

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Sotsiaalministeeriumis, ruumis 520

27.05.2016 nr 4

Algus kell 14.00, lõpp kell 15.30

Juhatas: Dagmar Rüütel, DR (Sotsiaalministeerium)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe, EL (Eesti Haigekassa)  
Ott Laius, OL (Ravimiamet)  
Ulvi Tammer-Jäätes, UT-J (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Maia Gavronski, MG (Eesti Perearstide Selts)  
Kaido Kolk, KK (Eesti Patsientide Liit)  
Kutsutud: Pille Taba, PT (ENNS)  
Protokollija: Marta Mäe, MM (Sotsiaalministeerium)

### PÄEVAKORD:

1. Lomitapiid (Lisa 1. Baltic HC Solutions OÜ taotlus ravimi **Lojuxta** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja täiendused taotluse lisale 6, ESC/EAS düslipideemiate ravijuhend).
2. Olapariib (Lisa 2. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi **Lynparza** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja kommentaarid Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamustele, Eesti Haigekassa tagasiside täiendavale pakkumisele, EOS ja EOÜ tagasiside taotlusele, NCCN munasarjavähi ravijuhend).
3. Taotlused eelmistest komisjonidest (Lisa 3. Protokollide väljavõtted, täiendav info: **Apo-go, Nexavar, Stivarga, Tecfidera**).
4. Lisaküsimused (Lisa 4. Memod: antibiootikumide soodusmäära tõstmine, paiksete MSPVA-de (Diclac geel) soodustamine, Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi ettepanek tsüklosporiini väljakirjutamise tingimuste muutmiseks, Eesti Valu Seltsi ettepanek lühitoimelise fentanüüli väljakirjutamise tingimuste muutmiseks, antihüpertensiivsete kombinatsioonravimite (Sanoral, Sanoral HCT, Twynsta) soodustamine, ravimite väljaarvamine Eesti Haigekassa ravimite loetelust, sitagliptiini väikeste annuste väljakirjutamise tingimuste täiendamine).

### 1. LOMITAPIID

**Taotlus:** 100%, homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemiaga (HoFH) patsientide raviks lisaks rasvavaesele dieedile ja teistele vere lipiidisisaldust vähendavatele ravimitele koos LDL-afereesiga või ilma.

**Praegu soodusravimite loetelus:** düslipideemia raviks on soodusloetelus statiinid (5) ja esetimiib; LDL-aferees ei ole hetkel EHK tervishoiuteenuste loetelus, kuid Eesti Kardioloogide Selts on esitanud taotluse selle lisamiseks teenuste loetellu.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

HoFH on harvaesinev haigus (levimus 1/1 000 000). EKS hinnangul võib Eestis olla kuni 3 HoFH patsienti.

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

Puudub, tegemist on suukaudsele ravile ja afereesile lisanduva ravivõimalusega.

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Efektiivsust ja ohutust hinnati ühe uuringurühmaga avatud uuringus samaaegse rasvavaese dieedi ja muu raviga sh afereesiga, kui seda kasutati. Kogu raviperioodi kestus uuringus oli 78 nädalat, uuring jätkus pikaajalise jätku-uuringuga, mille puhul on avaldatud 126 nädala andmed. Uuringus osales kokku 29 patsienti, kellest 23 lõpetasid 78-nädalase uuringu. Esmane tulemusnäitaja oli LDL-C muutus algväärtusest 26. nädalaks maksimaalse talutava annuse juures (ITT). Teised tulemusnäitajad olid muutused lipiiditasemetes ja maksa rasvasisalduses ning pikaajaline ohutus. Tulemused: LDL-C tase vähenes 26. nädalaks keskmiselt 40% ITT grupis ning uuringu lõpetanutel keskmiselt 50% algväärtusest (8,7-lt mmol/l 4,3-le mmol/l,  $p < 0,0001$ ). 56. ja 78. nädalaks oli LDL-C taseme langus vastavalt 44% ja 38%. 126-nädalase ravi läbisid 17 patsienti, kelle LDL-C keskmine langus oli 45,5%. Kõrvaltoimed on sagedased (vähemalt 1 kõrvaltoime esines 93% pt-dest), sagedasimad kõrvaltoimed olid gastrointestinaalsed. Ravimi mõju elulemusele ei ole teada.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on leidnud, et ICER-LYG (vs BAT)= 886 913 eurot.

Haigekassa parandab esitatud kalkulatsiooni arvestusega, et lomitapiidi maksumus (296 316 eurot aastas) lisandub selle kasutamise ajal ka seni kasutatava ravi kulule (75 826 või 426 eurot aastas vastavalt kas koos või ilma LDL-afereesita). 1 patsiendi raviaasta maksumuseks kujunes kuni 372 142 eurot ja ICER-LYG väärtuseks 1 090 019 eurot.

**Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

1-3 patsiendi ravi hüvitamise kulu oleks 296 316 - 888 948 eurot aasta kohta.

**Diskussiooni lühikokkuvõte**

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle ning tõdes, et efektiivsuse osas on palju ebakindlust. Viidati taotleja mudeldatud prognoosile, et tänu selle ravimi kasutamisele elavad patsiendid 11 aastat kauem, kuid seda ei peetud kliinilisi andmeid vaadates usutavaks: uuringust on näha, et 56. nädalal oli LDL-C tase langenud 44%, 78. nädalal 38% ning seega oli langus ajas vähenev. Samas peeti üsna ebatõenäoliseks, et antud harvikaiguse raviks mõeldud ravimi puhul kindlaid elulemuse tulemusi on võimalik saada. Nenditi, et kuigi sama patsiendigrupi jaoks on kardioloogide selts taotlenud teenuste raames 15 korda soodsama alternatiivi, LDL-afereesi hüvitamist, pruugivad mõned patsiendid vajada lisaravimit lomitapiidravi näol. Ühtlasi leiti, et ravimi hüvitamisest tekkiv lisakulu haigekassale oleks ka prognoositud väga väikese patsientide arvu juures äärmiselt suur.

**Otsus (ühehääline)**

Mitte rahuldada taotlust, sest ravimi kulutõhusus on selgelt ebasoodne ning mõju ravimihüvitiste eelarvele suur. Ravimi pikaajaline efektiivsus ja mõju elulemusele on veel ebaselge.

**2. OLAPARIIB**

**Taotlus:** 50% ja 100%, monoteraapiana täiskasvanud patsientide säilitusravis, kel esineb plaatinatundlik retsidiveerunud BRCA mutatsiooniga (idurakuline või somaatiline) kõrgelt diferentseerunud seroosne epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kel esineb ravivastus (täielik või osaline vastus) plaatinapõhisele keemiaravile.

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

TAI andmetel diagnoositi 2013. a 170 esmast munasarjavähi juhtu. EHK andmetel osutati 2014 raviteenust 367 pt-le. Taotleja hinnangul on potentsiaalne ravivajajate arv 4-5 (3. aastal), EHK arvates 16.

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

Taotluse materjalide põhjal ebaselge (kas ja millist raviteenust alternatiivselt kasutatakse).

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

Eelnevalt esitatud andmete põhjal pikendab ravim progressioonivaba elulemust - II faasi uuringus, kus hinnati olapariibi efektiivsust retsidiveerunud platinatundliku madalalt diferentseerunud vähi säilitusravis patsientidel, keda oli ravitud eelnevalt kahe või enama platinapõhise keemiaraviga ning kes olid saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platinapõhisele keemiaravile, saavutati progressioonivaba elulemuse mediaan 8,4 k olapariibi- ja 4,8 k platseebogrupis. Kõrvaltoimeid esineb ravimiga veidi rohkem (kokku 95,6 vs 90,6%), eelkõige iiveldust, oksendamist, väsimust.

Uuendatud taotlusega esitati vaheanalüüside tulemused üldelulemuse kohta. Kui surnud oli 77% patsientidest, oli üldelulemuse mediaan 29,8 k olapariibi- ja 27,8 k platseebogrupis. BRCA mutatsiooniga patsientide alarühmas (kui surnud 70% patsientidest) olid näitajad vastavalt 34,9 k ja 30,2 k. Erinevused ei olnud statistiliselt olulised.

Taotleja on leidnud ning EOÜ viidanud elulemuse vaheanalüüsidele nende patsientide grupis, kelle platseeboravis ei kasutatud PARP inhibiitorit, mispuhul 70% ajahetkel oli elulemuse mediaan vastavalt 34,9% ja 27,3% ( $p=0,01263$ ).

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

Taotleja on pakutud kulu-riski jagamise skeemiga saanud ICER-LYG (vs platseebo) tulemuseks 25 025 eurot.

Haigekassa kontrollis ja korrigeeris taotleja esitatud kalkulatsioone ning sai tulemuseks ICER-LYG 46 039 eurot ja ICER-QALY 61 759 eurot. Täiendatud kulu-riskijagamise skeemiga kujuneb haigekassa korrekture arvestades parima stsenaariumi korral ICER-LYG 28 048 eurot ja ICER-QALY 37 626 eurot.

#### **Mõju ravikindlustuse eelarvele:**

16 patsiendi ravi maksumus on .... eurot. Lisakulu taotleja täiendavat kulu-riskijagamise ettepanekut arvestades oleks 16 patsiendi korral ... eurot ja 11 patsiendi korral ... eurot.

#### **Diskussiooni lühikokkuvõte**

Komisjon leidis, et ravimist saadav elulemuse kasu ei ole üheselt tõendatud: tehtud on mitu erinevat analüüsi, mistõttu on analüüsija ise p-väärtust langetanud, seega ei ole elulemuses statistiliselt olulist erinevust näidatud. Kuivõrd ka kulutõhususe analüüsis oli arvesse võetud elulemuse kasu, mida uuringus statistiliselt oluliseks ei peetud, siis leiti kulutõhususe näitaja olevat väga ebakindel. Nenditi, et taotlusega on esitatud kliiniline uuringu vaheanalüüsid ning uuring ei ole veel lõppenud, mistõttu peeti õigeks oodata ära lõplikud andmed elulemuse osas, mille põhjal saaks ka kindlana kulutõhususe näitaja leida.

#### **Otsus (ühehäälnelne)**

Mitte rahuldada taotlust, kuna ravimi kulutõhusus on väga ebakindel (tugineb üldelulemuskasu eeldusele, mis ei ole tõendatud), samas mõju ravimihüvitiste eelarvele on suur. Paluda taotlejal esitada uuringu lõpu tulemused (nn 85% seisuga) ning vastavalt nendele korrigeerida kulutõhususe analüüsi (sh lähtuda tõenduspõhistest andmetest); siis kaaluda ravimi hüvitamist uuesti.

### **3. TAOTLUSED EELMISTEST KOMISJONIDEST**

- **Apomorfiin (Apo-go)**

**Dr Pille Taba selgitused:** Apomorfiini süsteravi oleks vaja alustatada rohkematel patsientidel kui need, kes püsiinfusioonile üle lähevad. Süsteravi lõpetatakse enamasti hoopis kõrvaltoimete pärast. Haigus läheb edasi, annused suurenevad ning püsiinfusioonini jõutakse, kui haige talub ravimit. Näiteks, kuigi apomorfiin on lühitoimeline, siis iiveldus on sageli püsiv. Süstidega on meil kogemus olemas, patsiendid ostavad seda praegu täishinnaga. Tegelikult on meil analoogia olemas Sclerosis multiplexi (SM) näol. Interferooni süstid on kättesaadavad 100% soodusmääraga retseptiravimitena ja kui on üle vaja minna bioloogilise raviga, siis see on saadaval tervishoiuteenuste loetelu kaudu. Me oleme suutnud hoida kasutajate arvu joonel, ravi saavad ainult need, kellel on näidustus. Mõlema haiguse puhul nõuab süsteravi väljaõpet. Mitte keegi ei saa apomorfiini süsteravi 40mg päevas, keskmine annus on ikka 3-15mg. Ravimite kombineerimine on väga erinev ja oleneb mitmetest asjaoludest, näiteks vanusest – noored patsiendid ei saa monoterapiat, neil ei ole kombinatsioonravi korral selliseid kõrvaltoimeid nagu vanematel inimestel. Kõrvaltoimed on enamasti psühhiaatrilised. Patsientidel, kellel juba on kognitiivsed häired, me apomorfiini ei kasuta. Süvastimulatsioon ja Duodopa pump on haigetele vaevalisemad raviviisid kui apomorfiini süsteravi. Apomorfiin on näidustatud patsientidele, kellel on fluktuatsioonid ja see on väga kindel kriteerium. Off-perioodide raskuse hindamise kriteeriumiks on aeg. Apomorfiini toime protokollis on juba sees, mitu punkti peab MDS-UPDRS skaala paranema, et üldse apomorfiinravi alustada saaks. Väljakirjutamise tingimuste sõnastamisel lähtusime sellest, kuidas need rahvusvaheliselt seatud on, aga võib kaaluda ka MDS-UPDRS skaala abil off-perioodide raskusastme täpsustamist. Tuues jälle SM näite, siis hea asi on konsiiliumi nõue, kes langetaks otsuse ravi alustamise osas, see on ka piirav tingimus. Apomorfiini puhul ei ole tegemist baasraviga, üldiselt võetakse ravimit küll iga päev, kuid meil on ka haigeid, kellel esineb off-perioodi ülepäeviti. Apomorfiini toime läheb kiiresti üle, me ei saa sellega baasravi asendada, seega ma ei näe ohtu, et suukaudse ravi optimeerimise asemel minnakse apomorfiinile üle. Süsteravi vajab umbes nädal testimist - kõigepealt me tiitrimise annust ja see on statsionaarne tegevus. Me ei alusta ravi, kui see test ei ole protokollitud. Seni kuni aitavad väikesed apomorfiini annused ja süstimisvajadus on kuni neli korda päevas, veel pumpravi ei kaaluta. On ka selliseid haigeid, kellele süsteravi sobib ja kelle puhul ei pruugitagi pumpravile üle minna. Ravi toimub nii, et patsient ostab apteegist ravimi välja, ravi alustatakse statsionaaris ning edasi toimub ambulatoorselt. Kui peate vajalikuks veel kuidagi väljakirjutamist piirata, siis on võimalik seada maksimaalne päevane annus veel üheks tingimuseks. Mina ei näe seda, et neuroloogid ei suudaks Parkinsoni haigete ravi kontrolli all hoida. Kümnekonnast haigest, kes meil siiani süsteravi on saanud, on pooled loobunud kõrvaltoimete pärast. Neli patsienti on ootel, et saada pumpravi ning üks patsient saab nii väikeseid annuseid, et temal pole pumpa vaja.

### **Diskussiooni lühikokkuvõte**

Komisjon arutas taas, kas ravim peaks kuuluma pigem tervishoiuteenuste või soodusravimite loetellu. Kuivõrd dr Taba jutust selgus, et kõige suurem vajadus ravimi järele on neil patsientidel, kellel on enne püsiinfusiooni paigaldamist vaja kindlaks teha taluvus apomorfiini suhtes ning selle testimiseks peab patsient mõne päeva statsionaarsel ravil olema, siis pidas komisjon õigemaks ravimi hüvitamist teenuse raames. Samas vajavad ka need patsiendid apomorfiini süsteravi, kellel püsiinfusiooni paigaldamist ei kaaluta. Komisjon leidis, et kuna ravim on kallid ja suure eelarvemõjuga ning patsientide arvu prognoos pole väga kindel, siis tuleks taotlus rahuldada esmalt neid patsiente silmas pidades, kelle puhul kaalutakse püsiinfusioonravile lülitumist. Ühtlasi vajab täpsustamist ravimi säilimisaeg avatuna, kuna pakendi infolehe põhjal säilib avatud vial kaks päeva, mis muudab ravipäeva maksumuse kallimaks, kui kasutatakse väiksemaid annuseid.

### **Otsus (ühehääline)**

Rahuldada taotlus eelkõige nende patsientide raames, kellel kaalutakse püsiinfusioonile üleminekut. Patsientide osas, kellel püsiinfusiooni ei kaaluta, täpsustada ravi alustamise kriteeriume ja arutada uuesti komisjonis.

- **Sorafeniib (Nexavar)**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Mitte rahuldada taotlust, sest kulutõhususe näitaja ületab oluliselt aktsepteeritavat ehk ravimist saadav kasu ei ole heas vahekorras ravimi hinnaga, samas mõju ravimihüvitiste eelarvele on suur.

- **Regorafeniib (Stivarga)**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Mitte rahuldada taotlust, sest ravimist saadav kasu on vähene ja kulutõhususe näitaja ületab oluliselt aktsepteeritavat, samas mõju ravimihüvitiste eelarvele on suur.

- **Dimetüülfumaraat (Tecfidera)**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Mitte rahuldada taotlust, sest ravimi hind ületab alternatiivselt kasutatavate ravimite hinda ning patsientide sihtrühm, kellele täna kättesaadavad ravimid ei sobi või kellel tuleks eelistada taotletud ravimit, on ebaselge.

## **4. LISAKÜSIMUSED**

- **Asitromütsiini 100% soodusmäär tsüstilise fibroosi näidustusel**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Lisada asitromütsiinile 100% soodusmäär tsüstilise fibroosi näidustusel.

- **Välispidiste MSPVA-de soodustamine (Diclac 5% geel)**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Arvata soodusravimite loetelus välja Diclac 5% geel, sest tegemist on lühiajaliselt kasutatava ning ka ilma soodustuseta piisavalt hästi kättesaadava ravimiga.

- **Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi ettepanek tsüklosporiini väljakirjutamise tingimuste muutmiseks**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Muuta tsüklosporiini väljakirjutamise tingimusi „kroonilise urtikaaria raviks“ ning lisada täiendavad diagnoosikoodid (L50.1, L50.2, L50.3, L50.4, L50.5, L50.8, L50.9). Arstide erialade loeteluga väljakirjutamise tingimusi mitte koormata, sest ravimi liiga kergekäelise määramise risk on olematu.

- **Lühitoimelise fentanüüli (Lunaldin, Effentora, Breakyl) väljakirjutamise tingimuste muutmine**

#### **Otsus (ühehäälnel)**

Lisada esmaste väljakirjutajate hulka ka koduse toetusravi arstid. Nimekirja valuravi lisapädevusega arstidest avaldab Eesti Valu Selts oma veebilehel.

- **Antihüpertensiivsete kombinatsioonravimite (Sanoral, Sanoral HCT, Twynsta) soodustamine**

**Otsus (ühehäälane)**

Pikendada hinnakokkuleppeid tingimusel, kui kombinatsioonravimite hind ei ületa komponentide summaarset maksumust (millisel tingimusel neile kombinatsioonravimitele soodustus kehtestati). Kui tootjad ei ole sellega nõus, siis soodustus tühistada. Jätta üleminekuajaks 6 kuud.

- **Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud ravimite väljaarvamine Eesti Haigekassa ravimite loetelust** (ligikaudu 2 x piirhinda ületavad ravimid, mille hind on jäänud alternatiivsetest ravimitest kallimaks)

**Otsus (ühehäälane)**

Arvata loetletud ravimid soodusravimite loetelust välja.

- **Sitagliptiini 50mg ja 25mg 75% soodusmäära väljakirjutamise tingimuste täiendamisest**

**Otsus (ühehäälane)**

Mitte lisada täiendavaid tingimusi sitagliptiini 50mg ja 25mg 75% soodusmääraga väljakirjutamisele, sest nende annuste kasutus on väike ja võib eeldada, et otstarbekohane (neerufunktsiooni häirega patsiendid).

Dagmar Rüütel  
Juhataja

Marta Mäe  
Protokollija