

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 413

08.08.2024 nr 6

Algus kell 13.30 lõpp kell 17.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Kärt Veliste (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Eesti Onkoterapia Ühingu esindaja
Protokollija: Kati-Riin Võsaste (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi monoterapia sakituzumabgovitekaaniga, taotlus nr **1611** (Lisa 3. Swixx Biopharma OÜ taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloo hoidja vastuskiri)
2. Trastuzumabderukstekaan (TDxd) monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, taotlus nr **1641** (Lisa 4. AstraZeneca Eesti OÜ taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang)
3. Subkutaanne trastuzumab HER-2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele, kellel on peale keemiaravi halvad perifeersed veenid, taotlus nr **1599** (Lisa 5. Eesti Onkoloogide Seltsi taotlus, kulutõhususe hinnang, patsiendi organisatsioonide arvamused)
4. Kadcylya (trastuzumabemtansiini) sihtgrupi laiendamine: väljakirjutamise õiguse laiendamine ka patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga, taotlus nr **1644** (Lisa 6. Roche Eesti OÜ taotlus, kulutõhususe hinnang)
5. Eelnevalt ravimata difusse B-suurrakkklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoterapiaga, taotlus nr **1592** (Lisa 7. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang)
6. Retsidiveerunud või refraktaarse difusse B-suurrakkklümfoomi ravi glofitamabiga, taotlus nr **1593** (Lisa 8. Eesti Hematoloogide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang, lisaküsimuste vastused)
7. Transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi ravi vutrisiraaniga, taotlus nr **1602** (Lisa 10. Medison Pharma Estonia OÜ taotlus, meditsiinilise tõendus põhise hinnang, kulutõhususe hinnang)

1. SAKITUZUMABGOVITEKAAN

Taotlus: Swixx Biopharma OÜ taotleb sakituzumabgovitekaani (edaspidi sakituzumab) monoterapia lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmashaigestumise. Rinnavähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvujate seast üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest. HR+/HER2- rinnavähk on kõige levinum rinnavähi alatüüp (ca 73% juhtudest).

Diagnoosimisel esineb *de novo* metastaatiline rinnavähk vaid umbes 6% HR+/HER2- patsientidest. Kõikidest HR+/HER2- metastaatilise rinnavähiga patsientidest moodustavad *de novo* diagnoositud 30-40%, ülejäänud 60-70% juhtudel on haigus progresseerunud varajasemast rinnavähi staadiumist. Kaugelearenenud/metastaatilisel HR+/HER2- rinnavähil on märkimisväärne negatiivne mõju patsiendi tervisega seotud elukvaliteedile, kusjuures suurem elukvaliteedi langus on seotud raviridade arvu suurenemisega. Teavitatakse sageli üldistest sümptomitest nagu valu, väsimus, depressioon ja unetus.

Metastaaside paikmed võivad mõjutada haiguskoormust. Kõige levinumad on luumetastaasid, mis on seotud valu, hüperkaltseemia, patoloogiliste luumurdude ja liikuvuse vähenemisega. Vistseraalsed metastaasid on Prantsusmaa ESME registri andmetel rohkem kui pooltel (53,3%) esimest ravirida alustavatel HR+/HER2- metastaatilise rinnavähiga patsientidel. Vistseraalsete metastaaside puhul on näidatud, et maksametastaasid omavad olulist negatiivset mõju elukvaliteedile ja igapäevasele toimetulekule.

Hormoonravi resistentsuse järgselt on HR+/HER2- metastaatilise haiguse elulemus kehv. Kliinilistes uuringutes on monokeemiaraviga (peamine ravivõimalus hilisemates raviridades) mediaanne progressioonivaba periood (PFS) 3–5 kuud ja üldine elulemus (OS) 12–18 kuud. Vistseraalsete metastaasidega patsientide prognoos on võrreldes mittevistseraalsete metastaasidega patsientidega halvem. On leitud, et vistseraalsete metastaaside esinemise korral on progressioonivaba periood 1,5 korda lühem kui ainult luumetastaasidega patsientidel: esimeses ravireas oli PFS vastavalt 9,6 kuud ja 13,6 kuud. Vistseraalse kriisiga patsientidel on leitud äärmiselt kehv prognoos: platinapõhise keemiaraviga vistseraalse kriisiga patsientidel oli mediaan OS 3,7 kuud ja ilma kriisita patsientidel 8,7 kuud (p<0,0001).

Alternatiivne ravi:

Eestis on HR+/HER2- rinnavähi patsientidele Tervisekassa rahastusel kättesaadavad:

1. aromataasi inhibiitorid (AI): anastrosool, eksmestaan ja letrosool;
2. antiöstrogeen tamoksifeen;
3. CDK4/6 inhibiitorid palbotsikliib ja ribotsikliib:
 - lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks kombinatsioonis AI-ga kuni haiguse progresseerumiseni;

- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi I rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumiseni patsiendile, kelle haigus on adjuvantse või neoadjuvantse AI foonil või 12 kuud pärast selle lõpetamist progresseerunud;
- lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi II rea raviks kombinatsioonis fulvestrandiga kuni haiguse progresseerumiseni patsientidele, kes ei ole varasemalt ravi CDK-4/6 inhibiitoritega saanud.

4. keemiaravi teenus 228R

Tabel 1. Soodusravimite kasutus diagnoosiga C50 2023. aastal

Toimeaine	Isikute arv	Retseptide arv	Pakendite arv	Kulu Tervisekassale
L02BG04 - letrosool	2 241	11 010	21374,867	620 230,65 €
L02BG03 - anastrosool	1 227	6 327	12382	206 029,50 €
L02BA01 - tamoksifeen	1 041	4 588	8718	43 727,70 €
L02BG06 - eksemestaan	258	1 177	2149	72 879,63 €
L01EF01 - palbotsikliib	165	1 317	1382	1 422 945,43 €
L01EF02 - ribotsikliib	113	681	722	1 463 249,94 € ²
Total	4 488	25 100	46727,867	3 829 062,85 €³

Teenust 228R kasutas 2023. a 907 isikut ja Tervisekassa tasus nende ravi eest 988 525,94 eurot (statistika sisaldab ka teisi rinnavähi alatüüpe).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Sakituzumabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud avatud mitmekeskuselises randomiseeritud III faasi uuringus TROPiCS-024, milles osales 543 patsienti, kellel oli mitteopereeritav paikset kaugelearenenud või metastaatiline HR+/HER2- rinnavähk ning kes olid kaugelearenenud haiguse raviks saanud eelnevalt kaks kuni neli süsteemset keemiaravi. (Neo)adjuvantne keemiaravi loeti sinna sisse, kui tegemist oli varajase relapsiga keemiaravi foonil (relaps 12 kuu jooksul). Patsiendid pidid eelnevalt olema saanud vähemalt ühe taksaanravi, vähemalt ühe hormoonravi ja vähemalt ühe ravi CDK4/6 inhibiitoriga. Patsiendid randomiseeriti 1:1 saama sakituzumabi (10 mg/kg iv päevadel 1 ja 8 iga 21 päeva tagant) või arsti valikul monokeemiaravi (48% eribuliin, 23% vinorelbiin, 21% gemtsitabiin või 8% kapetsitabiin) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba periood (PFS) ning peamiseks teiseseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (OS).

Tulemused:

- jälgimisaja mediaan 10,2 kuud juures jäi sakituzumabi ravile veel 7% patsientidest ja keemiaravile 1,5% patsientidest. Sakituzumabi kasutamine vähendas haiguse progresseerumise riski 35% (HR=0,66 (95% UV 0,53-0,83), p=0,0003): PFS mediaan oli sakituzumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt 5,5 kuud (95% UV 4,2-7,0) ja 4 kuud (95% UV 3,1-4,4), OS mediaani ei olnud saavutatud;
- jälgimisaja mediaani 12,5 kuud juures jäi sakituzumabi ravile veel 3% patsientidest ja keemiaravile 1% patsientidest. OS mediaan oli sakituzumabi ja keemiaravi rühmas vastavalt 14,4 kuud (95% UV 13-15,7) ja 11,2 kuud (95% UV 10,1-12,7), HR=0,789 (95% UV 0,646-0,964; p=0,02);
- aasta pärast ravi alustamist oli sakituzumabi ja keemiaravi rühmas elus vastavalt 61% ja 47% patsientidest, kahe aasta pärast 25% ja 21% patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, kus sakituzumabi ravi võrreldakse mitteopereeritava või metastaseerunud HR+/HER2- rinnavähi raviks (progresseerunud pärast CDK4/6 inhibiitori ravi, endokriinravi, taksaani ja vähemalt 2-4 eelnevat kemoterapia monoravikuuri metastaatilise haiguse raviks) vastavalt TROPiCS-02 uuringule (juuli 2022 andmed) arsti valitud keemiaraviga (TPC). Kuna Eestis pole ravi vinorelbini ja gemtsitabiiniga hüvitatud, kasutati mudelis võrdlusravimitena vaid eribuliini (osakaal 85,6%) ja kapetsitabiini (osakaal 14,4%).

Analüüs esitati Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeriti 5% määraga aastas. Ajahorisondiks valiti 10 aastat ning ühe tsükli pikkuseks mudelis oli 1 nädal. Mudeli peamised efektiivsussisendid olid PFS, OS ja aeg ravi katkestamiseni (TTD), mis pärinesid samuti TROPiCS-02 uuringust. Leiti, et sakituzumabiga võidetakse 0,28 QALY, 0,33 LY ja ICER QALY 135 991 eurot.

Tervisekassal olid mudeli osas järgnevad tähelepanekud:

- Mudelis kasutati 10 aastast ajahorisonti, kuid arvestades asjaolu, et uuringu TROPiCS-02 jälgimisaeg oli väga lühike (mediaan aeg 12,5 kuud ehk ca 1 aasta), lisab tulemuste pikemasse tulevikku ekstrapoleerimine ravimi kulutõhususse ebakindlust. Kuigi jälgimisaja jooksul oli näha, et sakituzumabi kasutamine parandab patsientide PFS-i ja OS-i, ei ole teada, kui kaua see eelis keemiaravi ees püsib. Lisaks tuleb arvestada asjaolu, et sakituzumabi kasutatakse metastaatilise rinnavähi kaugemas ravireas, mistõttu pole tõenäoline, et patsiendid nii kaua elavad. Ka Kanada ja Austraalia eksperdid leidsid, et mudelis kasutatud ajahorisont on liiga optimistlik ning kohasem oleks kasutada 5 aastast ajahorisonti. Kanada kliiniliste ekspertide sõnul on väga ebatõenäoline, et sellises seisundis patsiendid elavad rohkem kui 5 aastat.
- OS andmete ekstrapoleerimine – taotleja kasutas kulutõhususe analüüsis OS andmete mudeldamiseks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas *trial KM + best fit parametric* lähenemist, mis kasutab kõiki jälgitud KM andmeid kliinilisest uuringust ja ekstrapolatsiooni ainult uuringujärgses perioodis. Ekstrapoleerimiseks kasutati OS andmete mudeldamiseks *log-logistic* parameetrit, mis valiti kliinilise usutavuse ja parima statistilise sobivuse alusel. *Log-logistic* mudeli kasutamine tähendaks, et sakituzumabi ja keemiaravi rühmas oleks viis aastat peale ravi 6,5% ja 4,2% patsientidest. See tulemus on aga Tervisekassa hinnangul väga ebatõenäoline, sest kliiniliste ekspertide sõnul ei ela sellist ravirida saavad patsiendid rohkem kui 5 aastat. Statistiliselt sobivaim mudel OS andmete ekstrapoleerimiseks oli nii sakituzumabi kui ka keemiaravi rühmas *gamma* jaotus. Selle kasutamisel oleks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas viis aastat peale ravi alustamist elus veel vastavalt 1% ja 0% patsientidest, mis oleks päriselus tõenäolisem. Seetõttu oleks kohasem kasutada OS andmete ekstrapoleerimiseks *gamma* jaotust. Teiseks tähelepanekuks mudelis on aeg, millal minnakse mudelis üle OS andmete ekstrapoleerimisele. Taotleja määras selleks ajahetkeks 14,4 kuud, mis oli TROPiCS-02 uuringu keskmine jälgimisaeg, kuid elulemuse andmed on teada ka pikema ajaperioodi kohta (kuni 24 kuud). Tervisekassa hinnangul võib see valik näidata sakituzumabi kuluefektiivsemana, kuna sel ajahetkel oli sakituzumabi kasu keemiaravi ees suurem kui 24 kuu möödudes (erinevus elulemuse osakaaludes esimesel aastal ja teisel aastal võrreldes keemiaraviga 14% ja 4%) ehk andmeid ekstrapoleeritakse soodsamate andmete pinnalt. Ka Kanada ja Austraalia tõid selle ühe kitsaskohana välja ning viidi läbi stenaariumanalüüsid, kus kasutati ülemineku aega 20 kuud, 24 kuud ja 30 kuud. Tervisekassa hinnangul oleks kohasem OS andmete ekstrapoleerimist alustada 24 kuust.

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid sai Tervisekassa sakituzumabi ICER QALY väärtuseks 193 771 eurot, võidetakse 0,19 QALY.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi järgnevaks neljaks aastaks. Taotleja hinnangul on ≥ 2 keemiaravi läbinud patsientide arv kokku ca 110 isikut aastas. Nendest eelduslikult pooled ehk 55 patsienti on piisavalt heas seisundis (ECOG 0-1), et alustada ravi sakituzumabiga. Prognoositakse, et esimesel aastal vajab ravi sakituzumabiga 20 isikut, teisel aastal 40 isikut ja alates kolmandast aastast 55 isikut. Mediaan ravikestus oli TROPiCS-02 uuringus 4,1 kuud ehk 5,9 ravitsükli, mis vastab keskmiselt 11,8 manustamiskorrale patsiendi kohta.

Tabel 3. Patsientide arvu ja kulu prognoos järgnevaks neljaks aastaks

	Patsientide arv	Manustamiskordade arv	Ravimi viaalide arv*	Kulu (€)
I	20	11,8	944	
II	40	11,8	1888	
III	55	11,8	2596	
IV	55	11,8	2596	

Sakituzumabi ravi hüvitamisel väheneb või lükkub edasi keemiaravi (ravimiteenuse 228R) kasutamine. Selle mõju eelarvele on aga keeruline prognoosida, kuid tõenäoliselt on mõju võrreldes sakituzumabi kuludega marginaalne.

Müügiloa hoidja tagasiside:

Taotleja esitas täiendavalt käimasoleva III faasi uuringu EVER-132-002 ning uuringute EVER-132-002 ja TROPiCS-02 meta-analüüsi andmed.

EVER-002 (NCT04639986) on avatud randomiseeritud mitmekeskuseline 3. faasi uuring, milles hinnatakse sakituzumabi võrreldes arsti poolt valitud parima keemiaraviga Aasia patsientide seas, kellel on HR+/HER2-metastaatiline rinnavähk ja ebaõnnestunud vähemalt eelnevat 2 keemiaravi. Kuna kliinilise uuringu lõplikud tulemused ei ole veel täielikult avaldatud (eeldatav uuringu lõpp 2025. aasta detsembris), esitati ESMO 2023. aasta Aasia kongressil esitletud tulemused. Uuringu osalemiskriteeriumid olid sarnased sakituzumabi läänერიკიდეს teostatud uuringule TROPiCS-02. Ainus oluline erinevus oli, et TROPiCS-02 uuringus oli eelnev CDK4/6 ravi kohustuslik kaasamise kriteerium, EVER-002 uuringusse aga lubati nii eelneva CDK4/6 raviga kui ilma eelneva CDK4/6 ravita patsiente.

Uuringu mediaanne jälgimisaeg oli 13,4 kuud ning leiti, et nii PFS kui OS olid statistiliselt oluliselt paremad sakituzumabi ravirühmas – progresseerumise või surma risk vähenes 33% võrra võrreldes TPC raviga (HR=0,67 (95% UV 0,52-0,87; p=0,0028)) ning suremuse risk vähenes 36% võrra (HR=0,61 (95% UV 0,48-0,79; p=0,0001)). PFS tulemus on sarnane TROPiCS-02 uuringule (33% vs 34%), OS tulemus on TROPiCS-02 uuringust veidi parem (36% vs 21%).

Võrgustik meta-analüüsi tulemused esitati 3 patsiendi populatsiooni osas:

- kogu populatsioon (sõltumata varasemast CDK4/6 inhibiitori staatusest, st nii CDK4/6 inhibiitoriga ravitud kui ka ravimata patsiendid) – progresseerumise risk vähenes 38% (HR=0,62 (95% UV 0,50-0,77; p<0,001), mediaan PFS 5,3 kuud vs 4,1 kuud ning suremuse risk vähenes 34% (HR=0,66 (95% UV 0,55-0,80; p<0,001)), keskmine OS 16,2 kuud vs 12,7 kuud;
- eelnevalt CDK 4/6 inhibiitoriga ravitud patsiendid – progresseerumise risk vähenes 35% (HR=0,65 (95% UV 0,52-0,81; p<0,001)), mediaan PFS 4,7 kuud vs 3,7 kuud ning suremuse risk vähenes 35% (HR=0,65 (95% UV 0,53-0,80; p<0,001)), keskmine OS 15,4 kuud vs 11,5 kuud;
- kiiresti progresseeruvad patsiendid (haiguse progresseerumine 12 kuu jooksul pärast CDK 4/6 inhibiitor-ravi alustamist) – progresseerumise risk vähenes 43% (HR=0,57 (95% UV 0,41-0,80;

p=0,0002)), mediaan PFS 5,6 kuud vs 3,2 kuud ning suremuse risk vähenes 42% (HR=0,58 (95% UV 0,44-0,78; p=0,0011)), mediaanne OS 16,0 kuud vs 11,1 kuud.

Taotleja esitas Tervisekassale uue kulutõhususe analüüsi mudeli, mis kohandati uuringute EVER132-002 ja TROPiCS-02 meta-analüüsi andmetele. Sakituzumabi ravi (SG) võrreldi arsti valitud keemiaraviga (TPC), milleks valiti Eesti vaates eribuliin (88,7%) ja kapetsitabiin (11,3%). Mudelis on võimalik vaadelda kolme võimalikku patsientide populatsiooni (kogu populatsioon, eelnevalt CDK 4/6 inhibiitoriga ravitud patsientide populatsioon ning kiirelt progresseeruvate patsientide populatsioon). Mudelis kasutati 10-aastast ajahorisonti, mida põhjendati sellega, et 5-aastase ajahorisondi kasutamisel ei oleks pikaajalist kasu saavad patsiendid mudelisse kaasatud. OS ekstrapolatsiooniks kasutati SG rühmas *log-logistic* ja TPC rühmas *gamma* jaotust. Taotleja valitud OS jaotuste järgi oleks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas viis aastat peale ravi elus 7,8% ja 0,8% patsientidest. Leiti, et sakituzumabiga võidetakse kogupopulatsioonis 0,44 QALY ja ICER QALY saadi 84 740 eurot. Eelnevalt CDK 4/6 inhibiitoriga ravitud patsientide populatsioonis ja kiiresti progresseeruvate patsientide populatsioonis oli ICER QALY vastavalt 88 172 eurot (võidetakse 0,43 QALY) ja 76 110 eurot (võidetakse 0,55 QALY).

Tervisekassal olid esitatud mudeli kohta järgmised tähelepanekud:

- Mudelis kasutati 10 aastast ajahorisonti, kuid arvestades asjaolu, et uuringute EVER-002 ja TROPiCS-02 jälgimisajad on olnud väga lühikesed (veidi üle ühe aasta), lisab tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine ravimi kulutõhususse ebakindlust. Kuigi jälgimisaja jooksul on näha, et sakituzumabi kasutamine parandab patsientide PFS-i ja OS-i, pole teada, kui kaua see eelis keemiaravi ees püsib ja kui kaua patsiendid võrreldes praegu kättesaadava käsitlusega kauem elavad. Sakituzumabi kasutatakse metastaatilise rinnavähi kaugemas ravireas, mistõttu on küsitav, kas patsiendid päriselt nii kaua elavad. Taotleja viidatud EMBRACE uuringu järgi oli patsientide viie aasta elulemus 2,1%, mistõttu on 10-aastase ajahorisondi kasutamine tõenäoliselt liiga optimistlik.
- OS andmete ekstrapoleerimine – taotleja valitud OS jaotuste järgi oleks sakituzumabi ja keemiaravi rühmas viis aastat peale ravi elus 7,7% ja 0,8% patsientidest. Sakituzumabi mudeldamiseks kasutatud *log-logistic* jaotus oli AIC/BIC parameetrite järgi 4. valik. Statistiliselt sobivaim mudel OS andmete ekstrapoleerimiseks oli nii sakituzumabi kui ka keemiaravi rühmas *gamma* jaotus. Selle kasutamisel oleks nii sakituzumabi kui ka keemiaravi rühmas viis aastat peale ravi alustamist elus 0,8% patsientidest. Kuigi *gamma* jaotuse kasutamine võib olla arvestades EMBRACE uuringu tulemusi liiga konservatiivne, siis taotleja valitud *log-logistic* jaotus võib jällegi sakituzumabi efekti üle hinnata.
- Keemiaravi osakaalud – taotleja on mudelis eeldanud, et Eestis on hetkel sakituzumabi asemel kasutusel eribuliin ja kapetsitabiin. CDK 4/6 inhibiitoriga ravitud patsientide puhul (suurem osa patsientidest) oleks sakituzumab kasutusel neljandas või viiendas ravireas, CDK 4/6 inhibiitoriga ravimata patsientide puhul neljandas ravireas ja kiiresti progresseeruvate patsientide puhul (kõige vähem patsiente) kolmandas ravireas. Arvestades kehtivaid rakendustingimusi on eribuliini osakaal mudelis ülehinnatud.

Tähelepanekuid arvesse võttes sai Tervisekassa kordusanalüüsi tulemused, mis on müügiloa hoidja poolt märgitud konfidentsiaalseks. /.../

Diskussioon

Eksperti kommentaarid

IV staadiumi rinnavähi patsientide elukvaliteet on väga individuaalne ja sõltub paljudest faktoritest, eeskätt haiguse levikust ja metastaasidest. Luumetastaasidega patsientide elukvaliteet võib olla üldiselt hea, kui ei ole muutusi, mis takistavad liikumist jms. Vistseraalsete metastaasidega patsientidel võib olla elukvaliteet ja ravitaluvus kehvem, eriti kui on tegemist vistseraalse kriisi või ajumetastaasidega. Palju sõltub ka sellest, milline on patsientide sättumus ravile ning kas ta on huvitatud parematest ravitulemustest või on arvestades haiguse levikut ja toetusvõrgustikku, loobunud. Ühest järeldust IV staadiumi ja mitmendat ravirida saavate patsientide seisundist ja elukvaliteedist teha ei saa.

Nendel patsientidel on läbitud erinevad raviread. Ravi aromataasi inhibiitoritega või aromataasi inhibiitor koos CDK inhibiitoriga või monokemoterapia ravi puhul on ravitaluvus suhteliselt hea. Neis ridades me polükemoterapiast väga ei räägi, pigem hormoonravist ja monokemoterapiast. Eelnevad raviread seetõttu ei ole niivõrd kurnavad patsientidele.

Võrdlusravimitena saaks arvestada selles segmendis peamiselt kasutatavat gemtsitabiini kombinatsioonis karboplatiiniga. Vinorelbiini manustatakse 3 nädalaste tsüklitega, mida tavaliselt kombineeritakse antratsükliiniga, aga kuna epirubitsiinil on väiksem kardiotoksilisus, siis eelistatakse pigem seda. Monoterapiana kasutatakse vinorelbiini suhteliselt vähe, rohkem kombinatsioonina. Ilmselt on põhjus selles, et pikalt ei olnud kättesaadav peroraalne vinorelbiin, oli ainult intravenoosne. Aga kuna vinorelbiin tekitab perifeerseid veenipõletikke ning varem tsentraalveenikateetreid ei kasutatud, pidid arstid olema sellega ettevaatlikud. Seetõttu on selle kasutust vähendatud, kui kasutatakse siis pigem kombinatsioonina. Mis puudutab eribuliini, siis on ta nendest kõige perspektiivsem ja üsnagi efektiivne ravim pika manustamisintervalliga. Kogemuselt on mitu rinnavähi patsienti seda saanud ja on olnud pigem positiivne reaktsioon ravile. HR+ ja HER2 negatiivsetel patsientidel on ta üsna toksiline, ei kutsu esile mitte ainult neutro- ja leukopeeniat, vaid ka üsna sügavat aneemiat ja trombotsütopeeniat. Selle ravimiga peab olema IV ravireas väga ettevaatlik, tihti tuleb doose redutseerida.

Reaalsuses kasutatakse kõige rohkem vinorelbiini kombinatsioonravis, selle kasutamist monoterapiana on tõstnud peroraalne manustamise võimalus. Tuleb ette ka olukordi, kus alustakse intravenoosse raviga ja jätkatakse peroraalse manustamisega. Eribuliini väga palju ei kasutata, ta on reservpreparaat ja ka suhteliselt kallis, määratakse konsiiliumi korras.

Komisjoni arutelu:

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Kliinilise efektiivsuse andmed on näidanud ligikaudu 3-4 kuud elulemuskasu. Arutleti, milline on nende patsientide elukvaliteet, kes on läbinud mitu ravirida ja jõudnud sakituzumab-ravini võttes arvesse ka ravimite kõrvaltoimeid. Meditsiinilise eksperdi tagasisidest tuli välja, et patsientide seisund sõltub metastaasidest ning näiteks võivad luumetastaasidega patsiendid olla üsna heas seisus ning võib eeldada ka, et juurde saadud elulemuskasu võib nende patsientide jaoks oluline olla.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Müügiloa hoidja on täiendavalt esitanud uuringute tulemused põhjendades 10-aastast ajahorisont, kuid ka nende jälgimisaeg oli lühike (veidi üle ühe aasta) ning EMBRACE uuringus oli viie aasta järel elus kõigest 2,1% patsientidest. Komisjoni hinnangul, võttes arvesse patsientide oodatavat mediaanelulemust raviga, milleks on 16 kuud, on põhjendatud lähtuda 7 aastast ajahorisondist. Ühtlasi on mudelisse põhjendatud kaasata lisaks eribuliinile ka teised Eestis kasutatavad keemiaravimid, mille kasutuse meditsiiniline ekspert välja tõi. Pikemaajalise elulemuskasu ekstrapoleerimisel nõustub komisjon Tervisekassa kohandustega. Mudelis muudetud sisendeid arvesse

võttes saadi kulutõhususe määr ... €/QALY kohta, võidetakse ... QALY. Kokkuvõttes tõdes komisjon, et võttes arvesse meditsiinilise eksperdi tagasisidet ja ravimist saadava kliinilise kasu ulatust, on põhjendatud ravimi hüvitamine tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 40 000€/QALY kohta.

Komisjoni otsus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse sakituzumabgovitekaani monoterapia lisamiseks Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu mitteopereeritava või metastaatilise HR+/HER2- rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on saanud hormoonravi ja vähemalt kaks täiendavat süsteemset ravi kaugelearenenud haiguse korral, rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

2. TRASTUZUMABDERUKSTEKAA

Taotlus: AstraZeneca Eesti OÜ taotleb ravimi trastuzumabderukstekaan (T-DXd) rahastust uue tervishoiuteenusena monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmashaigestumise. Rinnavähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvajate seast üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest.

Senise klassifikatsiooni kohaselt on sagedasem rinnavähi molekulaarne alatüüp on hormoonretseptor positiivne, HER2- negatiivne (HR+/HER2-), mida esineb 66-70%. Ligikaudu 15-20 % rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon (HER2+), mis tõstab kasvaja agressiivsust. Kolmiknegatiivset vormi (TNBC), mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul östrogeen- ega progesteronretseptoreid ja puudub HER2-retseptori üleekspressioon, esineb 12-15%. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kaugelearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC samuti agressiivne, ravile halvasti alluv kasvaja ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Madal HER2-tase on uus alatüüp rinnavähis, mis hõlmab HR+/HER2- rinnavähi ja TNBC patsientide alarühma, mille korral HER2 ekspressiooni IHC skoor on 1+ või 2+ ja millel puudub HER2 amplifikatsioon (IHC 1+, IHC 2+/ISH-).

Hinnanguliselt 45-55% traditsiooniliselt HER2-negatiivseks liigitatud rinnavähi juhtude puhul tegu madala HER2 tasemega, mis eeltoodud alarühmade esinemissagedusi arvesse võttes tähendaks kokku kuni 47% rinnavähiga patsientidest.

Alternatiivne ravi:

Arvestades T-DXd näidustust (peale metastaatilise haiguse keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist) ning asjaolu, et uuringusse kaasatud HR+ patsiendid pidid olema ka saanud vähemalt ühe endokriinravi ja olema randomiseerimise ajal edasiseks endokriinraviks sobimatud ning asjaolu, et HR+ korral soovitatakse ravijuhistes vähemalt kahte endokriinravi, on HR+/HER2- patsientide puhul on tegu peamiselt IV ravirea patsientidega (see ühtib ka uuringusse kaasatud patsientidega, kelle eelnevate metastaatilise haiguse raviridade mediaan oli 3) või vähestel juhtudel (ca 5%) I-II rea patsientidega, kui tegu on vistseraalse kriisiga ja kes vajavad

kiiret ravivastust. TNBC sihtgrupis on tegu peamiselt II rea patsientidega. Kirjeldatud ravisegmentides võib alternatiiviks pidada erinevaid keemiaravi skeeme teenuse 228R raames (sh antratsükliinid, taksaanid, tsüklofosfamiid, kapetsitabiin). TNBC sihtgrupil võib potentsiaalseks tulevaseks alternatiiviks pidada ka sakituzumabi, mille osas hetkel läbirääkimised on käimas.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

T-DXd efektiivsust ja ohutust on uuritud III faasi 2 haruga mitmekeskuselises avatud uuringus DESTINY-Breast04 (DB04) patsientidel, kellel oli madala HER2-tasemega mitteopereeritav ja/või metastaatiline rinnavähk koos HR+ (494 pt, 89%) või HR- haigusega (63 pt, 11%) võrreldes raviarsti valitud keemiaraviga (TPC, *treatment of physician's choice*). Patsiendid pidid olema saanud metastaatilise haiguse raviks keemiaravi või neil pidi olema haigus taastekkinud adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

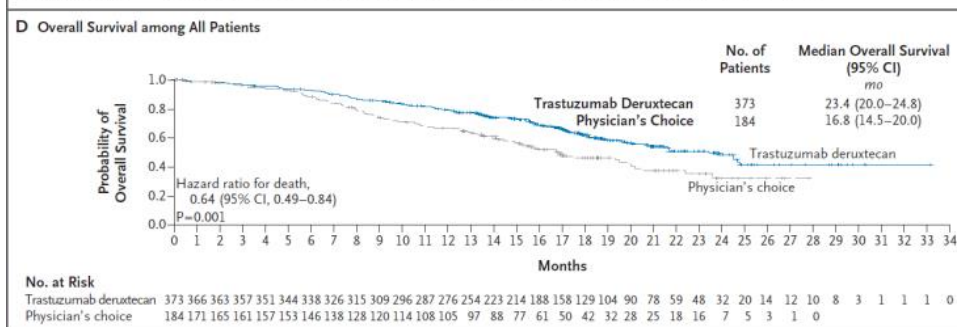
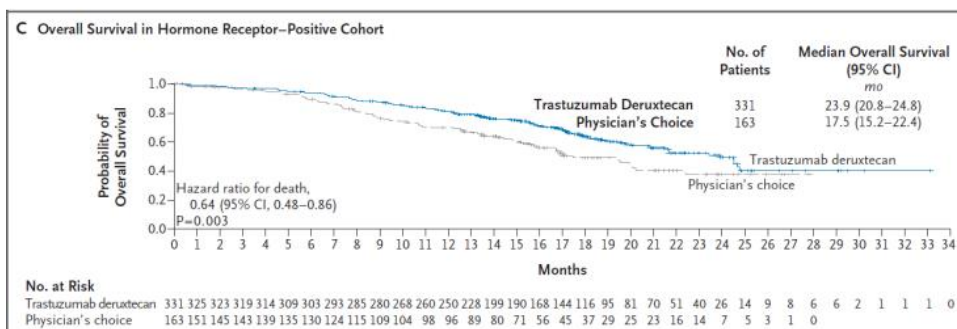
Patsiendid randomiseeriti suhtega 2:1 rühmadesse, kellele manustati kas T-DXd (373 pt) või TPC (184 pt). Patsientide varasemate metastaatilise haiguse süsteemse ravi liinide mediaan oli 3, sh 10% oli saanud eelnevalt ühe, 27% kaks ning 62% kolm varasemat kaugele arenenud haiguse raviskeemi. Ca 4%-l oli haigus progresseerunud (neo)adjuvantravi ajal. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood (PFS) HR+ rinnavähiga patsientidel, mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise (BICR) käigus. Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, mida hinnati uuringu üldpopulatsioonil (kõik randomiseeritud HR+ ja HR- patsiendid), üldine elulemus (OS) HR+ patsientidel ja OS üldpopulatsioonil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (ORR), ravivastuse kestus (DOR) ja patsientide teatatud ravitulemused (PROs).

Tulemused:

- T-DXd parandas võrreldes TPC-ga PFS HR+ kohordis 4,7 kuud (10,1 vs 5,4 kuud, HR=0,51, $p<0,001$);
- elulemuskasu HR+ sihtgrupis hinnatuna teises vaheanalüüsis (märts 2023, jälgimisaja mediaan 32 kuud) oli 6,3 kuud (23,9 vs 17,6 kuud; HR=0,69; 95%UV 0,55-0,87);
- uuringu üldpopulatsioonis oli PFS kasu BICR poolt hinnatuna 4,8 kuud (9,9 vs 5,1 kuud; HR=0,50; $p<0,001$) ning elulemuskasu 6,1 kuud (22,9 vs 16,8 kuud, HR 0,69 UV 0,55-0,86);
- uurija poolt hinnatuna oli HR+ sihtgrupis PFS kasu 5,4 kuud (9,6 vs 4,2 kuud, HR=0,37, UV 0,3-0,46) ja kogu sihtgrupis PFS kasu 4,6 kuud (8,8 vs 4,2 kuud, HR=0,36, UV 0,29-0,45);
- TNBC alagrupi patsientide (T-DXd grupis 40 patsienti vs TPC grupis 18 patsienti) PFS kasu oli 3,4 kuud (6,3 vs 2,9 kuud, HR=0,29, 95%UV 0,15-0,57), kuid elulemuskasu ei olnud statistiliselt oluline (17,1 vs 8,3 kuud, HR=0,58, 95%UV 0,31-1,08);
- üldine ravivastuse määr (ORR) oli HR+ kohordis 52,6% vs 16,3% ning kogu kohordis 52,3% vs 16,3%;
- 3. astme või tõsisemaid kõrvaltoimeid esines 52,6% patsientidest kes said T-DXd ja 67,4% nendest kes said keemiaravi. Ravi katkestajaid kõrvaltoimete tõttu oli enam T-DXd grupis (16,2% vs 8,1%).

Üldpopulatsiooni alagrupi analüüsis olid üldelulemuse ravitulemused mõnevõrra paremad ja statistiliselt olulised eelnevalt 1 keemiaravi saanud patsientidel võrreldes vähemalt 2 keemiaravi saanutega: 7,3 kuud (25,5 vs 18,2 kuud; HR=0,62, 95%UV 0,46-0,83) vs 4,1 kuud (18,1 vs 14,0 kuud; HR=0,78, 95%UV 0,57-1,07).

Joonis 1. Kaplan-Meieri kõverad PFS ja OS kohta



Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloahoidja esindaja on esitanud kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse T-DXd arsti valitud keemiaraviga (TPC) mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega rinnavähiga patsientidel. Aluseks on kulutõhususe mudel, mis on välja töötatud UK tervishoiusüsteemi jaoks ning kohandatud Eesti oludele. Arvutused on esitatud 20 aastases ajaperspektiivis ja diskonteerimise määraga 5%. Mudel kasutab ravimi T-DXd jaoks andmeid uuringust DB04. Baasstsenaariumis võidetakse T-DXd kasutamisel võrreldes võrdlusraviga 0,85 täiendavat eluaastat ja 0,77 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning ravimi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ICER/QALY on 89 025 eurot.

Tervisekassal olid analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

1. ajahorisont. Arvestades, et Kanadas, Austraalias ja Ühendkuningriigis pidas müügiloahoidja kohaseks kasutada 12-aastast ajahorisonti ning rahvusvahelised eksperdid 5-10 aastat, on Tervisekassa hinnangul põhjendatud kasutada 10-aastast ajahorisonti.
2. viaalijagamine. Arvestades T-DXd viaalisuurust (100 mg), ravimi säilitamise nõudeid ning prognoositud patsiente Eestis, on kohane sarnaselt teistele riikidele arvestada ravimkaoga (nn *waste*, ehk 0% viaalijagamist).
3. tervisekasu väärtused. Sarnaselt Kanadale ja Austraaliale peab Eesti kohaseks lähtuda tervisestaadiumide põhistest tervisekasu väärtust (st mitte arvestada grupiti erinevat ja T-DXd soosivat tervisekasu): progressioonivabas haiguse staadiumis 0,881 ja progressseerunud haiguse

staadiumis 0,609. Seda põhjusel, et ravi katkestajaid kõrvaltoimete tõttu oli enam T-DXd grupis (16,2% vs 8,1%) ning avatud disainiga DB04 uuringus kogutud kirjeldavad (*exploratory*) andmed ei võimaldanud teha usaldusväärseid järeldusi ravi mõjust elukvaliteedile (mh järeldasid Kanada eksperdid, et T-DXd ohutusprofiil on keemiaravist kehvem pidades silmas interstitsiaalse kopsuhaiguse, mis ei ole ravitav ja mõjutab elukvaliteeti pikaajaliselt, riski).

4. üldelulemuse ekstrapoleerimine. Taotleja on mudelis kasutanud üldelulemuse ekstrapoleerimisel T-DXd haaras *log-logistic* funktsiooni ning võrdlusgrupis *Gamma* funktsiooni, seejuures kirjeldab ravimitootja aga Tervisekassale esitatud tehnilises raportis baasstsenaariumina *log-logistic* funktsiooni kasutamist mõlemas grupis kõige paremini sobivatena.
5. DB04 uuringus oli võrdlusravimiteks eribuliin (51,1%), kapetsitabiin (20,1%), gemtsitabiin (10,3%), nab-paklitakseel (10,3%) või paklitakseel (8,2%) ning samade osakaaludega on arvestatud ka majandusanalüüsis. Eestis on eribuliin kitsalt rahastatud III ravireas, nab-paklitakseel vaid TNBC I ravireas kombinatsioonis atesolizumabiga, mistõttu ei ole tegu kohaste võrdlustega kummaski taotletavas alagrupis. Sellest lähtuvalt korrigeeris Tervisekassa kapetsitabiini, gemtsitabiini ja paklitakseeli osakaalud proportsionaalselt vastavalt 52,1%, 26,7% ja 21,2%.

Tabel 1. Muudetud sisendparameetrite mõju ICER/QALY tulemustele

Stsenaariumi nr	Stsenaariumi kirjeldus	võidetud QALY-de arv	kulutõhusus (ICER/QALY)
0	taotleja baasstsenaarium: 20 a horisont; 100% viaalijagamist/no waste; tervisekasu väärtused (T-DXd PF 0,850, PD 0,823; TPC PF 0,818, PD 0,785); OS ekstrapoleerimine T-DXd grupis log-logistic ja TPC Grupis gamma	0,77	89 025 €
1	10 a horisont	0,69	97 682 €
2	0% viaalijagamist/include waste	0,77	101 826 €
3	tervisekasu väärtused (PF 0,881 ja PD 0,609)	0,68	100 811 €
4	OS ekstrapoleerimine (mõlemas grupis log-logistic funktsioon)	0,57	114 808 €
5	võrdlusravimite osakaalud kohandatud Eesti oludele	0,77	98 277 €
6	kombinatsioon stsenaariumidest 1-5	0,49	166 708 €

Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse T-DXd-ga võrreldes keemiaraviga 0,54 täiendavat eluaastat (2,42 vs 1,87, st 6,5 kuud) ja 0,49 QALY-t (1,83 vs 1,34) ningulutõhusus ICER/LYG on 150 032 € ning ICER/QALY on 166 708 €. Saadud tulemus on sarnane Austraalia ja Kanada ekspertide poolt usutavaks peetud võidetud QALY-de vaates (s.o 0,411-0,55) ning võidetud eluaastate hulk on võrreldav uuringus saadud tulemusega 6,1 kuud.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib Vähiregistri andmetele ja ekspertide hinnangutele tuginedes, et aastas vajab ravi metastaatilise haiguse ravi ca 200 patsienti, kellest madala HER2 tasemega on ca 44% ehk 88 patsienti, kellest peale keemiaravi vajavad järgmist ravivõimalust ca 40 patsienti, järgneval neljal aastal 35-60 patsienti. Täpsete andmebaaside puudumise tõttu on prognoos ligikaudne. Tervisekassa hindas prognoosi omalt poolt lähtudes varasemate raviridade kasutusandmetest. Kokkuvõttes võib taotleja prognoosi suurusjärguna pidada tõenäoliseks.

Kokkuvõttes prognoosib taotleja aastas ravile 35-60 patsienti ja 420-837 ravitsükli, mis teeb ravimikuluks ... - ... miljonit eurot aastas. Samal ajal väheneb kõnealuses ravireas keemiaravi kasutamine. Arvestades, et uuringus kestis TPC 3,5 kuud (ca 5 3-nädalast tsükli), siis ühe patsiendi kohta jääks ära või lükkuks hilisemaks keemiaravi 935€ ulatuses, 40 patsiendi korral aastas 37 406€ võrra, mis kokkuvõttes omab lisakulu hinnangule marginaalset mõju.

Eksperti kommentaarid

Et ka HER2-retseptori madal tase omab kliinilist väärtust, on mõne aasta tagune avastus. Varasemalt on HER2-retseptori sisaldust hinnatud positiivseks vaid IHC(immunohistokeemia) 3+ või IHC 2+, aga FISH/CISH positiivsetel juhtudel. Uue seisukoha järgi omavad kliinilist väärtust ka IHC 2+ ja 1+ variandid, millede puhul on HER2-retseptor on vähirakkude pinnal vaid nõrgalt ekspresseeritud. Uuringute järgi ongi T-DX osadel haigetel efektiivne ka sihtrühmas, kellel on mõõdetud vaid nõrgalt positiivne HER2-retseptori tase. See tuleneb ilmselt sellest, et T-DX puhul on ravimi monoklonaalsele komponendile lisatud ka tsütostaatiline komponent. Selles osas on tõendus põhjus seega täiesti olemas ning T-DX on lisatud ka ESMO ja ASCO ravijuhenditesse. Õnneks on kolmiknegatiivsete patsientide puhul laiemalt olemas võimalus ka atesolizumabi ja nab-plaklitaseeli kombinatsiooni näol, kuid taotletava ravimi lisandumine laiendaks tegelikult ka nende patsientide ravivõimalusi.

T-DX puhul on teada ja toodud välja interstitsiaalne kopsuhaigus kõrvaltoimena. Üksikud juhtumid ravimi kasutamisel Eestis on olnud. Küll aga on teadmine, et see taandub glükokortikoidraviga suhteliselt hästi ning seega ei ole tegemist fataalse kõrvaltoimega. Peab tõdema, et enamikel immuunpreparaatidel on tsütostaatikumidest erinevaid kõrvaltoimeid ja ei leia, et kõrvaltoimete esinemine oleks taotletava ravimi puhul suur probleem.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Madal HER2 tase rinnavähi molekulaarse alatüübina on üsna uudne avastus ning seetõttu ei ole nendel patsientidel hetkel kättesaadavat alternatiivi, mis oleks otseselt sellel patsiendipopulatsioonil uuritud. Tõdeti, et esitatud kliiniline tõendusmaterjal ei veena ravimist saadava kasu ulatuse osas üheselt, kuna HR- patsientide kohta oli uuringus vähe andmeid (selliseid patsiente oli uuringus 11%). Lisaks ei ole ka elulemuskasu antud sihtgrupil piisavalt tõendatud. Kuigi elulemuskasu oli numbriliselt 8,8 kuud (17,1 vs 8,3 kuud), 95% usaldusvahemik 0,31 – 1,08, tõdeti, et suurema patsientide arvu korral oleks ilmselt olnud ka efekt paremini näidatud. Meditsiinilise eksperti sõnul ei ole teada, et ravivajadus neil patsientidel oleks alternatiivsete ravivõimalustega kaetud.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Nenditi, et Tervisekassa muudetud sisendeid mudelis rakendades on kulutõhusus äärmiselt ebasoodne, mis konservatiivsema stsenaariumi puhul on 166 708 eurot, võidetakse 0,49 QALY. Sarnaste tulemusteni jõuti ka teistes ravimit hinnanud riikides. Komisjoni hinnangul on ravivajadus olemas ja seetõttu soovib taotluse rahuldada juhul kui kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta. Lisaks on põhjendatud vastava hinnalanguse korral hüvitamine ka HR- ehk TNBC sihtrühma patsientidele, kuna näidustus on neil ühine ning uuringuga oli efektiivsus kogu sihtrühmal tõendatud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse trastuzumabderukstekaan (T-DXd) rahastamiseks uue tervishoiuteenusena monoterapiana mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2- tasemega

rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist, rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta.

3. SUBKUTAANNE TRASTUZUMAB

Taotlus: Eesti Onkoloogide Selts taotleb ravimi Herceptin subkutaanse vormi lisamist tervishoiuteenuste loetellu HER2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele, kellel on peale keemiaravi halvad perifeersed veenid (vajaksid veeniporti ravi jätkamiseks) ja metastaatilise HER2 positiivse rinnavähi säilitusravis monoterapiana.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Herceptin subkutaanne (s/c) ravimvorm on valmislahus fikseeritud annusega (600 mg) ja seetõttu ei vaja iga patsiendi puhul eraldi ravimi lahustamist ega kohandamist kehakaalu järgi välistades sellega võimalike ravivigade tekke riski ja ravimjääkide tekke ja nende utiliseerimise kulu. Erinevalt trastuzumabi intravenoossest ravivormist ei ole vaja manustada küllastusannust. Mugavama manustamise tõttu on patsientide ravisoostumus parem ning vähenenud haiglas viibimise aeg vähendab heas üldseisundis patsientide haiguslehtede võtmise arvu ning töölt puudutud aega. Patsiendid, kes on habraste perifeersete veenidega, kuid keelduvad veenipordi panekust, jääb oluline onkospetiifiline ravi pooleli. Patsiendid on öelnud, et aastaid, kui mitte aastakümneid, saadav pikk intravenoosne ravi iga 3 nädala tagant on neile väsitav, rusuv ning samuti on nende puhul perifeersed veenid äärmiselt haprad.

Vähiliidu hinnangul on trastuzumabi subkutaanne manustamine võrreldes intravenoosse manustamisviisiga patsiendile oluliselt mugavam, kiirem ja vähemate potentsiaalsete kõrvaltoimetega. Tänu sellele lüheneb ravil viibitud aeg ja paraneb patsiendi elukvaliteet. Arvestades PERHi keemiaravi keskuse päevaravi osakonna ravikohtade nappust, on s/c ravimvormi kasutamine oluline võimaldamaks suuremat päevaravi läbilaskvust ja patsientide lühemaid ooteaegu.

Alternatiivne ravi:

Subkutaanselt manustatavale trastuzumabi süstelahusele (originaalpreparaat Herceptin®) on alternatiiviks intravenoosselt manustatavad trastuzumabi preparaadid, sh biosimilariidid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi randomiseeritud avatud disainiga uuringus HannaH on näidatud subkutaanse trastuzumabi farmakokineetilise profiili ja efektiivsuse mittehõlvemust ning sarnast ohutust võrreldes intravenoosse ravimvormiga kasutamisel HER2-positiivse opereeritava lokaalselt levinud või põletikulise rinnavähi (neo)adjuvantravis.

Patsientide ja tervishoiutöötajate ravimvormi eelistusi on uuritud nii varajase (PrefHer) kui metastaatilise (MetaspHer) rinnavähi staadiumis ning subkutaanset vormi eelistas vastavalt 91,5% ja 85,9% patsientidest. Peamiste eelistena toodi välja väiksem ajakulu või vähem valu ja ebamugavust manustamisel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Tervisekassa arvutas ligikaudse aastase kulu patsiendi kohta, kes taotleja sõnul vajaks subkutaanset trastuzumabi ravimivormi haprate perifeersete veenide tõttu. Ravijuhtude keskmiseks arvuks ühe patsiendi kohta on arvestatud 8-14 korda (arvestades 2023. aasta statistika kohaselt teenuse 229R

keskmise ravikuuride kasutuse patsiendi kohta ning ka taotleja hinnangu, et keemiaravi järgselt habraste perifeersetes veenidega patsientide s/c ravimi manustamise arvuks võiks olla 13-14 patsiendi kohta). Seega tuleks subkutaanse trastuzumabi ravimivormi aastane lisakulu ühe patsiendi kohta vahemikus ... - ... eurot. Tervisekassa andmete põhjal on keskmine veenipordi paigalduse aastane kulu ligikaudu 1140,33 eurot patsiendi kohta. Juhul kui võtta arvesse ka sääst veenipordi paigalduselt, mis Tervisekassa hinnangul on pigem hüpoteetiline (tõenäoliselt saab sama patsient intravenoosselt ka teisi ravimeid ning vajab seetõttu veeniporti nii või teisiti), tuleks aastane lisakulu ühe patsiendi kohta vahemikus ... - ... eurot. Trastuzumabi subkutaanse ravimvormi kasutamisest tingitud lisakulu on seega ligikaudu ... x suurem kui veenipordi paigalduse kulu ravimi intravenoosel manustamisel ning seejuures on ravimvormide efektiivsus ja ohutus sarnane.

Tabel 1. SC ja IV trastuzumabi ravimivormide ühe aasta kulude võrdlus patsiendi kohta

	Trastuzumab IV	Trastuzumab SC	Veenipordi paigaldus
Maksumus	176,04	579,16	1140,33
Isikute arv	1	1	1
Ravijuhtude arv 1 isiku kohta	8-14	8-14	1
Aastane kulu kokku			1140,33

Potentsiaalne lisakulu:

Taotluses on prognoositud aastas subkutaanset trastuzumabi vajavate patsientide arvuks kokku hinnanguliselt 50. Taotluses jääb ebaselgeks, miks vajaksid 20 patsienti, kes saavad metastaatilises raviliinis trastuzumab monoterapiat just SC ravimivormi ning ei saaks ravi jätkata IV ravimivormiga. Ülejäänud 30 patsienti on need varajase rinnavähiga patsiendid kellel on perifeersed veenid väga haprad ning vajaksid trastuzumabi manustamiseks veeniporti. Tervisekassa andmete kohaselt on 3 aasta lõikes (ajavahemikus 2021-2023) veenipordi paigaldust (koodidega 7743, 1P2131), millele on järgnenud keemiaravi teenuskoodiga 229R (maksimaalselt 30 päeva jooksul), saanud kokku 28 patsienti (2021. aastal 6, 2022. aastal 10 ja 2023. aastal 12 patsienti). Seega leiab Tervisekassa, et taotluses tehtud prognoos veeniporti vajavate patsientide arvu suhtes võib olla ülehinnatud. Samas tuleb arvestada, et varasematel aastatel kasutasid mitmed raviasutused teenuse 229R raames subkutaanset ravimivormi. Seega arvestas Tervisekassa ligikaudse aastase kulu 10-30 patsiendi kohta, kes taotleja sõnul vajaksid subkutaanset trastuzumabi ravimivormi haprate perifeersetes veenide tõttu. Kuna varajase HER2 positiivse rinnavähi puhul saadakse trastuzumabi kokku aasta jooksul, siis aastate lõikes ühed patsiendid lõpetavad raviga ning uued patsiendid alustavad, mistõttu pole patsientide arvu kasv taotleja hinnangul tõenäoline. Tervisekassa arvutuste kohaselt tooks taotletav ravim 10-30 patsiendi kohta aastas lisakulu vastavalt ... - ... eurot ning kui arvestada ka veenipordi säästu, tuleks aastane lisakulu ... - ... eurot.

Taotleja täiendava lisainfo kohaselt, võiks kolme keemiaravi keskuse peale olla umbes 5% 229R grupist neid habraste veenidega patsiente, kes ei saa ühtegi teist intravenoosset ravimit peale trastuzumabi. Aastatel 2021-2023 aastatel sai 229R teenust (diagnoosikoodiga C50) keskmiselt 242 patsienti aastas. Seega oleks hinnanguliselt aastas umbes 12 patsienti, kes saaksid ainult trastuzumab monoravi. Aastane lisakulu 12 patsiendi kohta, arvestades veenipordi säästu, oleks ... - ... eurot.

Eksperti kommentaarid

Subkutaanse trastuzumabiga on tekkinud tavapäratu olukord, kus ravimit oli haiglates saada ja patsiendid seda kasutasid, kuid seoses intravenoosse ravimivormi geneeriliste asendajate turule

tulekuga, ei saanud nendel patsientidel enam suure hinnaerinevuse tõttu subkutaanset ravimvormi kasutada. See tekitas paljudes patsientides pahameelt ja suurt elukvaliteedi langust, peamiselt just manustamise aja erinevuse tõttu (1,5-2 minutit vs 1,5-2 tundi).

HER2 positiivse retseptorstaatusega rinnavähi patsiendid, kes täielikku ravivastust ei saavuta, saavad adjuvantravis intravenooset trastuzumabi või trastuzumabemtansiini, mille tõttu on enamasti vajalik tsentraalveenikateetri paigaldus. Eelkõige seetõttu, et ravi on pikk (üldjuhul 1 aasta) ning üldjuhul on neil haigetel väga kehvad perifeersed veenid tingituna varasemast ravist. Tsentraalveenikateeter (Porth-a-Cath või Groshong) nõuavad eraldi paigaldust ja hooldust, mistõttu patsiendid käivad erikabinetis. Samuti tekib mitmetel patsientidel kateetri ümber lokaalne põletik, mille tõttu oleme sunnitud kateetri eemaldama. Subkutaanset trastuzumabi talusid seda saanud patsiendid väga hästi võrreldes näiteks mõne subkutaanse tsütostaatikumiga, mis võivad tekitada tõsiseid põletikke. S/c trastuzumabi puhul tekkis mõnel üksikul patsiendil esimese süste järgselt väike lokaalne reaktsioon, mis järgnevate süstete puhul aga üldjuhul enam uuesti ei kordunud.

Subkutaanne trastuzumab on kindlasti mugavam nii patsientidele ja nende lähedastele kui ka meditsiinipersonalile ja haiglale. Subkutaanne manustamine hoiab kokku kõigi aega ning vähendab päevaravi palatite koormust, mis on paraku tänasel päeval suhteliselt ülekoormatud. Subkutaanset ravimvormi ei kasutataks patsientidel, kes saavad neoadjuvantses keemiaravis trastuzumabi koos i/v manustavate pertuzumabi ja dotsetakseeliga ning pembrolizumabi puhul samuti mitte, kuna tegemist on intravenoosse ravimiga. Nendel patsientidel, kellel on ainult trastuzumab raviskeemis on igaljuhul mugavam ja ökonoomsem subkutaanne ravimi manustamisviis. Kompenseerimiseks peaks selekteerima välja selle patsiendigrupi, kes seda tõesti kõige rohkem vajavad.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse üle. Samasisulist taotlust arutati esmakordselt 2020. aastal, kus komisjon mõistis teatavaid eeliseid intravenoosse preparaadi ees ja nentis nende samaväärset efektiivsust. Käesolevalt tõdes komisjon ka seekord, et patsientide tagasiside subkutaanse ravimvormi mugavuse osas on igati mõistetav. Patsiendid vajavad sageli veeniporti habraste perifeersete veenide tõttu, kuid see on seotud suurenenud infektsiooniriskiga ning ühtlasi kaasneb sellega invasiivne paigaldusprotseduur ja edasine veenipordi hooldus. Meditsiiniline ekspert selgitas, et patsiendid, kes on varasemalt subkutaanset trastuzumabi saanud, on seda hästi talunud. Subkutaanse trastuzumabi manustamine on kiirem ning hoiab kokku meditsiinilise personali kui ka patsiendi ja tema lähedaste aega. Lisaks tõdes meditsiiniline ekspert, et päevaravi osakonnad on ülekoormatud ning selle ravimvormi lisandumine aitaks seda probleemi mõnevõrra parandada. Komisjon arutles selle üle, kui suur osa on patsiente, kes kvalifitseeruksid subkutaanse trastuzumabile ning ei vaja lisaks mõnda teist ravimit, mida manustatakse intravenoosselt. Selliseid patsiente võiks taotleja hinnangul olla ca 5%, mis Tervisekassa statistika järgi võiks olla seega umbes 12 patsienti aastas. Tõdeti, et praktikas oleks tõenäoliselt seda sihtgruppi keeruline piiritleda ja kontrollida. Samas on HER2+ patsientide kõik ülejäänud ravivalikud järgnevates raviridades ainult intravenoosse manustamisvõimalusega, mistõttu võib veenipordi paigaldamine tulevikus ikkagi vajalik olla.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et hinnaerinevus intravenoossest ravimvormist on ligikaudu viie kordne. Varasemalt on komisjon aktsepteerinud mugavama manustamise ja sellega seotud kokkuhoiu tõttu maksimaalselt 10% hinnaerinevust. Komisjonile teadaolevalt on lähiajal valmimas Tartu Ülikooli poolt koostatav võrdlusmudel, mille eesmärgiks on hinnata kodulähedasemate manustamisviisidega kaasnevate otseste ja kaudsete kulude mõju arvestamist ravimite hinnastamises. Nenditi, et kuna on keeruline majandusliku põhjendatuse osas olemasolevatele teadmistele tuginedes

otsust teha, on põhjendatud vastava raporti valmimise ära ootamine ning seejärel uue info valguses taotluse uuesti hindamine.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et subkutaanse ravimvormi rahastamine mõjutaks otseselt patsientide ja nende lähedaste elukvaliteeti, vähendaks mingil määral tervishoiuteenuste kulusid, kuid hinnaerinevus on suur ning ei ole üheselt selge, kui suur hinnaerinevus intravenoosest manustamisest on põhjendatud. Seega soovib komisjon otsustamise edasi lükata kuniks on valminud Tartu Ülikooli poolt koostatav raport. Raviasutustel on soovi kõrval võimalik teenuse 229R raames subkutaanset ravimvormi jätkuvalt kasutada, näiteks kui haigla vaates keemiaravi voodite kasutamise suurem efektiivsus katab ära kallima ravimvormi kasutamisest tuleneva miinuse. Patsientide organisatsiooni esindaja jääb eriarvamusele ning soovib ravimi hüvitamist toetada nendele patsientidele, kellel on veenipordiga seotud tüsistused ja ei saaks ravi intravenooselt jätkata ning ei saa rohkem intravenooselt manustatavaid ravimeid.

Komisjoni arvamus (enamuse otsusel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse üle otsustamine edasi lükata kuni valmib Tartu Ülikooli poolt koostatav raport, mis võimaldab manustamisviisi erinevust selgematel alustel hinnastada.

4. TRASTUZUMABEMTANSIIN

Taotlus: Roche Eesti OÜ taotleb ravimi Kadcyla (trastuzumabemtansiini) väljakirjutamise õiguse laiendamist patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnavähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmashaigestumise. Rinnavähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvajatate seast üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest. Ligikaudu 15-20% rinnakasvajatest esineb HER2 geeni amplifikatsioon ehk tegu on inimese epidermaalse kasvufaktori retseptori 2-positiivse metastaatilise rinnavähiga (edaspidi HER2+). Tegu on bioloogiliselt agressiivse rinnavähi vormiga, mida iseloomustavad kõrge progresseerumisrisk, aju metastaasid, halb ravile alluvus. Metastaatiline rinnavähk on ravimatu haigus ning ravi eesmärgid on haiguse progressiooni aeglustamine, elukvaliteedi säilitamine, sümptomite leevendamine ja võimalusel üldise elulemuse pikendamine.

Hetkel on Kadcyla teises reas rahastatud järgmistel tingimustel: trastuzumabemtansiin monoterapiana mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed), täiskasvanud patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga.

Alternatiivne ravi:

II ravireas on patsientidele, kes on I ravireas saanud pertuzumabi kättesaadavad trastuzumab koos või ilma keemiaravita teenuste 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, kolmenädalane

ravikuur“ ja 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)“ raames.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

T-DM1 rahastuse aluseks II ravireas olid uuringud EMILIA ja TH3RESA. Mõlemas III faasi randomiseeritud avatud kliinilises uuringus hinnati T-DM1 efektiivsust ja ohutust HER2+ mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. EMILIA uuringus võrreldes lapatiniib + kapetsitabiiniga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud taksaani või trastuzumabi sisaldavat ravi ning TH3RESA uuringus võrreldes uuringuarsti poolt vabalt valitud raviga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud ravi raviskeemiga, mis sisaldas trastuzumabi ja lapatiniibi.

Uuringutes leiti, et T-DM1 parandab PFS mediaani 3,2 kuud (9,6 kuud vs 6,4 kuud, HR=0,65; 95%CI 0,55-0,77; p-väärtus < 0,0001) EMILIA uuringus ning 2,9 kuud (6,2 kuud vs 3,3 kuud, HR=0,53; 95%CI 0,42–0,66; p<0,0001) TH3RESA uuringus. OS mediaani parandas T-DM1 EMILIA uuringus 5,8 kuu võrra (30,9 kuud vs 25,1 kuud; HR=0,68; 95%CI 0,55-0,85; p-väärtus 0,0006) ning TH3RESA uuringus 6,9 kuu võrra (22,7 kuud vs 15,8 kuud; HR= 0,68; p=0,0007). EMILIA uuringus oli 10,3% T-DM1 patsientidest saanud I ravireas pertuzumabi, kuid neid patsiente eraldi ei analüüsitud. TH3RESA uuringus pertuzumabi saanud patsiente ei olnud.

Tervisekassale teadaolevalt oli avaldatud üks väikesemahuline 82 patsiendiga retrospektiivne uuring (Dzimitrowicz *et al* 2016), kuhu kaasati patsiendid, kes T-DM1 eelselt olid saanud ravi pertuzumabiga. Patsiendid said ravi T-DM1-ga erinevates raviridades: 32% I-II reas, 48% IV või hilisemas ravireas. Uuringus analüüsiti vähemalt 6 kuud ravi saanud patsientide hulka ja kasvaja vastuse määra. Need tulemused olid kehvemad kui PFS ja üldise ravivastuse määr mõõdetava haigusega patsientide seas (ORR) tulemused põhiuuringutes EMILIA ja TH3RESA: 30,8% uuringusse kaasatud patsientidel kestis ravi vähemalt 6 kuud, põhiuuringutes arvestades PFS mediaane, oli tulemus vähemalt 50%. Kasvaja vastuse määr oli 17,9% võrreldes ORR EMILIA uuringus 43,6% ja TH3RESA uuringus 31%. Samuti oli uuringus oluliselt lühem ravi kestus – 4 kuud. Kuna tegu oli mõnevõrra erinevate tulemusnäitajate kaudse võrdlusega, ei olnud võimalik teha lõplikke järeldusi pertuzumabi saanud sihtgrupi T-DM1 ravi kasu osas. Seega kokkuvõttes seati T-DM1 rahastusele piirang tulenevalt ebaselgest kliinilisest kasust kolmikravi kasutamise järgselt.

Tänaseks on publitseeritud täiendavate uuringute tulemusi metastaatilise HER+ rinnavähiga patsientidega, kus T-DM1 saanud patsiendid on eelnevalt saanud pertuzumabi. Taotleja esitas randomiseeritud avatud II faasi uuringu PERNETTA, retrospektiivsete uuringute ning mõningate päriselu andmete analüüside tulemuste lühikirjeldused. Nendest nähtub, et eelnevalt pertuzumabi saanud patsientide PFS mediaan/ravikestus T-DM1-ga II või hilisemas ravireas jäi vahemikku 2,8 - 7,7 kuud. Täpsemalt, 6,8 kuud avatud uuringus PERNETTA (105 pt, II ravirida), 7,1 kuud (32 pt, II ravirida) ja 4,2 kuud (32 pt, III ravirida) retrospektiivses analüüsis Urruticoechea *et al* (2017) patsientidel, kes katkestasid ravi pertuzumabi ja trastuzumabiga III faasi uuringutes CLEOPATRA ja PHEREXA ning said seejärel T-DM1. Conte *et al* (2019) mitmekeskuselises vaatlusuuringus 77 patsiendiga ja jälgimisajaga 7 kuud leiti, et kolmikravi järgselt T-DM1 saanud patsientide PFS mediaan oli 6,3 kuud, OS mediaan ei olnud saavutatud, 1 aasta OS oli 82%. Schneeweiss *et al* (2018). PRAEGNANT registri analüüsis 58 patsiendiga, kes said kolmikravi järgselt T-DM1, leiti et ravikestused olid II, III ja ≥IV ravireas vastavalt: 7,7 kuud, 4,2 kuud ja 4 kuud. Kirjeldatud uuringutes ei eksisteerinud võrdlusgruppi eelnevalt pertuzumabi mittesaanud patsientidega.

Taoline võrdlusgrupp oli olemas kolmes järgnevas uuringus. Pizzuti *et al* (2019) retrospektiivses vaatlusuuringus analüüsiti muuhulgas pertuzumabi ja T-DM1 järjestikuse kasutamise mõju. 371 patsienti said T-DM1 II ravireas, nendest 177 patsienti oli eelnevalt saanud I reas pertuzumabi ja 194 trastuzumabil baseeruvat ravi. T-DM1 ravitulemused olid statistiliselt oluliselt kehvemad patsientidel, kes olid eelnevalt saanud pertuzumabi: PFS mediaan 5,6 kuud vs 8 kuud ($p=0,02$) ning samuti olid halvem 3. aasta elulemuse määr (62,7% vs 82,9% $p=0,01$). Siiski analüüsis, mis hindas II rea T-DM1 kasu (371 pt) sõltumata eelnevast ravist võrreldes mõne muu raviskeemiga (160 pt), leiti, et T-DM1 parandas patsientide PFS: 7 kuud vs 6 kuud ($p=0,003$). Uuringu autorid diskuteerisid, et pertuzumab+trastuzumab ja T-DM1 vahel võib olla ristresistentsuse mehhanism. Sarnasele tulemusele jõuti ka prospektiivses uuringus (Noda-Narita *et al*, 2019), kuhu kaasati 42 mHER+ patsienti: T-DM1 PFS mediaan oli kehvem kui eelnevalt oli patsient saanud pertuzumab+trastuzumabi vs trastuzumabi: 2,8 kuud vs 7,8 kuud ($p = 0,003$). Tulemused olid kehvemad ka retrospektiivses vaatlusuuringus (Vici *et al*, 2017), kus hinnati T-DM1 kasu (250 pt) erinevates raviridades ning mille alagrupianalüüsis leiti samuti, et patsiendid, kes olid eelnevalt saanud pertuzumabi (47 pt), nende PFS oli 4 kuud (vs mittesaanutel 6 kuud) ning OS 17 kuud (vs mittesaanutel 22 kuud

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloahoidja esindaja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi taotletaval sihtgrupil. T-DM1 rahastuse aluseks oli lihtsustatud analüüs, mille meetodika tugines rinnakasvaja TTH raportis 23 kirjeldatule. Lisaks arvestas haigekassa kulutõhususe arvutamisel TH3RESA uuringu PFS ja OS andmeid, EMILIA uuringu PFS andmeid ravi kestuse osas ning T-DM1 ja trastuzumab+paklitakseel hindu. Haigekassa leidis, et sellistel eeldustel kujuneb võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulgaks 0,348 QALY-t (PFS perioodis $(6,2-3,3)/12*0,75$ ning progresseerunud perioodis $((22,7-6,2)-(15,8-3,3))/12*0,5$)²⁴. Ravimi kulutõhusus võrreldes trastuzumab+paklitakseeliga jäi läbirääkimiste tulemusel aktsepteeritava $\leq 40\ 000$ €/QALY juurde. Seejuures tuleb arvestada, et 2017. a maksis võrdlusravina käsitletud trastuzumab+paklitakseeli ravikuur 2228,79 € vs 2024. aastal 198,76 €. Üle 10-kordne hinnalangus on tingitud trastuzumabi biosimilaride turuletulekust. Oluliselt muutunud võrdlusravi hinnaga ei saaks T-DM1 pidada kulutõhusaks juba rahastatud ega ka laiendatud näidustusel.

Siiski on asjakohane täiendavalt läbi viia QALY-de arvutus taotletaval sihtgrupil tuginedes täiendavalt Vici *et al*, 2017 pertuzumabi saanud T-DM1 patsientide PFS tulemuse osas. Antud uuringule tuginemine on Tervisekassa hinnangul põhjendatud, sest pertuzumabi mittesaanud T-DM1 patsientide grupi tulemused on võrreldavad TH3RESA uuringu tulemustega (PFS 6 kuud vs 6,2 kuud, OS 22 kuud vs 22,7 kuud). Asendades lihtsustatud QALY-de arvutuses PFS tulemuse 6,2 kuud (TH3RESA) 4 kuuga (Vici *et al*) ning vähendades 2,2 kuu võrra ka elulemuse tulemust, siis on võidetud QALY-de arv 0,210: (PFS perioodis $(4-3,3)/12*0,75$ ning progresseerunud perioodis $((22,7-2,2-4)-(15,8-3,3))/12*0,5$). Saadud tulemus on ... % madalam sellest tulemusest, mis oli toonase rahastusotsuse aluseks (0,348 QALY-t).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib Eesti onkoloogide hinnangule tuginedes kolmikravi järgselt T-DM1 ravi vajavate patsientide arvuks 20 patsienti aastas. Taotleja on ravikuuri pikkusena arvestanud 4,2 kuud – 7,1 kuud (6-10 3-nädalast tsükli), mis teeb T-DM1 kuluks ... – ... €.

Kui arvestada, et samal ajal väheneks teenuse 229R kasutus 5-9 tsükli võrra ehk keskmiselt 7 tsükli võrra, tähendaks see 20 patsiendi kohta ... euro suuruse kulu vähenemist, mis omab üsna marginaalset mõju lisakulu hinnangule. Kuna tegu ei ole tervistava raviga, siis tõenäoliselt lükkub antud ravi lihtsalt hilisemaks ehk kulu praktikas ära ei jääks.

Onkoloogide esindajad prognoosisid varasemates T-DM1 taotlustes, et II ravireas vajaksid T-DM1 ravi 15 patsienti metastaatilise haiguse relapsi järgselt ja 5 trastuzumab-refraktaarset patsienti aastas²⁵ ning adjuvantravis 20-28 patsienti aastas²⁶ ehk kokku kuni ca 50 patsienti aastas. Tervisekassa 2023. a raviarvete andmetel sai teenust 394R 78 isikut (597 teenuse osutamise korda), kvartalis oli keskmiselt ravil 40-50 isikut. Statistika ei võimalda eristada varajase ja kaugemale arenenud haigusega patsiente, seega ei saa ka hinnata, kas ja kummas segmendis on ravi saajate hulk prognoositust suurem (tuleb silmas pidada, et adjuvantravi võib kesta kuni 14 tsüklit, mis võib tähendada, et adjuvantravi saav isik on kajastatud kahe aasta andmetes).

Arvestades taotleja poolt esitatud prognoosi, tähendaks piirangute leevendamine II ravirea patsientide arvu kahekordistumist. Võttes arvesse ca ...% väiksemat QALY-de arvu, oleks põhjendatud, et ka ravimi maksumus taotletaval sihtgrupil oleks samavõrd väiksem. Arvestades, et 597 teenuskorra eest on põhjendatud maksta täna kehtivat hinda ning lisanduva 190 teenuskorra eest (20 patsienti x ca $(8+11)/2=9,5$ ravitsükli isiku kohta) ... €, teeks see kaalutud keskmiseks põhjendatud hinnaks ... €, mis tähendab, et ravimi maksumus peaks vähenema ca ...%. 20 patsiendi 9,5 ravikuuri aastas maksaks Tervisekassale ... €, kuid täiendavalt tekiks kokkuvõttes olemasolevate patsientide arvelt ca ... €, ehk muudatuse kogumõju oleks kokkuvõttes ... €. Arvestades lisaks võimalikku kokkuvõtetu teenuse 229R kasutamisest, oleks lisakulu ... €.

Eksperti kommentaarid

Arstide seisukohalt oleks taotletav ravim üks lisavõimalus neid patsiente aidata. Hetkel kasutatakse trastuzumabemtansiini kõige sagedamini neil juhtudel, kus on tegemist HER2 positiivse patsiendiga, kes vajab neoadjuvantset süsteemravi ja kellel me ei saavuta täielikku ravivastust ehk ravimit kasutatakse adjuvantravis. Küll aga saavutatakse täielikku ravivastust üha sagedamini tänu sellele, et on kättesaadav PTD (pertuzumab + trastuzumab + Docetxel) süsteemne kombinatsioonravi. Üsna tihti esineb olukorda, kus on saavutatud täielik ravivastus ja jätkatakse ainult aasta vältel trastuzumabiga. Trastuzumabemtansiini kasutatakse vaid siis, kui me ei saavuta täielikku ravivastust ning sellisel juhul jätkab patsient adjuvantravi aasta vältel iga 3 nädala järel sihtmärkravi trastuzumabemtansiiniga. Tuleb nõustuda, et kliiniline tõendusmaterjal kaugemalearenenud haiguse ravis peale pertuzumabi I rea ravi võiks olla natuke parem. Arstide poole pealt võiks olla see ravivõimalus siiski olemas ja mitte ainult peale trastuzumabi, vaid ka pertuzumabi kasutamise järgselt. Siiski ei ole tegemist esimese prioriteediga taotluste hulgast.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletakse kasutamist teise raviritta ka nendele patsientidele, kes on esimeses reas saanud standardravina käsitletavat kolmikravi trastuzumab + pertuzumab + taksaan. Piirang seati tulenevalt ebaselgest kliinilisest kasust kolmikravi kasutamise järgselt. Tõdeti, et taotlusega esitatud kahes põhiuuringus ei käsitletud konkreetset patsienti, kes olid varasemalt pertuzumabi saanud (uuringute teostamise hetkel ei olnud pertuzumab veel I ravirea standard). Ühes põhiuuringus oli 10% patsientidest saanud eelnevalt pertuzumabi ehk et väike osa patsientidest oli tulemustesse kaasatud, kus oli tõendatud PFS ja OS kasu. Komisjon nentis, et paraku ei ole meil teadmist alarühma analüüsi näol, kuidas need patsiendid uuringus käitusid, mistõttu ei ole see kliinilise efektiivsuse hindamiseks piisav. Lisaks on uuringutes käsitletud erinevad raviridu ning ei ole piiritletud teise rea ravi saavate patsientidega, mis lisab tulemustesse veelgi ebakindlust. Nenditi, et ravijuhendid soovivad taotletavat ravimit teise ritta sõltumata eelnevast ravist pertuzumabiga.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et taotlusega ei ole esitatud kuluefektiivsuse analüüsi. Kaudsete võrdluse tulemusena võib pertuzumabi saanutel mõningast efektiivsust näha, kuid ravimi kulutõhusus selles segmendis ei ole üheselt selge. Võib eeldada, et ka märkimisväärse hinnalanguse

korral ei oleks ravim siiski võrreldes alternatiividega kulutõhus. Lisaks kaasneks ravimi hüvitamisega märkimisväärne lisakulu Tervisekassa eelarvele ning arvestades, et ka kulutõhusus Eesti kontekstis alternatiividega võrreldes on teadmata, ei soovita komisjon taotlust rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse ravimi Kadcyla (trastuzumabemtansiini) väljakirjutamise õiguse laiendamiseks patsientidele, keda on eelnevalt ravitud pertuzumabiga, mitte rahuldada.

5. POLATUZUMABVEDOTIIN

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoterapiaga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-48% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. DLBCL-i sümptomiteks on valutu lümfisõlmede suurenemine ühes või mitmes piirkonnas, öine liighigistamine, seletamatu kehakaalu langus ja palavik, mis ei ole seotud infektsioonidega. Lisanduvad lümfisõlmede suurenemise lokaalsed mõjud (valu, ümbritsevatele kudedele/organitele avalduvast survest tingitud funktsionaalsed häired), luuüdi puudulikkuse mõjud ja psühholoogilised mõjud (unetus, ärevus, pidev hirm retsidiivi ja surma ees).

Tervise Arengu Instituudi uuringu “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020“ andmetel diagnoositi Eestis aastatel 2011-2015 470 DLBCL-i esmasjuhtu (keskmiselt 94 esmasjuhtu aastas) ja aastatel 2016-2020 490 esmasjuhtu (keskmiselt 98 esmasjuhtu aastas). DLBCL-i haigestumus tõuseb vanusega, enamasti diagnoositakse haigus vanuses 65–74 aastat.

Alternatiivne ravi:

Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, sisaldab järgmisi raviskeeme:

1. esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon, R-EPOCH ja CD20+ korral tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga,
2. teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga (RB);
3. kolmanda valiku ravi: piksantroon või rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;

Alates 2024. a jaanuarist on polatuzumabvedotiin patsientidele kättesaadav teises või kolmandas ravireas rituksimabi ja bendamustiiniga (teenus 418R „Retsidiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi ravi polatuzumabvedotiiniga, 10 mg“).

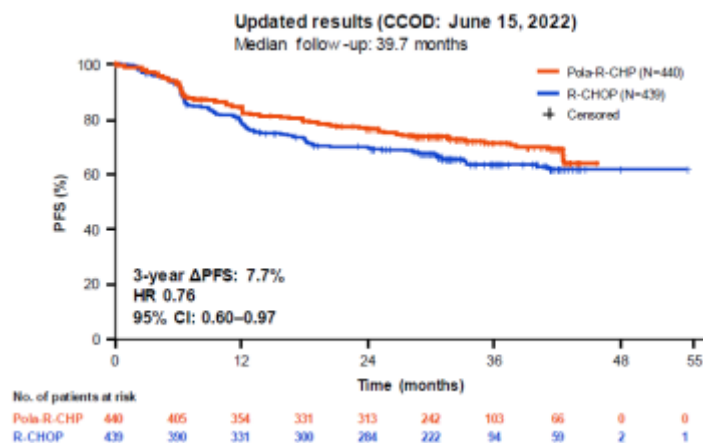
Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

III faasi uuring POLARIX on rahvusvaheline mitmekeskuseline randomiseeritud topeltpime platseebokontrolliga uuring, milles võrreldi polatuzumabvedotiini ja R-CHP kombinatsiooni ning R-CHOP skeemi efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat eelnevalt ravimata DLBCL-i diagnoosiga patsientidel. Uuringusse kaasati 879 eelnevalt ravimata CD20- positiivse DLBCL-iga patsienti, kes muuhulgas olid vanuses 18-80 eluaastat ja ECOG skooriga 0-2. Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas polatuzumabvedotiini, rituksimabi ja CHP kombinatsioonravi (Pola-R-CHP; n=440) või rituksimabi ja CHOP kombinatsiooni (R-CHOP; n=439). Klassikalisest R-CHOP skeemist oli (võimaliku polatuzumabvedotiiniga kattuva neuroloogilise toksilisuse tekkimise ohu tõttu) jäetud ära vinkristiin. Esmane tulemusnäitaja oli uurijate poolt hinnatud progressioonivaba periood (*progression-free survival*, PFS). Uuringu teisesteks peamisteks tulemusnäitajateks olid juhevaba periood (*event-free survival*, EFS), täielik ravivastus (*complete response*, CR) ja üldine elulemus (*overall survival*, OS).

Tulemused:

- 8,2-kuulise jälgimisaja mediaani korral oli haiguse progressiooni, retsidiivi või surma risk Pola-R-CHP rühmas oluliselt väiksem kui R-CHOP rühmas (HR 0,73; 95% UV 0,57-0,95; p=0,02);
- 2 aasta progressioonivaba periood oli Pola-R-CHP rühmas 6,5 protsendipunkti kõrgem kui R-CHOP rühmas (76,7% [95% UV 72,7-80,8] vs 70,2% [95% UV 65,8-74,6]);

Joonis 1. Kaplan-Meieri kõverad PFS osas uuendatud 2022. a andmetel



- PFS kasu Pola-R-CHP vrs R-CHOP püsis ka pikema, 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral: haiguse progressiooni, retsidiivi või surma risk oli Pola-R-CHP rühmas oluliselt väiksem kui R-CHOP rühmas (HR 0,76; 95% UV 0,60-0,97);
- 2 aasta EFS oli Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades vastavalt 75,6% (95% UV 71,5- 79,7) ja 69,4% (95% UV 65,0-73,8), (HR 0,75; 95% UV 0,58-0,96; p=0,02);
- täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel oli ravivastus Pola-R-CHP rühmas püsivam kui R-CHOP rühmas, seda nii haigusvaba perioodi kui ravivastuse kestuse aspektist;
- esmase analüüsi ajal ei olnud üldise elulemuse andmed veel küpsed ja OS ei olnud rühmade lõikes statistiliselt erinev: Pola-R-CHP grupis 88,7% (95% UV, 85,7-91,6) ja R-CHOP grupis 88,6% (95% UV 85,6-91,6), (HR 0,94; 95% UV 0,65-1,37; p=0,75);
- 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral olid tulemused sarnased, mediaan OS oli saavutamata (HR 0,94; 95% UV 0,67-1,33; p=0,73).

Lisaks on veel uuritud järgevat lümfoomravi vajadust ning hinnatud tervisega seotud elukvaliteet (HRQoL). Avaldatud andmete põhjal vajasisid Pola-R-CHP rühma patsiendid 2. liini ravi 34% väiksema

tõenäosusega kui R-CHOP rühma patsiendid (HR 0,66; 95% UV 0,49- 0,88). Patsientide poolt hinnatud tervisetulemite tulemused kinnitasid, et Pola-R-CHP-ravi tagab patsientidele samaväärse elukvaliteedi kui praegune standardravi R-CHOP. Üldine ohutusprofiil oli Pola-R-CHP ja R-CHOP rühmades sarnane. Raporteeritud kõrvaltoimete tüüp ja esinemissagedus oli rühmade lõikes sarnane, uusi ohutussignaale ei tuvastatud.

Uurijate hinnangul ei olnud uuringu jälgimisaeg piisavalt pikk, et tuvastada progressioonivaba perioodi kasu mõju üldisele elulemusele. Varasemalt on näidatud, et PFS ja 2 aasta EFS on DLBCL-ga patsientidel tihti OS-i surrogaatideks ja neid võib kasutada varaste efektiivsuse tulemusnäitajana. Meditsiiniline ekspert toob välja, et kuigi uuringu avaldamise hetkel ei olnud statistiliselt olulist erinevust rühmade vahel üldise elulemuse näitaja osas, siis ka pikem progressioonivaba periood tähendab patsientidele paremat elukvaliteeti ja seda pikemaks ajaks, sest lükkab edasi seda hetke kui patsiendi raviks peaks kasutama teise ravirea ravimeid, mis on potentsiaalselt toksilised ja võivad olla ebaefektiivsed. Esimese tulemusnäitaja põhjal tehtud järeldusi toetab ka teisene tulemusnäitaja, juhuvaba periood (EFS), mis oli Pola-R-CHP rühmas statistiliselt oluliselt parem kui R-CHOP rühmas. Kuigi uuringus osalejate arv ei võimaldanud uuringu kõikide tulemusnäitajate osas piisavat statistilist võimsust, võib polatuzumabvedotiini sisaldav Pola-R-CHP raviskeemi tõendus põhisedelt pidada vähemalt sama efektiivseks või paremaks kui ravi R-CHOP raviskeem.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloahoidja on esitanud Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, kus hinnatakse polatuzumabvedotiini kulutõhusust R-CHP-ga võrreldes R-CHOP-ga eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakkklümfoomiga patsientidel. Mudel põhineb uuringu POLARIX (*data cut-off* juuni 2022) ja uuringu GOYA17 andmetel. Pikaajalise remissiooni hindamiseks on võetud konservatiivne lähenemisviis, mis eeldab mõlemas grupis võrdset raviefekti 42 kuu pärast. Lisaks on eeldatud, et patsiendid, kes ei progresseeru või ei sure enne progresseerumisvaba seisundit, võib pidada pikaajalise remissiooniga patsientideks. Mudeli ajahorisont on eluaegne (60 aastat), ravist saadavat kasu ja kulusid on diskonteeritud 5%-ga. Läbiviidud kulutõhususe analüüs näitas, et Pola-R-CHP-raviga võrreldes R-CHOP raviskeemiga võidetakse 0,276 eluaastat ja 0,258 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on ... €.

Tervisekassa tähelepanekud esitatud analüüsi osas:

1. Esitatud matemaatiline ekstrapolatsioon põhineb lühikese jälgimisaja andmetel, tulemused on modelleeritud väga pikale ajale (60 aastat), pikaajaline elulemuse kasu ei ole teada. Tervisekassa hinnangul võiks kasutada ka 30 aastast ajahorisonti. Muutes mudeli sisendit (30 a ajahorisont) on ICERQALY ... eurot (võidetakse 0,260 eluaastat ja 0,247 QALY).
2. Uuringu mediaan jälgimisaeg ei olnud uurijate hinnangul piisavalt pikk jälgimisaeg, et tuvastada progressioonivaba perioodi kasu mõju üldisele elulemusele. Lisaks on üldise elulemuse andmed ebaküpsed. Pola-R-CHP ja R-CHOP ravi OS ei olnud rühmade lõikes statistiliselt erinev, seega on ebakindel, kas Pola-R-CHP ravil on üldisele elulemuse osas eelis võrreldes R-CHOP skeemiga. Lisaks ei võimaldanud uuringus osalejate arv uuringu kõikide tulemusnäitajate osas piisavat statistilist võimsust. Antud asjaolud toovad välja ka kulutõhusust hinnanud riigid.
3. Erinevate allikate kasutamine modelleerimisel suurendab analüüsi ebakindlust. Lisaks põhiuuringule on andmeid kasutatud uuringust GOYA, kus obinutuzumabi + CHOP võrreldi R-CHOP-iga täiskasvanutel varem ravimata DLBCL-ga patsientidel. GOYA uuringu kliinilisi andmeid kasutati PFS-i pikaajaliste ekstrapolatsioonide kinnitamiseks. Uuringul oli pikem jälgimisaeg kui POLARIX-il (kuni 78,2 kuud, mediaan 47,4 kuud) ning mõlemas uuringus olnud PFS-id olid sarnased: R-CHOP uuringus POLARIX vs GOYA HR: 1,04 (0,81-1,33), kuid OS-i

puhul oli erinevus kahe R-CHOP haru vahel juba suurem - 0,77 (0.55, 1.09). Lisaks saadi GOYA-st ka kasulikkuse (*utility*) andmed.

4. Mudelis on näidatud üldise elulemuse osas mõningast paremust Pola-R-CHP ravi korral, kuid kuna uuringus ei olnud esmase jälgimisaja korral OS rühmade lõikes statistiliselt erinev ning 39,7-kuulise mediaaniga jälgimisaja korral olid tulemused sarnased (mediaan OS oli saavutamata), tundub see väheusutav. Mudelis on võimalik uuringu andmetele tuginedes OS kasu mitte sisse arvestada. Sellisel juhul on kulutõhusus 60a ajahorisondi korral ICERQALY ... eurot (võidetakse 0,187 eluaastat ja 0,198 kvaliteedile kohandatud eluaastat) ning 30a ajahorisondi korral ICERQALY ... eurot (võidetakse 0,175 eluaastat ja 0,189 kvaliteedile kohandatud eluaastat).

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul on Eestis aastas 50 patsienti, kes vajaksid Pola-R-CHP ravi. Iga patsient vajab 6 polatuzumabi sisaldavat ravitsükli ning teenuste osutamise kordade arvuks kujuneb seega 300 ravijuhtu aastas. Teenust vajavate patsientide arv aastate lõikes ei muutu. Iga patsient saab maksimaalselt 6 polatuzumabvedotiini sisaldavat ravikuuri. Tervisekassa statistikale tuginedes on patsientide prognoos realistlik. Taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue, efektiivsema skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel.

Ühe patsiendi ravikuuri maksumus oleks ca ... - ... eurot. Võttes arvesse asjaolu, et taotletava teenuse puhul ei ole tegemist uute ravijuhtudega, vaid kehtivas teenuskoodis olevate raviskeemide asemel uue skeemi kasutamisega olemasolevatel ja juba ravitavatel patsientidel, oleks Polivy kasutuselevõttust tulenev lisakulu hinnanguliselt ühe patsiendi kohta ... - ... eurot ning 50 patsiendi korral ... - ... miljonit eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Uuringutega on näidatud 3 aasta progressioonivaba perioodi kasu 7,7 protsendipunkti ning üldelulemuse mediaani ei ole saavutatud ning saadav kasu ei ole seetõttu selge. Sellest tingitult hindab komisjon kliinilist efektiivsust tagasihoidlikuks. Ravivajadus antud segmendis on mõõdukas, kuna esimeses reas on kättesaadav R-CHOP raviskeem, millega terveneb umbes 60% patsientidest. Polatuzumabvedotiin on alates 2024. aastast kättesaadav teise või kolmanda valiku kombinatsiooniravis koos rituksimabi ja bendamustiiniga.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kuluefektiivsuse analüüsis modelleeriti 60 aastase ajahorisondi korral 0,2 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning mõningast elulemuskasu võib eeldada, kuid uuringu tulemustele tuginedes on selle suurus ja kliiniline olulisus ebakindel. ICER/QALY varieerub sõltuvalt ajahorisondi valikust ... ja ... euro vahel ehk ületab antud segmendis kulutõhusaks peetavat ICER/QALY taset, mis on 20 000€, märkimisväärselt. Lisaks kaasneks ravimi hüvitamisega väga ulatuslik lisakulu Tervisekassa eelarvele. Mõõduka vajaduse ja ebaselge kliinilise kasu ulatuse ning ravimi väga kõrge hinna tõttu ei pea komisjon taotluse rahuldamisest põhjendatuks.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse teenuse „Eelnevalt ravimata difuusse B-suurrakklümfoomi ravikuur polatuzumabvedotiini ja immuunkemoteraapiaga“ lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu, mitte rahuldada.

6. GLOFITAMAB

Taotlus: Eesti Hematoloogide Selts koos Roche Eesti OÜ-ga taotlevad uue teenuse „Glofitamab monoteeraapiana retsiveerunud või refraktaarse difuusse B-suurrakklümfoomi (*diffuse large Bcell lymphoma*, DLBCL) raviks täiskasvanud patsientidel pärast kahte või enamat süsteemse raviliini“.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Difuusne B-suurrakklümfoom (DLBCL) on kõige sagedasem mitte-Hodgkini lümfoomide histoloogiline alatüüp, mis moodustab 30-48% (Eestis kuni 60%) kõigist NHL-i juhtudest. DLBCL-i sümptomiteks on valu lümfisõlmede suurenemine ühes või mitmes piirkonnas, öine liighigistamine, seletamatu kehakaalu langus ja palavik, mis ei ole seotud infektsioonidega. Lisanduvad lümfisõlmede suurenemise lokaalsed mõjud (valu, ümbritsevatele kudedele/organitele avalduvast survest tingitud funktsionaalsed häired), luuüdi puudulikkuse mõjud ja psühholoogilised mõjud (unetus, ärevus, pidev hirm retsidiivi ja surma ees).

Tervise Arengu Instituudi uuringu “Vähk Eestis: haigestumus 2020, elulemus 2016–2020 ja hematoloogilised kasvaja 2011–2020“ andmetel diagnoositi Eestis aastatel 2011-2015 470 DLBCL-i esmasjuhtu (keskmiselt 94 esmasjuhtu aastas) ja aastatel 2016-2020 490 esmasjuhtu (keskmiselt 98 esmasjuhtu aastas). DLBCL-i haigestumus tõuseb vanusega, enamasti diagnoositakse haigus vanuses 65–74 aastat. Esmavaliku ravi korral on 5-aasta elulemuse määr DLBCL-i patsientidel ligikaudu 60–70%, kuid kuni pooled (20-50%) patsientidest muutuvad ravile allumatuks või neil tekib retsidiiv (nn r/r DLBCL patsiendid). Retsiveerunud või ravirefraktaarse haiguse (r/r DLBCL) korral on elulemus enamasti madal.

Alternatiivne ravi:

Eestis on DLBCL patsientidele kättesaadav järgmine ravi:

- esimeses ravireas: CHOP või kombinatsioon rituksimabiga R-CHOP (rituksimab kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubiini, vinkristiini ja prednisolooniga). Terveneb umbes 60% patsientidest. Enamus esmaliku ravi järgseid DLBCL-i retsidiive tekib esimese 24 kuu jooksul ravi algusest. Patsientidel, kellel 24 kuud pärast esimese ravi algust haiguse progressiooni ei esine, on elulemus kliiniliselt sama kui üldpopulatsioonis ja nende remissioon on eeldatavalt püsiv;
- teises ravireas: noorematel ja oluliste terviseprobleemideta patsientidel rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja seejärel konsolidatsiooniks kõrgdoosis keemiaravi koos vereloome tüvirakkude siirdamisega (*autologous stem cell transplant*, ASCT), millega võib lümfoomist tervistuda 30-40% ravitud patsientidest. Siirdamisjärgselt kirjeldatakse siiski haiguse retsidiive kuni 50% juhtudel. Vereloome tüvirakkude siirdamiseks mitesobivatel patsientidel (vanuse, kaasuvate haiguste tõttu) kasutatakse teises ravireas ka rituksimabi ja bendamustiini kombinatsiooni (BR) ning rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (pola-BR);

- kolmandas ravireas: piksantroon, BR, pola-BR. Hetkel tõhusaim ravi on 3. reas rituksimabi, bendamustiini ja polatuzumabvedotiini kombinatsioon. Teised kombinatsioonid (BR, piksantroon) on sisuliselt palliatiivsed.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Glofitamabi ohutust ja efektiivsust on hinnatud käimasolevas mitmekeskuselises avatud disainiga annuse eskaleerimisega mitme kohordiga I/II faasi uuringus NP30179 (NCT03075696). Uuringu I faasis hinnati glofitamabi ohutust, farmakokineetikat ja maksimaalset talutavat annust r/r blümfotsütaarse NHL-iga patsientidel. II faasi üheharulises uuringus hinnatakse glofitamabi monoteeraapia ohutust ja efektiivsust DLBCL-iga patsientidel, kes on saanud vähemalt kaks eelnevat raviliini (12,6 kuud). Viimastel erialakongressidel esitatud andmed on seisuga 16.01.2023, jälgimisaja mediaaniga 21,2 kuud.

Uuringusse kaasati 155 raskesti ravitavat DLBCL patsienti, kellest enam kui pooltel oli IV staadiumi kasvaja, 42%-l suure kasvajamassiga haigus, 58%-l primaarselt refraktaarne haigus ja 86%-l refraktaarsus viimasele eelnenud ravile. Iga kolmas patsient oli saanud CAR-T-raku ravi ja iga viies patsient läbinud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamise. Kõikide patsientide ECOG oli 0-1.

Patsientidele manustati glofitamabi 12 tsükli või kuni haiguse progressiooni või ravile allumatu toksilisuse tekkimiseni. Esmasel efektiivsuse analüüsil võrreldi uuringu esmast tulemusnäitajat - sõltumatu hindamiskogu poolt (IRC) hinnatud täieliku ravivastuse määra - eeldefineeritult täieliku ravivastuse määra ajaloolise kontrolliga, 20%-lise täieliku ravivastusega, mis oli eelnevalt leitud 19 r/r DLBCL uuringu meta-analüüsil. Teisesteks tulemusnäitajateks olid ka IRC hinnatud progressioonivaba periood (PFS) ja üldine elulemus (OS).

Tulemused:

- 12,6-kuulise jälgimisaja mediaani korral saavutas IRC hinnangul täieliku ravivastuse 61 glofitamabi monoteeraapiaga ravitud patsienti ehk 39% patsientidest (95% UV 32–48);
- PFS väärtuseks saadi 4,9 kuud, 12 kuul oli PFS 37%;
- OS mediaaniks saadi 11,5 kuud ja 12 kuul oli OS 50%;
- 24 kuu vaheanalüüsis oli täieliku ravivastuse saanud patsientidest (39%) elus veel 90% ja progressioonivabad 80% patsientidest.

Kaudsete võrdluste tulemused viitavad, et glofitamabi monoteeraapia on tõhusam ka enamuse Eestis kasutatavatest r/r DLBCL 3+ raviliini alternatiividest (piksantroon ja BR), Pola-BR ravi tõhusus sarnaneb glofitamabiga (tabel 1).

Tabel 1. Kaudsete võrdluste tulemused

Võrdlusravi (andmete allikas)	Võrdlus- meetod	HR hindamise meetod	MAIC / PSA baasstsenaariumi glofitamab vrs võrdlusravi võrdluse tulemused	
			OS	PFS
Piksantroon Eyre 2016 (n=90) 2L+ RR DLBCL patsiendid	MAIC	HR (95% CI) kohandamata Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,325 (0,229 – 0,462)	0,426 (0,312 – 0,582) [INV]
		HR Bootstrap-mediaan (95% protsentiili CI) kaalutud Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,379 (0,239 – 0,585)	0,446 (0,300 – 0,675) [INV]
BR Hong 2018 (n=58) 2L+ RR DLBCL patsiendid	MAIC	HR (95% CI) kohandamata Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,534 (0,374 – 0,762)	0,677 (0,481 – 0,953) [INV]
		HR Bootstrap-mediaan (95% protsentiili CI) kaalutud Cox/logistilise regressiooni mudeli põhjal	0,573 (0,436 – 0,742)	0,644 (0,486 – 0,839) [INV]
BR GO29365 3L+ DLBCL patsientide kohort	PSA	Kohandamata (n=161)	0,54 (0,32 – 0,94)	0,59 (0,36 – 0,96) [INV] 0,71 (0,42 – 1,20) [IRC]
Pola-BR GO29365 3L+ DLBCL patsientide kohort	PSA	Kohandamata (n=233)	0,94 (0,67 – 1,33)	0,95 (0,70 – 1,29) [INV] 0,97 (0,71 – 1,33) [IRC]
		Optimaalne paaride sobitamine pluss ühismuutuja kohandamine (n=84 Glofitamab, 84 Pola-BR)	0,71 (0,46 – 1,13)	0,72 (0,50 – 1,15) [INV] 0,73 (0,50 – 1,17) [IRC]
		IPTW (ESS = ~129 Glofitamabi ja ~56,9 Pola-BR jaoks)	0,84 (0,57 – 1,26)	0,93 (0,66 – 1,31) [INV] 0,91 (0,64 – 1,28) [IRC]

CI - usaldusvahemik; ESS – efektiivne valimi suurus (*effective sample size*); HR – riskitiheduste suhe; INV – uurijate hinnatud; IPTW – ravi kaalumise pöördvõrdeline tõenäosus (*inverse probability of treatment weighting*); IRC – sõltumatu hindamiskogu; MAIC - sobitatud-kohandatud kaudne võrdlus (*matching-adjusted indirect comparison*); OS – üldine elulemus; PFS – progressioonivaba elulemus; PSA - tõenäosuspõhine analüüs (*propensity score analysis*).

Glofitamabi kasuks võrdlustulemused on tähistatud rohelisega.

Aastatel 2022-2023 sai Roche Eesti OÜ info kohaselt 9 Eesti patsienti glofitamabi ravi *compassionate use* programmi raames. Sinna võis kaasata r/r DLBCL-iga patsiente, kes olid eelnevalt saanud vähemalt 3 eelnevat süsteemset ravi liini ehk alates 4. ravireast. See on ravirea võrra hiljem kui on Columvi taotletav näidustus. Üheksast glofitamab-ravi saanud patsiendist kuus sai glofitamabi 4. ravireas, üks 5. ja kaks 6. ravireas. Üheksast patsiendist neli sai kätte kogu planeeritud 12-tsüklilise ravi, üks patsient sai 6 ravitsükli, mille järel ta sai minna tüvirakkude siirdamisele, ning ülejäänud neljal patsiendil piirdus ravi haiguse progressiooni tõttu 0,5, 1, 3 ja 7 ravitsükliga. Üheksast glofitamab-ravi saanud patsiendist 4 said glofitamab-raviga täieliku ravivastuse, 4 progresseerus ravi ajal ja 1 retsidiveerus pärast ravi lõppu.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja esitas kulutõhususe analüüsi, kus glofitamabi ravi võrreldakse r/r DLBCL 3+ rea ravis BR-ga, Pola-BR-ga ja piksantrooniga. Glofitamabi efektiivsusandmed pärinesid põhiuuringust NP30179.

Võrdlusravi andmed võeti kirjandusest ja teostati kaudne MAIC analüüs. Kasutati jaotatud elulemusmudelit, mis koosneb kolmest tervisestaadiumist (progressioonivaba, progresseerunud haigus ja surm). Analüüs esitati Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeriti 5% määraga aastas. Ajahorisondiks valiti 60 aastat. Mudeli peamised efektiivsussidendid olid PFS ja OS. Analüüsi tulemused olid järgmised:

- glofitamab vs BR: võidetakse 2,46 QALY, ICER QALY ... eurot;
- glofitamab vs Pola-BR: võidetakse 0,56 QALY, ICER QALY ... eurot;
- glofitamab vs piksantroon: võidetakse 2,77 QALY, ICER QALY ... eurot.

Tervisekassal olid mudeli osas mõned tähelepanekud:

1. Mudelis kasutati 60 aastast ajahorisonti, kuid võttes arvesse taotluses toodud ravitava populatsiooni vanust (65–74 aastat) ning terve inimese keskmist oodatavat eluiga, on nii pika ajahorisondi kasutamine ebarealistlik. Lisaks on uuringu NP30179 jälgimisaeg lühike (jälgimisaja mediaan <2 aasta) ning pole teada pikaajalised suremuse andmed. Sobivam oleks kasutada 10-aastast ajahorisonti, mille mõju glofitamabi kulutõhususele hindas ka Šotimaa, Kanadale esitati mudel 20-aastase ajahorisondiga.
2. Taotleja eeldas, et glofitamabi kasutamisel saavutavad patsiendid pikaajalise remissiooni/suremuse, kuid uuringu NP30179 jälgimisaeg on lühike (jälgimisaja mediaan <2 aasta), mistõttu on veel vara öelda, kas glofitamabi kasutamine annab pikaajalise efekti või mitte. Seetõttu on Tervisekassa hinnangul kohane seda efekti mitte arvestada. Ka Šotimaa hindas selle mõju glofitamabi kulutõhususele.
3. Taotleja eeldas, et glofitamabiga saavutatud PFS ja OS kasu ajas ei muutu (ei arvestatud *treatment waning* efekti), kuid kuna uuringu NP30179 jälgimisaeg on lühike, muudab see eeldus glofitamabi kulutõhususe ebakindlamaks. Tervisekassa hinnangul oleks kohane hinnata ka *treatment waning* mõju glofitamabi kulutõhususele. Sellisel juhul eeldab mudel, et glofitamabi efekt hakkab vähenema alates kolmandast aastast ning kaob viiendaks aastaks täielikult.
4. Mudelis on obinutuzumabi kuuri hinnaks märgitud ... eurot. Obinutuzumabi 1mg hind on hetkel teenuste 256R ja 257R korral 3,71 eurot, seega 1000 mg annus maksab Tervisekassale 3710 eurot.

Tabel 2. Tervisekassa kohandustega läbiviidud stsenaariumianalüüs

	glofitamab vs BR		glofitamab vs Pola-BR		glofitamab vs piksantroon	
	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY
Baasstsenaarium	2,46	€	0,56		2,77	
1	1,4	€	0,33		1,7	
2	2,36	€	0,39		2,05	
2+3	1,14	€	0,39		1,06	
4	2,46	€	0,56		2,77	
1+2+3+4	1,02	€	0,27		0,99	

Kuna kaudsete võrdluste tulemused viitavad, et glofitamabi monoterapia on sama tõhus kui pola-BR ravi, viis Tervisekassa läbi ka nende ravikulude otsese võrdluse. Vastavalt punktile 2 maksab glofitamabi 12 tsükli ravi Tervisekassale koos obinutuzumabi eelraviga ... eurot. Polivy (polatuzumabvedotiin) soovitatav annus on 1,8mg/kg manustatuna intravenoosse infusioonina iga 21

päeva järel kombinatsioonis bendamustiini ja rituksimabiga 6 tsükli vältel. Tervisekassa leidis, et glofitamabi ravi on Pola-BR ravist ... euro võrra kallim.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja kirjeldab, et TAI andmetele tuginedes saab Eestis DLBCL-i esmasdiagnoosi ~100 patsienti aastas. Neist ~10% saab ainult sümptomaatilist ravi ja vähivastast ravi alustatakse ~90 patsiendil. Neist retsidiveerub ~40% ehk 36 juhtu. Neist umbes kolmandikule ehk 12 juhul on võimalik teha autoloogne siirdamine, haigus retsidiveerub pärast autoloogset siirdamist 50% juhtudest ehk 6 patsiendil. Autoloogse siirdamise kandidaadid ei ole 24 patsienti, neist 8-10-l on teise valiku ravi efektiivne ja 6-l patsiendil haigus retsidiveerub. Kokku jõuab kolmanda ravivalikuni 12 patsienti (6 autoloogse siirdamise järgselt ja 6 konventsionaalse ravi järgselt). Neist on glofitamab-raviks sobilikud hinnanguliselt kaks kolmandikku ehk 8 patsienti. Kliinilises uuringus NP30179 oli patsientide poolt saadud ravitsüklike arvu mediaan 5, maksimaalselt võib glofitamabi kasutada 12 tsükli (pikkus 8,5 kuud). Seega aastate jooksul patsientide arv ei summeeru ja patsientide arv peaks püsima samas suurusjärgus.

8 patsiendi 5 tsükli ravi maksaks Tervisekassale 348 475,04 eurot (glofitamab 318 795,04 ja obinutuzumab 29 680 eurot) ning 12 tsükli ravi 853 735,04 eurot (glofitamab 824 055,04 eurot ja obinutuzumab 29 680 eurot).

Uus teenus asendaks osaliselt teenuskoodi 308R või 418R kasutamist (Pola-BR, BR ja piksantroni kasutamine väheneb). Eesti Hematoloogide Seltsi hinnangul kahaneb piksantroni ja BR kasutus kolmandas raviliinis tänu Pola-BR rahastamisele eeldatavalt marginaalseks. Piksantron ja BR on sisuliselt suboptimaalne ravi, mis on suunatud palliatsioonile ja mitte tervistumisele, mistõttu efektiivsemate ravivalikute olemasolul ei ole põhjust neid kasutada. Patsiendid, kes ei ole vereloome tüvirakkude siirdamiseks sobilikud, kuid on heas või rahuldavas üldseisundis (ECOG 0–2), saavad alates jaanuarist 2024 teises reas BR asemel BR ja polatuzumabvedotiini kombinatsiooni (ehk Pola-BR), mida kolmandas reas enam ei korrata. Seega jääks glofitamabi rahastusele võtmise korral r/r DLBCL kolmandas ravireas kasutusele eelkõige glofitamabi monoterapia. Pola-BR valik kolmandas raviliinis jääks üksikutele patsientidele, kes pole jõudnud autoloogse vereloome tüvirakkude siirdamisele ja on teises raviliinis saanud muud ravi kui BR. Autoloogse siirdamise järgse retsidiivi korral on valik Pola-BR ja glofitamabi vahel, kus glofitamab-ravi võiks sobida kuni 2/3-le patsientidest.

Müügiloa hoidja tagasiside:

Müügiloa hoidja on teinud täiendava hinnapakumise langetades hinda esialgselt pakutud hinnast ...%. Glofitamabi 12 tsükli ravi koos obinutuzumabi eelraviga ... eurot, mis on Pola-BR ravist ... euro võrra kallim. Kui võtta aluseks, et uuringus oli tsüklike mediaan 5, siis on glofitamabi maksumus Pola-BR-st ... eurot soodsam. 8 patsiendi korral oleks lisakulu sõltuvalt tsüklike arvust 5 tsükli korral ... eurot ning ulatudes 12 tsükli korral kuni ... euroni.

Tervisekassa viis uue pakutud hinnaga läbi mudelis kordusanalüüsi, mille tulemused on kajastatud tabelis 3. Lisaks on MLH välja toonud, et kasutada võiks 15 või 20 aastast ajahorisonti, mille korral stsenaariumianalüüs on toodud välja tabelis 4.

Tabel 3. Kordusanalüüs arvestades täiendavat hinnalangust

	glofitamab vs BR		glofitamab vs Pola-BR		glofitamab vs piksantroon	
	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY
Baasstenaarium	2,46		0,56		2,77	
1	1,4		0,33		1,7	
2	2,36		0,39		2,05	
2+3	1,14		0,39		1,06	
1+2+3	1,02		0,27		0,99	

Tabel 4. Stsenaariumianalüüs 15- ja 20-aastase ajahorisondi korral

	glofitamab vs BR		glofitamab vs Pola-BR		glofitamab vs piksantroon	
	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY	QALY	ICER QALY
Baasstenaarium	2,46		0,56		2,77	
15 aastat ja 2+3	1,09		0,32		1,02	
20 aastat ja 2+3	1,11		0,35		1,04	

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotluses esitatud põhiuuringu 24 kuu vaheanalüüsi järgi oli täieliku ravivastuse saanud patsientidest 80% progressioonivabad, kuid jälgimine kestab ning lõplikke tulemusi veel teada ei ole. Läbiviidud kaudsed võrdlused näitavad glofitamabi monoterapia samaväärset efektiivsust võrreldes pola-BR raviskeemiga, mis on alates 2024. aastast patsientidele kättesaadav.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. 15-aastase ajahorisondi puhul tuleb piksantrooni ja BR skeemide võrdset kasutust arvesse võttes kaalutud keskmine ICER/QALY ... €, võidetakse 1,05 QALY, mis jääb aktsepteeritavasse vahemikku. Siiski peab arvestama, et glofitamabi maksimaalne tsüklite arv on 12, mille korral oleks tekkiv lisakulu võrreldes pola-BR raviskeemiga märkimisväärne. Sellest tingitult soovib komisjon taotluse rahuldamiseks sõlmida müügiloa hoidjaga riskijagamise lepe, mille kohaselt hüvitatakse ravi glofitamabiga teatud tsüklite arvu ulatuses, mis jääb võrdluses pola-BR raviskeemiga kuluneutraalseks.

Komisjoni otsus (ühehäälnel):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse glofitamabi monoterapia lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu retsidiveerunud või ravirefraktaarse difuusse B-suurrakk-lümfoomiga (r/r DLBCL) patsientide raviks, kes on saanud eelnevalt vähemalt kaks ravirida, rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamisega ei kaasne lisakulu Tervisekassa eelarvele.

7. VUTRISIRAAN

Taotlus: Medison Pharma Estonia OÜ taotleb ravimi vutrisiraani lisamist tervishoiuteenuste loetellu transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos, RHK-10 kood E85.1) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia hinnatuna Coutinho *et al.* TTR-FAP klassifikatsiooni alusel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Transtüretiini-vahendatud amüloidoos (ATTR) on progresseeruv, puuet põhjustav ja surmaga lõppev haigus, mis on tingitud valesti volditud (ingl k *misfolded*) TTR valkudest, mis ladestuvad amüloidina

mitmetes elundites, sealhulgas perifeerses närvisüsteemis, südames ja seedetraktis. Eristatakse kahte tüüpi ATTR-i: pärilik (perekondlik) amüloidoos ehk hATTR ja metsiktüüpi amüloidoos ehk wtATTR. Vastavalt amüloidi peamisele ladestumiskohale jagatakse haigus kaheks peamiseks fenotüübiks: ATTR-polüneuropaatia ja ATTR-kardiomüopaatia. Esineda võib ka nende sega-fenotüüp. Käesoleva taotluse fookuses on polüneuropaatiaga hATTR. hATTR esineb täiskasvanud patsientidel. Mediaanvanus sümptomite ilmnemisel on 59,6 aastat ja diagnoosi ajal 63,6 aastat.

Kliiniliselt avaldub polüneuropaatiaga hATTR progresseeruva ja pöördumatu sensomotoorse ja autonoomse neuropaatia, mis algab tavaliselt varvaste tundlikkushäiretest ja liigub kiiresti ülespoole jalgade proksimaalsematesse osadesse ja kättesse. Haiguse progresseerumine põhjustab lihasnõrkust, valutundlikkuse vähenemist, üldist nõrkust, suutmatust sooritada igapäevaseid tegevusi, kahheksiat, liikumisvõime kaotust ja füüsilise funktsiooni järkjärgulist langust. Peamised surmapõhjused on südamepuudulikkus/südame rütmihäired või pikaajalisest alatoitlusest tingitud kurnatus.

Polüneuropaatiaga hATTR on harvikaigus, mille levimus Euroopas on hinnanguliselt 0,1 juhtu 10 000 elaniku kohta ehk 1,02 : 100 000 kohta. Kui lähtuda Euroopa Liidu keskmisest levimusemäärast, võiks Eestis olla kuni 14 sümptomaatilist patsienti, kuid kui lähtuda kõige madalama levimusega riikidest, siis oleks levimus Eestis 0,8 isikut.

Alternatiivne ravi:

Täna ei rahastata Eestis ühtegi otseselt hATTR-PN ravivõimalust (patisiraan, inoterseen, tafamidis); ainus ravivõimalus on sümptomaatiline/palliativne ravi. Kättesaadavad on erinevad toimeained, mida kasutatakse sümptomaatiliseks raviks (pregabaliin, gabapentiin, erinevad valuvaigistid, GIT sümptomaatika ravimid, prednisoloon ja metüülprednisoloon, antidepressandid jne). Patsiendid võivad saada ka neeru – ja/või maksasiirdamist, kui selleks ollakse sobilikud.

Tafamidis kättesaadav alates 1. juulist 2024, kardiomüopaatiaga hATTR-amüloidoosi patsientidele, kellel on dokumenteeritud transtüretiiniga seotud amüloidoosi kardiomüopaatia, NYHA I-III klassi südamepuudulikkuse esinemine, anamneesis südamepuudulikkus või südamepuudulikkuse kliinilised nähud, mis vajasisid ravi diureetikumiga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

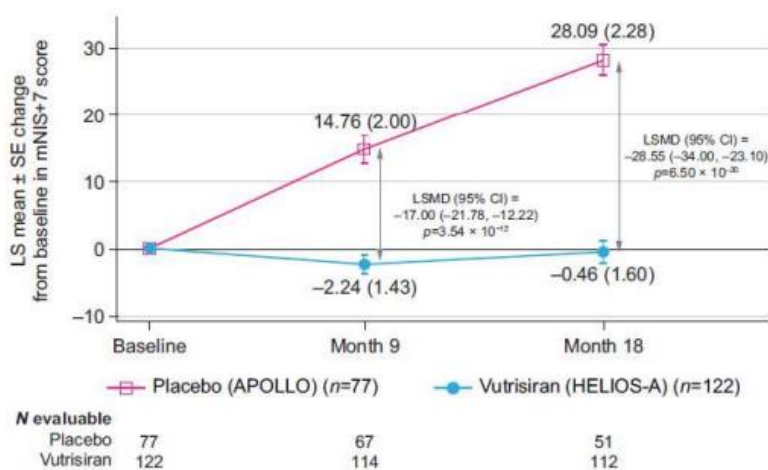
Vutrisiraani efektiivsust ja ohutust hATTR-amüloidoosi ja polüneuropaatiaga patsientidel on hinnatud III faasi randomiseeritud avatud uuringus HELIOS-A. Patsiendid randomiseeriti saama kas vutrisiraani 25 mg iga kolme kuu järel (n=122) või patisiraani 0,3mg/kg iv iga 3 nädala järel (n=42) kuni 18 kuu jooksul. Efektiivsuse hindamised põhinesid uuringu vutrisiraani rühma võrdlusel välise platseeborühmaga (n=77) APOLLO uuringust. APOLLO oli randomiseeritud topeltpime 3. faasi uuring, mis võrdles patisiraani ja platseebot 18-kuulise ravi jooksul. Uuringusse kaasatavatel patsientidel pidi olema polüneuropaatia puude (PND) skoor \leq IIIb, Karnofsky sooritusvõime skoor \geq 60% ning piisav maksa- ja neerufunktsioon. APOLLO ja HELIOS-A uuringute patsientide kaasamistingimused ja tulemusnäitajad olid sarnased. Üleüldiselt oli patsientide mediaanvanus oli 60 aastat ja mediaanaeg diagnoosist 2,22 aastat. Esindatud oli 26 erinevat TTR-mutatsiooni, neist kõige sagedasem oli V30M (45,1%). TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel olid 36% patsiente 1. staadiumis (PND skoor I) ja 67% patsientidest 2. staadiumis (PND skoor II 41%, IIIA 14% ja IIIB 9%) ning 3. staadiumi haigusega patsiente ei olnud. Eelnevalt tafamidist oli kasutanud vutrisiraani rühmas 43,4% ja platseebo rühmas 35,1% patsientidest.

HELIOS-A ja APOLLO uuringute esmane tulemusnäitaja oli modifitseeritud neuropaatilise häire skoori +7 (mNIS+7) muutus 18 kuuga võrreldes ravieelsega. mNIS+7 skaala (joonis 1) loodi spetsiifiliselt hindamaks polüneuropaatilist puuet hATTR amüloidoosiga patsientidel. mNIS+7 kasutab

standardiseeritud ja kvantitatiivseid hinnanguid lihasnõrkuse, kõõlusperiostaalreflekside, sensoorsehäire ja autonoomse kahjustuse kvantifitseerimiseks. mNIS+7 skaala tulemus on 0 kuni 304 punkti. Kliiniliselt oluliseks loetakse vähemalt 2-punktilist muutust.

9. kuul oli mNIS+7 skoori vähimruutude (LS) keskmine muutus algtasemest vutrisiraani rühmas –2,24 punkti ja platseebo rühmas +14,76 punkti (vahe -17,0 punkti, 95% UV –21,78 kuni –12,22; $p < 0,0001$). Vutrisiraani paremus püsis 18. kuul: LS keskmine muutus algtasemest oli vutrisiraani rühmas –0,46 punkti ja platseebo rühmas +28,09 punkti (vahe –28,55 punkti, 95% UV –34,0 kuni –23,1; $p < 0,0001$). Tulemused näitavad, et vutrisiraan aeglustab polüneuropaatia progressiooni 18. kuul mNIS+7 skoori järgi.

Joonis 1. mNIS skoori vähimruutude keskmine muutus algväärtusest



Vutrisiraan ravi näitas statistiliselt olulist paranemist kõikides teisestest tulemusnäitajates, mõõdetuna ravieelsest perioodist kuni 9. ja 18. kuuni, võrreldes uuringu APOLLO välise platseeborühmaga (kõigil $p < 0,0001$). Näiteks paranes oluliselt Norfolk'i QoL-DN (elukvaliteedi diabeetilise neuropaatia) üldskoor (rühmade vaheline keskmine LS erinevus oli 9. kuul –16,2 punkti ja 18. kuul –21,0 punkti [mõlemad $p < 0,0001$]). Samuti näitas head tulemust ka 10m käimistestis, keskmises KMI ja R-ODS skaalas (Raschi üldise puudeskaala). HELIOS-A 18-kuulise raviperioodi vältel olid kõige sagedamini esinevad kõrvaltoimed vutrisiraaniga ravitud patsientidel valu jäsemetes (15%) ja liigesevalu (11%) ning A-vitamiini vaegus.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud farmakoökonomilise analüüsi hindamiseks vutrisiraani hATTR-PN ravis 1. või 2. staadiumi täiskasvanud patsientidel võrreldes hetkel prima toetava raviga (BSC). Esitatud on Markovi mudel, milles kajastatakse haiguse progresseeruvat kulgu (7 staadiumit). Mudelisse sisenemisel jaotub patsientide kohort haigusstaadiumitesse PND I kuni PND IIIB vastavalt patsientide PND algväärtusele uuringus HELIOS-A ning võivad liikuda ühest seisundist teise. Mudeli baasjuhtumi analüüs kasutab eluaegset ajahorisonti (40 aastat).

Baasjuhtumi analüüsis leiti, et vutrisiraani ravi pikendab hATTR-amüloidoosi 1. või 2. staadiumi polüneuropaatiaga patsientide elulemust 1,39 LY võrra võrreldes BSC-ga (7,97 vs 6,59). Vutrisiraani raviga võidetakse 1,83 QALY-t võrreldes BSC-ga (4,60 vs 2,77). Ravimi täiendkulu tõhususe määr (ICER) on ... eurot QALY kohta.

Lisaks toob taotleja välja, et vutrisiraani ravi foonil hoitakse kokku 17 893 eurot tervishoiuressursside kuludelt (mudeli tsükli pikkus 6 kuud). 30-aastase ajahorisondiga muutuvad tulemused minimaalselt

andes ICER ... €/QALY kohta (lisanduv LY 1,38 ja QALY 1,83). 20-aastase ajahorisondiga andes ICER ... €/QALY kohta (lisanduv LY 1,34 ja QALY 1,80) Võttes arvesse hoolekandja elukvaliteeti (andmed NICE inoterseeni taotlusest), oleks lisanduv LY 1,39 aastat, lisanduv QALY 2,03 aastat ning ICER ... €/QALY kohta.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud 4 aasta patsientide prognoosi, mille põhjal arvatakse, et Eestis alustab ravi vutrisiraaniga 2-4 patsienti. Tervisekassa statistika järgi on alates aastast 2021 kuni 2024 kinnitatud kolm E85.1 diagnoosiga isikut.

Tabel 1. Patsientide arvu prognoos tuginedes 2024. a seisuga E85.1 diagnoosiga patsientidele ja meditsiinilise eksperdi hinnangule

Aasta	Isikute arv	Ravijutude arv isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	Kulu Tervisekassale aastas kokku
1. aasta	3	4	12	
2. aasta	4	4	16	
3. aasta	5	4	20	
4. aasta	5-6	4	20-24	

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse üle. Tõdeti, et haigus on kurnav, progresseeruv ning puuet ja surma põhjustav. Polüneuropaatiaga patsientidele on hetkel võimalik rakendada ainult sümptomaatilist või palliativset ravi. Küll aga on kardiomüopaatia puhul rahastatud tafamidis, millel on näidustus ka 1. tüüpi polüneuropaatia korral, kuid käesolevalt ei ole selle hüvitamist taotletud. Seetõttu hindab komisjon katmata ravivajadust 1. ja 2. tüüpi polüneuropaatia korral suureks. Tõdeti ka, et paljudel juhtudel võib patsientidel esineda ka segatüüpi hATTR, mille korral patsiendid ravile tafamidisega kvalifitseeruvad. Arutleti ravi vajavate patsientide arvu üle. Taotleja on prognoosinud järgnevatel aastatel 3-6 patsienti, mis komisjoni hinnangul võib olla pisut alalävine prognoos. Diagnoosi kinnitab biopsia, mille tõttu võib diagnoos hilineda. Arvestades haiguse levimust, mis on 1:100 000 elaniku kohta, võib Eestis olla kuni 13 patsienti.

Arutleti kliinilise efektiivsuse üle. Nenditi, et uuringuandmed on küllaltki lühikesed – jälgimisajaga 18 kuud. Komisjonile jäi mõnevõrra arusaamatuks, kuidas saab 0-304 skaala ulatuses olla kliiniliselt oluline juba 2-punktiline muutus modifitseeritud neuropaatilise häire skoori skaalal ning kuidas skaala punktide muutus mõjutab patsientide elukvaliteeti. Sellest tulenevalt leiab komisjoni, et peamistele tulemusnäitajatele tuginedes on kliinilise kasu ulatuse kohta järeldusi keeruline teha.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tõdeti, et ravimi hind ja selle hüvitamisega kaasnev lisakulu on kolossaalsed. Komisjonile teadaolevalt maksab ravim Prantsusmaal ligikaudu 30% vähem kui Eestile pakutud hind. Näidustuse poolest nendele patsientidele sobiv tafamidis on taotletavast ravimist mitmeid kordi soodsam, kuid paraku ei ole Tervisekassale esitatud vastavat taotlust ravimi hüvitamiseks polüneuropaatia korral. Samas on võimalik taotleda tafamidise patsiendipõhist hüvitamist erandkorras. Kliinilise kasu ebakindluse ning vutrisiraani kõrge hinna tõttu ei soovita komisjon taotlust rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse ravimi vutrisiraani lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi (hATTR-amüloidoos, RHK-10 kood E85.1) raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia hinnatuna Coutinho *et al.* TTR-FAP klassifikatsiooni alusel, mitte rahuldada.

Ott Laius

Juhataja

Kati-Riin Vösaste

Protokollija