

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Sotsiaalministeeriumis, ruumis 124

07.08.2015 nr 5

Algus kell 14.00, lõpp kell 15.00

Juhatas: Dagmar Rüütel, DR (Sotsiaalministeerium)
Võtsid osa: Erki Laidmäe, EL (Eesti Haigekassa)
Ott Laius, OL (Ravimiamet)
Maia Gavronski, MG (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes, UT-J (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kaido Kolk, KK (Eesti Patsientide Nõukoda, telefonil)
Kaja-Triin Laisaar, K-TL (Tartu Ülikool, telefonil)
Protokollija: Marta Mäe, MM (Sotsiaalministeerium)

PÄEVAKORD:

1. Lisaküsimus (Memo: Epinefriini esmane väljakirjutamise õigus).
2. Tiotroopium (Lisa 6: Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **Spiriva Respinat** soodustingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja kommentaarid Eesti Haigekassa arvamusele, GINA 2015 ravijuhend).
3. Simepreviir (Lisa 5: Janssen-Cilag Polska Sp. z o.o. Eesti filiaali taotlus ravimi **Olysio** soodustingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja täiendav hinnainfo, EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2014).
4. Atomoksetiin (Lisa 7: Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaali taotlus ravimi **Strattera** soodustingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, NICE 2013 kokkuvõtte ADHD ravist).
5. Ruksolitiniib (Lisa 1: Novartis Pharma Services Inc. Eesti filiaali taotlus ravimi **Jakavi** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja kommentaarid Eesti Haigekassa arvamusele, Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis 2012).
6. Lenalidomiid (Lisa 3: Celgene International Sarl'i taotluse muudatus ravimi **Revlimid** soodustingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Eesti Haigekassa täiendav arvamus, taotleja kiri Revlimidi ja teiste Celgene ravimite kohta).

1. LISAKÜSIMUS

Otsus (ühehäälnelne):

Kaotada (ilma erialapiiranguteta) 50% soodusmäär ning laiendada 100% soodusmäära, eemaldades arsti erialaga seotud piirang.

2. TIOTROOPIUMBROMIID

Taotlus: 75% soodusmäär, täiendavaks bonhodilateerivaks säilitusraviks patsientidele, kellel kasutatakse kombinatsioonravi inhaleeritava kortikosteroidiga (≥ 800 mcg budesoniidi või selle ekvivalenti päevas) ja beeta-agonistiga ning kellel on esinenud üks või enam rasket astma ägenemist eelneva aasta jooksul.

Astma näidustusega ravimid loetelus: 75% soodustusega - salbutamool, formoterool, fenoterool, budesoniid, flutikasoon, salmeterool, budesoniid+formoterool, beklometasoon+formoterool,

vilanterool+flutikasoon, salmeterool+flutikasoon, ipratroopium, fenoterool+ipratroopium, teofülliin, montelukast; 50% soodustusega - tiotroopium

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest, alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu

LAMA-dest on ravimite loetellu kantud tiotroopium, glükopürroon ja aklidiin. Kuigi pole põhjust eeldada nende ravimite erinevat bronhodilateerivat toimet, on seni astma näidustus vaid tiotroopiumil. Alternatiivselt LAMA lisamisele võib ravijuhise kohaselt suurendada ICS+LABA annuseid või lisada montelukasti või teofüllini; ravi ebapiisavuse korral kaaluda anti-IgE ravi. 2014. a kasutas retseptikeskuse andmetel LAMAsid 50% soodustusega 364 isikut.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Esitatud uuringutes hinnati tiotroopiumi efektiivsust ja ohutust ICS+LABA kombinatsioonravi foonil ebapiisava haiguskontrolliga patsientidel. Tiotroopiumi lisamine parandas FEV1 näitajaid (peak, trough) ja vähendas haiguse ägenemisi kõrvaltoimete profiili ja sagedust oluliselt mõjutamata. Otsesid võrdlusuuringuid alternatiivsete ravivõimalustega ei ole.

NICE on hinnanud raviefekti paranemist tiotroopiumi lisamisel astma baasravile võrreldes platseeboga kliiniliselt mitteoluliseks. Samuti leidis NICE, et kuna olemasolevatesse randomiseeritud kontrollitud uuringutesse kaasati püsiva hingamisteede obstruktsiooniga patsiente, kelle spiromeetrilised näitajad olid sarnased mõõduka kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse patsientidele, siis ei ole ravimist saadavat kasu pöördumatu hingamisteede obstruktsioonita patsientidele üheski publitseeritud randomiseeritud kontrollitud uuringus näidatud.

GINA 2015 ravijuhises on tiotroopium soovitatud, evidence level B.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotluse andmetel (tiotroopium vs platseebo) ICERqaly=21 965 eurot. Haigekassa hinnangul ei ole analüüsi eeldused ja mitmed sisendid korrektsed. Alternatiivsetest ravivõimalustest (montelukast, teofülliin) on tiotroopium vähemasti ... korda kallim. Teiste LAMAdega võrreldes on hind enamvähem sama; Spiriva EL odavam avalik hind on Slovakkias, so 34,83 EUR.

Mõju ravikindlustuse eelarvele

Haigekassa hinnangul sõltub lisakulu suurel määral ravimi väljakirjutamisele seatavatest piirangutest ja turundustegevusest ning kindlad alused selle prognoosimiseks puuduvad. Taotleja poolt prognoositud patsientide arvu korral (1180) oleks lisakulu 3. aasta perspektiivis 390 462 eurot. Kuluneutraalsuse saavutamiseks (ägenemistega seotud kulu sääst) peaks ravimi hind olema Haigekassa hinnangul vähemasti 63% kehtivast hinnast odavam.

Diskussiooni lühikokkuvõte:

Komisjon arutas ravimi kulutõhususe ja võimaliku lisakulu üle. Juhiti tähelepanu, et LAMAsid ei ole sobilik võrrelda montelukasti ja teofülliiniga (kuluvähendamise lähenemine), pigem hinnata kulutõhusust täiendava astma ravimina. Teiseks lisakulu kriteerium – kuna LAMA kaalutakse raskele astmahaigele, kelle hingamisteede obstruktsioon pole enam täielikult pöörduv, on võimalik KOKi näidustusel kõrgema soodusmääraga ravi rakendada, millest tulenevalt võib prognoositud lisakulu olla ülehinnatud. Kokkuvõttes leiti, et kuna taotleja esitatud majanduslik analüüs ei vasta Eesti oludele, aga analüüsist saadavad andmed oleksid vajalikud põhjendatud otsuse langetamiseks, siis esimese sammuna tuleks paluda taotlejal taotlust korrigeerida.

Otsus (ühehäälnel):

Paluda taotlejal täiendada taotlust adekvaatse majandusliku analüüsiga, vajadusel Eesti Haigekassaga konsulteerides.

Taotlus: 100% soodusmäär, laiendada väljakirjutamise tingimusi 1. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi kombinatsioonraviks F2 fibroosiastmega patsientidele.

Kehtivad väljakirjutamise tingimused – rv gastroenteroloogil ja infektsionistil 1. genotüübi kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi kombinatsioonraviks patsientidele, kellel esineb raske maksafibroos (F3-4) ja kompenseeritud maksahaigus.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest

Ravijuhise kohaselt on ravi eeldatav oluline väljendunud fibroosiga patsientidele (F3-4); ravi on õigustatud ka mõõduka fibroosi esinemisel (F2). Kergematel juhtudel on soovitatud kaaluda ravi edasilükkamist. Eestis on C-hepatiiti nakatunuid hinnanguliselt 1,5% elanikkonnast ehk u 2000 isikut; u 70% pt-dest on nakatunud 1. genotüübi viirusega. 2014. a sai 73 patsienti kolmikravi (st esines F3-4 fibroosiaste).

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu

Pegüleeritud interferoon+ribaviriin kaksikravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Andmed kitsamalt F2 fibroosiastmega patsientide kohta puuduvad, kuid varasemalt käsitletud uuringutesse kaasatud patsientidest enamusel esines kerge kuni mõõdukas maksafibroos (F0-F2).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on pakkunud ravimile allahindlust eeldusega, et ravimikasutajate hulk suureneb ilma haigekassa kogukulu suurenemiseta: 12 nädala ravi maksumus täna on ... EUR, taotluse lahendamisel oleksEUR. Haigekassa korregeeris täiendavate patsientide arvu ja kulu prognoosi ning leidis, et vajalik on täiendav 5,3%-line allahindlus.

Mõju ravikindlustuse eelarvele

Kuluneutraalsuse saavutamisel prognoositavat lisakulu ei teki. Täiendava 5,3% allahindluse kujuneks lisakuluks u ... EUR aasta kohta.

Otsus (ühehääline):

Rahuldada taotlus, võimalusel kuluneutraalsetel tingimustel.

4. ATOMOKSETIIN

Taotlus: 75% soodusmäär, ADHD ravi täiskasvanutel kompleksravi ühe osana. Ravi peab alustama ADHD-ravi spetsialist. Diagnoos peab vastama kehtivatele DSM kriteeriumitele või RHK juhendile. Täiskasvanutel peavad eelnevalt lapseas esinenud ADHD sümptomid olema kinnitust leidnud. Kolmanda osapoole kinnitus on soovitatav ja Strattera-ravi ei tohi alustada kui lapsega ADHD sümptomid ei ole tõestatud. Diagnoosi ei tohi panna ainuüksi ühe või enama ADHD sümptomi olemasolu tõttu. Lähtuvalt kliinilisest otsusest peab patsientidel olema vähemalt mõõduka raskusega ADHD, mida on näidatud vähemalt kahe või enama mõõduka talitlushäirega (näiteks sotsiaalne, akadeemiline ja/või töökeskkonna toimimine), mis mõjutavad isiku elu mitmeid tahke.

Atomoksetiini väljakirjutamise tingimused praegu: 1) rv ravimi väljakirjutamise õigus laste ravi lisapädevusega psühhiaatril 6-19-aastastele lastele ja noorukitele aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks järgmistel tingimustel: farmakoterapia alustamise otsuse on langetanud lastepsühhiaatriline meeskond (vähemalt kaks Eesti Psühhiaatrite Seltsi poolt tunnustatud laste ravi lisapädevusega psühhiaatrit, kliiniline psühholoog ja logopeed-eripedagoog), diagnoos on kinnitatud vähemasti kahes erinevas keskkonnas (perekond, haridusasutus) lapsega kokkupuutuva isiku küsitluse alusel, patsiendil esineb

mõõdukas või raske toimetulekuraskus (kliinilise pildi kirjelduse alusel, C-GAS skoor ≤ 50 punkti), ravi toimub koos samaaegse psühhosotsiaalsete meetmete rakendamisega ning metüülfenidaat on vastunäidustatud, ebaefektiivne või põhjustab olulisi kõrvaltoimeid; 2) rev psühhiaatril vastavalt Eesti Haigekassa ravimite loetelus kehtestatud tingimustele lapse- või noorukieas alustatud ravi jätkamiseks 20-aastastel ja vanematel patsientidel ühe aasta jooksul.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest

ADHD on sage neuropsühhiaatriline häire (levimus 1,5-2,5% lastest), mis algab lapseas, mis jääb 60-80% juhtudest püsima noorukieas ja kuni 15% juhtudest ka täiskasvanueas. Kerge vormiga patsiendid tulevad ise toime, mõõduka/raske vormi korral võivad väljendunud impulsiivsus, tähelepanu puudulikkus ja hüperaktiivsus põhjustada toimetuleku raskusi, vähenenud töövõimet, riskikäitumist. Esmaseid >15-aastaseid patsiente konsulteeriti 2014. a 44.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu

Psühhoterapia, muu sümptomaatiline ravi (depressiooni, ärevuse, sõltuvushäirete ravi).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Ühes uuringus olulist ravitulemust ei tuvastatud. Teistes uuringutes leiti oluline sümptomite paranemine AIRSR skaalal (Adult ADHD Investigator Symptom Rating Scale; -14,1p vs -10,5p algväärtusest 6. k) ja CAARS skaalal (Connors Adult ADHD Rating Scale; -14,3p vs -7,3p 24. näd). Kõrvaltoimeid esineb platseebost sagedamini (92,3 vs 81,6%), eelkõige rohkem iiveldust, suukuivust, isutust, pearinglust, urineerimis- ja erektsioonihäireid, vererõhu/pulsisageduse suurenemist, kehakaalu langust.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Eesti oludele kohandatud analüüs puudub. Tšehhis läbiviidud analüüsi raporti kirjelduse kohaselt ICER_{qaly}=21 509 EUR; haigekassa on välja toonud mitmeid küsitavusi analüüsis.

Mõju ravikindlustuse eelarvele

Lähtudes EPS ja taotleja esimese aasta prognoosist (30-50 patsienti) tekiks 1. aastal lisakulu ravikindlustuse eelarvele 30 742 – 51 236 EUR (75% soodusmäär). Prognoosi alused ei ole kontrollitavad. ADHD ravimite senine kasutus (kuni 1.07.2015 ainult laste ravimis kasutusel) on olnud mõõduka kasvutrendiga: 2013 I kv 120, 2014 I kv 777 (x6,5), 2015 I kv 888 patsienti (+14%).

Diskussiooni lühikokkuvõte:

Komisjonis arutati mitmete puuduste üle taotluses ning leiti, et enne otsuse tegemist tuleks taotlejal paluda taotlust täiendada. Varasemalt on peetud prioriteetseks seda, et ATH-ravimid oleksid soodustusega kättesaadavad neile täiskasvanutele, kelle ravi on alustatud lapseas ja kelle puhul on medikamentoosse ravi vajadust on põhjalikult hinnatud.

Otsus (ühehäälnel):

Paluda taotlejal täiendada taotlust Eestile kohandatud majandusliku analüüsiga, täpsustada ravi alustamise kriteeriume (analoogsed täpsusastmes lapsea raviga) ning ravimikasutuse prognoosi aluseid.

5. RUKSOLITINIIB

Taotlus: 100% soodusmäär, patsientidele, kellel on diagnoositud primaarne või sekundaarne müelofibroos (D47.1 müelofibroos, D47.3 essentsiaalne trombotsüteemia, D45 tõeline polütsüteemia), kes on IPSS-skoori järgi keskmise või kõrge riskiga ja kellel on eelnev ravi hüdroksüureaga osutunud ebaefektiivseks või talumatuks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest

Diagnosikoodiga D47.1 käis 2013. a ambulatoorsel vastuvõtul PERHis ja TÜKis kokku 120 patsienti. Arvestades taotletud väljakirjutamise kitsendusi on koheseks potentsiaalsete ravivajajate arvuks hinnatud 10-11 patsienti aastas. Pikemas perspektiivis sõltub patsientide arv Ravimiameti hinnangul ka sellest, milliseks kujuneb praktikas ravi kasutamise kestus.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu

Hüdroksüürea (splenomegalia, trombotsütoosi, leukotsütoosi korral), glükokortikosteroidid, interferoon, melfalaan, erütrotsüütide massi transfusioon, erütropoetsi kasvufaktorid, põrna eemaldamine/kiiritusravi.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Uuringute põhjal vähendab ravim oluliselt põrna mahtu ($\geq 35\%$, 48. näd hinnatuna) u 28% võrra võrdluses parima toetava raviga, paraneb ka elukvaliteet ning vähenevad müelofibroosiga seotud sümptomid; platseeboga võrreldes väheneb oluliselt haigussümptomite skoor (50%, 24. näd hinnatuna u 46% patsientidest). Pikaajalise uuringu viimase analüüsi hetkel (mediaan 112 näd) oli patsientide suremusmäär 19,9% vs 30,1% ruksolitiniibravi vs parima toetava ravi grupis. Kõrvaltoimete sagedus kokkuvõttes oluliselt platseebost ei erine, ravimiga esineb rohkem aneemiat ja trombotsütoopeniat.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

ICERqaly (ruksolitiniib vs parim toetav ravi) on taotleja andmetel ... EUR, mida haigekassa hindab ebakindlaks tulemuseks (mudeli struktuuri liigne lihtsustatus, elukvaliteedi hindamine tootja tellitud, tulemuse suur mõjutatus ebakindlatest andmetest - ajahorisondi lühendamisel 10 a-le ja lisanduvate QALYde korrigeerimisel NICE arvamuse kohaselt tuleb näitajaks ... kuni ... EUR).

Ravijuhises on soovitatud ka talidomiidi ja lenalidomiidi, millistega võrreldes on taotletud ravim kallim.

Mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoositud 11 patsiendi aastaringne ravi tooks kaasa u ... EUR suuruse lisakulu ravimihüvitiste eelarvele.

Diskussiooni lühikokkuvõte:

Diskussioonis keskenduti taas majandusliku analüüsi detailidele, kuivõrd ravimi taotletud hinnatase on kaugelt liiga kõrge võrreldes oodatava kasuga (ravimi kulutõhususe näitaja on liiga suur). Kokkuvõttes soovitati, et taotlejal palutakse majanduslikku analüüsi korrigeerida ja ka patsientide sihtrühma täpsustada, juhul kui see mõjutab analüüsi tulemust ja võimaldaks teha ravi kättesaadavaks patsientidele, kes saaksid ravist suhteliselt suuremat kasu.

Otsus (ühehäälneline):

Palume taotlejal korrigeerida kulutõhususe analüüsi, võttes arvesse ka COMFORT 1 uuringu tulemusi, kaaluda ravitavate patsientide sihtrühma täpsustamist ning ravimi hinna korrigeerimist (hinnalanguse või kulu-riskijagamise skeemi abil) selliselt, et saavutatakse aktsepteeritav kulutõhususe tase ($\leq 45\,000$ EUR per QALY).

6. LENALIDOMIID

Taotlus: 100% soodusmäär, isoleeritud 5q deletsioonist tingitud tsütogeneetilise häirega seotud madala või 1. keskastme riskiga müelodüsplastilise sündroomi (MDS) ja vereülekannetest sõltuva aneemiaga patsientide raviks, kui muud ravivõimalused on ebapiisavad või sobimatud (D46 MDS).

Praegu sama haiguse raviks soodusravimite loetelus – D63 (aneemia mujal klassifitseeritud krooniliste haiguste korral) näidustusel epoetiinid; D60-64 (aplastilised ja muud aneemiad) prednisoloon ja tsüklosporiin; D60-61 ja D46 (aplastiline aneemia ja MDS) deferasioks.

Teenuste loetelus ka asatsitidiin (keemiaravim) – 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1mg“ (teise kesktaseme või kõrge riskiga patsientidele).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel:

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest

MDS on harvaesinev haigus, haigestumus jääb eri riikide andmetel vahemikku 3-5/100 000 elaniku kohta. Isoleeritud del5q-ga seotud tsütogeneetilist häiret esineb hinnanguliselt vaid u 5 patsiendil (US-s on ravim näidustatud ka muude tsütogeneetiliste häirete kaasumisel). Patsientide elulemuse mediaan on 9 k (kõrge risk) kuni 12 a (madal risk). MDS tõttu erütrotsüütide suspensiooni saanud patsientide arv 2013. a oli 74, deferasiroksi kasutas 2014. a 31 patsienti (C00-D48), tsüklosporiini 43 patsienti (D60-64). Näidustuse kohast ravi vajaks seega hinnanguliselt 3-5 patsienti aastas, taotleja ja hematoloogiakeskuste hinnangul kuni 3 patsienti.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu

Erütrotsüütide suspensiooni ülekanded koos deferasiroksiga, tsüklosporiin.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus

Võrdluses platseeboga saavutati transfusioonivõimalus/erütrotsüütide ravivastus (≥ 26 näd) 5,9% vs 56,1% patsientidest, tsütogeneetiline ravivastus 0 vs 50% patsientidest, aeg tsütogeneetilise progressioonini oli 93 vs 99 päeva ning aeg haiguse progressioonini ÄML-ks 30,9k vs 36,1k. Üldise elulemuse mediaan oli 42,4k vs 44,5k. Kõrvaltoimeid esineb platseebost sagedamini, sh 3.-4. astme kõrvaltoimeid trombotsütopeeniat (44%), neutropeeniat (55%), SVT (kuni 3%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

ICERqaly (lenalidomiid vs parim toetav ravi) = 46 546 EUR.

Mõju ravikindlustuse eelarvele

Arvestades 3 patsiendi raviga oleks lisakulu ligikaudu ... EUR aasta kohta.

Diskussiooni lühikokkuvõte:

Komisjonis arutati erinevaid kulu-riskijagamise võimalusi ning leiti, et taotleja viimase pakkumise võiks vastu võtta, kuid leppida kokku mõistlik ravimijaotuse korraldus. Juhiti ka tähelepanu, et täpsustada tuleks ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriume (mil määral „vereülekannetest sõltuv“ ning millal tuleb ravi lugeda ebaefektiivseks ja see lõpetada).

Otsus (ühehäälnelne):

Rahuldada taotlus ja hüvitada ravimit eeldusel, et selle kulutõhususe näitaja jääb maksimaalselt viimast analüüsi/pakkumise kohaseks. Arutada koos taotleja ja haigekassaga, kas ravimi hüvitamine peaks toimuma läbi ravimite või teenuste loetelu.

Dagmar Rüütel
Juhataja

Marta Mäe
Protokollija