

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Sotsiaalministeeriumis, ruumis 520

05.09.2016 nr 5

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Dagmar Rützel, DR (Sotsiaalministeerium)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe, EL (Eesti Haigekassa)  
Ott Laius, OL (Ravimiamet, videosilla teel)  
Ulvi Tammer-Jäätes, UT-J (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Maia Gavronski, MG (Eesti Perearstide Selts)  
Kaido Kolk, KK (Eesti Patsientide Liit)  
Toomas Kariis, TK (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar, K-TL (Tartu Ülikool)  
Protokollija: Marta Danilov, MD (Sotsiaalministeerium)

### PÄEVAKORD:

1. Bimatoprost (Lisa 2. Allergan Baltics UAB Eesti filiaali taotlus ravimi **Lumigan** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, NICE glaukoomi ravisoovitused).
2. Ibrutiniib (Lisa 3. UAB Johnson & Johnson Eesti filiaali lisaandmed taotlusele ravimi **Imbruvica** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja kommentaarid Eesti Haigekassa arvamusele, Eesti Hematoloogide Seltsi arvamus, ESMO kroonilise lümfotsüüt leukeemia ravijuhend).
3. Taotlus eelmistest komisjonidest (Lisa 4. Protokollil väljavõte, täiendav info **Trulicity** kohta).
4. Lisaküsimused (Lisa 5. Memod: Eesti Haigekassa ettepanek; väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine - Atacand, suukaudsed kontratseptiivid, TKI-d; Olysio pakkumine; Volibrise väljakirjutamise tingimuste kitsendamine; kombinatsioonravimite Qtern ja Triveram taotlused).

### 1. BIMATOPROST

**Taotlus:** 100% soodusmäär, silmasisese rõhu alandamiseks kroonilise avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel (H40-H42, esmane väljakirjutamise õigus oftalmoloogil).

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Oluline vajadus uue ravimi järele puudub – alternatiivsed ravimid latanoprost, travoprost ja tafluprost on kättesaadavad. Kui monoterapia ei ole piisav, on kasutada kombinatsioonravimid.

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

Esitatud 3 meta-analüüsi tulemused: *Cheng & Wei, 2008* eesmärgiks oli võrrelda bimatoprosti ja latanoprosti toimet IOP-le. Kaalutud keskmine erinevus IOP suhtelises languses 1. kuul oli 2,59% (95% UV 0,8...4,4), 2,41% 3. kuul ja 5,6% 6. kuul. Hüperemeiat esines bimatoprostiga 20% rohkem (absoluutne risk 43% vs 23%), st NNH oli 5. Sügelust oli bimatoprostiga 6,2% ja latanoprostiga 2,7%. Tõsiste kõrvaltoimete sagedus ei erinenud. *Stewart et al, 2008* eesmärgiks oli hinnata glaukoomiravimite toimet ööpäeva lõikes.

Kaasati 386 patsiendi andmed 11 erinevast uuringust ja järeldati, et ravimite toime on üldiselt sarnane. *Van der Valk et al, 2005* eesmärgiks oli hinnata sagedamini kasutatavate glaukoomiravimite ja platseebo IOP langetavat toimet. Kaasati 27 uuringu andmed u 6900 patsiendi kohta – Ravimiameti hinnangul ei võimalda metoodika ravimite toimet omavahel võrrelda. Taotleja on esitanud ka *Myers et al, 2014* 2 uuringu tulemused, kus latanoprostiga eesmärkväärtust mitte saavutanud patsientidele manustati bimatoprosti või selle kombinatsiooni. Saavutati mõõdukas edasine IOP langus – Ravimiamet ei pea oluliseks, sest taotleja ei soovi piirata väljakirjutamist latanoprostile resistentsete patsientidega.

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

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi ning leidnud, et täiendkulu tõhususe määr ühe patsiendi kohta, kes saavutab ravi eesmärgi IOP<17mmHg on 913 eurot. Ravimiamet ja haigekassa peavad õigeks analüüsi liigiks kuluminimeerimist, sest ravimil ei ole kliiniliselt olulisi eeliseid võrreldes teiste PGA-dega. Efektiivsus IOP langetamisel võib olla teistest PGA-dest suurem, ent seda tasakaalustab kõrvaltoimete suurem sagedus, ning ravi kaugtulemuste (nägemise säilimine) kohta puuduvad võrdlevad andmed. Ka Euroopa ravijuhend 2014. aastast käsitleb antud ravimirühma ühiselt, st konkreetseid toimeaineid teiste ees välja toomata.

Hinnavõrdlus:

Glaumax 50mcg/ml latanoprost 2,5 ml N1 (piirhinnaga võrdne pakend) – 6,99 EUR

Bondulc 40mcg/ml travoprost 2,5ml N1 (piirhinnaga võrdne pakend) – 7,06 EUR

Taflotan 0,015 mg/ml 0,3 ml N30 – ... EUR

Lumigan 0,1mg/ml bimatoprost 3ml N1 – 16,19 EUR; 2,5ml oleks vastavalt 13,49 EUR

Lumigan 0,3mg/ml bimatoprost 0,4 ml N30 - 21,30 EUR

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

Taotleja prognoositud müügitõhususest lähtudes tekiks I aastal lisakulu 144 831 eurot, mis III aastaks suureneks 289 657 euroni.

### **Diskussiooni lühikokkuvõte**

Komisjon tõdes, et esitatud kulutõhususe analüüsis esineb palju puudusi, alustades sellest, et silma siserõhu langetamine on küll üks ravi lähematest eesmärkidest, aga mitte ravi lõppeesmärk ja seoseid, kuidas väike erinevus silma siserõhu langetamises mõjutab lõppeesmärgi saavutamist, esitatud ei ole. Nenditi, et lai valik glaukoomiravimeid on juba kättesaadavad ning kuna taotletava ravimi paremus ravi kaugtulemusi silmas pidades ei ole tõestatud, siis ei ole ravimi hüvitamine alternatiividest kõrgema hinnaga põhjendatud.

### **Otsus (ühehäälnel)**

Rahuldada taotlus tingimusel, et ravimi hind ei ületa sama ravimirühma soodsaima toimeaine maksumust, mispuhul ei teki uue samaväärse toimeaine lisamisest loetellu lisakulu ravimihüvitiste eelarvele. Ravimi soodne kulutõhusus ei ole tõendatud.

## **2. IBRUTINIIB**

**Taotlus:** 100% soodusmäär, kroonilise lümfotsüüt leukeemia raviks 1) esmavalikuna 17p deletsiooni ja TP53 mutatsiooniga patsientidel, 2) taasägenenud ja ravile allumatu haigusega patsientidel või kui eelnev ravi pole osutunud efektiivseks.

**Praegu soodusravimite loetelus:** Kloorambutsiil. Tervishoiuteenuse 321R (KLL kemoterapiakuur) raames on kättesaadavad FCR skeemi, rituksimab (kooskasutamiseks kloorambutsiiliga) ja bendamustiin.

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

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

Taotlusele vastavaid patsiente on taotleja hinnangul 3. aasta perspektiivis 30 (menetlejad ei ole sellega nõustunud ega ümber lükanud). TÜK Geneetikakeskuse 2011-2015 andmetel esines viidatud tsütogeneetilist häiret 13% uuritutest.

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

Ravijuhise kohane ravi puudub – 17p/TP53 mutatsiooniga pt-del soovitatakse nii esimese rea kui ka hilisemate ridade ravina ibrutiniibi. Eesti andmetel kasutatakse I rea ravina enamasti FCR skeemi, ka rituksimab+kloorambutsiili, teises reas enamasti rituksimab+kloorambutsiili või bendamustiini.

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

Taotlusega ei ole esitatud uuringuid, kus ravimit oleks võrdlusravina kasutatud I rea ravis. Müügiloo aluseks olnud uuringutest on teada võrdlusuuring kloorambutsiiliga - patsientidel, kellel FCR ei olnud kaasuvate haiguste tõttu sobiv skeem. II ja järgnevate ridade ravina on ibrutiniibi võrreldud ofatumumabiga - 6. uuringuul oli elus ja progresseerumiseta patsientide osakaal 88% ibrutiniibi ja 65% ofatumumabi grupis; 17p alagrupis vähenes surma risk ibrutiniibravi korral 57%. Kõrvaltoimeid esines mõnevõrra rohkem kui ofatumumabiga (kõik kõrvaltoimed 99% vs 98%, 3.-4. aste 51% vs 39%), sagedasemad kõrvaltoimed olid diarröa, väsimus, palavik, iiveldus.

Esitatud on ka kontrollrühmata 1b-2 faasi uuringu andmed, milles hinnati ravimi efektiivsust ja ohutust kõrge riskiga taasägenenud või vähemalt 2 eelnenud ravile allumatu KLL puhul.

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

Esitatud on kulukasulikkuse analüüsid võrreldes erinevate alternatiivsete raviskeemidega nii I rea kui ka teise rea (FCR ravi järel kiiresti progresseerunud) ravina; ICERqaly ületab kõigi variantide korral ... EUR. Haigekassa nõustub kulutõhususe analüüsi valikuga, kuid peab tulenevalt analüüsides kasutatud kaudsete võrdluste tulemusi väga ebakindlaks. Haigekassa soovib ravimi hüvitamist juhul, kui selle maksumus ei ületa rituksimab+kloorambutsiili maksumust (eelnevalt ravitud patsientide puhul).

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

18 patsiendi ravi haigekassa poolt soovitatud maksumusega põhjustaks lisakulu 1,65 milj EUR aasta kohta, tulenevalt eeldatavast ravikestuse pikemisest. Patsientide tegelik arv ja ravimi lõplik hind pole veel selged.

### **Diskussiooni lühikokkuvõte**

Hematoloogide sõnul on kliiniliselt suurim vajadus ravimi järele eelnevalt ravimata juhtudel, kus leitakse 17p/TP53 mutatsioon, ja FCR (fludarabiin, tsüklofosfamiid, rituksimab) skeemi järgselt tekkinud varase (alla 3 aasta) retsidiivi juhud või muu rea ravina kui ibrutiniib võib olla sillaks allogeense siirdamiseni. Komisjon tõdes, et I rea ravi osas pole esitatud ühtegi uuringut sellisel patsientide sihtrühmal, kellele ravi taotletakse ning II rea ravi osas on võrdlusuuring vaid ofatumumabiga, mille rahastamist pole Eestis hinnatud ega otsustatud. Kulutõhususe andmed ravimi kohta tuginevad kaudsetele andmetele, mis muudab tulemused väga ebakindlaks. Ka patsientide arvu prognoosi kohta ei leia selgeid aluseid. Arvestades paljusid küsitavusi pidas komisjon vajalikuks asjaolusid täpsustada ning taotlust uuesti komisjonis arutada, kutsudes juurde vastava eriala ja kogemusega spetsialisti.

### **Otsus (ühehääline)**

Arutada uuesti järgmises komisjonis. Täpsustamist vajab eeldatavate patsientide arv I rea ravi puhul, II rea ja edasiste ridade ravi puhul, ravisaajate sihtrühma piiramise võimalikkus del(17p)/TP53 mutatsiooniga juhtudega, võimalike täiendavate uuringute leidmine I rea ravi puhul, mis tõendaks ibrutiniibi eelistatust FCR skeemile sobivatel patsientidel.

### 3. TAOTLUS EELMISTEST KOMISJONIDEST

- **Dulaglutiid (Trulicity)**

#### Diskussiooni lühikokkuvõte

Komisjon leidis, et taotleja uus pakkumine sarnaste ravimite kaalutud keskmise hinna näol ei ole vastuvõetav, sest kaalutud keskmine on oluliselt kõrgem liraglutiidi ebamõistlikult suurte annuste kasutamise tõttu. Kuigi liraglutiidi annuse tõstmine üle 1,2mg ei lisa tõhusust veresuhkru taseme langetamisel, kasutavad arstid siiski palju ka 1,8mg annust selle suurema kehakaalu langetava toime tõttu. Leiti, et kaalutud keskmise hinna järgi antud grupis otsuseid teha pole õige ning uue ravimi hinda tuleks võrrelda sarnase efektiivsusega ravimite seast soodsaimatega nagu eksenatiid ja liksisenatiid.

#### Otsus (ühehäälnel)

Lisada ravim loetellu, kui selle maksumus ei ületa antud grupi soodsaimate preparaatide (eksenatiid, liksisenatiid) maksumust. Kui see ei ole taotleja arvates põhjendatud, siis täiendada taotlust asjakohase kulutõhususe analüüsiga, mis põhjendaks dulaglutiidi kõrgemat hinda nende toimeainetega võrreldes.

### 4. LISAKÜSIMUSED

- **Pakkumine ravimi Olysio (simepreviir) hinnalangetamiseks**

#### Diskussiooni lühikokkuvõte

Ravimitootja on pakkunud hinnalangust interferooniga kolmikravi skeemis kasutatavale simepreviirile ning teinud ettepaneku piirata interferoonivaba ravi väljakirjutamist F3-4 patsientide ja nende F2 patsientidega, kellele interferooniga skeem on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks. Gastroenteroloogide sõnul ei saa nad ettepanekut toetada, sest see on vastuolus nii Euroopa kui ka Ameerika ravijuhenditega ega ole tõendus põhine. Samas ei ole interferoonivaba kombinatsiooni kasutamise piiramine ka otseselt ravijuhenditega vastuolus. Leiti, et kui panna arst valiku ette, kas jätta F2 patsiendid interferoonivabast kombinatsioonist kõrvale, või panna patsientide arvule aastas limiit, siis ta valib kindlasti teise variandi, mistõttu võiks kaaluda ravi mahu piiramist.

#### Otsus

Kulu säästmise eesmärgil võib ühe variandina piirata interferoonivaba ravi väljakirjutamist F3-4 patsientide ja nende F2 patsientidega, kellele interferooniga skeem on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks.

Toomas Kariisi eriarvamus: Interferoonivaba ravi väljakirjutamise piiramist F3-4 patsientide ja nende F2 patsientidega, kellele interferooniga skeem on vastunäidustatud või osutunud ebaefektiivseks, ma ei toeta. Kombinatsioonravi simepreviiriga on interferoonivabast ravist oluliselt ebaefektiivsem (ca 70% vs 99%), seotud kõrvaltoimetega (aneemia, leukopeenia, nahalööbed, palavikud), mille tõttu ravi tuleb katkestada ning ravijuhendid seda ravikombinatsiooni enam ei soovita. Iga ravitud haigega väheneb nakkuse leviku oht koos säästmisega kulutustelt raske maksahaiguse ravile tulevikus juhul kui ei ole võimalik õigeaegne tervistav ravi.

*Protokoll koostamise ajaks on selgunud, et ravimitootja Olysiote siiski soodsamat hinda ei paku, sest pakkumine on seotud teise sama tootja ravimi hüvitamise otsusega (Imbruvica), mille osas komisjon veel otsust ei langetanud.*

Ühtlasi on selgunud, et arvestades interferoonivaba skeemi ravimite tootja tagasimakset haigekassale, langeb oodatav sääst mõne tuhande euroni aasta kohta. Mida rohkem on ravitud patsiente, seda soodsamaks kujuneb tagasimakse tõttu interferoonivaba skeemi maksumus.

- **Eesti Haigekassa ettepanek ravimite Azarga, Duotrav, Ganfort ja Vimovo hindade langetamiseks**

### Otsused

**Vimovo** – Jätta ravim loetellu, sest ravimi hinda on langetatud ja nüüd ületab see komponentide liithinda vähesel määral; ravi saavaid patsiente on palju.

**Ganfort** – Jätta ravim loetellu, sest ravimi hinda on langetatud ja see ei ületa olulisel määral (5,4%) alternatiivse fikseeritud kombinatsioonravi piirhinda. Bimatoprost langetab silma siserõhku mõnevõrra enam kuilatanoprost.

Erki Laidmäe eriarvamus: Toetan Ganforti väljaarvamist soodusravimite loetelust, sest paremus teiste kombinatsioonide ees pole kaugtulemusi silmas pidades tõestatud ja ravimi hind ületab alternatiivse kombinatsioonravi hinda.

**Azarga, Duotrav** – Arvata ravimid loetelust välja 6-kuulise ülemineku ajaga, sest nende hind ületab oluliselt nendes sisalduvate komponentide liithinda ning ka samaväärsete alternatiivselt kasutatavate kombinatsioonravimite hinda.

- **Kandesartaani sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine**

### Otsus (ühehäälnelne)

Jätta Atacand 32mg loetellu ja ühtlustada väljakirjutamise tingimused, kuna tootja langetas hinna piirhinna tasemele. Arvata Atacand 16mg loetelust välja.

- **Ettepanek ravimi Volibris (ambrisentaan) väljakirjutamise tingimuste muutmiseks**

### Otsus (ühehäälnelne)

Lisada ambrisentaani väljakirjutamise tingimustesse piirang, mis lubab seda kasutada vaid juhul, kui bosentaan on vastunäidustatud või talumatu, sest Volibrise hind ületab ligikaudu 2 korda alternatiivse ravimi bosentaani hinda.

- **Suukaudsete kontratseptiivide väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine**

### Otsus (ühehäälnelne)

Tõsta levonorgestreel+etüüülöstradiool sisaldavate ravimite grupis soodusmäär 75%-le sünnitamisele meditsiinilise vastunäidustuse esinemisel (Z30). Teha tootjatele ettepanek langetada ravimite Jeanine 2/0,03mg N21 ja CERAZETTE 0,075mg N28x3 hind odavaima alternatiivse ravimi tasemele või arvata ravimid soodusravimite loetelust välja; desogestreeli piirhinna langedes ühtlustada samuti väljakirjutamise tingimused (lisada 75%). Toimeainet drospirenoon+etüüülöstadiool sisaldavad ravimid Yarina, Yasminelle ja Yaz jätta loetellu, kuna peatselt kehtestatakse piirhinnad; ühtlustada väljakirjutamise tingimused.

- **Ravimite Qtern (saksagliptiin+dapaglifloosin) ja Triveram (atorvastatiin+amlodipiin+perindopriil) taotlused**

### **Otsus (ühehääline)**

Kombinatsioonravimite taotluste rahuldamisel lähtuda selles sisalduvate toimeainete grupis soodsaimate toimeainete liithinnast ning lisada hinnakokkuleppesse klausel, mis kohustab tootjaid langetama kombinatsioonravimite hinda 3 kuu jooksul juhul, kui selles sisalduvate toimeainete piirhindade summaarne maksumus on langenud. Väljakirjutamise tingimuste sõnastamisel juhinduda kombinatsioonis sisalduvatele toimeainetele kehtestatud tingimustest.

- **Türosiinkinaasi inhibiitorite väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine**

### **Otsus (ühehääline)**

Ühtlustada parema arusaadavuse/jälgitavuse huvides teiste türosiinkinaasi inhibiitorite (imatiniib, nilotiniib ja dasatiniib) väljakirjutamise tingimusi 1.juulist loetellu lisandunud bosutiniibiga sarnasteks.

- **Pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni ravimite väljakirjutamise tingimuste ühtlustamine**

### **Otsus (ühehääline)**

Vastavalt komisjoni liikmete 07.06/08.06 e-kirja teel edastatud nõusolekule ühtlustada sildenafili, bosentaani, ambrisentaani ja iloprosti väljakirjutamise tingimused 1.juulist loetellu lisatud treprostiniiliga - täiendada loetletud haigusvorme päriliku pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooniga.

Dagmar Rüütel

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija