

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

22.02.2023 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.15

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Liis Rooväli (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Inklusiraan (Lisa 1. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Leqvio** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Budesoniid (Lisa 2. CentralPharma Communications OÜ taotlus ravimi **Budesonide Ferring** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside EHK arvamusele);
3. Latanoprost + netarsudiil (Lisa 3. Santen OY Eesti filiaali taotlus ravimi **Roclanda** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. IKS/LABA/LAMA kombinatsioonravimid (Lisa 4. Eesti Kopsuarstide Seltsi taotlus **IKS/LABA/LAMA** kombinatsioonravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse näidustusel, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
5. Memo: Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antidepressant **agomelatiini** soodusmäära suurendamisest.

1. INKLISIRAAN

Taotlus: Taotletakse 75%/90%/100% soodusmäära alljärgnevatel näidustustel:

- Primaarses preventtsioonis: kroonilise perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kelle LDL-C tase on $\geq 2,6$ mmol/l, hoolimata kombinatsioonravist statiini ja esetimiibiga maksimaalses talutavas annustes vähemalt 6 nädala (ESC/EAS 2019 ravijuhis) jooksul või kinnitatud statiinide talumatusega või vastunäidustuste korral eraldi või kombinatsioonis esetimiibiga.
- Sekundaarses preventtsioonis: ägeda koronaarsündroomi (ÄKS, STEMI, NSTEMI, ebastabiilne stenokardia), isheemilise insuldi ja revaskulariseerimise (koronaararter, karotiidararter, perifeerse arteriaalse) järgselt (möödunud ≤ 12 kuud) kombinatsioonis statiini ja esetimiibiga patsientidel, kellel vaatamata 1-3 kuud kestnud ravile maksimaalses talutavas annuses statiini ja esetimiibiga

ei ole saavutatud LDL- kolesterooli eesmärgväärtust (=3,0 mmol/l) või kellele statiin/esetimiib on vastunäidustatud ning patsiendi LDL-C väärtus on seejuures $\geq 3,0$ mmol/l.

Ravimikomisjon 16.06.2022:

Ravimikomisjon leidis, et inkliiraani võib pidada oma kliiniliste omaduste ja kuluprofiililt samaväärseks PCSK-9 inhibiitoritega ning soovitas taotluse rahuldada PCSK-9 inhibiitoritega samade väljakirjutamistingimuste ulatuses. Et inkliiraani taotluses on patsientide sihtrühm praegu kehtivatest PCSK-9 inhibiitorite omast laiem, seadis komisjon laiemate väljakirjutamistingimuste rakendamise eelduseks asjakohase kulutõhususe analüüsi esitamise taotleja poolt, mille taotleja ka esitas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

LEQVIO (inkliiraani) kuluefektiivsuse hindamiseks patsientide segmendil, kellele täna ei laiene soodustingimustel PCSK-9 inhibiitorite kasutamise õigus, on taotleja esitanud kulutõhususe analüüsi, ning teinud hinnapakumise - konfidentsiaalne hulгимүүgi ostuhind ... eurot (st max jaehind apteegis ... eurot).

Haigekassale on esitatud Markovi mudel, mille eesmärgiks on hinnata inkliiraani kulutõhusust nii primaarses preventtsioonis kui ka sekundaarses preventtsioonis (alljärgnevalt käsitletud eraldi):

Primaarne preventtsioon:

Min LDL-C tase on $\geq 2,6$ mmol/l	Ajahorisont 40a		Ajahorisont 25a	
	ICER	Δ QALY	ICER	Δ QALY
<i>Primary Prevention HeFH</i>				

Müügiloa hoidja esitatud analüüs, mis antud alarühmas põhineb ORION-9 andmestikul (aterosklerootilise haigusega patsientide osakaal ca 25%), näitab, et inkliiraan pole kulutõhus primaarses preventtsioonis, kui laiendada ravivõimalus ka ateroskleroosita sama segmendi patsientidele.

Sekundaarne preventtsioon:

Esitatud analüüsi eesmärgiks on hinnata inkliiraani kulutõhusust aterosklerootilise kardiovaskulaarse haigusega patsientidel (LDL-C tase on $\geq 1,8$ mmol/l hoolimata kombinatsioonravist statiini ja esetimiibiga). Analüüs põhineb 3. faasi uuringute ORION 9, 10 ja 11 andmetel ning selles võrreldakse inkliiraani + baasravi (statiin või esetimiib) platseeboga. Patsiendid on baasstsenaariumis vastavalt kardiovaskulaarsetele sündmustele jaotatud 5 alarühma, mille osas on esitatud alarühma kaalutud kulutõhususe näitaja, kuid vaadeldav on tulemus eraldi sihtrühmiti:

LDL-C tase on $\geq 1,8$ mmol/l (keskmise LDL-C tase 3,47 mmol/L)		Osakaal (%)	Ajahorisont 40a	
			ICER	Δ QALY
ACS 0-1	Müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia viimase 12-kuu jooksul	9		0,83
ACS 1-2	Müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia viimase 12-24 kuu jooksul	1		0,79
Muu CHD	AKS sündmused >2 aasta tagasi või muud südame isheemiatõve tunnused	62		0,76
IS	Isheemiline insult	19		0,72
PAD	Perifeerne arterite haigus	9		0,65
Kaalutud ICER				0,75

EHK tähelepanekud:

- analüüs põhineb patsientide segmendil, kelle LDL-C tase on $\geq 1,8$ mmol/l, kuid ravimit taotletakse LDL-C lähteväärtusega $\geq 3,0$ mmol/l. Populatsiooni iseloomustava sisendina kasutati läbivalt minimaalse LDL-C väärtusena 100 mg/dL (2,59 mmol/L). Haigekassa muutis mudelis selle väärtuse sekundaarses preventioonis 116 mg/dL (3,0 mmol/L);
- sarnaselt PCSK inhibiitorite majandusanalüüsis kasutatule ei tohiks ajahorisont ületada 25-aastat. Haigekassa piiras horisondi vastavalt 25 aastani;
- inkliiraani hinnana kasutab mudel 75% soodusmäära kulu (... eurot), st EHK osa ravimi kulust. Kui analüüs lähtub maksja perspektiivist, tuleks analüüsi kaasata ka patsiendi osa. Vastasel juhul tekib olukord, kus ravim nõigitakse kulutõhusale hinnale ravikindlustaja perspektiivist (sellest ületatava osa, ehk ebakulutõhusa osa, tasub patsient. See ei oleks kooskõlas majandusanalüüsi eesmärgi ja mõttega. Ka teiste PCSK- 9 inhibiitorite puhul on majandusanalüüsis kasutatud ravimi maksimaalset jaehinda sõltumata sellele rakenduvast soodusmäärast. Pakutud konfidentsiaalse hulгимүүgi ostuhinnast tulenevalt seadis haigekassa majandusanalüüsi arvestama maksimaalset jaehinda s.o. ... eurot;
- kui inkliiraani kulu käsitleda haigekassa + patsiendi omaosaluse summamana, tuleb sama teha ka võrdlusravi puhul. Seepärast viis haigekassa mudelisse nende ravimite täishinnad (piirhinnad);
- standardravi (SOC): Selle populatsiooni kulusid-kasusid esindab mudelis atorvastatiin (90%) ja simvastatiin (10%) ning esetimiib (20%). Haigekassa langetas esetimiibi kasutajate osakaalu mudelis 20%-lt 7%-ni vastavalt Eesti oludele;
- haigekassa hinnangul ei oma analüüsi kaasatud ACS 0-1 kohort märkimisväärset tähtsust, kuna kulu-minimeerimise baasil (teiste PCSK-9 inhibiitoritega) on ravimikomisjoni soovitusel põhimõtteline otsus, ravim müokardiinfarkti järgselt kuni 12 kuu jooksul soodustingimustel kättesaadavaks teha, langetatud. Vaid ebastabiilse stenokardiaga patsiendid pole selles segmendis positiivse otsusega kaetud. Lisaks on keeruline omistada tähendust analüüsi kaasatud alarühma ACS 1-2 tulemustele, kuivõrd ei kuulu >12 kuu taguste kardiovaskulaarse sündmusega patsiendid taotletavasse sihtrühma. See tähelepanek puudutab osaliselt ka „Muu SVH“ segmenti (ÄKS sündmused >2 aastat tagasi; muud südame isheemiatõve tunnused). Samuti ei ole taotletud sekundaarses preventioonis „perifeerset arterite haigust“, mida aga ometi kulutõhususe mudelis eraldi segmendina on arvestatud.

EHK muudetud sisenditega on majandusanalüüsi tulemused järgmised:

Primaarne preventioon:

Min LDL-C tase on $\geq 2,6$ mmol/l	Ajahorisont 25a	
	ICER	Δ QALY
Primary Prevention HeFH		

Sekundaarne preventatsioon:

LDL-C tase on $\geq 3,0$ mmol/l		Osakaal (%)	Ajahorisont 25a	
			ICER	Δ QALY
ACS 0-1	Müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia viimase 12-kuu jooksul	9		0,91
ACS 1-2	Müokardiinfarkt või ebastabiilne stenokardia viimase 12-24 kuu jooksul	1		0,86
Muu CHD	ÄKS sündmused >2 aasta tagasi või muud südame isheemiatõve tunnused	62		0,82
IS	Isheemiline insult	19		0,79
PAD	Perifeerne arterite haigus	9		0,69
Kaalutud ICER				0,81

Et täiendkulu tõhususe määra kaalutud keskmine ei ületaks 20 000€/QALY piiri, peaks ravimi hind olema mitte kõrgem kui ... €, ehk pakutust ...% madalam. Selleks, et täiendkulu tõhususe määr ei ületaks üheski sekundaarse preventiooni segmendis 20 000 €/QALY piiri, peaks ravimi hind olema mitte kõrgem kui ... € (pakutust ...% madalam).

Potentsiaalne lisakulu:

Vastavalt konfidentsiaalsele hinnapakumisele (s.h. 1 tasuta pakendit ravi alustamisel) oleks eeldatav jaemüügimaht esimesel kolmel aastal vastavalt ...-... €.

Taotleja tagasiside kokkuvõte:

- SVH haigustest tingitud suremuse vähendamiseks on oluline võimaldada kaasaegseimat ravi, mis hoiab ära haiguse progresseerumise ja/või (taas)tekke;
- rahvusvahelistest juhistest lähtuvaid parameetreid (nt eluaegne ajahorisont) kasutades on Leqvio kasutamine ateroskleroosi sekundaarse preventiooni kolmandas raviliinis Tervisekassale konkurentsilt soodsaim ja kulutõhus interventsioon;
- oleme valmis sõlmima hinna-mahu kokkuleppe majandusmudelil kasutatud konfidentsiaalse hinnaga, mis võimaldaks kõikide ASKVH patsientide juurdepääsu kaasaegsele ravile ja ühtlasi võimaldaks Tervisekassal ravikulude kontrolli;
- Leqvio on üks osa mahukast rahvusvahelisest projektist, mis on suunatud ASKVH ennetamisele.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ning kliinilise efektiivsuse üle. Sekundaarse preventiooni sihtühmal on vajadus täiendava ravivõimaluse järele olemas. Inklisiraani erinevus PCSK-9 inhibiitoritest on harvem manustamine. Samas nentis komisjon, et see ei pruugi tingimata eelis olla. Uuringuandmetel langetab ravim kolesterooli taset ca 50%. Kas raviga kaasneb patsiendile veel mingeid kasusid, ei ole veel uuringutega tõendatud. Kuna kliiniline uuring on pooleli, siis pole kardiovaskulaarsete sündmuste ja hospitaliseerimiste languse kohta meil veel andmeid.

Arutleti esitatud majandusanalüüsi üle. Ajahorisondi osas tuleks PCSK9 modulaatoreid kohelda võrdselt ning kasutada inklisiraani puhul sama pikka horisonti nagu aktsepteerisime alirokumabi ja evolokumabi puhul.

Primaarse preventsionis on ateroskleroosita patsientidel leitud kulutõhususe näitaja äärmiselt ebasoodne. Kui primaarse preventsiiooni sihtrühmal langeb ravimi hind PCSK-9 inhibiitoritega samale tasemele, siis on ka PCSK-9 inhibiitoritega samad väljakirjutamise tingimused põhjendatud. Väljakirjutamise tingimustesse peaks vähemalt esialgu jääma piirang, et ravimi väljakirjutamiseks peab LDL-C lähteväärtus olema $\geq 3,0$ mmol/l. Sekundaarse preventsiiooni puhul on kulutõhusus kalkuleeritud mitme erineva segmendi kohta. Komisjon arutles, kas õigem on vaadata kaalutud keskmist kulutõhususe näitajat või kulutõhusust igas segmendis eraldi ning pidas otsustamisel õigemaks lähtuda kaalutud keskmisest näitajast. Arutleti selle üle, kas kulutõhususe kalkulatsiooni puhul tuleks arvestada kogu ravimi jaehinda või vaid ravikindlustuse osa. Patsiendi poolt tehtavate kulude mitteamistamisega nügime me ravimifirmasid taotlema väiksemat soodusmäära, et lihtsamini rahastust saada, kuid patsientide omaosalus seejuures kasvab, mis tekitab juurde ebavõrdsust. Patsientide omaosalus ravimite ostmisel on juba praegu Eestis üsna suur.

Kui PCSK-9 inhibiitorid langetavad hinna inkliisiraaniga samaväärsele tasemele, siis soovib komisjon ka evolokumabi ja alirokumabi tingimusi sarnaselt laiendada. Kui PCSK-9 inhibiitorid kujunevad inkliisiraanist kallimaks, siis tuleks nende väljakirjutamist kattuvate näidustuste osas piirata.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et PCSK-9 inhibiitoritega samaväärse hinna juures on põhjendatud inkliisiraani soodustamine primaarses preventsionis PCSK-9 inhibiitoritega samadel tingimustel. Primaarse preventsiiooni sihtrühma laiendus ei ole põhjendatud, sest ravimi kulutõhusus selles sihtrühmas on äärmiselt ebasoodne. Sekundaarse preventsiiooni näidustusel peab komisjon inkliisiraani hüvitamist põhjendatuks, kui ravimi hind langeb tasemele, mille juures erinevate segmentide kaalutud keskmine kulutõhusus ei ületa 20 000 eurot.

Komisjon soovib tõsta PCSK-9 modulaatorite soodusmäära 100% - ni.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning hüvitada inkliisiraani primaarse preventsiiooni näidustusel tingimusel, et ravi maksumus langeb PCSK-9 inhibiitoritega samaväärsele tasemele (praegu PCSK-9 inhibiitoritele kehtivate väljakirjutamise tingimustega). Sekundaarse preventsiiooni näidustusel soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et erinevate segmentide kaalutud keskmine kulutõhusus ei ületa 20 000 eurot. Komisjon toetab PCSK9 modulaatorite soodusmäära tõstmist 100% - ni ning erinevate toimeainete väljakirjutamise tingimuste ühtlustamist samaväärse hinnataseme korral.

2. BUDESONIID

Taotlus: 75%, remissiooni induktsiooniks aktiivse mikroskoopilise koliidiga täiskasvanud patsientidel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mikroskoopiline koliit on põletikuline soolehaigus, millele on iseloomulik krooniline veretu kõhulahtisus, oluliste kõrvalekalleteta endoskoopiline leid, kuid millel on mikroskoopilised muutused histoloogilisel uuringul. Alatüüpideks on kollageenne, lümfotsüütiline ja segatüüpi ehk mittetäielik mikroskoopiline koliit.

Mikroskoopiline koliit häirib kõhuvalu ja sagedase defekatsioonivajaduse tõttu oluliselt patsiendi elukvaliteeti.

Eestis puudub selge ülevaade mikrokoopilise koliidi esinemissagedusest. Taotluses antud hinnangu alusel võiks Eestis olla 1580 mikrokoopilise koliidi haiget. Neist 320-470 on haigus diagnoositud ning neist aktiivse haigusega on 250-280 haiget.

Alternatiivne ravi:

Hetkel pole haigekassa poolt tavakorras hüvitatud ühtegi mikrokoopilise koliidi raviks kasutatavat ravimit. Küll aga on haigekassa hüvitanud mikrokoopilise koliidiga patsientidele budesoniidi 3 mg kapsleid erandkorras.

2021. a ja 2022. a kasutas budesoniidi erandkorras kokku 18 mikrokoopilise koliidiga patsienti ning haigekassa tasus nende ravi eest 90% soodusmäära juures ca 12 000 eurot. Omafinantseeringul on budesoniidi kapsleid 2021-2022. a välja ostnud 125 mikrokoopilise koliidi diagnoosiga (K52.8) patsienti. Kokku on haigekassa statistika kohaselt 2021-2022. a kasutanud K52.8 diagnoosil erinevaid ravimeid 238 kindlustatud isikut.

Haigekassa statistika järgi on mesalasiini K52.8 diagnoosil kasutanud 2021-2022. a 23 kindlustatud isikut.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Topeltpimedasse topelt-imitatsiooniga 3. faasi uuringusse (Miehlke *et al*, 2014) kaasati aktiivse kollageense koliidiga patsiendid, kes randomiseeriti saama budesoniidi (9 mg x1 päevas, N=30), mesalasiini (3 g x1 päevas, N=25) või platseebot (N=37) 8 nädalat. Esmaseks tulemusnäitajaks oli kliiniline remissioon 8. ravinädalal (defekatsioon ≤ 3 korda päevas). Teiseseks tulemusnäitajaks oli remissioon 8. nädalal Hjortswang kriteeriumi (keskmiselt < 3 väljaheidet päevas, < 1 vesise väljaheitega päevas) alusel.

Tulemused:

- ITT analüüsi põhjal saavutas remissiooni budesoniidi grupis suurem hulk patsiente kui platseebo (80,0% vs 59,5%, $p=0,072$) ja mesalasiini rühmas (80% vs 44%, $p=0,0035$), küll aga polnud võrdlus platseeboga statistiliselt oluline, protokollipõhise analüüsi alusel oli erinevus vastavalt 84,8% vs 60,6% ($p=0,046$) ja 84,8% vs 50% ($p=0,012$);
- Hjortswangi kriteeriumite alusel saavutas budesoniidi rühmas remissiooni 80% haigetest (vs platseebo 37,8%; $p<0,0006$; vs mesalasiin 32%; $p<0,0001$);
- ravijärgset histoloogilist remissiooni kirjeldati 87% budesoniidi, 50% platseebo ja 45% mesalasiini saanutel;
- kõrvaltoimete esinemise sagedus oli kõigis kolmes rühmas sarnane (budesoniidi 47%, mesalasiini 68%, platseebo korral 54% juhtudest).

Prospektiivsesse platseebo-kontrollitud uuringusse (Münch *et al*. 2018) kaasati kollageenkoliiti põdevad haiged pärast 8-nädalat kestnud avatud induktsioonifaasi budesoniidiga (avatud faas; N=110).

Tulemused:

- aasta pärast remissiooni saavutamist olid jätkuvalt remissioonis rohkem need haiged, kes said budesoniidi kui need, kes said platseebot (vastavalt 61,4% vs 16,7%, erinevus 44,5% (95% UV 26,9 – 62,7; $p<0,001$);
- topeltpimedas faasis halvenes elukvaliteet eelkõige platseebo rühmas (psühholoogilise üldise heaolu indeksi alusel oli platseebo rühmas elukvaliteedi langus -13,6 punkti ja budesoniidi puhul -5,4 punkti);

- budesoniidi saanutel tekkis avatud faasis 17,3% ja topeltpimedas faasis 15,9% ravimiga seotud kõrvaltoimeid.

Topeltpimedasse topelt-imitatsiooniga 3. faasi uuringusse (Miehlke *et al.* 2018) kaasati lümfotsüütilise koliidiga patsiendid (N=57), keda randomiseeriti saama budesoniidi (9 mg x1), mesalasiini või platseebot 8 nädala jooksul. Esmane tulemusnäitaja oli kliinilise remissiooni saavutamine 8. ravinädalaks.

Tulemused:

- budesoniidi rühmas oli patsientide, kes olid saavutanud kliinilise remissiooni (Hjortswangi kriteeriumi põhjal), osakaal suurem kui platseebo rühmas (ITT analüüs, 79% vs 42%, p=0,01), kuid mesalasiini ja platseebo grupi vahel statistiliselt olulist erinevust ei olnud (p=0,097);
- protokollipõhise analüüsi tulemused olid sarnased (budesoniid 93% vs platseebo 44%; p=0,002);
- histoloogilise remissiooni saavutas 8. ravinädalaks budesoniidi rühmas 68%, mesalasiini rühmas 26% ja platseebo puhul 21% (vastavalt p=0,02 ja p=0,008);
- budesoniid oli parem kui platseebo: kiirem remissiooni saavutamine (3 päeva vs 21 päeva; p=0,044), vähendas vesise väljaheite arvu nädalas (3,7 (95% UV:2,5 – 4,8) vs 1,7 (95% UV:0,8 – 2,5)), valuga kulgeva defekatsioonide arvu päevas (1,0 (95% UV:0,3 – 2,2) vs 0,1 (95% UV:0,1 – 0,2)), parandas elukvaliteeti lühikese terviseskaala alusel (42 mm (95% UV 23 – 61) vs 21 mm (95% UV 3 – 38)). Mesalasiinil oli suhteliselt sarnane efekt nagu platseebol;
- kõrvaltoimeid esines budesoniidi puhul 47,4%, mesalasiinil 68,4 % ja platseebol 42,1%.

Topeltpimedasse topelt-imitatsiooniga 3. faasi uuringusse (Münch *et al.* 2021) kaasati aktiivse mittetäieliku mikroskoopilise koliidiga haiged (N=44, uuring katkestati enneaegselt vähese haigete kaasamise tõttu, kuid statistilise testi (uuringu) võimsuseks saadi 90%), keda randomiseeriti saama budesoniidi (9 mg päevas) või platseebot 8 nädala vältel.

Tulemused:

- esmane tulemusnäitaja ehk kliiniline remissioon (Hjortswangi kriteeriumi järgi) 8. ravinädalaks saavutati 71,4% budesoniidi ja 43,5% platseebo grupis (p=0,0582);
- protokollipõhise analüüsi tulemus oli sarnane (75% vs 43,8%, p=0,1019).

Budesoniidi efektiivsust ja ohutust hinnati metaanalüüsi (Sebastian *et al.* 2019) põhjal. Analüüs põhines 9 uuringu andmetel. Induktsioonravina oli budesoniid parem kui platseebo. Kliinilise remissiooni saavutasid budesoniidiga 82% haigetest (vs platseeboga 38%; šansside suhe (*odds ratio*, OR 7,34 (95%UV 4,08-13,19)). Kõrvaltoimete poolest ei erinenud budesoniid platseebost.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas haigekassale kulu-kasulikkuse analüüsi, kus budesoniidi efektiivsust aktiivse mikroskoopilise koliidi ravis võrreldakse parima toetava raviga või mesalasiiniga. Eesti oludes peab taotleja siiski asjakohasemaks võrdlusraviks parimat toetavat ravi, kuna mesalasiini kasutamist soovivad rahvusvahelised ravijuhised vältida.

Mudel arvestab ainult otseseid meditsiinilisi kulusid ning kulusid ja tulusid diskonteeritakse 5% määraga. Mudeli tsükli pikkus on 8 nädalat vastavalt budesoniidi induktsioonravi soovitatavale kestusele ja ajahorisondiks on valitud üks aasta.

Taotleja leidis, et budeseoniidi kasutamise võidetakse võrreldes parima toetava raviga 0,021 QALY ja see on ... eurot soodsam kui parim toetav ravi ehk budeseoniid oli dominantne. Põhjuseks asjaolu, et budeseoniidi patsientidel on kõrgem elukvaliteet ja nad viibivad rohkem remissioonis, millel on väiksemad kulud tervishoiusüsteemile. Ka mesalasiiniga võrreldes oli budeseoniid dominantne.

EHK tähelepanekud:

Haigekassa hinnangul võib mudelis budeseoniidi kasu võrreldes parima toetava raviga olla veidi ülehinnatud, sest budeseoniidi korral kasutati remissioonimäära 82% ja parima toetava ravi korral 38% (erinevus 44% budeseoniidi kasuks). Tuginedes Miehle *et al* 2014, Miehle *et al* 2018 ja Münch *et al* 2021 uuringutele oli erinevus budeseoniidi ja parima toetava ravi vahel kollageense koliidi, lümfotsüütilise koliidi ja mittetäieliku mikrokoopilise koliidi korral vastavalt 20,5%, 37% ja 27,9% ehk keskmine erinevus oli ca 28,5%. Samas jäi kõrgema remissioonimäära kasutamisel parima toetava ravi rühmas budeseoniid jätkuvalt dominantseks.

Haigekassa viis läbi ka kulude otsevõrdluse erandkorras hüvitatavate budeseoniidi preparaatidega ning leidis, et ühe patsiendi 8 nädalane ravi ravimiga Budeseonide Ferring on ca ... eurot soodsam kui ravi müügiloata budeseoniidi preparaatidega.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on eeldanud, et budeseoniidi ravi võiks esimesel aastal vajada 316 patsienti, teisel aastal 506 patsienti ja kolmandal aastal 632 patsienti. Eeldatakse, et praegu on Eestis mikrokoopilise koliidiga patsientidest diagnoositud vaid 20-30%. Ravimi Budeseonide Ferring soodustusele saamise korral eeldatakse, et diagnoositud patsientide osakaal tõuseb kolmandaks aastaks 50%-ni.

	I aasta	II aasta	III aasta	
Patsientide arv	316	506	632	
Ravimi pakendite arv ravikuuris ühe patsiendi kohta	2	2	2	
Pakendite arv kokku	632	1012	1264	
Ravimi maksumus				€
Ravimi maksumus haigekassale 75% soodusmäära juures				€
Jaemüügimaht				€
Kulu haigekassale				€
Kulu haigekassale, 50% patsientidest vajaks kordusravi				€

Ravimile Budeseonide Ferring pakutakse hulgimüügi ostuhinda ... eurot, mis teeb ravimi jaemüügihinnaks ... eurot.

Andmebaasi EURIPID andmetel on mitmes riigis ravimi hind soodsam: Ungaris 81,33 eurot, Soomes 81,96 eurot, Poolas 86,05 eurot, Slovakkias 87,37 eurot, Kreekas 87,80 eurot.

Taotleja tagasiside:

Haigekassa poolt esitatud hinnad on erinevad ravimitootjale Ferring teadaolevatest hindadest nimetatud riikides. Haigekassa viitab EURIPID andmebaasile, millele ravimitootjatel juurdepääs puudub, seega ei ole võimalik hindasid kontrollida. Hulgimüügi ostuhinnad ametlike allikate järgi on sarnased (+/- 4 EUR) Eesti jaoks pakutavale hinnale. Palume haigekassal üle kontrollida ebakõlad.

Haigekassa viitas oma arvamuses lisaks Iisraelile ja Norrale, kes ei kuulu Euroopa Liitu.

Diskussioon

Komisjon nentis, et mikrokoopiline koliit on tugevalt elukvaliteeti mõjutav haigus. Spetsiifiline ravi antud haiguse korral praegu kättesaadav ei ole. Seega on komisjoni hinnangul vajadus täiendava ravivõimaluse järele olemas. Budesoniidi kliiniline kasu on samuti tõendatud ning budesoniid on parima toetava raviga võrreldes dominantne ehk annab juurde QALY-sid ning hoiab haigekassa kulusid kokku. Komisjoni hinnangul ei ole aga teistest riikidest kõrgem hinnatase põhjendatud. On tavapärane, et võrdleme Eestile pakutud hinda teises riikides kehtivate hindadega, kui meil sellele infole ligipääs on ning Slovakkia on ühtlasi ka Eesti ametlik võrdlusriik. Komisjon soovib haigekassal pidada ravimifirmaga läbirääkimisi vähemalt Slovakkia hinnataseme saavutamiseks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada budesoniid mikrokoopilise koliidi näidustusel 75% soodusmääraga ravimite loetellu.

3. LATANOPROST + NETARSUDIIL

Taotlus: 100% silma siserõhu alandamiseks primaarse avatud nurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga täiskasvanud patsientidel, kellel monoterapia prostaglandiini või netarsudiiliga ei alanda piisavalt silma siserõhku.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Glaukoom on krooniline silmahaigus, mida iseloomustavad kõrgeenenud silma siserõhk, nägemisnärv kahjustus ja sellest tulenev vaatevälja kahjustus. Glaukoom on Euroopas peamine nägemise kaotuse põhjus. Avatud nurga glaukoomid moodustavad 60-70 % kõigist glaukoomi juhtudest.

Euroopa Glaukoomi Ühingu andmeil esineb glaukoomi 1-2%-l üle 40-aastasest elanikkonnast. Eestis glaukoomihaigete register puudub, kuid hinnanguliselt on Eestis glaukoomihaiged umbes 1% elanikkonnast ehk umbes 13 500.

Taotleja prognoosib ravimile esimesel aastal jaemüügi mahuks 7500 pakendit ning selle tõusu kolme aasta jooksul tasemele 16 000 pakendit aastas.

Alternatiivne ravi:

100% soodusmääraga haigekassa poolt kompenseeritud glaukoomiravimite kasutamine Eestis aastal 2022 (diagnoosid H40-H42) järjestatuna kasutajate arvu järgi:

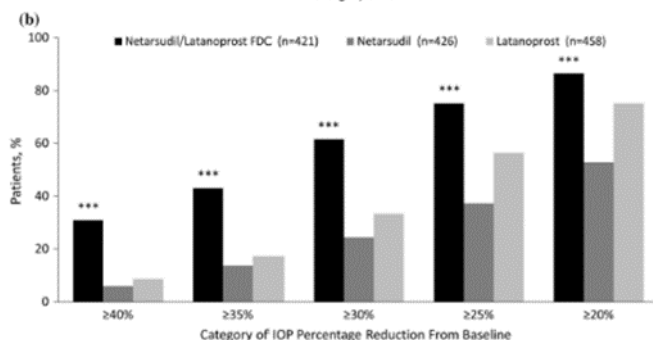
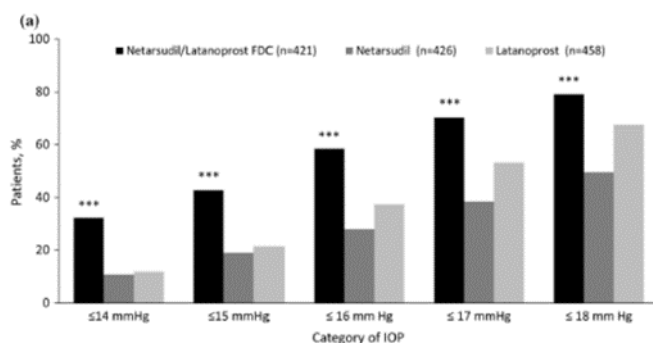
ATC-kood	Toimeaine	Kasutajaid	Soodusretsepte	Originaalpakendeid	Kompenseeritud EHK poolt (€)
S01EE01	latanoprost	11 115	48 466	100 216	501 705
S01ED80	timolool+dorsolamiid	6390	28 388	59 575	311 576
S01ED01	timolool	5852	23 328	48 691	261 580
S01ED83	timolool+brinsolamiid	4129	19 388	43 548	319 727
S01ED85	timolool+tafluprost	4104	17 674	35 677	626 098
S01ED82	timolool+bimatoprost	3609	15 083	33 620	237 928
S01EE05	tafluprost	3277	13 850	31 514	429 190
S01EC03	dorsolamiid	3233	14 225	29 671	182 971
S01ED84	timolool+latanoprost	3157	14 201	28 490	285 540
S01EC04	brinsolamiid	3020	13962	29 776	161 620
S01EC80	brinsolamiid+brimonidiin	2305	10 670	21 738	310 456
S01EE04	travoprost	2085	9289	19 722	91 196
S01ED02	betaksolool	1521	6729	14 577	46 143
S01ED81	timolool+travoprost	1446	6541	13 984	90 618
Diagnos kokku		38 318	241 794	510 799	3 856 348

Latanoprost on ravimite loetellu kantud nii üksikuna kui ka kombinatsioonis timolooliga. Netarsudiili (ega ka ühtki teist Rho-kinaasi inhibiitorit) Eestis varasemalt kasutusel pole olnud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MERCURY-1 ja MERCURY-2 võrdlesid latanoprost + netarsudiili kombinatsioonpreparaadi efektiivsust ja ohutust latanoprosti ja netarsudiili monoraviga (Asrani *et al*, 2020). Esmane tulemusnäitaja oli keskmine silmasisene rõhk (*intraocular pressure*, IOP) kell 8:00, 10:00 ja 16:00 ravi 2. nädalal, 6. nädalal ja 3. kuul.

Kolmandal ravikuul saavutas statistiliselt oluliselt rohkem patsiente kombinatsioonravi rühmas ravieesmärgid (IOP alla 18mmHg ja rohkem). Samuti oli protsentuaalne IOP-i langus kombinatsioonravi rühmas suurem. Ravimiga seotuks hinnatud kõrvaltoimeid ei esinenud üheski rühmas.



MERCURY-3 uuringu andmed on publitseerimata. Taotleja on esitanud uuringu protokoll. Ravimiamet refereerib rahvusvahelises kliiniliste uuringute andmebaasis ClinicalTrials.gov antud uuringu (NCT03284853) kohta esitatud andmeid.

Tegemist oli 3. faasi uuringuga, mis võrdles latanoprost + netarsudiili ning bimatoprost + timolooli kombinatsioonide efektiivust ja ohutust avatudnurga glaukoomi või okulaarse hüpertensiooniga patsientidel. Kokku kaasati 430 patsienti.

Päevased keskmised IOP väärtused ei erinenud rühmiti 2. ega 6. nädalal ega 3. kuul. Kõrvaltoimeid (v.a hüpertensiooni) esines latanoprosti/netarsudiili rühmas üldiselt rohkem kui bimatoprosti/timolooli rühmas.

Kõrvaltoimeid esines latanoprost + netarsudiil kombinatsioonravi rühmas üldiselt rohkem kui latanoprosti või bimatoprost + timolool võrdlusravimite rühmades. Seda peamiselt netarsudiili komponendi tõttu, aga üldiselt olid kõrvaltoimed paiksed ning hinnati kergeks või mõõdukaks. Kõige sagedasem kõrvaltoime oli konjunktiviidi hüperemia.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Roclanda kasutamise farmakoökonomiliseks hindamiseks on teostatud kuluvähendamise analüüs.

Farmakoökonomilise analüüsi teostamiseks valiti võrdlusravimiteks kõik prostaglandiini analoogi ja beetablokaatorit sisaldavad fikseeritud annusega kombinatsioonravimid.

Võrdlusturu suurus ja väärtus (2021. a. andmed):

Toimeaine	Patsientide arv	Pakendite arv	HK kompenseeritud summa	Ühe pakendi maksumus HK-le
timolool + travoprost	1 624	15 223	99 999 €	6,57 €
timolool + bimatoprost	3 786	32 584	263 179 €	8,08 €
timolool + latanoprost	3 051	26 441	269 802 €	10,20 €
timolool + tafluprost	3 707	31 605	545 607 €	17,26 €
KOKKU		105 853	1 178 587 €	

Prognos Roclanda esimeseks turustamisaastaks:

Toimeaine	Pakendite arv	HK kompenseeritav summa	Turuosa (pakendites)
timolool + travoprost	14 144	202 266 €	13,36%
timolool + bimatoprost	30 275	198 876 €	28,60%
timolool + latanoprost	24 568	198 430 €	23,21%
timolool + tafluprost	29 366	299 644 €	27,74%
latanoprost+netarsudiil	7 500	115 058 €	7,09%
KOKKU	105 853	1 014 276 €	100%

ROCLANDA lisamisel väheneb haigekassa kulu ülalmainitud turul olevate ravimite kompenseerimiseks esimesel turustamisaastal 164 311 € võrra, teisel aastal 103 225 € võrra ja kolmandal aastal 111 632 € võrra. Seega ROCLANDA lisamine soodusravimite nimekirja võimaldab haigekassal vähendada kolme aastaga kulusid prostaglandiini analoogi ja beetablokaatorit sisaldavate fikseeritud annusega kombinatsioonravimite kompenseerimiseks 379 168 € võrra.

EHK tähelepanekud:

Taotletava ravimi hinna võrdlus Eestis soodustingimustel kättesaadavate alternatiivsete preparaatidega 2022.aasta I kvartali hindade alusel:

Toimeaine	Ühe pakendi maksumus HK-le	Ravipäevade arv pakendis	Ühe ravipäeva maksumus/aastaravi maksumus	Roclanda ravipäev/ raviaasta kallim alternatiivist	%
timolool+dorsolamiid	6,50 €	28	0,23 €/ 83,95€	0,36 €/131,4€	156,5
timolool + bimatoprost	7,50 €	28	0,27 €/ 98,55€	0,32€/116,8€	118,5
timolool + travoprost	7,75 €	28	0,28 €/ 102,2€	0,31 €/113,15€	110,7
timolool+brinsolamiid	8,50 €	28	0,30 €/109,5€	0,29 €/105,85€	96,6
timolool + latanoprost	10,50 €	28	0,38 €/ 138,7€	0,21 €/76,65€	55,3
brinsolamiid+brimonidiin	15,51 €	28	0,55 €/200,75€	0,04 €/14,6€	7,3
timolool + tafluprost	18,49 €	30	0,62 €/226,3€	-0,03 €/ -10,95€	-4,8
latanoprost + netarsudiil	16,59 €	28	0,59€/215,35€		

Hetkel turul oleva kõige kõrgema pakendi hinnaga kombinatsiooni timolool + tafluprost (Taptiqom, hind 18,49 eur) puhul on soodustuse tingimuseks lisatud veel täiendav täpsustus: *H40-H42 rev oftalmoloogil juhul, kui ravi jätkamine teiste glaukoomiravimitega on meditsiiniliselt vastunäidustatud bensalkooniumkloriidile tekkinud tõendatud ülitundlikkuse või olulise toksilise toime tõttu silma eesmisele osale ning monoteraapia säilitusaine vaba prostaglandiini analoogiga ei ole langetanud piisavalt silma siserõhku*

Kui võtta aluseks hetkel kõige suurema turuosaga kombinatsioonravim (timolool + dorsolamiid) ning eeldades, et ravimi efektiivsus võiks olla sarnane juba varem turul olnud kombinatsioonidega, ei tohiks ravimi pakendi jaehind ületada soodsaimat pakendi hinda, mis on 6,50 €. Seega on ravikulude suurenemise vältimiseks vajalik taotletava ravimi jaehinna vähendamine 61%.

Kui käsitleme taotletavat ravimit ekvivalentsena timolool + bimatoprostiga, tuginedes tehtud uuringule, ei tohiks ravimi pakendi jaehind ületada 7,50 €. Seega on ravikulude suurenemise vältimiseks vajalik taotletava ravimi jaehinna vähendamine 55%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja müügi mahu prognoosile tuginedes oleks taotletava ravimi kompenseerimiseks prognoositav haigekassa lisakulu, kui taotletav ravim haarab turuosa peamiselt kõige soodsamalt ravimilt, ravimi esimesel turustamisaastal 75 675 €, teisel 131 170 € ja kolmandal 161 440 €.

Diskussioon

Komisjon nentis, et glaukoomi raviks on kättesaadav lai valik erinevaid toimeaineid. Taotluses väidetakse, et latanoprost + netarsudiil on sama efektiivne kui ülejäänud ravivõimalused, aga võib pakkuda teatavat eelist patsientidele, kellel timolooli kasutada ei saa. Komisjon tõdes, et netarsudiilil oli uuringus siiski päris arvestataval hulgal kõrvaltoimeid. Komisjon arutles timolooli vastunäidustuste üle. Ravimiomaduste kokkuvõttes on vastunäidustustena toodud reaktiivne hingamisteede haigus (nt astma), siinusbradükardia, siinussõlme nõrkuse sündroom, sinuatriaalne blokaad, teise või kolmanda astme atrioventrikulaarne blokaad, mis ei ole kontrollitud südamestimulaatoriga, väljendunud südamepuudulikkus ning kardiogeenne šokk. Praegu on timolooli mittesisaldava kombinatsioonina kättesaadav brinsolamiid + brimonidiin.

Taotleja hinnapakumises on võrdlusravina käsitletud ka timolool + tafluprost kombinatsiooni, mis bensalkooniumkloriidi ei sisalda ning on teistest preparaatidest oluliselt kallim. Selle preparaadi väljakirjutamine on siiski piiratud nende patsientidega, kellel on bensalkooniumkloriidile tekkinud

tõendatud ülitundlikkus. Kuna taotletud ravimis on bensalkooniumkloriid sees ning täiendavaid piiranguid ravimi väljakirjutamisele ei soovita, siis ei ole selline hinnavõrdlus kohane.

Komisjon tõdes, et timolooli mittesisaldav kombinatsioonravim on teistest preparaatidest kallim ning ilmselt tuleneb see sellest, et timolooli sisaldavad preparaadid on aja jooksul kujunenud oluliselt soodsamaks, aga antud ravimi hind ei ole langenud. Komisjoni hinnangul on põhjendatud ravimi hinna võrdlemine kõikide samas ravireas kättesaadavate preparaatidega, sest ei ole teada, millist preparaati uus ravim asendama hakkab ja millises ulatuses. Kuna timolool + tafluprost kombinatsioonravim on kättesaadav teises ravireas, siis selle preparaadi kaasamine hinnavõrdlusesse ei ole komisjoni hinnangul kohane. Kaalutud keskmise glaukoomi kombinatsiooniravimite hinna saavutamisel toetab komisjon ravimi hüvitamist.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada ning lisada latanoprost + netarsudiil glaukoomi raviks 100% soodusmääraga ravimite loetellu tingimusel, et ravimi hind langeb glaukoomi kombinatsiooniravimite kaalutud keskmise hinnatasemeni (v.a teises ravireas kasutatav kombinatsioon timolool + tafluprost).

4. IKS/LABA/LAMA

Taotlus: 75% taotlus kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) raviks kasutatavate fikseeritud kolmikkombinatsioonide* soodustingimustel väljakirjutamise kriteeriumide kaasajastamiseks.

* TRIMBOW (87 µg beklometasooni, 5 µg formoterooli, 9 µg glükopürrooni, fikseeritud annustega inhalatsiooniaerosool, lahus inhalaatoris, 30 doosi N1)

TRELEGY ELLIPTA (22 µg vilanterooli, 55 µg umekliidiini, 92 µg flutikasooni, annustatud inhalatsioonipulber, 30 doosi N1)

TRIXEO AEROSPHERE (5 µg formoterooli, 7,2 µg glükopürrooniumi, 160 µg budesoniidi, inhalatsiooniaerosool, 120 doosi, N1).

Praegu kehtivad tingimused:

Retsepti esmakordne väljakirjutamise õigus pulmonoloogil C-D staadiumi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele, kellel eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku/ μ L ning IKS/LABA või LAMA/LABA kaksikravil on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasid ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga.

Seltsi ettepanek:

Retsepti esmakordne väljakirjutamise õigus pulmonoloogil kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku ning IKS/LABA või LAMA/LABA kaksikravil on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasid ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga; või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kes on saanud ravi IKS/LABA või LAMA/LABA kaksikraviga ning kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on

>300; või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kes saab IKS+LAMA+LABA toimeaineid avatud kombinatsioonis (e. kolmikravi erinevatest inhalaatoritest).

+või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 300 rakku ning LABA või LAMA monoterapial on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasid ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Seltsi põhjendused:

- kõrge eosinofiilide hulk (≥ 300 rakku/ μ L) perifeerses veres KOK patsiendil soodustab patogeneetiliselt KOK-i ägenemisi ennustades seeläbi nii kõrgemat ägenemiste riski kui ka tõhusamat ravivastust IKS-i sisaldavatele raviskeemidele võrreldes LAMA/LABA kombinatsiooniga. Seetõttu on taolistel patsientidel IKS-i sisaldavate raviskeemide kasutamine lisaks kaksikbronhodilataatoritele (ehk kolmikravi) efektiivne ägenemiste vähendamisel ja seega rahvusvahelise konsensuse (GOLD 2021-2022) kohaselt tulevaste ägenemiste ennetamiseks ka näidustatud.
- KOK-i mõõduka raskusega ja rasked ägenemised seonduvad otseselt kõrge suremusriskiga. Kolmikravi vähendab muude ravikombinatsioonidega võrreldes oluliselt KOK-iga patsientide suremust.
- avatud kolmikombinatsioonidelt e. kolmikravilt erinevatest inhalaatoritest ei ole võimalik praegu kehtivate tingimuste raames üle minna fikseeritud kolmikombinatsioonidele, samal ajal kui on olemas tugev tõendus põhjus, mis toetab fikseeritud kombinatsioonide eelistamist mitme inhalaatoriga ravi ees patsiendi ravilpüsimise, ravisoostumuse ja ravitulemuste maksimeerimiseks. Fikseeritud kolmikravi on näidustatud ka patsientidele, kes põevad KOK-iga kaasnevat astmat, mille raviks piisab kasutatavas konkreetsetes ravimis sisalduvast IKS annusest. Sihtgrupiks on patsiendid, kes praegu tarvitavad IKS+LAMA+LABA toimeaineid avatud kombinatsioonis (e. saavad kolmikravi erinevatest inhalaatoritest).

Taotleja prognoosib, et inhaleeritavat kolmikombinatsioonravi võiks vajada 1700-1800 patsienti, kellest enamik tarvitab juba kolmikravi avatud kombinatsioonina.

Alternatiivne ravi:

EHK ravimite loetellu on kantud viis LABA+LAMA toimeainete kombinatsiooni, mille esmane väljakirjutamisõigus on pulmonoloogil KOK-i korral ilma täiendavate piiranguteta:

- umekliidiin/vilanterool
- indakaterool/glükopürroon
- formoterool/akliidiin
- olodaterool/tiotroopium
- formoterool/glükopürroon

Monopreparaadina ükski IKS KOK-i näidustusel Eestis soodustatud ei ole. Kui arst peab KOK-i ravi vajalikuks IKS kasutamist, saab ta kasutada mõnd LABA+IKS fikseeritud kombinatsiooni:

- formoterool/budesoniid
- formoterool/beklometasoon
- vilanterool/flutikasoon
- salmeterool/flutikasoon

rev pulmonoloogil C-D staadiumi kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsientidele, kellel eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku/ μ L ning kellel on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasid ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga.

Hüvitatavad LAMA monopreparaadid:

- ipratroopium
- tiotroopium
- aklidiin
- glükopürroon
- umekliidiin

Seejuures on LAMA-sid lubatud pulmonoloogil esmakordselt välja kirjutada KOK-i näidustusel ilma täiendavate piiranguteta.

Samuti on saadaval LABA+LAMA+IKS fikseeritud kombinatsioonid:

- vilanterool/umekliidiin/flutikasoon
- formoterool/glükopürroon/beklometasoon
- formoterool/glükopürroon/budesoniid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

FIKK (fikseeritud inhaleeritav kolmikkombinatsioon) vs AIKK (kolmikravi erinevatest inhalaatoritest):

- süstemaatilises ülevaates (Rehman *et al*, 2020), milles hinnati KOKi ravimisele suunatud kulusid Euroopas leiti, et kulusid suurendavad muuhulgas haiguse raskus, ägenemiste sagedus, vähene ravijärgimus. GOLD III ja IV staadiumi patsientide haiglaravi kulu suurenes GOLD I ja II staadiumi patsientidega võrreldes ligikaudu 3 korda.
- Süstemaatilises ülevaates (Zhang *et al*, 2022), milles analüüsiti 4075 FIKK kasutanud patsiendi ja 3533 AIKK kasutanud patsiendi andmeid eesmärgiga võrrelda FIKK ja AIKK efektiivsust ja ohutust, leiti, erinevus kopsufunktsiooni osas – FEV1 paranemine oli suurem FIKK grupis (võrreldes baastasemega erines FEV1 muutus kahe grupi vahel keskmiselt 0,02 l; 95% UV, 0,00-0,05L; $p < 0,01$). Mõõduka kuni raske ägenemise, St. George'i Respiratoorse Küsimustiku (SGRQ) muutuse, SGRQ põhjal positiivse dünaamikaga patsientide osakaalu, kõrvaltoimete, raskete kõrvaltoimete, suremuse, kopsupõletiku riski, kardiovaskulaarhaigestumise riski osas olulist erinevust ei leitud.
- INTREPID uuringus (Halpin *et al*, 2022) võrreldi UK patsientidel (n=3092) ravi FIKK-i (flutikasoonfuroaat/umekliidiin/vilanterool) ja AIKK-iga ning leiti, et FIKK oli tõhusam lisanduvate QALY-de osas (0,253 (95%UV 0,167, 0,346) aastat patsiendi kohta) ning ka kuluefektiivsem – ühe patsiendi kohta saavutati kokkuhoid 1764 naela.

- Hispaania elektroonilise terviseandmete andmebaasi BIG-PAC andmete põhjal läbi viidud retrospektiivses kohortuuringus (Bernardino Alcázar-Navarrete *et al*, 2022) võrreldi FIKK ja AIKK efektiivsust ravi järjepidevuse, ägenemiste esinemise ja tervishoiukulutuste osas. Ravi järjepidevus oli parem FIKK grupis nii 6 kui 12 kuud peale raviga alustamist, vastavalt: FIKK vs AIKK: 80,6% vs 76,7% ($p = 0,008$); 62,4% vs 53,8% ($P < 0,001$). FIKK ravi alustanud patsientide ravi järjepidevus võrreldes AIKK grupi patsientidega 12 kuud peale alustamist oli seega parem (HR= 1,37; 95% UV 1,22 – 1,53; $p < 0,001$). Kahe grupi vahel leiti oluline erinevus ka ägenemiste ja üldsuresmuse osas. Lisaks leiti, et FIKK oli võrreldes AIKK-iga seotud väiksemate tervishoiukuludega. FIKK vs AIKK vähenes esmatasandi visiitide arv: 8,2 vs 10,5 ($P < 0,001$); hospitaliseeritud patsientide osakaal: 11,4% vs 15,4% ($p = 0,001$).

Eosinofiilide arv perifeerses veres ≥ 300 :

Taotleja on viidanud, et on avaldatud soovitusel alustada inhaleeritava kolmik kombinatsioonraviga patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv ≥ 300 r/ μ L sõltumata mõõduka raskusega ja raskete ägenemiste arvust eelnenud 12 kuu jooksul.

Üks uuring, millele taotleja toetub (Chapman *et al*, 2018), oli 1053 patsienti kaasanud 26-nädalase kestusega randomiseeritud topeltpimendatud uuring, millega sooviti hinnata kolmikravilt (tiotroopium + salmeterool/flutikasoonpropionaat kaksikravile (indakaterool/glükopürroonium) üle viimise mõju FEV1-le ja ägenemistele võrreldes patsientidega, kes jätkasid kolmikravi.

Uuringus leiti alagruppide hilisemal analüüsil, et patsientidel, kelle vere eosinofiilide arv oli ≥ 300 r/ μ L, oli ravi muutmisel kolmikravilt kaksikravile suurem risk ägenemisteks (*rate ratio*, 1,86; 95% UV 1,06 – 3,29). Samas on oluline märkida, et antud alagrupi patsiente oli kokku 244 (23,2% kogu uuringu patsientidest). Täpsustusena lisasid uuringu autorid, et risk ägenemisteks oli suurem just siis, kui vere eosinofiilide arv oli ≥ 300 r/ μ L nii uuringusse sobivuse skriinimisel kui ka uuringu alustamisel, selliseid patsiente oli kokku 166 (15,8%) kogu uuringu patsientidest. Uuringu tulemustes pole näidatud, kas ja kui rasked ägenemised olid neil 166-l patsiendil uuringule eelneva aasta jooksul olnud.

Uuringu protokoll kohaselt kaasati ka raske ägenemisega patsiente (raske ägenemine oli defineeritud kui ägenemine, mis vajab lisaks ravile süsteemse kortikosteroidi ja/või antibiootikumiga ka hospitaliseerimist, mis vastab praegusele soodustamise kriteeriumile).

Seega ei ole võimalik hinnata kui paljudel antud uuringu patsientidest, kelle vere eosinofiilide arv oli ≥ 300 r/ μ L, ei olnud viimase 12 kuu jooksul rasket ägenemist ning kes võiksid esindada populatsiooni, kelle osas soovitakse soodustuse tingimusi laiendada.

Inhaleeritavate glükokortikoidide pika-ajaline kasutamine on seotud võimalike kõrvaltoimete, näiteks kopsupõletiku tekke, diabeeti haigestumise ja selle progressiooni ja luumurdude riskiga.

Panettieri, *et al* 2022 analüüsisid FULFIL uuringu tulemusi *post-hoc* kategoriseerides patsiendid vastavalt ägenemiste hulga uuringusse sisenemisele eelneval aastal. Tegemist oli 3. faasi randomiseeritud, topeltpimendatud uuringuga. Patsiendid kasutasid flutikasoon furoaat/umekliidiinium/vilanterool kolmikravi või budesoniid/formoterool kaksikravi. Kokku osales uuringus 1810 patsienti, kellest 1180 oli esinenud ägenemine ning 630 ei olnud.

Varasemate ägenemisteta patsientide alarühmas ei leitud statistiliselt olulist erinevust mõõdukate või tõsiste ägenemiste määras, aga antud uuring ei vaadelnud eraldi patsientide alarühma, kellel ei olnud varasemat ägenemist, aga oli eosinofiilide arv ≥ 300 .

Halpin *et al* 2020 analüüsisid IMPACT uuringu tulemusi vastavalt patsientide varasemate ägenemistele ning muuhulgas ka eosinofiilide hulga. Patsiendid jagati kolme alarühma – üks varasem

mõõdukas ägenemine, mitmed mõõdukad ägenemised ja tõsine ägenemine. Meid antud taotluse kontekstis huvitavas patsientide alarühmas, kellel oli varasemalt olnud üks mõõdukas ägenemine, oli 3056 patsienti ning 19% neist oli eosinofiilide hulk üle 300 r/ μ L.

Varasemate rohkemate ägenemistega patsientide alarühmades erineb ägenemiste sagedus kolmikravi rühmas ning LAMA/LABA rühmas statistiliselt oluliselt, kõrgema eosinofiilide hulgaga patsientide seas, siis ühe mõõduka varasema ägenemisega patsientide alarühmas, kuigi numbriline erinevus on, siis statistilist olulisust see erinevus ei saavuta.

Ravimiamet ei tuvastanud, et praegused juhised või viidatud uuringud soovitaks eosinofiilide arvu kasutada ainsa ägenemiste riski hindajana. Kolmikravi alustamise kriteeriumiks on nii erinevates ravijuhistes kui ka erinevate uuringute tulemuste interpretatsiooni alusel soovitatud eosinofiilide arvu koos viimase aasta KOK ägenemiste arvu ja raskusega. Seega ei ole Ravimiameti hinnangul praeguseks veenvalt tõestatud, et inhaleeritava kortikosteroidi lisamine KOK raviskeemi ilma eelnevate ägenemisteta ning ainult vere eosinofiilide arvu ≥ 300 r/ μ L põhjal oleks meditsiiniliselt põhjendatud.

Patsientide üle viimine avatud inhaleeritavalt kolmikombinatsioonilt fikseeritud inhaleeritavale kolmikombinatsioonile on põhjendatud, kuna tegemist ei ole ainult patsiendi mugavusega, vaid FIKK parandab objektiivseid ravitulemusi ning vähendab tervishoiukulutusi.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja pole esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, kuid on viidanud avaldatud teadusuuringutele, milles on näidatud ravijärgimuse ning efektiivsuse mõningast paremust kolmikravi fikseeritud annuste kasutamisel avatud kombinatsioonide asemel (üks vs mitu inhalaatorit).

Potentsiaalne lisakulu:

LAMA monopreparaadid maksavad vahemikus 33,07-34,81€/30 päeva. Kõige suurema kasutusega on tiotropium (34,16€). Kui seda kasutatakse koos LABA+IKS-ga, on võimalik 30 päeva kulu sõltuvalt kombinatsiooni valikust vahemikus 51,56 €- 78,25 €.

Kõige populaarsem LABA+IKS on formoterool + budesoniid, mis koos tiotropiumiga maksab 51,56€/30 päeva. Fikseeritud kolmikravi preparaadid on kõik rahastatud 59,5 € /30 päeva eest, seega ühe patsiendi ravivahetus tähendaks haigekassale lisakulu umbes 10 € kuus (7,94 € + ühe retsepti omaosaluse alusmäär + võimalik mõju täiendava ravimihüvitise kaudu).

LABA + IKS kasutajaid oli möödunud aastal läbilõikeliselt umbes 1300. Seltsi hinnangul võiks neist umbes 25% võiks fikseeritud kolmikravi Saada, mis tähendab seega 325 pts ja 39 000 €.

EHK tähekepanekud:

Madala ägenemisiriskiga patsientidel võidakse alustada ravi ka LABA või LAMA monoraviga. Kui selle taustal aga toimub selline ägenemine, et on täidetud LABA+IKS väljakirjutamistingimus, siis ei ole veel täidetud LABA+LAMA+IKS fikseeritud kombinatsiooni väljakirjutamise tingimus. See tähendab, et kolmikravi on kättesaadav avatud kombinatsioonina, aga mitte fikseeritud kombinatsioonina (kuna ägenemine ei leidnud aset selle väljakirjutamistingimuses kirjeldatud kaksikkombinatsiooni foonil).

Seega eksisteerib kolmikravi väljakirjutamistingimustes tõesti teatav vastuolu. Haigekassale tundub väga raskesti põhjendatav, miks peaks mono- ja kaksikkombinatsiooni tänaseid väljakirjutamistingimusi karmimalt piirama. Seega oleks loogiline lõdvendada kolmikravi alustamise tingimust samasuguseks, nagu see on täna LABA+IKS puhul. Seejuures küsida fikseeritud kolmikravi puhul kõige populaarsema LABA + IKS + LAMA hinnataset (st 51,56 €).

Diskussioon

Komisjon arutles KOK ravimitele praegu kehtivate väljakirjutamise tingimuste üle. Praegu on olukord, kus kui patsiendil alustatakse ravi LAMA monoraviga ning selle foonil tekib ägenemine (ning eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku/ μ L), siis patsient vastab LABA + IKS kombinatsioonravi tingimustele ehk patsiendil on võimalik saada erinevatest inhalaatoritest kolmikravi ka juhul, kui ägenemine on toimunud monoravi foonil. Fikseeritud kolmikravi aga ei ole võimalik sellistel patsientidel saada, sest fikseeritud kolmikravile on kehtestatud tingimus, et ägenemine peab toimuma kaksikravi foonil. Tunnistati, et tegemist on vastuolulise olukorraga ning ühtlasi ei toeta sellist üleminekut ravijuhendid. Ravijuhendi alusel peab eosinofiilide arv olema üle 300, et lisada raviskeemi IKS. Komisjon eeldab siiski, et arstid lähtuvad ravi määramisel ravijuhendist ning ei soovi patsiente võimalikult kiiresti kolmikravile viia.

Komisjon arutles seltsi ettepaneku üle muuta fikseeritud kolmikravi tingimusi selliselt, et kui perifeerse vere eosinofiilide arv on ≥ 300 r/ μ L, siis võib kolmikravile üle minna sõltumata mõõduka raskusega ja raskete ägenemiste arvust eelnenud 12 kuu jooksul. Komisjoni sõnul ei ole praeguseks veenvalt tõestatud, et inhaleeritava kortikosteroidi lisamine KOK raviskeemi ainult vere eosinofiilide arvu (≥ 300 r/ μ L) põhjal ilma eelnevate ägenemisteta oleks meditsiiniliselt põhjendatud. Ühtlasi ei toeta seda ravijuhendid ning seega sellekohase muudatuse sisseviimist komisjon ei toeta.

Komisjon soovib haigekassal alustada läbirääkimisi fikseeritud kolmikravi hinnataseme langetamiseks kõige populaarsema avatud LABA + IKS + LABA kombinatsiooni hinnatasemeni.

Kokkuvõttes soovib komisjon kehtestada KOK fikseeritud kolmikravile järgnevad väljakirjutamise tingimused: *Retsepti esmakordne väljakirjutamise õigus pulmonoloogil kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku ning IKS/LABA või LAMA/LABA kaksikravil on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasis ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga; või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kes saab IKS+LAMA+LABA toimeaineid avatud kombinatsioonis (e. kolmikravi erinevatest inhalaatoritest); või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 300 rakku ning LABA või LAMA monoterapial on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasis ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga.*

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib taotluse rahuldada ning laiendada fikseeritud LABA + IKS + LABA kombinatsioonravimite tingimusi kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse korral järgmiselt: *Retsepti esmakordne väljakirjutamise õigus pulmonoloogil kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 100 rakku ning IKS/LABA või LAMA/LABA kaksikravil on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasis ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga; või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kes saab IKS+LAMA+LABA toimeaineid avatud kombinatsioonis (e. kolmikravi erinevatest inhalaatoritest); või kroonilise obstruktiivse kopsuhaigusega patsiendile, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres on ≥ 300 rakku ning LABA või LAMA monoterapial on esinenud vähemalt 1 hospitaliseerimist vajanud ägenemine viimase 12 kuu jooksul või vähemalt 2 mõõdukat või raskemat ägenemist viimase 12 kuu jooksul, mis vajasis ravi antibiootikumide või suukaudse glükokortikosteroidiga.*

5. AGOMELATIIN

1. Taustainfo

Memo eesmärk:

Esitada ravimikomisjonile ettepanek Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud agomelatiini sisaldavate ravimite soodusmäära suurendamiseks 100%-le raske depressiooni (F32.2-3, F33.2-3) näidustusel, ravimi esmase väljakirjutamise õigusega psühhiaatril.

Eesti Haigekassa ravimite loetellu 100% soodusmääraga on raske depressiooni (F32.2-3, F33.2-3) näidustusel kantud mitteselektiivsed monoamiini tagasihaarde inhibiitorid amitriptüliin ja nortriptüliin ning selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid fluoksetiin, tsitalopraam, estsitalopraam, paroksetiin ja sertraliin ning duloksetiin, mirtasapiin ja venlafaksiin, ravimi esmase väljakirjutamise õigusega psühhiaatril. Teised Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antidepressandid bupropioon, tianeptiin, ja agomelatiin on raske depressiooni näidustusel hüvitatavad 50% soodusmääraga.

2. Ettepanek Eesti Haigekassa ravimite loetellu kantud antidepressandi agomelatiini soodusmäära suurendamiseks raske depressiooni (F32.2-3, F33.2-3) näidustusel

Erinevate antidepressantide enimkasutatud annuste hinnavõrdlus (piir- või kokkuleppehind ja hinnas km-ga):

	Enimkasutatud annus/hind	Hüvitamise määr
Paroksetiin	20mg/0,18 eurot	100%
Tsitalopraam	20mg/0,18 eurot	100%
Estsitalopraam	10mg/0,10 eurot	100%
Sertraliin	50mg/0,16 eurot	100%
Mirtasapiin	30mg/0,27 eurot	100%
Duloksetiin	60mg/0,30 eurot	100%
Venlafaksiin	75mg/0,16 eurot	100%
Bupropioon	150mg/0,42 eurot	50%
Tianeptiin	37,5mg/0,66 eurot	50%
Agomelatiin	25mg/0,30 eurot	50%

Üldise hinnavõrdluse andmetel ei põhjusta agomelatiini hüvitamine 100% määraga lisakulu juba hüvitatava duloksetiiniga, kuna ravimi enimkasutatava annuse (25mg, DPD) hind ei ületa duloksetiini enimkasutatava annuse (60mg) hinnataset.

Agomelatiini sisaldavate ravimite turustamine ja hüvitamine 2022:

	Realiseeritud maht	Eesti Haigekassa kulu 50% soodustusega
Agomelatiin	12 973,46 eurot	5311,92 eurot

Kuna väljakirjutamisel märgitud diagnooside alusel pole raske depressiooniga tarbijad eristatavad, siis ei saa arvutada otsest lisakulu toimeainete soodusmäära suurendamisest antud näidustusel.

Ettepanek: ühtlustada agomelatiini sisaldavate ravimite soodustingimused nendega samaväärses hinnaklassis olevate SSRI-ravimitega.

Diskussioon

Agomelatiin oli esimene toimeaine, mille puhul Raviamet hindas riskivähendamise meetmete järgitavust. Agomelatiini määramisel tuleb riskivähendamise meetmena nii ravi alustamisel kui ka edaspidi teatava regulaarsusega mõõta patsiendi maksanäitajaid. Raviamet leidis, et agomelatiini määramisel mõõdetakse patsiendi maksanäitajaid vastavalt juhistele 4%-l patsientidest. Raviamet rõhutas, et selle ravimi puhul on vaja ohutust jälgida ning selleks oleks abi digitaalsest abivahendist, mis hoitaks ravimiga seotud riskidest arsti ravimi määramisel. Komisjon nentis, et see ei ole agomelatiini spetsiifiline mure ning toetas ettepanekut ühtlustada agomelatiini sisaldavate ravimite soodustingimused nendega samaväärses hinnaklassis olevate SSRI-ravimitega.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel ettepanek rahuldada ning ühtlustada agomelatiini sisaldavate ravimite soodustingimused nendega samaväärses hinnaklassis olevate SSRI-ravimitega.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija