

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Sotsiaalministeeriumis, ruumis 124

8.12.2014 nr 8

Algus kell 14.00, lõpp kell 15.45

Juhatas: Dagmar Rüütel, DR (Sotsiaalministeerium)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe, EL (Eesti Haigekassa)  
Toomas Kariis, TK (Eesti Arstide Liit)  
Maia Gavronski, MG (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes, UT-J (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kaja-Triin Laisaar, K-TL (Tartu Ülikool, telefonil)  
Alar Irs, AI (Ravimiamet, telefonil)  
Kaido Kolk, KK (Eesti Patsientide Nõukoda, telefonil)  
Protokollija: Marta Mäe, MM (Sotsiaalministeerium)

### PÄEVAKORD:

1. **Ranolasiin** (Lisa 1. Berlin-Chemie Menarini Eesti OÜ muudetud taotluse lisad Ranexa lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja kommentaarid, erialaseltsi arvamus, Euroopa ja UK ravijuhised).
2. **Teriflunomiid** (Lisa 2. Sanofi-Aventis Estonia OÜ taotlus Aubagio lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, erialaseltsi arvamus, UK ravijuhis).
3. **Pirfenidoon** (Lisa 3. Centralpharma Communications OÜ taotlus Esbrieti lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, erialaseltsi arvamus, UK ravijuhis).
4. **Romiplostim** (Lisa 4. Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas taotlus Nplate lisamiseks Eesti Haigekassa loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, US ravijuhis).
5. **Hüübimisfaktorid** (Lisa 5. Taotleja täiendavad selgitused/kinnituskiri, hüübimisfaktorite kättesaadavuse teemalise arutelu protokoll koos EHÜ juristi Janus Krevaldi sõnavõtuga, PERHi/TÜKi seisukoht, EHÜ edastatud küsimused).
6. **Lisaküsimus** (Lisa 6. Memo abiraterooni väljakirjutamise tingimuste muutmise kohta).

### 1. RANOLASIIN

**Taotlus:** 75/90%; lisaravimina püsiva stenokardiaga patsientidele, kellele müokardi revaskulariseeriv ravi ei ole teostatav või on teostatud, aga osutunud sümptomite leevendamiseks ebapiisavaks ning beeta-blokaatorid ja kaltsiumikanali inhibiitorid on ebaefektiivsed või vastunäidustatud.

#### Kriteeriumide hindamine

**Vajadus ravimi järele:** Eelkõige taotluse kohane patsientide sihtrühm. Taotleja on sihtrühma suuruseks hinnanud 1500 patsienti aasta kohta; kontrollitavaid andmeid sihtrühma suuruse kohta ei ole. 2013. aastal teostati 1599-le stenokardia põhi- või kaasuva diagnoosiga patsiendile koronaarinterventsioon, kumulatiivne patsientide arv (eelnevate kümnete aastate jooksul tehtud protseduurid) pole teada. Kuna „teiste ravimite ebapiisav toime“ ja beeta-blokaatorite/kaltsiumikanali inhibiitorite ebaefektiivsus/vastunäidustatus tugineb suuresti arsti subjektiivsele hinnangule, võib taotleja hinnang patsientide sihtrühma suuruse kohta olla alahinnatud. Teisi lisaravimeid trimetasidiini ja ivabradiini kasutas 2013. a ligikaudu 24 000 isikut, pikatoimelisi nitraate kasutas ligikaudu 16 600 isikut (75% soodusmääraga).

**Alternatiivne ravi:** I valiku ravimite (beeta-blokaatorid, kaltsiumikanali blokaatorid) ebapiisava toime või vastunäidustatuse korral on lisaravimiteks pikatoimelised nitraadid, ivabradiin, trimetasidiin.

**Efektiivsus ja ohutus:** Teiste lisaravimitega ranolasiini võrreldud ei ole. Võrdluses platseeboga on näidatud koormustestil aja pikenemist stenokardia tekkeni 27-59,5 s (umbes 500 s platseebo korral), stenokardiahoogude sageduse (1 hoo võrra nädala kohta) ja nitroglütseriini kasutuse vähenemist (0,6 tabletti nädala kohta). Kardiovaskulaarsete juhtumite esinemissagedust ravim ei mõjuta. Ravim on üldiselt hästi talutav, kõrvaltoimetest esineb võrreldes platseeboga rohkem peapööritust, kõhukinnisust, iiveldust, perifeerseid turseid.

**Majanduslik põhjendus:** Taotleja andmetel ICERqaly=4426 EUR. Tulemust ei saa arvestada, kuna see on esitatud ranolasiini ja platseebo võrdluse kohta, ehkki patsientidel on lisaks ranolasiinile võimalik kasutada mitmeid alternatiivseid ravimeid. Taotleja ei ole esitanud majanduslikku analüüsi, milles selgitataks välja täiendkulu tõhususe määra võrreldes mõne alternatiivse lisaravimiga. Lisaks, ka platseeboga võrrelduna ei ole esitatud tulemus usaldusväärne, kuna põhineb modelleeritud eeldusel, et ravimi kasutamine seostub vähenenud hospitaliseerimiste ja revaskulariseerimistega. Samas ei olnud hospitaliseerimiste ja revaskulariseerimiste arv statistiliselt olulisel määral platseebost väiksem seda tulemusnäitajana hinnanud MERLIN-TIMI 36 uuringus, mis oli mudeli aluseks.

Pikatoimelistest nitraatidest on ravim 20 korda kallim, trimetasidiinist 9 korda kallim, ivabradiinist 1,5 korda kallim.

**Potentsiaalne lisakulu:** Arvutuslikult 457 937 eurot aasta kohta, lähtudes eeldusest, et ravimit hakkab kasutama 1500 patsienti, keskmiselt 6 kuu jooksul aastas ning ravim asendab trimetasidiini.

### Diskussiooni lühikokkuvõte

Komisjonis arutleti peamiselt ja väljendati imestust puuduste üle ravimi majandusliku analüüsi osas, mis on eriti oluline osa potentsiaalselt suure kasutusega ravimi rahastamise üle otsustamisel. Ranolasiinil on tõestatud mõõdukas sümptomaatiline toime, mis võib teatud patsientide elukvaliteeti parandada. Küsitav on, kas ravimi hind on mõistlik, arvestades ravimi tagasihoidlikku toimet ja teiste sümptomaatiliste ravimite olemasolu. Haigekassa palus lisaaega, et vaadata üle vahetult enne ravimikomisjoni koosolekut taotleja poolt edastatud majandusliku analüüsi mudeli.

### Otsus (ühehääline)

Lükata otsustamine edasi, kuni haigekassa on tutvunud taotleja 5.12 edastatud majandusliku analüüsi mudeliga.

## 2. TERIFLUNOMIID

**Taotlus:** 100%; ägenemiste ja remissioonidega kulgeva hulgiskleroosi raviks.

**Loetus:** interferoon beeta-1a ja -1b, glatirameer: rev neuroloogil konsiiliumi (3 neuroloogi ühise) otsuse alusel vastavalt Eesti 2007. a sclerosis multiplexi ravijuhisele. *Selles ravijuhises on glatirameer soovitatud pärast interferoon beeta ravi ebaõnnestumist, nn teisena esmavaliku ravimite.*

### Kriteeriumide hindamine

**Vajadus ravimi järele:** Taotluse järgi ebaselge; võimalik, et täiendav ravim aitab patsientidel püsida pikemalt I valiku ravimitel (interferoon beeta, glatirameer, teriflunomiid) enne natalizumabi, fingolimoodi, tsütostaatikumide vajaduse tekkimist. 2013. a kasutasid interferoon beeta 382 isikut, glatirameeri 210 isikut.

**Alternatiivne ravi:** Interferoon beeta-1a ja -1b, glatirameer.

**Efektiivsus ja ohutus:** Võrreldud interferoon beeta-1a-ga: ravi ebaõnnestumiste määr ja kinnitatud relapside määr (48 näd jooksul hinnatuna) oli gruppides sarnane. Kõrvaltoimete profiil erineb interferoon beeta – vähem gripilaadseid sümptome ja üldiseid kaebusi, rohkem gastrointestinaalseid ja respiratoorseid kõrvaltoimeid; kõiki kõrvaltoimeid ja tõsiseid kõrvaltoimeid esineb ligikaudu ühepalju.

**Majanduslik põhjendus:** Aastase maksumuse võrdlus:

- interferoon beeta ... EUR
- glatirameer 11 848 EUR
- teriflunomiid 11 848 EUR

**Potentsiaalne lisakulu:** Kui väljakirjutamise tingimused tagavad glatirameeriga sarnase koha ravis, siis lisakulu ei kujune. Praktikas võib ravim osutada eelistatuks esmavaliku ravimiks selle suukaudse manustamisviisi tõttu.

### Diskussiooni lühikokkuvõte

Komisjonis arutleti seniste esmavaliku ravimite võimalikke hinnamuutusi lähimal ajal. Teadaolevalt tuleb järgmisel aastal turule uue manustamisskeemiga Copaxone, mille hind on senisest hinnast ...% odavam. Arvestades ka seda, et uut suukaudset ravimit võidakse eelistada manustamisviisi tõttu, võib uue ravimi lisamine põhjustada siiski arvestava lisakulu ravikindlustuse eelarvele. Teisest küljest on tervitatav suurem esmavaliku ravimite valik, leidmaks individuaalselt sobivaim ravi.

### **Otsus (ühehääline)**

Rahuldada taotlus tingimusel, et hind ei ületa glatirameeri hinda ning et eelnev interferoonravi on ebaõnnestunud või vastunäidustatud (st väljakirjutamise tingimustega tagatakse, et ravimi lisamisest loetellu ei teki lisakulu ravimihüvitiste eelarvele).

## **3. PIRFENIDOOON**

**Taotlus:** 100%; idiopaatilise kopsufibroosi raviks patsientidele, kelle FVC on <80% ja >50% eeldatavast.

### **Kriteeriumide hindamine**

**Vajadus ravimi järele:** Seni tõhus ravi puudub. Patsientide arv Euroopa levimuse andmetel võiks olla 163; sama diagnoosiga on 2013. a ravimeid ostnud 33 isikut, tervishoiuteenuseid osutati 80 isikule. Taotleja hinnangul võtaks ravimi kasutusele 32 patsienti.

**Alternatiivne ravi:** Puudub.

**Efektivsus ja ohutus:** Võrdluses platseeboga aeglustab FVC langust (eri uuringute andmetel 0,6...4,4% 72. nädalaks), aeglustab koormustaluvuse vähenemist (6 min kõnnidistants vähenes kahe keskse uuringu ühisanalüüsi alusel 72 nädala jooksul platseebeorühmas 77m ja ravimi rühmas 53m), pikendab haiguse progressioonivaba aega (pirfenidoon vs platseebo HR 0,57), vähendab *on-treatment* analüüsi alusel idiopaatilisest kopsufibroosist tingitud suremust (3,5% vs 7,2%), aga mitte üldsuremust.

**Majanduslik põhjendus:** Taotleja andmetel ICERqaly ...EUR, mis võib olla mõnevõrra alahinnatud (liiga soodne) tulemus. Hinnalangus ...% tagaks näitaja paranemise, langemise vastuvõetavasse vahemikku.

**Potentsiaalne lisakulu:** 32 patsiendi arvestades oleks lisakulu ...EUR.

### **Diskussiooni lühikokkuvõte**

Haigekassa esindaja selgitas, et ...% hinnalangust tähendaks seda, et täiendkulu kvaliteedikohandatud eluaasta kohta langeks suurusjärku 40 000 eurot ning teatud juhtudel, kus igasugune alternatiivne ravi puudub, on seda peetud vastuvõetavaks täiendkulu määraks. Lisakulu jääb sellegipoolest väga suureks, isegi (pigem alahinnatud) prognoosi puhul, et 5. aastaks ravitakse kuni 32 patsienti. On risk, et ravimit hakatakse kasutama ka raskematel haigetel kui ravimit on uuritud (mispuhul pole ravimi tõhusus teada); ravi lõpetamine sellistel patsientidel võib olla keeruline otsus.

### **Otsus (ühehääline)**

Taotlus rahuldada tingimusel, et taotleja langetab ravimi hinda ...%, mis tagaks aktsepteeritava kulutõhususe tulemuse. Pidada nõu pulmonoloogidega täpsemate väljakirjutamise tingimuste kehtestamiseks ebaefektiivse ravimikasutuse vältimiseks.

## **4. ROMIPLOSTIIM**

**Taotlus:** 100%; analoogsetel väljakirjutamise tingimustel trombopaatiga – primaarse immuuntrombotsütopeenia raviks patsientidele, kelle ravi alustamine on hinnatud konsiiliumi (vähemalt 3 hematoloogi) poolt vastavaks järgmistele kriteeriumidele: muu suukaudne ravi (kortikosteroidi, immuunsuppressandiga) on osutunud ebaefektiivseks või on vastunäidustatud, splenektomia on osutunud ebaefektiivseks või on vastunäidustatud (splenektomia ettevalmistamiseks, kui intravenoosne immuunglobuliin ei ole piisavalt tõhus) ning esineb trombotsütopeenia <20 000/μl ja veritsus.

## Kriteeriumide hindamine

**Vajadus ravimi järele:** Ravim on kättesaadav tervishoiuteenuste loetelu raames.

**Alternatiivne ravi:** Eltrombopaaag (soodusravimite loetelus).

**Efektiivsus ja ohutus:** Romiplostiimi ja eltrombopaaagi kauses võrdluses oli üldise ravivastuse määr vastavalt 83% vs 67%; kestva ravivastuse määr oli 49% vs 47% (statistilist erinevust ei olnud). Üldise ravivastuse määr oli romiplostiimi ja eltrombopaaagi uuringutes mõnevõrra erinevalt defineeritud. Teave võrdleva kõrvaltoimete profiili kohta puudub.

**Majanduslik põhjendus:** Kas romiplostiim on efektiivsem või ohutum kui eltrombopaaag, jääb taotluse järgi ebaselgeks – otsest võrdlusuuringut ei ole ja kaudel võrdluses ei tuvastatud erinevust kehtvas ravivastuse määras. Taotleja on esitanud lihtsustatud kuluefektiivsuse analüüsi, mille kohaselt saavutatakse ravivastus romiplostiimiga vähemate kuludega kui eltrombopaaagiga. Analüüsis ei ole arvestatud kliiniliste sündmustega nagu verejooksude esinemine ja päästeravi vajadus. Otsesel kuluvõrdluses (võrreldavate annuste järgi) on romiplostiim ...% kallim kui eltrombopaaag.

**Potentsiaalne lisakulu:** ...EUR arvestusega, et ravimit hakkab ambulatoorselt saama 5 patsienti.

## Diskussiooni lühikokkuvõte

Komisjonis arutati vajaduse üle ravimi nn üleviimiseks teenuste loetelust ambulatorsete ravimite loetellu (taotletud ravim on subkutaanselt süstitav). Isegi juhul kui Haigekassale kokkuvõttes lisakulu tekkimist ei eeldata, siis ravimihüvitiste eelarve jaoks on tegemist lisakuluga. Taotleja ei ole ravimit esitlenud kui „paremat ravi“ võrreldes eltrombopaaagiga, aga pigem kui alternatiivset ravivõimalust, samas on ravim ...% eltrombopaaagist kallim. Kaudel võrdluses on romiplostiimi ravivastuse määr küll vähesel määral parem kui eltrombopaaagil, kuid paremus on ebakindel ning kulutõhusus (kas vähene ja ebakindel paremus on heas vahekorras kõrgema hinnaga) pole tõendatud.

## Otsus (ühehääline)

Rahuldada taotlus tingimusel, et ravimi hind ei ületa alternatiivse ravimi (eltrombopaaagi) hinda. Kaaluda eltrombopaaagi väljakirjutamise tingimuste muutmist, eemaldades „veritsuse“ eeltingimuse.

## 5. HÜÜBIMISFAKTORID

**Taotlus:** 100%; hemofiilia A, von Willebrandi haigus, omandatud faktor VIII inhibiitori esinemine, hemofiilia B.

Hemofiilikute arv Eestis on alla 100. Nendest 30-40-l esineb raske või mõõdukas haigus, kes vajavad regulaarselt või sageli hüübimisfaktori asendamist ehk kes vajavad ravimit kodule võimalikult lähedal.

## Diskussiooni lühikokkuvõte (järg 11.04.2014 ravimikomisjoni arutelule)

Täna on PERHil ja TÜKil lepingud Octapharmaga ja teiste tootjate ravimeid ei pakuta, kuid patsiente ja hematolooge huvitab muuhulgas see, et oleks suurem valik tooteid saadaval. PERH ja TÜK on nõus korraldama hüübimisfaktori patsiendile kättetoimetamise kulleriga, mis tähendab senisest paremat kättesaadavust (iseegi paremat kui apteegis käimine võimaldaks). Samas ei ole lubatud kättetoimetamise korraldamisest kõigil patsientidel kasu – kui raviarst/hematoloog töötab sellises raviasutuses, kus ei ole verekeskust. Kui oleks tagatud, et teiste plasmatoodete hinnad ei tõuse, siis võiksid hüübimisfaktorid kuuluda nii tervishoiuteenuste loetellu kui ka soodusravimite loetellu, mispuhul saab tervishoiuteenuse osutaja ise otsustada, kas korraldada ravi haigla või apteegi kaudu.

## Otsus (ühehääline)

Rahuldada taotlused tingimusel, et soodusravimite loetellu lisatakse hüübimisfaktorid oleksid odavamad kui täna teenuste loetelu kaudu saadaolevad preparaadid ning tagatakse muude plasmatoodete pakkumine vähemalt tänasel hinnatasemel.

## 6. LISAKÜSIMUS

Eesti Haigekassa on teinud ettepaneku täiendada Zytiga (abirateroon) väljakirjutamise tingimusi viitega patsiendi üldseisundile (ECOG 0-1), vastasel juhul ei ole ravimi ratsionaalne kasutus tagatud ja lisakulu kujuneb prognoositust suuremaks.

Onkoloogia erialanõuniku arvamus ettepaneku kohta: Ravimi registreerimisuuringus oli tõesti ligi 90% osalenud patsientidest heas üldseisundis (ECOG 0-1) ning umbes 10% ECOG 2. Seetõttu on üldseisundit arvestav piirang ka teaduspõhiselt olemasolevate andmete alusel põhjendatud. Siiski võiks tuua välja ühe subgrupi patsiente, kellele abirateroon peaks jääma kättesaadavaks ka ECOG 2 korral – kui patsiendi üldseisundi halvenemine (kuni ECOG 2) on seotud valusündroomiga. Valuravi korrigeerimisel paraneb selliste patsientide seisund ECOG 0-1ni.

### **Otsus (ühehääline)**

Lisada abiraterooni väljakirjutamise tingimustesse viide patsiendi üldseisundile, lähtuda tingimuse sõnastamisest dr Pokkeri viidatust.

Dagmar Rüütel  
Juhataja

Marta Mäe  
Protokollija