

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

19.06.2019 nr 4

Algus kell 15.00, lõpp kell 16.15

Juhatas: Alar Irs (Raviamet, telefonikonverents)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool, telefonikonverents)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium, telefonikonverents)
Argo Lätt (Eesti Perekarstide Selts)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Kutsutud: Ain Kaare (Tartu Ülikooli Kliinikum, EHS, telefon)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Midostauriin (Lisa 6. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimile Rydapt täiendava näidustuse lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Palbotsikliib (Lisa 8. Taotleja täiendav pakkumine, 31.01.2019.a ravimikomisjoni koosoleku väljavõte,);
3. Kabosantiniib (Lisa 9. Ipsen Pharma SAS Lithuanian Branch'i taotlus ravimi Cabometyx väljakirjutamise tingimuste muutmiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Roflumilast (Lisa 10. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus ravimi Daxas lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Raviameti ja Eesti Haigekassa arvamused).

1. MIDOSTAURIIN

Taotlus: 100%, monoterapiana agressiivse süsteemse mastotsütoosi, süsteemse mastotsütoosi ja kaasneva hematoloogilise kasvaja või nuumrakkleukeemia raviks täiskasvanud patsientidele.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest: Süsteemne mastotsütoos (SM) on harvaesinev müeloproliferatiivne neoplastiline haigus, millega kaasneb morfoloogiliselt ja immunofenotüübilt ebanormaalsete nuumrakkude vohamine ühes või mitmes organis. Umbes 90% haigeid kannab KIT D816V mutatsiooni, mis on seotud türosiini kinaasi retseptori aktiivsuse ja haiguse patogeneesiga. Haiguse erinevad vormid on erineva agressiivsuse ja prognoosiga – kergeim on indolentne süsteemne mastotsütoos ja raskeim on nuumrakuline leukeemia. Üldiselt surevad süsteemse mastotsütoosiga haiged 3-5 aasta jooksul pärast diagnoosimist.

Eestis võib taotleja hinnangul, mis põhineb hematoloogide ekspertarvamusel, olla 1 kuni 3 patsienti.

Alternatiivne ravi: Süsteemse mastotsütoosi raviks on kasutatud Ravimiameti ning taotleja andmetel imatiniibi (ainult patsientidel, kellel puudub KIT D816V mutatsioon või on selle olemasolu teadmata), alfainterferooni või kladriibiini, samuti on sümptomaatilises ravis olulisel kohal H1-antagonistid, H2-antagonistid, prootonpumba inhibiitorid, kortikosteroidid, adrenaliin, leukotrieeni antagonistid ning mittesteroidsed põletikuvastased ravimid.

2018. aastal on haigekassa andmetel saanud Eestis diagnoosiga D47.0 (ebaselge või teadmata loomusega histiotsütaarsed ja nuumrakk-kasvajad) ravi kaks isikut kokku 141 € eest. Raviarved on hõlmanud vaid haiguse osas mittespetsiifilisi teenuseid (eriarsti visiidid, vereanalüüsid jms). Haigekassal ei ole infot, milliste ravimitega neid patsiente raviasutustes ravitud on. Spetsiifiline ravimiteenus selle diagnoosiga patsientidele tervishoiuteenuste loetelus puudub.

NCCN soovitab midostauriini raskete SM vormide raviks (kat 2A). Sama tugevusega soovitusel on antud olenevalt konkreetsest haiguse vormist ka kladriibiinile ning alfainterferoonidele, samuti soovitatakse võimalusel rakendada allogeenset vereloometüvirakkude siirdamist.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus: Midostauriini kliinilise efektiivsuse põhiuuring on uuring nr D2201 (Gotlib J et al 2016).

Tegemist on avatud, võrdlusrühmata jälgimisuuringuga, kuhu kaasati 116 patsienti süsteemse mastotsütoosiga, kuid tulenevalt uuringus kirjeldatud kitsendustest hinnati ravimi efektiivsust vaid 86-l patsiendil. Uuringusse sobisid täiskasvanud agressiivse süsteemse mastotsütoosi, kaasuva hematoloogilise kasvajaga süsteemse mastotsütoosiga või nuumrakulise leukeemiaga patsiendid. Kõik pidid olema ECOG skaalal väärtusega 0-3.

Tulemused: Ravivastus oli olemas 60%-l kaasatud patsientidest, ravikavatsuse alusel (ITT) tehtud analüüsis aga 46%-l. Agressiivse süsteemse mastotsütoosiga haigetel oli ravivastuse määr 75%, teistel aladiagnoosidega gruppidel tagasihoidlikum. Elulemuse mediaan oli 28,7 kuud esmase efektiivsuse hindamise grupis ja 33,9 kuud ravikavatsuse alusel analüüsitud grupis. See oli ITT grupis suurem 27 lisatud patsiendi andmete tõttu, keda ei hinnatud ravivastuse osas.

Annuse muutmisi (ravi lõpetamist või kohandamist) kõrvaltoimete tõttu tuli ette 31%-l patsientidest. Kõrvaltoimeid, mis nõudsid ravi lõpetamist, esines 9,2%-l patsientidest.

Lisaks on taotleja esitanud veel kahe uuringu tulemused (uuring A2213, *DeAngelo et al* 2018 ning reaaleluandmetel põhinev *Chandesris et al*, 2016), mis üldjoontes toetavad põhiuuringu tulemusi, kuid need olid väga väikese valimiga uuringud.

Kui kõrvutada uuringust D2201 midostauriini ning taotleja viidatud kladriibiini uuringu efektiivsusandmeid, siis oli ravivastuse kestus midostauriini uuringus süsteemse mastotsütoosiga patsientidel 24,1 kuud ning progressioonivaba elulemus kladriibiiniga 3,7 aastat. Agressiivse süsteemse mastotsütoosiga patsientidel oli kladriibiiniga progressioonivaba elulemus 2,47 aastat (29,64 kuud).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus: Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, mis tugineb peamiselt võrdlusrühmata jälgimisuuringust D2201 saadud efektiivsusandmetel. Võrdlusravi andmed (parim toetav ravi, mille all käsitletakse interferoone, kladriibiini, hüdroksükarbamiidi ja tsütarabiini) tulenevad väga väikesest võrdlevast uuringust (kokku 28 patsienti) ning kladriibiini ja interferooni uuringute kaalutud keskmisest tulemusest.

Kirjeldatud mudeliga on taotleja leidnud midostauriini elulemuskasuks 2,7 aastat (4,4 vs 1,69) ning kliinilise kasu ulatuseks 2,06 QALY-t. Midostauriiniga kaasnevaks lisakuluks on taotleja leidnud 465 903 €, mis teeb ICER/QALY väärtuseks 225 756 €.

Haigekassa hinnangul ei ole kindlapõhjalise kulutõhususe analüüsi koostamine midostauriinile mastotsütoosi näidustustel võimalik.

Potentsiaalne lisakulu: Prognoositav patsientide arv on 1-3 aastas ja võimalik lisakulu 651 000 – 976 000 € aastas.

Diskussioon

Dr Kaare selgitused: Antud haigusega patsientidel alternatiivne ravi puudub. Dr Kaare sõnul on tegemist väga haruldase haigusega ning temale on kogu arstina tegutsemise aja jooksul teada ainult üks patsient, kellel on diagnoositud mastotsütoos. Kõnealust patsienti raviti ägeda müeloidleukeemia raviprotokoll järgi, kuid patsiendil tekkisid väga rängad kõrvaltoimed, sh infektsioossed komplikatsioonid.

Komisjon arutles ravimi kasutamise efektiivsuse ja majandusliku põhjendatuse üle. Komisjoni hinnangul tuleks aru saada, kuivõrd erineb taotletav ravim kladribiinist, mis on Eestis (küll teisel näidustusel) kättesaadav. Esmapilgul näib, et need ravimid on mastotsütoosi puhul umbes sama efektiivsed. Ravimi müügiloo hoidja on leidnud, et ravimi kulutõhususe näitaja on 225 000 eurot QALY kohta, mis ületab väga olulisel määral meie jõukohast kulutõhususe taset. Teised riigid ei ole komisjonile teadaolevalt taotletavat ravimit veel hinnanud.

Haigekassa esindaja sõnul on taotleja teinud ettepaneku tulemuspõhiseks riskijagamiseks, kuid pole konkreetset pakkumist esitanud. Komisjoni hinnangul on põhjust taotlust uuesti arutada, kui taotleja selgitab, mille põhjal hinnata ravivastust ning teeb ettepaneku, mille kohaselt haigekassa tasub ravi eest ainult siis, kui ravivastus on saavutatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Lükata otsustamine edasi ja arutada taotlust komisjonis uuesti, kui tootja on esitanud konkreetse riskijagamise pakkumise.

2. PALBOTSIKLIIB

Taotlus: 100%; (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi ravis kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga.

Menopausieelses või menopausi eas naistel tuleb endokriinravi kombineerida luteiniseeriva hormooni vabastajahormooni (LHRH) agonistiga (IV staadiumi rinnavähi ravis on LHRH agonistid gosereliin ja triptoreliin kättesaadavad 50% soodusmääraga).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest: HR+/HER2- on kõige sagedasem rinnavähi alatüüp, esinemissagedus 66% kõikidest alatüüpidest. Metastaatilise rinnavähi patsiendi elulemuse mediaan on 18 kuni 24 kuud. 5-aastane elulemus I staadiumi rinnavähil on 90%, IV staadiumi rinnavähil 20%. HR+/HER2- alatüübi keskmine elulemus jääb alla 5 aasta. Prognoositav pt arv (50% turuosast) järgneval neljal aastal 14, 30, 48 ja 65 patsienti.

Alternatiivne ravi: endokriinravi - aromataasi inhibiitorid (anastrosool, letrosool ja eksmestaan), östrogeenretseptori antagonist (fulvestrant) ja selektiivne östrogeenireseptori modulaator (tamoksifeen) ja keemiaravi - määratakse juhul, kui metastaatilisel patsiendil on sümptomaatiline vistseraalse ulatusega haigus või ta on hormoonravile resistentne. Ligikaudu 25%-l patsientidest esineb hormoonravi resistentsus ja suurem osa metastaatilise rinnavähi patsientidest progresseeruvad 2-3 aasta jooksul omandatud resistentsuse tõttu.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus: Randomiseeritud topeltpimedas platseebovõrdlusega uuringus PALOMA-2 hinnati palbotsikliibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis HR+/HER-2 negatiivsetel kaugelearenenud rinnavähiga postmenopausaalsetel naistel, kes polnud varem saanud kaugelearenenud haiguse ravi. Esmane tulemusnäitaja progressioonivaba perioodi mediaan, mis oli 24,8 kuud (95%UV 22,1 kuni saavutamata väärtus) palbotsikliib-letrosooli grupis (HR haiguse progressioonile või surmale 0,65; 95%UV0,51 kuni 0,84) ning 14,5 kuud (95%UV12,9 kuni 17,1) platseebo-letrosooli grupis (HR haiguse progressioonile või surmale 0,58; 95%UV 0,46 kuni 0,72; $p<0,001$). Uuendatud andmetel 27,6 kuud vs 14,5 kuud (HR=0,563 $p<0,000001$) Elulemuse andmeid ei ole.

Sagedasemad 3. ja 4. astme kõrvaltoimed olid palbotsikliib-letrosooli ja platseebo-letrosooli gruppides vastavalt neutropeenia 66,4% vs 1,4%; leukopeenia 24,8% vs 0%, aneemia 5,4% vs 1,8% ja väsimus 1,8% vs 0,5%. Tõsistest kõrvaltoimetest esines febrilset neutropeeniat 1,6%-l ning kopsuembooliat 0,9%-l patsientidest palbotsikliib-letrosooli grupis. Platseebo-letrosooli grupis tuli ette kopsuembooliat 1,4%-l patsientidest. Ravi jäädavalt katkestama sundinud kõrvaltoimeid esines grupiti 9,7%-l vs 5,9%-l patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus: Taotleja on esitanud lihtsustatud analüüsi, milles ravi pikkus (sh järgnevad raviread) on palbotsikliibi ja letrosooli kombinatsioonravi ning letrosooli monoravi saava patsiendi koguravikulude kalkulatsioonis kohandatud OS väärtusele, mida kasutati kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) arvutuses. Taotleja on uue analüüsiga leidnud, et ravimiga võidetakse 0,87 QALY-t ning ICERQALY=... eurot.

EHK tagasiside: haigekassa hinnangul on maksimaalne võidetud QALY-de arv ... See tulemus on ühtib alternatiivse raviviisi (ribotsikliib) puhul ravimikomisjoni poolt usaldusväärseks peetud tulemusega.

Taotleja on palbotsikliibi kuluna arvestanud 20 ravikuud, kuid korrektsem oleks lähtuda uuringus keskmiselt kasutatud 28-päevaste tsüklite arvust (21,5).

Taotleja on raviridade kulude kirjelduses tuginenud PERH-i andmetele ja uuendatud analüüsis kohandanud ravi pikkuseid lähtuvalt elulemuse andmetest. Haigekassa kohandas kuluandmed lähtudes usutavaks peetud tulemustest.

Koos kulutõhususe analüüsiga esitas taotleja ka muudetud hinnapakumise: kaheaastase lepingu sõlmimisel teeb taotleja ... kättesaadavaks hinnaga ... eurot ja järgnevad ... eurot. Erinevate allahindluste rakendamine sõltuvalt sellest, mitmenda ravimipakendiga on tegu, eeldab praegu haigekassa poolt andmete käsitsi analüüsimist.

Kirjeldatud eeldusi arvesse võttes kujuneb palbotsikliib + letrosool kulutõhususeks võrdluses letrosooli monoraviga: ... eurot QALY kohta. Saavutamaks komisjoni poolt aktsepteeritavaks peetud kulutõhususe taset $\leq 40\,000$ eurot ei tohi originaalpakendi maksumus ületada ... eurot.

Potentsiaalne lisakulu: Eelarvemõju ... on vastavalt ... eurot ja ... eurot. Kulutõhusa hinnaga oleks eelarvemõju vastavalt ... eurot ja ... eurot. Kuna patsientide arvu prognoosiga on seotud teatav ebakindlus, peab haigekassa vajalikuks eelarvelaega mahukokkuleppe sõlmimist.

Diskussioon

Komisjon arutles, milline on usaldusväärne võidetud QALY-de arv. Taotleja on uue hinnapakumisega väitnud suuremat võidetud QALY-de arvu kui varasemalt. Komisjoni hinnangul on realistlik QALY-de arv ..., mis ühtib ka samaväärseks peetud alternatiivse ravimi puhul leitud võidetud QALY-de arvuga. Seda numbrit võivad tõendus põhised muuta ainult täiendavad andmed uuringust PALOMA-2, mis avaldatakse ilmselt 2021. a I kvartalis.

Sarnase ravimi, ribotsikliibi, taotlus on samuti menetluses ning hinnaläbirääkimistel on jõutud tasemeni (veel lõplikult kinnitamata), mida komisjon pidas aktsepteeritavaks. Mõlema ravimi puhul soovitab komisjon sobiva hinna korral rahuldada taotlused nii pre- kui postmenopausis naiste sihtrühmas.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et taotleja pakub ravimile hinda, mis haigekassa arvutuste kohaselt tagab kulutõhususe näitaja mitte rohkem kui 40 000 eurot QALY kohta.

3. KABOSANTINIIB

Taotlus: 100%, kaugelearenenud neerurakk-kartsinoomi raviks keskmise või kõrge riskiga eelneva ravita täiskasvanud patsientidel (dgn C64, rv onkoloogil).

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest: Neeruvähk on pahaloomuline kasvaja, mis moodustab kõikidest vähijuhtudest ligikaudu 3-5%. Neerurakk-kartsinoom (RCC, renal cell carcinoma) on kõige levinum neeruvähi vorm täiskasvanute hulgas, moodustades kõikidest neeruvähi juhtudest 80-85%. RCC-l on kolm peamist alatüüpi: enim levinud on heledarakuline RCC, mis esineb umbes 80-90%-il patsientidest. Diagnoosimise hetkel on 25 – 30% haigetel RCC metastaseerunud ning sellisel juhul on 5 aasta elulemus 10%.

Taotleja prognoosib kabosantiniibi patsientide arvuks 19, 21 ja 24 vastavalt esimesel, teisel ja kolmandal aastal. Prognoos põhineb mitmel eeldusel, seega võib tegelik patsientide arv kujuneda erinevaks.

Alternatiivne ravi: Eestis on neeruvähi esimese rea raviks tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav bevatsizumab kombinatsioonis alfainterferooniga (madala ja keskmise riskiga patsiendid) ning temsiroliimus (kõrge riskiga patsiendid). Soodusravimite nimekirjas on esimese rea raviks saadaval lisaks pasopaniib ning sunitiniib (madala ja keskmise riskiga patsiendid).

Taotletav ravim, Cabometyx, on hetkel soodusravimite nimekirja alusel kättesaadav teise rea ravina pärast esimese rea sunitiniib- või pasopaniibravi. Taotletakse ravimi kompenseerimist esimeses ravireas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus: Kabosantiniibi ja sunitiniibi efektiivsust ja ohutust kaugelearenenud keskmise ja kõrge riski RCC esmaravina võrdleb randomiseeritud teise faasi uuring CABOSUN (Choueiri et al 2018). Uuringusse kaasati 157 patsienti.

Tulemused: Keskmise progressioonivaba periood oli kabosantiniibi rühmas 8,6 kuud (95% UV 6,8 – 14,0) ja sunitiniibi rühmas 5,3 kuud (95% UV 3,0 – 8,2) (vahe 3,3 kuud) riskisuhe 0,48 (95% UV 0,31 – 0,74, p=0,0008). Objektiivse vastuse määr oli vastavalt 20% (95% UV 12,0 – 30,8) ja 9% (95% UV 3,7 – 17,6). Keskmise elulemus kabosantiniibi korral 26,6 kuud (95% UV 14,6 – määramata) ja sunitiniibi korral 21,1 kuud (95% UV 16,3 – 27,4), (vahe 5,5 kuud), riskisuhe 0,80 (95% UV 0,53 – 1,21, p=0,29). Elulemuses statistiliselt olulist erinevust ei ilmnunud. Kabosantiniibi korral saavutati kontroll haiguse üle 75% ning sunitiniibi korral 47% haigetel (st saavutati täielik või osaline ravivastus või haigus oli stabiilses seisus).

Raviannust vähendati 46%-l kabosantiniibi saavatel patsientidel ning 35% sunitiniibi korral. Kõrvaltoimeid registreeriti vastavalt 96% ja 99% patsiendil. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines kabosantiniibi rühmas 68%-l ning sunitiniibi rühmas 65%-l patsientidest. Üliraskeid kõrvaltoimeid esines kabosantiniibi rühmas 4%-l (äge neerupuudulikkus, sepsis) ja sunitiniibi rühmas 10%-l (angiopaatia, sepsis, hingamispuudulikkus ja äkksurm).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus: Taotleja esitas kulutõhususe mudelanalüüsi, milles on modelleeritud kabosantiniibi ja sunitiniibi eeldatavad kulud ja efektiivsusnäitajad 20 aastasel ajahorisondil. Taotleja leidis, et kabosantiniibi ravi oli ... euro võrra sunitiniibist kulukam. Taotleja märkis, et kabosantiniib-ravi toob võrreldes sunitiniibiga täiendavat kasu ... QALY või ... eluaasta võrra. Kabosantiniibi ICER võrreldes sunitiniibiga on ... €/QALY. ICER võidetud eluaasta kohta on ... €.

EHK arvestas kordusanalüüsil, et kabosantiniibil on võrreldes sunitiniibiga pikem progressioonivaba periood, kuid eeldati, et kabosantiniibi ja sunitiniibi elulemus omavahel ei erinenud. Haigekassa leidis, et sellisel juhul oleks kabosantiniibi QALY sunitiniibist ... võrra suurem ning kabosantiniibi ICER QALY oleks ... €. Et kabosantiniibi ICER/QALY jääks alla 40 000 €, peaks kabosantiniibi pakutav jaehind olema haigekassa hinnangul vähemalt ... % soodsam.

Potentsiaalne lisakulu: Kui kabosantiniib haaraks taotleja poolt ennustatud mahus (19 patsienti) oma müüginahu sunitiniibilt, peaks ravikindlustus kandma esimesel aastal lisakulu ca ... €. Teisel aastal oleks see ca ... € (21 patsienti) ja kolmandal aastal ca ... € (24 patsienti).

Diskussioon

Komisjoni hinnangul on ravimi kasu näidatud progressioonivaba perioodi pikkuses, elulemuse kasu ei ole selgelt tõendatud. Kõrvaltoimete profiil on soodne. Ravimi kulutõhusus on väga ebasoodne ning lisakulu on märkimisväärne. Komisjon nentis, et taotletav ravim on praegu kättesaadav teises ravireas ning esitatud andmete põhjal ei ole põhjendatud ravimi rahastamine I reas. Komisjoni hinnangul võib antud haiguse puhul olla suurem vajadus kolmanda rea ravi järele.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimi kliiniline kasu on ebaselge, kulutõhusus on ebasoodne ning lisakulu märkimisväärne.

4. ROFLUMILAST

Taotlus: 75%, raske (GOLD grupp D) kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse põletikuvastaseks püsiraviks haiguse stabiilses faasis patsientidele, kui on täidetud kõik järgmised tingimused:

- kellel on KOK nn. väikeste hingamisteede haiguse fenotüüp või krooniline bronhiit;
- kelle perifeerse vere eosinofiilide arv on <100 rakku/ μ L viimase 12 kuu jooksul;
- kellel post-bronhodilatatoorne FEV1 on <50% eeldatavast;
- kellel on olnud vähemalt 1 hospitaliseerimisega KOK ägenemine viimase 12 kuu jooksul vaatamata ravile inhaleeritava pikatoimelise β 2-agonisti, inhaleeritava pikatoimelise antikolinergilise aine ja inhaleeritava glükokortikosteroidi kombinatsioonile;
- kes ei suitseta.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest: Korduvad haiguse ägenemised põhjustavad patsiendi elukvaliteedi halvenemist, tõstavad hospitaliseerimiste sagedust, lisaks esineb KOK-i haigetel sageli mitmeid kaasuvaid haigusi. Taotleja prognoosib EKS informatsioonile tuginedes, et esimesel kuni neljandal aastal on patsientide arv vastavalt 5-35. Pole selgitatud, millele prognoos tugineb.

Alternatiivne ravi:

Kolmikravi saavatel patsientidel, kellel esinevad endiselt ägenemised on soovitatud kaaluda:

- lisada roflumilast - patsientidel, kellel FEV1 on <50% eeldatavast ja esineb krooniline bronhiit, eriti kui on esinenud vähemalt üks hospitaliseerimisega KOK ägenemine eelmise aasta jooksul;
- lisada makroliid püsiravina - parim tõendus põhjus on asitromütsiini (250 mg päevas või 500 mg kolm korda nädalas aasta aega) lisamisel, eriti patsientidel, kes ei suitseta;

Taotletaval sihtrühmal teisi ravivalikuid haigekassa poolt rahastatud ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus: Taotletud patsiendirühmaga sarnases populatsioonis on tehtud 2 uuringut – REACT ning RE2SPOND. Mõlema uuringu puhul oli esmaseks tulemusnäitajaks keskmiste või raskete ägenemiste aastane hulk. Kummalgi juhul ei olnud esmase tulemusnäitaja erinevus roflumilasti ning platseebo vahel statistiliselt oluline. Roflumilasti efektiivsust on näidatud *post hoc* analüüsis esmasest populatsioonist kitsamal patsiendirühmal. Varasemalt aasta jooksul KOKi tõttu hospitaliseeritud patsientide alarühmas langes keskmine mõõdukate või raskete ägenemiste määr 23% (1,16 vs 0,89, riskisuhe, 0,77; 95% UV, 0,61 – 0,97; p = 0,029). Raskete ägenemiste määr langes 35% (0,6 vs 0,39, riskisuhe, 0,65; 95% UV, 0,47 – 0,88; p = 0,007). Patsientide FEV1 paranes roflumilasti kasutamisel võrreldes algtasemega keskmiselt ligikaudu 50 ml. Ravimiameti arvamuse kohaselt on see allapoole taset, mida loetakse enamasti kliiniliselt oluliseks (100 ml).

Kõrvaltoimeid täheldati ligikaudu 16% roflumilasti saanud patsientidest (võrrelduna 5% platseebogrupid). Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks olid kõhulahtisus (5,9%), kehakaalu vähenemine (3,4%), iiveldus (2,9%), kõhuvalu (1,9%) ja peavalu (1,7%). Enamus kõrvaltoimetest olid oma raskusastmelt kerged kuni mõõdukad. Roflumilasti suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet seoses kehakaalu languse, psühhiaatriliste häirete (sh suitsidaalse käitumise) ning võimaliku pahaloomulise kasvaja ja infektsiooni riskiga.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus: Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles lähtub *Rabe 2017* publikatsioonis esitatud uuringu tulemustest. Taotleja hinnangul aitab ravi roflumilastiga vähendada raskeid KOK ägenemisi, mis vajavad statsionaarset ravi regionaalhaiglates ning keskmiselt väheneksid haigekassa kulud KOK ravile ligi 475 eurot patsiendi kohta.

Mõõduka või raske ägenemise korral oleks keskmine lisakulu haigekassale kuni 246 eurot patsiendi kohta. Taotleja on kasutanud NICE-i poolt aktsepteeritud roflumilasti kulutõhususe analüüsi andmeid, mille alusel on hinnatud täiendavateks kvaliteetsete eluaastate hulgaks 0,16 QALY-t. NICE analüüsis võrreldi erinevaid KOK-i standardravi võimalusi koos ja ilma roflumilastita. Neist andmeist lähtuvalt tuleb taotleja roflumilasti kulutõhususe määraks ICER/QALY 1 538 eurot.

Haigekassa ei pea esitatud kulutõhususe analüüsi usaldusväärseks, sest võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (0,16 QALY) arv on võetud NICE'ile esitatud mudelist, mille ajahorisont oli 40 a. Kuludena on arvestatud aga aastase ravi ning ägenemistega seotud kulusid

Kuivõrd ravimist saadav kasu on tagasihoidlik, on haigekassa hinnangul õigem lähtuda kuluminimeerimise analüüsist. Selle kohaselt ei tohiks aastase ravi hind koos ägenemistega seotud kuludega ületada ... eurot ning ravimpreparaadi jaemüügihind ... eurot. Taotletava preparaadi hind peaks seega positiivse hüvitamise otsuse saamiseks langema 45%.

Potentsiaalne lisakulu: Lähtudes taotleja prognoositavast patsientide arvust oleks haigekassa kulu roflumilastile esimesel aastal ... eurot ning neljandal aastal ... eurot. EMO-sse pöördunud patsientide arvu statistika põhjal võib roflumilasti vajavaid patsiente olla siiski oluliselt rohkem ning seega ka lisakulu suurem. Haigekassa peab ravimi rahastamist põhjendatuks, kui lisakulu haigekassale ei teki ning ravimitootjaga sõlmitakse mahupiiranguga hinnalepe

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Komisjoni hinnangul on vajadus efektiivse ravi järele raske KOK-iga patsientidel olemas, sest need haiged ei ole hästi ravitavad. Roflumilastil ei paista siiski tõendatud efekti olevat. Uuringutes esmases tulemusnäitajas võrreldes platseeboga erinevust ei leitud. Roflumilasti efektiivsust on näidatud *post hoc* analüüsid, milles ravimi efekt oli tagasihoidlik ning mille tulemusi ei saa pidada kuigi usaldusväärseteks. Kõrvaltoimeid esines taotletava ravimiga üsna sageli. Üheks ravi määramise tingimuseks on taotleja pakkunud patsiendi mittesuitsetamist, mida on komisjoni hinnangul siiski raske kindlaks teha. Uuringutesse olid kaasatud nii suitsetavad kui ka mittesuitsetavad patsiendid. Komisjon tõdes, et patsientide arvu prognoos on väga ebakindel ning pole hästi aru saada, millel see tugineb. Praegu on KOK-i diagnoosiga patsiente Eestis u 13 000 ning paljud haiged on veel diagnoosimata. Komisjon arutles, et KOK-i ravi määrab vastuvõtul pulmonoloog ning EMO-s patsiendi edasist ravi ei määrata.

Komisjon arutles ravimi kasutamise majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on majandusanalüüsis esitanud kasu 40 aasta kohta ning kulud 1 aasta kohta. Ilma mudelita ei ole haigekassa esindaja sõnul võimalik üle arvutada, milline oleks tulemus, kui arvestada samaväärsete kuludega (40 aasta kohta). Nenditi, et ravimi müügiloa hoidjal (MLH) ei ole motivatsiooni paremat mudelanalüüsi esitada, sest taotlus on kopsuarstide initsieeritud. MLH on teada andnud, et ravimi hinda saaksid nad langetada maksimaalselt mõne euro võrra. Inglismaa on roflumilasti hüvitamist soovitanud, kuid Šotimaa mitte.

Kokkuvõttes ei pidanud komisjon tulenevalt marginaalsest efektist ning ebaselgest kulutõhususest ravimi hüvitamist põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon ei soovita haigekassa juhatusel taotlust rahuldada, sest ravimi efektiivsus on marginaalne ning kulutõhusus on ebaselge.

Alar Irs
Juhataja

Marta Danilov
Protokollija