

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

22.08.2019 nr 5

Algus kell 16.15, lõpp kell 17.30

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

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Ulipristaalatsetaat (Lisa 8. Richter Gedeon Eesti filiaali taotlus ravimi Esmya soodusmäära tõstmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused, Eesti Naistearstide Seltsi tagasiside, 15.01.2018 ravimikomisjoni koosoleku protokoll);
2. Eesti Perearstide Seltsi ettepanekud soodusravimite erialaga seotud piirangute muutmiseks (Lisa 9. Kommenteeritud tabel ettepanekutega).

1. ULIPRISTAALATSETAAT

Taotlus: 75% emakafibroidide operatsioonieelseks raviks viljakas eas täiskasvanud naistel mõõdukate kuni raskete sümptomite korral ning emakafibroidide vahelduvaks raviks viljakas eas täiskasvanud naistel mõõdukate kuni raskete sümptomite korral.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Emakafibroidid esinevad umbes 20–40%-l viljakas eas naistest, olles sagedasemad küpsemas eas naistel (40%-l naistest vanuses 35–50 eluaastat). 10–20%-l patsientidest esinevad sümptomid ja nad vajavad medikamentooset või kirurgilist ravi. Toetudes ekspertide hinnangule prognoosib taotleja potentsiaalseks patsientide arvuks esimesel, teisel ja kolmandal aastal vastavalt 435, 598 ja 691 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Kirurgiline ravi (hüsterektoomia või müomektoomia) ja muud invasiivsed ravimeetodid (emakaarteri emboliseerimine).

50% soodusmääraga on soodustatud ulipristaalatsetaat ja GnRH agonistid triptoreliin ja gosereliin.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Uuringus **PEARL I** (Donnez J et al, 2012) sai emakafibroididega kaasnevate emakaverejooksudega (PBAC skoor >100) patsientidel 13. nädalaks verejooks kontrollitud (PBAC <75) 91% patsientidest (5mg/päevas) ja 92% patsientidest (10mg/päevas). Võrdlusgrupis platseeboga oli tulemus 19%. Amenorröa saavutati vastavalt 73%-l, 82%-l ja 6%-l patsientidest. Fibroidide mahu keskmine muutus oli grupiti -21%, -12% ja +3%.

Sagedasemad ravimi kõrvaltoimed olid peavalu ja rindade tundlikkus. Raviga seotud tõsiseid kõrvaltoimeid uuringus ei täheldatud.

Uuringus **PEARL II** (Donnez J et al, 2012) võrreldi ulipristaalatsetaati (UPA 5mg/p ja 10mg/p) leuproliidatsetaadiga (LPA) sümptomaatiliste emakafibroidide ja liigse emakaverejooksuga patsientide ravis enne plaanitud kirurgilist ravi. Emaka veritsus saadi kontrolli alla 90%-l (UPA 5mg), 98%-l (UPA 10mg) ja 89%-l (LPA) patsientidest. Ravi erinevus 5mg UPA ja LPA vahel 1,2% (95% UV -9,3 kuni 11,8) ja 10mg UPA ning LPA vahel 8,8% (95% UV 0,4 kuni 18,3). Keskmine aeg amenorröa kujunemiseni vastavalt 7 (UPA 5mg), 5 (UPA 10mg) ja 21 (LPA) päeva. Mõõdukaid kuni tugevaid kuumahooge kirjeldati grupiti 11%-l, 10%-l ja 40%-l patsientidest.

Uuringus **PEARL III** (Donnez J et al, 2014) hinnati UPA pikaajalise kasutuse (kuni neli 3-kuulist ravikuuri) efektiivsust emaka sümptomaatiliste fibroidide ravis menopausieelses eas (18-48 a) naistel, kellele oli näidustatud kirurgiline ravi. Peale esimest UPA kuuri saavutati amenorröa 79%-l patsientidest (95% UV 72,4 kuni 83,5), alguse mediaaniga 4 päeva (2-6 päeva). Fibroidi mahu mediaan -45% (-66% kuni -25%), amenorröa määrad olid 89%, 88% ja 90% naistel, kes said 2, 3 ja 4 ravikuuri; vastav ajamediaan 2, 3 ja 3 päeva.

Uuringus **PEARL IV** (Donnez J et al, 2015) hinnati UPA (5mg ja 10mg) nelja korduva 12-nädalase ravikuuri efektiivsust ja ohutust emaka fibroididega ja rohke emakaverejooksuga menopausieelses eas naistel (18-50 a). 4 kuuri järgselt saavutati amenorröa 48,7%-l patsientidest UPA 5mg ja 60,5%-l patsientidest UPA 10mg grupis. Kontrollitud veritsus kõigi 4 ravikuuri järgselt saadi 67,1%-l ja 71,9%-l patsientidest. Kolme suurema fibroidi kogumaht vähenes 71,8 ja 72,7%.

Kõige sagedasemateks kirjeldatud kõrvaltoimeteks olid peavalu ja kuumalained $\leq 11\%$ -l patsientidest tendentsiga sageduse vähenemisele järgnevatel ravikuuridel. Rindade valu/düskomforti kirjeldati $\leq 3\%$ -l patsientidest, samuti vähenemisega järgnevatel kuuridel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulukasulikkuse analüüsi, võrreldes ulipristaali parima toetava raviga ehk monitoorimisega ravikindlustuse perspektiivist lähtuvalt, kasutades eluaegset ajahorisonti. Mudeli tervisekasu sisendid ulipristaali rühma kohta pärinevad peamiselt PEARL IV uuringust ning parima toetava ravi grupi andmed PEARL I uuringu platseebo rühmalt. Patsientide elukvaliteedi määravad peamiselt kaks sümptomit: verejooksu määr ja valu, mille andmed on saadud uuringutest PEARL I ja PEARL II. Taotleja leidis, et ühe patsiendi aastane kogukulu parima toetava ravi korral on 1 263 eurot, ulipristaaliga lisandub 0,0085 QALY ja ühe patsiendi aastane kogukulu on 3 465 eurot. Täiendkulu tõhususe määr lisanduva QALY kohta 25 897 eurot.

EHK korrigeeris protseduuride hindu vastavalt kehtivale tervishoiuteenuste loetelule ja tulenevalt retseptitasu muutumisest ka ravimi maksumust haigekassale ning sai ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 25 525 eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

Ravimi ulipristaalatsetaati kompenseerimisel 75% soodusmääruga on eelarvemõju taotleja prognoositud patsientide arvu korral esimesel kompenseerimise aastal 226 237 eurot, teisel aastal 291 154 eurot ja kolmandal aastal 334 234 eurot.

Kulude erinevus 50% ja 75% soodusmäärade korral:

		Üks retsept	Kolm retsepti	Kulud peale täiendavat ravimihüvitist (3 retsepti)
50% soodusmäär	Ravimi maksumus kokku (Esmya hind praegu)	144,95	434,85	434,85
	EHK kulu	71,225	213,68	274,26
	Patsiendi kulu	73,725	221,18	160,59
75% soodusmäär	Ravimi maksumus kokku (Esmya uus hind)	135,78	407,34	407,34
	EHK kulu	99,96	299,88	303,61
	Patsiendi kulu	35,82	107,46	103,73

Diskussioon

Eesti Naistearstide Selts (kirjalikult):

Ulipristaalatsetaat on sobiv emakafibroidide raviks eelkõige viljakas eas naistele, kes ei soovi operatsiooni ja /või soovivad veel sünnitada. Sel juhul oleks soovitatav vahelduv ravi (korduvad ravikuurid). Pikaajaliste uuringute alusel on ohutus tagatud 4-8 kuuri järgselt. Tavapäraselt piisab 4-5 ravikuurist, vaid üksikutel naistel võiks olla vajadus pikemaks ravikuuriks. Eestis on teada kaks patsienti, kes on saanud 8 ravikuuri ja keda seetõttu ei olnud vaja opereerida. Kui fibroomid on väga suured, siis soovitatakse teha 1-2 kuuri eelkõige operatsioonieelselt, millega vähendatakse fibroomi mõõtmeid ja seejärel teostatakse sõlme(de) eemaldamine emaka säilitamisega. Sel juhul on emakaarm väiksem, operatsiooniaeg lühem ja verekaotus väiksem ning seeläbi on riskid raseduse kandmisel ja sünnitamisel väiksemad.

Preparaat sobib ka naistele, kes ei soovi küll sünnitada, kuid samas keelduvad operatsioonist või operatsioon on vastunäidustatud (kaasuvad haigused, komplitseeritud anamnees jt). Nendele naistele sobivad samuti korduvad ravikuurid. Ravikuuride pikkus on individuaalne, sõltub fibrioidide suuruselt ja ravi efektiivselt. Ravi sobib ka nendele naistele, kelle puhul on mingil põhjusel vajalik operatsioon edasi lükata (näiteks sügava aneemia tõttu). Sellise näidustuse korral piisab 1-2 medikamentoosest ravikuurist, seejärel teostatakse operatsioon.

Uuringute alusel on tõestatud, et ulipristaalatsetaadiga ravi toime kestab pikalt, vastupidiselt alternatiivravile (GnRH agonistid). Alternatiivravi korral saabub kontroll verejooksude üle oluliselt hiljem kui ulipristaalatsetaadiga ravi korral. Ka kõrvaltoimeid ulipristaalatsetaadiga ravi korral on minimaalsed võrreldes alternatiivraviga.

Komisjon arutles, millisele patsiendirühmale ravimit enim vaja on. Praegu on ulipristaalatsetaat kättesaadav 50% soodusmääraga täiendavate piiranguteta. Komisjon võttis naistearstide tagasiside kokku, et ravimit vajavad enim naised, kes soovivad veel sünnitada; menopausieelselt naised, kellel on operatsioon vastunäidustatud ning operatsioonieelselt fibroomi mõõtmete vähendamiseks. Komisjonile ei ole teada, kui palju on naised, kellele operatsioon on näidustatud, kuid nad keelduvad sellest. Komisjoni hinnangul võiks mittemeditsiinilistel põhjustel operatsioonist keelduvatele naistele jääda ravim kättesaadavaks 50% soodusmääraga. 2018. aasta algusest kehtiv täiendav ravimihüvitis vähendab ka

50% soodusmäär korral patsientide omaosalust ravimi eest tasumisel. Komisjon soovib küsida naistearstidelt, kas gosereliini ja triptoreliini järele on vajadus olemas ja kaaluda ka nende toimeainete soodusmäär tõstmist 75%-ni.

Komisjon arutles ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Ravimi kulutõhususe näitaja jääb 25 000 euro juurde, mis ei ole selliste ravimite puhul tavapärane ning on pigem vähiravimite kontekstis meile jõukohane kulutõhususe näitaja. Ka 75% soodusmäär juures on patsiendi omaosalus päris suur, seega ravimi hinna langetamine on igati põhjendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rääkida taotlejaga läbi ravimi hinna osas saavutamaks kulutõhususe näitajat ligikaudu 20 000 eurot kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ning rahuldada taotlus patsientide sihtrühmas, kes soovivad veel sünnitada; kellele operatsioon on vastunäidustatud või operatsioonieelselt fibroomi mõõtmete vähendamiseks.

2. PEREARSTIDE ETTEPANEKUD

Eesti Perearstide Selts on esitanud ettepanekud ravimite erialaga seotud väljakirjutamise tingimuste muutmiseks.

75% soodusmäär:

Diagnoos	Toimeaine	Soodustuse tingimused	Perearstide ettepanekud
Neuralgiast või neuropaatiast tingitud krooniline valu (G50.0, G52.1, G62.0, G63)	duloksetiin	diabeetilise neuropaatilise valu raviks (G63.2), rev endokrinoloogil, neuroloogil ja valuravi arstil, kui eelistatud ravi tritsüklilise antidepressandiga on vastunäidustatud, põhjustab ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid või ei ole vähemasti 3-kuulise kasutamise järel andnud piisavat raviefekti	Kroonilise valuga patsiendid on ka perearstil sagedased. Siin ei tundu piirang mõistlik. Tegemist ei ole ravimitega, mida perearst muudel näidustustel ei kasutaks.
	pregabaliin		
	gabapentiin		
	salbutamool		

Krooniline obstruktiivne kopsuhaigus (J43-44)	fenoterool	rev pulmonoloogil	Võiks olla perearstile lubatud, tulemas on KOK ravijuhend esmatasandile 2019. a lõpus-vastavalt sellele võiks olla KOK diagnoosi kinnitusel spirograafia uuringu tulemuse alusel ravi alustamise võimalus perearstidel I-II staadiumi korral.
	ipratroopium		
	ipratroopium+fenoterool		
	formoterool		
	salmeterool		
	indakaterool		
	aklidiin		
	glükopürroon		
	umekliidiin		
	tiotroopium		
	teofülliin		
	formoterool+aklidiiniumbromiid		
	formoterool+glükopürrooniu m		
	umekliidiin+vilanterool		
indakaterool+glükopürroon			
tiotroopium ja olodaterool			
	formoterool+budesoniid	rev pulmonoloogil III-IV staadiumi haigusega patsientidele, kellel on esinenud vähemalt 3 süsteemse glükokortikoidi ga ravitud haiguse ägenemist viimase 3 a jooksul	Võiks laiendada väljakirjutamise õiguse ka perearstidele, samadel tingimustel nagu pulmonoloogid (kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse sümptomaatiliseks raviks täiskasvanutel, kellel pärast bronhodilataatori kasutamist on FEV1 <70% eeldatavast normist ning regulaarsest bronhodilataator-ravist hoolimata on esinenud haiguse ägenemisi).
	salmeterool+flutikasoon		
	formoterool+beklometasoon		
	vilanterool+flutikasoon		
	formoterool+glükopürrooniu m+beklometasoon		
	vilanterool+umekliidiinium+flutikasoon		
Haavandiline koliit ja Crohni tõbi (K50-51)	asatiopriin	rv gastroenteroloogil ja pediaatril	Kui täiskasvanute ravi osas on gastroenteroloog andnud selged juhised, mida peab patsiendil jälgima ja millal soovitatakse gastroenteroloogi visiiti, võiks ravimeid
	mesalasiin		
	sulfasalasiin		

	metüülprednisoloon prednisoloon		<p>pikendada perearst. Praegusest praktikast jääb vahel mulje, et patsiendid üritavad telefoni ja meili teel raviarsti kätte saada, et digitaalne retsept hankida. Visiite gastroenteroloogi juurde reaalselt alati ei toimu.</p> <p>Mesalasiini, sulfasalasiini ja glükokortikoidi kirjutamise õigus ainult gastroenteroloogil on liialdus. Ravi alustamine toimub küll tavaliselt eriarsti juures, aga retsepti pikendada ja ravi jätkata-jälgida on võimalik esmatasandil. Vähemalt ravi jätkamise võimalus võiks perearstidel olla.</p>
Primaarne biliaarne maksatsirroos, autoimmuunne hepatiit (K73-74)	asatiopriin	rv	Sama kommentaar eelmisega. Selge peaks olema, kui sageli patsient gastroenteroloogi juures käima peaks.
	ursodeoksühoohlhape	gastroenteroloogil ja pediaatril	
	metüülprednisoloon		
	prednisoloon		
Rasked allergilised dermatiidid (L23) ja atoopiline dermatiit (L20)	metüülprednisoloon (toopiline)	rev dermatoveneroloogil, pediaatril ja allergoloog-immunoloogil	Võiks olla lubatud perearstil atoopilise dermatiidi lokaalset ravi alustada. Sageli ei vaja patsient allergoloogi konsultatsiooni.
	flutikasoon (toopiline)		
	mometasoon (toopiline)		
	mometasoon+salitsüülhape		
	prednisoloon	rv dermatoveneroloogil, pediaatril ja allergoloog-immunoloogil	Võiks olla lubatud perearstil atoopilise dermatiidi süsteemset ravi alustada. Sageli patsient ei vaja allergoloogi konsultatsiooni.
	metüülprednisoloon		
deksametasoon			
Psoriaas (L40)	kaltsipotriool+beetametasoon	rev dermatoloogil ja pediaatril	Kui diagnoos on olemas, siis võiks toopilise ravimi vahetust lubada ka perearsti juures (uue toimeainega ravim, aga sama näidustus).
	metüülprednisoloon (toopiline)		
	flutikasoon (toopiline)		
	mometasoon (toopiline)		
	mometasoon+salitsüülhape		
	atsitreiin	rv dermatoveneroloogil ja pediaatril	
	prednisoloon		
	metotreksaat		
	asatiopriin		
tsüklosporiin			

Reumatoidartriit (M05-06), psoriaatiline artriit (M07), juveniilne artriit (M08) ja spondüloartriit (M45-46)	prednisoloon	rev	
	metüülprednisoloon	reumatoloogil ja pediatril	
	sulfasalasiin	rv	Ravi jätkamise võimalus oleks kohane.
	hüdroksüklorokviin	reumatoloogil ja pediatril (M05-06, M08, M45-46)	
	metotreksaat	rv	
	asatiopriin	reumatoloogil ja pediatril	
	tsüklofosfamiid		
	tsüklosporiin		
	leflunomiid	rv reumatoloogil ja pediatril, kui mono- ja kombinatsioonravi metotreksaadi ja sulfasalasiiniga pole küllaldaselt efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid (M05, M06); rv reumatoloogil ja pediatril, kui metotreksaat pole küllaldaselt efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid (M07)	

100% soodusmäär:

Diagnoos	Toimeaine	Soodustuse tingimused	Perearstide ettepanekud
Orgaanilised psüühikahäired (F00-F09); psüühhoaktiivsete ainete tarvitamisest tingitud psüühika- ja käitumishäired (F10.4-7, F11.4-7, F12.4-7, F13.4-7, F14.4-7, F15.4-7, F16.4-7, F17.4-7, F18.4-7, F19.4-7); skisofreenia, skisotüüpsed ja luululised häired (F20-F29); mania (F30); bipolaarne meeleoluhäire (F31); raske depressioon (F32.2-3, 33.2-3); ebastabiilne isiksus (F60.3); vaimne alaareng (F70-F79)	amitriptüliin	rev psühhiaatril	Võiks laiendada näidustust ka F32.1 (mõõdukas depressioon) korral. Seega F32.1- f32.3 ja F33.1-F33.3 oleks ravi jätkamise võimalus perearstil. Palume lisada teisi toimeaineid: duloksetiin, venlafaksiin ning võimalusel laiendada soodustust kõigile antidepressantidele, ka uuematele.
	nortriptüliin		
	fluoksetiin		
	haloperidool		
	kloorprotikseen		
	melperoon		
	tioridasiin		
	flupentiksool		
	zuklopentiksool		
	1		
	karbamasepiin		
	valproehape		
	klosapiin		
estsitalopraam		Võiks laiendada näidustust ka F32.1 (mõõdukas depressioon). Seega F32.1- f32.3 ja F33.1-F33.3 oleks ravi jätkamise võimalus perearstil. Palume lisada teisi toimeaineid: duloksetiin, venlafaksiin ning võimalusel laiendada soodustust kõigile antidepressantidele, ka uuematele.	
tsitalopraam	rev psühhiaatril F32.2-3, F33.2-3		
paroksetiin			
sertraliin			

Tugev krooniline valu, välja arvatud pahaloomisest kasvajast tingitud valu (R52.1)	oksükodoon	rev valuravi	Oksükodooni ja fentanüüli esmane väljakirjutamise õigus võiks olla ka perearstil. On teatud haigused (fibromüalgia, hilisstaadiumi osteoartritis jne), kus valuravi on vaja tugevdada ning see annaks perearstile hea võimaluse valutreppi mööda üles minna.
	fentanüül	lisapädevusega anestezioloogil, reumatoloogil ja neuroloogil ühe aasta jooksul; patsientidele, kellel suukaudne morfiin tekitab kõrvaltoimeid või ei taga piisavat valutustamist	
		rev valuravi lisapädevusega	

		anesthesioloogil, reumatoloogil ja neurooloogil ühe aasta jooksul; patsientidele, kelle valutustamiseks ei saa kasutada suukaudset morfiini kõrvaltoimete või ravimvormi sobimatuse tõttu või kui suukaudne morfiin ei taga piisavat valutustamist	

Diskussioon

Atoopiline dermatiit: atoopilise dermatiidi puhul komisjon perearstidele süsteemse ravi alustamise võimaluse andmist ei toetanud.

Reumatoidartriit, psoriaatiline artriit, juveniilne artriit ja spondüloartriit: komisjoni liikme sõnul on valmimas põletikuliste liigesehaiguste juhend, mis käsitleb muu hulgas teemat, kuidas patsient peaks reumatoloogi ja perearsti vahel liikuma ning kuidas ravi efekti hinnata. Juhend peaks valmima aasta lõpus või 2020. aasta alguses.

Depressioon: depressiooni näidustust puudutavate ettepanekute puhul selgitas haigekassa esindaja, et antidepressantide väljakirjutamise laiendamisel mõõduka depressiooni raviks on oodata märkimisväärset lisakulu. Omal ajal tehti 100% soodusmääraga kättesaadavaks teatud toimeained, mis olid majanduslikult mõistlikumad (erinevust ravimite efektiivsuses polnud näidatud). Soodusmäärade kehtestamisel lähtuti sellest, et kerge ja mõõdukas depressioon on haigused, mis ei mõjuta liigselt töövõimet ning seetõttu on nende näidustustega olnud antidepressandid kättesaadavad 50% soodusmääraga. Kui arvestada, et patsiendid, kes on saanud depressiooni diagnoosiga antidepressante 50% soodusmääraga, hakkaksid neid saama 100% soodusmääraga, siis on oodata 1,3 miljonit eurot lisakulu. Perearstid tõid välja, et paljud mõõduka depressiooniga patsiendid veedavad mitmeid kuid haiguslehel, mis on samuti riigile märkimisväärne kulu. Komisjoni hinnangul peaks kaaluma, kas laiendada toimeainete valikut, mis on raske depressiooni korral kättesaadavad 100% soodusmääraga (rev psühhiaatril).

Tugev krooniline valu: perearstid selgitasid, et kroonilise valu näidustusel on nad silmas pidanud toimeaineid oksükodoon ja fentanüül, mille puhul võiksid perearstid saada esmase väljakirjutamise õiguse.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib muudatused kooskõlastada vastavate erialaseltsidega. Komisjoni hinnangul tuleks enne väljakirjutamise tingimuste muutmist oodata ära nii KOKi juhend esmatasandile kui ka põletikuliste liigesehaiguste käsitusjuhend.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija