

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Liivalaia 36, Tallinn

23.01.2025 nr 1

Algus kell 13.30, lõpp kell 14.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Marko Tähnas (Tervisekassa)  
Helen Ilumets (Eesti Arstide Liit)  
Kärt Veliste (Sotsiaalministeerium)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)

Komisjoni korraldaja: Getter Hark (Tervisekassa)

Protokollija: Kati-Riin Vösaste (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Osimertiniib (Lisa 1. Astra Zeneca Eesti AS taotlus ravimi **Tagrisso** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
2. Mavakamteen (Lisa 2. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Camzyos** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
3. Iptakopaan (Lisa 3. SIA Novartis Baltics taotlus ravimi **Fabhalta** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Sõlmelise sügatõve ravi IL-4 retseptori  $\alpha$ -ahela vastase antikehaga, taotlus nr **1591** (Lisa 5. Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
5. Lisaküsimus Eesti Puuetega Inimeste Koja poolt.

### 1. OSIMERTINIIB

**Taotlus:** 100%, kombinatsioonis pemetrekseedi ja platinapõhise keemiaraviga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakulise kopsuvähi esmaavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR aktiveerivad mutatsioonid

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Kopsuvähk on maailmas sageduselt teine pahaloolumuline kasvaja moodustades 11,4% kõikidest vähijuhtudest ning põhjustades kõige enam vähist tingitud surmajuhtumeid (18%). Histoloogia alusel jaotatakse kopsuvähki mitteväikerakk-kopsuvähiks (NSCLC), mida esineb valdavalt 85% patsientidest

ja väikerakk-kopsuvähiks. Varajases staadiumis on NSCLC sageli asümptomaatiline, mistõttu võib diagnoos hilineda. Sellest tulenevalt diagnoositakse suur osa patsientidest kaugelearenenud haigusstaadiumis: hinnanguliselt 70% patsientidest esineb diagnoosimise hetkel mitteresetseeritav III või IV staadiumi haigus. Mida hilisemas staadiumis kasvaja diagnoositakse, seda madalam on patsientide 5-aasta elulemus. II staadiumi haiguse puhul on oodatav 5 aasta elulemus 53-60%, kuid IV staadiumi puhul 0–10%.

Sagedasemad kopsuvähi sümptomid on (krooniline) köha, veriköha, sagedased kopsupõletikud, mis ei allu antibakteriaalsele ravile, õhupuudustunne ning valu rindkeres. Kopsuvähi üldsümptomiteks on isutus, kaalulangus, nõrkus, ebaselge palavik. Lisaks võib kopsuvähk põhjustada ülemise õõnesveeni sündroomi, hääle kähedust, düsfaagiat, striidorit. Kopsuvähi teket soodustavad mutatsioonid EGFR (epidermaalse kasvufaktori retseptor), ALK ja KRAS geenides. EGFR mutatsioone esineb u 10–15%-l euroopiidse rassi NSCLC-ga patsientidest. Enamusel EGFR sensitiseeriva mutatsiooniga patsientidest kujuneb ravimresistentsus keskmiselt 9–12 kuud pärast ravi türosiini kinaasi inhibiitoritega, mille tõttu haigus progresseerub.

#### Alternatiivne ravi:

Eestis on EGFR mutatsiooniga NSCLC 1. rea raviks soodustatud tervishoiuteenuse 265R kaudu esimese ja teise põlvkonna EGFR-TKI-d erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib. Lisaks on soodusravimite loetelus kolmanda põlvkonna TKI osimertiniib, mis on soodustatud monoteraapiana lokaalselt levinud või metastaatilise NSCLC kopsuvähi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel, kellel esinevad EGFR aktiveerivad mutatsioonid.

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

Osimertiniibi efektiivsust ja ohutust kombinatsioonis pemetrekseedi ja plaatinapõhise keemiaraviga võrreldes osimertiniibi monoteraapiaga on uuritud III faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud aktiivkontrolliga uuringus FLAURA2. Uuringusse kaasati 557 täiskasvanud patsienti, ECOG staatusena 0 või 1, kellel oli lokaalselt edasi arenenud või metastaatiline NSCLC ja kes ei olnud varem saanud süsteemset ravi edasi arenenud haiguse raviks. NSCLC oli patoloogiliselt kinnitatud koos EGFR mutatsiooniga (ekson 19 deletsioon või ekson 21 asendusmutatsioon L858R). Patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 saama osimertiniib monoteraapiat (n=278) või kombinatsioonis keemiaraviga (n=279). Kombinatsioonravi rühma patsiendid said osimertiniibi (80 mg 1x päevas) ja intravenooset pemetrekseedi (500 mg ruutmeetri kehapindala kohta) + tsisplatiini (75 mg ruutmeetri kehapindala kohta) või karboplatiini, mida manustati intravenoosselt 1. päeval iga 21-päevase tsükli jooksul, kokku 4 tsükli. Sellele järgnes säilitusravi osimertiniibiga (80 mg 1x päevas) ja pemetrekseedi (500 mg ruutmeetri kehapindala kohta) iga 3 nädala järel.

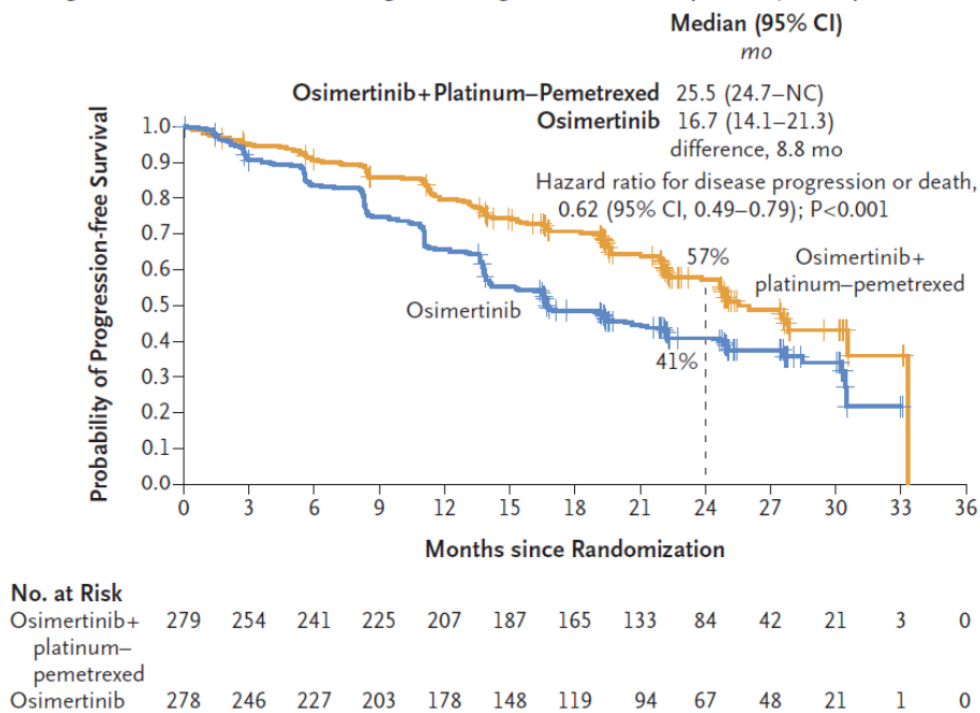
Esmane tulemusnäitaja oli uurija poolt RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) 1.1 alusel hinnatud progressioonivaba periood (PFS), mis oli defineeritud kui aeg randomiseerimisest kuni objektiivse haiguse progressioonini või surmani. Teisesteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS), objektiivne ravivastus, ravivastuse kestus, haiguse kontroll, ravivastuse sügavus ja teine progressioonivaba periood (PFS2). Lisaks hinnati ravimi ohutust. Keskmine ravi kestus oli 22,3 kuud osimertiniib-keemiaravi grupis ning 19,3 kuud osimertiniibi grupis.

#### **Tulemused:**

- uurija hinnatud haiguse progressioon või surm esines 120 patsiendil (43%) osimertiniib + keemiaravi grupis ja 166 patsiendil (60%) osimertiniibi grupis;

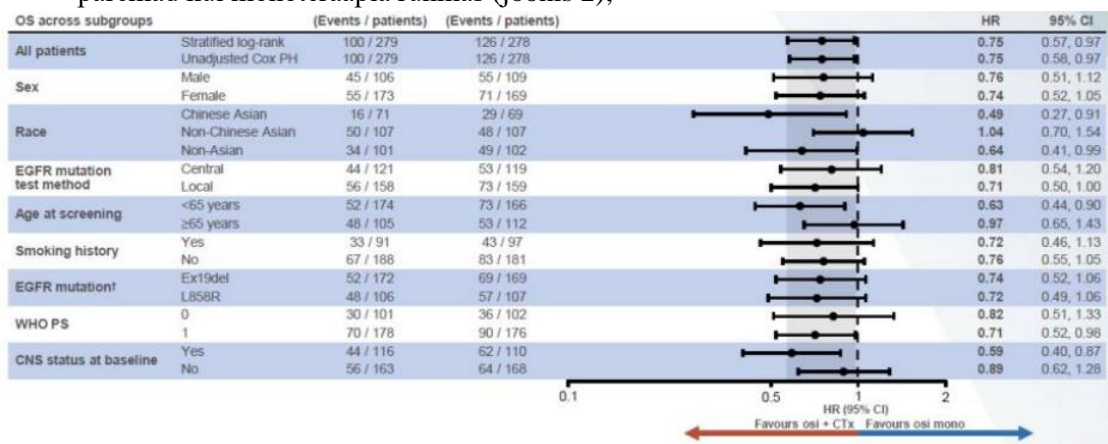
- kombinatsioonravi rühmas oli statistiliselt oluline progressioonivaba perioodi (PFS) paranemine võrreldes monoterapiaga: PFS mediaan 25,5 kuud vs 16,7 kuud (HR 0,62, 95% UV: 0,49–0,79,  $p < 0,001$ );
- 24. kuul oli kombinatsioonravi rühmas elus 57% patsientidest ning monoterapias 41% patsientidest;
- teise vaheanalüüsi andmetel (*data cutoff* 8. jaanuar 2024) oli mediaan jälgimisperiood kombinatsioonravi rühmas 31,7 kuud ja osimertiniib monoterapias 30,5 kuud. Kombinatsioonravi rühmas ei olnud mediaan OS-i veel saavutatud. Osimertiniibi monoterapias rühmas oli see 36,7 kuud (HR 0,75; 95% UV: 0,57–0,97;  $p = 0,028$ );

**A Progression-free Survival According to Investigator Assessment (full analysis set)**



**Joonis 1. FLAURA2 uuringu PFS tulemused Kaplan-Meieri kõveral**

- analüüsi ka kesknärvisüsteemi (CNS) metastaasidega patsientide progressioonivaba perioodi tulemusi. Uuringu alguses oli CNS metastaasidega patsientidel mediaan PFS kombinatsioonravi rühmas 24,9 kuud vs 13,8 kuud monoterapias rühmas. OS teise vaheanalüüsi tulemused näitavad, et CNS metastaasidega patsientidel on kombinatsiooniravi rühmas OS tulemused paremad kui monoterapias rühmas (joonis 2);



**Joonis 2. Üldelulemuse (OS) alarühmade analüüs (teine vaheanalüüs).**

- 3. või kõrgema astme kõrvaltoimetest teatati 64% kombinatsioonravi rühmas vs 27% osimertiniibi monoterapia rühmas. Osimertiniibi ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid teatati 11% kombinatsioonravi rühmas vs 6% monoterapia rühmas. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed kombinatsioonravi puhul on lööve (49%), kõhulahtisus (43%), söögiisu vähenemine (31%), stomatiit (31%), paronühhia (27%) ning kuiv nahk (27%).

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotlusega ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi ning ravimi müügiloa hoidja ei ole teinud täiendavat hinnapakumist. Kuna ravimi väljakirjutamise tingimuste laiendamisega kaasneb lisakulu, ei ole ilma kulutõhususe analüüsita järeldusi ravimist saadava kasu ulatuse ja kuluefektiivsuse kohta võimalik teha.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Osimertiniibi monoravi korral on taotleja arvestanud FLAURA uuringu ravi kestvuse mediaani 16,2 kuud. FLAURA2 uuringu andmetel on osimertiniibi monoravi kestvuse mediaan 19,3 kuud ning kombinatsiooniravi puhul ravi kestvuse mediaan 22,3 kuud, ehk ravi pikeneb kombinatsiooniravi korral 3 – 6,1 kuud. Kombinatsioonravi saavate patsientide kohta lisandub 3 – 6,1 täiendava pakendi kulu, mis 10 patsiendi korral on ... – ... eurot, millele lisandub keemiaravi maksumus.

**Tabel 2. Taotleja jaemüügimahu prognoos**

	Patsientide arv	Allikas
2023. a EGFRm patsiente	38/232 (16%)	Spetsialistide hinnang
Jaan-aug 2024 EGFRm patsiente	35/182 (19%)	Spetsialistide hinnang
2024. a EGFRm patsiente	52/273 (19%)	Eeldus; TÜK ja PERH testimise andmed
Osimertiniibi maksimaalne potentsiaal	40	Spetsialistide hinnang
Kui osimertiniib (FLAURA) turuosa EGFRm patsientidel 80%	32	
Osimertiniib + keemiaravi, kuni 30% (FLAURA2)	10	

#### Müügiloa hoidja tagasiside:

Käesolevalt esitame täpsustused Tervisekassa ekspertarvamuse kohta:

1. Juhime tähelepanu, et patsientidel, kellel uuringu alguses olid kesknärvisüsteemi (CNS) metastaasid väheneb haiguse progressiooni või surma risk 53% kui nad saavad ravi osimertiniibi ja keemiaravi kombinatsioonina võrreldes osimertiniibi monoraviga (mediaan PFS 24,9 kuud osimertiniibi-keemiaravi rühmas ja 13,8 kuud osimertiniibi monoravi rühmas).
2. Tänane katmata ravivajadus puudutab suurema haiguskoormusega ja kehvema prognoosiga kopsuvähiga patsiente, kelle puhul on oluline maksimeerida kliinilisi tulemusi esimeses raviliinis, lükates progresseerumist edasi nii kaua kui võimalik ja tagades, et patsiendid saavad kõige tõhusama ravivõimaluse esimesena. Patsiendid, kellel on kesknärvisüsteemi metastaasid, halvemini ravile alluvad kasvaja mutatsioonid nagu EGFR L858R ja/või suurem kasvajakoomus, on potentsiaalselt sobivad ravi intensiivistamiseks keemiaravi lisamisega osimertiniibile. Ekspertide sõnul on selliseid patsiente umbes 30% (10 patsienti) TKI ravi vajavatest kopsuvähiga patsientidest. Arvestades, et Tervisekassa eelarve on lähiaastatel piiratud võimalustega, siis juhime tähelepanu, et taotletud uuest kombinatsioonravist tulenev olulisem lisakulu annab eelarve mõju alles aastast 2027. Esimestel aastatel (2025–2026) on keemiaravist tulenev lisakulu umbes 5 500 eurot iga uue kombinatsioonravi alustava patsiendi kohta ning paremast efektiivsusest st pikemast ravi kestvusest (3–6,1 kuud) tingitud ravikulu ühe patsiendi kohta tuleks arvestada eelarve mõjuks alles aastast 2027.

## **Diskussioon**

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletakse esimese rea ravi täiendamist keemiaraviga. Esimeses reas on hetkel kättesaadavad patsientidele tervishoiuteenuste loetelu kaudu teenuse 265R kaudu EGFR-TKI-d ning samuti osimertiniib monoterapiaga. Täiendavalt on patsientidele hüvitatavad ravivõimalused järgnevates raviridades. Seda arvestades hindab komisjon ravi vajadust pigem tagasihoidlikuks. Uuringus on näidanud kombinatsioonravi suuremat efektiivsust progressioonivaba perioodi pikenemisel 8,8 kuud võrreldes monoterapiaga. Ka üldises elulemuses võib näha paremust, kuid elulemuse mediaan kombinatsioonravi rühmas on veel saavutamata. Kuigi tegemist on efektiivsema sekkumisega peab nentima, et keemiaravi komponendi lisandumine lisab ravile arvestatavalt kõrvaltoimeid ning paljud patsiendid ei pruugi seda taluda. Komisjon arutles ka selle üle, kas patsientide arv võib olla prognoositud kümnest patsiendist suurem, kui keemiaravi lisamine on seotud pikema progressioonivaba perioodiga, eriti kesknärvisüsteemi metastaasidega patsientidel. Komisjon ootab taotlejalt selgitust patsientide prognoosile ning soovib selle vajadusel üle hinnata.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kombinatsioonravi hüvitamisega kaasneb eelarvele lisakulu tulenevalt ravi pikenemisest ning keemiaravi lisandumisest. Taotleja hinnangul saabub eelarvele lisakulu alles alates 2027. aastast, kuid komisjoni hinnangul võib lisakulu tekkida ka varem, juhul kui praegu ravil olevad patsiendid lülitatakse uuele skeemile. Kulutõhususe analüüsi ei ole taotlusega esitatud mistõttu ei ole järeldusi ravist saadava täpse kasu ulatuse ja kuluefektiivsuse kohta võimalik teha. Eelnevat arvesse võttes soovib komisjon müügiloa hoidjal esitada kulutõhususe analüüs ning selle laekumisel arutada taotluse üle uuesti.

## **Komisjoni arvamus (ühehäälnel)**

Komisjon lükkab taotluse üle otsustamise edasi kuni müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi.

## **2. MAVAKAMTEEN**

**Taotlus:** 100%, sümptomaatilise (NYHA klassifikatsiooni järgi II...III klass) obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia (I42.1) raviks täiskasvanud patsientidel

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

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

Hüpertroofiline kardiomiopaatia (HKM) on progresseeruv haigus, mida iseloomustab vasaku vatsakese hüpertroofia, millega kaasneb südamelihase ülemäärane kontraktsioon, mille tulemusel tarbib süda ebaproduktiivsel viisil rohkem energiat. 60% juhtudest põhjustavad haigust mutatsioonid südame sarkomeeri valgu geenides, ülejäänud juhtudel on haiguse etioloogia teadmata. Vasaku vatsakese väljavoolutrakti obstruktsiooni põhjal võib HKM-i jagada obstruktiivseks (OHKM) (2/3 juhtudest) ja mitteobstruktiivseks HKM-ks (1/3 juhtudest). Obstruktsiooni olemasolu on HKM-i oluline prognostiline tegur, mis on seotud nii haiguse progresseerumise kui tüsistuste suurenenud riskiga. ~50% OHKM-ga patsientidest on sümptomaatilised ja neil esinevad süvenevad sümptomid nagu düspnoe, väsimus, pearinglus, südamepekslemine, valu/ebamugavustunne rinnus, koormustaluvuse langus.

Sümptomite raskusastme hindamiseks kasutatakse NYHA klassifikatsioonisüsteemi vastavalt koormuse ajal kogetavate sümptomite tõsidusele ja esinevatele piirangutele. Asümptomaatilised patsiendid (NYHA I) spetsiifilist ravi ei vaja ning on jälgimisel haiguse progressiooni suhtes.

- NYHA II – füüsiline aktiivsus kergelt piiratud. Puhkeolekus mugav. Tavaline füüsiline aktiivsus põhjustab väsimust, südamepekslemist, õhupuudust või valu rinnus.

- NYHA III – füüsiline aktiivsus märkimisväärselt piiratud. Puhkeolekus mugav. Tavapärasest väiksem füüsiline aktiivsus põhjustab väsimust, südamepekslemist, õhupuudust või valu rinnus.

HKM-i tüsistused ilmnevad tavaliselt 50–70 aasta vanuses, kuid nende suurem risk on varases eas diagnoositud ja patogeense sarkomeeri mutatsioonidega patsientidel. Tüsistuste hulka kuuluvad kodade virvendusarütmia ja insult, ventrikulaarsed arütmiaid ja südamepuudulikkus. Südamepuudulikkus on üks levinumaid tüsistusi, mida esineb praeguste hinnangute kohaselt esineb seda kuni 45% patsientidest. HKM patsientide südamepuudulikkus väljendub tavaliselt pingutusel ilmneva düspnoe ja väsimusena koos valuga rinnus või ilma.

Võrreldes üldpopulatsiooniga on HKM-ga patsientidel hinnanguliselt kolm korda suurem suremuse risk, alla 30 aastaste patsientide puhul on suremus neli korda suurem kui üldpopulatsioonis. HKM levimus üldpopulatsioonis on hinnanguliselt 1:500 inimese kohta. Euroopas ja Aasias on hinnanguline levimus vahemikus 1,6 – 22 juhtu 10 000 inimese kohta. Levimus hõlmab ka kliiniliselt diagnoosimata HKM-ga inimesi. Võttes arvesse levimust prognoosib taotleja 100 kuni 250 sümptomaatilise OHKM-ga patsienti. Eesti ekspertide hinnangul on nende jälgimisel umbes 70 patsienti, kellel esineb sümptomaatiline haigus. Võrreldes OHKM levimust Euroopas Eesti andmetega võib arvata, et OHKM on Eestis aladiagnoositud.

#### Alternatiivne ravi:

Sümptomaatilise OHKM-i medikamentoose ravi eesmärk on parandada koormustaluvust, vähendada sümptomeid ja vältida haiguse progresseerumist.

Konsensuse kohaselt ravitakse sümptomaatilise OHKMiga patsiente esialgu mittevasodilateerivate beetablokaatoritega. Patsientidel, kellel on beetablokaatorite talumatus või juhul kui need on vastunäidustatud, on sümptomite leevendamiseks soovitatav kasutada verapamiili või diltiaseemi. Kui sümptomid püsivad, soovitatakse lisaks beetablokaatorile kasutada disopüramiidi. Soodusravimite loetelu kaudu on OHKM-i patsientidele 50% soodusmääraga kättesaadavad beetablokaatorid (metoprolool, bisoprolool, propranolool) ja mittedihüdropürimidiini-rühma kaltsiumikanali blokaatorid (verapamiil ja diltiaseem). Disopüramiid pole Eestis saadaval.

Patsientidel, kelle ravile allumatud sümptomid ja halvenenud elukvaliteet vastab NYHA III või IV funktsionaalse klassi haigusele, võib osutada vajalikuks südame vaheseina vähendamine (SRT), näiteks kirurgiline müektoomia või septaalharu alkoholablatsioon. Mõlemad invasiivsed sekkumised on Eesti patsientidele kättesaadavad tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

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

Ravimi efektiivsust ja ohutust on uuritud kolmanda faasi topeltpimedas uuringus EXPLORER-HCM3, milles sümptomaatilised OHKM-ga patsiendid, kelle LVOT obstruktsioon oli  $\geq 50$  mmHg ja NYHA funktsionaalne klass II–III randomiseeriti saama mavakamteeni või platseebot. Pääsugu kõik (93%) randomiseeritud patsiendid said samaaegselt ravi beeta-blokaatori või kaltsiumkanali blokaatoriga. Esmane tulemusnäitaja oli võrreldes algtaasemega 30. nädalal mõõdetud hapniku tipptarbimise pVO<sub>2</sub> paranemine  $\geq 1,5$  ml/kg/min võrra ja NYHA klassi paranemine  $\geq 1$  võrra või pVO<sub>2</sub> paranemine  $\geq 3,0$  ml/kg/min võrra ilma, et NYHA klass halveneks.

#### **Tulemused:**

- esmase liittulemusnäitaja saavutas 37% mavakamteeni patsientidest (kokku oli 123 patsienti) ja 17% platseebo patsientidest (kokku oli 128 patsienti) (erinevus rühmade vahel 19,4%, 95% UV 8,7–30,1; p=0,0005);

- 25-l mavakamteeni saanud patsiendil (20%) esines nii pVO<sub>2</sub> tõus vähemalt 3,0 ml/kg/min kui paranemine vähemalt ühe NYHA klassi võrra, sama näitaja platseeborühmas oli 10 patsienti (8%), erinevus ravirühmade vahel 12,5% (95% UV 4,0–21,0);
- treeningujärgne LVOT-gradient langes mavakamteeni saanutel 86 mmHg-lt 38 mmHg-ni, platseeborühmas oli muutus 84 mmHg-lt 73 mmHg-legradient, erinevus ravirühmade vahel –35,6 mmHg (95% UV –43,2 - –28,1; p<0,0001);
- mavakamteeni seostati koormustaluvuse paranemisega, mõõdetuna pVO<sub>2</sub> suurenemise keskmise erinevusega 1,4 ml/kg/min võrreldes platseeboga (95% UV 0,6–2,1; p=0,0006)
- paranes Kansas City kardiomüopaatia küsimustiku kliiniline üldskoor (KCCQ-CSS + 9,1, UV 5,5 – 12,7; HCMSQ-SoB –1,8, –2,4 - –1,2; p<0,0001);
- 34% enam patsiente saavutas NYHA klassi paranemise  $\geq 1$  võrra (65% vs 31%; 95% UV 22,2 - 45,4; p<0,0001);
- NYHA klass I staatuse saavutas 61 patsienti (50%) mavakamteeni rühmast ja 27 patsienti (21%) platseeborühmas

Mavakamteeni ohutus ja talutavus olid sarnased platseeboga. Raviga seotud kõrvaltoimed olid üldiselt kerged, esinedes 88% mavakamteeni ja 79% platseebot saanud patsientidest. Tõsistest kõrvaltoimetest teatasid vastavalt 8% ja 9% patsientidest. Mavakamteeni rühmas esines 4 patsiendil tõsiseid südamega seotud kõrvaltoimeid (2 kodade virvendusarütmia, 2 stressist tingitud kardiomüopaatia), sama palju platseeborühmas (4 kodade virvendusarütmia, millest üks koos kongestiivse südamepuudulikkusega). Mõõduvat LVEF-i langust <50% täheldati 9 patsiendil (7 mavakamteeni ja 2 platseeborühmast), mis taandus pärast ravi ajutist katkestamist.

MAVA-LTE on käimasolev 5-aastane mavakamteeni jätku-uuring sümptomaatilise OHKM-ga patsientidel, kes lõpetasid 3. faasi uuringu EXPLORER-HCM. Uuringusse kaasati 231 patsienti (94,7% lõpetanud patsientidest), kellest 116 olid EXPLORER-HCM platseeborühmast. Esmane tulemusnäitaja oli pikaajaline ohutus. Kokku 206 patsienti (88,7%) ja 67 patsienti (29%) lõpetas vastavalt  $\geq 48$ -nädalase ja  $\geq 84$ -nädalase ravi. Keskmise muutus algtasemest puhkeseisundi LVOT gradiendis oli 48. nädalal –35,6 mmHg ja 84. nädalal –32,8 mmHg. Valsalva LVOT gradiendi keskmine muutus algtasemest oli 48. nädalal –45,3 mmHg ja 84. nädalal –46,4 mmHg. 206 patsiendist, keda hinnati 48. nädalal, paranes 139-l (67,5%) haigus  $\geq 1$  NYHA klassi võrra võrreldes algtasemega, 64 patsiendil (31,1%) ei olnud NYHA funktsionaalses klassis muutusi ja kolmel (1,5%) halvenes 1 klassi võrra.

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

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale kulutõhususe analüüsi, mille eesmärk oli hinnata mavakamteeni kulutõhusust kombinatsioonis standardraviga (beeta-blokaatorid või mittedihüdropürimidiini rühma kaltsiumikanali blokaatorid) võrreldes ainult standardravi kasutamisega sümptomaatilise (NYHA, II-III klass) OHKM ravis.

Mudel põhineb uuringu EXPLORER-HCM andmetel, ajahorisondiks on valitud eluaegne ning kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga aastas. Mudel sisaldab 5 tervisestaadiumit: NYHA I, II, III, IV ja surm. Esimese 30 nädala jooksul (EXPLORER-HCM uuringuperiood) jätkasid kõik patsiendid oma esialgset ravi, pärast mida said patsiendid võimaluse oma esialgne ravi katkestada või seda jätkata. Juhul kui NYHA klass ei paranenud mavakamteen ravi lõpetati. Mudel kasutab lühiajalisi üleminekutõenäosusi kuni 106. nädalani mavakamteeni rühmas (EXPLORER-HCM ja LTE uuringud) ja kuni 46. nädalani standardravirühmas (EXPLORER-HCM põhine).



Baasstsenaariumi tulemusena leiti, et mavakamteeni ja standardravi kombinatsiooniga võidetakse 1,24 täiendavat eluaastat (LY) ja 1,39 kvaliteetset eluaastat võrreldes ainult standardraviga. Ühe eluaasta (ICERly) maksumuseks saadi 44 681€ ja ühe kvaliteetse eluaasta (ICERqaly) maksumuseks 39 991€.

Tervisekassal olid esitatud analüüsi osas järgnevad tähelepanekud:

- Ravimi mõju elu pikenemisele on väga ebakindel kuna ei põhine ühelgi uuringul.
- Mudel kasutab erinevaid lühiajalisi üleminekutõenäosusi: kuni 106. nädalani mavakamteeni rühmas ja kuni 46. nädalani kontrollrühmas, ühtlustades seda mõlemas grupis 30. nädalani (EXPLORER-HCM uuringuperiood) sai Tervisekassa ICERqaly väärtuseks 58 736€.
- Mudel eeldab, et juhul kui NYHA klass ei parane 30. nädalaks mavakamteen ravi lõpetatakse, mis pole vastavuses EXPLORER-HCM uuringuga, kus ravi lõpetati jäädavalt juhul kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli  $\leq 30\%$  ja ajutiselt juhul kui vasaku vatsakese väljutusfraktsioon oli  $< 50\%$ . Eeldades mudelis, et ravi lõpetatakse juhul kui NYHA klass halvenes, sai Tervisekassa ICERqaly väärtuseks 47 246€.
- Kulutõhususe oluline mõjutaja on valitud haiguse progressioonikiirus mavakamteeni rühmas ja kontrollrühmas, proovides erinevaid progressioonikiirusi sai Tervisekassa tulemuseks kuni 44 675€ (maksimaalne tulemus Barrialess-Villa R. *et al* andmeid kasutades).

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib ravi alustajate hulgaks 1., 2. ja 3. aastal vastavalt 50, 60 ja 70 patsienti ning eeldab, et kõik patsiendid jätkavad ravi kogu müügiprognosis esitatud perioodi jooksul. Aastas kasutab üks patsient 13 pakki (olenemata kasutatavast annusest) mavakamteeni. Ühe patsiendi aastase ravi maksumus on ... €. Ravimi maksumusele lisandub CYP2C19 genotüübi määramise maksumus.

**Tabel 1. Taotleja esitatud Camzyos jaemüügi mahu prognoos järgneva kolme aasta jaoks**

	I aasta	II aasta	III aasta
<b>Patsientide arv</b>	50	60	70
<b>Pakendite arv patsiendi kohta</b>	13	13	13
<b>Jaemüügi maht</b>			

#### **Müügiloa hoidja tagasiside:**

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud tagasiside Tervisekassa arvamusele, milles juhtinud tähelepanu järgnevale punktidele:

1. Eluiga puudutava kasu ebakindlus – Obstruktiivse HKM-i olemus, mida iseloomustab madal suremus ja väike patsiendipopulatsioon, muudab pikaajaliste andmete ulatusliku kogumise olemuslikult keeruliseks. Obstruktiivse HKM-i suremuse hindamine nõuaks uuringut, mis hõlmaks kas suurt patsiendipopulatsiooni või pikka jälgimisperioodi (või mõlemat), et tagada piisav statistiline võimsus. See ei kajastaks siiski täielikult koormust, mida see krooniline haigus omab igapäevasele elukvaliteedile. Seetõttu ei kaasatud suremust EXPLORER-HCM kliinilises uuringus tulemusnäitajana, kuna selleks vajaliku kestuse ja mahuga kliinilise uuringu läbiviimine sellises patsiendipopulatsioonis ei ole teostatav. Mitmed ulatuslikud retrospektiivsed uuringud on näidanud, et madalam NYHA klass on seotud väiksema suremusega. Näiteks Wang jt (2023) leidsid, et NYHA klassi halvenemine aja jooksul on seotud oluliselt kõrgema üldsuse riskiga (mediaanne jälgimisperiood: 3,48 aastat). Võrreldes NYHA klassiga I oli kõikidest põhjustest tingitud suremuse riskisuhete määr (*hazard ratio*, HR)



NYHA klassi II, III ja IV puhul vastavalt 1,8, 4,1 ja 10,9. Samuti on näidatud, et NYHA III või IV klassi kuuluvatel patsientidel on üheksa korda kõrgem suremusmäär (3,6% vs 0,4%) võrreldes NYHA I klassi patsientidega. Veel üks retrospektiivne uuring näitas, et kõrgemad protsent-prognoositud pVO<sub>2</sub> väärtused on seotud paremate tulemustega (koondnäitaja, mis hõlmab surma, defibrillaatori poolt korrektselt tuvastatud arrütmia ja sellele järgnev defibrillaatori šokk, elustamist nõudnud äkksurma, insulti ja südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimist) viie aasta jooksul (HR = 0,96, P = 0,002) ning surma või siirdamise risk väheneb 21% võrra iga 1-mL/kg/min suurenemise kohta pVO<sub>2</sub> väärtuses. Ülaltoodud andmete põhjal võib eeldada, et mavakamteeniga saavutatud paranenud pVO<sub>2</sub> tulemused võrreldes platseeboga toovad kaasa vähenenud suremusmäära. EXPLORER-HCM uuringus saavutasid 33% patsientidest mavakamteeni ravi foonil vähemalt 1,5 ml/kg/min tõusu pVO<sub>2</sub> väärtuses koos NYHA klassi paranemisega vähemalt ühe klassi võrra (võrreldes 14% platseeboga) ning 24%-i mavakamteeni saanud patsientidest saavutasid  $\geq 3,0$  ml/kg/min tõusu pVO<sub>2</sub> väärtuses ilma NYHA klassi halvenemiseta.

2. Lühiajalised üleminekutõenäosused – Üleminekutõenäosused iga ravigrupi kohta põhinesid analüüsi ajal saadaolevatel pikima perioodi andmetel (106 nädalat mavakamteeni ja 46 nädalat platseebo puhul), kajastades mavakamteeni püsivat ravivastust. Kuigi tõenäosuste ühtlustamine 30. nädalale joondub peamise uuringuperioodiga, alahindab see ravi pikaajalist kasu. Tuleb märkida, et hiljuti avaldatud MAVA-LTE uuringu 2023. aasta andmelõike EXPLORER-LTE ravirühma andmed kinnitavad mavakamteeni ravi mõju püsivust. 3,5 aasta andmete koondanalüüs näitas järjepidevaid ja püsivaid paranemisi ehk hokardiograafilistes näitajates ja sümptomites, seejuures uusi ohutussignaale täheldamata; 180. nädalal paranes 77,9% patsientidest vähemalt ühe NYHA klassi võrra algtasemest, mis kinnitab mudelis rakendatud üleminekutõenäosuste usaldusväärsust.
3. Ravi peatamise eeldus – EXPLORER-HCM uuringus katkestati kõigil patsientidel mavakamteeni kasutamine 30. nädalal protokollijärgse ravipausi tõttu, mille peamine eesmärk oli hinnata ravi toime pöördumist. Ravi lõpetamine esimese 30 nädala jooksul oli lubatud ohutuse kaalutlustel ja arstide kliinilisel otsusel (st kui ohutusriskid ületasid stabiilse NYHA klassiga seotud kasu). Algselt mudelis rakendatud ravi lõpetamise reegel on kooskõlas ravimi omaduste kokkuvõttega, mille kohaselt tuleks kaaluda ravi lõpetamist patsientidel, kellel ei ole ilmnenud ravivastust (nt sümptomite, elukvaliteedi, füüsilise võimekuse või LVOT gradiendi paranemist) pärast 4-6-kuulist ravi maksimaalselt talutava annusega. Swixx konsulteeris Eesti spetsialistidega, kes, sarnaselt Tervisekassa arvamusele, leidsid, et stabiilset NYHA klassi võib pidada ravivastuseks ning see ei ole ravi lõpetamise aluseks. Arvestamaks aga asjaolu, et mõned stabiilse haigusega patsiendid ei pruugi saada piisavat kliinilist kasu, mis tasakaalustaks ohutusprobleeme, teeme ettepaneku rakendada mudelis ravi peatamise reeglit: "*Discontinue if NYHA worse and % of the same (vs baseline)*". Selle seadistusega kehtivad 0.–30. nädala NYHA klassi muutuse põhjal järgmised ravi peatamise reeglid:
  - kõik patsiendid, kelle NYHA klass halveneb, lõpetavad ravi;
  - kõik patsiendid, kelle NYHA klass paraneb, jätkavad ravi;
  - patsientidest, kelle NYHA klass jääb muutumatuks, jätkab ravi kasutaja määratud osakaal: mudelis jätkavate patsientide osakaal, kelle NYHA klassis muutuseid ei esinenud, põhineb nende patsientide osakaalul, kellel oli stabiilne NYHA klass ja märkimisväärne paranemine LVOT-is (vähemalt 61,3 mmHg langus). See tähendab, et patsientidel, kellel ei ilmnenud olulist paranemist ei LVOT-is ega NYHA klassis, lõpetatakse ravi.
4. Haiguse progresseerumise määr – Obstruktiivse HKM-iga patsientide haiguse progresseerumise määra kvantifitseerimiseks on suhteliselt vähe tõendeid. Mudelisse kaasati

neli andmeallikat, millest baasjuhtumi analüüsis valiti Maron jt (2016) uuring, kuna see on nendest neljast publikatsioonist kõige põhjalikum. Tervisekassa poolt rakendatud Barrialess-Villa jt uuring on võimalik alternatiivne allikas, kuid siinkohal tuleb märkida, et selles uuringus leiti, et osa patsientidest paranes ravi saamata, eelkõige NYHA klassist IV klassi III. Kliinilises praktikas on ebatõenäoline, et NYHA klass paraneks ilma tõhusa ravita, arvestades haiguse progresseeruvat kulgu. Seetõttu soovitame rakendada Barrialess-Villa uuringut stsenaariumianalüüsis, kuid baasjuhtumi analüüsis kasutada Maron jt andmeid.

5. Kaudsed kulud ja ühiskondlik perspektiiv – Märgime, et Tervisekassa ei ole oma hinnangus maininud obstruktiivse HKM-iga seotud kaudseid kulusid. Meie analüüs näitab, et mavakamteeni pakutavad ravieelised kaaluvad kaugelt üles majanduslikud mõjud, eriti pikaajalisi tervishoiukulusid, mis kaasnevad obstruktiivse HCM-i sümptomite haldamata jätmisega. NYHA klassi progresseerudes väheneb patsiendi tootlikkus ning suureneb vajadus hooldaja toe järele.
6. Obstruktiivne HKM on harvaesinev ja kurnav haigus, millel on märkimisväärsed katmata ravivajadused. Mavakamteen pakub ainulaadseid eeliseid, mis ulatuvad kaugemale sümptomite leevendamisest, sihtides haiguse aluseks olevaid patofüsioloogilisi mehhanisme ja parandades elukvaliteeti. Mavakamteen on esimene ja ainus heaks kiidetud südame müosiini inhibiitor sümptomaatilise obstruktiivse HKM-iga patsientidele, ning see määratleb ümber selle elukestva haiguse ravivõimalused, mis nõuavad pidevat haiguskontrolli.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravi vajaduse üle. Obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia raviks on käesolevalt kättesaadav sümptomaatiline medikamentöösne ravi. Tõdeti, et taotletav ravim on suunatud haiguse algpõhjusele ning seetõttu erineb hetkel patsientidel rakendatavast ravist. Ligikaudu 6–7 patsiendile aastas tehakse kirurgilisi sekkumisi, mis ravivad haigusest põhjustatud struktuurseid muutusi, kuid invasiivsete sekkumistena omavad need teatavaid riske ning võivad olla pöörduvad. Seega hindab komisjon, et vajadus täiendava efektiivse ravi järele on olemas.

Arutati ravimi efektiivsuse üle. Uuringutes näitas mavakamteen statistilist paremust esmastes kui teistes tulemusnäitajates. Taotleja hinnangul on tulemusnäitajate paranemine seotud oluliselt tüsistuste riski vähenemisega, muuhulgas südamepuudulikkuse ja kodade virvendusarütmia kujunemise vähenemisega. Lisaks paranes uuringutes NYHA klass 67,5% ravirühma patsientidest. Retrospektiivsete uuringute tulemuste kohaselt on madalam NYHA klass seotud ka madalama suremusega.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Võttes arvesse Tervisekassa poolt kohandatud sisendeid mudelis ning taotleja poolt esitatud tagasisidet, korrigeeris Tervisekassa haiguse progresseerumise määra saades lõplikuks kulutõhususe määraks 67 292€/QALY kohta. Komisjon nentis, et ravi ülemineku lühiajalisi tõenäosusi 30. nädalale rakendamine võib olla liialt konservatiivne, arvestades, et mõlemas rühmas on andmed 46. nädalani olemas. Paraku ei võimalda taotleja esitatud mudel selliseid sisendeid kasutada. Ühtlasi on müügiloa hoidja toonud välja ka kaudsete kulude arvestamise, mis komisjoni hinnangul on põhjendatud, kuid käesolevalt ei ole kaudsed kulud mudelisse kaasatud. Sellest tingituna ei ole hetkel saadud kulutõhususe määr piisavalt informatiivne ning ei võimalda teha ühesid järeldusi. Komisjon soovib müügiloa hoidjal kohandada kulutõhususe mudelit vastavalt, mis võimaldaks eelmainitud sisendeid arvesse võtta. Kuna tegemist ei ole elulõpuhaigusega, on vajalik ravimi hüvitamiseks muudetud sisendeid kasutades saavutada kulutõhususe määr kuni 20 000€/QALY kohta. Ühe variandina leiab komisjon, et on põhjendatud konsulteerida ka taotleja ja erialaseltsiga, et leida patsientide sihtgrupp, kellel võiks olla ravist kõige enam kasu ja kaaluda ravimi hüvitamist kitsendatud populatsioonile, mis võimaldaks suurema tõenäosusega aktsepteeritavat kulutõhusust

saavutada. Hetkel on prognoositud patsientide arvuks 50 – 70 patsienti, mis tähendaks ravimi hüvitamisel arvestatavat mõju Tervisekassa eelarvele.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse makavamteeni hüvitamiseks sümptomaatilise (NYHA klassifikatsiooni järgi II...III klass) obstruktiivse hüpertroofilise kardiomiopaatia (I42.1) raviks täiskasvanud patsientidel rahuldada tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 20 000€/QALY kohta.

## **3. IPTAKOPAAN**

**Taotlus:** 100%, paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga (PNH) raviks täiskasvanutele, kellel on hemolüütiline aneemia

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

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

Paroksüsmaalne öine hemoglobinuuria (PNH) on raske, haruldane ja krooniline hemolüüsi põhjustav haigus, mida iseloomustavad hemolüütiline aneemia, luuüdi puudulikkus ja trombemboolilised sündmused (TE). Haiguse klassikaline kliiniline ilming on äkiline ja ebaregulaarne (paroksüsmaalne) hemoglobiini esinemine uriinis ehk hemoglobinuuria, eriti öösel või varahommikul. Patsiendid võivad kogeda peamiselt väsimust, aga ka kõhuvalu, hingeldust, valu rinnus, peavalu, valulikku neelamist, meestel võib esineda impotentsust. Laboratoorselt esineb peamiselt tsütopeeniat (aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia, pantsütopeenia), kõrgeenenud LDH ja konjugeeritud bilirubiin, rauapuudust.

PNH võib tekkida igas vanuses – kõige sagedamini diagnoositakse seda noores täiskasvanueas, tavaliselt 30-40 aastastel patsientidel. PNH esinemissageduseks on hinnatud 0,08-0,57 juhtu 100 000 inimese kohta ning levimuseks 1,04-3,81 juhtu 100 000 inimese kohta.

#### **Alternatiivne ravi:**

Eestis on PNH korral tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatavad ravimid ekulizumab ja ravulizumab (tervishoiuteenus 396R) ning pegtsetakoplaan (tervishoiuteenus 421R) patsientidele, kes on jätkuvalt aneemilised peale vähemalt 3-kuulist ravi C5-inhibiitoriga. IPR registri andmetel kogevad paljud PNH patsiendid hoolimata standardravist (C5-inhibiitorid: ekulizumab, ravulizumab) haigustunnuseid, sealjuures 50-89,5% patsientidest on jäänud püsivalt aneemiliseks.

**Tabel 1. Tervishoiuteenuste kasutus D59.5 korral 2024. a aastal (kuni 01.11.2024)**

	Isikute arv	Teenuse kogus	Tervisekassa summa
<b>396R (ekulizumab; ravulizumab)</b>	5	241	904 340,45 €
<b>421R (pegtsetakoplaan)</b>	1	80	260 849,6 €
<b>Kokku</b>	<b>6</b>	<b>321</b>	<b>1 165 190,1 €</b>

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

Iptakopaani efektiivsust ja ohutust on uuritud kahes avatud III faasi uuringus: aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud uuringus APPLY-PNH ning ühe rühmaga uuringus APPOINT-PNH. APPLY-PNH oli III faasi mitmekeskuseline randomiseeritud aktiivse võrdlusravimiga kontrollitud avatud uuring, milles hinnati suukaudse iptakopaani monoterapia efektiivsust ja ohutust residuaal-aneemiaga (Hb < 10 g/dl) PNH-patsientidel, hoolimata standardravist C5i-ga vähemalt 6 kuud enne randomiseerimist. Uuringusse kaasati 97 patsienti, kes randomiseeriti suhtega 8:5 saama kogu 24-nädalase randomiseeritud kontrolliga perioodi jooksul iptakopaani (N=62) või jätkama C5i ravi (ekulizumab – N=23, ravulizumab – N=12).

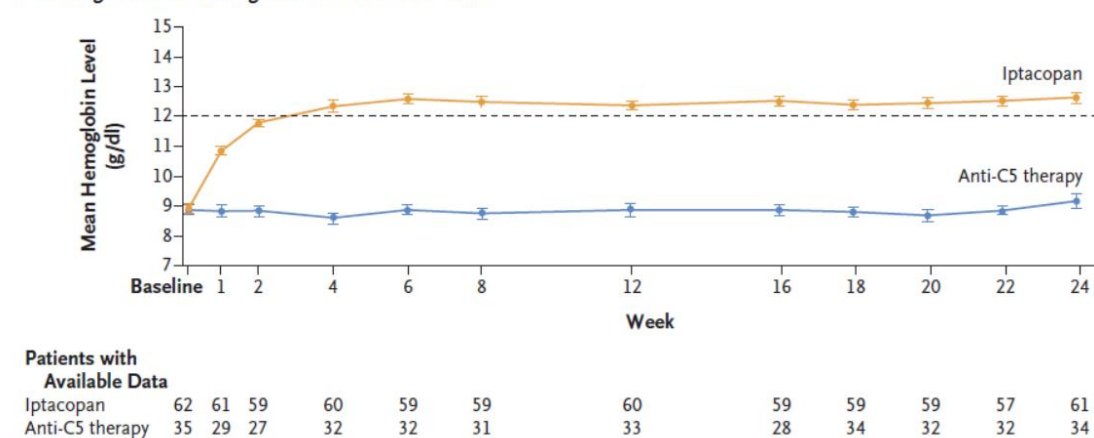
Uuring koosnes 3 etapist: 8-nädalane skriinimise periood, 24-nädalane randomiseeritud raviperiood esmase efektiivsuse ja ohutusanalüüsi jaoks ning 24-nädalane iptakopaani ravi pikendusperiood.

Esmased tulemusnäitajad olid patsientide arv, kes saavutasid Hb taseme paranemise (püsiv Hb taseme tõus algväärtusest  $\geq 2$  g/dl võrra vereülekanneteta) ja patsientide arv, kes saavutasid vereülekanneteta püsiva Hb taseme  $\geq 12$  g/dl. Teised tulemusnäitajad olid vereülekannet mittevajanud patsientide arv, Hb taseme muutus ravieelsest (g/dl) jt.

#### Tulemused:

- iptakopaan-raviga saavutasid 51 patsienti 60-st Hb taseme paranemise  $\geq 2$  g/dl võrra algväärtusest, ravivastuse määr oli 82,3% (95% UV 73–90%). C5-raviga ei saavutanud ükski 35 patsiendist Hb taseme paranemist ning ravivastuse määr oli 2,0% (95% UV 1–4%). Ravirühmade vaheline erinevus oli 80,2% (95% UV 71–88%,  $p < 0,001$ );

A Hemoglobin Level through Week 24 in APPLY-PNH



#### Joonis 1. Hemoglobiini taseme muutus 24 nädala jooksul APPLY-PNH uuringus

- iptakopaaniga saavutasid 42 patsienti 60-st vereülekanneteta püsiva Hb taseme  $\geq 12$  g/dl, ravivastuse määr oli 68,8% (95% UV 58–79%). C5-raviga ei saavutanud püsivat Hb taset ükski patsient ning ravivastuse määr oli 1,8% (95% UV 1–4%). Ravirühmade vaheline erinevus oli 67% (95% UV 56–77,  $p < 0,001$ );
- randomiseeritud 24-nädalase raviperioodi jooksul ilmnenu iptakopaani kliiniliselt oluline kasu püsis ka 24-nädalase pikendusperioodi jooksul. 97,5% patsientidest saavutasid vereülekannetest hoidumise. Sarnane kliiniline kasu ilmnis C5 ravirühma randomiseeritud patsientidel, kes läksid pärast randomiseeritud raviperioodi üle iptakopaanile.

APPOINT-PNH uuringus hinnati iptakopaani efektiivsust ja ohutust aneemiaga (Hb  $< 10$  g/dL) ja komplemendi inhibiitori ravinaivsetel patsientidel. Uuring koosnes 3 etapist: 8-nädalane skriinimise periood, 24-nädalane põhiraviperiood ning 24-nädalane ravi pikendusperiood. Uuringusse kaasati 40 patsienti, kes said iptakopaani 200 mg 2 korda ööpäevas. Esmase tulemusnäitaja oli patsientide arv, kes saavutasid Hb taseme paranemise (püsiv Hb taseme tõus algväärtusest  $\geq 2$  g/dl võrra vereülekanneteta). Teised tulemusnäitajad olid patsientide arv, kes saavutasid vereülekanneteta püsiva Hb taseme  $\geq 12$  g/dl, vereülekannet mittevajanud patsientide arv jt.

Uuringus saavutati eesmärk esmase tulemusnäitaja osas. Hb paranemise  $\geq 2$  g/dl algtasemest erütrotsüütide ülekande puudumisel saavutasid 31 patsienti 33-st, ravivastuse määr oli 92,2% (95% UV 82–100%). Iptakopaani efektiivsus oli järjepidev kõigis eelnevalt kindlaks määratud alarühmades. 19

patsienti 33-st saavutasid vereülekanneteta püsiva Hb taseme  $\geq 12$  g/dl, ravivastuse määraks 62,8% (95% UV 48–78%).

Taotleja on esitanud APPOINT-PNH pikendusperioodi andmed posterettekandena, mille kohaselt alguuringus täheldatud 24-nädalase raviperioodi tulemused säilisid ka uuringu pikendusperioodil (48 nädalat). Hemoglobiinitaseme (Hb) tõus ( $\geq 2$  g/dL) püsis kõrgel tasemel 94,9%-lt 24. nädalal 97,4%-ni 48. nädalal. Hb  $\geq 12$  g/dL saavutanud patsientide osakaal suurenes 66,7%-lt (24. nädal) 79,5%-ni (48. nädal). Vereülekannete vältimise määr oli hinnanguliselt 97,5%, ainult üks patsient vajab punaliblede ülekannet 2.–48. nädala vahemikus.

Üldiselt oli ravim hästi talutav. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (30%), COVID-19 (22,5%), ülemiste hingamisteede infektsioon (17,5%) ja kõhulahtisus (15%). Surmajuhtumeid ega ravi katkestamisi ei esinenud.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

PNH on haigus, mis vajab pikaajalist ravi. Ravi on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluea jooksul, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud. Taotleja on esitanud kulumineerimise analüüsi, milles on võrreldud taotletav ravimi kasutamisega kaasnevaid kulusid võrreldes ekulizumabiga (tervishoiuteenus 396R).

Ühest pakendist jätkub 28 päevaks, ühes aastas kulub 13 ravimipakendit. Iptakopaan on suukaudne ravim ning sellega manustamiskulusid ei kaasne. Ekulizumabi manustatakse päevaravis kestva intravenoosse infusioonina ning seetõttu on arvestatud juurde päevaravi maksumus. Esitatud kulumineerimise analüüsi tulemusena säästetakse esimesel raviaastal iptakopaaniga ... eurot ning järgnevatel aastatel ... eurot.

Alates 2025. aasta jaanuarist on turule jõudnud ekulizumabi biosimilar, millega seoses on ravimikulud väiksemad kui esialgselt taotleja poolt esitatud. Seda arvestades viis Tervisekassa läbi kohandatud kuludega kulude võrdluse.

**Tabel 1. Uuendatud hindadega kulude võrdlus – ühe patsiendi raviaasta maksumus, 1. raviaasta; kulude võrdlus – ühe patsiendi raviaasta maksumus, järgnevad raviaastad**

	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu Tervisekassale
Iptakopaan			
Ekulizumab			
	Ravimikulu	Manustamiskulu	Kulu Tervisekassale
Iptakopaan			
Ekulizumab			

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud jaemüügi mahu prognoosi järgneva kolmeks aastaks võttes aluseks Tervisekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistika, mille kohaselt on 2024. aasta esimesel kaheksal kuul saanud teenustega 396R ja 421R ravi 6 patsienti. Taotleja on saanud hematoloogidelt tagasisidet, et lisaks osalevad käesolevalt ravimiuuringus 2 patsienti.

**Tabel 2. Taotleja esitatud jaemüügitahu prognoos järgneva kolme aasta jaoks**

	I aasta	II aasta	III aasta
Ravi vajavaid PNH patsiente	8	8	8
Fabhalta ravil patsiente	3	4	5
Pakendeid	39	52	65
Jaemüük			

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et ravi vajadus on pigem tagasihoidlik, kuna tervishoiuteenuste loetelu kaudu hüvitatakse samal näidustusel kahte ravimiteenust. Taotletav toimeaine laiendaks patsientide ravivalikut suukaudse preparaadi näol. Otsene võrdlusuuring C5-inhibiitoritega on näidanud iptakopaani efektiivsust hemoglobiini taseme tõusul ja vereülekannete ärahoidmisel (ravivastuse määr 82,3% vs 2%). Ravinaiivsetel patsientidel on kaudse võrdluse tulemusel iptakopaan efektiivsem kui ekulizumab ning ravulizumab, kuid need tulemused on ebakindlad.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, mis komisjoni hinnangul on analüüsi meetodina asjakohane. Tervisekassa on kohandanud võrdlusravimi hindu vastavalt käesolevale hinnakirjale ning leidnud, et iptakopaani hüvitamisega kaasneks lisakulu ühe patsiendi kohta esimesel aastal ... eurot (s.o 3 patsiendi kohta ... €) ning järgnevatel aastatel kuni ... eurot (s.o 3 patsiendi kohta kuni ... €). Arutleti ka prognoositud patsientide arvu üle. Taotleja on eeldanud, et kaheksast ravi vajavast patsiendist läheb Fabhalta ravile kolm. Mõtiskleti, et kui tegemist on efektiivse ja suukaudse raviga, kas patsientide prognoos võib olla siinkohal alalävine. Komisjon leiab, et kuna ravivajadus on pigem tagasihoidlik, on taotluse rahuldamiseks vajalik saavutada kuluneutraalsus võrreldes ekulizumabiga. Lisaks kuna tegemist on biosimilariga, võib järgnevatel aastatel ekulizumabi hind täiendavalt langeda, mistõttu on oluline tagada hinnalangus ka juhul, kui alternatiivse ravimi hind peaks tulevikus langema. Ühtlasi peab hind langema ka kuluminimeerimise analüüsi tulemusel tervishoiuteenuste loetellu lisatud pegtsetakoplaanil.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse iptakopaani hüvitamiseks paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuriaga raviks täiskasvanutele, kellel on hemolüütiline aneemia, rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus esimesel ja järgnevatel aastatel ei ületa ekulizumabi aastase ravi maksumust.

## **4. DUPILUMAB**

**Taotlus:** Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue ravimiteenusena bioloogilist ravi dupilumabiga (IL-4 retseptori  $\alpha$ -ahela vastase antikehaga) ravile allumatu ja refraktaarse sõlmelise sügatoe (*prurigo nodularis*) raviks.

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

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

Sõlmeline sügatoe (SS) on kroonilise sügeluse alavorm, millega kaasnevad tugevalt sügelevad sõlmjad lööbeelemendid nahal. Haiguse täpne põhjus on teadmata. Pooltel juhtudest on haigus põhjustatud allasetsevast nahahaigusest (nt atoopiline dermatiit), muudel juhtudel võib olla sõlmelise sügatoe põhjus süsteemne, neuroloogiline vms. Haigus avaldub nahal sümmeetriliselt paiknevate paksenenud

sõlmede näol. Lööve paikneb tüüpiliselt jäsemetel ja kehatüvel. Sõlmede hulk varieerub mõnest kuni > 100 ning sõlmede suurus varieerub mõnest millimeetrist kuni 2 cm. Sageli näeb nahal korduvast sügelusest tingituna katki ekskorieeritud nahka ja veritsusi vigastustest tingituna. Põhikaebuseks on väljendunud sügelus, kuid kaasneda võib ka põletus- ja kõrvetustunne. Sõlmelise sügatoõvega patsientidel on sageli häirunud elukvaliteet, halvenenud õõuni, ärevushäired ja depressioon.

Sõlmelise sügatoõvega patsientide keskmine levimus (USA andmetel) on 72 juhtumit 100 000 inimese kohta. Haigus on levinud rohkem täiskasvanute seas. Keskmine vanus jääb ligikaudu 50-54 eluaasta juurde.

#### Alternatiivne ravi:

SS ravisõõvutused näevad ette esmalt lokaalse ravi niisutavate baaskreemide ja -salvidega, glükokortikoidide ja kaltsineuriini inhibiitoritega. Süsteemse ravi vajaduse korral eelistatakse valgusravi (UVB 311 nm, PUVA), mis on tervishoiuteenuste loetelu kaudu kompenseeritav, gabapentinoide (gabapentiin, pregabaliin) ning immunosupressante (tsüklosporiin ja metotreksaat), mida Tervisekassa hüvitab 50% soodusmääraga.

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

Dupilumabi efektiivsust SS ravis on uuritud PRIME ja PRIME2 uuringutes (n=311), mis olid mitmekeskuselised topeltpimedad platseebo-kontrollitud III faasi uuringud, kuhu kaasati sõlmelise sügatoõvega patsiente, kelle sügelus oli topikaalsete retseptiravimitega ebarahuldavalt kontrollitud. Kõikidel patsientidel oli tugev sügelus WI-INRS (*worst itch numeric rating scale*) skoori järgi keskmiselt 8,5 ning neil esines 20 või rohkem löõbeelementi uuringu alguses. 12,5% patsientidest olid varem saanud süsteemseid kortikosteroide, 20,6% olid varem saanud süsteemseid mittesteroidseid immunosupressante ja 4,5% olid varem saanud gabapentinoide. Dupilumabi annustati mõlemas uuringus esimesel päeval 600 mg s/c, millele järgnes iga 2 nädala tagant 300 mg s/c dupilumabi või platseebot s/c manustatuna kuni 12. nädalani PRIME2 uuringus ja 24. nädalani PRIME uuringus.

Uuringutes hinnati esmase tulemusnäitajana nende patsientide hulka, kelle sügelus vähenes WI-INRS skoori järgi kliiniliselt olulisel määral ehk vähemalt 4 punkti. Teiseste tulemusnäitajana hinnati löõbeelementide arvu IGA-PN-S skoori alusel, elukvaliteedi, nahavalu, une ja vaimse tervise muutusi. Dupilumab andis platseeboga võrreldes statistiliselt ja kliiniliselt olulise positiivse efekti nii esmase kui teiseste tulemusnäitajate lõikes:

- PRIME: 24 nädalat pärast ravi lõppu oli  $\geq 4$  punkti ulatuses WI-INRS saavutatud 60,0% interventsioon- ja 18,4% platseebogrupis (95% UV 27,8–57,7;  $p < 0,001$ );
- PRIME2: 24 nädalat pärast ravi lõppu oli  $\geq 4$  punkti ulatuses WI-INRS saavutatud 57,7% interventsioon- ja 19,5% platseebogrupis.

Lisaks hinnati 2023. aasta süstemaatilises ülevaates dupilumabi ravi tulemuslikkust erinevate sõlmelise sügatoõve haigusnäitajate parandamisel. Ülevaates hinnati ravi tulemuslikkust 4, 12, 16 ja rohkem kui 16 nädalat hiljem. Rohkem kui 16 nädalat hiljem oli täielik remissioon 45,3% patsientidest ja osaline remissioon 43,8% patsientidest. Keskmine sügelus, mida hinnati skaalal 1–10, langes 9,0-lt 0,9-ni. Raviga ei kaasnenud raskeid kõrvaltoimeid. Kõige sagedam kõrvaltoime oli konjunktiviit (12,6%).

2024. aastal läbiviidud II faasi avatud, mitterandomiseeritud kontrollitud uuringus hinnati abrotsitiniibi tõhusust ja ohutust 20 mõõduka kuni raske sõlmelise sügatoõve ja teadmata päritolu kroonilise kihelusega täiskasvanutel, kes võtsid 12 nädala jooksul 200 mg abrotsitiniibi päevas. Esmase tulemusnäitaja andis statistiliselt olulise sügeluse intensiivsuse vähenemise SS patsientidel -78,3% [95% UV, -118,5% kuni -38,1%];  $p < 0,001$ ). Kõrvaltoimeid esines vähe ja need olid kerged. Tulemused viitavad, et abrotsitiniib



võib olla efektiivne ja hästi talutav ravi sõlmelise sügelustõve korral, kuid leidude kinnitamiseks on vajalikud täiendavad suuremahulised uuringud.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Müügiloa hoidja ei ole esitanud kulutõhususanalüüsi Eesti oludes. Taotleja sõnul võib dupilumabi kasutamisega saavutada säästu, kuna väheneb vajadus paiksete glükokortikosteroidide ja kaltsineuriini inhibiitorite järele, samuti vähenevad baaskreemide kogused. Hea raviefekti korral kaob vajadus teiste immunosupressiivsete ravimite (nt metotreksaat, tsüklosporiin) manustamise, statsionaarse ravi ja valgusteraapia järele. Taotleja hinnangul vajavad patsiendid haiguse ägenemise korral statsionaarset ravi keskmiselt kaks korda aastas. Uus teenus vähendaks patsientide ambulatoorsete eriarstivisiitide arvu – väheneksid õe vastuvõetud valgusteraapia jaoks ning PUVA teraapia teostamine päevaravis.

Kokkuvõtvalt leiab Tervisekassa, et kuigi dupilumab võiks aidata patsiente, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele sõlmelise sügatoõve ravile, on sellekohased tõendavad uuringud nõrgad, ning katmata ravivajadus tagasihoidlik. Samuti ei ole teada kulutõhusus Eesti kontekstis. Lisaks on dupilumab oluliselt kallim võrreldes hetkel rahastatud alternatiivsete ravivõimalustega ning tootja ei ole valmis SS näidustuse korral kulutõhususe analüüsi esitama ega hinnalangust pakkuma.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on prognoosinud, et esimesel aastal vajab ravi dupilumabiga sõlmelise sügatoõve korral 10 patsienti ning igal järgneval aastal lisandub 5 uut patsienti. Taotleja lisab, et tõenäoliselt on tegelik number pigem mõne patsiendi võrra väiksem. TÜK Nahakliinikus kasutati diagnoosi L28 2023. aastal kas põhi- või kaasneva diagnoosina 11 korral. Tõenäoliselt on Põhja-Eesti dermatoloogia keskustes samal hulgal patsiente. Antud numbrist ei saa tuletada mõõduka ja raske *prurigo nodularise* patsientide osakaalu. Väga paljudel on *prurigo nodularise* diagnoos kaasnevana atoopilise dermatiidi korral. Antud juhul määratakse ravi näiteks dupilumabiga L20.8 koodi alusel.

Tuginedes 2023. aasta Tervisekassa diagnoosikoodiga L28 müüdud ravimite (gabapentinoidid ja immunosupressandid) statistikale, võib taotleja prognoosi kohaseks pidada. Dupilumabi hüvitamine SS näidustusel 10–25 patsiendile tooks kaasa lisakulu vastavalt esimesel ja neljandal aastal vahemikus 184 293 – 460 733 eurot (tabel 2). Võrdlusena TK 2023. statistika kohaselt on alternatiivtoimeainete metotreksaadi, tsüklosporiini ja asatiopriini kulu L28 diagnoosiga olnud 470,80 eurot umbes 12 patsiendi kohta.

**Tabel 1. Taotleja prognoositud dupilumabi hüvitamise kulu sõlmelise sügatoõve näidustusel**

Aasta	Patsientide arv- lisanduvad kui ravi jätkavad	Teenuse osutamise kordade arv	Dupilumab-ravi kulu (€)
I	10	260	
II	15	390	
III	20	520	
IV	25	650	

### Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et on olemas alternatiivsed ravivõimalused, mistõttu vajadus täiendava ravi järele on küllaltki tagasihoidlik ning ligikaudu pooled patsiendid, kellel on põhidiagnoosiks määratud atoopiline dermatiit ning sügatoõbi kaasneva diagnoosina, saavad tõenäoliselt juba ravi dupilumabiga, mis alates 2024. aasta jaanuarist on rahastatud soodusravimina. Osad patsiendid, kellel ei ole atoopilist dermatiiti, kuid kes on kõik eelnevad ravivõimalused

(gabapentinoidi ning tsüklosporiini või metotreksaadi) ära proovinud, on saanud ravi dupilumabiga erandkorra protsessi kaudu – selliseid patsiente on Tervisekassale teadaolevalt viis. Samuti tõdes komisjon, et dupilumab on uuringutes näidanud kliiniliselt olulisel määral efektiivsust sügeluse vähendamisel. Tagamaks esmaste ja hinnalt oluliselt soodsamate ravivalikute (gabapentiin, pregabaliin, metotreksaat ja tsüklosporiin) kättesaadavust patsientidele, toetab komisjon nende ravimite 50% soodusmäära muutmist L28 diagnoosi korral 75%-le.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotlusega ei ole müügiloo hoidja esitanud kulutõhususe analüüsi, mistõttu ei ole ravimist saadava kasu ulatuse ja kulutõhusa maksumuse kohta järeldusi võimalik teha. Tõdeti, et patsiendid hetkel vajaduse korral ravita ei jää ning saavad ravimit erandkorra teel. Lähtudes tavapärasest komisjoni praktikast on vajalik siiski ravimite loetellu lisamise otsuse tegemiseks esitada kulutõhususe analüüs, mis võimaldaks täpset kasu ja kulude vahekorda hinnata. Seetõttu soovib komisjon müügiloo hoidjal esitada kulutõhususe analüüs ning arutada seejärel taotluse üle uuesti.

#### **Komisjoni otsus (ühehäälnel):**

Komisjon soovib taotluse üle arutamise edasi lükata kuni müügiloo hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi.

## **5. LISAKÜSIMUS: MESALASIIN**

**Taotlus:** Eesti Puuetega Inimeste Koja esindaja esitab patsientidelt tulnud küsimuse, mille kohaselt soovitakse toimeaine mesalasiini väljakirjutamise tingimuste muutmist K50 (Crohni tõbi - regionaalne e segmentaarne peensoolepõletik) diagnoosi korral. Käesolevalt on ravimi väljakirjutamise õigus gastroenteroloogidel ja pediatritel. Ravimiretsepti pikendamiseks on vajalik eriarsti konsultatsioon või visiit. Patsientide Liidu esindaja selgitab, et kuna ravi on pikaajaline ning eriarsti järjekorrad suurenevad, siis on esinenud juhtumeid, kus patsiendid on ravi jätkamiseks pidanud retsepti pikendust paluma perearstilt, mille puhul ei rakendu kõrgem soodusmäär ning ravim ostetakse välja kallimalt. Sellest tingituna soovitakse ravimi väljakirjutamise tingimuste muutmist selliselt, et diagnoosi K50 korral oleks mesalasiini esmane väljakirjutamise õigus gastroenteroloogil ja pediatril ning ravimi edasine väljakirjutamise õigus lisaks ka perearstidel.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravi vajaduse ja kättesaadavuse üle. Tõdeti, et ainult retsepti pikendamiseks on eriarste täiendavate visiitidega põhjendamatu koormata. Leiti, et esmalt on vajalik konsulteerida soovitud muudatuse osas erialaseltsidega ning nende nõusolekul on põhjendatud ettepanek rahuldada ja laiendada väljakirjutamise tingimusi vastavalt, et mesalasiini väljakirjutamise õigus oleks lisaks ka perearstidel.

#### **Komisjoni otsus (ühehäälnel):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel ettepanek mesalasiini väljakirjutamise õiguste laiendamiseks rahuldada tingimusel, et gastroenteroloogide, pediatrite ja perearstide seltsidelt on saadud muudatuseks vastav nõusolek.

Ott Laius  
Juhataja

Kati-Riin Võsaste  
Protokollija