

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Liivalaia 36, Tallinn

28.11.2024 nr 10

Algus kell 14.00, lõpp kell 17.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)  
Vivika Adamson (Eesti Arstide Liit)  
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Kutsutud: Eesti Reumatoloogide Seltsi esindaja  
Komisjoni korraldaja: Getter Hark (Tervisekassa)  
Protokollija: Kati-Riin Vösaste (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Omaveloksoloon (Lisa 1. CentralPharma Communications OÜ taotlus ravimi **Skyclarys** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Pemigatiniib (Lisa 2. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Pemazyre** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Teriparatiid (Lisa 3. Accord Healthcare OÜ taotlus ravimi **Sondelbay** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Tervisekassa täiendatud arvamus);
4. Denosumab (Lisa 4. Eesti Reumatoloogia Seltsi ettepanek ravimi **Prolia** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Alendronaat + kolekaltsiferool (Lisa 5. Eesti Reumatoloogia Seltsi ettepanek ravimi **Fosavance** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Tervisekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
6. Memo: lisdeksamfetamiini sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks;
7. Memo: antidepressantide ja atüüpiliste antipsühhootikumide väljakirjutamise tingimuste muutmiseks

### 1. OMAVELOKSOLOON

**Taotlus:** 100%, Friedreichi ataksia (RHK-10 G.11.1) raviks täiskasvanutel, 16-aastastel ja vanematel noorukitel

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Friedreichi ataksia (FA) on haruldane ja progresseeruv, geneetiline, neurodegeneratiivne haigus, mis on põhjustatud frataksiini kodeeriva geeni (FXN) mutatsioonist, mille tulemusel esineb valgu frataksiini puudulikkus. FA-d iseloomustavad neuroloogilised ja mitteneuroloogilised sümptomid, mis aja jooksul järk-järgult süvenevad. FA puhul ilmneb haigus tavaliselt vanuses 10-15 aastat, kuid pärast sümptomite ilmnemist kulub diagnoosi saamiseni umbes 2 aastat.

Varajaste sümptomite hulka kuuluvad ataksia (halb lihaskontroll) ning tasakaalu- ja koordinatsioonihäired. FA progresseerumisel võivad sümptomiteks olla neelamisraskused, väsimus, lihasnõrkus, refleksi kadu ja sensoorne kadu (kuulmine, nägemine ja tunnetus jäsemetes). Umbes 50% patsientidel esineb kaarjalgsus ehk *pes cavus*. Need sümptomid põhjustavad patsientide vananedes üha süvenevat puuet, millele lisandub suurenev vajadus hooldusravi järele, ratastooli igapäevane vajadus ilmneb tavaliselt vanuses 25 – 30 aastat. Patsientidel tekivad FA hilisemates etappides sageli kardioloogilised sümptomid. FA-ga patsiendi keskmine eluiga on 37 aastat.

Esinemissagedus erineb piirkondade ja rasside vahel. Taotluses on välja toodud, et FA levimus on Soomes 0,10 juhtu 100 000 elaniku kohta ja Poolas 0,40 juhtu 100 000 elaniku kohta. Levimuse andmed Eestis puuduvad. Taotleja hinnangul arvatakse Eestis olevat 1 kuni 5 FA-ga patsienti ning prognoositakse, et Eestis diagnoositakse 1 FA haigusjuht iga 3 aasta tagant. Meditsiinigeneetikute hinnangul on Eestis kinnitatud molekulaarse juhuga hetkel 1 patsient ning lisati, et laboris on leiud üliharuldased.

### Alternatiivne ravi:

Käesolevalt ei ole FA-le ravi ning haiguse progresseerumist aeglustavaid ravimeetodeid. FA viimases ravijuhendis (*Consensus Clinical Management Guidelines for Friedreich's Ataxia*, 2022) on keskendutud standardsele ehk sümptomaatilisele ja toetavale ravile: spastilisust vähendav ravi (baklofeen, botuliintoksiin, tisanidiin), neuropaatilise valu ravi (gabapentiin, pregabaliin), urineerimishäirete ravi (antikolinergilised ained), depressiooni, südamepuudulikkuse ja diabeedi medikamentoosne ravi. Lisaks toetav füsioteraapia ja abivahendid skeleti kõrvalekallete raviks. Omaveloksoloon on esimene ja hetkel ainus FDA ja EMA poolt heaks kiidetud ravim, mis on mõeldud haiguse mehhanismi mõjutamiseks ja haiguse progresseerumise aeglustamiseks.

Lisaks on kasutusel ka näidustuseväline ehk *off-label* ravi: raua kelaatorid, antioksidandid, põletiku modulaatorid, etraviriin ja dimetüülfumaraat.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

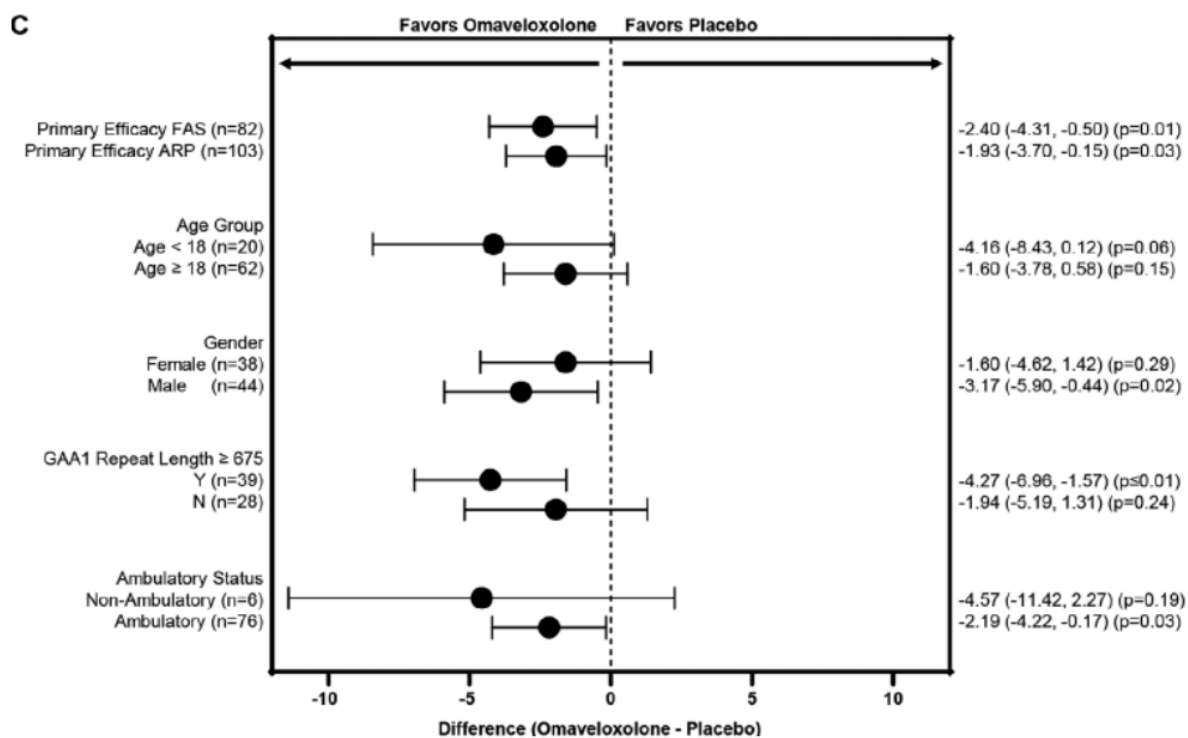
Omaveloksolooni kliinilist efektiivsust ja ohutust on uuritud mitmeosalises ravimiuuringus MOX. Esimene osa oli 2. faasi topeltpime randomiseeritud platseebokontrollitud annusevahemiku määramisega mitmekeskuseline uuring, millesse kaasati 69 patsienti vanuses 16 – 40 aastat. FA patsiendid jaotati juhuvaliku alusel suhtes 3:1-le saama ravi, kas omaveloksolooni (52 patsienti) või platseeboga (17 patsienti). Ravimit manustati üks kord päevas annustes 2,5–300 mg 12 nädala vältel. Patsientide keskmine modifitseeritud Friedreichi ataksia hindamisskaala (mFARS) oli 41,1 (maksimaalne skoor 99, väiksem skoor tähistab väiksemat füüsilist kahjustust, keskmiselt suureneb aastas skoor 2 punkti).

Peamine tulemusnäitaja oli koormustesti ajal saavutatud töö võimsus ergonoomilisel jalgrattal (*peak workload*) ning ravimi ohutus ja taluvuse profiili kirjeldamine, mille puhul statistiliselt oluline tulemus saavutati annusega 160 mg/päevas võrreldes algväärtusega 12. nädalal. Teised tulemusnäitajad kirjeldasid mFARS skoori muutust ning uurimuslikke mõõdikuid (väsimuse skaala, 25-jala kõndimise test, SF-36 *Health Survey Update* skoor jne). Patsientidel, kellel ei esinenud kaarjalgsust, paranes

mFARS-i skoor -4,4 punkti ( $p=0,01$ ) ja maksimaalne töövõimsus 11,5 W ( $p = 0,03$ ). Kaarjalgsusega patsiente kaasates analüüsi muutus mFARS skoor -2,3 punkti võrreldes platseeboga ( $p = 0,06$ ), aga see tulemus ei olnud statistiliselt oluline. Teiste testide puhul olulist statistilist erinevust omaveloksolooni ja platseebo vahel ei esinenud.

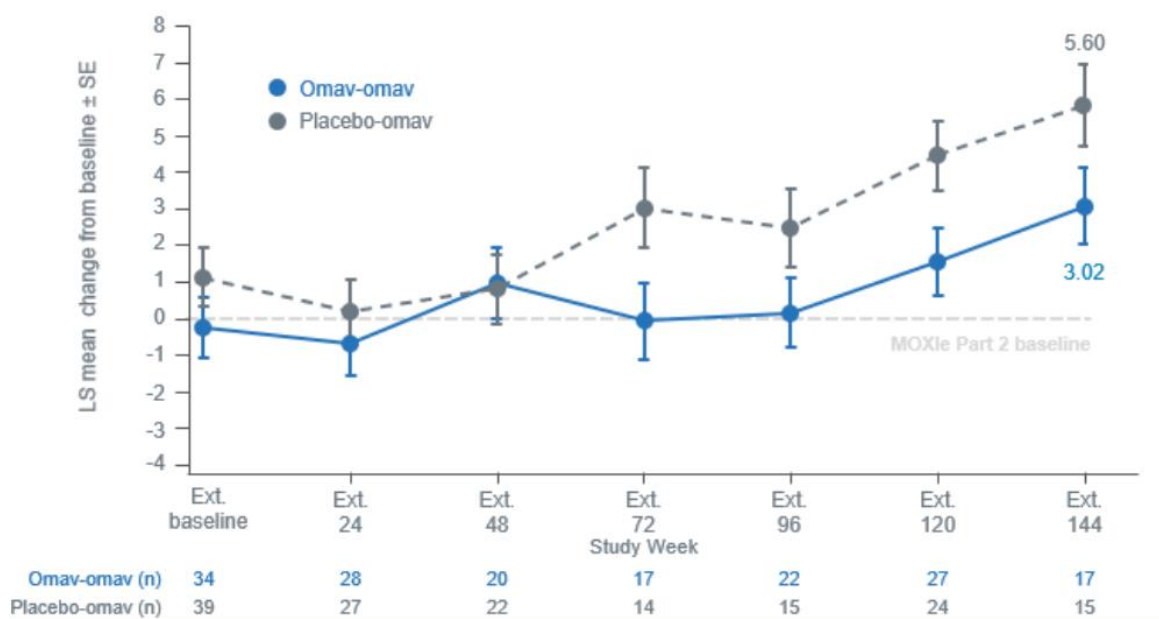
Kliinilise uuringu teine osa oli rahvusvaheline, topeltpime, randomiseeritud, platseebokontrollitud, paralleelrühmaga 2. faasi uuring, millesse kaasati FA patsiendid vanuses 16-40, kelle mFARS skoor oli vahemikus 20 – 80. 103 patsienti randomiseeriti 1:1-le saama platseebot või omaveloksolooni 150mg 48 nädala jooksul. Esmase tulemusnäitaja oli mFARS muutus algväärtusest 48. nädalal. Teiseseks tulemusnäitajateks olid patsiendi üldmulje muutus (PGIC), kliinilise üldmulje muutus (CGIC), 9-Hole Peg Test (9-HPT), ajastatud 25-jala pikkune kõndimiskatse (T25-FW), kukkumiste sagedus, maksimaalne töö võimsus, FA-valideeritud igapäevategevuste (FA-ADL) skoori muutus baasväärtusest 48. nädalal. Uuringust jäeti välja suurema jala-deformatsiooniga isikud ning omaveloksolooni rühmas oli haigus mõneti rohkem progresseerunud (mFRAS skoor kõrgem [40,9 vs 38,8 punkti], GAA1 korduste arv suurem [739 vs 694] ja esines sagedamini kardiomiopaatia [48% vs 29%]).

48. nädalaks vähenes omaveloksolooni saanutel mFARS keskmiselt  $-1,55 \pm 0,69$  punkti baasväärtusest, platseebo rühmas aga suurenes  $0,85 \pm 0,64$  punkti (erinevus  $2,40 \pm 0,96$  punkti ( $p = 0,014$ )). Omaveloksolooni korral paranesid kõik komponendid (bulbaarne, ülajäsemete koordinatsioon, alajäsemete koordinatsioon ja stabiilsus püstiasendis). Mõningast tulemuste erinevust esines ka vanusegrupiti ja sõltuvalt patsiendi soost. Kardiomiopaatia esinemise arvesse võtmisel paranes 48. ravinädalaks mFARS -2,65 punkti võrra võrreldes platseeboga. PGIC ja CGIC skoorid paranesid samuti, kuid ei esinenud statistiliselt olulist erinevust võrreldes platseeboga. FA-ADL skoor paranes omaveloksolooni korral algväärtusest  $-0,17 \pm 0,45$  punkti ja platseebo puhul vastavalt  $1,14 \pm 0,42$  (erinevus -1,30 punkti,  $p = 0,042$ ). Omaveloksolooni parandas kõiki FA-ADL alapunkte.



**Joonis 1.** Eelnevalt täpsustatud alarühma analüüs mFARS-i skoori muutuse erinevuse kohta algväärtusest omaveloksolooni ja platseebo vahel 48 nädala jooksul MOXIe 2. osas

Hilise algusega uuringus võrreldi mFARS-i skoori MOXIe 2. osa lõpus ja 72. nädalal (avatud pikendusperioodil kuni 144 nädalat) patsientidel, kes algselt randomiseeriti omaveloksolooni või platseebo rühma. Avatud sildiga uuringus kasutasid kõik ravimit ning eelnevalt platseebo rühmas olnud patsiendid alustasid raviga alates 52. nädalast. Omaveloksolooni ja platseebo vaheline mFARS-i erinevus, mis ilmnes MOXIe 2. osa lõpus ( $2,17 \pm 1,09$  punkti;  $p = 0,047$ ), säilis 72-nädalase pikendusperioodi järel ( $2,91 \pm 1,44$  punkti;  $p = 0,043$ ), kusjuures patsientidel, kes algselt randomiseeriti omaveloksolooni rühma, ei tekkinud mFARS-i halvenemist võrreldes pikenduse algtasemega 144 nädala jooksul. Uuring näitas, et raviefekt saavutati mõlemas rühmas ning see püsis pikendusuuringu lõpuni.



**Joonis 2. Muutus mFARS-i algtasemest võrreldes OLE algtasemega (MOXIe 2. osa lõpp) ja MOXIe 144. nädalaga**

Sagedasemad kõrvaltoimed olid transaminaaside kontsentratsiooni tõus (18,8%), peavalu (18%), ülemiste hingamisteede infektsioon (16,8%), iiveldus (16%), väsimus (13,4%), kõhulahtisus (12%), kontusioon (12%), ekskoriatsioonid (12%) ja liigesvalu (11%).

MOXIe patsiendid sobitati FACOMSi (*Friedreich Ataxia Clinical Outcome Measures Study* ehk FA loomuliku kuluga) patsientidega vastavalt soole, algele vanusele ja mFARS skoorile ning kõnnaku skoorile. Omaveloksolooni saanud (MOXIe pikendatud uuringu) patsientide (N=136) mFARS skoori muutust algväärtusest võrreldi sobitatud FACOMSi patsientide (N=136) mFARS skooriga. Omaveloksoloon omas püsivat efektiivust võrreldes ravi mittesaanud haigetega (3. aastal haiguse progressioon mFARS alusel 3,0 vs 6,6 punkti; vahe -3,6 punkti,  $p = 0,0001$ ). Omaveloksoloonravi vähendas mFARS progressiooni 55% võrreldes haiguse loomuliku kuluga.

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

Taotleja on esitanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi hindamiseks SKYCLARYS (omaveloksoloon) ja standardravi (SoC) kulutõhusust FA patsientide ravis. Analüüsis kasutatakse regressiooni põhist mudelit, mis hindab mFARS-i skoori muutust aja jooksul. Kulud ja tulud on

diskonteeritud määraga 5% aastas. Mudeli ajahorisont on eluaegne (kuni 100 aastat) ja ühe tsükli pikkus on 1 aasta.

Taotleja on analüüsis kasutatud patsientide populatsiooni jaganud 4 vanuseklassi vahel ( $\leq 7$  aastased; 8-14 aastased, 15-24 aastased ja  $>24$  aastased) kasutades FA-COMS (*Friedreich's Ataxia Clinical Outcome Measures Study*) 13 andmebaasi. Taotletava ravimi patsientide populatsioon on aga alates 16. eluaastast (samuti ka näidustus ja kliinilise uuringu kaasamiskriteerium). Taotleja töö välja, et patsiendid jagati nelja alarühma vahel vastavalt haigestumise ajale, sest haiguse progresseerumise määr on patsientide lõikes erinev ja varasemas eas diagnoositud patsientidel kaob funktsioneerimisevõime kiiremini kui hilisemas eas diagnoositud ( $\leq 7$  aastaste algtaseme mFARS 39,0; 8-14 aastastel 34,7; 15-24 aastastel 28,6;  $>24$  aastastel 26,8). Tervisekassa hinnangul võiks patsientide tulemus olla sellest tulenevalt parem, kuna varasemas eas ravi alustanud patsientidel võiks haigus aeglasemalt progresseeruda.

**Tabel 1. Baasstsenaariumi tulemused**

	Oma + SoC	SoC	Vahe
Kulud kokku			
LY kokku	15,83	15,36	0,47
QALY kokku	9,71	8,92	0,80
ICER/QALY			2 744 046 €

Analüüsis on kasutatud 87% suhtelise annuse intensiivsust (RDI), kuid Tervisekassa pidas kohasemaks arvestada 100% RDI-ga, mille muutmisel on ICER/QALY väärtus 3 160 978€.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosi kohaselt võiks FA diagnoosida iga 3 aasta tagant. Taotleja on esitanud jaemüüginahu prognoosi esimese 3 aasta kohta, milles eeldatakse, et esimesel aastal alustab ravi 1 patsient ning igal järgneval aastal lisandub samuti 1 patsient olemasolevatele.

**Tabel 2. Taotleja esitatud jaemüüginahu prognoos esimese 3 aasta kohta**

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv	1	2	3
Pakendite arv	12	24	36
Jaemüüginahu prognoos			

#### Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et haigus on väga harva esinev, raske kuluga ning invaliidistav. Käesolevalt on olemas toetav ravi, kuid efektiivset haigusele suunatud ravi nendele patsientidele ei ole. On mainitud ravimeid, näiteks nagu kelaativ ravi, dimetüülfumaraat ja teised, mida saab kasutada näidustuseväliselt, kuid täpsemat infot kasutamise praktika ja võrdleva efektiivsuse kohta ei ole samuti teada. Sellest tingituna hindab komisjon ravivajadust suureks.

Arutleti uuringu ülesehituse üle. Kuigi on teada, et FA avaldub noorematel patsientidel, siis uuringusse kaasati patsiendid alates 16. eluaasta vanusest. Ühtlasi on ravimi ametlikult näidustatud sihtgrupp alates 16. aastastel patsientidel, mis teeks praktikas noorematel patsientidel ravi alustamise keeruliseks. Efektiivsuse osas on peamiselt keskendunud uuringutes mFARS skaala muutustele, millel võimalik punktiskoor on vahemikus 0-100. Kliiniliselt oluliseks loetakse muutust 1,5 – 2,5 punkti aasta jooksul.

Uuringu tulemusena oli skaalal näha 48. nädalaks minimaalselt kliiniliselt oluliseks loetavat 2 – 3 punktilist muutust mFARS skaalal ( $-1,5 \pm 0,69$ ). 72. nädalal skoor püsis ning punktilist halvenemist ei leitud. Uuringuandmetele tuginedes progresseerub haigus ilma ravita keskmiselt 2 punkti võrra mFARS skaala järgi. Komisjon nentis, et tuginedes eelnevalt välja toodud joonis 2-le võib järeldada, et raviga ei progresseeru haigus nii kiiresti, vaid skoori väärtus suureneb 2 punkti võrra 2 aasta jooksul. Ühtlasi esineb ca 50% FA-ga patsientidest kaarjalgsust, kuid uuringus ei õnnestunud näidata kaarjalgsusega patsientidel raviefekti. Tõdeti, et pikemaajaline kasu ja haiguse progresseerumise edasine kulg on teadmata ja seetõttu kliinilise kasu ulatuse osas ebakindlus suur.

Esitatud majandusanalüüsis võideti baasstsenaariumi tulemusena 0,8 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Komisjon nentis, et ICER/QALY tulemused on äärmiselt ebasoodsad. Tuginedes asjaolule, et uuringuga näidatud kliiniline kasu on väga tagasihoidlik ning ravimist saadav pikaajaline kasu haiguse progresseerumise ja elulemuse osas teadmata, ei ole komisjoni hinnangul põhjendatud lähtuda harvikaiguste puhul rakendatavast ühe patsiendi aastase ravi maksumusest. Varasemalt on komisjon aktsepteerinud erandlikel juhtudel üliharva esinevate haiguste puhul 300 000 eurost aastast ravimaksumust patsiendi kohta, võttes eeskujuks Austraalia, kus *Life Saving Drugs Program* kaudu rahastatavad ravimid peavad vastama kindlatele kriteeriumitele, muuhulgas peab olema tõendatud elulemust pikendav toime. Tõdeti, et taotletav ravim neid kriteeriumeid ei täida. Eelnevast lähtudes ei soovita komisjon taotlust rahuldada.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse omaveloksolooni lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu mitte rahuldada.

## **2. PEMIGATINIIB**

**Taotlus:** 100%, monoteerapiana täiskasvanutele, kellel on fibroblastide kasvufaktori retsepti 2 (FGFR2) fuseerumise või ümberkorraldumisega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsinoom (RHK-10 C22.1, C24.0), mis on vähemalt ühe varasema süsteemse ravikuuri järel progresseerunud.

### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Kolangiokartsinoom (CCA) on halva prognoosiga haruldane sapiteede vähk. CCA-d võib sõltuvalt kasvaja algaikmest liigitada intrahepaatiliseks ehk maksasiseseks (iCCA) või ekstrahepaatiliseks ehk maksaväliseks (eCCA). CCA on kõrge genoomilise heterogeensusega haigus – peaaegu 40%-l sapiteede vähiga patsientidest esinevad geneetilised muutused. CCA-ga patsientidel on sageli tuvastatud fibroblastide kasvufaktori retseptori 2 (FGFR2) fuseerumised ja ümberkorraldumised, mis esinevad peaaegu eranditult iCCA korral ja moodustavad 13–15% kõigist CCA juhtudest.

CCA diagnoositakse sageli kaugelearenenud staadiumis, sest algstaadiumis on enamus patsiente asümptomaatilised. Kaugelearenenud CCA-ga patsientide tervisega seotud elukvaliteet on halb ja langeb haiguse progresseerudes kiirelt. Patsiente enim häirivad sümptomid on kõhuvalu või düspepsia, väsimus ja söögiisu puudumine. Sümptomite hilise ilmnemise ja ebaspetsiifilisuse tõttu on ainult kuni neljandik sümptomaatilistest patsientidest diagnoosimise hetkel veel piisavalt varases haigusstaadiumis, et kasvaja kirurgiline eemaldamine on võimalik. Enamikul patsientidest diagnoositakse kaugelearenenud ja ravimatu haigus, mida ei ole võimalik kirurgiliselt eemaldada. iCCA puhul on peaaegu pooled (43,8%) patsiendid diagnoosimise ajal metastaatilise haigusega. Seetõttu on haiguse 5-

aasta elulemus äärmiselt madal, olles 2 – 24%, sõltuvalt staadiumist diagnoosimise hetkel ning esmaspaikme anatoomilisest lokalisatsioonist.

CCA esinemissageduseks Euroopas on erinevates uuringutes raporteeritud 0,5 kuni 3,36 juhtu 100 000 inimese kohta. Kuna tegemist on väga haruldase haigusega, siis pole täpselt teada esinemissagedust Eestis. Taotleja hindab, et C22.1 ja C24.0 diagnoosikoodide esinemissagedus on vastavalt 10 ja 5 juhtu 100 000 elaniku kohta. Nendes koodides sisalduvad ka muud, sarnase paikmega, kuid suurema levimusega vähkkasvaja. Sellest lähtuvalt prognoosib taotleja, et Eestis on 1–2 CCA-ga patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

CCA ainus potentsiaalselt tervistav ravi on täielik kirurgiline reseksioon, kuid enamikul patsientidel on haigus diagnoosimise ajaks liiga kaugele arenenud, mis välistab kirurgilise ravi. Kirurgiline ravi on võimalik ainult kuni 35%-l patsientidest. Isegi kirurgilise reseksiooni võimalikkuse korral saavutatakse ainult kuni 40%-l patsientidest puhas löikepiir, mis on hea prognoosi üheks tingimuseks. Seetõttu kuni 35% potentsiaalselt tervistava kirurgilise reseksiooni läbi teinud patsientidest kogeb haiguse relapseerumist esimese 2 aasta jooksul.

Eestis on Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelus biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuuri teenus (kood 266R), mis sisaldab kolangiokartsinoomi jaoks järgnevat raviskeemi:

- Gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga – palliatiivne ravi patsientidele, kellele on näidustatud kombineeritud ravi.
- FOLFOX, CAPOX ja FOLFIRI raviskeemid – 2. rea palliatiivne ravi patsientidel, kelle üldseisund lubab kombineeritud ravi.

Mitteopereeritavate või kaugelearenenud/metastaatiliste patsientide ravivõimalused sümptomite kontrollimiseks ja elukvaliteedi säilitamiseks piirduvad palliatiivse raviga kas keemiaravi või parima toetava ravi näol.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud avatud üheharulises mitmekeskuselises II faasi uuringus FIGHT-202, milles hinnati pemigatiniibi ohutust ja kasvavajavastast toimet varasemalt ravi saanud, FGF/FGFR muutustega või ilma, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomiga patsientidel. Uuringusse kaasati 147 patsienti, kes jagati laboritestide tulemuste alusel 3 kohorti:

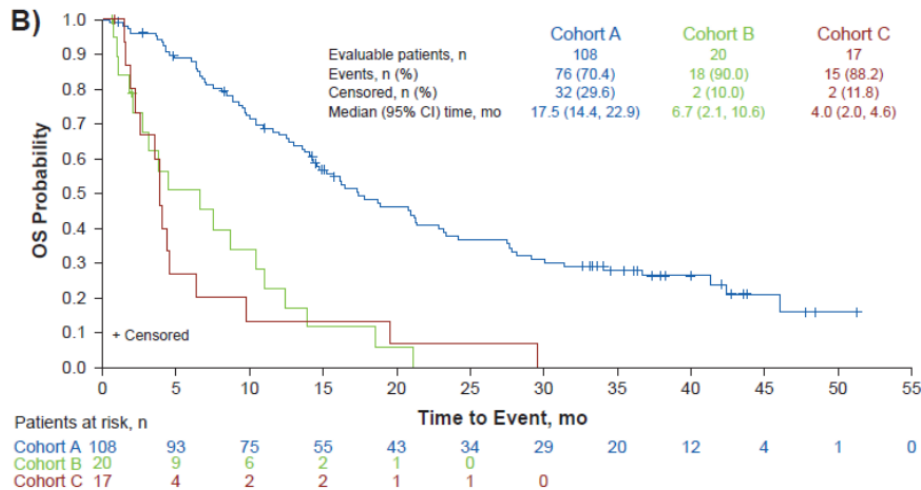
- 108 FGFR2 fuseerumiste või ümberkorraldumistega patsienti (kohort A);
- 20 muude FGF/FGFR muutustega patsienti (kohort B);
- 17 patsienti, kellel ei esinenud FGF/FGFR muutuseid (kohort C).

Patsiendid said pemigatiniibi 21-päevaste tsüklitena 13,5mg üks kord ööpäevas 14 päeva jooksul, millele järgnes 7-päevane ravi katkestamine. Ravimit manustati kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatute toksiliste toimete avaldumiseni. Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid kohordist A nende patsientide osakaal, kes saavutasid objektiivse ravivastuse (ORR), kinnitatud täieliku ravivastuse (CCR) või kinnitatud osalise ravivastuse. ORR on sobiv marker kasvavajavastase aktiivsuse suhtes ning faas II uuringu jaoks sobiv tulemusnäitaja, samas tuleb ära märkida, et tegemist on siiski surrogaatmarkeriga.

#### **Tulemused:**

- pemigatiniibi objektiivse ravivastuse määr (ORR) oli 37,0% (95% UV 28–47). Täieliku ravivastuse saavutasid 3% patsientidest, osalise ravivastuse 34% patsientidest;
- kohortides B ja C objektiivset ravivastust ei saavutatud; parimaks tulemuseks oli stabiilne haigus 40% (kohort B) ja 18% patsientidel (kohort C);

- mediaanne ravivastuse kestus (DoR) 9,1 kuud (95% UV 6,0–14,5);
- ravivastuse säilitamise tõenäosus oli 6. kuul 68% ning 12. kuul 37%;
- kohort A mediaan PFS lõplikus analüüsis oli 7,0 kuud (95% UV 6,1–10,5), kohordis B 2,1 kuud (1,2–4,9) ja kohordis C 1,5 kuud (1,4–1,8)
- tõsiseid kõrvaltoimeid esines 40%-l patsientidest. Kõige sagedasem  $\geq 3$  astme kõrvaltoime oli hüpofosfateemia (14,3%). Pemigatiniibi kasutamise kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 10,2% patsientidest.

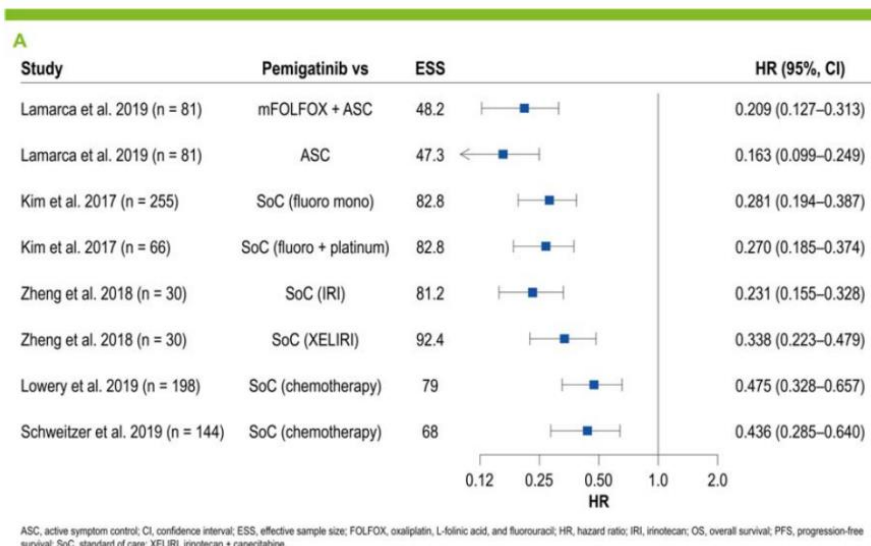


### Joonis 1. OS kõigis kolmes kohordis, lõplik analüüs

Võrdluseks kliinilises uuringus ABC-06, mis on sapiteede vähi ravimaastikul seni kõige kvaliteetsemate andmetega uuring, saavutas võrdlusravim mFOLFOX + aktiivne sümptomaatiline ravi (ASC) ORR 4,9%, PFS 4,0 kuud ja OS 6,2 kuud. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 52% patsientidest ainult ASC rühmas ja 69% mFOLFOX+ ASC rühmas.

FIGHT-202 uuringu peamiseks puuduseks võib pidada võrdlusrühma puudumist, mistõttu on keeruline hinnata selle paremust teiste raviviiside üle. Selle puudusega arvestamiseks on taotleja teinud sobitamisega kohandatud kaudse võrdluse (*matching adjusted indirect comparison, MAIC*), kus arvutuslikult ja mudeldamise kaudu võrreldakse pemigatiniibravi ja ravistandardit (*standard of care, SoC*) saanud patsientide üldist elulemust (*overall survival, OS*) ja progressioonivaba perioodi (*progression free survival, PFS*). MAIC analüüsi kaasati lisaks FIGHT-202 uuringule 5st erinevast uuringust 8 ravirühma. MAIC analüüsi tulemused näitasid pemigatiniibi paremust kõikide teiste analüüsitud SoC skeemide üle nii OS kui PFS osas.





## Joonis 2. MAIC uuringu tulemused OS osas

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud farmakoökonomilise analüüsi, milles on hinnatud pemigatiniibi kuluefektiivsust FGFR2 fuseerumise või ümberkorraldumisega lokaalselt kaugelarenenud või metastaatilise kolangiokartsinoomi patsientide seas, kes on vähemalt ühe varasema süsteemse ravikuuri järel progresseerunud. Analüüs teostati Eesti Tervisekassa perspektiivist võrdluses keemiaraviga.

Baasjuhtumi võrdlusraviks oli keemiaravi kombinatsioon foliinhappe, oksaliplatiini ja fluorouratsiiliiga koos aktiivse sümptomite kontrolliga (mFOLFOX+ASC). Pemigatiniibi efektiivsuse sisendid saadi 2. faasi kliinilisest uuringust FIGHT-202, võrdlusravi sisendid tuletati 3. faasi randomiseeritud kontrollitud uuringust ABC-06. Modelleerimise ajahorisondiks on 40 aastat, tsükli pikkuseks 1 nädal ning kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga aastas.

**Tabel 1. Baasjuhtumi analüüsi tulemused**

	Pemigatiniib	mFOLFOX + ASC	Täiendav
<b>Kulud kokku</b>			
<b>QALYd kokku</b>	1,51	0,41	1,10
<b>LY-d kokku</b>	2,32	0,65	1,67
	<b>ICER/QALY</b>		<b>39 855 €</b>

Tervisekassal olid esitatud analüüsi osas järgnevad tähelepanekud:

1. FIGHT-202 uuringu peamiseks puuduseks on võrdlusgrupi puudumine, mistõttu on keeruline hinnata pemigatiniibi paremust teiste raviviiside üle. Võrdlusanalüüsis ei hinnatud ohutusnäitajaid ega patsiendi elukvaliteedi näitajaid, mistõttu ei ole võimalik suure kindlusega teha riski-kasu võrdlevat hindamist. Kuna tegemist on haruldase haigusega, millele on arvestatav katmata ravivajadus, siis võib Ravimiameti hinnangul MAIC analüüsi tulemusi pidada siiski vastuvõetavateks ja olulisteks.
2. mFOLFOXi võib pidada asjakohaseks võrdlusravimiks. Siiski võivad Eestis patsiendid saada ka teisi keemiaraviskeeme, nagu CAPOX ja FOLFIRI, mida ei ole kaudselt pemigatiniibiga võrreldud.

3. Taotleja kasutas FIGHT-202 uuringu kohandamata (*unadjusted*) ekstrapolatsioone ja rakendas MAIC-meetodil saadud riskisuhteid, et hinnata ASC ja mFOLFOX PFS-i ja OS-i. See on problemaatiline, kuna eeldab, et riskisuhted kehtivad kogu FIGHT-202 uuringule ja et riskid on proportsionaalsed, mis pole tõendatud.
4. Pemigatiniibi üldise elulemuse (OS) modelleerimisel on taotleja kasutanud *log-logistic* funktsiooni. Tervisekassa leiab, et tegelike vs prognoositud ohuprofiilide võrdlus viitab sellele, et kasvavate riskidega mudel võib olla siinkohal sobivam (näiteks *Weibulli* või *gamma* funktsiooni). CADTH on samuti leidnud, et taotleja valitud funktsioonid pemigatiniibi pikaajaliste tulemuste hindamiseks ei ole usaldusväärsed. Taotleja on andnud pemigatiniibile märkimisväärse progresseerumisjärgse elulemuse kasu, mis kliinilises praktikas ei ole tõenäoline. See tähendaks, et patsientidel, kellel haigus progresseerus pemigatiniibi kasutamisel, oleks elulemuse tulemused oluliselt paremad kui nendel, kes progresseerusid teise raviga.
5. ASC ja mFOLFOX mudelite tulemused olid rohkem mõjutatud ellujäämiskõvera võimest interpoleerida, mitte ekstrapoleerida andmeid. FOLFOX-i ja ASC jaoks valis TK sarnaselt CADTH-le kõverad, mis interpoleerisid andmeid kõige paremini, tagades samas, et progresseerumisjärgsed elulemuse tulemused ei olnud suuremad kui pemigatiniibi puhul.
6. Taotleja on eeldanud pemigatiniibi PFS-i logaritmilist jaotust, mis tähendab, et märkimisväärne osa patsientidest katkestab ravi, kuid jääb pikemaks ajaks progressioonivabaks. Pemigatiniibi PFS-i ja ToT Kaplan-Meieri andmete uurimine näitas aga, et need kõverad järgisid üksteist tihedalt, mis näitab, et PFS ja ToT olid pemigatiniibi puhul FIGHT-202-s sarnased.
7. Haigusstaadiumite kasulikkuse väärtused ei vasta tegelikkusele. Progressioonivaba ravivaba patsientidel oli madalam kasulikkuse väärtus (0,39) kui progresseerunud haigusstaadiumis patsientidel (0,66, 0,68). Kliinilised eksperdid kinnitasid, et progressioonivaba haiguse korral ei tohiks elukvaliteet olla halvem kui progresseerunud haiguse korral. Lisaks võib ravi lõpetamine talumatute kõrvaltoimete tõttu parandada patsientide elukvaliteeti.

Tervisekassa poolt läbiviidud kordusanalüüs näitas, et pemigatiniibi üldise elulemuse (OS) ekstrapoleerimiseks kasutatud elulemuskõvera muutmine tõi kaasa suurima ICERi muutuse võrreldes taotleja baastsenaariumiga. Samuti ei olnud pemigatiniibi tulemused oluliselt erinevad, kui populatsiooni kohandati ASC kohortiga võrreldes mFOLFOX kohortiga.

Kordusanalüüsi tulemusel sai TK pemigatiniibi QALY uueks väärtuseks 0,71 ning ICER/QALY väärtuseks 63 029 eurot mFOLFOX kohorti korral ning 0,63 ning ICER/QALY uueks väärtuseks 69 706 eurot ASC kohorti korral.

#### Müügiloa hoidja tagasiside:

1. Lähtuvalt onkoloogidelt saadud selgitustest leiame, et kulutõhususe analüüsis oleks sobilik rakendada PCR testi kulu 78,85 eurot ja seda tuleks rakendada üks kord patsiendi kohta. Muudatuse mõjul väheneb ICER tasemele 57 822 €/QALY.
2. Võttes kokku värsked Taiwani tulemused ja teiste Tervisekassa arvamuses viidatud asutuste (NICE, SMC, CADTH) hinnangutulemused, on pemigatiniibiga seotud 0,83–1,20 QALY kasu võrdluses mFOLFOX-iga ning 0,76–1,84 QALYt võrdluses ASC-ga. Tervisekassa korduvanalüüsi tulemused on nende rahvusvaheliste hinnangutega võrreldes äärmiselt konservatiivsed, jäädes QALY kasu poolest alla kõige madalama rahvusvahelise hinnangu tulemuse: TK analüüsis QALY kasu 0,71 punkti vs mFOLFOX (madalaim rahvusvaheline hinnang: 0,83) ja 0,69 punkti vs ASC (madalaim rahvusvaheline hinnang: 0,76).
3. Saame nõustuda kahe TK tehtud muudatusega: võrdlusravide OS ja PFS ekstrapolatsioon. Nende puhul on rahvusvahelistes hinnangutes näha pigem üksmeel sama seade eelistamiseks.

4. Pemigatiniibi OS ekstrapolatsioon: rahvusvahelised hinnangud selles osas on seinast sein. Nii NICE kui SMC on leidnud, et mitmed jaotused sobivad OS ekstrapoleerimiseks hästi, kuid lõpuks jäädi siiski *Log-logistic* juurde baasjuhtumise ning alternatiivseid jaotusi käsitleti stsenaariumanalüüsides.
5. Pemigatiniibi PFS ekstrapolatsioon: enamik rahvusvahelisi analüüse on eelistanud *Log-normal* jaotuse kasutamist, sarnaselt tootja baasjuhtumile.
6. Pemigatiniibi ToT ekstrapolatsioon: NICE ja SMC on nõustunud *Weibull* jaotuse kasutamisega, vaid CADTH eelistas ToT võrdsustamist PFS-iga. Patsiendid võivad ravi katkestada mitmel põhjustel enne progressiooni esinemist (nt kõrvaltoimed, patsiendi soov) seega on mõistlik eeldada, et ravil oldud aeg (ToT) on pigem lühem kui progressioonivaba aeg.

Viimase kolme muudatuse rakendamine mudelis lisaks FGFR2 testi hinna muutmisele annab järgmised tulemused:

Võrdlusravi	QALY vahe	ICER/QALY
mFOLFOX+ASC	1,07	€41,307
ASC	1,16	€42,951

Kokkuvõttes on nende tulemuste alusel pemigatiniib väga lähedal Eesti tavapärasele kulutõhususe piirile 40 000 eurot QALY kohta. Tootjal ei ole võimalik täiendavat allahindlust anda, sest juba algselt esitati Eesti jaoks parim võimalik hind. Palume Tervisekassal ja Ravimikomisjonil arvestada, et tegemist on haruldase patoloogiaga, kus ravi Eestis vajaks vaid ~1-2 patsienti aastas. Meditsiiniline vajadus on suur: nagu taotluses kirjeldatud, on nimetatud patsiendirühmas tavapärase raviga mediaanne elulemus 6–7 kuud. Pemigatiniib on näidanud mediaan OS-i pikenemist 17,5 kuuni – ligi kolmekordne paranemine võrreldes tavapärase raviga. Pemazyre ravimikulu ühe patsiendi kohta on keskmiselt ... eurot, seega eelarvemõju 1-2 patsiendi raviks on tagasihoidlik (ca ... eurot aastas).

#### Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa tervishoiuteenuste statistika andmetel kasutasid aastal 2023. teenust 266R – biliopankreaatilise süsteemi kartsinoomi kemoteeraapiakuur – 11 patsienti C22.1 diagnoosiga ning 14 patsienti C24.0 diagnoosiga, kokku 25 isikut. Arvestades, et FGFR2 fuseerumised ja ümberkorraldumised esinevad peaaegu eranditult iCCA korral ning esindavad 13–15% iCCA juhtudest, võib taotleja hinnangul eeldada, et Eestis on 1-2 patsienti aastas, kes võiksid kasu saada pemigatiniibi ravist.

**Tabel 2. PEMARYZE aastane kulu patsiendi kohta (ravikestvus 7,2 kuud):**

/.../

#### Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tegemist on haigusega, mille keskmine elulemus käesolevate ravivõimalustega on ligikaudu 6 kuud ning 5 aasta elulemus ligikaudu 5%. Patsientidele on kättesaadav palliatiivne ravi, kuid vajadus elulemust pikendava ravi järele on selgelt olemas. Esitatud kliiniliste andmete kohaselt on võrdlusrühmata uuringus pemigatiniibi saavate patsientide elulemus keskmiselt 17 kuud. Komisjoni hinnangul on tulenevalt kliinilise uuringu ülesehitusest ja väikesest patsientide arvust tõendus küllaltki ebakindel. Kuna tegemist on väga harvaesineva vähivormiga, võib siiski uuringu tulemusi pidada vastuvõetavaks. Käimas on ka III faasi uuring, mille tulemused on kättesaadavad eeldatavasti 2028. aastal.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja baasstsenaariumi tulemusel võideti 1,1 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning ICER/QALY jäi 40 000€ piiresse. Tervisekassa poolt kohandatud sisendeid

kasutades saadi täiendavalt 0,71 QALY mFOLFOX kohordi korral ning ICER/QALY tuli vastavalt 63 09 eurot. Komisjoni hinnangul on enamus Tervisekassa poolt muudetud sisendid aktsepteeritavad, kuid elulemusandmete ekstrapoleerimiseks valitud kõver liialt konservatiivne, võttes arvesse ka teiste riikide majandusanalüüside tulemusi. Komisjon peab kohasemaks kasutada elulemusandmete ekstrapoleerimiseks *Log-Logistic* kõverat, mille kohaselt on 5 aasta elulemus 10%. Võttes arvesse, et vajadus efektiivse ja elulemust pikendava ravi järele taotletud sihtgrupis on suur, patsientide arv väike ning samuti mõju eelarvele küllaltki tagasihoidlik, peab komisjon põhjendatuks taotluse rahuldada juhul, kui eelmainitud sisendeid kasutades ei ületa kulutõhususe määr 40 000 eurot/QALY kohta.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse pemigatiniibi hüvitamiseks monoterapiana täiskasvanutele, kellel on fibroblastide kasvufaktori retsepti 2 (FGFR2) fuseerumise või ümberkorraldumisega lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline kolangiokartsionoom, mis on vähemalt ühe varasema süsteemse ravikuuri järel progresseerunud rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

## **3. TERIPARATIID**

**Taotlus:** 75%, postmenopausis naiste ning suurenenud luumurru esinemissageduse ohuga meeste osteoporoosi raviks, eesmärgiga ennetada sekundaarseid luumurde haigetele, kes ei ole saanud ravivastust alendronaadi või risedronaadiga ja

1) kes on 65-aastased või vanemad

- kelle T-skoor on  $-4,0$  SD või alla selle või • T-skoor  $-3,5$  SD või alla ja kellel on rohkem kui kaks luumurdu

2) kes on vanuses 55–64 aastat

- T-skoor on  $-4$  SD või alla selle ja kellel on rohkem kui kaks luumurdu

3) või haigetele, kellel on alendronaadi ja risedronaadi kasutamine vastunäidustatud või esineb ravitalumatus

Taotlust arutati ravimikomisjonis esmakordselt 23.01.2024<sup>1</sup>.

### ***Diskussioon – teriparatiid 23.01.2024***

*Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Osteoporoos on sagedasti esinev ja elukvaliteeti mõjutav haigus, mille korral on Eestis ravivalikud üsna laialdased, ent esineb vajadus efektiivsete ravivõimaluste järele, millega hoida ära lülisambamurde. Teriparatiidi taotletakse patsientidele, kes ravist bisfosfonaatidega ei ole saanud piisavat raviefekti. Tõdeti, et luumurrud (eriti reieluukaelamurd) on osteoporoosi puhul kõige olulisemad ära hoida, kuna need võivad olla invaliidistavad ja püsivalt elukvaliteeti langetavad. Ometi ei tule uuringutest välja teriparatiidi otsest mõju lülisamba- ja reieluukaela murdudele ning ei ole võimalik teha järeldusi, kui palju neid taotletava raviga ära hoitakse, sest uuritud on ravimit varasemas ravireas võrdluses bisfosfonaadiga (risendroonhape), aga mitte peale bisfosfonaate. Komisjoni hinnangul oleks täiendav vajadus uuringu järele, milles hinnatakse teriparatiidi efektiivsust patsientidel, kes on saanud ravi bisfosfonaatidega paari aasta jooksul ja selle foonil on tekkinud haprasmurd. Paraku sellise ülesehitusega uuringut komisjonile teadaolevalt läbiviidud ei ole. Käesolevad uuringud on lühiajalised ning uuritud on patsiente, kelle t-skoor on alates 1,5, s.o patsiendid on kliiniliselt kergemas seisundis kui taotletaval näidustusel ravi saama hakkavad patsiendid. Arvestades, et tegemist on haigusega, mille korral ravi efektiivsust ei ole võimalik koheselt hinnata, on vajadus pikema jälgimisajaga uuringute järele.*

<sup>1</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon\\_23.01.24\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon_23.01.24_avalik.pdf)

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja ei ole esitanud ravimi majanduslikuks hindamiseks vajalikku farmakoökonomilist analüüsi, mistõttu ei ole võimalik ravimi kulutõhusust Eesti tingimustes hinnata. Komisjoni hinnangul on ärahoitud luumurrud osteoporoosi puhul väga olulise mõjuga, kuid esitatud kliiniline tõendusmaterjal ei veena üheselt teriparatiidi efekti suuruses taotletavas segmendis. Paraku ei ole esitatud taotlusega kulutõhususe analüüsi, mistõttu ei saa komisjon ravimi kuluefektiivsuse kohta seisukohta võtta. Teriparatiid on kordades kallim juba soodustatud alternatiivsetest ravimitest ja potentsiaalne lisakulu ravikindlustuse eelarvele on suur, mida ei saa aktsepteerida teadmata, millist tervisekasu patsiendid sellest saavad.

### **Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)**

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni müügilohoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi teriparatiidi kasutamiseks taotletud näidustustel.

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

Ravimi müügilohoidja on esitanud kuluefektiivsusanalüüsi, milles võrreldakse teriparatiidi efektiivsust denosumabi, bisfosfonaatide ja platseebo suhtes. Mudeli kulud on kajastatud Eesti Tervisekassa perspektiivist ning tsükli pikkus on 1 aasta.

**Tabel 1. Taotleja esitatud kuluefektiivsuse analüüsi tulemuste kokkuvõte**

ICER / LY				
	Kliiniline murd	Lülisamba murd	Puusaluu murd	Suured murrud
Denosumab	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
Bisfosfanaat	4 968 €	2 917 €	3 880 €	2 297 €
Platseebo	11 303 €	7 129 €	8 025 €	10 701 €

**Tabel 2. Tervisekassa poolt kohandatud hindadega kuluefektiivsuse analüüsi tulemuste kokkuvõte**

ICER / LY				
	Clinical fracture	Vertebral fracture	Hip fracture	Major fractures
Denosumab	Dominant	Dominant	Dominant	Dominant
Bisfosfanate	5 031 €	2 940 €	3 946 €	2 323 €
Placebo	9 677 €	6 103 €	6 668 €	9 096 €

Tervisekassa leiab, et kulumodelis kasutatud kliinilised sisendid ning sellest tulenevalt teriparatiidi kuluefektiivsus alternatiivravimite ees on ebakindel, kuna kliinilised sisendid baseeruvad väga erinevate riskinäitajatega patsientidel ning kaudsetel võrdlustel aktiivsete ravimite vahel. Teriparatiid on eelkõige näidustatud patsientidele, kellel on väga kõrge luumurru risk ning seetõttu on oluline rõhutada luumurdude riski märkimisväärselt vähenemist, eriti raskemate osteoporoosi juhtude korral.

Tervisekassa leidis Lyu *et al* 2019 kohortuuringu, milles võrreldi luutiheduse (BMD) muutusi patsientidel (>45 aasta vanuses), kes kasutasid pärast bisfosfonaatide pikaajast kasutamist kas teriparatiidi või denosumabi, keskendudes BMD muutustele kahe aasta jooksul. Vaatluslik kohortuuring kasutas USA kahe meditsiinikeskuse elektroonilisi terviseandmeid. Patsientidest (n=215) 94% olid

naised, keskmise (SD) vanusega 70 aastat. Eelneva bisfosfonaadi kasutamise mediaan (kvartiilvahemik) kestus oli 7,0 (5,6–9,7) aastat. Peamised tulemusnäitajad olid kahe ravimi vahelised erinevused luutiheduse aastastes muutustes lülisambas, puusas ja reieluukaelas kahe aasta jooksul võrreldes algtaasemega.

Uuringu tulemused näitasid, et teriparatiidi kasutajate seas oli näha BMD suurenemist lülisambas (1,3%) võrreldes denosumabiga, kuid puusa- ja reieluukaela piirkonnas esines teriparatiidi kasutajatel BMD langus (vastavalt –2,2% ja –1,1%). Esimese aasta jooksul esines teriparatiidi kasutajatel ajutine puusa BMD langus, kuid kahe aasta jooksul puusa BMD ei suurenenud. Uuringus järeldati, et bisfosfonaatide pikaajalistel kasutajatel tuleks teriparatiidile üleminekul olla ettevaatlik, eriti kõrge puusaluumurru riskiga patsientide puhul.

### Eesti Reumatoloogide Selts:

Teriparatiidil on võrreldes risedronaadiga oluliselt suurem efektiivsus väga suure riskiga patsientidel, kellel on anamneesis lülimurd, nii järgmiste lülimurdude kui ka muude kliiniliselt oluliste murdude riski langetamisel (kliiniliselt olulised murrud 12 kuul RR 0,52 95% UV 0,30–0,91  $p = 0,01$ ; 24 kuul RR 0,44 95% UV 0,29 – 0,68,  $p = 0,0001$ )<sup>2</sup>. Samuti on osteoporoosiga patsientidel teriparatiid näidanud kõrgemat efektiivsust lülimurdude vältimisel 18 kuulise jälgimisaja jooksul võrreldes alendronaadiga (alendronaadi grupis 6%, teriparatiidi grupis 0,6%  $p = 0,004$ )<sup>3</sup>. Enamikus rahvusvahelistes ravijuhistes on teatud tingimustel teriparatiidi kasutamist väga kõrge riskiga patsientidel soovitatud.

Eesti Reumatoloogia Seltsi poolt teeme ettepaneku teriparatiidi soodustingimustel rakendamise kohta järgmistel tingimustel:

1. luumurruga tüsistunud osteoporoosi diagnoos (M80) ja 2 lülimurdu;
2. luumurruga tüsistunud osteoporoosi diagnoos (M80), glükokortikosteroidravi ja 1 lülimurd;
3. bisfosfonaatravi foonil tekkinud uus haprusmurd.

Lisaks tuleks kitsendada väljakirjutamist reumatoloogidele, maksimaalseks ravi kestvuseks määrata 2 aastat.

### Diskussioon

Komisjon arutles täiendavalt ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Reumatoloogide tagasisides on selgelt piiritletud patsientide sihtrühm, kes kõige enam teriparatiidi-ravi vajavad. Nendel patsientidel käesolevalt efektiivseid alternatiive ei ole. Komisjon tõdes, et kliiniline tõendus on pigem tagasihoidlik ja ei veena üheselt ravimist saadava kasu ulatuse osas selles segmendis. Seltsi tagasisidet arvesse võttes ei ole oodata ka uuemaid uuringuid, kuna teised riigid ravimit rahastavad ning ravi on ravijuhendites kajastatud ja praktikas kasutuses. Komisjoni sõnul on põhjendatud edasi arutleda ravimi soodustamist erialaseltsi poolt väljapakutud tingimustel.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Paraku on taotleja esitatud kulutõhususanalüüs antud kontekstis ebakindel, kuna kulumudelil kasutatud kliinilised sisendid baseeruvad väga erinevate riskidega patsientidel, sh varasemate luumurdude esinemissagedus jäi vahemikku 0–100%. Tervisekassa viis läbi lihtsustatud kulutõhususe analüüsi kasutades antud sihtgrupile sobivaid lähteandmeid Rootsi

<sup>2</sup> Kendler DL et al. Effects of teriparatide and risedronate on new fractures in post-menopausal women with severe osteoporosis (VERO): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. Lancet. 2018 Jan 20;391(10117):230-240

<sup>3</sup> Saag KG et al Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis N Engl J Med 2007; 357:2028-2039

kulutõhususanalüüsist<sup>4</sup> ning Eesti kulusid, mis lõppkokkuvõttes andis aktsepteeritava ICERi tulemuse jäädes 20 000€/QALY piiridesse.

Komisjon arutles patsientide arvu ja tekkiva lisakulu üle. Tõdeti, et tegemist on igapäevaselt süstitava ravimiga ning patsientide valmisolek selle järjepidevaks kasutamiseks peab olema suur ning ei ole põhjust arvata, et ravimit hakatakse liigselt kasutama. Sellegipoolest peab komisjon põhjendatuks konsulteerida erialaseltsiga, et aru saada, kui palju hüvitamistingimustele vastavaid patsiente käesolevalt Eestis on ning kui palju neid võib järgnevatel aastatel lisanduda. Kokkuvõttes soovib komisjon, arvestades suurt vajadust antud segmendis ja tagasihoidlikku kogukulu, taotlus rahuldada ja kehtestada tingimused selliselt, et väljakirjutamise õigus on ainult reumatoloogidel ning ravi kestvus on piiratud maksimaalselt kahe aastaga.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse teriparatiidi hüvitamiseks patsientidel, kellel on luumurruga tüsistunud osteoporoosi diagnoos ja 2 lülumurdu või luumurruga tüsistunud osteoporoosi diagnoos, glükokortikosteroidravi ja 1 lülimurd või on tekkinud bisfosfonaatravi foonil uus haprusmurd, rahuldada. Ühtlasi piirata ravimi väljakirjutamist reumatoloogidega ning määrata maksimaalseks ravi kestvuseks 2 aastat.

### **4. DENOSUMAB**

**Taotlus:** 75/90%, osteoporoosi raviks suure luumurru riskiga patsientidele (M80–M82; M85.8).

#### **Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Osteoporoos on krooniline skeletihaigus, mida iseloomustab luutiheduse vähenemine ja luustruktuuri nõrgenemine. Osteoporoosi põdevatel inimestel on kõrge risk haprusmurdude tekkeks (murrud väikeste traumade tagajärjel või spontaanselt), eriti lülisamba, puusa ja randme piirkonnas. Neist kõige raskemaks ja ohtlikumaks peetakse reieluukaela ning lülisamba murde. Murrujärgne valu, liikumisvõime vähenemine, sõltuvus hooldajatest ja abivahenditest mõjutavad inimeste igapäevast toimetulekut ja seeläbi elukvaliteeti.

2019. aastal hinnati osteoporoosi levimuseks kogu Eesti populatsioonis 5,8% (82 000 juhtu, millest 82% moodustasid naised). Samal aastal esines Eestis hinnanguliselt 7900 uut haprusmurdu ning prognoositakse, et osteoporoosiga seotud luumurdude aastane arv kasvab 2034. aastaks 9500-ni. Samas vaid 10% osteoporoosi ja kõrge murruriskiga patsientidest Eestis saab antiresorptiivset ravi, mille eesmärk on luu resorptsiooni vähendamine, luu hõrenemise aeglustamine ja luumurru riskide vähendamine.

Uuemad osteoporoosi ravijuhendid soovivad luumurru riski hindamiseks kasutada FRAX kalkulaatorit. FRAX on algoritm, mis kasutab sisendandmetena vanust, kehamassiindeksit, ja valideeritud dihhotoomseid riskifaktoreid, sh ka suitsetamine, alkoholi tarvitamine ja glükokortikosteroidide kasutamine. Sisendandmete pinnalt arvutab algoritm 10 aasta tõsise osteoporootilise murru (proksimaalse reieluu, lülisamba, õlavarreluu või randme murru) ja proksimaalse reieluumurru tõenäosust. Valikuliselt on võimalik algoritmi lisada ka reieluukaela luutiheduse väärtuse, see parandab erinevate uuringute alusel ennustuse täpsust. Ka Eesti osteoporoosi ravijuhendi soovitude

<sup>4</sup> Murphy, D. et al (2012). The cost effectiveness of teriparatide as a first-line treatment for glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis patients in Sweden. [The cost effectiveness of teriparatide as a first-line treatment for glucocorticoid-induced and postmenopausal osteoporosis patients in Sweden - PubMed](#)



järgi tuleks ravivajaduse hindamiseks kasutada FRAX luumurru riskikalkulaatorit, mille kohalike andmete põhjal koostatud mudeli alusel tuleks ravi alustada kui reieluu proksimaalse osa murrurisk  $\geq 3\%$  ja/või tõsise osteoporootilise murru risk  $\geq 15\%$  (ilma DXA uuringuta  $\geq 20\%$ ).

Antud taotluse eesmärgiks on viia denosumabi soodustingimustel väljakirjutamise tingimused kooskõlla rahvusvaheliste ravisoovituste ja koostamisel oleva Eesti osteoporoosi ravijuhendiga (eeldatav avaldamise aeg 2024. aasta lõpus), võimaldades soodustingimustel ravimi kasutamist kõigile suure luumurru riskiga patsientidele. Taotletava muudatuse eesmärgiks on vähendada haprusmurdude esinemist läbi antiresorptiivsete ravimite kättesaadavuse parandamise ja ebavõrdsuse vähendamise.

#### Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis osteoporoosi raviks Tervisekassa ravimite loetelus 75%/90% soodustusega saadaval järgmised ravimid: alendroonhape + kolekaltsiferool, kaltsium + kolekaltsiferool ning denosumab. Soodustus kehtib patsientidele, kellel on esinenud osteoporoosiga seotud murd ning kelle lülisamba või reieluukaela mineraalne tihedus on DEXA (luudensitomeetria) meetodil määratuna  $-2,5$  SD või vähem ning denosumabi puhul lisatingimusena kaasuv raske neerupuudulikkus või söögitoru akalaasia, striktuur, düskineesia või põletik.

Tervishoiuteenuste loetelust hüvitatakse teenust 362R – intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord. Tervisekassa hüvitab teenust patoloogilise murruga osteoporoosiga (M80) ja ravimist põhjustatud osteoporoosiga (M81.4) patsientidele, kui lülisamba või reieluukaela mineraalne tihedus on  $-2,5$ SD või vähem, mis on määratud koodiga 6112 tähistatud teenusega, ning ebatäiusliku luutekke diagnoosiga (Q78.0) patsientidelt, kui kaasuvalt esineb söögitoru akalaasia, struktuur, düskineesia või põletik.

#### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

2019. aastal ilmunud Euroopa osteoporoosi ravijuhendis on kirjeldatud suukaudseid bisfosfonaate (alendronaat, risedronaat ja ibandronaat) esmavaliku ravimitena. Patsientidel, kes ei talu suukaudseid bisfosfonaate või kellele need on vastunäidustatud, võib kõige sobivamateks alternatiivideks pidada intravenoosset bisfosfonaati või denosumabi. Teriparatiid on soovitatav patsientidele, kellel on väga suur luumurdude risk. Eraldi märgitakse, et denosumabi kasutamise lõpetamisel võib toimuda kiire toime nihe ning luude metabolismi markerid võivad tõusta kõrgemale algtasemest 1 kuni 2 aastat pärast ravi lõpetamist ja samuti on näidatud LMT vähenemist algväärtusteni 12–18 kuu möödumisel, sõltumata ravi kestusest. Ka UK osteoporoosi ennetamise ja ravi kliinilises juhendis on eraldi tingimused kehtestatud selleks, et denosumab-ravi lõpetamine oleks kontrollitud.

Ravimameti poolt mainitud BHOF (*Bone Health and Osteoporosis Foundation*) 2022. aasta kliiniline juhend ei järjesta bisfosfonaate ega denosumabi erinevatesse raviridadesse, vaid tõdeb, et mõlemad on efektiivsed murdude ennetamiseks. Soovitatakse eelistada ravimeid, mis mõjuvad nii lülisamba kui mitte-lülisamba murdudele (alendronaat, risedronaat, zoledronaat, denosumab, teriparatiid, abaloparatiid, romosozumab). Denosumab on üks tugevamaid resorptsioonivastaseid ravimeid, mis pärsib osteoklastide moodustumist ja põhjustab nende apoptoosi. Uuringud näitavad, et denosumab vähendab lülisambamurdude esinemist 68%, reieluukaclamurde 40% ja mitte-lülisambamurde 20% kolme aastaga.

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

Taotlusega ei ole esitatud ravimi kulutõhususe hindamiseks majandusanalüüsi ning seega on denosumabi kulutõhusus FRAX meetodi järgi Eesti oludes teadmata.



Tervisekassa leidis Suurbritannias läbiviidud kulutõhususanalüüsi, mille eesmärk oli hinnata denosumabi kulutõhusust osteoporoosi ravis naistel, kasutades FRAX kalkulaatorit. Tulemused näitasid, et denosumab on kulutõhus alternatiiv, kui patsiendil on suurenenud luumurru risk (umbes 20% või rohkem) ja ta ei talu teiste tavapäraste ravimite, nagu geneerilise alendronaadi, kasutamist. Denosumab osutus kulutõhusaks võrreldes mitte-raviga alates 70. eluaastast, kui naisel oli eelnev haprusmurd või 10-aastane luumurru tõenäosus oli vähemalt 20%, lähtudes ICER-i lävendist £30,000 kvaliteedi kohandatud eluaasta (QALY) kohta. Samuti osutus denosumab kulutõhusaks, kui 10-aastased luumurru tõenäosused ületasid 11%, 19% ja 32%, võrreldes vastavalt strontsiumi, risedronaadi ja geneerilise alendronaadi kasutamisega.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa arvutas denosumabi lisakulu, kasutades täiendatud diagnoosikoodi (M80–M82, M85.8) ja tuginedes TK 2023. aasta 50% soodusmääraga kasutajate andmetele ning sai lisakuluks 75% soodusmääraga 50 385 eurot ning 90% soodusmääraga 80 616 eurot. Kuna 2023. aastal ostis diagnoosi M80 korral denosumabi 90% soodusmääraga ligikaudu 97% ning 75% soodusmääraga umbes 3% patsientidest, oleks sarnase jaotuse puhul soodustuste rakendamisel esimese aasta lisakulu ligikaudu 80 000 eurot.

Taotleja prognoosi kohaselt võib järgnevatel aastatel denosumabi kasutus kaasa tuua ca 300 uut patsienti aastas. Tervisekassa arvutas siia juurde ka lisakulu taotleja poolt prognoositud uute patsientide arvu põhjal (tabel 1), lähtudes Prolia (denosumab) aastasest ravimaksumusest patsiendi kohta Tervisekassale ning sai vastava lisakulu I, II ja III aastal ca 108 000 eurot, 216 000 eurot ning 324 000 eurot.

**Tabel 1. Lisakulu Tervisekassale uute patsientide prognoosi järgi**

<b>Aasta</b>	<b>I</b>	<b>II</b>	<b>III</b>
<b>Uute patsientide arv</b>	300	600	900
<b>Prolia aastane ravimaksumus pt kohta TK-le (€)</b>	~360		
<b>Lisakulu (€)</b>	108 000	216 000	324 000

Seega, lähtudes nii TK 2023. a 50% soodusmäärast denosumabi kasutajate andmetest kui ka taotleja uute patsientide arvu prognoosist, tuleks lisakulu esimesel, teisel ja kolmandal aastal kokku ligikaudu 188 000 eurot, 296 000 eurot ja 404 000 eurot.

#### Diskussioon

*Eksperti kommentaarid ja komisjoni arutelu on esitatud kokkuvõtvalt 5. peatüki all, kuna komisjon käsitles osteoporoosiravimeid ühe aruteluna.*

#### Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse denosumabi hüvitamistingimuste laiendamiseks patsientidele, kellel on suur luumurru risk hinnatuna FRAX luumurru riskikalkulaatori abil ning kellel esineb kaasuvana raske neerupuudulikkus, rahuldada.

## **5. ALENDRONAAT + KOLEKALTSIFEROOL**

**Taotlus:** 75/90%, osteoporoosi raviks suure luumurru riskiga patsientidele (M80–M82; R93.7).

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Taotluse eesmärgiks on viia suukaudsete bisfosfonaatravimite soodustingimustel väljakirjutamise tingimused kooskõlla rahvusvaheliste ravisoovituste ja koostamisel oleva Eesti osteoporoosi ravijuhendiga (eeldatav avaldamise aeg 2024. aasta lõpus), võimaldades soodustingimustel ravimi kasutamist kõigile suure luumurru riskiga patsientidele. Taotletava muudatuse eesmärgiks on vähendada haprusmurdude esinemist läbi antiresorptiivsete ravimite kättesaadavuse parandamise ja ebavõrdsuse vähendamise. Seltsi poolt lisatud diagnoosikoodid, mis läheksid 75%/90% soodusmäära alla on: M81 (patoloogilise murruta osteoporoos), M82 (osteoporoos mujal klassifitseeritud haiguste korral) ja R93.7 (lihaskonna muude osade diagnostilise kuvamise leidude hälbep).

Uuemad osteoporoosi ravijuhendid soovivad luumurru riski hindamiseks kasutada FRAX kalkulaatorit. FRAX on algoritm, mis kasutab sisendandmetena vanust, kehamassiindeksit, ja valideeritud dihhotoomseid riskifaktoreid, sh ka suitsetamine, alkoholi tarvitamine ja glükokortikosteroidide kasutamine. Sisendandmete pinnalt arvutab algoritm 10 aasta tõsise osteoporootilise murru (proksimaalse reieluu, lülisamba, õlavarreluu või randme murru) ja proksimaalse reieluumurru tõenäosust. Valikuliselt on võimalik algoritmi lisada ka reieluukaela luutiheduse väärtuse, see parandab erinevate uuringute alusel ennustuse täpsust. Eesti oludes kasutamiseks on EST-FRAX kalibreeritud vastavalt Eesti luumurdude epidemioloogiale.

Eesti osteoporoosi ravijuhendite soovitude järgi tuleks ravivajaduse hindamiseks kasutada FRAX luumurru riskikalkulaatorit, mille kohalike andmete põhjal koostatud mudeli alusel tuleks ravi alustada kui reieluu proksimaalse osa murrurisk  $\geq 3\%$  ja/või tõsise osteoporootilise murru risk  $\geq 15\%$  (ilma DXA uuringuta  $\geq 20\%$ ).

#### Alternatiivne ravi:

Hetkel on Eestis osteoporoosi raviks Tervisekassa ravimite loetelus 75%/90% soodustusega saadaval järgmised ravimid: alendroonhape + kolekaltsiferool, kaltsium + kolekaltsiferool ning denosumab. Soodustus kehtib patsientidele, kellel on esinenud osteoporoosiga seotud murd ning kelle lülisamba või reieluukaela mineraalne tihedus on DEXA (luudensitomeetria) meetodil määratuna  $-2,5$  SD või vähem ning denosumabi puhul lisatingimusena kaasuv raske neerupuudulikkus või söögitoru akalaasia, striktuur, düskineesia või põletik. Eestis puuduvad hetkel alternatiivsed suukaudsed bisfosfonaatravimid, kuna nende kättesaadavust piiravad tarneraskused või ravimi turustamise lõpetamine. Tervishoiuteenuste loetelust hüvitab TK teenust 362R- intravenoosne osteoporoosi bisfosfonaatravi, üks manustamiskord. 2023–2024 aastate vahemikus realiseeritud TK kuluga retseptide andmed näitavad samuti, et osteoporoosi soodusravimitest on kõige enam kasutatud 75%/90% soodusmääraga ning M80 diagnoosiga alendroonhabet+kolekaltsiferooli, kaltsiumi + kolekaltsiferooli, denosumabi ja ibandroonhabet.

### **Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:**

Ravijuhendite soovitusel on kirjeldatud eelnevalt 4. peatüki juures. Ravijuhendid viitavad enamasti ka meta-analüüsidele, mis kirjeldavad murruriske ning nende muutust ravimite toimetel, aga need ei erista patsientide alarühmi luutiheduse või varasema murru alusel.

Quandt *et al* viisid läbi uuringu kuhu kaasati lülisamba murruga ja murruta patsiendid, kelle T-skoor oli vahemikus  $-1,6$  –  $-2,5$ . Kokku kaasati 3737 patsienti. 1878 alendronaadi rühma ning 1859 platseebo rühma. Patsiendid olid vanuses 55 – 80 eluaastat. Alendronaadi keskmine kasutamise aeg uuringus oli 3,8 aastat. Leiti, et kliiniliste lülisamba murdude risk vähenes alendronaadi rühmas 60% (RR 0,40 95%UV 0,19 – 0,76). Varasema murruga patsientide alarühmas oli erinevus statistiliselt oluline (RR, 0,34; 95%UV, 0,12 – 0,84), aga murruta patsientide hulgas mitte (RR, 0,46; 95%UV, 0,16 – 1,17).

SCOOP uuring oli Ühendkuningriigis läbi viidud randomiseeritud kontrollgrupiga uuring, kuhu kaasati naisi vanuses 70-85 a. Uuringu peamine eesmärk oli hinnata, kas sõeluuringu rakendamine ja kõrge riski korral vajadusel ravi pakkumine vähendab vanematel naistel luumurdude esinemissagedust. Uuringusse kaasati 12 483 sobivat naist, kellest 6233 määrati juhuslikult sõeluuringu rühma, kus luumurruriski hindamiseks kasutati FRAX kalkulaatorit.

Ravi soovitati 898 naisele (14%) sõeluuringu rühmast, kellel FRAX kalkulaatori alusel oli kõrge luumurrurisk. Osteoporoosiravimite kasutus oli esimese aasta lõpuks sõeluuringu rühmas kõrgem kui kontrollrühmas (15% vs 4%), eriti sõeluuringu kõrge riskiga alarühmas (78% kuue kuu jooksul). Sõeluuring ei vähendanud peamist tulemusnäitajat ehk kõikide osteoporoosiga seotud luumurdude esinemissagedust (riskisuhe 0,94, 95% UV 0,85–1,03,  $p = 0,178$ ) ega luumurdude üldist esinemissagedust (0,94, 0,86–1,03,  $p=0,183$ ), kuid vähendas reieluumurdude esinemissagedust (0,72, 0,59–0,89,  $p = 0,002$ ). Erinevusi suremuses, ärevuse tasemes ega elukvaliteedis ei täheldatud.

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

Taotlusega ei ole esitatud ravimi kulutõhususe hindamiseks majandusanalüüsi ning seetõttu ei ole teada, kas uuemate ravijuhiste soovitus alustada osteoporoosi ravi FRAX meetodi järgi oleks Eestis oludes kulutõhus.

Singapuri majandusanalüüs näitas, et naistel, kelle 10-aastane murruriski tõenäosus ületab 14% suurte osteoporoosiliste luumurdude või 3,5% puusaluuumurdude puhul, on ravi alendroonhappega kulutõhus. Antud tulemused on suuresti kooskõlas Eestis koostamisel oleva osteoporoosi ravijuhendi soovitustega, mille põhjal tuleks ravi alustada, kui reieluu proksimaalse osa murrurisk on  $\geq 3\%$  ja/või tõsise osteoporootilise murru risk on  $\geq 15\%$ . USA uuringu järgi ei ole alendroonhappe ravi kulutõhus postmenopausis naistel, kelle T-skoor on parem kui -2,5 ja kellel puudub varasem murru ajalugu.

### Potentsiaalne lisakulu:

Tervisekassa arvutas suukaudsete bisfosfonaatide lisakulu, kasutades täiendatud diagnoosikoodi (M80-M82, R93.7) ja tuginedes TK 2023. aasta 50% soodusmääraga kasutajate andmetele ning sai lisakuluks 75% soodusmääraga 23 061 eurot ning 90% soodusmääraga 36 898 eurot. Kuna 2023. aastal ostis diagnoosi M80 korral 90% soodusmääraga suukaudseid bisfosfonaate ligikaudu 95% patsientidest ning 75% soodusmääraga ca 5% patsientidest, oleks sarnase jaotuse puhul soodustuste rakendamisel esimese aasta lisakulu ligikaudu 36 200 eurot.

Taotleja hinnangul, kuna Eestis ei ole hetkel saadaval alternatiivseid suukaudseid bisfosfonaate ning Eesti osteoporoosi ravijuhendi valmimine toob tõenäoliselt kaasa alendronaadi + kolekaltsiferooli kasutamise kasvu, on prognoositud, et järgnevatel aastatel võib suukaudsete bisfosfonaatide kasutus kaasa tuua ca 1000 uut patsienti aastas. TK arvutas siia juurde ka lisakulu taotleja poolt prognoositud uute patsientide arvu põhjal (tabel 1), lähtudes Fosavance aastastest ravimaksumusest patsiendi kohta TK-le ning sai vastava lisakulu I, II ja III aastal ca 55 440 eurot, 110 880 eurot ning 166 320 eurot.

**Tabel 1. Lisakulu TK-le uute patsientide prognoosi järgi**

Aasta	I	II	III
Uute patsientide arv	1000	2000	3000
Fosavance pakendi aastane ravimaksumus pt kohta TK-le (€)	~ 55,44		
Lisakulu (€)	55 440	110 880	166 320

Seega, lähtudes nii TK 2023. a 50% soodusmäära suukaudsete bisfosfonaatide kasutajate andmetest kui ka taotleja uute patsientide arvu prognoosist, tuleks lisakulu esimesel, teisel ja kolmandal aastal kokku ligikaudu 91 640 eurot, 147 080 eurot ja 202 520 eurot.

**Diskussioon** (eksperdid ja komisjon arutles nii alendroonhappe + kolekaltsiferooli, denosumabi kui tervishoiuteenuse 362R hüvitamise üle koos)

### **Eksperdi kommentaarid**

*Teadaolevalt ei ole tehtud uuringuid, mis hindaksid FRAX skoori alusel skriinitud luumurdude vältimise osakaalu. Ravijuhendid võtavad arvesse, et need on nn vananenud lähtekohad, kuid ei ole oodata, et uuringuid vastavalt ümber tehakse. FRAXi meetodil riski hindamist kasutatakse laialdaselt ja on soovitatud ka ravijuhendites. Seda on praktikas nähtud, et FRAX meetodil skriinimisest on kasu, kuna skriinimise järgselt määratakse patsientidele ravi, mille abil on võimalik haprusmurde ennetada. Sellist ohtu, et osteoporoosi hakatakse üle ravima, ei ole. Pigem selle muudatuse foonil kirjeldame täpsemalt ära riskigrupi, kellele seda ravi tõsiselt vaja on. Varasemalt oli oht, et ravi said ka noored patsiendid T-skoori alusel, kellel tegelikult muid riskifaktoreid ei olnud. Liigume sinnapoole, kus oskame täpsemalt patsientide sihtrühma määratleda ja ravi alustada.*

*DEXA uuringu kättesaadavusega Eestis probleeme ei esine - see on uuringutega välja tulnud. Eestis on vahemaad lühikesed ja keskustes on DEXA võimalus olemas. DEXA uuringu tulemused ei ole aga ainuüksi määravad – noortel võib olla T-skoor -2,5, aga ei ole muid riskifaktoreid ning seetõttu ei ole tegelikult luumurrurisk suur. Vanematel patsientidel võib olla vastupidi T-skoor osteopeenia faasis, kuid luumurru risk sealjuures on väga suur. Ravijuhendis leiab kajastust samuti asjaolu, et kui patsiendil on esinenud raske osteoporoootiline murd, siis ei ole vaja DEXA alusel hinnata, vaid tuleb kohe ravi alustada.*

*Ravijuhendis on jagatud osteoporoosi ravimid kahte raviritta: esimeses reas suukaudsed bisfosfonaadid ja parenteraalsed ravimid ning teises reas teriparatiid. Patsientidel, kellel ei esine vastunäidustusi bisfosfonaatidele, on need esimeseks valikuks. Intravenoosne ravi ei ole nii hästi kättesaadav, kuna tehakse päevaravi osana keskustes. Denosumab sobib ainsana neerupuudulikkusega patsientidele ning oleme nõus, et see ei pea olema laialdane ravi ja kättesaadav esimeses ravireas, vaid ainult patsientidele, kellel ei saa bisfosfonaate kasutada. Ravijuhendis ei ole käsitletud toimeaineid erinevates raviridades, kuna uuringute järgi on efektiivsus suhteliselt sarnane - denosumabil ja zolendronaadil veidi parem efektiivsus kui suukaudsetel bisfosfonaatidel.*

### **Komisjoni arutelu**

Komisjon arutles ravi vajaduse üle. Tõdeti, et käesolevalt ei ole ravimite väljakirjutamise tingimused ravijuhendite soovist kooskõlas. Taotluse järgi on luuhapruse kujunemine multifaktoriaalne ning seetõttu ei piisa ravi vajaduse hindamiseks üksnes luutiheduse langusest alla -2,5 SD DEXA uuringuga hinnatuna, kuna suur osa haprusmurde tekib lävendist kõrgema luu mineraaltiheduse väärtuse korral. Kaasaegse osteoporoosi ravi eesmärgiks on haprusmurdude ennetus juba enne esimese luumurru teket alustades aegsasti raviga. Haprusmurrud põhjustavad inimeste elukvaliteedi langust ning murdude ravimine on koormav ka tervishoiusüsteemile. Tuginedes ekspertide tagasisidele on Eestis osteoporoos pigem alaravitud – vaid 10% osteoporoosi diagnoosiga ja kõrge luumurruriskiga patsientidest kasutavad antiresorptiivseid ravimeid. Muutes väljakirjutamise tingimusi selliselt, et ravi vajadust hinnataks FRAX murruriski kalkulaatori abil, võimaldaks see ravi alustada patsientidel, kes seda enim vajavad. Taotluse andmete järgi tekib ligikaudu 80% osteoporoootilistest murdudest osteopeenia faasis ning seetõttu on ekspertide hinnangul oluline arvestada ka muid tegureid kui DEXA abil määratud luu mineraalne tihedus. FRAX kalkulaator võtab arvesse ka muid riskifaktoreid, millest kõige tugevam on varem aset leidnud tõsine osteoporoootiline murd.

Arutleti efektiivsusandmete üle. Tõdeti, et uuringud, millele ravijuhendid tuginevad, ei ole taotlaval näidustusel kuigi relevantssed ja tõendus on küllaltki nõrk. Eksperdid selgitasid, et kuna käsitletavat toimeainet on maailmas juba aastakümneid kasutuses ja samuti kasutatakse FRAX murruriski kalkulaatorit laialdaselt, ei ole oodata, et sellekohaseid uuringuid ka tehakse. Kehtivad ravijuhendid arvestavad, et tegemist on nn vananenud lähtekohtadega ning tuginetakse eeskätt praktikas saadud tulemustele. Komisjoni sõnul lisab adekvaatsete uuringutulemuste puudumine taotletavatel näidustustel ebakindlust, kuid arvestades ravi vajadust taotletaval sihtrühmal võib pidada ravijuhendite soovitusi ja olemasolevaid uuringuandmeid piisavaks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotletud ravimid erinevad üksteisest hinna poolest tunduvalt ning arvestades, et ei ole esitatud kuluefektiivsuse hindamiseks vastavat analüüsi, ei saa väljakirjutamise tingimusi kõigil sellistel alustel ühtlustada. Komisjon leiab tuginedes eelpool arutatule, et on põhjendatud suukaudsete bisfosfonaatide väljakirjutamise tingimuste muutmine taotlusele vastavalt, kuna patsiendid vajavad kättesaadavat ja sihtrühmale suunatud ravi ning lisakulu, arvestades patsientide arvu, on mõõdukas. Zolendroonhapet saab manustada intravenoosselt päevaravi osana ning selle kättesaadavus on seetõttu piiratud. Arvestades kallimat hinda ei saa tingimusi rakendada üheselt suukaudsete bisfosfonaatidega. Komisjon soovib Tervisekassal pidada ravimitootjatega läbirääkimisi ning kui suukaudse ja intravenoosse bisfosfonaadi hind on samas suurusjärgus, siis hüvitada neid samadel alustel, mis annab arstidele ja patsientidele valikuvõimaluse. Kui aga teenus 362R jääb kehtima tänase hinnaga, on põhjendatud tingimuste muutmine selliselt, et intravenoosne bisfosfonaat on kättesaadav II ravireas patsientidele, kes ei saa suukaudseid bisfosfonaate kasutada talumatuse või kõrvaltoimete tõttu. Denosumabi hind on aga pea poole kõrgem kui zolendroonhappel, mistõttu komisjon ei pea põhjendatuks selle väljakirjutamise tingimuste muutmist sarnaselt bisfosfonaatidega. Eksperdid selgitasid, et denosumabi vajavaid patsiente ei ole palju ning vajadus on suurim patsientidel, kellel on bisfosfonaatide kasutamine vastunäidustatud, eelkõige neerupuudulikkusega patsiendid. Eksperdid selgitasid samuti, et tulenevalt sarnastest efektiivsusandmetest ei olnud põhjust toimeaineid valmivas Eesti ravijuhendis erinevatesse raviridadesse seada, kuid farmakoökonomilistel põhjustel on see igati vastuvõetav ja arstid toetavad seda lähenemist.

Kokkuvõttes soovib komisjon taotluse rahuldada ja muuta suukaudsete bisfosfonaatide väljakirjutamistingimusi vastavalt patsientidele, kellel esineb suur luumurru risk FRAX murrukalkulaatoriga hinnatuna ning zolendroonhappel juhul, kui ravi suukaudsete bisfosfonaatidega on talumatu. Denosumabi väljakirjutamise tingimusi soovib komisjon muuta vastavalt, et ravi oleks kättesaadav patsientidele, kellele lisaks eelmainitud tingimustele on kaasvalt neerupuudulikkus, mille tõttu on bisfosfonaatide kasutamine vastunäidustatud. Täpsed väljakirjutamise tingimused on soovitatud kooskõlastada erialaekspertidega.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse alendronaadi + kolekaltsiferooli hüvitamistingimuste laiendamiseks patsientidele, kellel on suur luumurru risk hinnatud FRAX luumurru riskikalkulaatori abil, rahuldada.

### **6. MEMO: LISDEKSAMFETAMIINI SISALDAVATE RAVIMITE VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE MUUTMISEST**

**Eesmärk:** kaaluda psühhiaatri/laste- ja noorukite psühhiaatri esmase väljakirjutamise võimaluse kehtestamist Tervisekassa ravimite loetellu kantud lisdeksamfetamiindimesülaati sisaldavatele ravimitele, sõnastades nimetatud toimeainet sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimused 75% soodusmäära korral järgmiselt: ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatriil aktiivsuse- ja

tähelepanuhäire (F90.0–F90.1) näidustustel patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus kehtivatele metüülfenidaadi ja atomoksetiini hüvitamistingimustele, kuid kellel on adekvaatne ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid. Lisaks laieneb soodustus patsientidele, kelle ravi lisdeksamfetamiindimesülaadiga on Tervisekassa rahastusel alustatud enne 01.10.2024.

### **Taustainfo**

Alates 1.01.2023 metüülfenidaadi täiskasvanute soodustuse jõustumisest on Tervisekassa hüvitanud täiskasvanud patsientidele erandkorras müügiloata maale toodud lisdeksamfetamiindimesülaati (*edaspidi LDM*) järgmistel tingimustel: ravimi esmase väljakirjutamise õigus psühhiaatril ning laste- ja noorukite psühhiaatril alates 20. eluaastast aktiivsus- ja tähelepanuhäire (F90.0–F90.1) näidustustel, kui esineb mõõdukas kuni raske funktsionaalne kahjustus vähemalt kahes olukorras (sotsiaalne, akadeemiline ja/või tööalane tegevus), haigus mõjutab konkreetse inimese elu mitmeid aspekte ning viide haiguse esinemisele on tõendatult tuvastatav lapseeas. Ravimi väljakirjutamise õigus esmavalikuna on kaasuva sõltuvushäire puudumisel ning teise valikuna kaasuva sõltuvushäire esinemisel, kui atomoksetiin on olnud ebaefektiivne või talumatu. Ravi efektiivsus on hinnatav 6-nädalase perioodi jooksul kasutamisel adekvaatses annuses.

Alates 1.10.2024 jõustus 75% soodusmäär müügiloaga lisdeksamfetamiindimesülaati sisaldavale ravimile ADIXEMIN, soodustusega väljakirjutamise tingimused on järgmised: ravimi väljakirjutamise õigus psühhiaatril aktiivsus- ja tähelepanuhäire (F90.0–F90.1) näidustustel patsientidele, kes vastavad Tervisekassa ravimite loetelus kehtivatele metüülfenidaadi ja atomoksetiini hüvitamistingimustele, kuid kellel on adekvaatne ravi metüülfenidaadi ja atomoksetiiniga osutunud ebaefektiivseks või põhjustanud ravi katkestama sundivaid kõrvaltoimeid. Lisaks laieneb soodustus patsientidele, kelle ravi lisdeksamfetamiindimesülaadiga on Tervisekassa rahastusel alustatud enne 01.10.2024. Tulenevalt ravimi ADIXEMIN turustamise viibimisest jätkas Tervisekassa müügiloata ravimi ELVANSE hüvitamist (sh uued patsiendipõhise hüvitamise otsused). Alates 15.10.2024 sai ADIXEMIN Eestis kättesaadavaks ning alates apteegituru adekvaatsest täitumisest uue ravimiga 18.10.2024 lõpetas Tervisekassa uute patsiendipõhiste soodustuse otsuste vormistamise ravimile ELVANSE. Varasemast kehtib kokkulepe, et Ravimiamet lubab ära turustada müügiloata ravimi lubamise perioodil sisse toodud ravimikogused ning Tervisekassa hüvitab neid ravimeid apteegis vastavalt tehtud patsiendipõhiste otsustele kuni kahe kuu jooksul alates müügiloaga ravimi turule jõudmise kuupäevast. Seega saavad need patsiendid, kelle kohta on tehtud vastav isikupõhise hüvitamise otsus müügiloata ravimile ELVANSE, osta apteegist soodustusega müügiloata pakendeid kuni varude lõppemiseni või kuni 15.12.2024. Kuna müügiloata ravimi isikupõhise soodustamise süsteem ei võimalda sisestada/muuta süsteemis väljakirjutamise tingimusi, siis on erinevalt ADIXEMIN'ist ELVANSE müügiloata pakendite jätkuresepti võimalik välja kirjutada ka perearstil.

Kuna 2024. aastal on laekunud muret tekitavat infot stimulantide tarvitamisega seotud riskikäitumise kohta (ca 20 mürgistusjuhtu noortel/noortel täiskasvanutel), siis teostas Tervisekassa esialgse monitooringu, hindamaks olukorda kas ja kui palju arvestatakse võimaliku varasema sõltuvuse olemasoluga stimulantravi määramisel. Hinnangu teostamiseks vaadeldi bensodiasepiini grupi ravimite ja klosapiini kasutamist aastase perioodi jooksul enne stimulantravi määramist 2023. aastal stimulantravi alustanud patsientidel. Tuvastati, et 2023. aastal alustas stimulantravi 4345 uut patsienti, kellest 491 (11%) oli enne välja ostnud bensodiasepiini või klosapiini ning 128 (3%) oli välja ostnud 4 või rohkem bensodiasepiini või klosapiini retsepti. Viimati mainitute seas võib leida ka patsiente, kes on ostnud aasta jooksul välja rohkem kui 20 retsepti bensodiasepiinile või klosapiinile, mis vihjab sellele, et on arste, kes kirjutavad stimulante välja potentsiaalse sõltuvusprobleemiga patsientidele.

Tegemist võib olla Tervisekassa poolt kehtestatud ravimi soodustusega väljakirjutamise tingimuste rikkumisega. Lisaks uuris Tervisekassa edasi 128 rohkem bensodiasepiini/klosapiini kasutanud patsiendi ravikäitumist pärast stimulantravi alustamist kuni tänaseni ning leidis, et 118 patsienti 128-st kasutas bensodiasepiini või klosapiini stimulantravi foonil edasi, neist 86 oli ostnud välja 86 või enam retsepti ning 17 patsienti 20 või enam retsepti. Vastavalt metüülfenidaadi/lisdeksamfetamiini ravimi omaduste kokkuvõtetele ei tohi neid ravimeid kasutada koos bensodiasepiini või klosapiiniga, millest tulenevalt on antud juhul tegemist ravimite väärkasutamise juhtumitega.

Tervisekassa ootab ära lõplike retseptiandmete laekumise 2024. aasta kohta ning teostab seejärel põhjalikuma analüüsi stimulantide ja bensodiasepiinide/klosapiini seotud kasutamise kohta, misjärel edastab lähteandmed järelevalve toimingute läbiviimiseks Tervisekassa järelevalve üksusele ning Terviseametile.

### **Ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud lisdeksamfetamiindimesülaati sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste ülevaatamiseks**

Psühhiaatrid ja osad patsiendid on pöördunud küsimustega, miks müügiloaga ravimi ADIXEMIN soodustusega väljakirjutajaks saab olla ainult psühhiaater. Tõenäoliselt sagenevad nimetatud pöördumised ravimi ELVANSE müügiloata varude lõppemisel või pärast 15.12.2024. Kuna aga antud raviga kaasneb erinevaid aspekte, sh sõltuvuste indutseerimist ja võimendamist, tulenevalt ravimite võimalikust ebaõigest väljakirjutamisest, siis on Tervisekassa seisukohal, et nimetatud erisuse kõrvaldamist ei saa käsitleda tavapärase ühtlustamisena ning selle põhjendatust tuleb kaaluda laiapõhjalisemalt.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles taustaandmete üle. Tõdeti, et käesolevalt kehtivad väljakirjutamise tingimused ei ole vastavuses teiste ATH raviks kasutatavate toimeainete väljakirjutamise tingimustega. 2023. a valminud ravijuhendi kohaselt peab patsientide ravi tulemuslikkust hindama 1 x poolaastas perearst ning 1 x aastas psühhiaater. Selle kohaselt võiks ühtlustada väljakirjutamise tingimused sarnaselt teistele ATH ravimitele. Küll aga väljendab komisjon muret ATH raviks kasutatavate stimulantide hüppeliselt tõusnud kasutuse üle viimastel aastatel täiskasvanud patsientide seas. Lisaks ei ole hetkel teada, kui täpselt järgitakse ravimi väljakirjutamisega seotud tingimusi, mille kohaselt peab lisdeksamfetamiini kasutusele eelnema ravi metüülfenidaadiga ja atomoksetiiniga. Samuti on arusaamatu, miks ja kui palju kasutatakse ravimit koos bensodiasepiinidega, mille puhul on ravimiomaduste kokkuvõtte alusel tegemist ravimi väärkasutusega. Komisjoni hinnangul on see eraldi käsitlemist vajav järelevalve küsimus. Komisjonile teadaolevalt on laekunud Tervisekassale küsimusi seoses atomoksetiini kasutamisega võimalike vastunäidustuste korral. Tõdeti, et kui esineb ravimiomaduste kokkuvõtte alusel absoluutne vastunäidustus atomoksetiinile, mil seda ravi rakendada ei saa, siis võib üle minna lisdeksamfetamiinile.

Eelnevat arvesse võttes peab komisjon põhjendatuks ettepaneku rahuldada ja võimaldada perearstidel lisdeksamfetamiindimesülaadi retsepte pikendada.

### **Komisjoni arvamus (ühelhäälnel):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepaneku lisdeksamfetamiindimesülaati sisaldavate ravimite väljakirjutamise tingimuste muutmiseks vastavalt, et ravimi esmase väljakirjutamise õigus oleks psühhiaatril, rahuldada.

## 7. MEMO: ANTIDEPRESSANTIDE JA ATÜÜPILISTE ANTIPSÜHHOOTIKUMIDE VÄLJAKIRJUTAMISE TINGIMUSTE MUUTMISEST

**Eesmärk:** Tervisekassa ravimite loetellu kantud antidepressantide ja atüüpiliste antipsühhootikumide väljakirjutamise tingimuste leevendamine 100% soodusmäära korral

### Taustainfo

Eesti Psühhiaatrite Selts on 17.02.2023 esitanud Tervisekassale ettepaneku 100% soodusmääraga hüvitatavate antidepressantide (amitriptülin, nortriptülin, fluoksetiin, tsitalopraam, esitalopraam, paroksetiin, sertraliin, mirtasapiin, venlafaksiin, duloksetiin, fluvoksamiin, agomelatiin) puhul psühhiaatri esmase väljakirjutamise kohustuse kaotamiseks raske depressiooni näidustustel (F32.2–F32.3 ja F33.2–F33.3) ning muuta atüüpiliste antipsühhootikumide (olansapiin, kvetiapiin, amisulpriid, risperidoon, aripiprasool, kariprasiin) väljakirjutamise tingimusi skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete (F20–F29) ning maania ja bipolaarse meeleoluhäire (F30–F31) näidustustel selliselt, et ravimi esmase väljakirjutamise õigus on psühhiaatril.

Käesolevalt on antidepressandid amitriptülin, nortriptülin, fluoksetiin, tsitalopraam, esitalopraam, paroksetiin, sertraliin, mirtasapiin, venlafaksiin, duloksetiin, fluvoksamiin ja agomelatiin raske depressiooni (F32.2–F32.3 ja F33.2–F33.3) näidustustel 100% määraga hüvitatavad selliselt, et ravimi esmase väljakirjutamise õigus on psühhiaatril. Antipsühhootikumid olansapiin, kvetiapiin, amisulpriid, risperidoon, aripiprasool, kariprasiin on skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete (F20–F29) ning maania ja bipolaarse meeleoluhäire (F30–F31) näidustustel 100% määraga hüvitatavad selliselt, et ravimi väljakirjutamise õigus on psühhiaatril.

### Ettepanek Tervisekassa ravimite loetellu kantud antidepressantide ja atüüpiliste antipsühhootikumide väljakirjutamise tingimuste leevendamiseks 100% soodusmäära korral

Esitatud ettepanek võimaldab vähendada psühhiaatrite koormust esmaste ja korduvate depressioonipatsientide ning skisofreenia ja bipolaarse meeleoluhäire jätkuraviga tegelemisel. Muudatus lühendab psühhiaatrilise ravi järjekordi ning kiirendab patsientide ravile pääsemist.

Nii depressiooni kui ka skisofreenia ravis toetavad perearste ammendavad ravijuhised. Lisaks on perearstid oma töös paindlikult toetatud erialaspetsialistide poolt järjest laiemalt kasutatavate e-konsultatsioonidega.

**Ettepanek:** kaotada psühhiaatri esmase väljakirjutamise kohustus 100% soodusmääraga hüvitatavatel antidepressantidel (amitriptülin, nortriptülin, fluoksetiin, tsitalopraam, esitalopraam, paroksetiin, sertraliin, mirtasapiin, venlafaksiin, duloksetiin, fluvoksamiin, agomelatiin) raske depressiooni näidustustel (F32.2–F32.3 ja F33.2–F33.3) ning muuta atüüpiliste antipsühhootikumide (olansapiin, kvetiapiin, amisulpriid, risperidoon, aripiprasool, kariprasiin) väljakirjutamise tingimusi skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete (F20–F29) ning maania ja bipolaarse meeleoluhäire (F30–F31) näidustustel selliselt, et ravimi esmase väljakirjutamise õigus on psühhiaatril.

### Diskussioon

Komisjon arutles ettepanekute üle. Raske depressiooni puhul tõi Eesti Perearstide Liidu esindaja välja, et kuna raske depressiooni puhul on tegemist sageli polüteraapiaga, ei pruugi e-konsultatsiooni puhul olla alati üheselt teksti seest aru saada täpne raviskeem ja patsiendi edasine käsitus, mistõttu tekib ikkagi küsimus vastutuse osas. Komisjon nõustub, et peab olema tagatud e-konsultatsiooni käigus täpne raviskeem ja ravi määramine ei saa olla mitmeti tõlgendatav.



Täiendavalt on peale koosoleku toimumist saanud komisjon saanud tagasisidet Eesti Perearstide Seltsi juhatuselt, mille kohaselt leiab selts, et olemasolevate andmete pealt ei saa nad ettepanekutega nõustuda. Tagasisides on välja toodud, et raske depressioon on seisund, mida diagnoosib koos raviotsuse tegemisega psühhiaater ning ei ole põhjendatud 100% soodustuse määra andmine perearstidele. Perearstide selts nõustuks antipsühhootikumide korduvretseptide tegemisega juhul kui valmiks vastav käsitusjuhend, kus on ära kirjeldatud, kuidas skisofreenia, skisotüüpsete ja luululiste häirete (F20-F29) ning mania ja bipolaarse meeleoluhäire (F30–F31) patsientide jälgimine perearsti poolt peab toimuma. Eelduseks on psühhiaatri epikriisi olemasolu digiloos, milles on välja toodud raviskeem ja fikseeritud, kuidas haiguse ägenemisel patsient uuesti psühhiaatri meeskonnaga ühendust võtab. Seltsi tagasiside arvesse võttes ei soovita komisjon hetkel ettepanekuid rahuldada. Komisjon soovitab seltsidel ettepanekud omavahel selgeks rääkida ning kui jõutakse kokkuleppele, mis osapooli rahuldab, on põhjendatud need rahuldada ilma komisjonipoolse täiendava aruteluta.

**Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):**

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel ettepanekut atüüpiliste antipsühhootikumide väljakirjutamise tingimuste leevendamiseks 100% soodusmäära korral mitte rahuldada.

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel ettepanekut raske depressiooni korral kaotada psühhiaatri esmase väljakirjutamise kohustus 100% soodusmääraga hüvitatavatel antidepressantidel mitte rahuldada.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Vösaste

Protokollija