

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

12.03.2020 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.10

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Marko Ölluk (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Burosumab (Lisa 1. Kyowa Kirin AB taotlus ravimi **Crysvita** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Kaltsipotriool + beetametasoon (Lisa 2. Biocodex OÜ taotlus ravimi **Enstilar** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Naatriumpikosulfaat + magneesiumoksiid + sidrunhape (Lisa 3. Ferring GmbH taotlus ravimi **Picoprep** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja täiendav hinnapakumine);
4. EHK ettepanekud (Lisa 5. Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud intranasaalsete toimeaineid flutikasoon või mometasoon sisaldavate ravimite (AVAMYS, BRESO, FLIXONASE AQUEOUS NASAL SPRAY 50 MCG NASOMETIN, NASONEX, FLIXONASE AQUEOUS NASAL SPRAY 50 MCG) soodusmäär suurendamine, Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud atüüpiliste antipsühhootikumide soodustingimuste ühtlustamine, Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud glaukoomiravimite soodustingimuste ühtlustamine, Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud meloksikaami, naprokseeni või ketoprofeeni sisaldavate suukaudsete ravimite soodusmäär suurendamine).

1. BUROSUMAB

Taotlus: 100% X-liitelise hüpfosfateemia raviks radiograafiliselt tõendatud luuhaigusega 1-aastastel ja vanematel lastel ja kasvava luustikuga noorukitel, retsepti väljakirjutamise õigusega pediatril ning endokrinoloogil.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

X-liiteline hüpfosfateemia (XLH) on progresseeruv, invaliidistav, geneetiline harvikaigus, mis on tingitud X kromosoomi p22.1 piirkonnas paikneva fosfaadi ainevahetust mõjutava geeni inaktiveerivast

mutatsioonist. XLH levimust hinnatakse ühele juhule 200 000 elussünni kohta. Taotleja hindab Eestis patsientide arvuks 4-11.

Alternatiivne ravi:

XLH raviks kasutatakse fosfaadi asendusravi (20-60 mg/kg kehakaalu kohta jagatuna 3-6 manustamiskorraks päevas) ning D-vitamiini (kaltsitriool 20–30 ng/kg kehakaalu kohta päevas). Asendusravi ei hoia rahhiiti, skeleti deformatsioone ega kasvuhäiret täielikult ära. Lisaks tekitab suukaudne fosfaat seedetrakti kõrvaltoimeid, mistõttu on ravi patsiendile koormav ning osadele patsientidele talumatu. Lisaks võib asendusravi põhjustada nefrokaltsinoosi ja hüperparatüreoosi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Burosumabi efektiivsust ning ohutust hinnati randomiseeritud kolmanda faasi avatud uuringus (**Imel et al 2019**). Uuringusse kaasati 61 avatud kasvuplaadiga XLH diagnoosiga last vanuses 1-12 aastat. Burosumabi (0,8-1,2 mg/kg 2 nädala järel) võrreldi suukaudse fosfaadi ja D vitamiini asendusraviga 64 nädala vältel. Eelnevalt said kõik uuritavad suukaudset asendusravi.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 40. nädalal RGI-C skoor. Teiseseks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid 64. nädalal muutus alajäseme luulises hälbes RGI-C skoori alusel, pikkuse muutus (Z-skoor), muutus üldises RSS skooris ning muutused fosfaadi ja alkaalse fosfataasi kontsentratsioonides.

Tulemused: Burosumab omas võrreldes suukaudse asendusraviga paremat efektiivsust rahhiidi paranemisel RGI-C skoori alusel (skoor +1,94 vs +0,77; erinevus +1,14 (95%UV; +0,83 – +1,45, p<0,0001). 64. ravinädalal skoorid vastavalt +2,05 vs +1,03; erinevus +1,02 (95%UV: +0,72 – +1,33, p< 0,0001). 40. nädalal oli rahhiidi paranemine burosumabi rühmas jälgitav 72% uuritavatel ja kontrollrühmas 6% (riskisuhe = 39, p<0,0001). 64. nädalal vastavalt 86% ja 19% (riskisuhe=34, p=0,0002).

Alajäsemete deformatsioonide hindamiseks kasutati alajäsemest seistes tehtud röntgenülesvõtet, mida hinnati RGI-C meetodil. RCI-C skoori vähemalt minimaalset paranemist täheldati burosumabi rühmas 69% haigetel, asendusravi saajatel aga 22%. Deformatsioonid (nagu varum-valgum seis) taandusid burosumabi saajatel paremini (39-52% vs 10-17%). Burosumabi rühmas vähenes RSS kogu skoor 64. nädalaks 70%, samal ajal asendusravil olnutel 32% (p<0,0001). Sarnane muutus toimus ka RSS põlve ja randme skoorides.

Burosumab parandas statistiliselt oluliselt patsiendi kasvukiirust (erinevus gruppide vahel 64. ravinädalal +1,12 [95%UV 0,37 – 1,88], p=0,0047) ning pikkust (+0,14 [95%UV 0,00 – 0,29], p=0,0490).

Liikumise paranemist hinnati vähemalt viie aastastel patsientidel 6-minuti kõnnitestiga (20 patsienti tavaravi rühmas ning 13 patsienti burosumabi rühmas). Patsientide algtaase oli 76% eeldatavast tavaravi rühmas ning 65% burosumabi rühmas. Pärast tulemuste kohandamist algtaasemete erinevuse osas paranes burosumabi patsientide vähemruutude keskmine tulemus 64. nädalaks 9% ning tavaravi rühmas 2%. Erinevus rühmade vahel oli 7% (95% UV 0,01% – 14,52%, p=0,0496).

Burosumabi saanutel oli nii 40. (muutus algväärtusest 0,29 mmol/l vs 0,06 mmol/l) kui 64. ravinädalal (0,29 mmol/l vs 0,07 mmol/l) seerumi fosfaadi kontsentratsioon kõrgem kui suukaudset asendusravi saanutel (p<0,0001). Renaalse fosfaadi reabsorptsiooni keskmine muutus algväärtusest oli burosumabi grupis 40. nädalaks +55%, samal ajal asendusravil saajatel +7% ning 64. nädalal vastavalt +54% vs -4% (p<0,0001). Mõlemas grupis täheldati kaltsitriooli kontsentratsiooni tõusu (40. nädalal 96% vs 79%,

64. nädalal 38% vs 30% algväärtusest). Alkaalse fosfataasi kontsentratsioon vähenes burosumabi rühmas 40. nädalaks 24% ja 64. nädalal 33%, suukaudse asendusraviga vastavalt 7% ja 5% ($p < 0,0001$).

Ohutus: Kogu uuringu jooksul ei olnud ühtegi ravimi kõrvaltoimetega seotud ravikatkestust ega patsiendi surma. 100% burosumabi saajatel ja 84% suukaudsel asendusravil olnutel esines vähemalt üks kõrvaltoime. Uuringut läbiviiva uurija hinnangul oli burosumabi korral 59% (17/29) kõrvaltoimetest seotud ravimiga ja asendusravi korral 22% (7/32). Enamus kõrvaltoimetest olid kerge ja mööduka raskusega. Burosumabi sagedasemad kõrvaltoimed vs asendusravi: palavik (55% vs 19%), köha (45% vs 31%), artralgia (45% vs 31%), oksendamine (41% vs 25%), jäsemevalu (38% vs 31%), peavalu (34% vs 19%), kaaries (31% vs 6%), hambaabstsess (28% vs 9%), süstekohaga seotud kõrvaltoimed (punetus, turse, lööve; kuni 10-24%). Burosumabi rühmas esines respiratoorseid ja gastrointestinaalseid sümptomeid rohkem kui asendusravi olnutel.

Kogu uuringuaja vältel ei esinenud ühelgi patsiendil kaltsiumi homöostaasihäireid. Ultraheli uuringu alusel ei olnud nefrokaltsinoosi süvenemist ega uusi juhte. 90% burosumabi grupist ei olnud tekkinud ravimivastaseid antikehasid (ADA – *anti-drug antibodies*). Üks patsient, kes oli randomiseerimisel ja uuringu lõpus ADA suhtes madalas tiitris positiivne, oli uuringu lõpus neutraliseerivate antikehade (NAb- neutralising antibodies) suhtes positiivne. Antud patsiendil oli RGI-C ja RSS alusel täheldatav rahhiidi paranemine ning tal ei esinenud hüpersensitiivsusega seotud kõrvaltoimeid.

Burosumabi farmakodünaamika ja ohutuse hindamiseks viidi läbi randomiseeritud teise faasi avatud uuring (**Carpenter et al, 2018**), kuhu kaasati 52 XLH diagnoosiga 5-12 aastast last. Haiged randomiseeriti vastavalt burosumabi manustamisele (iga 2 või 4 nädala järel) kahte rühma. 2 nädala järel (Q2W) manustamise rühma puhul alustati doosidega 0,1, 0,2 või 0,3 mg/kg ning 4 nädala järel (Q4W) manustamise rühma puhul doosidega 0,2, 0,4 ja 0,6 mg/kg kehakaalu kohta. Alates 64. ravinädalast rakendati kõigil ravimi manustamist 2 nädala järel.

Esmaseks efektiivsuse tulemusnäitajaks oli 40. nädalal RSS skoor, teiseseks efektiivsuse tulemusnäitajateks olid 64. nädalal rahhiidi raskusastme muutus (RSS põlve ja randme skoorid), rahhiidist tingitud radioloogilised muutused (RGI-C), kasv, kõndimisvõime (6 minuti kõnnitest), funktsionaalne puue ja valu, ravimi ohutus.

Tulemused: Mõlemas grupis saavutati 64. ravinädalaks alkaalse fosfataasi kontsentratsiooni ~20% langus ($p < 0,0001$) ja fosfaadi renaalse reabsorptsiooni 51% suurenemine algväärtusest. Rahhiidi ilmingud paranesid RSS skoori alusel märkimisväärselt mõlemas rühmas 64. nädalaks (Q2W puhul -58% ja Q4W korral -44%, $p < 0,001$). Rahhiidi raskusastme paranemine oli suurem neil haigetel, kelle RSS algtase oli üle 1,5 (mida suurem skoor, seda raskem haigus). Q2W raviskeemi puhul oli täheldatav stabiilsem efekt nii farmakodünaamiliste markerite kui ka rahhiidi paranemise, kasvu ja kõndimisvõime paranemisele. Kõrvaltoimete hulk seejuures ei suurenenud.

Q2W skeemi puhul täheldati rahhiidi paranemist (skoori suurenemine $>1,0$ algväärtusest) 88,5% patsientidest 40. nädalal ja 80,8% 64. nädalal. Olulise paranemise (skoori suurenemine $\geq 2,0$ algväärtusest) saavutas Q2W puhul 40. nädalaks 69,2% ja 64. ravinädalaks 57,7%. Mida suurem oli RSS skoor, seda parem oli RGI-C paranemine.

Sagedamateks kõrvaltoimeteks olid süstekoha reaktsioonid (57,7%), peavalu (50%), ülemiste hingamisteedest lähtuvad kaebused (40-44%), jäsemevalu (40,4%), oksendamine (34,6%), liigesvalu (32,7%), palavik (30,8%), kõhuvalu (17,3%), kõhulahtisus (15,4%) ja iiveldus (15,4%). Raskeid kõrvaltoimeid, mis oleks viinud ravikatkestuse või patsiendi surmani, ei esinenud. Burosumabi vastaseid antikehi, neerufunktsiooni langust, nefrokaltsinoosi skoori suurenemist >1 punkti võrra ei esinenud ühelgi patsiendil.

Burosumabi ohutust, farmakodünaamikat ja efektiivsust hinnati avatud teise faasi uuringus (**Whyte et al, 2019**), kuhu kaasati 13 last vanuses 1-4 aastat. Antud uuringus manustati burosumabi iga 2 nädala järel (0,8 kuni 1,2 mg/kg kohta) kuni 64 nädalat.

Tulemused: 40. ravinädalaks suurenes fosfori kontsentratsioon keskmiselt 0,31 mmol/l (95%UV: 0,24 – 0,39; $p < 0,0001$) ning see jäi püsima, hüperfosfateemiat ei tekkinud. Kaltsitriooli kontsentratsioon suurenes 29 mmol/l võrra ($p = 0,0002$), 64. ravinädalaks saavutati referentsväärtus ($p < 0,0001$), mis jäi püsima ning hüperkaltseemiat ei tekkinud. Kõik patsiendid saavutasid olulise rahhiidi paranemise (RGI-C koguskoor $\geq 2,0$) 40. nädalaks, RGI-C paranes keskmiselt +2,33 punkti võrra ($p < 0,0001$). RSS koguskoor vähenes 40. nädalaks keskmiselt 59% (keskmiselt -1,7 punkti, $p < 0,0001$) ning 64. nädalaks 68% võrra (keskmiselt -2,0 punkti, $p < 0,0001$). Alajäsemete deformatsioonid vähenesid 15% lastest 40. nädalaks ja 31% 64.nädalaks (mõlemal juhul $p < 0,0001$). Antud uuringus ei leitud olulist efekti laste kasvule.

Kõik uuritavad kogesid vähemalt ühte kõrvaltoimet, mis enamasti oli kerge kuni mõõduka raskusega. 38,5% juhtudest seostati kõrvaltoimeid ravimiga. Ravikatkestusi seoses kõrvaltoimetega ei esinenud. Sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid kõha (84,6%), palavik (69,2%), ülemiste hingamisteede infektsioonid (69,2%), stomatoloogilised abstsessid (53,8%), oksendamine (46,2%), kõhulahtisus (30,8%), jäsemevalu (30,8%). Burosumabi vastaseid antikehi ei leitud. Nefrokaltsinoosi haigetel ei tekkinud.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud omapoolse kulutõhususe analüüsi kokkuvõtte, mis toetub kahe II ja ühe III faasi uuringu tulemustele.

Taotleja on ajahorisondiks võtnud 100 aastat, eeldanud, et noorukite ravi lõpetatakse seoses luu kasvuplaadi sulgumisega (tüdrukutel pärast 14. eluaastat ning poistel pärast 16. eluaastat). Selline ravitaktika põhineb taotleja eeldusel, et ravimi kasutamine hoiab ära muidu kasvueas XLH tõttu tekkivaid luudeformatsioone, mis pärast ravi burosumabiga enam täiskasvanuid ei ohusta. Seejuures on ravi alustamise mediaanvanus 6,8 aastat, mis on tuletatud uuringupopulatsiooni näitajatest. Samuti on taotleja analüüsis eeldanud, et elukvaliteedi näitajate dünaamika ei erine pärast ravi lõpetamist üldpopulatsioonist. Taotleja on leidnud, et burosumabiga kaasneb ühe patsiendi kohta lisakulu ... € ning lisakasu ... QALY, mis kujundab täiendkulu tõhususe määraks ... €/QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Kolme patsiendi aastane ravimikulu oleks kokku ... € ja nelja patsiendi puhul ... €.

Diskussioon

Taotluse osas on tagasisidet küsitud ka Eesti Lastearstide Seltsilt. Lastearstid on tagasisides andnud ülevaate kahe lapse ravist, keda praegu Lastefondi toel burosumabiga ravitakse. *Tegemist on ühe perekonna kahe lapsega: 12 a poiss ja 8 a tüdruk, kes põevad perekondlikku hüpofosfateemiat. Mõlemal lapsel ei olnud haigus konventsionaalse raviga kontrolli all, fosfori tasemed olid veres madalad ja luudes esinesid rahhiitilised muutused. Poisil oli lisaks raske kasvuhäire, sagedased hambapõletikud ja luuvalud. Ravi alustamisel katkestati ravi suukaudse fosfaadiga ja mõlemad lapsed on saanud burosumabi süste iga 2 nädala tagant. Pärast esimest süsti tõusis veres fosfaatide tase normi. Hetkel on saavutatud haiguse optimaalne kontroll mõlemal lapsel. 12 a poisilaps vajab burosumabi 30 mg iga 2 nädala tagant ja 8 a tüdruk 20 mg iga kahe nädala tagant. Raviga on lastel luuvalud taandunud ja alanud luude normaalne mineralisatsiooni protsess. Kogu perekonna elukvaliteet on paranenud. Lapsed saavad käia koolis. Ravimite kõrvalmõjusid ei ole ilmnenu.*

Arutleti alternatiivsete ravivõimaluste üle, milleks on fosfaadi ja D-vitamiini asendusravi. Asendusravi puudusena on välja toodud selle halba maitset, lisaks võib fosfaat tekitada seedetrakti kõrvaltoimeid, mistõttu osad patsiendid asendusravi järjepidevalt ei tarbi. Kui vaadata aga uuringuandmeid, siis burosumabiga esines oksendamist ja gastrointestinaalseid kõrvaltoimeid isegi rohkem kui asendusraviga. Nenditi, et asendusravi tuleb manustada sagedasti, 3-6 korda päevas, mis võib elukvaliteeti negatiivselt mõjutada. Komisjonil tekkis küsimus, mil määral on tehtud jõupingutusi, et lapsed asendusravi korralikult tarbiks. Kui ravi korralikult ei järgita, siis on raske öelda, kas haigus ei ole kontrolli all seetõttu, et asendusravi pole piisavalt efektiivne või seetõttu, et ravi ei ole järjepidev.

Komisjon nentis, et kliinilises uuringus on tõestatud efekti erinevus burosumabi ja asendusravi vahel. Teatud määral toimus paranemine siiski mõlemas grupis. Arutleti haiguse diagnoosimise võimaluste üle. Komisjon sooviks spetsialistide abiga täpsustada, kas Eestis on X-liitelise hüpofosfateemia diagnoosimine süstemaatiline või juhuslik ning millistele ja kui vanadele patsientidele test tehakse. Majandusanalüüsis on kasutatud eeldust, et ravi alustamisel on patsient 6,8 aastat vana, komisjon ei ole kindel, kas ravi alustamine sellises vanuses on tõenäoline ka Eestis. Komisjon arutles, kas patsiente on võimalik jagada raskema ja kergema haigusega patsientideks ning patsientide sihtrühma raskemate haigetega kitsendada. Uuring viitas, et ravi burosumabiga on efektiivsem raskematel haigetel.

Haigekassa esindaja tegi ülevate teiste riikide hinnangutest burosumabile. Inglismaa on andnud positiivse soovitus viidates sellele, et haigus esineb harva ning tootjaga on saavutatud täiendav hinnakokkulepe, mis ravimi hinda langetab. Hinnangu kokkuvõttes öeldakse, et vaatamata kokkuleppele on tegemist väga kalliga ravimiga. Šotlased on samuti ravimi heaks kiitnud, kuigi tõdevad, et on täiesti ebaselge, kuidas see ravim pikaajalist prognoosi ja täiskasvanuiga mõjutab. Elukvaliteedi andmed on uuringutest olemas, aga neid on väga raske tõlgendada. Lisaks ütlevad šotlased, et kulu võrreldes tervisekasuga jääb väga suureks. Kanadas on burosumab hetkel hindamisel - esimene arvamus on olnud negatiivne, aga tootja on esitanud lisamaterjale ning vastavas komisjonis tuleb nüüd uus arutelu.

Komisjon arutles esitatud majandusanalüüsi üle. Haigekassale ei ole muudetavate sisendväärustega mudelit esitatud, seega haigekassa analüüsis kasutatud eeldusi muuta ei saa. Taotleja on täiendkulu tõhususe määraks leidnud ... €/QALY, mis muutuks haigekassa poolt korrigeerituna ilmselt veel ebasoodsamaks. Komisjon palus haigekassal täpsustada, miks erinevad majandusanalüüsis leitud lisakulu ühe patsiendi kohta ning lisakulu prognoosis leitud lisakulu ühe patsiendi kohta.

Komisjon mõõnis, et tegemist ei ole elulõpu ega elupäästva ravimiga, ravimile on alternatiiv olemas ning kulutõhususe näitaja on äärmiselt ebasoodne. Kuna arutelu käigus tekkis mitmeid lisaküsimusi, siis lükkab komisjon otsustamise edasi ning kutsub järgmisel arutelul osalema erialaspetsialisti, kes aitaks tekkinud küsimustele vastused leida.

Komisjoni arvamus (lihthäälteenamus)

Komisjon lükkab otsustamise edasi ning tekkinud küsimuste selgitamiseks kaasab järgmisele arutelule erialaspetsialisti.

2. KALTSIPOTRIOOL + BEETAMETASOON

Taotlus: 75% psoriaasi (L40) raviks rev dermatoveneroloogil ja pediatril

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenus osutamisest:

Psoriaas on suhteliselt sage ägenemistega kulgev autoimmuunne põletikuline nahahaigus, mis avaldub kõigis vanuserühmades, olles lastel siiski pigem harva esinev.

Psoriaasi põeb 2-3% Eesti rahvastikust ehk umbes 41 000 inimest. Aastatel 2010-2016 on psoriaasi esmahaigestumisi Eestis diagnoositud umbes 3200 kuni 4000 patsiendil aastas. 2018. aastal kasutas kaltsipotriool+beetametasoon preparaate kokku 4482 patsienti. Enstilar'i turuosaks esimesel kolmel aastal on hinnatud vastavalt ...%, ...% ja ...%, st ..., ... ja ... patsienti.

Alternatiivne ravi:

EHK ravimite loetellu on psoriaasi näidustusel kantud toopilised kortikosteroidid (flutikasoon, metüülprednisoloon ja mometasoon) ning nende kombinatsioon vitamiin D analoogiga (kaltsipotriool+beetametasoon, edaspidi Cal/BD), süsteemsed mittebioloogilised ravimid (atsitretiin, tsüklosporiin, asatiopriin, metotreksaat ja prednisoloon) ja süsteemsed bioloogilised ravimid (adalimumab ja etanertsept).

Taotletava ravimiga samu toimeaineid (Cal/BD) sisaldavaid ravimeid on käesolevalt geeli või salvi vormis EHK ravimite loetellu kantud kahelt erinevalt ravimtootjalt.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Teise faasi uurijale pimendatud randomiseeritud uuringus (**Koo et al 2016**) võrreldi omavahel Cal/BD nahavahu, Cal/BD salvi ning ravimit mittesisaldanud nahavahu ning salvi toimet harilikule psoriaasile (psoriasis vulgaris). Psoriaas pidi katma kehatüve pindalast (BSA) 2-30% ning raskusastmelt olema vähemalt kergekujuline PGA (*physician's global assessment of disease severity scale*; raskusastmed: puhas, peaaegu puhas, kerge, mõõdukas, raske) ja mPASI (*modified Psoriasis Area Severity Index*, >2) skoori alusel.

Uuringu eesmärk oli hinnata üks kord päevas kasutatava nahavahu ja salvi efektiivsust (puhas või peaaegu puhas nahk, PGA skaalal paranemine vähemalt 2 astme võrra) 4-nädalase ravi järgselt. Sekundaarne eesmärk oli hinnata efektiivsust 1-nädalase ravi järgselt ning ravimi ohutust kogu uuringu vältel.

Tulemused: Uuringu lõpuks saavutas nahavahu grupp võrreldes salvi omaga parema ravitulemuse 54,6% [n=77/141] vs 43,0% [n=58/135]; šansside suhe (odds ratio, OR) = 1,7; (95% UV 1,1 – 2,8; p=0,025). Statistiliselt oluline erinevus nahavahu ja salvi vahel ilmnis keskmise mPASI skoori alusel 1. nädalal (keskmine erinevus – 0,7; (95% UV –1,1; –0,3; p=0,001) ja 4. nädalal keskmine erinevus –0,6 (95% UV –1,1; –0,2; p=0,005). Nahavahu kasutamisel vähenes mPASI skoor 1. nädalal 43,3% ja 4. nädalaks 74,2%, samas salvi korral vastavalt 30,5% ja 63,2%. Nahavahu kasutamisel saavutati küll numbriliselt sagedamini mPASI75 (50,4% vs 40,7%, p=0,052) ja mPASI50 (80,9% vs 74,8%, p=0,17), kuid erinevused salviga ei olnud statistiliselt olulised.

Randomiseeritud uurijale pimendatud III faasi uuringus (**Paul et al, 2017**) võrreldi omavahel üksikord päevas manustatavat Cal/BD nahavahtu ja geeli efektiivsust ning ohutust kerge kuni raske psoriaasi ravis. Esmaseks tulemusnäitajaks oli Cal/BD nahavahul 4 nädalaga ja Cal/BD geeli puhul 8 nädalaga saavutatud puhas või peaaegu puhas nahk või ≥ 2 astmeline paranemine PGA skaalal. Teiseseks tulemusnäitajaks oli efektiivsus ja ohutus 12 ravinädala jooksul.

Tulemused: Cal/BD nahavahu rühmas saavutas 38,3% patsientidest raviefekti 4. nädalal, geeli rühmas 8. nädalal aga 22,5% (OR 2,55; 95% UV 1,46 – 4,46, p<0,001). Cal/BD nahavahu grupis saavutas 4. nädalal raviefekti kerge haigusvormi puhul 18,9%, mõõduka korral 44,8% ja raske haigusvormi korral 50,0% haigetest. Cal/BD geeli rühmas vastavalt 0%, 31,6% ja 15,8%. Cal/BD nahavahu rühmas oli keskmine TTTS (raviefekti saavutamiseks kulunud aeg) 6 nädalat, kuid geeli rühmas ei olnud seda

võimalik hinnata, kuna 12. ravinädalaks ei olnud 50% patsientidest raviefekti saavutanud (hazard ratio [HR] 1,97; 95%UV 1,46 – 2,65; p<0,001). 4-nädalise nahavahu ravi järgselt oli mPASI 2,18 ja 8-nädalalise geel ravi puhul 2,77 (erinevus -0,59; 95%UV -1,11 – -0,06; p=0,028). Nahavahu grupis saavutati mPASI75 sagedamini kui geeli rühmas (52,1% vs 34,6%; OR=2,18; 95%UV 1,37 – 3,47; p<0,001). Nahavahu kasutamisel kulus mPASI75 saavutamiseks 4 nädalat, geeli puhul aga 12 nädalat. PPQ alusel hindasid patsiendid nii nahavahtu kui ka geeli paremaks kui seda oli eelnev toopiline ravi.

Kõrvaltoimeid esines mõlemas rühmas ligikaudu võrdselt (41,6% vs 45,2%). Sagedasema kõrvaltoimetena kirjeldati ülemiste hingamisteede infektsioone, nasofarüngiiti ja D vitamiini hüpovitaminoosi. Enamasti olid kõrvaltoimed kerged kuni mõõduka raskusega. Nahavahuga seotud tõsiseks kõrvaltoimeks loeti psoriaasi ägenemist 69 päeva pärast ravi lõpetamist. Surmajuhumeid ei esinenud.

Cal/BD nahavahtu võrreldi Cal/BD geeliga mõõduka ja raske raskusastmega psoriaasi ravis (**Paul et al 2017**). Tegemist oli prospektiivse uurijale pimendatud randomiseeritud III faasi uuringuga. Tegu on eelneva uuringu alarühmade analüüsiga, kuhu kaasati haiged, kel esines mõõdukas kuni raske psoriaas (BSA \geq 10%, mPASI>10, DLQI (*Dermatology Life Quality Index score*, 0-30) >10. Ravi Cal/BD nahavahuga sai 77 ning geeliga 82 patsienti. Raviefekti hinnati 4., 8. ja 12. ravinädalal.

Tulemused: Cal/BD nahavahu grupis saavutati mPASI75 suuremal hulgal patsientidest kui geeliga (4. nädalal 40,3% vs 17,1% (p=0,001), 8. nädalal 53,2 vs 22,0% (p<0,001), 12. nädalal 57% vs 35,4% (p=0,006)). Psoriaasi poolt haaratud kehapindala vähenes nahavahu grupis rohkem, erinevus gruppide vahel oli statistiliselt oluline 8. ja 12. ravinädalal (vastavalt -68,9% vs -54,0%, p=0,02 ja -60,8% vs -49,8%, p=0,04). Raviefekt saavutati nahavahu kasutamisel suuremal hulgal patsientidel 8. nädalal vastavalt 35,6% vs 16,9% (p=0,0089), aga erinevused 4. ravinädalal 32,0% vs 19,0% geeli korral ja 12. nädalal 38,0% vs 31,6% olid statistiliselt ebaolulised.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on analüüsinud Cal/BD sisaldava nahavahu kuluefektiivsust psoriaasi ravis, võrreldes seda Eestis enamkasutatava, samasid toimeaineid sisaldava salviga. Mudel põhineb randomiseeritud kontrollitud uuringu andmetel (Koo 2016). Omavahel võrreldi Cal/BD nahavahu, Cal/BD salvi ning ravimit mittesisaldanud nahavahu ning salvi toimet harilikule psoriaasile (*psoriasis vulgaris*).

Analüüsi tulemusena on leitud, et ENSTILAR põhjustab kokkuvõttes psoriaasi ravikulude vähenemist ... euro võrra ravijuhu kohta vähenevate teise rea ravikulude (UV-ravi, metotreksaat või PUVA, lisaks eriarsti korduv vastuvõtt ja analüüsid) arvelt.

EHK hinnangul ei saa koostatud kuluefektiivsuse analüüsi pidada usaldusväärseks, kuna toetavad uuringuandmed salvi või nahavahu korduvate ravikuuride tulemuste kohta puuduvad. Lisaks on ekslik kuluefektiivsuse mudelis arvesse võetud suukaudse metotreksaadi maksumus.

Cal/BD sisaldavate ravimite hinnad arvestusliku päevadoosi järgi:

Ravimpreparaat	Arvestuslik päevannus	Arvestusliku päevaannuse hind
DAIOBET geel 15g	1g	1,115 eurot
DAIOBET geel 30g	1g	0,794 eurot
DAIOBET salv 30g	1g	0,794 eurot
XAMIOL geel 30g	1g	0,794 eurot
CABEMET salv 60g	1g	0,495 eurot
CABEMET salv 30g	1g	0,553 eurot
Cal/BD piirhind	1g	0,560 eurot
ENSTILAR nahavaht 60g	1g	███ eurot*

*taotletav hind

Eestile pakutavaga võrreldes on taotletav ravim soodsam Belgias, Hispaanias, Kreekas, Luksemburgis, Poolas, Portugalis, Prantsusmaal, Rumeenias ja Tšehhis.

Potentsiaalne lisakulu:

Enstilari lisamine ravimite loetellu põhjustaks ... eurot lisakulu EHK ravimihüvitiste eelarve aasta kohta, võttes arvesse Cal/BD 2019. a hüvitamise statistikat, kehtivat piirhinda ning ravimi potentsiaalset võimalikku turuosa.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Nenditi, et võrreldes samu toimeaineid sisaldava salvi ja geeliga saavutatakse nahavahuga raviefekt kiiremini, aga efekti ulatuses ei näi erinevusi olevat. Üks uuring (Paul *et al* 2017) näitas selgelt, et kaugemas ajapunktis mõõdetuna kadus statistiliselt oluline erinevus vahu ja geeli vahel. Uuritud on ka patsientide eelistusi, aga seda on tehtud 4. nädalal ravi algusest, ehk taotletavat ravimit soovivamas ajapunktis. Kokkuvõttes võib ravimi eeliseks teiste samu toimeaineid sisaldavate preparaatide ees pidada kiiremat toime saabumise aega. Patsientide eelistused on erinevad, mõned eelistavad salvi ning teistele salvi konsistents ei meeldi, neile on juba kättesaadav geel. Uuringutes on mõõdetud ka geeli, salvi ja vahu puhul ravimi kulu. Salviga võrreldes kulus vahtu sama palju, geeliga võrreldes kulus vahtu vähem, kuna efekt saavutati kiiremini. Katmata ravivajadust ei näi komisjoni hinnangul antud valdkonnas olevat. Seega ei ole ka nii suur hinnaerinevus (ca ... %) põhjendatud. Lisakulu sõltub sellest, kui suure turuosa nahavaht hõivab, see võib prognoosist olla oluliselt suurem kui ka väiksem.

Komisjon tõdes, et teatav efektiivsuse erinevus kiirema efekti saabumine näol on uuringutes tõendatud, seega on mõningane hinnaerinevus alternatiividest põhjendatav. Komisjoni hinnangul ei tohiks Eestile pakutav hind ületada ravimi hinda teistes Euroopa riikides.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et taotleja pakub ravimile hinda, mis ei ületa Euroopa riikide soodsaimat hinnataset.

3. NAATRIUMPIKOSULFAAT + MAGNEESIUMOKSIID + SIDRUNHAPE

Taotlus: 50%, täiskasvanutele, noorukitele ja lastele alates 1-aasta vanusest:

Soolestiku puhastus enne röntgenuuringut või endoskoopiat;

Soolestiku puhastus enne kirurgilist operatsiooni kliinilisel vajadusel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Jaemüügi prognoosis on eeldatud, et haigekassa kulul ostetakse aastas kuni 10 000 pakendit soolepuhastusravimeid. Picoprep turuosaks on esimesel kolmel aastal hinnatud vastavalt ... %, ... % ja ... %, st ...-... pakendit.

Alternatiivne ravi:

EHK ravimite loetellu kuuluvad preparaadid Moviprep (PEG + askorbiinhape) ja Fortrans (PEG).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

PICOPREPi on hinnatud 3 faasi randomiseeritud mitmes keskuses läbi viidud pimendatud hindajaga kontrolluuringus (Rex *et al.* 2013). Uuringusse kaasati 608 patsienti, kellele manustati

naatriumpikosulfaati ja magneesiumtsitraati (NPMT grupp) või 2L PEG-i sisaldavat ravimit koos bisakodüüli sisaldavate tablettidega (PEG + bisakodüül grupp).

Tulemused: NPMT grupis olnud patsientidel saavutati vähemalt samaväärne või ka parem soolte puhtus võrreldes PEG + bisakodüül grupi patsientidega – 84,2% vs 74,4% patsientidest saavutasid Aronchick skaalal tulemuse suurepärase või hea. NPMT grupis oli Ottawa skaala hinne madalam kui PEG + bisakodüül grupis (vastavalt 4,6 ja 5,5; P= 0,0002). NPMT grupis suutis suurem hulk patsiente ravimit nõuetekohasel hulgal tarvitada kui PEG + bisakodüüli grupis (vastavalt 99,0% ja 89,9%, p<0,0001). PEG + bisakodüüli grupis oli NPMT grupiga võrreldes suurem hulk patsiente, kes keeldusid soole ettevalmistusest, kui nad vajaksid ka tulevikus koloskoopiat (vastavalt 13,5% ja 1,7%; p<0,0001).

Üldine raviga seotud kõrvaltoimete sagedus oli antud uuringu põhjal mõlemas grupis sarnane (69,2% NPMT grupis ja 72,8% PEG + bisakodüüli grupis). Sagedasemad kõrvaltoimed on iiveldus, oksendamine, peavalu, külmavärinad ja kõhuvalu.

2016. aastal tehtud meta-analüüs (**Lieshout et al, 2017**), mis käsitles koloskoopiaks soole ettevalmistuseks kasutatavaid ravimeid, võttis kokku 13 randomiseeritud kontrolluuringu tulemused, milles võrreldi naatriumpikosulfaati koos magneesiumtsitraadiga (NPMT) sisaldavat ravimit polüetüleenglükooli (PEG) sisaldava ravimi ja naatriumfosfaati (NaP) sisaldava ravimiga. Leiti, et NPMT efektiivsus on PEGi ning NaP-ga samaväärne. NPMT talutavus oli parem kui PEG talutavus. NPMT puhul leiti olevat ka parem valmidus ravimit lõpuni manustada võrreldes PEG ja NaP preparaatidega. Kõrvaltoimete puhul täheldati, et iiveldus, oksendamine, kõhuvalu, peavalu esinemine ei erinenud statistiliselt oluliselt PEG ja NPMT grupis.

2016. aastal ilmunud meta-analüüsis (**Jin et al, 2016**) võrreldi koloskoopia ettevalmistuses PEG ja NPMT kasutamist, kaasati 25 randomiseeritud kontrolluuringut. Antud uuringus leiti, et NPMT ei ole PEG-ist halvem soole puhastamise osas, ehkki viidati trendile, et PEG võib olla mõnevõrra parem (RR 0,93; 95 % usaldusvahemik 0,86 – 1,01; P = 0,07). NPMT kasutajatel oli parem ravikuuri lõpetamise tõenäosus (RR 1,08; 95 % usaldusvahemik 1,04–1,13; P < 0,001) ning need patsiendid olid ka tõenäolisemalt nõus ravikuuri kordama (RR 1,44; 95 % usaldusvahemik 1,25–1,67; P < 0,001). Antud analüüsis leiti NPMT kasutanud patsientidel üldiselt vähem kõrvaltoimeid (RR 0,78; 95 % usaldusvahemik 0,66–0,93; P = 0,004).

2017. aasta meta-analüüsis (**Gordon et al, 2017**) on hinnatud erinevate soole ettevalmistuse meetodite sobivust laste populatsioonis. PEG ja NPMT kasutamise üle tehti järeldusi vaid kahe uuringu põhjal. Antud analüüsi põhjal on PEG ja NPMT samaväärsed soole puhastamise efektiivsuses, ravimi talutavuse osas on NPMT eelistatum.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassa peab kohaseks viia Picoprepi kasutamise majandusliku põhjendatuse hindamiseks läbi kuluminimeerimise analüüs võrreldes ravimite loetellu kuuluvate ravimitega Fortrans ja Moviprep.

Ravim	Hulgimüügi ostuhind (€)	Jaemüügi hind (€)	Kulu EHK-le 50% soodusmääraga (€)	EHK kulu erinevus vrd Picoprepiga (€)
Picoprep	█	█	█	
Fortrans	8,63	11,36	4,43	█
Moviprep	8,60	11,32	4,41	█

Ravimi hind on Eestile pakutust soodsam Prantsusmaal (... eurot), Rootsis (... eurot), Slovakkias (... eurot) ja Tšehhis (... eurot). Taotleja on teinud täiendava hinnapakumise (... eurot).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on prognoosinud Picoprepi turuosaks 1.-3. aastal vastavalt ... %, ... % ja ... %. See teeb ravimi jaemüügimahuks ... - ... eurot, millest haigekassa tasuks ... - ... eurot. Tulenevalt Picoprepi alternatiividega soodsamast hinnatasemest ei kaasneks ravimi hüvitamisega lisakulu, kuid täiendava 1652 pakendi (2019. a ilma soodustusega ostetud pakendid) hüvitamine soodusmääraga 50% tooks kaasa lisakulu ca ... eurot (uue hinnapakumise korral ... eurot).

Diskussioon

Komisjon tõdes, et uuringute andmetel on taotletav ravim teiste samal eesmärgil kasutatavate ravimitega võrreldes eeldatavalt vähemalt samaväärse efektiivsusega, kuid patsientidele paremini talutav. Taotletav ravim on uue hinnapakumise korral alternatiividest soodsam, seega lisakulu ravimihüvitiste eelarvele eeldatavasti ei teki.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada.

4. EESTI HAIGEKASSA ETTEPANEKUD

- 1. Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud intranasaalsete toimeaineid flutikasoon või mometasoon sisaldavate ravimite (AVAMYS, BRESO, FLIXONASE AQUEOUS NASAL SPRAY 50 MCG NASOMETIN, NASONEX, FLIXONASE AQUEOUS NASAL SPRAY 50 MCG) soodusmäär suurendamine:**

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon toetab ettepanekut tõsta mometasooni sisaldavate intranasaalsete preparaatide ning hinnalanguse (vähemalt intranasaalselt manustatava budesoniidi tasemele) korral ka flutikasooni sisaldavate intranasaalsete preparaatide soodusmäär 75%-ni allergilise ja vasomotoorse riniidi näidustusel alla 17-aastaste laste raviks.

- 2. Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud atüüpiliste antipsühhootikumide soodustingimuste ühtlustamine:**

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon toetab ettepanekut ühtlustada atüüpiliste antipsühhootikumide tingimused 100% soodusmäär korral ning kehtestada need järgmises sõnastuses: ravimi väljakirjutamise õigus psühhiaatril skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete (F20-F29) ning mania ja bipolaarse meeleoluhäire (F30-F31) raviks. Muudatuse eelduseks on, et olansapiini, kvetiapiini ja aripiprasooli hinnatase ei ületa risperidooni hinda. Kuna amisulpriidi hind on teiste toimeainetega võrreldes oluliselt kallim, siis teeb komisjon ettepaneku amisulpriidi puhul täpsustada erialaspetsialistidega toimeaine kasutusala. Kui amisulpriidi kasutatakse kindlal väikesel sihtrühmal, kellele teised alternatiivid ei sobi, siis soovib komisjon ka amisulpriidi väljakirjutamisel täiendav piirang kaotada. Kui patsientidele sobivad ka teised ülalnimetatud toimeained, siis soovib komisjon muuta amisulpriidi väljakirjutamise tingimusi selliselt, et enne amisulpriidi kasutamist peavad olema proovitud soodsamad toimeained.

- 3. Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud glaukoomiravimite soodustingimuste ühtlustamine:**

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon toetab ettepanekut ühtlustada EHK ravimite loetellu kantud glaukoomi kombinatsioonravimite väljakirjutamise tingimused monoravimitega ning kehtestada need 100% soodusmäär korral järgmises sõnastuses: ravimi väljakirjutamise õigus glaukoomi (H40-H42) raviks, ravimi esmase väljakirjutamise õigusega oftalmoloogil.

4. Eesti Haigekassa ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud meloksikaami, naprokseeni või ketoprofeeni sisaldavate suukaudsete ravimite soodusmäära suurendamine:

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon toetab ettepanekut tõsta EHK ravimite loetellu 50% soodusmääraga kantud ketoprofeeni, meloksikaami, naprokseeni ja etorikoksiibi (hinnalangusel alternatiivide tasemele) sisaldavate ravimite soodusmäära 75%-ni artroosi (M15-M19) näidustusel üle 63-aastastele isikutele ning reumatoid- ja juveniilse artriidi ning psoriaatilise ja enteropaatilise artropaatia (M05-M08), polüarteriidi, vaskulopaatia, süsteemse erütematoosluupuse, dermatopolümüosiidi, süsteemse skleroosi ning süsteemse sidekoe kahjustuse (M30-M35) ja anküloseeriva spondüliidi ja põletikulise spondülopaatia (M45-M46) näidustustel ning 100%-ni pahaloomuliste kasvujate (C00-D48) näidustustel.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija