviarsti kätte saada, et digitaalne retsept hankida. Visiite gastroenteroloogi juurde reaalselt alati ei toimu. Ravi alustamine toimub küll tavaliselt eriarsti juures, aga retsepti pikendada ja ravi jätkata-jälgida on võimalik esmatasandil. Vähemalt ravi jätkamise võimalus võiks perearstidel olla.

St, et soovitakse tingimust: **retsepti esmase väljakirjutamise õigus gastroenteroloogil ja pediatril**

2) Diagnoos: Primaarne biliaarne maksatsirroos, autoimmuunne hepatiit (K73-74)

Toimeained: asatiopriin, ursodeoksühhoolhape, metüülprednisoloon, prednisoloon

Väljakirjutamise õigused praegu: **retsepti väljakirjutamise õigus ainult gastroenteroloogil ja pediaatril**

Perearstide ettepanek: Sama kommentaar eelmisega. Selge peaks olema, kui sageli patsient gastroenteroloogi juures käima peaks.

St, et soovitakse tingimust: **retsepti esmase väljakirjutamise õigus gastroenteroloogil ja pediaatril**

**Eesti Gastroenteroloogide Seltsi tagasiside:**

- 1) K50-51 haavandilise koliidi ja Crohni tõve kulg on korduvate ägenemistega ning võimaldades perearstil prednisolooni/metüülprednisolooni retsepte kirjutada, halveneb patsientide käsitus haiguse ägenemisel. Eeltoodu kehtib ka krooniliste maksahaiguste K73-74 puhul.
- 2) Selline muudatus eeldab gastroenteroloogide poolt „selgete juhiste“ andmist (nii perearstid kirjutavad), kuid puuduvad ju eelnevad omavahelised läbirääkimised. Näiteks kas perearstid on valmis igaaastaste koloskoopiate tellimiseks kauakestnud koliidi patsiendil. Näiteks K73-74 puhul on regulaarsete maksaanalüüside ning kõhuõõne ultraheliuuringu korraldamine. Need juhised peavad olema seltside vahel läbimutatud ning kooskõlastatud. Kahetsusväärset saame sellisest initsiatiivist teada haigekassa kaudu eelnevate läbirääkimiste puudumisel.
- 3) On väga kahetsusväärne, et perearstid oma taotluses märgivad „*praegusest praktikast jääb vahel mulje, et patsiendid üritavad telefoni teel retsepte hankida*“. See lause kehtib küll rohkem perearstide endi kui gastroenteroloogide kohta. Seda enam, et gastroenteroloogil on tagasikutse digisaatekirja võimalus ja eraldi vastuvõtutajad korduvaile patsientidele. Ja neile patsientidele, kes ei suuda gastroenteroloogi vastuvõtutajale registreeruda on perearstil ka alati e-konsultatsiooni ja sealt gastroenteroloogi vastuvõtule pääsemise võimalus.

Kokkuvõttes - kroonilise kulu, korduvate ägenemistega ja prognoositavate tüsistustega patsiendid peaks ikka eriarsti vastutusele jääma eelkõige patsientide tänapäevase käsitluse ja kiiresti muutuvate raviseisukohtade tõttu. Perearstide käsitlusse peaks jääma raviga tervistuvad patsiendid ehk siis heaks näiteks kroonilise C-hepatiidi patsiendid. On olemas väga selged juhised, ravi kestus lühike, raviaegset jälgimist üldjuhul vaja ei ole, 99% tervistub viirusevastase raviga, ja enamus patsiente edasist jälgimist ei vaja.

### **Neuroloogia, endokrinoloogia**

1)Diagnoos: Neuralgiast või neuropaatiast tingitud krooniline valu (G50.0, G52.1, G62.0, G63)

Toimeained: duloksetiin, pregabaliin, gabapentiin

Väljakirjutamise õigused praegu: diabeetilise neuropaatilise valu raviks (G63.2), **rev endokrinoloogil, neurooloogil ja valuravi arstil**

Perearstide ettepanek: **kaotada ära rev endokrinoloogil, neurooloogil ja valuravi arstil**. Perearstide vastuvõtule satub kroonilise valuga patsiente sageli ja teistel näidustustel perearstid neid toimeaineid juba kasutavad.

### **L. Puusepa nim. Neurooloogide ja Neurokirurgide Seltsi tagasiside:**

Neurooloogide konsensus on järgmine: soovitame esmase väljakirjutamise õiguse piirang lõpetada, s.t. kaotada ära rev endokrinoloogil, neurooloogil ja valuravi arstil.

### **Eesti Endokrinoloogia Seltsi tagasiside:**

Toetame selle piirangu kaotamist. Vaadates ajalukku, on see piirang seatud ravimikomisjoni poolt eesmärgiga piirata väljakirjutamist kulude ohje eesmärgil.

2) Diagnoos: Tugev krooniline valu, välja arvatud pahaloomulisest kasvajast tingitud valu (R52.1)

Toimeained: oksükodoon, fentanüül

Väljakirjutamise õigused praegu: **rev valuravi lisapädevusega anestezioloogil, reumatoloogil ja neurooloogil**

Perearstide ettepanek: oksükodooni ja fentanüüli esmane väljakirjutamise õigus võiks olla ka perearstil. On teatud haigused (fibromüalgia, hilisstaadiumi osteoartroos jne), kus valuravi on vaja tugevdada ning see annaks perearstile hea võimaluse valutreppi mööda üles minna. St, et soovitakse **kaotada rev valuravi lisapädevusega anestezioloogil, reumatoloogil ja neurooloogil.**

**L. Puusepa nim. Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi tagasiside :** praegu kehtiv piirang vajalik, s.t. esmase väljakirjutamise õigus peab jääma valuravi lisapädevusega anestezioloogile, reumatoloogile ja neurooloogile. Argumendiks on olemasolev informatsioon opioidide (liig)kasutusest riikides, kus need on esmatasandi arstide poolt vabalt väljakirjutatavad.

### **Reumatoloogia**

1)Diagnoos: Reumatoidartriit (M05-06), psoriaatiline artriit (M07), juveniilne artriit (M08) ja spondüloartriit (M45-46)

Toimeained: sulfasalasiin, hüdroksüklorokviin

Väljakirjutamise õigused praegu: **rv reumatoloogil ja pediatril** (M05-06, M08, M45-46)

Perearstide ettepanek: **rev reumatoloogil ja pediatril oleks kohane.**

2) Diagnoos: Tugev krooniline valu, välja arvatud pahaloomulisest kasvajast tingitud valu (R52.1)

Toimeained: oksükodoon, fentanüül

Väljakirjutamise õigused praegu: **esmase väljakirjutamise õigus valuravi lisapädevusega anestezioloogil, reumatoloogil ja neurooloogil**

Perearstide ettepanek: **oksükodooni ja fentanüüli esmane väljakirjutamise õigus võiks olla ka perearstil.** On teatud haigused (fibromüalgia, hilisstaadiumi osteoartroos jne), kus valuravi on vaja tugevdada ning see annaks perearstile hea võimaluse valutreppi mööda üles minna.

### **Eesti Reumatoloogide Seltsi tagasiside:**

Oleme ettepanekutega nõus.

Siiski mõned kommentaarid.

- 1) Sulfasalasiiniravi jätkates (retsepti pikendades) võtab perearst endale ka kohustuse jälgida ravi ohutust (leukopeenia, tsütolüüs – täpsemad juhised vajalike analüüside ning intervallide kohta leitavad põletikuliste liigeshaiguste käsitusjuhendis)
- 2) Narkootiliste valuvaigistite rev õiguse laiendamise otsust ootaks esmajoones valuravi arstidelt. Reumatoloogide tavapraktikas on antud ravimid marginaalse tähtsusega ja seetõttu ei pea ERS end päris kohaseks keelama või lubama. Kommentaarina tuleb märkida, et fibromüalgia näidustus ei ole kindlasti kohane, fibromüalgia raviskeemi need ravimid ei kuulu.

### **Dermatoloogia, immunoloogia**

1)Diagnoos: Rasked allergilised dermatiidid (L23) ja atoopiline dermatiit (L20)

Toimeained: metüülprednisoloon (toopiline), flutikasoon (toopiline), mometasoon (toopiline)

Väljakirjutamise õigused praegu: **rev dermatoveneroloogil, pediatril ja allergoloog-immunoloogil**

Perearstide ettepanek: võiks olla lubatud perearstil atoopilise dermatiidi lokaalset ravi alustada. Sageli patsient ei vaja allergoloogi konsultatsiooni. St, et soovitakse **kaotada rev dermatoveneroloogil, pediatril ja allergoloog-immunoloogil.**

2) Diagnoos: Psoriaas (L40)

Toimeained: kaltsipotriool+beetametasoon, metüülprednisoloon (toopiline), flutikasoon (toopiline), mometasoon (toopiline)

Väljakirjutamise õigused praegu: **rev dermatoloogil ja pediatril**

Perearstide ettepanek: kui diagnoos on olemas, siis võiks toopilise ravimi vahetust lubada ka perearsti juures (uue toimeainega ravim, aga sama näidustus). St, et soovitakse **kaotada rev dermatoloogil ja pediatril.**

**Eesti Naha - ja Suguhaiguste Arstide Seltsi tagasiside:** toetame Eesti Perearstide Seltsi poolt tehtud ettepanekuid, kirjas toodud dermatoveneroloogia eriala puudutavate soodusravimite loetelu osas muudatuste tegemiseks.

**Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi tagasiside:** juhatuse hinnangul ei ole põhjust vastu seista ja seetõttu toetame Eesti Perearstide Seltsi ettepanekut soodusravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks.

## **Pulmonoloogia**

1)Diagnoos: Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (J43-44)

Toimeained: fenoterool, ipratroopium, ipratroopium+fenoterool, formoterool, salmeterool, indakaterool, aklidiin, glükopürroon, umekliidiin, tiotroopium, teofülliin, formoterool+aklidiinibromiid, formoterool+glükopürroonium, umekliidiin+vilanterool, indakaterool+glükopürroon, tiotroopium ja olodaterool

Väljakirjutamise õigused praegu: **rev pulmonoloogil**

Perearstide ettepanek: Võiks olla perearstile lubatud, tulemas on KOK ravijuhend esmatasandile 2019. a lõpus- vastavalt sellele võiks olla KOK diagnoosi kinnitusel spirograafia uuringu tulemuse alusel ravi alustamise võimalus perearstidel I-II staadiumi korral. St, et soovitakse **kaotada rev pulmonoloogil.**

2) Diagnoos: Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (J43-44)

Toimeained: formoterool+budesoniid, salmeterool+flutikasoon, formoterool+beklometasoon, vilanterool+flutikasoon, formoterool+glükopürroonium+beklometasoon, vilanterool+umekliidiinium+flutikasoon

Väljakirjutamise õigused praegu: **rev pulmonoloogil**

Perearstide ettepanek: Võiks laiendada väljakirjutamise õiguse ka perearstidele, samadel tingimustel nagu pulmonoloogidel (kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel, kellel pärast bronhodilataatori kasutamist on FEV1 <70% eeldatavast normist ning regulaarsest bronhodilataator-ravist hoolimata on esinenud haiguse ägenemisi). St, et soovitakse **kaotada rev pulmonoloogil.**

**Eesti Kopsuarstide Seltsi tagasiside:** EKS ei toeta KOK diagnoosiga patsientidele rev õiguste laiendamist perearstidele, kuna enamik perearsti keskusi ei ole varustatud spirograafia, mistõttu ei ole

neile kättesaadav esmane uuring KOK diagnoosimiseks. Nii nagu ei ole mõeldav infarkt ravi või südame rütmihäirete ravi ilma EKG-ta, ei ole mõeldav ka ravi alustamine KOK-i kahtlusega ilma, et hädapärased uuringud spirograafia näol oleksid eelnevalt tehtud. KOK ei ole mitte ainult aladiagnoositud vaid ka olulisel määral üle diagnoositud, Eesti ei ole siin erandiks (vt. lisatud artikkel). Kuna KOK väardiagnoosimine on sage, siis peaks rõhuasetus olukorra parandamisel olema diagnostika parandamisel, mitte ravimite väljakirjutamisel diagnoosi eelnevalt kinnitamata. KOK farmakoteraapia eesmärgiks on haigusnähtude kontrollimine ja ägenemiste ärahoidmine. Oluline on see, et ravi oleks pidev ja pikaajaline. Ravi alustamine stabiilse KOK-ga haigetel ei ole tundide ega päevade küsimus. Olulisem kui aeg, mis diagnoosi kahtlusest ravi alustamiseni kulub, on ravi adekvaatsus. Väga olulist rolli mängib siin ka patsiendile sobiva inhalaatori valik.

Varasem kogemus perearstide astma juhustega on näidanud, et alustamine ravimite esmase väljakirjutuse õiguse laiendamisest ei paranda astma diagnoosimise kvaliteeti. K.a. Eesti Arstide avaldatud audit tõi välja, et perearsti poolt esmaselt diagnoositud astma juhtudest oli spirograafia tehtud vaid 36% juhtudest, bronhilõõgastitest ainult 25%. FEV1 muutus bronhilõõgasti järgselt oli dokumenteeritud vaid 11%-l. Samas oli kopsude radioloogiline uuring, mis astma diagnoosimisel relevantne ei ole, küll aga kättesaadav, tehtud 43%-l, mis näitab seda, et soov patsiente objektiivselt hinnata on, paraku puuduvad selleks vahendid. Ilmselt selle tõttu saadeti 68% astma diagnoosi saanud patsientidest siiski pulmonoloogi konsultatsioonile. Perearstid oli suunanud patsiente pulmonoloogi konsultatsioonile peamiselt diagnoosi täpsustamiseks, spirograafiaks või teadmata põhjustel. Ravijuhendis soovitatud põhjustel (komplitseeritud juhud, allergiline astma) suunati patsient pulmonoloogi konsultatsioonile harva.

Kui perearstid on huvitatud esmasest retseptikirjutamise õigusest KOK haigetele, siis on see üheks oluliseks motivaatoriks, et spirograaf endale soetada, koolitada välja õed uuringute läbiviimiseks ning õppida spiromeetria tulemusi ingerpreteerima.

Olgu ka mainitud, et valmiv KOK käsitusjuhend ei ole mõeldud esmatasandile vaid kõigile, kes KOK haige käsitlusega kokku puutuvad.

## **Diskussioon**

### **Gastroenteroloogia:**

Komisjoni hinnangul näib gastroenteroloogide vastusest, et kindlat vastuseisu neil muudatusele ei ole, kuid muudatuse eelduseks on seltside omavahelised läbirääkimised ja kokkulepped. Haigekassa esindaja selgitas, et haigekassa soov on patsientide ligipääsu ravile lihtsustada, kui see on vähegi võimalik ja ravi ohutus ning kvaliteet seetõttu ei kannata.

Lepiti kokku, et Eesti Perearstide Selts ja Eesti Gastroenteroloogide Selts arutavad muudatusi üheskoos ning koostavad käsitusjuhendi, millest perearstid võiksid tulevikus juhinduda. Kui juhend on koostatud, siis toetab komisjon väljakirjutamise tingimuste muutmist.

### **Neuroloogia:**

Komisjon nõustub neuroloogide seisukohaga, et oksükodooni ja fentanüüli esmane väljakirjutamise õigus R52.1 diagnoosi korral peaks jääma valuravi lisapädevusega anestezioloogile, reumatoloogile ja neuroloogile.

### **Pulmonoloogia:**

Komisjon soovib oodata ära KOKi ravijuhendi valmimine. Kui juhend soovib ravi alustada perearstil, siis toetab komisjon väljakirjutamise tingimuste muutmist.

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



Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada perearstide ettepanekud, mida toetavad ka erialaseltside ühendused ning lükata edasi KOK-i ravimite ning gastroenteroloogia valdkonda puudutavate ravimite muudatused vastavate käsitlusjuhendite valmimiseni. Komisjon ei toeta vastavalt eriarstide tagasisidele oksükodooni ja fentanüüli esmast väljakirjutamise õiguse laiendamist perearstidele tugeva kroonilise valu (R52.1) näidustusel.

## 6. EESTI HAIGEKASSA ETTEPANEKUD

### 1) Ettepanek toimeaineid tenofoviirdisoproksiil+emtritsitabiin 245mg+200mg sisaldava ravimi Eesti Haigekassa ravimite loetellu lisamiseks:

**Taotlus:** 50% ravimi väljakirjutamise õigus infektsionistil kokkupuute-eelseks (PrEP) ja 100% kokkupuute-järgseks (PEP) profülaktiliseks raviks HIV-infektsiooni nakatumise vältimiseks HIV-negatiivsetele isikutele.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

HIV põhjustab HIV-infektsiooni, mis ilma ravita viib keskmiselt 5–10 aastaga omandatud immuunpuudulikkuse sündroomi (AIDSi) ehk HIV-tõve kujunemiseni. Kuna HIV-infektsioonist pole võimalik vabaneda, jääb nakatunud inimene HIV-positiivseks elu lõpuni.

2018. aastal diagnoositi Eestis kokku 190 uut HIV infektsiooni juhtu. 2019. aastal on 31. augusti seisuga diagnoositud juba 126 uut HIVi juhtu.

Oluline nakatumisrisk esineb MSM, transsoolistel ning heteroseksuaalsetel meestel ja naistel, kelle seksuaalpartneriteks on diagnoosimata või ravimata HIV-infektsiooniga inimesed. Individuaalne risk varieerub lähtuvalt konkreetse isiku riskikäitumisest ja seksuaalpartneritest

Infektsioonhaiguste arstide hinnang PrEPi ja PEPi kasutavate patsientide kohta:

- PrEP - umbes 100 patsiendile 1 originaal ühe kuu jooksul.
- PEP – kokkupuute järgne mittetöölase kokkupuutejuhtumi puhul kuni 20 patsienti aastas
- PEP tööalane – töölase kokkupuute järgsete juhtumite puhul 90 patsienti aastas.

#### Alternatiivne ravi:

ARV ravi juba nakatunud patsiendil.

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

**Molina et al. 2015** topeltpimedas randomiseeritud uuringus hinnati vajaduspõhise TDF + FTC efektiivsust võrreldes platseeboga HIV-infektsiooni ülekande vältimisel meestega seksivate meeste hulgas. 400-st mehest randomiseeriti 199 TDF + FTC rühma ja 201 platseeborühma. Uuringus osalejaid nõustati võtma kaks tabletti (vastavalt kas TDF + FTC või platseebo) 2–24 tundi enne seksuaalvahekorda, kolmas tablett 24 tundi pärast esimese tableti võtmist ja neljas 24 tundi pärast kolmanda tableti võtmist. Osalejate mediaanjälgimisaeg oli 9,3 kuud. 16 uuritavat nakatus HIVga: kaks neist TDF + FTC rühmas (0,91/100 inimaasta kohta) ja 14 platseeborühmas (6,6/100 inimaasta kohta) ehk suhteline risk vähenes 86% (95% usaldusintervall 40–98),  $p = 0,002$ ). Risk nakatuda HIVi PrEPi grupis võrreldes platseebo grupiga oli väiksem.

**Uuringus PROUD** hinnati HIV-negatiivsete meestega seksivate meeste puhul HIVsse nakatumist ühe aasta jooksul. Uuringusse kaasati 544 meest, kelle kohta oli teada, et nad olid uuringu alguses viimase 90 päeva jooksul olnud kaitsmata anaalvahekorras. Osalejad randomeeriti kahte rühma: esimeses

rühmas oli 275 meest, kes määrati võtma ravimit iga päev, ja teises rühmas 269 meest, kes ei võtnud ravimit regulaarselt, kuid kellel oli võimalik saada TDF + FTC-d kokkupuutejärgse profülaktikana. Uuring lõpetati enneaegselt, kuna TDF + FTC-d mittesaavate meeste hulgas oli HIVsse haigestumine oluliselt sagedam. Jälgimisperioodil nakatus esimesest rühmast HIVsse kolm meest (1,2/100 inimaasta kohta) ja teises rühmas 20 (9,0/100 inimaasta kohta) ehk suhteline risk vähenes 86% (90% usaldusintervall 64–96,  $p = 0,0001$ ). Rühmade vahel ei olnud erinevust seksuaalsel teel levivate infektsioonide levimuses.

**Ohutus:** Kõrvaltoimete esinemist hinnati 10 randomiseeritud kontrollitud uuringus (9922 uuritavat PrEPi grupis ja 7308 uuritavat kontrollgrupis). Kõrvaltoimeid esines 77,3% uuritavatest PrEPi grupis ja 78,2% kontrollgrupis – statistiliselt olulist erinevust gruppide vahel ei ole (RR 1,01, 95% UI 0,99-1,03).

Kolmanda ja neljanda astme kõrvaltoimete esinemist hinnati 11 randomiseeritud kontrollitud uuringus (9680 uuritavat PrEPi ja 7058 uuritavat kontrollgrupis). 3. ja 4. astme kõrvaltoimeid esines 13,3% uuritavatest PrEPi ja 11,9% kontrollgrupis – statistiliselt olulist erinevust gruppide vahel ei ole (RR 1,02, 95% UI 0,92-1,13).

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

PrEPi kulutõhususe analüüsimiseks Eestis koostati Markovi kohordimudel. Mudel jälgib haigestumist ja HIV kulgu kolmekuiste tsüklite kaupa. Analüüsis on eeldatud, et mudeli alguses on kogu kohort seisundis „HIV-negatiivne“. Olenemata sellest, kas kasutatakse PrEPi või mitte, on kõigil kindlaks määratud tõenäosus haigestuda HIVsse.

PrEPi riiklikul rakendamisel meestega seksivatele meestele jäi täiendkulu tõhususe määr kõigis tundlikkuse analüüsi stsenaariumites domineerivaks: PrEPi kasutamine oli viie aasta perspektiivis efektiivsem ja väiksemate kuludega kui mittekasutamine.

PrEPi rakendamisel heteroseksuaalsetele meestele ja naistele saadi eri stsenaariumite korral nii domineerivaid tulemusi kui täiendkulu tõhususe määr kuni 1 156 977 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

PrEPi rakendamisel süstivatele narkomaanidele saadi eri stsenaariumite korral samuti nii domineerivaid tulemusi kui täiendkulu tõhususe määr kuni 719 329 eurot lisanduva kvaliteetse eluaasta kohta.

### Potentsiaalne lisakulu:

Ravimitootjad on esitanud esialgsed hinnapakumised ravimi 1 OP vahemikus 69€ - 100€.

	<b>Patsientide arv 1 kuus aasta jooksul</b>	<b>1 OP hulgimüügi ostu hind</b>	<b>1 OP jaemüügi hind</b>	<b>1 OP kulu patsiendile 50%</b>	<b>EHK kulu aastas</b>
<b>2020 a.</b>	100	70 €	84,16 €	44,58 €	50496 €
<b>2021 a.</b>	150	65 €	78,55 €	41,77 €	70686 €
<b>2022 a.</b>	200	60 €	72,93 €	38,96 €	93504 €

Tabel 1. PrEP

	<b>Patsientide arv ühes aastas</b>	<b>1 OP hulgimüügi ostu hind</b>	<b>1 OP jaemüügi hind</b>	<b>1 OP kulu patsiendile 100%</b>	<b>EHK kulu aastas</b>
<b>2020 a.</b>	100	70 €	84,16 €	2,50 €	7000 €
<b>2021 a.</b>	100	65 €	78,55 €	2,50 €	6500 €
<b>2022 a.</b>	100	60 €	72,93 €	2,50 €	6000 €

Tabel 2. PEP

### Diskussioon

Komisjon arutas potentsiaalsete patsientide arvu üle ja leidis, et ilmselt ei pruugi profülaktika vajadus piirduda saja patsiendiga. Infektsionistid on öelnud, et neil on väga raske patsientide arvu prognoosida. Komisjon tõdes, et HIV profülaktika on kirjeldatud äsja valminud Eesti ravijuhendis ja paljud teised riigid rahastavad samuti HIV profülaktikat. Haigekassa esindaja sõnul on ravimi hind läinud kordades soodsamaks, kui see oli paar kuud tagasi (sh ajal, kui koostati majandusanalüüs). Infektsionistid on rõhutanud, et vähemalt alguses peaks profülaktika olema nende määrata ning ilmselt on see ka patsientide arvu limiteeriv tingimus. Perekarstid nõustuvad, et ravimi väljakirjutamise peaks jääma infektsionistidele, sest perekarstidel puudub vajalik ettevalmistus täiendavaks nõustamiseks.

### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

### **2) Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antidepressantide duloksetiini, mirtasapiini ja venlafaksiini soodusmäära suurendamisest:**

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel ühtlustada duloksetiini, mirtasapiini ja venlafaksiini sisaldavate ravimite soodustingimused nendega samaväärses hinnaklassis olevate SSRI-ravimitega.

### **3) Kroonilise migreeni ravivõimaluste laiendamisest:**

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel kehtestada toimeaineid amitriptüliin, propranolool, topiramaat, duloksetiin, nortriptüliin ja venlafaksiin sisaldavate ravimite puhul 75% soodusmäär kroonilise migreeni raviks.

### **4) Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% kantud suukaudse toimeainet dienogest sisaldava ravimi (VISANNETTE) soodusmäära tõstmine:**

#### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel suurendada toimeainet dienogest sisaldava ravimi VISANNETTE soodusmäära 75%-le endometrioosi (N80) näidustusel.

Alar Irs  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija