

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Sotsiaalministeeriumis, ruumis 124

22.05.2017 nr 3

Algus kell 14.00, lõpp kell 16.00

Juhatas: Alar Irs (Sotsiaalministeerium)
Võtsid osa: Ott Laius (Ravimiamet, telefoni teel)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Toomas Kariis (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefoni teel)
Maia Gavronski (Eesti Perearstide Selts)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Protokollija: Marta Danilov (Sotsiaalministeerium)

PÄEVAKORD:

1. Tsüklosporiin (Lisa 1. Santen OY Eesti filiaali taotlus ravimi **Ikervis** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, teiste EL riikide hinnainfo);
2. Mannitool (Lisa 2. PharmaSwiss Eesti OÜ taotlus ravimi **Bronchitol** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, uuendatud taotluse lisa 6, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
3. Stiripentool (Lisa 3. Wegatred OÜ taotlus ravimi **Diacomit** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Ludvig Puusepa Nimelise Neuroloogide ja Neurokirurgide Seltsi arvamus, teiste EL riikide hinnainfo);
4. Trifluridiin + tipiratsiil (Lisa 5. Les Laboratoires Servier'i taotlus ravimi **Lonsurf** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, uuendatud taotluse lisad 5 ja 6, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, dr Anneli Elme selgitused metastaatilise kolorektaalvähi palliatiivse ravi III rea haigete osakaaludest, taotleja vastuskiri EHK arvamusele, taotleja vastuskiri EHK arvamusele nr 2, teiste EL riikide hinnainfo, ESMO metastaatilise kolorektaalvähi ravijuhend);
5. Lisaküsimused (Lisa 6. memo: kroonilise C-viirushepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste täiendamine; memo: tikagreloori ja klopidogreeli väljakirjutamise õiguse laiendamine, MTÜ Tromboosiühingu pöördumine).

1. TSÜKLOSPORIIN

Taotlus: 75%, raske keratiidi raviks kuiva silma haigusega täiskasvanud patsientidel, kellel see ei ole paranenud hoolimata ravist pisarasaendajatega.

Praegu soodusravimite loetelus: Taotletud näidustusel ravimeid soodusloetellu kantud ei ole, 50% soodusmääruga saab kasutada lokaalseid kortikosteroide ja lokaalsete kortikosteroidide ja infektsioonivastaste ainete kombinatsioone – deksametasoon, loteprednool, deksametasoon + neomütsiin + polümüksiin B, deksametasoon + tobramütsiin, deksametasoon + klooramfenikool.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Kuiva silma sündroom (Dry eye disease - DED) on multifaktoriline pisaraaparaadi ja silmapinna haigus, mille sümptomiteks on ebamugavustunne, nägemishäired ja pisarakile ebastabiilsus koos võimaliku kahjuga silmapinnale. Haigusega kaasneb pisarakile suurenenud osmolaarsus ja põletik silmapinnal. Haiguse komplikatsioonideks on konjunktiviit, sarvkesta haavand ja sarvkesta infektsioon. Raskemad juhud on tavaliselt tingitud autoimmuunsest haigusest, näiteks Sjögreni sündroomist või teistest reumaatilistest haigustest ning võivad ravimata jätmisel põhjustada nägemisvõime langust. Haigust esineb enam naistel ja eakatel. Haiguse levimuse kohta Eestis andmed puuduvad. Raske DED-i levimus Ameerika Ühendriikides on 3,4% naistel ja 2,2% meestel. Lähtudes Norras tsüklosporiini kasutavate

patsientide arvust, prognoosib taotleja ravimi vajaduseks 2017. aastal 80 patsienti, 2018. aastal 100 patsienti ja 2019. aastal 120 patsienti.

EHK: Retseptikeskuse andmetel on isikuid, kes 2016. a kasutasid DED-i diagnoosi korral ajutiselt lokaalseid kortikosteroide 140, seega võib eeldada, et tegemist on potentsiaalsete Ikervise kasutajatega. Samas tuleb silmas pidada, et kortikosteroidid on neile patsientidele kättesaadavad 50% soodusmääraga, mille korral konkreetse diagnoosi märkimine retseptile soodustuse saamiseks ei ole vajalik ning seetõttu võib tegelik potentsiaalsete patsientide arv olla suurem.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

DED'i kergemaid vorme saab ravida kunstlike pisaratega (käsimüügis), raskematel juhtudel ei piisa sümptomite raviks kunstlike pisarate kasutamisest ning rakendada tuleb täiendavat ravi. Paiksed kortikosteroidid, mis on soodusloetellu kantud 50% soodusmääraga, on efektiivsed põletikuvastased ained, kuid neid ei soovitata pikaajaliseks kasutamiseks silmasisese rõhu tõusu ohu ja katarakti riski tõttu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebovõrdlusega 6-kuulises, Euroopas läbiviidud uuringus **SANSIKA (Leonardi A et al, 2016)**, millele järgnes 6-kuuline avatud jälgimisperiood, hinnati tsüklosporiini 0,1% silmatilkade efektiivsust raske kuiva silma haiguse (DED) korral. Esmane tulemusnäitaja oli CFS (Corneal fluorescein staining) –OSDI (The Ocular Surface Disease Index) vastus (CFS ≥ 2 astmeline paranemine ja OSDI 30%-line paranemine) (ITT). Teised tulemusnäitajad olid CFS vastus (CFS ≥ 2 astmeline paranemine), OSDI vastus (paranemine $\geq 30\%$), VAS vastus (paranemine $\geq 30\%$), CFS-VAS vastus (CFS ≥ 2 astmeline paranemine ja VAS 30%-line paranemine ning täielik korneaalne paranemine (CFS = 0)). **Tulemused:** CFS-OSDI vastus (CFS ≥ 2 astmeline paranemine ja OSDI 30%-line paranemine) esines 6. kuuks 28,6%-l ja 23,1%-l patsientidest tsüklosporiini ja platseebogrupis. Tsüklosporiini paremus ei saavutanud statistilist olulisust ei esmase ega teiste tulemusnäitajate osas. *Post hoc* analüüsis, kus defineeriti ravile vastanuks patsiendid, kelle CFS paranemine oli 3 või enam punkti algväärtusest ning OSDI paranemine 30% või enam algväärtusest, saavutati esmane tulemusnäitaja 18,8%-l ja 7,7%-l patsientidest tsüklosporiini- ja platseebogrupis ($p=0,016$). HLA-DR ekspressiooni taseme määramisel täheldati IKERVIS'e grupis võrreldes kandjalahusega silma pindmiste kihtide põletiku olulist vähenemist 6-ndal kuul ($p=0,021$). Kõrvaltoimed olid okulaarsed ning kõige sagedasemaks oli manustamispiirkonna valulikkus: 29,2% vs 8,9%.

Randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas platseebovõrdlusega, Euroopas läbiviidud 6-kuulises uuringus **SICCANOVE** hinnati tsüklosporiini 0,1% silmatilkade efektiivsust mõõduka ja raske DEDI korral. Esmased tulemusnäitajad olid CFS muutus algväärtusest päevani 168 ning sama ajaperioodi okulaarse düskomfordi VAS skoori muutus. **Tulemused:** tsüklosporiini saanutel ilmnis CFS oluline paranemine võrreldes platseebogrupiga, kuid 6. kuul silma ebamugavustunde üldskoori osas platseeboga võrreldes paremust ei ilmnunud. Kõrvaltoimed olid okulaarsed: 42,6% vs 26,8%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud lihtsustatud kuluefektiivsuse arvutuse, milles võrdleb Ikervist kandjalahusega ehk platseeboga ning leidnud, et täiendkulu iga ravitud juhu kohta (samaaegne vastus CSF ja OSDI osas) on 2582,94 eurot.

Haigekassa ei pea esitatud kalkulatsiooni kohaseks, kuna kulutõhususe arvutamisel tuleb lähtuda kuludest ning kasudest kummagi ravitaktika korral, mitte sellest, kui palju patsiente taotletava preparaadiga läbi viidud kliinilises uuringus on osalenud. Lisaks tuvastas uuring SANSIKA, et erinevate elukvaliteedi mõõdikute kasutamisel Ikervise erinevust kandjalahusest ei tuvastatud, seega võib eeldada, et ravimist saadav kasu patsientide elukvaliteedile võrreldes kandjalahusega ei ole teada. Samuti leiab haigekassa, et Ikervist tuleks vastavalt Balti juhendile võrrelda Eestis kasutusel oleva standardraviga, milleks on vastavalt vajadusele kasutatavad lokaalsed kortikosteroidid. Haigekassa on võrrelnud ravimi hinda steroididega, mida kasutatakse tavaliselt kombinatsioonis kunstpisaratega.

Tabel 1. Hinnavõrdlus kortikosteroidide ja nende kombinatsioonidega (EHK andmetel on alltoodud ravimeid reaalset kasutatud kuiva silma sündroomi korral. Keskmiselt kasutatakse 1,2 pakki aastas patsiendi kohta)

ATC	Toimeaine	Paki hind	Aastase ravi maksumus EHK-le	Aastase ravi maksumus patsiendile
S01BA01	deksametasoon	4,21	0,62	4,47
S01BA02	hüdrokortisoon*	2,69	0,00	3,25
S01BA14	loteprednool	8,69	3,32	7,17
S01CA80	deksametasoon+n eomütsiin+polümü ksiin B	5,18	1,20	5,05
S01CA81	deksametasoon+to bramütsiin	5,11	1,16	5,01
S01CA82	deksametasoon+kl ooramfenikool	5,45	1,36	5,21
S01XA18	tsüklosporiin	93,29	912,48	206,95

*hüdrokortisoon ei kuulu soodusravimite loetellu. Tabel Eesti Haigekassa ekspertarvamusest.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Kui lähtuda taotleja pakutud jaemüügimahust, oleks kulu suuruseks esimesel aastal 72 998,75 €, teisel 91 248,44€ ning kolmandal 109 498,13€. Arvestades, et raske DED-iga patsiente võib olla 140, oleks lisakulu 127 747,82€.

Diskussioon

Komisjon arutles selle üle, milline on vajadus taotletava ravimi järele ning millised on kasutatavad alternatiivid. Nenditi, et vajadus ravimi järele on olemas, sest leidub patsiente, kes pisaraasendajatest abi ei saa ning ühtlasi on hulk patsiente, kes kasutavad kortikosteroidide nii sageli, et neid ohustab glaukoom või kae. Komisjon pidas võimalikuks defineerida patsientide sihtrühm, kelle jaoks mõistlikud alternatiivid puuduvad.

Taotletava ravimi toimet peeti väga väikeseks ning tõdeti, et tõenäoliselt haigetel, kellel ravim toimet avaldab, on sellest mingil määral kasu, kuid neid patsiente on väga vähe. Uuringute tulemuste põhjal ei osata prospektiivselt öelda, kes on need haiged, kellel ravim toimib ja kellel mitte ning see selgub ravimi pikaajase kasutamise käigus.

Komisjon arutles ravimi kulutõhususe üle. Oletati, et ravimi kulutõhususe näitaja võib Eestis jääda samasse suurusjärku Ühendkuningriigis tehtud analüüsi tulemusega, milles leiti, et võrdluses platseeboga on keskmine ICER_{QALY}=20 000 naela. Samas ei olnud komisjon kindel, kust on leitud UK analüüsis kasutatud elukvaliteedikasu, st QALYde arv. Haigekassa tõi välja, et UK-s näib ravimi hind olevat soodsam kui Eestile pakutu.

Seoses faktiga, et ravimi kliiniline efekt on väike ja hinnang selle suurusele väga ebatäpne, pidas komisjon õigeks riskijagamise rakendamist. Nenditi, et riskijagamise pakkumine peaks olema haigekassale vähekoormav ning selle võiks rakendada selliselt, et müügiloa hoidja tarnib haiglasse tasuta ravimit, arst määrab kahe kuni kolme kuu pärast efekti ning efekti ilmnemisel jätkaks arst ravimi määramist soodusretseptiga. Esialgse info põhjal võib öelda, et kolme kuu järel ravi alustamisest on võimalik arstil öelda, kas ravimist on kasu olnud. Ühtlasi tuleks erialaspetsialistide abiga täpsustada, millised patsiendid ravimit kindlasti saama peaksid ehk mida võib lugeda raskeks haiguseks, mis ei allu ravile pisaraasendajatega. Nenditi, et efekti kirjeldamine on raske ja see võib jääda subjektiivseks, seega tuleks spetsialistidega täpselt kokku leppida, mida võib pidada ravivastuseks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Arvestades ravimi väikest ja ebakindlat efekti, ent vajadust ravimi järele, soovitas komisjon rahuldada taotluse tingimusel, et ravimitootjaga sõlmitakse riskijagamise hinnakokkulepe, mille korral võtab haigekassa ravimi eest hüvitamise üle neil patsientidel, kellel on kolme kuu järel tõestatud ravimi positiivne efekt. Lisaks tuleb oftalmoloogide abiga täpsustada, kas kolm kuud efekti hindamiseks on sobiv aeg ning kokku leppida, mida võib lugeda ravivastuseks.

2. MANNITool

Taotlus: 100%, tsüstiline fibroos (E84)

Näidustus: Bronchitol on näidustatud tsüstilise fibroosi raviks 18-aastastel ja vanematel täiskasvanud patsientidel lisaks parimale standardravile.

Dr. Maire Vasar, allergoloogia ja pulmonoloogia dotsent, TÜ lastekliinik: Bronchitoli ohutus- ja efektiivsusuuringuid alla 18-aastastel on tehtud üksikuid, kuid seniste lasteuuringute farmakokineetilised parameetrid ja tõhusus on osutunud sarnaseks täiskasvanutega. Bronchitol oleks uus täiendav lisaravim ka kooliealistele tsüstilise fibroosi haigetele, kes saavad pulberinhalaatori hingamisega hakkama. Eksperdid ei näe, et Bronchitol vahetaks välja Pulmozyme ravi, pigem nähakse Bronchitoli vajadust nendel patsientidel, kellel Pulmozyme'ga ei saada piisavat efektiivsust või kellel esinevad muud Pulmozyme ravi takistavad asjaolud.

Praegu soodusravimite loetelus: 100% soodumääruga on kirjeldatud näidustusel soodustatud multiensüümid (lipaas+amülaas+proteasaas), tokofersolaan, asitromütsiin, tobramütsiin, tsiprofloksatsiin, atsetüültsüsteiin ja alfadornaas. Lisaks kompenseerib haigekassa erandkorras preparaate kolistiin, nebuliseeritav tobramütsiin ning väikelastele spetsiaalset eritoitu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tsüstiline fibroos (TF) on hingamiselundeid ja seedesüsteemi haarav pärilik ainevahetushaigus, mis põhjustab paljude kehavedelike viskoossuse tõusu. Iseloomulik on kroonilise obstruktiivse hingamisteid ahendava kopsuhaiguse esinemine ning seedeensüümide puudulik tootmine kõhunäärme poolt. Haigusele puudub tervistav ravi, ravi eesmärgiks on kopsufunktsiooni säilitamine, elukvaliteedi parandamine ning eluea pikendamine. Eestis loetakse TF sageduseks 1:7500. Eestis on diagnoositud 54 patsienti, nendest 20 täiskasvanut. Toetudes ekspertide hinnangule on taotleja eeldanud, et Bronchitol ravi vajaks kuni 10 patsienti aastas.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

TF-i kopsuvormi ravitakse antibiootikumide, bronhodilataatorite ja hingamisteedest sekreeti väljutada aitavate ainetega. Sekreeti väljutavateks vahenditeks on atsetüül- ja karbotsüsteiin, alfadornaas ning inhaleeritav hüpertooniline soolalahus. Lisaks on olemas tsüstilise fibroosi transmembraanse regulaatorvalgu modulaatorid ivakaftoor ja lumakaftoor, aga need ei ole Eestis kasutusel.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Esitatud on kahe 26-nädalase topeltpimedada randomiseeritud III faasi uuringu (**DMP-CF-301** ja **DPM-CF-302**) ühendatud analüüs: 324 ja 318 vähemalt 6-aastast patsienti randomiseeriti saama kas inhaleeritavat mannitooli 400mg kaks korda ööpäevas või võrdlusravimit (inhaleeritav mannitool alalävises annuses 50mg kaks korda ööpäevas).

Tulemused: Kogu valimis oli alfadornaasi kasutajatel uuringus DPM-CF-301 FEV1 suhteline muutus võrreldes algtasemega 26-nädalase raviperioodi järel 2,83% (95% UV 0,62-6,27). Alfadornaasi mittekasutajatel oli antud näitaja suhteline muutus 4,30% (95% UV 0,53-8,07). Uuringus DPM-CF-302 oli suhteline muutus alfadornaasi kasutajatel ning mittekasutajatel vastavalt 3,21% (95 UV 0,61-7,03) ja 4,73% (95% UV 1,93 – 11,40). FEV1 suhteline muutus eeldatavast võrreldes võrdlusrühmaga ei olnud lastel ega noorukitel uuringute ühendatud analüüsi alusel statistiliselt oluline. Lastel (6-11 aastat) oli

erinevus 3,86%, $p=0,130$ ja noorukitel (12-17 aastat) oli erinevus 1,12%, $p=0,597$. Kõrvaltoimete tõttu lõpetasid uuringurühmas ravi 11,6% ja võrdlusrühmas 6,3% patsientidest. Kõige sagedasem kt oli köha, mis oli ka kõige sagedasem ravi lõpetamise põhjus. Veriköha esines uuringurühmas 9,4% ja võrdlusrühmas 5,4% patsientidest. Uuringurühmas esines ka üks tõsine bronhospasmi juhtum.

RA: Mannitooli kliinilise efektiivsuse andmed on ebakindlad suure uuringutest väljalangevuse tõttu ning saadav kliiniline kasu on mõõdukas. Täiskasvanud patsientidel saavutati FEV1 muutus 100 ml võrra, mis on tavapäraselt piir, millest alates võib muutust lugeda kliiniliselt oluliseks. Patsientidel, kes ei kasutanud samaaegselt alfadornaasi, oli efekt mõnevõrra suurem.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulumineerimise analüüsi, milles võrreldi preparaatide alfadornaas ja mannitool ravipäeva maksumusi: mannitoolil vastavalt 23,35 eurot ning alfadornaasil 24,07 - 48,15 eurot. Taotleja hinnangul ei kaasne mannitooliga täiendavaid kulusid, sest vajadusel asendatakse alfadornaas-ravi mannitooliga. NICE analüüsis oli ICER per QALY (rhDNase sobimatuse, talumatuse või ebapiisava ravivastusega patsientidel) £41,074.

EHK: Kirjeldatud sihtgrupil ei ole haigekassa hinnangul kohaseks võrdlusravimiks alfadornaas, vaid parim toetav ravi, mistõttu palus EHK taotlejal esitada täiendava kulutõhususe analüüsi. Taotleja esitas NICE'i avaliku hinnangu, kuid ei esitanud menetluse aluseks olnud tootjapoolset Markovi mudelit, mistõttu ei ole haigekassal olnud võimalik mudeli sisendeid detailselt hinnata, analüüsi kuluandmeid Eesti oludele kohandada ega lähtuda Balti riikide ravimite farmakoökonomilise hindamise juhendis ette nähtud diskonteerimismäärast 5%. Eeltoodust lähtuvalt ei olnud haigekassal võimalik analüüsida ravimi kulutõhusust Eesti kontekstis.

Arvestades katmata ravivajadust ning eelpool mainitud kitsaskohti, saab haigekassa asuda ravimi hüvitamist pooldavale seisukohale ainult nende patsientide osas, kellele alternatiivsed ravivõimalused ei ole osutunud efektiivseks või on vastunäidustatud ning ravi lõpetamisele on sätestatud selged kriteeriumid.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Arvestades, et ühe patsiendi ravikulu aastas on kuni 26 originaalpakendit, tähendab see 10 patsiendi korral lisakulu ravikindlustuse eelarvele kuni 85 000 eurot.

Diskussioon

Komisjon rõhutas, et kõige suurem vajadus ravimi järele on neil patsientidel, kes ei saa alfadornaasi kasutada. Kuigi ka ülejäänud patsientidel on vajadus parema ravi järele, on selles sihtrühmas ravimi efekt nii kesine, et komisjon keskendus patsientidele, kellel alternatiivi pole ehk kes ei saa alfadornaasi kasutada või kes ei saa alfadornaasiga piisavat efekti. Sellistel patsientidel on ainuke alternatiiv parim toetav ravi ning tavaline haiguse kul on selline, et kopsufunktsioon järjest halveneb.

Nenditi, et ravimi efekt on väike ja ebakindel, kuid neil patsientidel veidi parem, kellel alfadornaasi lisaks ei kasutata. Veidi parem efekt tähendab seda, et patsientidel, kes alfadornaasi lisaks ei kasutanud, paranes FEV1 150 ml võrra. Bakteriaalsete ägenemiste sageduse vähendamise osas ravimi efekti tõestatud ei ole. Juhiti tähelepanu, et Šoti analüüsis leiti, et seda, kas ravim toimib või mitte, saab hinnata juba 6 nädalase ravi järel. Selgitati, et kuuendaks nädalaks on saavutatud maksimaalne efekt, mis hakkab siis langema ja 26. nädalaks, kui mõõdeti lõplik efekt, oli tasakaaluolukord saavutatud. Ehk kui ainult kuuendal nädalal raviefekti hinnata, siis ilmselt võidakse seda veidi üle hinnata. Austraalia hinnangus on öeldud, et esialgne ravi pikkus on kolm kuud, siis tehakse ravi jätkamise otsus ja kordusanalüüsid tehakse kuuekuuliste intervallidega.

Komisjon pidas põhjendatuks rahuldada taotlus patsientide sihtrühmal, kes alfadornaasi kasutada ei saa või kellel sellega vajalikku toimet ei saada. Komisjon leidis, et ravimi efekti tuleks sarnaselt Austraalia analüüsiga hinnata kolmandal kuul ning ravi lõpetada, kui efekti ei ole ning ühtlasi erialaspetsialistidega kokku leppida, kuidas hinnatakse, kas ravim toimib või mitte. Komisjon leidis, et sarnaselt alfadornaasiga ei ole vaja ravimi kasutamisele eapiirangut kehtestada, sest ilmselt hakkaksid ravimit

saama enamasti üle 6-aastased patsiendid, kes olid kaasatud ka uuringutesse. Samas ei ole alust arvata, et ravim ei peaks samamoodi toimima ka noorematel patsientidel. Ühtlasi soovitas komisjon välistada mannitooli ja alfadornaasi kooskasutamise, sest sellistel patsientidel oli raviefekt väiksem ning kooskasutamine suurendaks mõju ravimihüvitiste eelarvele. Nenditi, et ravimi efekti tuleks regulaarselt hinnata ning ravi lõpetada, kui ravim enam positiivset toimet ei avalda.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovitas täpsustada erialaspetsialistidega, mis ajahetkel ning mille alusel hinnatakse ravimi efektiivsust ning rahuldada taotlus patsientide sihtrühmal, kes alfadornaasi kasutades ei saa piisavat efekti või kellele alfadornaas on vastunäidustatud. Ravimi väljakirjutamise tingimustes täpsustada ravi lõpetamise kriteeriumid ning välistada mannitooli ja alfadornaasi kooskasutamine.

3. STIRIPENTOOL

Taotlus: 100%, kasutamiseks koos klobasaami ja valproaadiga lisaravina refraktoorse generaliseerunud toonilis-klooniliste krampide raviks patsientidel, kellel on väikelapse raske müoklooniline epilepsia (SMEL, Dravet' sündroom) ja kelle krambid ravile klobasaami ja valproaadiga piisavalt ei allu.

*klobasaamil puudub Eestis müügiluba, 2016. a on klobasaami epilepsia näidustusel kasutanud 42 patsienti ning EHK on erandkorras kompenseerinud ravi 11 patsiendi eest.

Praegu soodusravimite loetelus: 100% soodusmääraga on epilepsia näidustusel soodusloetellu kantud fenobarbitaal, fenütoiin, karbamasepiin, klonasepaam, primidoon, valproehape, lamotrigiin, topiramaat, gabapentiin, pregabaliin, okskarbasepiin, levetiratsetaam, retigabiin

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Dravet sündroom (väikelapse raske müoklooniline epilepsia) on harvaesinev neuroloogiline haigus, mis avaldub pärast esimest eluaastat. Haigust iseloomustavad pikad krambihood, mis alluvad halvasti tavalistele antiepileptilistele ravimitele. Haigusega kaasneb enamasti tugev psühhomotoorne arengupeatus, hüperaktiivsus ning ataksia. Ravi eesmärgiks on raskete ja sagedaste krambihooegade vältimine, et ennetada psühhomotoorset arengupeatust. Haiguse esinemissagedus on 1:20 000 kuni 1:40 000 elussünni kohta. Taotleja hindab ravi vajajateks 3, 5 ja 6 patsienti kolme aasta perspektiivis. Medikamentoosiks raviks kasutatakse valproaati, topiramaati, bensodiasepiini (klobasaam, klonasepaam), kuid nende ravimite efektiivsus on enamasti madal.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Valproaadile ja klobasaamile võib lisada kolmanda ravimina kas stiripentooli, topiramaadi või levetiratsetaami.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

STICLO France uuringus (Chiron C et al, 2000) randomiseeriti patsiendid saama lisaks valproaadile ja klobasaamile kas platseebot või stiripentooli 2-kuulise topeltpimedate perioodi vältel peale 1-kuulist algperioodi. Sellele järgnevalt hakati manustama stiripentooli avatult. Esmane tulemusnäitaja oli ravile vastanute - patsientide, kelle klooniliste või toonilis-klooniliste krampide sagedus oli vähenenud enam kui 50% teise topeltpimedate ravikuu vältel võrreldes algväärtusega, osakaal. Patsiendid, kellel esines topeltpimedas perioodis status epilepticus, loeti ravile mittevastanuteks (ITT).

Tulemused: ravile vastanuid oli stiripentooli grupis 71% ning 5% platseebogrupis. Stiripentooli grupi patsientidest 9 (43%) said krambivabadeks (95% UV 42,2-85,7). Keskmine krampide sageduse % muutus võrreldes algnäitajaga oli stiripentooli grupis -69% ning platseebogrupis +7%, $p < 0,0001$. Stiripentooli sagedasemateks kõrvaltoimeteks olid unisus (15% vs 2%) ja isu vähenemine (7% vs 1%).

STICLO Italy uuringus oli esmane tulemusnäitaja ravile vastanute – patsientide, kelle klooniliste või toonilis-klooniliste krampide sagedus oli vähenenud enam kui 50% teise topeltpimedate ravikuu vältel võrreldes algväärtusega - osakaal (ITT).

Tulemused: ravile vastanuid oli stiripentooli grupis 66,7% ning 9,1% platseebogrupis. Keskmise krampide sageduse % muutus võrreldes algnäitajaga oli stiripentooli grupis -74% ning platseebogrupis -12,7%, p=NS.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on leidnud, et stiripentooli lisamisel (vs platseebo lisamine) valproaat+klobasaam raviskeemile on täiendkulu tõhususe määr 29 452 € per QALY tervishoiusüsteemi perspektiivist lähtudes.

Haigekassa leiab, et stiripentooli lisamist valproaadile ja klobasaamile on kohasem Eesti tingimustes võrrelda pigem topiramaadi või levetiratsetaami lisamisega, mis on Eestis kättesaadavad ning seejuures Ravimiameti hinnangul praegu kasutatavad ravimid antud näidustusel. NICE ravijuhend soovib valproaadi monoravi ebapiisavuse korral kaaluda klobasaami või stiripentooli lisamist. Kuna haigekassale teadaolevalt pole läbi viidud ühtegi uuringut, mis võrdleks viidatud alternatiivide efektiivsust ja ohutust taotletava ravimiga ning pole kõrvutatud ka erinevatest uuringutest pärinevaid andmeid, ei ole võimalik taotletava ravimi kulutõhusust Eesti tingimustes leida.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Taotleja prognoosib esimesel kolmel aastal müügimahtudeks vastavalt 13 746 €, 22 910 € ning 27 492 €, mida võib lugeda pea täielikult lisakuluks.

Diskussioon

Komisjon tõdes, et antud haiguse puhul on oluline krampide tõhus ravi. Kirjanduse alusel tekib lastel arenguhäire pärast krampide teket. Valdavalt ei ole seni õnnestunud krampe siiski piisavalt tõhusalt ravida.

Haigekassa on oma ekspertarvamuses öelnud, et kulutõhusust ei saa hinnata, sest levetiratsetaami ja topiramaati ei ole võrdluseks võetud. Ravimiameti hinnangus on aga välja toodud topiramaadi ja levetiratsetaami kohta viis uuringut, mille puhul on küll tegemist üsna väikeste vaatlusuuringutega. Tõdeti, et teadmise tase sellel näidustusel on stiripentooliga kindlasti oluliselt tugevam kui topiramaadi või levetiratsetaamiga. Kuigi võrdlevaid uuringuid antud ravimitega ei ole tehtud, siis ka efekt tundub uuringuid kõrvutades (kaudsel võrdlusel) stiripentoolil parem olevat. Komisjoni hinnangul on ravimiga saadav efekt märkimisväärne.

Nenditi, et kuna tegemist on orbravimiga, siis ei ole võimalik ravimi kulutõhususe kohta ilmselt häid andmeid saada. Täpsustati, et kuigi ravim sai müügiloa orbravimina, siis jaanuaris 2017 võeti ravimilt see staatus ära. Toodi välja, et kõikides riikides, milles kehtiv hinnatase on nähtav, on see soodsam kui Eestile pakutud hind.

Komisjon pidas vajadust ravimi järele suhteliselt selgeks ning suurimaks nende patsientide seas, kellel on topiramaati ja levetiratsetaami kasutada proovitud, kuid neist pole kasu saadud. Kuna taotletav ravim on alternatiividest oluliselt kallim, siis soovitas komisjon taotluse rahuldada patsientide sihtrühmal, kellel on klobasaami ja valproaadi kõrval lisaravina proovitud nii topiramaati kui ka levetiratsetaami, kuid kelle krambid ravile piisavalt ei allu või kellele on viimased vastunäidustatud. Komisjon võttis soovitusel arvesse haiguse harvkiatust ning seda, et kättesaadavad alternatiivid ei ole krampide ennetamisel väga efektiivsed.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitas rahuldada taotluse patsientide sihtrühmal, kellel on vajadus ravimi järele kõige suurem ehk kellel on klobasaami ja valproaadi kõrval ära proovitud topiramaat ja levetiratsetaam, kuid

viimased ei ole olnud efektiivsed või on vastunäidustatud. Lisaks tuleb taotlejal pakkuda soodsamat hinda sarnaselt teistes Euroopa riikides kehtivatele hindadele.

4. TRIFLURIDIIN + TIPIRATSIL

Taotlus: 100%, metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega sealhulgas fluoropürimidiini-, oksaliplatiini ja irinotekaanipõhiste kemoterapiatega, anti-VEGF ravi ja anti-EGFR raviga või kellele need ravimeetodid ei sobi.

Praegu soodusravimite loetelus: soodusravimite loetelu kaudu on 100% soodumääraga kolorektaalvähi (C18-C20) adjuvantseks ja palliatiivseks monokemoterapiaks hüvitatud kapetsitabiin.

Praegu tervishoiuteenuste loetelus:

Metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuuri (kood 218R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) 5 FU/FA: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi;
- 2) FOLFIRI või CAPIRI: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 3) FOLFOX4 või CAPEOX4: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 4) 5 FU/FA kombinatsioon bevacizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav ning ei talu või on vastunäidustused irinotekaanile ja oksaliplatiinile, ning 1. rea palliatiivne ravi patsientidel, kes on heas üldseisundis (ECOG 0-1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ning trombembooliliste tüsistusteta anamneesis ja kes ei talu või on vastunäidustused irinotekaanile ja oksaliplatiinile;
- 5) FOLFIRI või CAPIRI kombinatsioon bevacizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0-1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
- 6) FOLFOX4 või CAPEOX4 kombinatsioon bevacizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0-1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
- 7) irinotekaani monoterapia: metastaatilise kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliatiivne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järel.

Varajase staadiumi kolorektaalkasvaja kemoterapiakuuri (kood 209R) teenus sisaldab järgmisi raviskeeme:

- 1) 5 FU/FA: kolorektaalvähi adjuvantne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi;
- 2) FOLFIRI või CAPIRI: kolorektaalvähi adjuvantne ravi, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
- 3) FOLFOX4 või CAPEOX4: kolorektaalvähi adjuvantne ravi, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Metastaatiline kolorektaalvähk (mCRC) on kaugelearenenud pahaloomuline kasvaja, mille ravi on suuremalt jaolt palliatiivne, kombineerides spetsiifilisi ravikäsitlusi (palliatiivne kirurgia, kemoterapia ja kiiritus) sümptomaatilise ravi ning psühhosotsiaalse toega. Ravi peamine eesmärk on muuta algselt operatsiooniks sobimatu haigus opereeritavaks ning juhtudel, kus see ei osutu võimalikuks, leevendada haiguse sümptomeid, pikendada elulemust ning parandada elukvaliteeti.

Taotleja on patsientide arvu prognoosis tuginenud Eesti eksperdi hinnangule, mille kohaselt saab väidetavalt metastaatilise kolorektaalkasvaja ravi aastas ca 250 patsienti. Neist ligikaudu 80% (200

patsienti) progresseeruvad II raviritta ning nendest omakorda 30% kuni 40% (70 patsienti) vajavad III rea ravi. Trifluridiin+tipiratsiili osakaaluks III rea ravis on taotleja prognoosinud esimesel aastal 20% ehk 14 patsienti, teisel aastal 30% ehk 21 patsienti ning kolmandal aastal 40% ehk 28 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Dr. Elme on III ravireas välja toonud järgmised ravivõimalused: tsetuksimaab ja panitumumaab (kasvaja RAS metsikut tüüpi alavormide korral), regorafeniib ja taotletav ravim (trifluridiin+tipiratsiil). Ükski nimetatud ravivõimalustest hetkel haigekassa poolt rahastatud ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Yoshino et al, 2012 oli II faasi uuring Jaapani patsientidel. Kaasati 170 patsienti, kes pidid olema saanud kaks või rohkem kemoterapia kuuri ning olema refraktaarsed või mitte taluma fluoropürimidiini, irinotekaani ja oksaliplatiini. Patsiendid randomiseeriti saama uuringuravimit või platseebot. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (ITT).

Tulemused: trifluridiini ja tipiratsiili rühmas oli üldise elulemuse mediaan 9,0 kuud (95% UV 7,3-11,3) ning platseeborühmas 6,6 kuud (4,9-8,0). Surma riskisuhe oli 0,56 (95% UV 0,39-0,81; $p=0,0011$). Progressioonivaba elulemus oli trifluridiini ja tipiratsiili rühmas 2,0 kuud (95% UV 1,9-2,8) ja 1,0 kuud (UV 1,0-1,0) platseeborühmas. Progressiooni riskisuhe oli 0,41 (95% UV 0,28-0,59; $p<0,0001$). Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 19% ravi rühma patsientidel ning 9% platseebo patsientidel. Kõige sagedasemaks tõsiseks kõrvaltoimeks ravi rühmas oli febrilne neutropeenia. 3. või 4. astme kt esines ravirühmas rohkem neutropeeniat, leukopeeniat, aneemiat, väsimust ja diarröad.

RECOURSE (Mayer et al, 2015) oli ülemaailmne III faasi uuring. Kaasati 800 patsienti, keda oli ravitud rohkem kui kahe standard kemoterapia režiimiga. Patsiendid randomiseeriti saama uuringuravimit või platseebot. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (ITT).

Tulemused: ravirühmas oli elulemuse mediaan 7,1 kuud (95% UV 6,5-7,8) ning platseeborühmas 5,3 kuud (95% UV 4,6-6,0). Surma riskisuhe oli 0,68 (95% UV 0,58-0,81; $p<0,0001$). Ühe aastane elulemus oli grupiti vastavalt 27% ja 18%. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli ravirühmas 2,0 kuud (95% UV 1,9-2,1) ja 1,7 kuud platseeborühmas (95% UV 1,7-1,8 kuud). Progressiooni riskisuhe oli 0,48 (95% UV 0,41-0,57; $p<0,001$). Kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 4% ravirühma patsientidest ning 2% platseeborühma patsientidest. 3. või kõrgema raskusastme kt esines ravirühmas 69% ja platseeborühmas 52% patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, milles võttis arvesse haigekassa tähelepanekuid esialgselt hinnangust (ja langetas ravimi hinda) ning leidis, et trifluridiin + tipiratsiil vs parim toetav ravi võrdlusel on ICERLYG = 41 041 eurot ning ICERQALY = 61 695 eurot. Vaadeldava ajahorisondina kasutas taotleja endiselt 10 aasta pikkust perioodi. 5-aastase ajahorisondi valikut ei pidanud taotleja põhjendatuks, selgitades, et ajahorisont peaks olema selline, pärast mida <1% patsientidest on elus ning et mudel eeldab, et 5nda aasta lõpuks on elus 1,4% patsientidest.

EHK: Saadud tulemusi võib haigekassa hinnangul pidada usaldusväärseteks. Arvestades, et üldelulemuse mediaan jääb patsientidel alla aasta ning mudelis ekstrapoleeritud andmeid, mille kohaselt elulemus on mõlemas uuringugrupis 0% 8,22. aastal, lähtus haigekassa kordusanalüüsis 8,22-aastasest ajahorisondist. Lühendades vaadeldavat ajahorisonti kujunes kulutõhusus järgmiselt: ICERLYG = 41 441 eurot ning ICERQALY = 62 236 eurot. Enim mõjutas tulemusi üheparameetrilises tundlikkuse analüüsis tervisekasu väärtused, ICERQALY tõusis kuni 70 186 -70 851 euroni (sõltuvalt ajahorisondi pikkusest). Haigekassa peab tõenäoliseks, et praktikas ostavad patsiendid välja suurema koguse ravimit, kui tegelikkuses ära kasutatakse, sest haiguse progressiooni ilmnemisel jääb paratamatult teatud kogus välja ostetud ravimit üle või kasutatakse pärast haiguse progresseerumist ehk tekib suurem kulu. Seega peegeldab analüüs ravimiga seotud kulusid mõnevõrra optimistlikumalt ning kulutõhusust seeläbi müügiloahoidjale soodsamas valguses. Ravimiregistri andmetel on mõlemas tugevuses pakendeid

olemas ka väiksemates suurustes (N20 ja N40), mis võimaldaks patsiendi ravivajadust täpsemalt arvesse võtta, kuid nende loetellu lisamist ei ole taotleja soovinud.

Taotleja on andnud teada võimalusest turustada ka N20 pakendeid.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Arvestades seda, et teised III ravireas kasutatavad alternatiivid Eestis rahastatud ei ole, peab haigekassa tõenäoliseks, et valdav enamus III ravireas näidustusega patsiente lisanduksid ravile taotletava preparaadiga koheselt. Arvestades, et ravi kestaks keskmiselt 2 kuud, tähendaks see 70 patsiendi korral lisakulu ravikindlustuse eelarvele ... eurot.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus ravimi järele on olemas - mõned alternatiivid on erialaspetsialist välja toonud, kuid ükski neist hetkel hüvitatud ei ole. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse andmed võeti kokku selliselt, et elulemuse kasu on 1,8 kuud, progressioonivaba elulemuse kasu on veel väiksem ning ravim on üsna toksiline. Kõrvaltoimeid esines uuringus 70% vs 50% ning esinenud kõrvaltoimed olid üsna tõsised. Regorafeniibist, millele on antud näidustuse korral samuti soodustust taotletud, on trifluridiin + tipiratsiil siiski mõnevõrra efektiivsem – elulemuse kasu võib kaudse võrdluse lausel olla kuni 0,4 kuud parem.

Komisjon selgitas, et kulutõhususe näitaja jääb siiski pigem 62 000 euro juurde, sest ei saa pidada õigeks taotleja väidet, et selle haiguse puhul ei pea elukvaliteeti vaatama ning lähtuda tuleks vaid võidetud eluaastatest. Komisjon arvas, et taolise raske haiguse puhul on just väga oluline arvestada ka muutusi elukvaliteedis.

Arutleti, kas sellises staadiumis patsientidel ei oleks mõistlikum kasutada elukvaliteeti parandavat palliatsiooni, selle asemel et kasutada ravimeid, mille kasu prognoosi osas on keskmiselt väga väike, ent millel esinevad olulised kõrvaltoimed. Juhiti tähelepanu, et ESMO ravijuhendis on viie palli süsteemis antud trifluridiin + tipiratsiilile hindeks „2“. Seejuures hinne „4“ ja „5“ iseloomustavad kõrgel tasemel tõestatud kliinilist kasu ja nende ravimite väärtuse ja kulutõhususe hindamist soovitatakse esmajoones.

Arutleti, mida võiksid sellise raske haigusega patsiendid ise soovida, kas oluliste kõrvaltoimete hinnaga oma elu pikendada või hoida vähest allesjäänud eluiga heas kvaliteedis. Jõuti järelduseni, et iga patsient ning tema eelistus võib olla erinev. Küsimusi tekitas, kas on olemas mõni tervishoiupoliitiline või erialaühenduse dokument, milles oleks piiritletud, mida saab pidada oluliseks elulemuse ja progressioonivaba elulemuse kasuks. Tõdeti, et sellist riikliku dokumenti olemas ei ole, kuid onkoloogide Euroopa ühendus on siiski ühiselt kokku leppinud, mida oluliseks kasuks peetakse. Meenutati, et väikseim elulemuse kasu, mida komisjon on aktsepteerinud, oli ligikaudu kaks kuud, kuid seda olukorras, kus tegemist oli I rea raviga. Komisjoni sõnul on kergem väga väikest efekti aktsepteerida olukorras, kus ravim on küll väheefektiivne, kuid täiesti kõrvaltoimete vaba.

Kokkuvõttes järeldas komisjon, et ravimist saadav kasu on väga piiripealse kliinilise olulisusega. Patsient võib olla eelneva ravi järel kurnatud, kuid taotletaval ravimil on märkimisväärsed ning sagedased kõrvaltoimed. Ühtlasi on kulutõhususe näitaja väga ebasoodne.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Arvestades ravimi väikest efekti ja väga ebasoodsat kulutõhususe näitajat, ei soovitanud komisjon taotluse rahuldamist.

5. LISAKÜSIMUSED

- kroonilise C-viirushepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste täiendamine

Sissejuhatus/probleemiasetus:

Eelmises kvartalis soovitas ravimikomisjon lisada soodusravimite loetellu toimeaineid elbasviir + grasopreviir sisaldava ravimpreparaadi Zepatier ning ühtlasi laiendada vastavalt taotlusele kõigi kroonilise C-hepatiidi ravimite väljakirjutamist selliselt, et krüoglobulineemia haigetel ja maksasiiriku korral on õigus ravi alustada olenemata fibroosiastmest.

Lisaks krüoglobulineemia haigetele ja maksasiirikuga patsientidele taotles ravimi Zepatier müügiloa hoidja väljakirjutamise tingimuste laiendamist ka 4-5 staadiumi kroonilise neeruhaigusega (CKD 4-5) või kaasasündinud verehaigusega (IBLD) patsientidele sõltumata maksafibroosi astmest. Nimetatud patsientide osas komisjon väljakirjutamise tingimusi laiendada ei soovitanud.

Ravimikomisjoni liige on välja toonud, et komisjonil jäid tähelepanuta verehaigusega patsiendid, kelle puhul on järgmistel põhjustel samuti ravimite väljakirjutamise tingimuste laiendamine õigustatud:

1. Hemofiilia haigetel on maksabiopsia tegemine fibroosiastme täpsustamiseks seotud verejooksu riskiga ning selle nõudmine pole mõistlik;
2. Need haiged vajavad sagedamini arstiabi, sh ravimite parenteraalset manustamist ning teisi invasiivseid protseduure nt verejooksu või vereülekandega seoses ja on siis nakkuse kandjad ohustades ka meedikuid;
3. Harvaesinev diagnoos ja selgelt piiratud väike haigete rühm, kelle prognoos pikale elueale on ka enamasti hea.

Erialaspetsialistide hinnangul lisanduks ravile aastas 1-2 kaasasündinud verehaigusega (IBLD) patsienti. Kahe patsiendi ravikuur interferoonivabade C-hepatiidi ravimitega maksab ravikindlustusele ligikaudu ... eurot.

Diskussioon

Arutleti selle üle, kas maksa biopsia tegemine on nendel patsientidel absoluutselt hädavajalik. Selgitati, et mitteinvasiivse meetodina tuleb arvesse maksafibroosi hindamine ultraheli kasutades, mis ei ole nii kindel kui histoloogiline hindamine, ent on kliiniliselt aktsepteeritud.

Komisjon tõdes, et eelmisel korral C-hepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimuste üle arutades ei mõeldud verehaigusega patsientide puhul biopsiaga kaasneva veritsusriski ja tervishoiutötajate nakatumise ohu peale. Pigem keskenduti sellele, et ka teiste haigete puhul võib haigus olla saadud iatogeenselt ning seega pole põhjendatud teha hemofiilikutele erisus.

Komisjoni arvamus (ühehäälneline):

Komisjon soovitas täiendada C-viirushepatiidi ravimite väljakirjutamise tingimusi selliselt, et kaasasündinud verehaigusega (IBLD) patsientidele, kellele biopsia tegemine on liiga ohtlik, võiks ravimeid välja kirjutada sõltumata fibroosiastmest.

- **tikagreloori ja klopidooreeli väljakirjutamise õiguse laiendamine**

Sissejuhatus/probleemiasetus:

Eelmises kvartalis soovitas ravimikomisjon täiendada tikagreloori ja klopidooreeli väljakirjutamise tingimusi 75% soodusmääraga nii, et see võimaldaks kõrgemat soodusmäära 12 kuu jooksul kõigile müokardiinfakti patsientidele, sh patsientidele, kellele teostatakse aorto-koronaarne šunteerimine või kellele pole teostatud müokardi revaskulariseerivat protseduuri. Ravimite väljakirjutamise tingimusi laiendati mõlema toimeaine puhul ning ravimite esmane väljakirjutamise õigus jäi kardioloogile.

MTÜ Tromboosiühing on ministeeriumi poole pöördunud ettepanekuga anda tikagreloori ja klopidoogreeli esmane väljakirjutamise õigus ka sisehaiguste arstidele. Tromboosiühing on ettepanekut põhjendanud järgnevalt:

Invasiivse raviga seotud riskide ja patsiendi isheemiliste tüsistuste tekkeriski hindamise järgselt võivad jääda osad patsiendid mitte-invasiivsele ravile. Neid ei suunata edasi invasiivset ravi teostavasse haiglasse.

ÄMI patsiendid, keda ei suunata koronarograafia uuringule vastavat uuringut teostavasse haiglasse, jäävad ravile haiglasse, kuhu nad esmaselt hospitaliseeriti.

Paljudes nendes haiglates on statsionaaris kardioloogi kättesaadavus raskendatud või puudub ning ÄMI patsiendi raviarstiks on haiglaperioodil sageli sisehaiguste arst.

Patsiendi haiglast väljakirjutamisel puudub sisehaiguste arstil antud olukorras õigus tikagreloori või klopidoogreeli ravi 75% soodusmääraga alustada ning tekib oht, et haiglas alustatud ravi pole patsiendile ravijuhistes soovitud perioodil kättesaadav.

Eesti Müokardiinfarkti Registri (*EMIR*) 2015. a. andmetel ei teostatud koronarograafia uuringut 31%-il ÄMI patsientidest ning esmase hospitaliseerimise ajal teostati invasiivne ravi 59,2%-il patsientidest (*57,1%-il perkutaanne koronaarinterventsioon ja 2,1%-il aorto-koronaarne šunteerimine*) ning 40,8% patsientidest raviti mitte-invasiivse ravitaktikaga⁶.

Diskussioon

Komisjon võttis algatuse kokku selliselt, et on osa müokardi infarkti haigeid, kes satuvad haiglatesse, kus kardiolooge polegi ja kui koos kõrgema etapi ravisutusega otsustatakse neid kohapeal konservatiivselt ravida, siis nad ei pruugi kardioloogi vastuvõtule sattuda. Tikagreloori ja klopidoogreeli esmaseks väljakirjutajaks saab praegu aga olla ainult kardioloog ning seda õigust soovitakse ka sisehaiguste arstidele.

Komisjon ei arvanud, et muudatus võiks kaasa tuua ebasoovitavaid tulemusi. Ühe ohuna toodi siiski välja, et muudatuse tagajärjel ei pruugi mõni patsient sattuda kardioloogi vastuvõtule, kes tegelikult sinna jõudma peaks. Samas on olemas hulk sisearste, kes muuhulgas tegelevad ägeda koronaarsündroomiga haigete raviga ning nende võimalus ravijuhendite järgset ravi pakkuda on piiratud, kui nad kõnealuseid ravimeid välja kirjutada ei saa.

Komisjon soovitas ära oodata kardioloogide tagasiside ettepanekule ning kui kardioloogid muudatuses ohte ravikvaliteedile ei näe, siis täiendada klopidoogreeli ja tikagreloori väljakirjutamise tingimusi vastavalt Tromboosiühingu ettepanekule. Kui kardioloogid muudatust ei toeta, siis arutada ettepanekut uuesti ravimikomisjoni koosolekul.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovitas kooskõlastada väljakirjutamise tingimused kardioloogide seltsiga ning positiivse tagasiside korral laiendada tikagreloori ja klopidoogreeli väljakirjutamise tingimusi selliselt, et toimeaineid saaks esmaselt välja kirjutada ka sisehaiguste arstid.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija