

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

30.04.2019 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 14.30

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

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Matsitentaan (Lisa 1. UAB Johnson & Johnson Eesti filiaali taotlus ravimi **Opsumit** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
2. Deltafollitropiin (Lisa 2. Ferring Pharmaceuticals A/S taotlus ravimi **Rekovele** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri EHK arvamusele);
3. Eesti Haigekassa ettepanekud (Lisa 3. Memo: Bioloogiline ravi soodusravimite loetellu; Memo: Ravimite ACC LONG, FERRUM LEK siirup ja SALAZOPYRIN EN hindade tõstmisest; Memo: Ravimite PROTOPIC, NALGESIN FORTE, TOBRADEX, DEXAMETHASON KRKA, TAMOXIFEN „EBEWE“ ja DIVIGEL hinnastamisest ja hüvitamisest).

### 1. MATSITENTAAN

**Taotlus:** 100% soodusmäär, pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni (PAH) pikaajaliseks raviks NYHA/WHO III funktsionaalsesse klassi kuuluvatel täiskasvanud patsientidel, kelle puhul sildenafiliil ja bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid.

#### Soodusravimite loetelus:

100% soodusmääraga on PAH näidustusel soodusravimite loetellu kantud järgmised preparaadid:

- diltiaseem, furosemiid, hüdroklorotiasiid, indapamiid, nifedipiin (prolongeeritud ravimvormid), spironolaktoon, varfariin;
- sildenafiliil – esmavalikuna NYHA III-IV idiopaatilise või päriliku, süsteemse sidekoehaiguse või kaasasündinud südamerikkega seotud pulmonaalse arteriaalse hüpertensiooni raviks konsiiliumi (vähemalt 3 vastava eriala spetsialisti) otsuse alusel;
- iloprost, bosentaan - kui sildenafiliil on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid;
- **ambrisentaan** - kui sildenafiliil ja bosentaan on vastunäidustatud, osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud olulisi kõrvaltoimeid;

- treprostiniil - kopsusiirdamise järjekorras olevale patsiendile, kellel muud ravivõimalused on ebapiisavad või ravimvormi tõttu sobimatud.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

**Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:** Tegemist on harvikaigusega, mida põdevaid patsiente on Eestis 2017. aasta alguse andmetel 53. PAH-i diagnoositakse tänapäeval kõige sagedamini 50-65aastastel patsientidel. Hiljuti diagnoositud PAH-iga patsientide 1, 3 ja 5 aasta elulemus on USA registri REVEAL andmete põhjal vastavalt 86,3 %; 69,3 % ja 61,2%.

...

#### Opsumit jaemüügi prognoos

Opsumit	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv	12	12	12
Pakendite arv	... tk	... tk	... tk
Jaemüük	... €	... €	... €

#### Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Matsitentaani kasutamise pikaajaliste mõjude kohta PAH patsientide haigestumisele ja suremusele on tehtud üks randomiseeritud platseebovõrdlusega uuring – **SERAPHIN**: tegemist oli mitmekeskuselise topeltpimedaga III faasi uuringuga, milles osales 742 sümptomaatilise PAH-iga patsienti. Patsiendid randomiseeriti kolme ravirühma saama kas platseebot (n=250), matsitentaani annuses 3mg/päev (n=250) või matsitentaani annuses 10mg/päev (n=242). Patsientide keskmine vanus oli 45,6 aastat. Lubatud oli uuringule eelnevalt kasutada teisi PAH'i ravimeid, välja arvatud endoteeliini retseptori antagonistide ja prostanoide (i.v./s.c.). Keskmine ravi kestus oli platseebo grupis 85,3 nädalat, matsitentaan 3 mg grupis 99,5 nädalat ja matsitentaan 10 mg grupis 103,9 nädalat. Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg ravi alustamisest kuni esimese PAH-iga seotud sündmuseni, sh haigusseisundi halvenemine, prostanooidravi alustamine (i.v./s.c.), kopsusiirdamine, atriaalne septostoomia või surm.

**Tulemused:** Kokku esines 287 patsiendil mõni esmase tulemusnäitaja sündmus. Platseebo rühmas esines sündmuseid oluliselt rohkem kui matsitentaani 3 mg ja 10 mg rühmades, vastavalt 46,4%, 38,0% ja 31,4% patsientidel. Sagedaseim esmase tulemusnäitaja sündmus oli PAH-i progresseerumine. Võrreldes platseeboga, vähendab matsitentaan 10 mg annuse juures haigestumuse ja surma suhtelist riski 45% võrra (HR 0,55; 97,5% CI: 0,39-0,76; p<0,001) ning 3 mg annuse juures 30% võrra (HR 0,70; 97,5% CI: 0,52-0,96; p=0,01). 6-minuti kõnnitesti (6MKT-I) läbitud vahemaa vähenes platseebo grupis keskmiselt 9,4 m. Matsitentaani 3 mg saanud patsientide 6MKT-I läbitud vahemaa suurenes keskmiselt 9,4 m (raviefekt võrreldes platseeboga 16,8 m; 97,5% UV -2,7 - 36,4; p=0,01). Matsitentaani 10 mg saanud patsientide 6MKT-I läbitud vahemaa suurenes keskmiselt 12,5 m (raviefekt võrreldes platseeboga 22,0 m; 97,5% UV 3,2 - 40,8; p=0,008).

**Kõrvaltoimete** tõttu katkestas uuringu platseebo grupis 31 (12,4%), 3 mg matsitentaani grupis 34 (13,6%), ja 10 mg matsitentaani grupis 26 (10,7%) patsienti. Matsitentaani saanud patsientidel esines sagedamini nasofarüingiiti, peavalu ja aneemiat.

**SERAPHIN** uuringu andmete alusel analüüsiti põhjalikumalt matsitentaani mõju hospitaliseerimisele. Topeltpimendatud raviperioodi ajal hospitaliseeriti PAH-i tõttu platseebo, 3 mg matsitentaani ja 10 mg matsitentaani grupis vastavalt 80 (32,0%), 53 (21,2%), ja 46 (19,0%) patsienti, kokku oli

hospitaliseerimisi eri gruppides vastavalt 91, 59 ja 54-l korral. Platseeboga võrreldes vähenes PAH-iga seotud hospitaliseerimine 42,7% matsitentaan 3 mg grupis (riskisuhe: 0,573; 95% UV: 0,405 – 0,811;  $p=0,0015$ ) ja matsitentaan 10 mg grupis 51,6% (riskisuhe: 0,484; 95% UV: 0,337 – 0,697;  $p < 0,0001$ ). Matsitentaani raviefekt hospitaliseerimiste vähendamisel oli suurem patsientidel, kes ei saanud uuringu alustamisel muid PAH spetsiifilisi ravimeid.

Seni läbi viidud uuringute põhjal on erinevaid ERA-sid keeruline omavahel objektiivselt võrrelda. Euroopa Kardioloogide Seltsi 2015. aasta PH-i ravijuhis soovib II-III WHO funktsionaalsesse klassi kuuluvatel PAH-iga patsientide ravis monoterapiana kasutada nii ambrisentaani, bosentaani kui matsitentaani ning ei eelista üheselt üht endoteeliini retseptori antagonistide teisele.

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

Taotleja on esitanud kuluminimeerimisanalüüsi, milles võrdleb matsitentaani kasutamise kulusid ambrisentaani kuludega. Lisaks ravimi väiksemale maksumusele on arvestatud, et matsitentaan toob täiendavat kulude kokkuhoidu, kuna sellega esineb vähemal määral kõrvaltoimeid (ödeemi), on väiksemad kulud ravi jälgimisele (vähem maksafunktsiooni testimisi) ning vähem hospitaliseerimisi. Taotleja hinnangul saavutatakse matsitentaan raviga kulude kokkuhoid ... eurot patsiendi kohta aastas.

Haigekassal ei ole alust pidada matsitentaani ambrisentaanist kehvemaks ning nõustub üldjoontes tootja poolse kuluminimeerimise käsitlusega, kuid sarnaselt PBACi käsitlusele peab EHK otsese ravimi maksumuse kõrval muude kulude arvestamist kaudsetest võrdlustest tuleneva ebakindluse taustal liigseks.

Peab arvestama, et bosentaanil on juba turul geneeriline konkurents ja hetkel on Euroopa Raviametis menetluses kaks müügilootlust geneerilisele ambrisentaanile. Seepärast tuleb matsitentaani loetellu kandmisel luua mehhanism, mis säilitaks positiivse hinnavahe ambrisentaaniga ka siis kui viimasele tulevad turule geneerilised alternatiivid.

### **Diskussioon**

Komisjon tegi kokkuvõtte taotleja vastuskirjast EHK ekspertarvamusele, milles taotleja annab teada, et ravimiga Opsumit on hetkel käimas mitmeid kliinilisi uuringuid, mille tulemuste publitseerimist on oodata järgneva 2 aasta jooksul. Taotleja teeb ettepaneku lisada ravim Opsumit alates 1. juulist 2019 haigekassa soodusravimite nimekirja tingimusel, et matsitentaani hind seotakse ambrisentaani hinnaga. Juhul kui nimetatud kliiniliste uuringute tulemused aga osutuvad positiivseteks ning tõestavad matsitentaani lisandväärtust, palub taotleja neid andmeid arvesse võtta iga-aastase hinnaleppe uuendamise käigus.

Komisjon tõdes, et matsitentaanil tõendatud eeliseid alternatiivide ees ei ole. Kuna ravimi hüvitamine lisakulu ei põhjusta, siis on põhjendatud taotluse rahuldamine ning PAH-iga patsientide ravivalikute laiendamine. Kui taotleja esitab uute uuringute andmed, siis on põhjust komisjonil neid hinnata. Nenditi, et PAH-i uuringutes mõõdetakse sageli selliseid näitajaid, mida on raske kliiniliselt tõlgendada (nt 6MKT).

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et ravimi hind ei ületa ambrisentaani (piir)hinda.

## **2. DELTAFOLLITROPIIN**

**Taotlus:** 100% soodusmäär, ravimi väljakirjutamise õigusega alla 41-aastastele naistele kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenuste osutamise ettevalmistuseks naiseinfertiilsuse ehk -viljatuse (RHK-10 järgi N97.0–N97.9) ja eostumist kaasaitava käitluse (Z31.0-Z31.9) diagnooside korral

**Soodusravimite loetelus:**

N97.0-97.9, Z31.0-31.9 näidustusel on soodusravimite loetellu kantud järgmised toimeained: Alfafollitropiin, alfakooriongonadotropiin, alfalutropiin, gosereliin, triptoreliin, tsetroreliks - kuni 40-aastastele patsientidele kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenuste osutamise ettevalmistuseks

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Viljatuse sõltub suurel määral vanusest. 25–29-aastaste seas hinnatakse levimuseks 5,5%, 30–34-aastaste seas 9,4% ja 35–39-aastaste seas 19%.

Taotleja on jaemüügi mahu prognoosi aluseks võtnud patsientide arvu, kes on 2017. aastal kasutanud alfa- ja beetafolliitropiini, alfalutropiini ning alfafollitropiini + alfalutropiini, kokku 2033 patsienti. Eeldatud on, et patsientide arv kasvab 2% aastas ja suurem osa patsiente kasutab Rekovelle'i esimeses IVF-i (*in vitro fertilization*) tsüklis (esimesel aastal I-III tsüklis vastavalt 8%, 4% ja 1%).

Taotleja jaemüügi mahu prognoos:

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide kogupopulatsioon	2 033	2 074	2 115
Rekovelle osakaal	13%	24%	43%
Rekovelle patsiente	264	498	909
Jaemüügi prognoos (€)	229 078	438 038	788 907
Haigekassa kulu tagasimaksega (€)	154 609	295 678	532 759

**Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

**ESTHER-1** oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, hindaja-pimendatud, mitte-halvemus uuring, mis võrdles deltafolliitropiini ning alfafollitropiini efektiivsust ja ohutust IVF-i ettevalmistamisel. Deltafolliitropiini annust kohandati igale patsiendile lähtuvalt tema kehakaalust ning anti-Müller hormooni (AMH) tasemest – AMH tase <15 pmol/L manustati 12mcg ja AMH tase >15 pmol/L manustati 0,10 – 0,19 mcg/kg. Täpse annuse määramiseks kasutati spetsiaalset algoritmi. Alfafollitropiini patsientidele manustati esimesed viis päeva ravimit annuses 150 IU, pärast seda võis annust vajadusel korrigeerida vastavalt follikulaarsele vastusele. Esmased tulemusnäitajad olid kestva raseduse määr (vähemalt üks elujõuline emakasisene loode 10-11 nädalal pärast siirdamist) ning kestva siirde määr (elujõuliste loodete arv 10-11 nädalat pärast siirdamist, jagatuna siirdatud blastotsüütide arvuga). Uuringusse kaasati 1329 naist, kellest 1326-le manustati uuringu- või võrdlusravimit. Deltafolliitropiini rühma randomiseeriti 665 naist ning alfafollitropiini rühma 661 naist.

**Tulemused:** Kestva raseduse määr oli deltafolliitropiini rühmas 30,7% ning alfafollitropiini rühmas 31,6%. Rühmade erinevuse 95% usaldusvahemik oli -5,9% – 4,1%. Kestva siirde määr oli deltafolliitropiini rühmas 35,2% ning alfafollitropiini rühmas 35,8%, erinevuste 95% usaldusvahemik -6,1% – 4,8%. Seega leidis kinnitust deltafolliitropiini mittehalvemus alfafollitropiinist. Elussünde oli deltafolliitropiini rühmas 29,8% ning alfafollitropiini rühmas 30,7% (erinevus -0,9%, 95% UV -5,8% – 4,0%).

Kehavälise viljastamise sagedaimes kõrvaltoime, munasarjade hüperstimulatsiooni sündroomi (OHSS) esinemissagedus uuringurühmade vahel ei erinenud, kuid deltafolliitropiini saanud patsientidel võeti vähem kasutusele ennetavaid meetmeid OHSS-i puhuks (2,3% vs 4,5% patsientidel,  $p=0,005$ ).

**ESTHER-2** oli eelkirjeldatu jätku-uuring, mis on avaldatud konverentsiettekandena ning kus hinnati korduvate kunstliku viljastamise tsüklite mõju anti-folliikuleid stimuleeriva hormooni (anti-FSH) antikehade tekkele. Uuringus osales 513 patsienti. 252 deltafolliitropiini rühmas ning 261 alfafolliitropiini rühmas, kes läbisid teise kunstliku viljastamise tsükli. Veel kolmandagi tsükli läbisid nendest 95 patsienti deltafolliitropiini rühmas ning 93 patsienti alfafolliitropiini rühmas.

**Tulemused:** Pärast teist tsüklit esinesid anti-FSH antikehad 0,79% deltafolliitropiini rühma patsientidel ning 0,38% alfafolliitropiini patsientidel, pärast kolmandat tsüklit oli antikehade määr vastavalt 1,05% ja 1,08%. Kestev rasedus saavutati teise tsükli puhul 27,8% deltafolliitropiini patsientidel ning 25,7% alfafolliitropiini patsientidel. Kolmanda tsükli puhul vastavalt 27,4% ning 28%.

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

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, mis võrdleb munasarjade stimulatsiooni kulusid Rekovelle`i (delfafoolliitropiin) ja alfafoolliitropiini kasutamisel. Mudeli ajahorisont on kolm IVF-i tsüklit, lühikese ajahorisondi tõttu pole diskonteerimist kasutatud. Kulud on esitatud ravikindlustuse perspektiivist lähtuvalt. Analüüsi järgi on deltafoolliitropiini kasutamine kulusäästlik: patsiendi kohta säästetakse ... eurot.

Haigekassa viis läbi kordusanalüüsi, võttes arvesse järgmiseid asjaolusid:

- Tulenevalt uuringu ESTHER-1 tulemustest, mille järgi ei ole deltafoolliitropiin halvem kui alfafoolliitropiin, on kohane kasutada kuluminimeerimise analüüsi.
- Haigekassa hinnangul on 1. ravitsükli kohane kasutada uuringus ESTHER-1 leitud alfafoolliitropiini keskmist annust (103,7 mcg, millele vastab 1414,09 IU). Kuna haigekassal puudub informatsioon alfafoolliitropiini annuste kohta 2. ja 3. ravitsükli, on 2. ja 3. ravitsükli annuste arvutamisel võetud aluseks ravimiga Ovaleap (alfafoolliitropiin) läbi viidud kolmanda faasi uuringutes leitud 1.-3. ravitsükli keskmised annused (vastavalt 1536 IU, 1998 IU ja 2113 IU). Nende annuste põhjal on leitud annuse suurenemine 2. ja 3. ravitsükli võrreldes 1. ravitsükliga, alfafoolliitropiini annus 1. ravitsükli ESTHER-1 uuringu järgi on korrutatud läbi leitud kordajatega.
- Taotleja on 2. ja 3. ravitsükli patsientide osakaalu arvutamisel tuginenud kestva raseduse määra tulemustele (nt patsientide määr 2. tsükli = 100% - kestva raseduse määr pärast 1. tsükli). Haigekassa hinnangul ühendab antud lähenemine 2. ja 3. tsükli patsientide määra, kuna erinevatel põhjustel võivad patsiendid, kel 1. ravitsükkel ei õnnestunud, siiski loobuda järgmise ravitsükli läbimisest. Haigekassa on analüüsis 2. ja 3. tsükli läbivate patsientide määra arvanud uuringus ESTHER-2 2. ja 3. ravitsükli läbinud patsientide arvu põhjal.
- Haigekassa on alfafoolliitropiini 1 IU hinna arvanud 1. jaanuarist 2019. a kehtima hakkavat alfafoolliitropiini piirhinda määravate preparaatide hinna alusel, 1 IU maksumus on 0,245 eurot.
- Analüüsis on kasutatud Rekovelle`i preparaatide 1 mcg keskmist jaemüügihinda, võttes arvesse taotleja pakutud tagasimakseid. OHSS-i ennetavate meetmete kuluna on analüüsis kasutatud taotluse andmeid.

Analüüsi järgi kaasneb Rekovelle`i hüvitamisega lisakulu ühe patsiendi kohta ... eurot. Kuluneutraalsuse tagamiseks peaks preparaatide hulgemüügi ostuhind olema taotletust keskmiselt 56% võrra madalam.

Haigekassa hinnangul oleks haigekassa kulu Rekovelle`ile esimesel aastal kuni ... eurot ja Rekovelle`i hüvitamisega kaasneks ravikindlustuse eelarvele lisakulu kuni ... eurot.

## **Diskussioon**

Komisjonile tehti kokkuvõtte taotleja vastuskirjast EHK ekspertarvamusele, milles taotleja selgitab, et kasutas oma analüüsis kõige enam kasutatavat võrdlusravimit. Nimetatud valik vastab Balti riikide ravimite farmakoökonomilise hindamise juhisele, kus on ettenähtud kõige sagedamini kasutatava ravimi kasutamine võrdlusravimina. Keskmise Gonal-f annus (2070 RÜ), on võetud ravimi omaduste kokkuvõttest. Taotleja on palunud ekspertarvamust reaalelus kasutatavate annuste kohta dr Aivar Ehrenbergilt (Tartu Ülikooli Kliinikumi Naistekliiniku direktor), kes kinnitas igapäevases ravipraktikas kasutatavate annuste vastavust SPC põhiste Gonal-f soovitatavatele annustele (keskmiselt 2070 IU). Lisaks kohalikule ekspertarvamusele on taotleja sõnul viimast tõestatud ka oluliselt mahukamas Al-Inany 2016. aasta meta-analüüsis. Al-Inany 2016 meta-analüüsi põhjal (mille tulemusi kasutatakse ka esitatud mudelis) on Gonal-f'iga identsete või võrreldavate ravimite kaalutud keskmine r-FSH annus 1948 RÜ tsükli kohta. Seetõttu on SPC-s esitatud Gonal-f keskmine annus (2070 RÜ) realistlikum ning samas ka oluliselt sarnasem Al-Inany 2016 meta-analüüsi tulemustele, kui väljapakutud Ovaleap-i keskmised annused. Lisaks palub taotleja täiendavat aega, et esitada omapoolne pakkumine ravimi Rekovelle hinna osas, tagamaks, et Rekovelle ravikuuri maksumus ei ületaks Gonal-f ravikuuri maksumust võttes arvesse reaalelus kasutatavaid ravikuuri annuseid.

Komisjon nentis, et vajadus parema ravi järele on selles valdkonnas olemas, kuid taotletav ravim ravikvaliteedis ilmselt muutusi ei too. Efektiivsuse osas on deltafolitropiin samal tasemel praegu kasutatava raviga ning ohutuse osas ei saa samuti paremust kindlalt väita. Ühe eelisenähtena on taotleja nimetanud ootsüütide arvu, mis oli deltafolitropiinil rohkem soovitud vahemikus, kuid see ei resulteerunud rohkemates rasedustes või rohkemates lõpuni kantud rasedustes. Seega on õigustatud kasutada kulumineerimise analüüsi ning komisjoni hinnangul deltafolitropiini hüvitamine lisakulu põhjustada ei tohiks.

Arutleti erinevate toimeainete võrreldavate annuste üle. Haigekassa esindaja selgitas, et taotleja on esitanud sellise kulumudeli, milles peamised sisendid on naiste arv, kes saavad ravi I, II ja III tsüklis ning ravimi annused, mida erinevates tsüklites kasutatakse. Erinevates tsüklites kasutatavate annuste kohta on andmed aga puudulikud. Teades, et igas järgnevas tsüklis ravimi annus suureneb, otsis haigekassa kordaja, millega I tsüklis kasutatud annus läbi korrutada. Taotleja on haigekassa arvamusest ilmselt veidi valesi aru saanud, sest majanduslikus analüüsis on EHK võrdlusravimina kasutanud siiski ravimit Gonal-f, kuid kordaja, millega leida Gonal-f annused II ja III tsüklis, on tuletatud ravimiga Ovaleap tehtud uuringust. Tõdeti, et võrdlused on kaudsed, kuid paremaid andmeid kuskilt võtta ei ole. Komisjoni hinnangul on selles majanduslikus analüüsis õigem kasutada uuringutest pärit annuste andmeid mitte reaalelu andmeid, sest Eesti praktika ei ole standard.

Komisjon arutles ka selle üle, et millega on põhjendatud ravimi väljakirjutamise piiramine alla 41-aastastele naistele. Nenditi, et see piirang võib olla iganenud ning ravi tingimused tuleks süstemaatiliselt üle vaadata ning naistearstidega konsulteerida.

## **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamine ei tekitaks lisakulu ravimihüvitiste eelarvele.

## **3. EHK ETTEPANEKUD**

### **1. Bioloogiline ravi soodusravimite loetellu**

- EHK on eelneva aasta jooksul teinud mitmetele bioloogiliste ravimite tootjatele ettepanekuid oluliseks hinnalangetuseks, mis võimaldaks olulise lisakuluta likvideerida ravijärjekorrad nende haiguste bioloogilises ravis.

- Konkreetse ja eelnimetatud tingimustele vastava hinnapakumise on teinud üks ravimitootja biosarnasele adalimumabile. Toimeaine adalimumab on teenuste loetelu kaudu kättesaadav reumatoloogiliste, dermatoloogiliste, gastroenteroloogiliste ja oftamoloogilise näidustuste korral.
- Eesti Reumatoloogide Selts, Eesti Gastroenteroloogide Selts ja Eesti Oftalmoloogide Selts toetavad adalimumabi lisamist soodusravimite loetellu. Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts ettepanekut ei toeta.
- Kõikide erialaseltside murekohaks on asjaolu, et soodusravimite loetellu mitme erineva tootja adalimumabi vmt bioloogilise ravi lisandumisel kehtestatakse piirhind. Vältimaks piirhinda ületava osa tasumist patsiendi poolt tuleks ravimite hinnaerinevuse puhul teha ümberlülitusi ühelt preparaadilt teisele, mille mõju patsiendile ei pruugi arstide hinnangul positiivne olla. Samas näitab senine teaduslik tõendusmaterjal, et mitmekordne ümberlülitumine sama bioloogilise toimeainega erinevate preparaate vahel ei mõjuta ravi efektiivsust, ohutust ega antikehade teket.
- Adalimumabi lisamisel soodusravimite loetellu oleks täiendavaks aastaseks kuluks ca 1,4 miljonit eurot, juhul kui adalimumab lisatakse loetellu 01.07.2019 oleks poolaasta kuluks ca 700 tuhat eurot. Teenuste loetelu kaudu on 2019. a kulu adalimumabile ca 3,6 miljonit eurot ja poolaasta kulu ca 1,8 miljonit eurot.

### **Kas lisada adalimumab soodusravimite loetellu?**

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles muudatuse vajalikkuse üle. Ravijärjekorrad ja efektiivsete ravimite kättesaadavuse piiratus on murekohaks mitmetes valdkondades. Varasematel aastatel on seda enim rõhutanud reumatoloogid, kuid viimasel ajal on reumatoloogias olukord paranenud. Uueks murekohaks on järjekorrad psoriaasi ravis. Adalimumabi soodusravimite loetellu kandmine aitaks ravijärjekordi nendes valdkondades vähendada. Loetellu lisanduks kolm adalimumabi sisaldavat ravimipreparaati. Tõenäoliselt lisanduvad oktoobrist/jaanuarist ravimite loetellu ka etanertsepti sisaldavad preparaadid.

Arutleti adalimumabi väljakirjutamise tingimuste ning ravi korralduse üle. Reumatoloogid ja gastroenteroloogid on öelnud, et väljakirjutamise tingimused võiksid ravimite loetelus esialgu jääda sarnasteks teenuste loetelu tingimustega. Teenuste loetelus on nii kliinilised kriteeriumid kui ka konsiiliumi nõue. Kuna arstidel on preparaadi vahetamise osas ebakindlus, siis peaks komisjoni hinnangul jääma esialgu ravi määramise õigus eriarstile. Eriarstid on bioloogilise raviga juba ka pikalt kokku puutunud, kuid perearstidel see kogemus puudub. Arst saab ravimi välja kirjutada maksimaalselt üheksaks kuuks. Vähemalt paar korda aastas on bioloogilise ravi näidustusega patsientidel eriarsti juures käimine komisjoni hinnangul põhjendatud. Konsiiliumi nõuet pidas komisjon mõistlikuks, sest konsiilium vaatab patsiendi ravi üle tervikuna, samas ravi pikendada saab ka elukohajärgne spetsialist.

Praegu jagavad haiglates bioloogilisi ravimeid õed ja arstiga kohtub patsient siis, kui selleks vajadus tekib. Eriarstid peaksid olema valmis patsientidele tagama visiidid, mis on ravimi väljakirjutamiseks ja ravi jälgimiseks vajalik teha. Ka praeguse korralduse juures peab patsient sattuma eriarsti vaatevälja, et ravi saaks jätkuda. Kõik loetellu kantavad preparaadid on subkutaanselt manustatavad, millega saavad patsiendid kodus ise hakkama. Komisjon tõdes, et muudatusega võib kaasneda ravisõostumuse halvenemine ja seeläbi ka ravitulemuste halvenemine. Praegu on eriarsti õde võtnud vastutuse selle eest, et õige patsient õigel ajal ravimi kätte saab, nüüd oleks see patsientide enda vastutus.

Arutleti selle üle, miks ei toeta haigekassa ettepanekut Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts. Dermatoloogidele ei meeldi, et ravimite loetellu lisandub esialgu ainult üks molekul, nende arvates annab see adalimumabi tootvatele ravimifirmadele eelise. Nad on veel öelnud, et TNF-alfa inhibiitorid (adalimumab) ei ole nii efektiivsed kui interleukiini inhibiitorid. Selts tõi ka välja, et juhul kui patsiendil kaob adalimumabile ravivastus aasta keskel, siis pole haiglalepingutes raha, et patsient mõnele teisele

ravile lülitada. Kuna haiglatelt raha ära ei võeta, siis see risk on siiski maandatud. Dermatoloogid töid negatiivse aspektina välja veel selle, et kui tekib piirhind, siis võib olla vajalik patsiendil ravi vahetada. Komisjoni hinnangul ei ole võimalik üheselt öelda, et bioloogilise preparaadi vahetamine on igal üksikjuhul ohutu, kuid senine teaduslik tõendusmaterjal näitab, et mitmekordne ümberlülitumine sama bioloogilise toimeainega erinevate preparaatide vahel ei mõjuta ravi efektiivsust, ohutust ega ravimivastaste antikehade teket.

Kaaluti, kas esialgu võiks muudatus puudutada ainult ühte ravivaldkonda, et hinnata, kuidas uus süsteem toimima hakkab. Samas nenditi, et see pole õigustatud, sest kui arst ei soovi ravimit retseptiga välja kirjutada, siis jääb talle ka edaspidi võimalus jätkata ravi endist viisi. Adalimumab jääb paralleelselt kättesaadavaks ka teenuste loetelu kaudu.

Adalimumabi soodusravimite loetellu lisamisel tuleb muuta määrust „Haiguste loetelu, mille ravimiseks või kergendamiseks mõeldud ravim kantakse piirhinna või hinnakokkuleppe olemasolu korral ravimite loetellu soodustuse protsendiga 100 või 75“ ning tõsta vastavate haiguste korral bioloogiliste ravimite hüvitamise määra 100%-ni. Hetkel hüvitatakse ravimeid vastavate näidustuste korral 75% soodusmääraga.

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

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel adalimumabi sisaldavad preparaadid lisada soodusravimite loetellu analoogsete väljakirjutamise piirangutega, mis kehtivad adalimumabile teenuste loetelus.

### **2. Ravimite ACC LONG, FERRUM LEK siirup ja SALAZOPYRIN EN hindade tõstmisest**

Ravimid ACC LONG, FERRUM LEK siirup ja SALAZOPYRIN EN on kantud Eesti Haigekassa ravimite loetellu ning neid turustatakse Eesti järgmiste hindadega, hulгимүүги ostuhinnas km-ta:

	<b>Soodustus</b>	<b>Hind praegu</b>	<b>Uus hind</b>
ACC LONG 600mg N10	50%, 100%	4,50 eurot	4,85 eurot
FERRUM LEK siirup 10mg/ml 100ml	50%, 75%	2,94 eurot	4,50 eurot
SALAZOPYRIN EN 50mg N100	50%, 75%	9,35 eurot	9,98 eurot

Eeltoodud ravimite Eestis taotletavad hinnad ei ületa Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivaid. Lähtuvalt ravikindlustuse seaduse § 45 lõikest 5<sup>1</sup> tuleb eelmainitud ravimite osas otsustada, kas leppida hinnatõusudega ja jätkata nende soodustamisega või arvata need ravimid soodustuselt välja.

<b>Ravim</b>	<b>Kasutajad 2018</b>	<b>EHK kulu 2018</b>	<b>Lisakulu hinnatõusust</b>
ACC LONG	18	2462,82 eurot	187,17 eurot
FERRUM LEK	1981	9197,15 eurot	4 874,49 eurot
SALAZOPYRIN EN 2533		125 689,46 eurot	8 421,19 eurot

**Kas leppida hinnatõusudega ja jätkata nende soodustamisega või arvata need ravimid soodustuselt välja?**

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

Komisjon soovitas ravimid loetellu jätta.

### **3. Ravimite PROTOPIC, NALGESIN FORTE, TOBRADEX, DEXAMETHASON KRKA, TAMOXIFEN „EBEWE“ ja DIVIGEL hinnastamisest ja hüvitamisest**

Vastavalt ravikindlustuse seaduse § 45 lõikele 3<sup>1</sup> ning tervise- ja tööministri 14. detsembri 2017. a määruse nr 50 „Hinnakokkuleppe sõlmimise kord“ § 6 lõikele 6 ei tohi Eesti

Haigekassa ravimite loetellu kantud ainsa sama toimeaine ja manustamisviisiga ravimi hind ületada Eesti peamistes võrdlusriikides (Läti, Leedu ja Slovakkia Vabariigis) kehtivaid hindasid.

Ravimite hinnavõrdluse tulemused, eurodes, hulгимүүgi ostuhinnas km-ta:

	<b>EE</b>	<b>LV</b>	<b>LT</b>	<b>SK</b>
PROTOPIC salv 0,03% 30g	23,50	19,55	21,35	18,43
PROTOPIC salv 0,1% 30g	25,30	21,71	-	20,23
NALGESIN FORTE tablett 550mg N30	3,36	-	-	2,30
TOBRADEX gtt opht 0,1%+0,3% 5ml	3,55	-	3,35	-
DEXAMETHASON KRKA tablett 4mg N20 20,14		12,42	-	-
TAMOXIFEN „EBEWE“ tablett 20mg N30	7,50	-	4,50	-
DIVIGEL TD geel 1mg/g 1g N28	8,57	-	5,67	-

Eeltoodud ravimite Eestis kehtivad hinnad ületavad Eesti peamistes võrdlusriikides kehtivaid. Lähtuvalt ravikindlustuse seaduse § 45 lõikest 5<sup>1</sup> tuleb eelmainitud ravimite osas otsustada, kas jätkata nende soodustamisega või arvata need soodustuselt välja. Tulenevalt kehtestatud piirhindadest ei tekita eelnimetatud ravimite hinnatõusud lisakulu Eesti Haigekassa eelarvele, kuid põhjustavad patsiendi omaosaluse kasvu.

**Toopilise takroliimuse** maksumuse võrdlus alternatiivsete sama grupi toimeainetega, jaehinnas km-ga:

**takroliimus (1g salvi) 1,01...1,09 eurot (piirhind 0,79...0,87 eurot)**

pimekroliimus (1g salvi) 1,02 eurot

Patsient tasub apteegis täiendavalt 6,55...6,56 eurot pakendi kohta.

**Naprokseeni** maksumuse võrdlus alternatiivset sama grupi toimeainega, jaehinnas km-ga:

**naprokseen 0,16 eurot (500mg) 50% (piirhind 0,12 eurot)**

indometatsiin 0,29 eurot (100mg) 50%, 75%, 100%

diklofenak 0,07 eurot (100mg) 50%, 75%, 100%

piroksikaam 0,46 eurot (20mg) 50%

lornoksikaam 0,60...0,63 eurot (12mg) 50%

meloksikaam 0,14 eurot (15mg) 50%

ibuprofeen 0,16...0,17 eurot (1200mg) 50%, 75%, 100%

ketoprofeen 0,13...0,25 eurot (150mg) 50%

Patsient tasub apteegis täiendavalt 1,23 eurot pakendi kohta.

**TOBRADEX silmatilgad 0,1%+0,3% 5ml:** kombineeritud antibakteriaalne silmaravim, maksumuse võrdlus alternatiivsete sama grupi toimeainetega, jaehinnas km-ga:

**deksametasoon+tobramütsiin 0,10...0,16 eurot (0,1ml või 0,1g) 50% (piirhind 0,097 eurot)**

deksametasoon+klooramfenikool 0,055...0,16 eurot (0,1ml või 0,1g) 50%

deksametasoon+neomütsiin+polümüksiin B 0,10 eurot

Patsient tasub apteegis täiendavalt 0,28 eurot pakendi kohta.

**Suukaudse deksametasooni** maksumuse võrdlus teiste sama manustamisviisiga glükokortikoididega võrreldes, jaehinnas km-ga:

**deksametasoon 0,49...0,51 eurot (1,5mg) (piirhind 0,31 eurot)**

metüülprednisoloon 0,12...0,16 eurot (7,5mg)

prednisoloon 0,095 eurot (10mg)

Patsient tasub apteegis täiendavalt 9,65 eurot pakendi kohta.

**Tamoksifeeni** sisaldavale ravimile alternatiivid puuduvad, samuti **östradioli transdermaalsele ravimile DIVIGEL**. Patsient tasub apteegis täiendavalt 3,40 eurot (tamoksifeen) või 3,12 eurot (Divigel) pakendi kohta.

**Kas jätkata nende preparaatide soodustamisega või arvata need soodustuselt välja?**

### Diskussioon

Komisjoni tegi murelikuks see, et patsiendi omaosaluse suurus on järjest vähem haigekassa juhtida ning üha enam sõltuv ravimitootjatest.

Komisjon soovitas kaaluda võrdlusriikide hinna refereerimise ja selle alusel piirhinna kehtestamise lõpetamist, sest patsient ei peaks ravimi eest rohkem tasuma seetõttu, et võrdlusriigis on selle hind soodsam.

Kokkuvõttes ei pidanud komisjon õigeks patsientide jaoks ravimivalikut piirata ning soovitas ravimeid soodusloetelust mitte välja arvata.

### Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovitas ravimid kehtivate piirhindadega loetellu jätta.

Alar Irs  
Juhataja

Marta Danilov  
Protokollija