

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

04.06.2018 nr 5

Algus kell 17.15, lõpp kell 18.00

Juhatas: Alar Irs (Raviamet)  
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, videokonverents)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)  
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Ott Laius (Raviamet)  
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei tuvastatud.

### PÄEVAKORD:

1. Taotlus varasemast komisjonist, kabosantiniib (Lisa 1. Erialaspetsialistide tagasiside, tootja vastuskiri, ravimikomisjoni 12.03.2018 protokoll);
2. Lisaküsimused [Lisa 2. memo: DPP4-inhibiitorite (vildagliptiin, sitagliptiin, saksagliptiin, linagliptiin) võrdlev hinnastamine ja hüvitamine].

### 1. KABOSANTINIIB

Tuletati meelde 12.03.2018 komisjoni arutelu. Hetkel hüvitatavad ravimid neeruvähiga patsientidele: esimeses ravireas pasopaniib ja sunitiniib, teenuste loetelu kaudu bevatsizumab ja temsiroliimus. Teises ravireas pasopaniib, sunitiniib, sorafeniib ning aksitiniib, teenuste loetelu kaudu nivolumab.

Taotleja hinnangul võiks kabosantiniibi kasutada patsiendid, kellel ebaõnnestus kas esimene või teine ravirida VEGFR raviga ehk siis teine või kolmas ravirida Eesti kontekstis. Uuringus METEOR (Choueiri TK *et al*, 2016) oli 71% patsientidest haigus progresseerunud eelnevalt ühe türosiinkinaasi inhibiitori järgselt ning 29% kahe või enama türosiinkinaasi inhibiitori kasutamise järgselt. Eelnevast ravist oli 64% varem saanud sunitiniibi, 44% pasopaniibi, 16% aksitiniibi ning 5% nivolumabi, ehk enamik uuringu patsiente vastab komisjoni hinnangul Eesti teise ravirea tingimustele. Nivolumabi järgselt progresseerunud patsiente oli uuringus vaid umbes 30, seega on väga vähe andmeid kabosantiniibi efektiivsuse ja ohutuse kohta kasutamiseks kolmandas ravireas. Komisjon palub taotlejal esitada juurde kliinilise uuringu alarühma analüüsi, et hinnata ravimi meditsiinilist tõendus põhisust kasutamaks seda kolmandas ravireas. Komisjon soovib erialaspetsialistidega koostöös täpsustada ravimi vajadust ja ravimi positsioneerumist olemasolevate ravimite kõrval ning seejärel taotlust uuesti arutada.

Erialaekspertide tagasiside: 1. ravireas on kasutuses valdavalt sunitiniib või pasopaniib sõltuvalt toksilisusprofiilist; 2. ravireas aksitiniib või nivolumab, tõenäoliselt kujuneb peamiseks valikuks nivolumab. Eesti Onkoterapia Ühing taotleb nivolumabi piirangute leevendamist, hetkel on nivolumabi monoravi näidustatud kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus või haigus püsib stabiilsena. Seejuures ei või nivolumabile eelne ega järgne ravi aksitiniibiga, v.a juhul, kui aksitiniibi või nivolumabi

kasutamisel ei saada kolme ravikuu jooksul täielikku või osalist ravivastust või kolme ravikuuga toimub haiguse progressioon või ravi katkestatakse kõrvaltoimete tõttu esimese kaheksa nädala jooksul.

Taotletakse nivolumabi monoravi hüvitamist kaugelearenenud heledarakulise neeruvähiga heas üldseisundis (ECOG 0-1) patsiendil 2. või 3. rea raviks kuni haiguse progressioonini tingimusel, et mitte enam kui kolme ravikuu möödumisel on saavutatud täielik või osaline ravivastus (vastavalt RECIST kriteeriumidele) või haigus püsib stabiilsena.

Kabosantiniibist:

European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016. aasta ravijuhendi järgi on kabosantiniib toodud ära ühe standardse võimalusena nivolumabi kõrval helerakk-kartsinoomi korral teise rea raviks, samuti kolmanda rea ravina nivolumabi järgselt.

2. rea kohta: *Nivolumab and cabozantinib are both available: either drug is recommended* [I, A; ESMO-MCBS v1.0 score: 5 (nivolumab)]

3. rea kohta: a) *In patients previously treated with one TKI and nivolumab, cabozantinib is recommended, if available* [V, A]. *In the absence of cabozantinib, either everolimus or axitinib can be used* [IV, C].

b) *In patients previously treated with one TKI and cabozantinib, nivolumab is recommended* [V, A], *and either everolimus or axitinib remains an acceptable option* [V, B].

Seega võiks ka Eesti situatsioon olla selline, kus need mõlemad ravimid oleksid kasutatavad järjestatuna nii 2. kui ka 3. ravireas.

Haigekassa kohtus tootjaga ja arutelu tulemusel esitas ravimitootja hinnapakumise, mille kohaselt on kabosantiniibi ravikuuri hind 2. ravireas võrreldav nivolumabi hinnatasemega samas ravireas.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles lisandunud informatsiooni üle. Möödunud korral arutati kabosantiniibi efektiivsuse ja ohutuse üle võrreldes alternatiividega 2. ravireas ja leiti, et esitatud uuringute tulemuste kõrvutamisel ei saa väita, et kabosantiniibi ja nivolumabi efektiivsus oleks oluliselt erinev. Erialaekspertide hinnangul ja ESMO ravijuhiste kohaselt on kabosantiniib ja nivolumab võrdsed alternatiivid 2. ravireas kasutamiseks, ühe paremus teise ees ei ole tõendatud ja alternatiivse ravimi lisamisel soodusravimite loetellu ei ole lisakulu haigekassa ravimihüvitiste eelarvele põhjendatud. Arvestades tootja viimast hinnapakumist, soovib komisjon lisada kabosantiniibi kolmanda alternatiivina 2. raviritta, laiendades patsientide ravivalikut.

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb nivolumabi väljakirjutamistingimuste leevendamist ehk kolmanda ravirea hüvitamist neeruvähiga patsientide raviks juhul kui varasem ravi on ebaõnnestunud ja haigus progresseerub. Samuti soovitakse, et aksitiniibi ja nivolumabi oleks võimalik kasutada teineteise järel, mida hetkel kehtivad piirangud ei võimalda. Komisjoni hinnangul tuleks kõiki kolme ravimit – nivolumab, kabosantiniib ja aksitiniib vaadata alternatiividena kolmandas ravireas ja komisjon soovib haigekassal alustada läbirääkimisi kõikide ravimitootjatega 3. ravirea tekitamiseks. Seejärel tuleb leida potentsiaalne lisakulu ravikindlustushüvitiste eelarvele ning arutada küsimust komisjonis uuesti.

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

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada taotlus osaliselt ja lisada kabosantiniib soodusravimite loetellu kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi teise rea raviks täiskasvanutel pärast eelnenud vaskulaarse endoteeli kasvufaktorile (VEGF) suunatud ravikuuri. Kolmanda ravirea osas soovib komisjon haigekassal tootjatega läbi rääkida ning seejärel küsimust uuesti komisjonis arutada.

## 2. LISAKÜSIMUSED

### Sissejuhatus/probleemiasetus

DPP4-inhibiitorid (vildagliptiin, sitagliptiin, saksagliptiin, linagliptiin) ja nende kombinatsioonid metformiiniga on hüvitatavad 50% soodusmääraga ilma täiendavate tingimusteta ning 75%/90% soodusmääraga II tüüpi diabeedi (E11, E14) näidustusel, ravimi väljakirjutamise õigusega kombinatsioonraviks; kombinatsioonravi peab sisaldama sulfonüüluurea preparaati, välja arvatud juhul kui see on meditsiiniliselt vastunäidustatud.

Mainitud DPP4-inhibiitoritest esimesena on saanud soodustuse sitagliptiin, seejärel saksagliptiin, linagliptiin ja vildagliptiin. Iga järgneva DPP4-inhibiitori (sh kombinatsioon metformiiniga) soodustamise ja hinnastamise otsustamisel on lähtutud ühtsest põhimõttest, et lisanduv ravim ei ole parem juba soodustatutest ning pakutav hinnatase peaks olema vähemasti samaväärne või soodsam juba hüvitatavate sama grupi toimeainetega võrreldes. 7.03.2016. a ravimikomisjoni istungil on arutatud DPP4-inhibiitorite hinnastamise küsimust (seoses sitagliptiini ja saksagliptiini kallima hinnatasemega teiste sama grupi toimeainetega võrreldes) ning otsustatud järgmiselt: arvata sitagliptiin ja saksagliptiin soodusloetelust välja, kui müügiloo hoidjad ei ole valmis langetama ravimite hindasid tasemele 1,21 eurot päevaravi hind. Väljaarvamiste korral anda 6 kuud üleminekuajaga ning muudatustest teavitada aegsasti arstide ja patsientide organisatsioonide.

Ülal toodud otsuse järgselt langetati toimeaineid sitagliptiin ja saksagliptiin sisaldavate ravimite hinnad samale või samaväärsele hinnatasemele küsituga võrreldes.

Alates 1.04.2018 on Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud esimesed vildagliptiini ja vildagliptiin+metformiini sisaldavad soodsamad geneerilised ravimid; alates 1.07.2018 on langemas saksagliptiini ja saksagliptiin+metformiini hinnakokkuleppe hinnad.

---

### Hüvitatavate DPP4-inhibiitorite võrdlev efektiivsus ja ohutus

Farmakodünaamilises mõttes ei ole eelmainitud grupi toimeainete vahel olulisi erisusi tuvastatud (Baetta jt, 2011), ravimite efektiivsus on sarnane: HbA1c langus (monoteraapias) kliiniliselt oluline, kuni -0,8% (Trevisan, 2017). Toimeainete vahelisi erinevusi võib täheldada DPP4-inhibiitorite farmakokineetilistes omadustes (poolväärtusaeg, süsteemne toime, biosaadavus, sidusus valkudega, metabolism, aktiivsete metaboliitide olemasolu, eritumine) (Baetta jt, 2011), millest lähtuvalt tuleb häiritud neeru- või maksafunktsiooniga patsientidel DPP4-inhibiitorite kasutamisel enamasti arvestada ööpäevase annuse kohandamise vajadusega, kuid kõik DPP4-inhibiitorid on samas võrdselt kasutatavad (Trevisan, 2017):

	<u>Tavaannus</u>	<u>Annus neeru- või maksapuudulikkusega patsiendile</u>
Vildagliptiin	100mg	50mg
Sitagliptiin	100mg	25...50mg
Saksagliptiin	5mg	2,5mg
Linagliptiin	5mg	5mg

Tingituna enterohepaatilisest eritumismehhanismist ei pea linagliptiini kasutamisel neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ööpäevast annust vähendama, kuid alternatiivselt saab samadel patsiendigruppidel kasutada teisi DPP4-inhibiitorid (v.a vildagliptiin maksakahjustuse korral, sh patsientidel, kellel ravieelnealaniinaminotransferaasi (ALAT) või aspartaaminotransferaasi (ASAT) väärtus ületab enam kui kolm korda normivahemiku ülempiiri (ULN)) väiksemas ööpäevases annuses ning saksagliptiin raske maksakahjustuse korral ning hemodialüüsi vajavatel lõppstaadiumis neeruhaigetel).

Erinevates tuntumates rahvusvahelistes ravjuhistes (ADA, NICE, IDF, AACE/ACE, Austraalia ravijuhis) ning Eesti 2016. a diabeedijuhendis käsitletud ravi põhimõtted on DPP4-inhibiitorite osas suhteliselt sarnased, tähelepanu on juhitud kokkuvõttes vaid järgmistele ravimite omadustest ning vastava ajahetke kättesaadavatest uuringuandmetest lähtuvatele erisustele:

- 1) erinevalt teistest DPP4-inhibiitoritest tuleb vildagliptiini manustada 50mg kaks korda päevas, va neeru- või maksapuudulikkusega patsiendid (vt eespool);
- 2) erinevalt teistest DPP4-inhibiitoritest ei tule linagliptiini ööpäevast annust vähendada neeru- või maksapuudulikkuse esinemisel;
- 3) erinevalt teistest DPP4-inhibiitoritest ei soovitata kasutada saksagliptiini väga suure kardiovaskulaarse riskiga 2. tüüpi diabeedihaigetel (Ambos jt, 2016);
- 4) kõik DPP4-inhibiitorid on vastunäidustatud pankreatiidi esinemisel (Garber jt 2018)

Erialaspetsialistide 2016. a arvamuse põhjal on DPP4-inhibiitorite näol tegemist farmakoloogiliselt ja kliiniliste uuringute põhjal väga homogeense ravimgrupiga. Erinevused molekulide vahel on minimaalsed ning tugevaid eeliseid ühelgi neist ei ole (Volke, 2016).

Uuemates DPP4-inhibiitoreid käsitlevates uuringutes ja ülevaateartiklites keskendutakse peamiselt DPP4-inhibiitorite ohutuse uurimisele kaasuva kardiovaskulaarse, neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel. 2017. aastal läbi viidud meta-analüüs DPP4-inhibiitorite ohutuse kohta kardiovaskulaarse riskiga patsientidel 50 randomiseeritud kontrolliga uuringu andmete põhjal selekteeris ohutuima ravivõimalusena kardiovaskulaarse riskiga patsientidel vildagliptiini (49,18%), millele järgnesid suhteliselt võrdsel tasemel saksagliptiin (26,56%) ning sitagliptiin (20,76%) (Guo jt 2017). Ka teised autorid on pidanud andmeid saksagliptiini kõrgema kardiovaskulaarse riski kohta vastuolulisteks (Scheen 2018). Samas pole teada, et vilda- või linagliptiini kohta oleks teostatud FDA 2008 nõuetele vastavaid kardiovaskulaarse ohutuse uuringuid.

### **Mõju ravikindlustuse eelarvele**

Potentsiaalne sääst 1,1 - 1,2 miljonit eurot

### **Ravimitootjate seisukoht:**

**Merck Sharp&Dohme OÜ** ei nõustu väitega, et vildagliptiin ja sitagliptiin on võrreldavad, kuna sitagliptiinil on leitud soodne toime pikaajalistes kardiovaskulaarse ohutuse uuringutes, sitagliptiinil on rohkem võimalusi annuse kohandamiseks vildagliptiiniga võrreldes, sitagliptiin on manustatav üks kord päevas erinevalt vildagliptiinist ning mõnede riikide ravijuhised on märkinud sitagliptiini eelistatuna teiste DPP4-inhibiitorite ees.

**Boehringer Ingelheim GmbH Eesti filiaali** esindaja arvamusel on linagliptiin oluliselt parem ja ohutum teistest DPP4-inhibiitoritega võrreldes, kuna puudub vajadus annuse kohandamiseks neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel.

### **Diskussioon**

Arutati ravimite efektiivsuse üle. DPP-4 inhibiitorid on farmakoloogiliselt väga homogeenne ravimgrupp, langetades glükohemoglobiini kliiniliste uuringute põhjal kuni 0,8%<sup>1</sup>. Tootja rõhutab, et linagliptiini kasutamisel ei ole neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ööpäevast annust vaja vähendada, ent ravimi SPC juhib tähelepanu asjaolule, et kuigi farmakokineetika uuringud on näidanud, et maksapuudulikkusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik, siis kliiniline kogemus selliste

---

<sup>1</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5688978/>

patsientidega puudub. Eestis on DPP-4 inhibiitoritel 75%/90% soodusmääruga väljakirjutamisõigus kombinatsioonraviks, mis peab sisaldama sulfonüüluurea preparaati, välja arvatud juhul kui see on meditsiiniliselt vastunäidustatud. Seega võib eeldada, et enamus patsiente saab DPP-4 inhibiitorit kas koos metformiini, sulfonüüluurea või mõlema preparaadiga (seda toetab Eesti diabeedi ravijuhend<sup>2</sup>). Metformiini SPC sätestab, et glomerulaarfiltratsiooni tuleb hinnata enne ravi alustamist ja edaspidi vähemalt kord aastas. Eesti diabeedi ravijuhend ütleb, et sulfonüüluurea preparaatide kasutamisel tuleb neid maksa- või neerupuudulikkusega patsientidele hüpoglükeemia ohu tõttu määrata ettevaatlikult ja annust korrigeerides. Seetõttu tehakse tõenäoliselt juba täna erinevaid analüüse ning jälgitakse nii neeru- kui maksafunktsiooni näitajaid sõltumata sellest, millist DPP-4 inhibiitorit patsient kasutab.

Komisjoni hinnangul on tegemist samaväärse efektiivsuse ja ohutuse profiiliga ravimitega ning tootjate argumente ei peeta asjakohaseks, vaid pigem erisuste otsimiseks, millega kallimat hinda põhjendatakse. Lisaks on ravimitootjatega sõlmitud hinnakokkulepetes klausel, mille kohaselt peab olema erinevate DPP-4 inhibiitorite hinnatase samaväärne ja ravimikomisjon soovib esmaselt meenutada tootjatele nende lepingulisi kohustusi ja hinda vastavalt korrigeerida. Komisjon juhib tähelepanu, et potentsiaalne sääst on üle miljoni euro ravikindlustushüvitiste eelarvest, mida saaks kasutada tegelike katmata ravivajaduste rahuldamiseks.

Komisjon tõdeb, et ravimite loetelust väljaarvamisel on arusaadav arstide praktiline mure, sest potentsiaalne ravimi vahetus mõjutab tuhandeid patsiente. Komisjon annab suunised haigekassale selgitada välja, kuidas ravil olevaid patsiente täna jälgitakse, milliseid analüüse ja millise sagedusega tehakse, sh perearsti kvaliteedisüsteemi raames. Seejärel tuleb erialaspetsialistidega koostöös arutada läbi murekohad, teha tegevusplaan olemasolevate patsientide ravi ümber vahetamiseks, planeerida üleminekuaeg, teavitustööd ja kõik muu asjasse puutuv.

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

Lükata otsustamine edasi. Arutada küsimust järgmises komisjonis, kui on kokku kogutud eespool nimetatud informatsioon.

Alar Irs  
Juhataja

Getter Hark  
Protokollija

---

<sup>2</sup> <https://eestiartst.ee/2-tuupi-diabeedi-eesti-ravijuhend-2016/>