

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa

13.05.2024 nr 4

Algus kell 12.00, lõpp kell 13.45

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Protokollija: Kati-Riin Võsaste (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Budesoniid (Lisa 1. STADA Estonia OÜ taotlus ravimi **Kinpeygo** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, 23.01.2024 ravimikomisjoni protokollil väljavõtte, Eesti Nefroloogide Seltsi vastused komisjoni küsimustele);
2. Tukatiniib (Lisa 2. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Tukysa** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Fedratiniib (Lisa 3. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Inrebic** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloahoidja tagasiside);
4. Leuproreliin (Lisa 4. Recordati AB taotlus ravimi **Eligard** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Atogepant (Lisa 5. AbbVie taotlus ravimi **Aquipta** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused).

### 1. BUDESONIID

**Taotlus:** 100%, primaarse immuunglobuliin-A nefropaatia (IgAN) raviks täiskasvanutel, kellel on haiguse kiire progresseerumise risk koos uriini valgu-kreatiniini suhtega  $\geq 1,5$  g/g.

Taotlust arutati ravimikomisjonis esmakordselt 22.02.2024<sup>1</sup>.

#### **Diskussioon – budesoniid 22.02.2024**

*Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Standardravi koosseisu on viimasel ajal lisandunud SGLT-2 inhibiitorid, mida soovitatakse proteiinuuriaga kroonilise neeruhaigusega patsientidele, aga budesoniidi põhiuuringu läbi viimise ajal ei olnud SGLT-2 veel standardravi osaks.*

<sup>1</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon\\_22.02.24.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon_22.02.24.pdf)

See teeb taotletavast ravimist saadava täpse kliinilise kasu hindamise keerukamaks, sest ei ole teada, milline on budesoniidi efektiivsus nendel patsientidel, kes saavad lisaks AKE/ARB ravile ka ravi SGLT-2 inhibiitoriga.

Tõdeti, et esineb vajadus ohutuma ravi järele. Alternatiivsed glükokortikosteroidid on küll kasutatavad ja efektiivsed, kuid nende kasutamist piiravad kõrvaltoimed, muuhulgas glükoositaluvuse häired, hospitaliseerimist vajavad infektsioonid ning sepsisest põhjustatud surm. Budesoniidi kõrvaltoimed on kirjanduse andmetel pigem kerged ja mõõdukad ning ka Selts leiab, et ravimi kõrvaltoimed on üldiselt kerged ja juhitavad, mistõttu sobib see pikaajaliseks kasutamiseks krooniliste haiguste, nimelt IgA nefropaatia korral. Teisalt on võrgustik meta-analüüsi tulemustes välja toodud, et kõige soodsama ohutusprofiiliga on võrreldavatest ravimetest dapaglifloosin ning ta vähendab sarnaselt budesoniidiga lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekke riski.

Paraku ei ole otseseid ega kaudseid võrdluseid budesoniidi ja teiste immunosupressantide vahel läbi viidud, mistõttu on keeruline hinnata, millised on need patsiendid, kes vajaksid ravi budesoniidiga tingituna glükokortikoidide talumatusest. Nenditi, et tänaseks avaldatud uuringud ei võimalda hinnata ravimi efektiivsust ja ohutust pikemaajalise perioodi jooksul, jääb ebaselgeks, kui pikalt on vaja ravi kasutada (kui palju korduskuure) ning kas ravimist saadav efektiivsus ajas püsib või väheneb. Tõenäoliselt annab käimasolev jätku-uuring selle kohta rohkem teavet, kuid tulemuste avalikustamiseni kulub ilmselt veel märkimisväärselt aega. Seetõttu ei ole hetkel võimalik ravimi pikemaajalise kasu kohta järeldusi teha.

Arutleti ravimi majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja esitatud kulutõhususe analüüsi kohaselt on ICER/QALY ...€, mis on ulatuslikult üle aktsepteeritava 20 000€ lävendi. Kulutõhususe saavutamiseks peaks ravimi hind langema ca ...%. Komisjoni hinnangul on veidi segadust tekitav, kuidas ravimi hind mõjutab kulutõhusust nii vähesel määral. Tootja on mudeliga näidanud, et ravi tulemusena lükkub edasi neerupuudulikkuse progresseerumine ning patsiendid vajavad vähem dialüüsi ja neerusiirdamist ning sellest tuleneb ravimi kättesaadavuse korral tervishoiusüsteemile sääst. Samas ei ole mudelisse kaasatud eelnevat ravi glükokortikoididega ja SGLT-2 inhibiitoritega standardravi osana.

Kokkuvõttes leidis komisjon, et vajadus ohutuma ravimi järele on olemas, ent ei ole teada, kes on need patsiendid, kellele hüvitatud süsteemsed glükokortikosteroidid ei sobi ning millistel tingimustel on põhjendatud neid patsiente ravida budesoniidiga. Arvestades, et budesoniid on oluliselt kallim juba hüvitatud ravimitega, tuleb konsulteerida erialaekspertidega, et selgitada välja, millises ravireas ja millistel patsientidel on budesoniid vajalik.

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

Komisjon soovib Tervisekassal täpsustada lisaküsimused erialaekspertidega ning arutada seejärel taotlust uuesti.

### **Eesti Nefroloogide Selts:**

Immunoglobuliin A nefropaatia (IgAN) on haruldane progresseeruv haigus, mis põhjustab aja jooksul kroonilist neerufunktsiooni langust ning on kroonilise neeruhaiguse (KNH) ja lõppstaadiumi neeruhaiguse (LSNH) üks peamine põhjus. IgAN on põhjustatud galaktoosi-defitsiitset (GD) IgA1 komplekse sisaldavate immuunkomplekside ladestumisest neerudesse. Galaktoosi-defitsiitset IgA-sid toodavad peamiselt Peyeri plaastrid seedetrakti distaalses niudesooles. Selliste immuunkomplekside ladestumine neerudesse põhjustab põletikku ja fibroosi, mille tulemuseks on neerukahjustus ja neerufunktsiooni langus, mis võib viia lõppstaadiumi neerukahjustuseni. IgAN mõjutab Euroopas hinnanguliselt 4 inimest 10 000 kohta. Hiljutine Ühendkuningriigis tehtud registrianalüüs näitas, et patsiendid olid keskmiselt 41,7-aastased ja valdavalt mehed (68%).

Ühendkuningriigi haruldaste neeruhaiguste riikliku registri (RaDaR) hiljutises IgAN-iga patsientide (n=2439) analüüsis oli patsientide neeruelulemuse mediaan (95% usaldusvahemik) 11,4 aastat (10,5–12,5) ja neerupuudulikkuse kujunemise või IgA nefropaatia tüsistusena surma keskmine vanus oli 48 aastat. See on oluliselt varasem kui varasemates KNH analüüsid. Näiteks neeruassotsiatsiooni registris 67,9 aastat. Uurijad hindasid patsiendi eGFR-i ja diagnoosimisaegse vanuse põhjal, et peaaegu kõigil patsientidel oli elu jooksul neerupuudulikkuse risk. Varasemad uuringud, sealhulgas Ühendkuningriigi RaDaR-i hiljutine uuring, on leidnud, et IgAN-iga patsientide puhul on progresseerumine LSNH-ni kiirem suurema proteiinuuriaga patsientidel. Ühendkuningriigi RaDaR-is on kümneaastane neeruelulemus (95% UV) patsientide hulgas, kellel on kõrge proteiinuuria. Uriini valgu-kreatiini suhe (UPCR) (tavaline proteiinuuria mõõtmise vahend) <0,44 g/g (n=215), 0,44–<0,88 g/g (n=175), 0,88–<1,76 g/g (n=251) ja ≥1,76 g/g (n=246) oli 78% (68–85%), 69% (56–79%), 40% (31–48%) ja 15% (9–22%).

Modifitseeritult vabastav ravimvorm (TRF) budesoniid on suukaudne toimeainet modifitseeritult vabastav preparaat, mis vabaneb distaalses niudesooles, kus sellel on eeldatavasti põletikuvastane toime gd-IgA tootmise esmasel kohal (Peyeri plaastrid). See on ainulaadne toimemehhanism, mis eristab TRF-budesoniidi suukaudsest glükokortikosteroidist. TRF-budesoniid on esimene ja ainus ravim, mis on heaks kiidetud IgAN-iga patsientide raviks, kellel on oht haiguse kiireks progresseerumiseks ja UPCR ≥1,5 g/g. 2017. aastal avaldatud uuringus TESTING, milles võrreldi metüülprednisolooni rühma platseeborühmaga IGAN ravis, leiti et, metüülprednisolooniga ravitute rühmas (0,6–0,8 mg/kg/päevas; maksimum, 48 mg/päevas) esines platseeboga võrreldes oluliselt tõsisemaid kõrvalnähte. Nendeks olid kõige sagedamini tõsised (ja isegi surmaga lõppenud) infektsioonid, ning uuring lõpetati varakult. Infektsioonide ja raskete/tõsiste infektsioonide esinemissageduse suurenemist täheldati ka kortikosteroidravi korral võrreldes tavapärase raviga (optimeeritud RAS-i blokaad), mis on avaldatud nii vähendatud annusega TESTING kui ka STOP-IgAN uuringus. IgAN-iga patsiente üldiselt ei ravita süsteemsete glükokortikoididega, kuna STOP-IgAN uuringus täheldati märkimisväärset eGFR-i kasu puudumise ja infektsioonide suurenenud esinemissagedust. Nefrootilise sündroomiga (>3 g/g UPCR koos hüpoalbumineemia, turse ja hüperlipideemia) patsientidel kaalutakse süsteemset glükokortikoidi nende raske põletikulise vormi tõttu. Siiski on see IgAN-iga patsientide puhul haruldane, hinnanguliselt 1% patsientidest. Sellistel juhtudel võib patsiente ravida prednisolooniga. NefIgArd B osa tulemused on sellest ajast alates avaldatud ning alarühmade andmed patsientide kohta, kelle UPCR algtaseme ≥1,5 g/g, on kättesaadavad 2023. aasta augustist. B osa andmed patsientide kohta, kelle UPCR algtase on ≥1,5 g/g, näitavad, et TRF-i ravitoime - budesoniid pluss SoC versus platseebo pluss SoC paranes 12 kuu ja 24 kuu vahel nii eGFR kui ka UPCR osas. TRF-budesoniid pluss SoC andis platseebo pluss SoC-ga võrreldes märkimisväärse ja kliiniliselt olulise eGFR-i kasu 14% 12 kuu pärast (p<0,0001), mis paranes 24 kuu pärast 19%-ni (p<0,0041). TRF-budesoniid pluss SoC vähendas UPCR võrreldes platseebo pluss SoC-ga 44% (p<0,0001), mis paranes 24 kuu pärast 46%-ni (p=0041).

1) Kas oskate hinnanguliselt öelda, kui palju on selliseid patsiente taotletud näidustusel, kes taluvad glükokortikosteroidide (GKS) ja saavad raviga hea efekti ning ei vajakski ravi budesoniidiga?

Süsteemsed kortikosteroidid ei ole IgAN-i patsientide ravi valik, kuna STOP-IgAN uuring näitas, et süsteemsetel kortikosteroididel ei ole märkimisväärset positiivset mõju eGFRile ning samas on tõusnud raskete, isegi surmaga lõppevate infektsioonide esinemissagedus.

Modifitseeritult vabastav ravim, budesoniid, on esimene ja ainus ravim, mis on heaks kiidetud IgAN-iga patsientide raviks, kellel on oht haiguse kiireks progresseerumiseks UPCRiga ≥1,5g/g. Metüülprednisolooni uuringus TESTING 2017. aastal avaldatud IgAN-iga patsientide üksikuuringus platseeboga võrreldes teatati metüülprednisolooni rühmas oluliselt tõsisematest kõrvalnähtudest (AE) võrreldes platseeboga, mis olid kõige sagedamini tõsised (ja isegi surmaga lõppenud) infektsioonid, ning

uuring lõpetati varakult. Süsteemsete kortikosteroidide juhistes ei ole rangeid soovitusi ja seda on juhistes on vähe toetatud (nõrk soovitus / mõõdukas tõendustase). KDIGO 2021. a juhised ütlevad, et "see on nõrk soovitus, kuna raviga kaasneb märkimisväärne toksilisuse oht".

## 2) Kes on need patsiendid, kellele hüvitatud GKS kindlasti ei sobi? Millised on need kriteeriumid, millal GKS ei sobi ning kes vajaksid kindlasti ravi budesoniidiga?

IgAN-iga patsiente, kellel on oht haiguse kiireks progresseerumiseks, tuleb ravida heakskiidetud raviga (TRF-budesoniid), et vähendada lõppstaadiumis neeruhaiguseks progresseerumist, eriti võttes arvesse süsteemse glükokortikoidraviga kaasnevaid raskeid kõrvaltoimeid, eriti raskete, ka surmlõppega infektsioonide teket.

Patsiendid, kellel on järgmiste kriteeriumide kombinatsioon, vajavad ravi budesoniidiga:

- biopsiaga tõestatud IgA nefropaatia
- UPCR  $\geq 1,5$  g/g eGFR  $\geq 35$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>
- AKE või ARB maksimaalses talutavas doosis 3 kuud

Sobivate kriteeriumidega patsientide arv on meie hinnangul üsna väike – 5-6 patsienti aastas ja paluksime Tervisekassal anda neile võimaluse saada heakskiidetud neerufunktsiooni langust pidurdavat ravi.

## 3) Kas budesoniidi väljakirjutamist võiks kaaluda alles peale GKS kasutamist või nende vastunäidustuse olemasolul?

Ei. Patsientidel, kellel on ülalmainitud kriteeriumid, tuleks järgmise võimalusena alustada modifitseeritult vabastava ravimi - budesoniidiga, kui kolme kuuline ravi AKE/ARB ei ole efektiivne.

## Diskussioon

Komisjon arutles täiendavalt nefroloogide tagasiside üle. Vastustest selgus, et glükokortikosteroidid ei avalda piisavat mõju eGFR näitajatele ning nendel patsientidel on katmata ravivajadus suur. Glükokortikosteroidide on küll ravijuhendites nõrga soovitusena välja toodud, kuid nende kasutamisel on märkimisväärne toksilisuse oht. Komisjonile jäi endiselt mõnevõrra arusaamatuks, kuidas mõjutavad patsientide prognoosi ja edasise ravi vajadust SGLT-2 inhibiitorid, mis on hiljuti lisandunud kroonilise neeruhaiguse standardravi osana.

Arutleti patsientide arvu ja eelarvemõju üle. Müügiloa hoidja on teinud täiendava hinnapakumise langetades hinda ...%, mille tulemusena on ravim Eesti tingimustes kulutõhus. Arvestades katmata ravivajadust ning aktsepteeritava kulutõhususe saavutamist soovitab komisjon Tervisekassa juhatusel taotlus rahuldada. Siiski peab arvestama, et kuna uuringutulemustele tuginedes vajab ligikaudu 88% patsientidest kordusravi kuuri, võib eelarvemõju olla ebakindel ning ajas kasvav. Nefroloogid on prognoosinud, et budesoniidi ravi vajab 5-6 patsienti aastas, kes vastavad ravimi väljakirjutamise kriteeriumitele. Arvestades täiendavat hinnalangust ja kordusravi vajavate patsientide arvu võib lisakulu eelarvele olla esimesel aastal ...€ ning alates kolmandast aastast suurened ...€-ni. Eelarvemõju riski maandamiseks on komisjoni hinnangul põhjendatud sõlmida mahulase klausliga hinnakokkulepe võttes arvesse nefroloogide prognoositud patsientide arvu, ühtlasi tuleb täpsed väljakirjutamise tingimused erialaspetsialistidega kooskõlastada.

## Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel taotluse budesoniidi rahastamiseks primaarse immuunglobuliin-A nefropaatia (IgAN) raviks täiskasvanutel, kellel on haiguse kiire progresseerumise risk koos uriini valgu-kreatiniini suhtega  $\geq 1,5$  g/g, rahuldada.

## 2. TUKATINIIB

**Taotlus:** 100%, kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga HER2-positiivse paikselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe HER2-vastase raviskeemiga.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Rinnanäärme vähkkasvaja on pahaloomuline kasvaja, mis on alguse saanud rinnanäärrest, kuid mis oma iseloomult on süsteemne haigus, s.t mõjutatud patsiendi geneetilisest taustast ja hormonaalsest seisundist. Rinnavähk on naiste levinuim pahaloomuline kasvaja, igal aastal diagnoositakse Eestis üle 700 esmahaigestumise. Rinnavähi elulemusmäär on naistel esinevate kasvajatete seast üks paremaid, kuid see sõltub tuumori staadiumist avastamise hetkel ning kasvaja bioloogilistest omadustest.

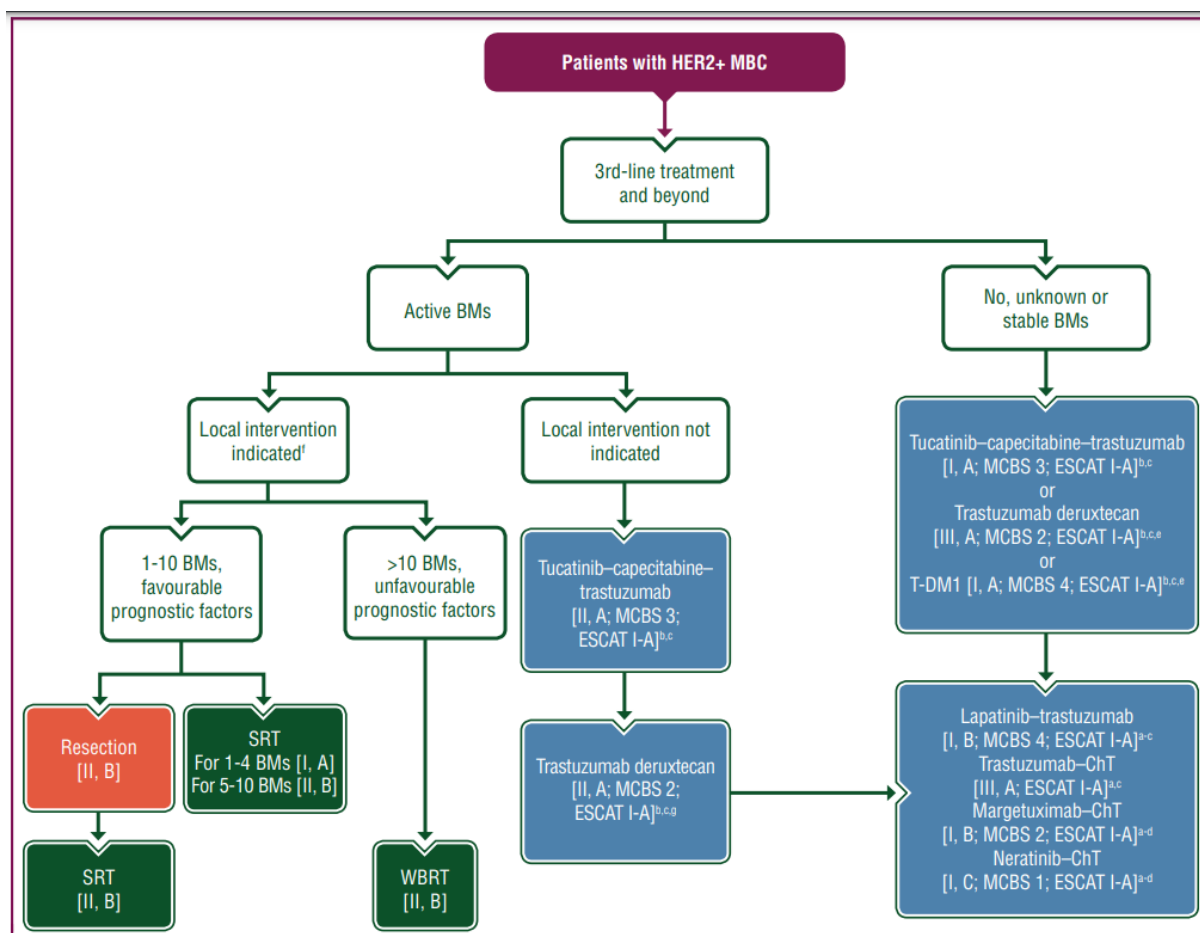
Vastavalt retseptorite staatusele klassifitseeritakse rinnavähk nelja üksteist välistavaks alatüübiks:

- 1) HR+/HER2-: ER ja/või PR positiivne ja HER2 negatiivne (luminaalne A)
- 2) HR+/HER2+: ER ja/või PR positiivne ja HER2 positiivne (luminaalne B)
- 3) HR-/HER2+: ER ja PR negatiivne ja HER2 positiivne (HER2+)
- 4) HR-/HER2-: ER ja PR negatiivne ja HER2 negatiivne (kolmiknegatiivne)

Kõige sagedasem rinnavähi molekulaarne alatüüp on HR+/HER2-, mille esinemissagedus on 66% kõikidest alatüüpidest. HER2+ staatusega on hinnanguliselt 15-20% vähi juhtumitest. Tegu on bioloogiliselt agressiivse rinnavähi vormiga, mida iseloomustavad kõrge progresseerumisk, aju metastaasid (tekivad umbes pooltel patsientidel) ning halb ravile alluvus. 5 aastat pärast diagnoosimist on elus vähem kui pooled patsientidest; ajumetastaasidega patsientide elulemus on veelgi lühem: 1-aasta elulemus on 50% ja 3-aasta elulemus vaid 16%. Ravi eesmärk HER2+ alatüübiga metastaatilise rinnavähi kolmanda rea ravis on pikendada progressioonivaba perioodi (PFS) ja üldist elulemust (OS), säilitada tervisege seotud elukvaliteeti (HRQoL) ja hallata haiguse sümptomeid.

#### Alternatiivne ravi:

#### **Joonis 1. ESMO ravijuhendi soovitusel HER2+ MBC korral 3. ja enamas ravireas**



Eestis on trastuzumabemtsiini (T-DM1) rahastatud adjuvantraviks ja II ravireas (394R). III ravireas ravimi kasutamine ei ole lubatud. T-DXd (Enhertu) rahastuseks II ravireas on läbirääkimised käimas, seejuures III ravireas ei soovitanud komisjon ravimi hüvitamist<sup>2</sup>. Taotleja hinnangul on sobivaimaks võrdluseks eribuliin (228R koosseisus, näidustatud ka HER2- patsientidel), kuid ESMO ega NCCN ravijuhis seda ravimit HER2+ patsientide ravisoovitustes välja ei too. Seega on tõenäolisem, et pigem kasutatakse III ravireas trastuzumabi kombinatsiooni keemiaraviga (teenus 229R), mida peeti võimalikuks alternatiiviks ka T-DXd taotluses III ravireas või ka teisi keemiaravimeid teenuse 228R raames (kapetsitabiin, vinorelbiin). Tervisekassa 2023. a raviarvete andmetel kasutas erinevaid HER2+ patsientide ravivõimalusi kasutatavaid raviskeeme kokku 1173 patsienti ning kulu eelarvele kokku oli 4,37 mln €. Kuna teenuste raames kasutatakse ravimeid erinevates raviridades ning ka laiemal sihtgrupil kui HER2+, siis ei ole võimalik välja tuua HER2+ täpset kasutajate arvu ega eristada neid raviridade lõikes.

**Tabel 1. HER2+ patsientide tervishoiuteenuste kasutamine 2023.a Tervisekassa raviarvete andmetel**

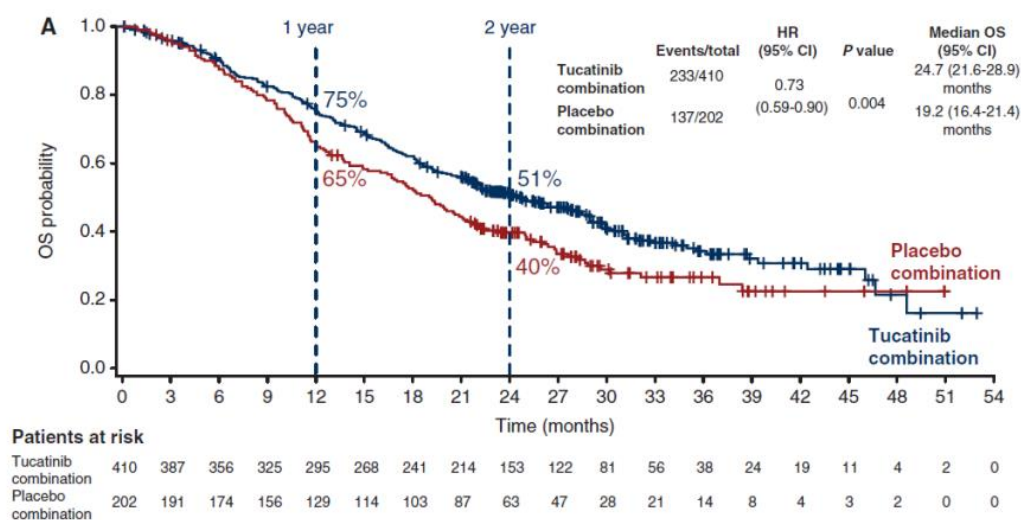
<sup>2</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Haiglaravimite\\_komisjon\\_18.08.2022\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Haiglaravimite_komisjon_18.08.2022_avalik.pdf)

Teenuse kood	Teenuse nimetus	Isikute arv	Raviarvete arv	Teenuse kogus
228R	Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur)	907	5405	5 576
229R	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur	361	2720	2 765
328R	Rinnakasvaja ravi pertuzumabiga, 420 mg	160	933	1 026
394R	Rinnakasvaja ravi trastuzumabemtansiiniga, 260 mg	78	584	597
<b>Kokku</b>		<b>1 173</b>	<b>8719</b>	<b>9 964</b>

### Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Tukatiniibi efektiivsust kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga hinnati mitmekeskulises randomiseeritud topeltpimedas uuringus HER2CLIMB, mis võrdles tukatiniibi ja platseebot lisatuna trastuzumabile ja kapetsitabiinile eelnevalt ravitud HER2+ metastaatilise rinnavähiga patsientidel. Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama tukatiniibi (n=410) või platseebot (n=202). Kokku randomiseeriti 612 patsienti. 48% patsientidest olid ajumetastaasid ning patsiendid olid saanud mediaanselt 4 varasemat ravirida. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba periood (PFS) hinnatuna pimendatud sõltumatu tsentraalse hindamiskomisjoni poolt. Uuringu andmetel (jälgimisaja mediaan 29,6 kuud, *data cut-off* 08.02.2021) lükkas tukatiniibi lisamine raviskeemi edasi haiguse progressiooni 2,7 kuud (7,6 vs 4,9 kuud, HR 0,57, 95% UV 0,47-0,70;  $p < 0,00001$ ) ning pikendas üldist elulemust (teisene tulemusnäitaja) 5,5 kuud (24,7 vs 19,2 kuud; HR 0,73; 95% UV 0,59-0,9,  $p=0,004$ ).

### Joonis 2. Üldine elulemus HER2CLIMB uuringus



Alarühmade analüüsides olid trendid alarühmiti sarnased. Numbriliselt näidati mõnevõrra paremaid tulemusi ajumetastaasidega patsientide alarühmas võrreldes ajumetastaasideta ning ECOG staatusega 0 patsientidel, võrreldes ECOG 1 patsientidega.

Tukatiniibi sagedasemad kõrvaltoimed olid diarröa, käe-jala sündroom, iiveldus, väsimus ja oksendamine. 3. või kõrgema taseme kõrvaltoimeid esines tukatiniibi rühmas 60,6% patsientidest ning platseebo rühmas 51,3%. Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi sarnane hulk patsiente (30,4% vs 29,4%).

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas Ühendkuningriigi jaoks loodud kulutõhususmudeli, milles hinnati tukatiniib + trastuzumab + kapetsitabiin kombinatsioonravi kulutõhusust HER2+ lokaalselt levinud või metastaseerunud HER2+ rinnavähi ravis võrreldes eribuliiniga Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt kaasates ainult otsesed tervishoiusüsteemi kulud. Kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga. Tukatiniibi kombinatsioonravi sisendid pärinevad kliinilisest uuringust HER2CLIMB. Kuna otsesed võrdlusuuringud eribuliiniga puuduvad, teostati võrgustik meta-analüüs (NMA). Kaudse võrdlusega leiti, et tukatiniib demonstreeris statistiliselt olulist OS ja PFS kasu võrreldes eribuliiniga. Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et 20-aastasest ajahorisondis võidetakse tukatiniib kombinatsioonraviga võrreldes eribuliiniga 1,05 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY, 1,96 vs 0,91) ja 1,02 täiendavat eluaastat (LYG, 2,69 vs 1,68) ning täiendkulu ...€ ja kulutõhusus ...€/QALY kohta. Tundlikkuse analüüsis mõjutas tulemusi enim tukatiniibi suhtelise annuse intensiivsus ja tervisekasu väärtused. Tulemus jäi vahemikku ... – ...€/QALY.

Tervisekassal on esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- ajahorisont - arvestades, et uuringus elasid patsiendid maksimaalselt 25 kuud, on 20-aastane ajahorisont selgelt ülehinnatud. SMC ja PBAC eksperdid pidasid kohaseks 5-aastase ajahorisondi kasutamist, CADTH aktsepteeris 10 aasta kasutamist. Tervisekassa peab kohaseks 10-aastase ajahorisondi kasutamist;
- võrdlusravi - taotleja esitas võrdluse eribuliiniga, mis NMA andmetel on alternatiivsete monokemoterapiatega (kapetsitabiin, vinorelbiin) võrreldes PFS ja OS tulemuste osas kliiniliselt samaväärne. Küll aga on eribuliini maksumus märkimisväärselt kallim (1 790,95€ vs vinorelbiin 367,88€, kapetsitabiin 40,95€). NMA-s järeldati, et tukatiniibiga võrdluses olid ühe toimeainega kemoterapiad (eribuliin, kapetsitabiin ja vinorelbiin) kõige kehvemate PFS ja OS tulemustega. Taotleja esitas NICE-le kirjandusülevaate, milles leiti, et trastuzumabi komponent üksinda mõlemas uuringuhaaras võib anda ajumetastaasidega patsiendile elulemuskasu võrreldes mitte-HER2 suunatud raviga. Seega näitab majandusanalüüs tulemust tukatiniibi kombinatsioonravi soosivamana. Arvestades, et rahvusvahelised ravijuhendid soovivad III ravireas kasutada trastuzumabi sisaldavat raviskeemi ning see on Eestis ka rahastatud, võib kohaseimaks võrdluseks pidada trastuzumab+kapetsitabiini, millega on tehtud ka otsene võrdlusuuring ning esitatud majandusmudel võimaldas analüüsida ka võrdlust selle kombinatsiooniga;
- elukvaliteet - taotleja kasutas tukatiniib+kapetsitabiin+trastuzumab ja kapetsitabiin + trastuzumab patsientide elukvaliteedi andmeid HER2CLIMB uuringust ning eribuliini andmeid eelnevast NICE taotlusest. Progressioonivabas perioodis kasutati väärtuseid vastavalt 0,762, 0,762 ja 0,706 ning progresseerunud haiguse staadiumis vastavalt 0,698, 0,698 ja 0,496. Arvestades, et HER2CLIMB uuringus ei täheldatud elukvaliteedis grupiti erinevust, siis oli asjakohane mõlemas uuritavate grupis kasutada samu tulemusi, mida taotleja on ka teinud. Seejuures on oluline märkida, et uuringus hinnati elukvaliteeti alles peale uuringuprotokolli muudatust. Seega uuringu alguses vastas küsimustikule vaid 54% patsientidest ning uuringu lõpus 20%, mis tähendab, et olulisel määral on andmeid puudu. Seega on tulemused ebakindlad ja olulise nihke riskiga. PBAC eksperdid pidasid kohasemaks kasutada elukvaliteedi andmetena Lloyd *et al* 2006 tulemusi: PFS 0,786 ja progresseerunud 0,538. Tartu Ülikool on kaugelearenenud HER2+ rinnakasvaja TTH raportis lähtunud elukvaliteedi väärtusest 0,75 PFS ja 0,5 pärast haiguse progressiooni. Seega on progresseerunud haiguse staadiumis elukvaliteedi hinnang tõenäoliselt ülehinnatud, kuid seda parameetrit ei olnud mudelis manuaalselt võimalik määrata;
- ravimite ja manustamise maksumused – Tervisekassa ajakohastas kapetsitabiini, trastuzumabi, T-DM1, pertuzumabi ning teenuste 3035 ja 3075 maksumused;



- suhteline annuse intensiivsus (RDI) – RDI on tukatiniibi ja kapetsitabiini puhul saadud HER2CLIMB uuringust; trastuzumabi puhul ei olnud RDI andmed saadaval, seega tehti eeldus, et esimeses tsüklis on RDI 100% ning järgnevatel tsüklites on RDI võrdne kapetsitabiiniga. Tervisekassa hinnangul peaks RDI-ga arvestama juhul, kui on kindlus, et Tervisekassa kulu doosi langetamisest väheneb. Seda on mõistlik arvesse võtta haiglaravimite korral, kus on võimalik ühest patsiendist üle jäävat ravimit kasutada mõnel teisel patsiendil ja raiskamist ei teki. Antud juhul on tegemist tablett-raviga, mida patsient tarvitab kodus ning kõrvaltoimete tekkel tuleb täiendavalt osta uus ravimipakend (N88 50mg doosis). Lisaks tuleb arvestada ka tõsiasjaga, et ühel hetkel see ravim ei tööta enam, haigus progresseerub ja ravim võib kasutamata jääda. Seega ei pea Tervisekassa põhjendatuks RDI-ga arvestamist. Lisaks korregeeris Tervisekassa tukatiniibi grupis kapetsitabiini ja trastuzumabi RDI sarnaseks võrdlusgrupile (s.o 73,9% asemel 79%).

Tervisekassa peab kohaseimaks stsenaariumit, mis annab tulemuseks 0,35 QALY ja 0,46 LYG (5,52 kuud) ning kulutõhususeks ...€/QALY kohta. Võidetud QALY hulk on sarnases suurusjärgus CADTH ja PBAC analüüsidest leituga ning LYG arv on kooskõlas HER2CLIMB uuringus leitud elulemuskasuga (+5,5 kuud). Seega võib tulemusi pidada usutavaks. Saavutamaks kulutõhususe taset ICER/QALY ≤ 40 000€, ei tohi tukatiniibi hind ületada ... ehk vajalik on täiendav hinnalangus ...%.

Võttes arvesse ravimi näidustust, mis võimaldab ravimit kasutada ka II ravireas, kui patsient on eelnevalt saanud HER2-vastast (neo)adjuvantravi, mis on tõenäoline, sest umbes 90% patsientidest diagnoositakse varajases staadiumis ning asjaolu, et rahvusvahelised ravijuhendid soovivad tukatiniibi kasutamist kaaluda ka II ravireas (seda eriti patsientidel, kellel esinevad aktiivsed ajumetastaasid) ning NMA tulemust, mille kohaselt ei ole tukatiniibi kombinatsiooni ja T-DM1 vahel PFS ja OS osas statistiliselt olulist erinevust, oleks põhjendatud kaaluda ravi hüvitamist alternatiivina II ravireas, kui ravimi hind (+229R maksumus) on kuluneutraalne. Selleks on vajalik täiendav hinnalangus ...%.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Eestis diagnoositakse aastas ca 800 rinnavähi esmasjuhtu. Arvestades HER2+ osakaalu, patsiendi haiguse staadiumit diagnoosimisel ning hinnanguid metastaatilise haiguse raviridade osas, prognoosib taotleja, et järgnevatel aastatel on ravil 23 patsienti ning et see oleks eelistatud ravivalik III ravireas kõigil neil patsientidel, mis teeks tukatiniibi jaemüügimahuks ...€ aastas (eeldusel, et patsient kasutab 11,3 pakki ravimit, mis tugineb ravi kestuse mediaanile).

**Tabel 4. Taotleja poolt esitatud patsientide arvu prognoos**

	%	Patsientide arv	Allikas
<b>Metastaatilise rinnavähiga patsientide arvu arvestus</b>			
Rinnavähi juhte aastas	100%	800	TAI, 2022 [28]
Neist HER2-positiivsed	20%	160	Rahvusvaheline statistika (vt Tabel 1)
De novo kaugelearenenud	10%	16	TAI, 2022 [28]
M0 diagnoosil	90%	144	TAI, 2022 [28]
Progresseerub M1	25%	36	van Maaren, 2019 [50]
<b>Metastaatilise haiguse ravil patsiendid raviridade kaupa</b>			
1. rida	100%	52	De novo M1 + progresseerunud M1
2. rida	90%	47	Oletus
3. rida	50%	23	Oletus

Prognoositav patsientide arv on kooskõlas T-DXd taotluses prognoosituga III ravireas. Kuna tegu on kombinatsioonraviga, siis tuleks täiendavalt arvestada ka trastuzumabi ja kapetsitabiini kuluga ehk teenuse 229R maksumusega ca 4 lisanduva ravikuuri osas ehk  $195,5 \cdot 4 \cdot 23 = 17\,986$  €. II ravireas on T-DXd hinnangule ja taotleja prognoosile tuginedes patsientide arv tõenäoliselt vahemikus 23-47. Kui raviskeemi hind oleks samaväärne T-DM1 maksumusega, siis lisakulu eelarvele ei kaasneks.

## Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Kuna tegemist on agressiivse rinnavähi tüübiga on patsientide keskmine eluiga kolmandas või hilisemas ravireas ligikaudu 15-22 kuud. Vajadus ravimi järele on pigem tagasihoidlik, sest teises ja kolmandas ravireas on patsientidele kättesaadavad erinevad raviskeemid. Siiski annab uuringu tulemuste kohaselt ravim patsientidele juurde 2,7 progressioonivaba kuud ning 5,5 elukuud platseebo kombinatsiooniga võrreldes, mistõttu oleks ravimi lisandumine alternatiivse ravivõimalusena põhjendatud.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja esitatud baasstsenaariumi järgi on kulutõhususe määr ...€/QALY kohta ning võidetakse 1,05 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Komisjoni sõnul on arusaamatu majandusanalüüsis võrdlusravimi valik. Tõdeti, et ei ole täpselt teada, kui palju praktikas eribuliini kasutatakse. Sellest tulenevalt on komisjoni hinnangul kohasem võrdlusravi Eestis kasutatav trastuzumab+kapetsitabiini kombinatsioon. Komisjon nõustub Tervisekassa poolt muudetud sisenditega, kuid peab kohasemaks kasutada 15 aastast ajahorisont sarnaselt samal näidustusel arutletud alternatiivsete ravimitega. Kulutõhususe tulemus jääb ulatuslikult üle tavapäraselt elulõpuravi puhul aktsepteeritava lävendi ning selle saavutamiseks 3.ravireas on vajalik täiendav hinnalangus ...%. Müügiloa hoidja on taotlenud täiendavalt ravikombinatsiooni hüvitamist ka 2.ravireas, kui patsient on saanud eelnevalt HER-2 vastast (neo)adjuvantravi, mis vastab ka ravimi müügiloa järgsele näidustusele. Seda toetavad ravijuhendid ning NMA tulemus, mille kohaselt ei ole taotletaval kombinatsioonil ja T-DM1 efektiivsuse vahel statistiliselt olulist erinevust. Arvestades kahe ravivõimaluse sarnast efektiivsust taotletavas populatsioonis soovib komisjon ravimi hüvitada 2.ravireas tingimusel, et raviskeemi hind langeb T-DM1-ga kuluneutraalsele tasemele, mille saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus ...%.

### Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse tukatiniibi hüvitamiseks kombinatsioonis trastuzumabi ja kapetsitabiiniga HER2-positiivse paiksele kauglearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähiga täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud vähemalt kahe HER2-vastase raviskeemiga rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta. Tukatiniibi hüvitamist 2.ravireas soovib komisjon tingimusel, et raviskeemi hind langeb T-DM1-ga võrreldes kuluneutraalsele tasemele.

## 3. FEDRATINIIB

**Taotlus:** 100%, varasemalt ruksolitiniiibiga ravitud täiskasvanutel primaarse müelofibroosi, tõelise polütsütemia järgse müelofibroosi või essentsiaalse trombotsütemia järgse müelofibroosiga haigusest tingitud splenomegalia või selle sümptomite raviks.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Müelofibroos (MF) on harvaesinev müeloproliferatiivne kasvaja, mille korral luuüdi tüvi- ja eellasrakkude ebanormaalne funktsioon ja liigne kasv viivad tsütopeniade (sagedamini aneemiad ja trombotsütopeniad), luuüdi fibroosi ja ekstramedullaarse hematopoesini. Sümptomitest esineb kõige sagedamini ekstramedullaarsest hematopoesist tingitud splenomegalia ja üldsümptomeid nagu väsimus. Splenomegalia esineb enam kui 80% patsientidest ning võib olla märkimisväärne - põrna maht võib olla 10-20 korda suurem kui normaalne põrn. Lisaks kaebavad paljud patsiendid soovimatut kaalulangust, sügelust, palavikku, täiskõhutunnet või ebameeldivustunnet ülakõhus, luuvalu, vaimse

tervise probleeme jt üldümptomeid. Haigus avaldub enamasti vanemas eas, keskmine vanus diagnoosimisel on 69 aastat. MF näol on tegemist halvaloomulise vereloomekasvajaga, mis lühendab oluliselt patsientide eluiga.

Haigus võib avalduda kas *de novo* primaarse ehk kroonilise idiopaatilise müelofibroosina (PMF) või sekundaarselt varem diagnoositud luüdi haiguse transformatsiooni järgselt nagu tõeline polütsüteemia (PV-järgne MF) või essentsiaalne trombotsüteemia (ET-järgne MF). Enamikul patsientidest tekib pigem *de novo* PMF kui ET või PV progresseerumine müelofibroosiks. Primaarse MF ravistrateegia ja prognoosi määramiseks on kasutusel diagnoosimise hetkel riskiskoorid, mis hinnanguliselt 90%-l patsientidest on keskmine või kõrgem. Kõrge riskiskooriga PMF patsientidel on diagnoosijärgselt üldine elulemus 1,5-2,3 aastat, keskmise riskiskooriga haiguse korral 7,9-14,2 aastat. MF patsientide sagedasemad surmapõhjused on progressioon ägedaks müeloidseks leukeemiaks (ÄML), infektsioon, hemorraagia, südamepuudulikkus ja komplikatsioonid splenektoomia järgselt.

PMF-i levimus on 1-9 juhtu 100 000 isiku kohta ja aastane esinemissagedus Euroopas on 0,46 juhtu 100 000 isiku kohta. Taotleja hindab, et Eestis saab järgneva kolme aasta jooksul MF ravi ruksolitiniibiga 50-60 inimest aastas, kellest umbes pooled ei saavuta oodatud ravivastust või ei talu ravi ning fedratiniibiga ravivajadus sellest lähtuvalt on hinnanguliselt 23-27 patsienti aastas.

#### Alternatiivne ravi:

Müelofibroosi potentsiaalselt tervendav ravimeetod on allogeenne vereloome tüvirakkude siirdamine, mis on ka tervishoiuteenuste loetelu kaudu patsientidele kättesaadav. Selle kasutamist piirab patsientide kõrge vanus, halb terviseseisund haiguse diagnoosimise hetkel, sugulasdoonorite vähesus, siirdamise protseduuriga kaasnevad riskid ning protseduurijärgne kõrge suremus. Müelofibroosi ravi eesmärgiks on eelkõige haiguse progresseerumise aeglustamine, tüsistuste tekke vältimine ja haiguse sümptomite leevendamine. Sõltuvalt haiguse riskitasemest ja sümptomite raskusastmest kasutatakse medikamentooset ravi, põrna kirurgilist eemaldamist ja kiiritusravi.

Müelofibroosi esmavaliku ravimitena on käesolevalt soodustatud hüdroksüürea ja busulfaan. JAK-inhibiitori ruksolitiniibi kasutamine on piiratud keskmise-2 või kõrge riskiga (IPSS  $\geq 2$ ) MF patsientidele, keda on eelnevalt ravitud hüdroksüüreaga, mis on osutunud ebaefektiivseks või kõrvaltoimete tõttu talumatuks. Kirjanduse andmetel ei saavuta ruksolitiniibiga ravitud patsientidest üle poole (58–71%) esmast tulemusnäitajat, milleks on põrna mahu vähenemine 35% võrra või rohkem võrreldes algtasemega, mistõttu ravi katkestatakse. Teised katkestamise põhjused on talumatus ja haiguse progresseerumine.

Lisaks hüvitab Tervisekassa müelofibroosi patsientidel erandkorras alfa-2a-interferooni soodustuse protsendiga 100. Toetavate MF ravidena on soodustatud aneemia raviks erütropoesi stimuleerivad ravimid (alfadarbepoetiin, beetaepoetiin, metoksüpolüetüleenglükoolbeetaepoetiin) ja prednisoloon. Patsientidel, kes saavad sagedaseid vereülekandeid, on raua ülekoormuse raviks soodustatud deferasiroks. Lisaks hüvitatakse tervishoiuteenuste loetelu kaudu splenektoomiat ehk põrna kirurgilist eemaldamist ning kiiritusravi.

NCCN ravijuhend (2023) soovib MF diagnoosiga patsientide raviks esmavalikuna ruksolitiniibi, mida saab kasutada nii madalama kui ka kõrgema riskiga haiguste korral. Alternatiividena on madala riskiga patsientidel esmavaliku ravimid hüdroksüürea või peginterferoon alfa-2a ja kõrge riskiga patsientidel fedratiniib või pakritiniib. Patsiente tuleb iga 3–6 kuu järel jälgida ravivastuse ning haiguse progresseerumise nähtude ja sümptomite suhtes. Ravimi sobilikkuse korral tuleks ravi jätkata. Patsiendid, kes ei allu esimese rea ravile ruksolitiniibiga või kaotavad ravivastuse, tuleb ravida alternatiivse JAK inhibiitoriga, mida varem ei kasutatud: fedratiniibiga (1. kategooria soovitus) või pakritiniibiga (2B kategooria soovitus, kõrgema riskiga haiguse korral). Madalama riskiga haiguse

puhul soovitatakse kasutada ravimeid, mida varem ei kasutatud: peginterferoon alfa-2a või hüdroksüurea (mõlemad kategooria 2A soovitud).

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

Fedratiniibi efektiivsust ja ohutust MF ravis on uuritud nii ruksolitiinib-naiivsetel patsientidel randomiseeritud platseebo-kontrollitud 3. faasi uuringus JAKARTA kui ka varem ruksolitiinibi kasutanud patsientidel üheharulise avatud sildiga mitterandomiseeritud mitmekeskuselises 2. faasi uuringus JAKARTA-2. JAKARTA-2 viidi läbi eesmärgiga hinnata fedratiniibi efektiivsust ja ohutust MF patsientidel, kes ei allunud ruksolitiinib-ravile või ei talunud seda. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kelle DIPSS järgi hinnatud prognoostiline riskitase oli keskmine-1, keskmine-2 või kõrge. 79% kaasatud patsientidest olid saanud  $\geq 2$  varasemat ravi ja 13% oli saanud  $\geq 4$  varasemat ravi. 81% patsientidest olid ruksolitiinib-ravile allumatud, 48% ei talunud seda ning 14%-l esines ravi järgselt retsidiiv. Patsientidele manustati suukaudselt fedratiniibi algannuses 400 mg üks kord päevas kuue järjestikuse 28-päevase tsükli jooksul. Patsiendid, kes said kasu ka pärast kuut tsüklit, võisid jätkata ravi fedratiniibiga kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Esmane tulemusnäitaja oli põrna ravivastus, mis oli defineeritud kui patsientide hulk, kes saavutas  $\geq 35\%$ -lise vähenemise põrna mahus võrreldes algasemega 6. ravitsükli lõpus (24 nädalat) ja oli hinnatud keskses laboris (KT ja MRT uuringute põhjal). Teised tulemusnäitajad olid sümptomaatiline ravivastus (patsientide hulk, kes saavutas vähemalt 50% languse sümptomite üldskooris (TSS) võrreldes algasemega 6. ravitsükli lõpus), põrna ravivastus 3. ravitsükli lõpus (12 nädalat) ning patsientide hulk, kes saavutas  $\geq 50\%$  languse palpeeritava põrna pikkuses võrreldes algasemega 6. ravitsükli lõpus. Sümptomaatilist ravivastust hinnati modifitseeritud müelofibroosi sümptomite hinnangu vormi (MF-SAF) põhjal ning sisaldas kuut peamist sümptomit: öine higistamine, sügelus, ebamugavustunne kõhus, varajane täiskõhutunne, valu vasakul roidekaare all ja luu- või lihasvalu. Sümptomite raskusastet hinnati skooride vahemikus 0-st (puudub) kuni 10-ni (halvim mõeldav) ja TSS arvutati individuaalsete skooride keskmisena.

### **Tulemused:**

- esmase tulemusnäitaja ehk põrna ravivastuse saavutas tundlikkuse analüüsi kohordist (n=66) 24 patsienti ehk 36% (95% UV 25- 49). Põrna mahu vähenemise mediaan kogu kohordis oli -37% (-73% kuni -6%);
- sümptomite üldskooris (TSS) saavutas languse 62 patsienti, 27%-l oli muutus 50% või rohkem. 41% patsientidest saavutas 3. ravitsükli lõpuks vähemalt 35% vähenemise põrna mahus;
- kõigil esmase tulemusnäitaja ehk  $\geq 35\%$ -lise vähenemise põrna mahus saavutanud patsientidel toimus põrna pikkuse vähenemine  $\geq 50\%$  palpatsioon järgi 6. ravitsükli lõpuks;

**Ohutus:** Kõigil 97 vähemalt ühe doosi fedratiniibi saanud patsiendil esines ravi ajal vähemalt üks ravi ajal tekkinud kõrvaltoime. Kõige sagedamini esines mittehematoloogilistest kõrvaltoimetest kõhulahtisust (62%), iiveldust (56%), oksendamist (41%), kõhukinnisust (21%), sügelust (18%) ja väsimust (16%). Seedeelundkonnaga seotud kõrvaltoimeid võib aidata vähendada fedratiniibi manustamine koos suurema rasvasisaldusega toiduga. Hematoloogilistest kõrvaltoimetest olid sagedasemad aneemia (49%) ja trombotsütopeenia (27%). Tõsisemaid ehk 3-4. klassi kõrvaltoimeid esines 63% patsientidest. 11-l patsiendil (11%) esines tõsiseid kõrvaltoimeid, mida peeti raviga seotuks, neist kahel oli kopsupõletik. Uuringu jooksul suri 7 patsienti, neist 4 haiguse progresseerumise tõttu ning 3 TEAE tõttu, mida ei peetud raviga seotuks. Fedratiniibi ravi jättis kõrvaltoimete tõttu pooleli 19 patsienti (20%), neist 10-l esines raviga seotud kõrvaltoimeid.

Hetkel on käimas MF III faasi uuringud FREEDOM ja FREEDOM2, mille tulemusi pole veel artiklina publitseeritud. Posterettekandena avaldatud FREEDOM2 oli randomiseeritud, avatud sildiga III faasi uuring, milles võrreldi fedratiniibi ja BAT (*best available treatment*) efektiivsust ja ohutust varem ruksolitiniibi saanud patsientidel MF raviks. Kokku osales uuringus 201 patsienti, kes randomiseeriti 2:1 suhtega fedratiniibi (134 patsienti) või BAT-i rühma (67 patsienti). BAT rühmast 77,6% patsientidest sai parima saadavaloleva ravina uuringu ajal ruksolitiniibi, 28,4% sai erütrotsüütide suspensiooni ülekandeid ning 19,4% sai hüdroksüüreat. Kokku liikus 46 patsienti BAT rühmast fedratiniibi rühma. Esmane tulemusnäitaja oli põrna mahu vähenemine ( $\geq 35\%$ ) võrreldes algtasemega 6. ravitsükli lõpus (24 nädalat). Fedratiniibi rühmast saavutas selle tulemuse 35,8% (95% UV 22,7-44,6) patsientidest, BAT rühmast 6,0% (95% UV 1,7-14,6) patsientidest. Teisteks tulemusnäitajaks oli MF sümptomskoori hindamine 6. ravitsükli järgselt, 50% või suurema languse saavutas fedratiniibi rühmast 34,1% patsientidest. Lisaks patsientide hulk kes saavutas 6. ravitsükli järgselt põrna mahu vähenemise  $\geq 25\%$ , fedratiniibi rühmast saavutas selle 47% patsientidest, BAT rühmas 13,4%. Tõsisematest 3.-4. klassi kõrvaltoimetest esines trombotsütopeeniat ja aneemiat. Ravi katkestamiseni viinud kõrvaltoimeid esines fedratiniibi rühmas 13 patsiendil ja BAT rühmas 4 patsiendil.

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

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb Ühendkuningriigi mudelil. Mudeli eesmärk on hinnata fedratiniibi kulutõhusust võrreldes parima võimaliku raviga (BAT) keskmise ja kõrge riskiga MF-ga patsientide ravis eluaja ajahorisondiga (33,5 aastat), keda varem on ravitud ruksolitiniibiga. Analüüsiks kasutati jaotatud elulemuse mudelit. Efektiivsuse sisenditeks kasutati fedratiniibi puhul üheharulist JAKARTA-2 uuringut ning BAT puhul publitseeritud kirjandust (Schain 2019, PERSIST-2, SIMPLIFY-2). Eestis mitte soodustatud BAT-ravide osakaal jagati ümber üldiselt vastavale võimalikule ravile Eestis. Mudeli peamised efektiivsussisendid on OS (üldine elulemus) ning TTD (aeg ravi katkestamiseni). Mudel võtab arvesse ruksolitiniibi 5% raiskamise määra, tulenevalt sagedastest annuse muutustest ja ravimi kallist hinnast (NICE soovitus). Kulud ja tulud on diskonteeritud 5% määraga.

Baasjuhtumi analüüsis saavutas ravi fedratiniibiga 1,44 täiendavat eluaastat ja 1,09 täiendavat QALY võrreldes BAT-ga. Täiendkulu oli ... eurot ning täiendkulu tõhususe määraks ... eurot QALY kohta. Ühesuunalise tundlikkuse analüüsi korral jäid ICER/QALY tulemused vahemikku ... kuni ... eurot. Enim oli ICER väärtus tundlik fedratiniibi suhtelise annuse intensiivsuse, ruksolitiniibi osakaalu suhtes BAT-ravide kompositsioonis ning MF-8D algtaseme kasulikkuse väärtuse suhtes meespatsientidel. Erinevate stsenaariumite ICER/QALY tulemused jäid vahemikku ... kuni ... eurot.

Tervisekassal olid mudeli osas järgnevad tähelepanekud:

- 33,5-aastase ajahorisondi kasutamine on ülehinnatud ning mudelis oleks korrektsem kasutada oluliselt lühemat ajahorisonti, kuna keskmise ja suure riskiga müelofibroosi korral on elulemuse mediaan 2-4 aastat. Samuti on see kaugelt üle uuringu jälgimisperioodi ja muudab tuletatud elulemuskasu ebakindlamaks;
- erinevate tõendusallikate kasutamine modelleerimisel suurendab analüüsi ebakindlust;
- mudelis on kasutatud eeldatavaid elulemuse (OS) andmeid, mida uuringus pole välja toodud. Mudelis on kohandatud fedratiniibi ja BAT-i elulemuse kõverad nii, et need ei saaks ristuda (ei eeldata võrdset ellujäämist pärast määratud ajapunkti), st et fedratiniibi saavad patsiendid peaksid elama kauem ning raviefekt võiks olla surmani. Kuna uuringutulemused fedratiniibi efektiivsuse kohta on olnud lühikese aja jooksul (24 nädalat) ja seetõttu ei ole teada, kui palju patsiente ravimist lõpuni kasu said ning kaua püsis ravitulemus, tuleks arvestada mudelis asjaolu, et eeldame siiski võrdset ellujäämist peale määratud ajapunkti. Lisaks on muudetud ka tsükli arvu kuuele ehk ajani mil tulemusi hinnati.

Tervisekassa hinnangul tõenäoline fedratiniibravi kulutõhusus OS andmeid redigeerides:

- 15a ajahorisondi korral ...€/QALY kohta, võidetakse 0,70 eluaastat ja 0,62 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- 10a ajahorisondi korral ...€/QALY kohta, võidetakse 0,66 eluaastat ja 0,59 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- 5a ajahorisondi korral ...€/QALY kohta, võidetakse 0,52 eluaastat ja 0,48 kvaliteedile kohandatud eluaastat.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul võiks ruksolitiniibi kasutus Tervisekassa ravimite müügistatistika kohaselt olla 44 patsienti. Taotleja tugineb reaalelu uuringule ruksolitiniibi kasutamisest kuues riigis ning sellest lähtuvalt on prognoosis arvestatud, et ruksolitiniibi ravil olevate patsientide arv jätkab kasvamist 5 isiku võrra aastas, nendest 50% katkestab igal aastal ravi ning katkestanutest 90% alustavad ravi fedratiniibiga. Tuginedes JAKARTA-2 uuringule, kestab ravi fedratiniibiga keskmiselt 24 nädalat. Selle aja jooksul tarvitab patsient 5,6 pakendit. Prognoos arvestab konfidentsiaalset ravimi jaemüügi hinda ... eurot.

**Tabel 1. Taotleja esitatud jaemüügi mahu prognoos**

	I aasta	II aasta	III aasta
<b>Ruksolitiniibravil olevate patsientide arv</b>	50	55	60
<b>Katkestab ruksolitiniibravi</b>	50%	50%	50%
<b>Vajab II rea ravi</b>	25	28	30
<b>Inrebic-ravi saavate patsientide arv (90%)</b>	23	25	27
<b>Inrebic pakendeid</b>	126,0	138,6	151,2
<b>Inrebic jaemüügi maht</b>			

Tervisekassa kasutas jaemüügi mahu prognoosi arvestamisel 2023. aastal ruksolitiniibi ravil olevate patsientide arvu, mistõttu on patsiente taotleja prognoosiga võrreldes mõnevõrra rohkem. Ühe patsiendi 6 kuu ravi maksumus oleks Tervisekassale ca ... eurot, aasta ravi ca ... eurot. Tootja on esitanud jaemüügi mahu prognoosi tuginedes kuue kuu ravile, kuid tegelikult ei ole täpselt teada, kaua patsiendid ravil on, mistõttu arvestas Tervisekassa kulude prognoosimisel ühe aasta ravimi kuludega. Kuna fedratiniibi hakatakse kasutama olemasolevatele ravimitele lisaks, oleks lisakulu esimesel aastal ca ... eurot, teisel aastal ca ... eurot ning kolmandal aastal ca ... eurot.

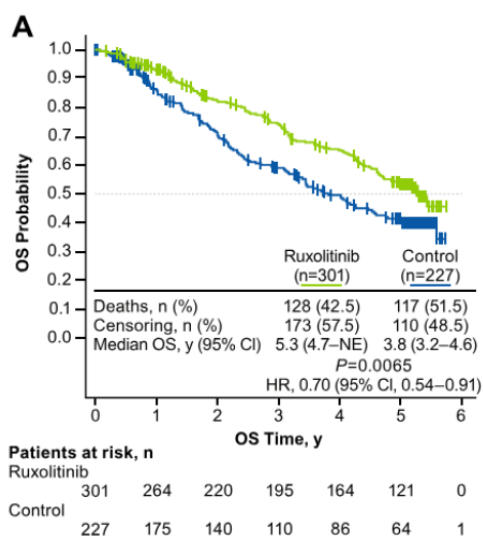
Müügiloa hoidja tagasiside:

Tervisekassa on müelofibroosi (MF) elulemuse osas viidanud 2009. aasta publikatsioonile. Sel ajal ei olnud saadaval ruksolitiniib, mis tuli turule alles 2011. aastal. Ruksolitiniibi faas 3 uuringutes COMFORT-I ja -II (mõõduka ja kõrge riskiga MF patsientide esimese rea ravi) oli mediaan üldine elulemus (OS) ruksolitiniibi rühmas 5,3 aastat ja kontrollrühmas 3,8 aastat. Eesti jaoks esitatud analüüsis on näha, et 33,5 aastase analüüsi lõpus on fedratiniibi rühmas väike osa patsiente veel elus, seega ravimist saadav kasu kui ka kulud püsivad. Tervisekassa testitud ajahorisontide juures modelleerides on 5. aastal veel elus ca kolmandik fedratiniibi rühma patsiente ja viiendik BAT rühma patsiente. Ka 10. aastal on elus veel arvestatav osakaal patsiente, vastavalt 12% ja 7%. 15. aastaks on elusolevate

patsientide osakaal langenud alla 5% mõlemas rühmas. Seega saame nõustuda Tervisekassa stsenaariumiga, mis kasutab 15-aastast ajahorisonti. Sellest lühema ajahorisondi kasutamine aga jätkaks arvestamata olulised tervisekasud ja kulud.

Reaalelu uuring USA-s (n=229) kinnitas, et fedratiniibi ravi pikendab statistiliselt oluliselt OS võrreldes mittefedratiniib raviga (mediaan OS fedratiniibi rühmas saavutamata versus BAT rühmas 17 kuud ( $p=0,0223$ ). 12-kuu OS määr oli fedratiniibi rühmas 71,6% ja mittefedratiniibi rühmas 53,5%. Seda kinnitab reaalelu uuring Kanadas (n=58), Saksamaal ja UK-s: fedratiniibi 12-kuu OS määr oli 87,8%.

Kui vaadata teise JAK inhibiitori ruksolitiniibi 5-aasta elulemustulemusi MF ravis, on näha, et elulemuskasu BAT rühma ees püsib pikaajaliselt (Joonis 3). Levinumad BAT rühma ravimid selles uuringus olid hüdroksüürea ja prednisoloon, mis on ka peamised teises reas kasutatavad ravimid Eestis.



Joonis 3. Ruksolitiniibi OS uuringutes COMFORT-I ja -II (Verstovsek et al, 2017)

Esitatud tõendite alusel leiame, et Tervisekassa muudatus kulutõhususanalüüsis, mis eeldab, et fedratiniibi elulemuskasu BAT ees kestab vaid 6. tsükli, ei ole õigustatud. FREEDOM2 uuring koos Passamonti *et al* reaalelu uuringutega tõendavad fedratiniibi kliinilise kasu püsimist vähemalt 12 kuu jooksul ning olulise OS kasu esinemist BAT ees. Lisaks, sama klassi ravimi (ruksolitiniibi) 5-aasta analüüs on tõendanud pikaajalist elulemuskasu BAT ees MF-i ravis, mis pigem toetab fedratiniibi puhul samuti pikaajalist elulemuskasu modelleerimist, kui vastupidist.

Fedratiniibi soodustamine müelofibroosi ravis ruksolitiniibi järgselt ei ole puhas lisakulu, vaid fedratiniibi asendab teiste BAT ravide kasutamise. BAT ravidest enimkasutatud (ca 45%) ja kalleim on ruksolitiniib. Patsiendid, kes hakkavad ruksolitiniibi asemel saama fedratiniibi, on Tervisekassa jaoks seotud lisakuluga ... eurot patsiendi kohta aastas. Teiste madala kuluga BAT ravide (hüdroksüürea, prednisoloon) korral on fedratiniibi lisakulu ca ... eurot patsiendi kohta aastas. Seega on fedratiniibi soodustamise realistlikum eelarvemõju 27 patsiendi korral maksimaalselt ... eurot kolmandaks aastaks.

## Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et tegemist on raske haigusega, mille oodatav elulemus on 2-4 aastat. Esineb vajadus kolmanda rea ravivalikute järele nendel patsientidel, kellel ruksolitiniibiga ravi on ebaõnnestunud või kes seda ei talu. Ravijuhendid soovivad peale ruksolitiniibiga ravi ebaõnnestumist osalemist kliinilises uuringus kui võimalik või alternatiivset JAK-inhibiitorit. Hetkel on nendel patsientidel kättesaadav vaid sümptomaatiline ravi.



Arutleti esitatud kliinilise tõendusmaterjali üle. Käesolevad uuringud on küllaltki lühiajalised ning pikemaajalist kasu eeldada on ennatlik. Tulemusnäitajatena oli kirjeldatud põrna mahu vähenemist ja sümptomskoori muutuseid. Tõdeti, et ei ole üheselt aru saada kuivõrd põrna mahu vähenemine on kliiniliselt oluline ja mil moel see mõjutab patsientide elukvaliteeti, samuti ei ole teada kas ja kuidas peamise tulemusnäitaja ehk põrna mahu vähenemine mõjutab elulemust. Sümptomskoori alusel on võimalik igapäevaelu kvaliteeti näitavad tegureid hinnata, kuid ei ole täpselt teada, mis seisus olid ravieelselt need patsiendid, kelle puhul oli näha üle 50% sümptomskoori langust. Muuhulgas on fedratiniibi ravi seostatud mitmete tõsiste kõrvaltoimetega, millest entsefalopaatia võib teatud juhtudel olla eluohtlik. Eelnevale mainitule tuginedes võib uuringutes näidatud efektiivsust pidada kliiniliselt oluliseks, kuid jääb ebakindlus, kui suur on nende patsientide tegelik elulemuskasu.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Pikemaajaliste andmete puudumise tõttu ei ole täpselt teada ravist saadava kliinilise kasu ulatust, ravitulemuse püsimist ja elulemuskasu ning seetõttu on komisjoni hinnangul põhjendatud eeldada mudelis võrdsest ellujäämist peale 6 tsükli. Müügiloa hoidja on täiendavalt esitanud reaalelu uuringute andmed, milles eeldatakse elulemuskasu vähemalt 12 kuu ajaperioodi vältel ning toonud kõrvale ruksolitiiniibi 2. ravirea elulemusandmed, mis komisjoni hinnangul võivad olla fedratiniibi elulemuskasu hindamise valguses mõnevõrra eksitavad. Reaalelu uuringute põhjal elulemuskasu hindamiseks oleks vaja teada valimisse sattunud patsientide algnäitajaid, kuna esitatud andmete põhjal ei ole teada patsientide seisundi, kaasuvate haiguste ning eelnevalt kasutatud ravimeetodite kohta. Eelnevalt mainitud andmete põhjal on fedratiniibi kohta järelduste tegemine seotud suure ebakindlusega. Lähtudes mudelis 15 aastast ajahorisondist ja eelmainitud sisenditest tuleb kulutõhususe määr  $\dots$ €/QALY kohta, võidetakse 0,70 eluaastat ja 0,62 kvaliteedile kohandatud eluaastat, mis jääb üle aktsepteeritava kulutõhususe lävendi. Komisjon tõdes, et kuigi kliinilise kasu ulatus on ebakindel, ei ole nendel patsientidel ruksolitiiniibi järgselt häid alternatiivseid ravivalikuid ning seetõttu soovib taotluse rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 40 000€/QALY kohta. Kulutõhususe saavutamiseks vajalik hinnalangus on  $\dots$ %.

### **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse varasemalt ruksolitiiniibiga ravitud täiskasvanutel primaarse müelofibroosi, tõelise polütsütemia järgse müelofibroosi või essentsiaalse trombotsütemia järgse müelofibroosiga haigusest tingitud splenomegaalia või selle sümptomite raviks rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 15-aastase ajahorisondi korral 40 000€/QALY kohta.

## **4. LEUPRORELIIN**

**Taotlus:** 100%, lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga (kliiniline staadium  $\geq$ T2c või Gleasoni skoor 8-10 või PSA  $\geq$ 20 ng/ml või regionaalsete lümfisõlmede haaratus või positiivne reseksioonipiir) multimodaalse ravi osana kuni 2 aasta vältel ning metastaseerunud eesnäärmevähiga patsientidele.

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

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

Eesnäärmevähk on eesnäärmekeest pärinev pahaloomuline kasvaja meestel (>90% on tegu adenokartsinoomidega). Eesnäärmevähi täpsed tekkepõhjused on teadmata, kuid kasvaja teke on seotud suguhormoonide ja mitmete teiste kasvajaid põhjustavate faktoritega, mis põhjustavad mutatsioone eesnäärme rakkude DNA-s. Eesnäärmevähi kliinilised staadiumid on lokaalne (piirdunud eesnäärmevähiga), lokaalselt levinud (levinud eesnäärme piiridest kaugemale), kaugelearenenud (metastaatiline, kõige sagedasemad paikmed on lümfisõlmed ja luud). Lokaalne eesnäärmevähk jagatakse kolme riskirühma



vastavalt kasvaja suurusele (T), agressiivsusele (Gleasoni skoor) ja PSA sisaldusele veres: madal, keskmine ja kõrge risk. Mida kõrgem on Gleasoni skoor, seda tõenäolisem on, et kasvaja suureneb ja levib kiiresti. PSA taset >20 ng/ml seostatakse samuti kõrge riskiga.

Varases staadiumis kulgeb haigus asümptomaatiliselt. Vähi levides eesnääre suureneb ja võivad tekkida kaebused, nt sagenenud urineerimine, uriini inkontinents, veri uriinis või seemnevedelikus, erektsioonihäired. Kaugele arenenud kasvaja korral tekivad metastaasidest tingitud sümptomid (nt luuvalud, patoloogilised luumurrud, aneemia, öine higistamine, nõrkus, kehakaalulangus, jalgade turse).

Maailmas haigestub eesnäärmevähki igal aastal ~1,4 miljonit meest ja sureb ~375 000. Euroopas diagnoositakse ~470 000 esmasjuhtu aastas. Tegu on Eestis enamlevinud pahaloomulise kasvajaga meeste seas. 2020. a diagnoositi 1074 eesnäärmevähi esmasjuhtu Eestis, mis moodustas 25% kõigist uutest vähijuhtudest meestel. Eestis suri perioodil 2020–2022 eesnäärmevähki ~240 meest aastas. 2020. a diagnoositud eesnäärmejuhtudest 60,0% diagnoositi lokaalses staadiumis, 20,4% oli naaberelundite haaratus ja 11,2% juhtudest oli tegemist kaugmetastaasidega; 7,1% juhtudel oli staadium täpsustamata.

#### Alternatiivne ravi:

Eestis on käesolevalt eesnäärmevähi medikamentoosseks ADT raviks GnRH-agonistidega Tervisekassa poolt kompenseeritud gosereliin ja triptoreliin. Juulist lisandub samadel tingimustel soodusravimite loetellu ka relugoliks. Samuti on võimalik kirurgiline ravi. GnRH-agonistidega ravi saavatest patsientidest ~13–38% ei saavuta soovituslikku testosterooni taset 50 ng/dl ja neid seostatakse halvemate ravitulemustega. Vähem testosterooni läbimurdeid ja madalam testosterooni tase on seotud aeglasema progressiooniga kastratsioonresistentseks vähiks.

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

Leuproreliini efektiivsust ja ohutust on mõõdetud erinevates uuringutes, millest taotleja keskendub kolmele registreerimisuuringle, mille kokkuvõtted on välja toodud tabelis 1.

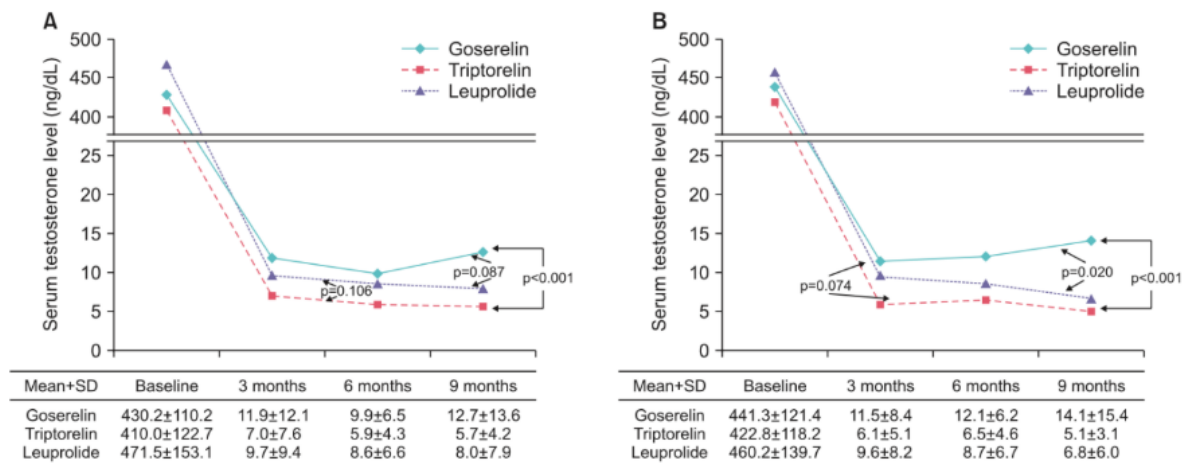
**Tabel 1. Leuproreliini kolme registreerimisuuringu ülevaade**

	Perez-Marreno et al. (2002)	Chu et al. (2002)	Crawford et al. (2006)
Uuringu disain	6-kuuline, mitmekeskuseline, avatud, fikseeritud doosiga uuring	6-kuuline, mitmekeskuseline, avatud, fikseeritud doosiga uuring	12-kuuline, mitmekeskuseline, avatud, fikseeritud doosiga uuring
Leuproreliini annus	7,5 mg <i>s/c</i> iga 4 nädala järel	22,5 mg <i>s/c</i> iga 3 kuu järel	45 mg <i>s/c</i> iga 6 kuu järel
Patsientide arv	120	117	111
Uuringu läbinute osakaal	117 (98%)	111 (95%)	103 (93%)
Kaasamise kriteeriumid	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vanus 50–80 a</li> <li>• TNM staadium <math>\geq</math>T3</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNM staadium <math>\geq</math>T1</li> <li>• WHO sooritusvõime staatus 0–2</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TNM staadium <math>\geq</math>1</li> <li>• WHO sooritusvõime 0–2</li> </ul>
	Ühised kaasamiskriteeriumid:		
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eesnäärme adenokartsinoomi diagnoos</li> <li>• Oodatav eluiga vähemalt 1 a</li> <li>• ADT ravi kandidaat</li> </ul>		
Esmane tulemusnäitaja	PSA kontsentratsioon vereseerumis alla kastratsiooni taseme, mis on defineeritud kui $\leq$ 50 ng/dl (vähemalt kahel järjestikusel mõtmisel ligikaudu ühenädalase vahega)		
	42. päevaks pärast esimest annust saavutasid kõik patsiendid (100%) testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 50 ng/dl, samaks ajahetkeks oli <b>97,5%</b> patsientidest saavutanud testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 20 ng/dl.  Uuringu 6-kuulise kestuse jooksul ei esinenud ühtegi testosterooni läbimurret ja testosterooni kontsentratsioon püsis	35. päevaks pärast esimest annust saavutasid kõik patsiendid (100%) testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 50 ng/dl. Uuringu lõpuks oli <b>93,7%</b> patsientidest saavutanud testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 20 ng/dl.  Uuringu 6-kuulise kestuse jooksul esines testosterooni läbimurre 1 mehel (0,9%) 49. päeval, pärast järgmist annust saavutati tal	28. päevaks pärast esimest annust saavutas 108 patsienti (97,3%) testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 50 ng/dl, samaks ajahetkeks oli <b>82,8%</b> patsientidest saavutanud testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 20 ng/dl. Uuringu lõpuks oli <b>88%</b> patsientidest saavutanud testosterooni supressiooni taseme $\leq$ 20 ng/dl.
	stabiilselt madal terve uuringu perioodi jooksul.  6-kuulise ravi järel oli keskmine testosterooni tase seerumis 6,12 ng/dl, vähenedes <b>94%</b> võrra.	testosterooni supressioon, mis säilis uuringu lõpuni. Testosterooni kontsentratsioon püsis stabiilselt madal terve uuringu perioodi jooksul.  6-kuulise ravi järel oli keskmine testosterooni tase seerumis 10,1 ng/dl, vähenedes <b>98%</b> võrra.	Uuringu 12-kuulise kestuse jooksul esines testosterooni läbimurre 1 mehel (0,9%) ja see oli mööduv. Testosterooni kontsentratsioon püsis stabiilselt madal terve uuringu perioodi jooksul.  12-kuulise ravi järel oli keskmine testosterooni tase seerumis 12,3 ng/dl, vähenedes <b>97%</b> võrra.
Ohutusprofiil	56,7% patsientidest raporteeris kuumahoogusid, 32,4% põletustunnet süstekohas, 17,5% halba enesetunnet/väsimust, 5% munandite atroofiat, 3,3% pearinglust, 1,6% günekomastiat ja 0,8% libiido langust.	59% patsientidest raporteeris kuumahoogusid, 22% põletustunnet süstekohas, 6% halba enesetunnet/väsimust, 1,7% munandite atroofiat, 3,5% iiveldust, 3,3% pearinglust, 0,9% günekomastiat ja 0,9% libiido langust.	57,6% patsientidest raporteeris kuumahoogusid, 15,3% põletustunnet süstekohas, 11,7% halba enesetunnet/väsimust, 5,4% munandite atroofiat, 3,6% günekomastiat.

Shim et al on võrrelnud kolme GnRH agonisti triptoreliini, gosereliini ja leuproreliini omavahelist efektiivsust. Tegemist oli retrospektiivse uuringuga kauglearenenud või metastaatilise eesnäärme vähiga patsientidel. Uuringusse kaasati 125 patsienti, kellest 59 said gosereliini, 44 triptoreliini ja 22

leuproreliini. Triptoreliiniga saavutati 9 kuu möödudes kõige madalam testosterooni tase (5,7 ng/dl), seejärel tuli leuproliid (8,0 ng/dl) ja siis gosereliin (12,7 ng/dl). Erinevus testosterooni taseme muutuses triptoreliini ja gosereliini korral oli statistiliselt oluline ( $p < 0,001$ ), kuid erinevus leuproreliini ja gosereliini ning triptoreliini ja leuproreliini vahel ei olnud statistiliselt oluline (vastavalt  $p = 0,087$  ja  $p = 0,106$ ). Lisaanalüüsi tulemused GnRH-agonisti monoterapiat saanutel olid sarnased – patsientidel, kes said triptoreliini või leuproreliini, oli statistiliselt oluliselt madalam testosterooni seerumi tase kui gosereliini saanutel (vastavalt  $p < 0,001$  ja  $p = 0,020$ ).

**Joonis 1. Testosterooni taseme muutus LHRH-de kasutamisel: (A) kõik, (B) patsiendid LHRH-agonisti monoterapiaga**



Keemilise kastratsiooni  $< 20$  ng/dl saavutas  $> 90\%$  kõikidest patsientidest (100% triptoreliini saanutest, 95,5% leuproreliini saanutest ja 93,2% gosereliini saanutest). Keemilise kastratsiooni taseme  $< 10$  ng/dl saavutas 93,2% triptoreliini saanutest, 86,4% leuproliidi saanutest ja 54,2% gosereliini saanutest (erinevus oli statistiliselt oluline,  $p < 0,001$ ). Samaväärsed statistiliselt olulised tulemused saadi gnRH-agonisti monoterapiat alamanalüüsis.

Leuproreliini ohutusprofiil on jälgitud 30-aastase kasutamiskogemuse jooksul. Kliinilistes uuringutes raporteeritud kõrvaltoimed on peamiselt kerged või mõõdukad, sagedamini esinevad kuumahood, mõõduv paikne ärritus süstekohas, halb enesetunne, väsimus, iiveldus.

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrreldes teiste Eestis soodustatud GnRH-agonistidega (tabel 2).

**Tabel 2. GnRH-agonistide ja leuproreliini jaehindade võrdlus**

Toimeaine	Ravimite jaehinnad	Annustamine	Manustamisviis ja ravimvorm
Leuproreliin (ELIGARD)		22,5 mg iga 3 kuu järel 45 mg iga 6 kuu järel	Nahaalune süste manustatud tervishoiutöötaja poolt. Süstelahuse pulber ja lahusti
Gosereliin (RESELIGO, ZOLADEX)	10,8mg – 230,11€	3,6 mg iga 4 nädala järel 10,8 mg iga 12 nädala järel	Nahaalune süste manustatud tervishoiutöötaja või patsiendi poolt. Implantaat süstlis
Triptoreliin (DIPHERELINE)	11,25mg – 227,86€ 22,5mg – 486,12 €	3,75 mg iga 4 nädala järel 11,25 mg iga 3 kuu järel 22,5 mg iga 6 kuu järel	Lihasesisene süste manustatud tervishoiutöötaja või patsiendi poolt. Toimeainet prolongeeritult vabastava süstesuspensiooni pulber ja lahusti

Taotleja on esitanud kulude võrdluse (3- ja 6- kuuliste manustamisintervallidega) ning leiab, et leuproreliini ja triptoreliini ravimikulud on võrdsed ja gosereliiniga võrreldes võidetakse ...€ iga pakendi pealt. Seega võib pidada ELIGARDI kasutuselevõttu Tervisekassale kuluneutraalseks.

2023. aastal kasutas eesnäärmevähi (C61) näidustusel Tervisekassa soodustusega GnRH agoniste gosereliini ja triptoreliini kokku 1576 isikut. Patsientide arv on viimastel aastatel kasvanud ca 200 isiku võrra aastas. Taotleja on esitanud järgneva kolme aasta jaemüügi prognoosi (tabel 3).

**Tabel 3. Taotleja esitatud jaemüügi prognoos järgnevaks kolmeks aastaks**

	I aasta	II aasta	III aasta
ELIGARD 22,5 mg pakendite arv			
ELIGARD 45 mg pakendite arv			
ELIGARD jaemüük			

### Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja vajaduse üle. Tõdeti, et ravim täiendaks eesnäärmevähi patsientide ravivõimaluste valikut mitte ei asendaks olemasolevaid ning sellest tingituna on ravivajadus tagasihoidlik. Uuringutes on näidanud leuproreliin sarnast efektiivsust teiste GnRH agonistidega ning toimeaineid saab pidada samaväärseteks. Küll aga on ravimiomaduste kokkuvõtte alusel lubatud ravimit manustada ainult tervishoiutöötajal, mis on erinev teiste alternatiivsete ravimite kasutamisest, mille puhul saavad peale esialgset väljaõpet patsiendid seda kodus soovi korral iseseisvalt kasutada. Lisaks saab käesoleva aasta juulist patsientidele kättesaadavaks ka toimeaine relugoliks, mida manustatakse suukaudselt.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Arvestades, et ravimi hind on võrreldes alternatiividega kuluneutraalne, ei kaasne Tervisekassale ravimi hüvitamisega eelarvele lisakulu. Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata ravivajadus ning samaväärsed alternatiivid on kättesaadavad, peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks ca 10% säästu saavutamise.

### Komisjoni arvamus (ühehääline):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse leuproreliini hüvitamiseks lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga (kliiniline staadium  $\geq$ T2c või Gleasoni skoor 8-10 või PSA  $\geq$ 20 ng/ml või regionaalsete lümfisõlmede haaratus või positiivne resektsioonipiir) multimodaalse ravi osana kuni 2 aasta vältel ning metastaseerunud eesnäärmevähi patsientidele rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamisega kaasneks teatav sääst.

## 5. ATOGEPANT

**Taotlus:** 75%, kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks täiskasvanutel, kellel esinevad peavalud  $\geq$ 15 päeval kuus, millest vähemalt 8 päeval on tegemist migreeni kriteeriume täitvate hoogudega ja kellel on vähemalt 3 eelnevat profülaktilist ravi ebaõnnestunud.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Migreen on krooniline haigus, mille korduvaid haigushooge iseloomustavad mõõdukas kuni tugev peavalu, valgus- ja helitundlikkus ning iiveldus, mis üksinda või kombinatsioonis võivad olla

invaliidistavad. Migreen põhjustab püsivaid häireid tervisega seotud elukvaliteedi kõigis aspektides, sealhulgas füüsilises, emotsionaalses ja sotsiaalses funktsioneerimises.

Migreeni levimuseks hinnatakse maailmas umbes iga 7 inimene ning on see on alla 50-aastaste hulgas peamine töövõimetuse põhjustaja kogu maailmas. Enim kannatavad selle all 18-44-aastased naised. 5-12% patsientidest põeb kroonilist migreeni. Kroonilise migreeni korral esineb patsiendil 15 või enam peavalupäeva kuus rohkem kui 3 kuu jooksul, millest vähemalt 8 on migreeni sümptomitega peavalud.

#### Alternatiivne ravi:

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on kroonilise migreeni profülaktikaks kättesaadavad botulismitoksiin ja eptinezumab tingimustel:

- 1) tegemist on kroonilise migreeniga ehk patsiendil esinevad peavalud  $\geq 15$  päeval kuus, millest vähemalt 8 päeval on tegemist migreeni kriteeriume täitvate hoogudega;
- 2) vähemalt kolm eelnevat profülaktilist ravi on ebaõnnestunud.

Uudse ravimeetodina on kroonilise migreeni profülaktikaks Eestis kättesaadav soodusravimite loetelus 75% soodustusega CGRP monoklonaalne antikeha (mAb) fremanezumab, mida 2024. a esimese nelja kuuga on kasutanud 191 patsienti.

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

Atogepandi efektiivsust ja ohutust on uuritud randomiseeritud mitmekeskulises topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus PROGRESS. Uuringusse kaasati 778 täiskasvanut, kellest 641 (83%) olid varasemalt kasutanud migreeni ennetavat ravi. Ei ole täpsustatud, milliseid ravimeid kasutati ja milliste tulemustega oli varasem profülaktiline ravi. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli keskmise igakuise migreenipäevade (*monthly migraine days*, MMDs) muutus võrreldes algtasemega. Teised tulemusnäitajad olid muutus keskmises peavalupäevade arvus kuus (MHD), hooravimite kasutamine, patsientide hulk, kes saavutas vähemalt 50% vähenemine 3 kuu keskmises MMD arvus ning muutused elukvaliteedi ja funktsioneerimise skoorides. Ravile eelnes 4-nädalane algtaseme määramise periood, ravi kestis 12 nädalat, millele järgnes 4-nädalane järelkontrolli periood. Ravi jooksul toimus 8 hindamist järgmiselt: algtaseme hindamine, randomiseerimise ajal, iga 2 nädala tagant nädalatel 2-12 ja järelkontroll 16. nädalal.

#### **Tulemused:**

- MMD muutus võrreldes algväärtusega oli atogepant 30 mg rühmas  $-7,5$  päeva, atogepant 60 mg rühmas  $-6,9$  päeva ja platseebo rühmas  $-5,1$  päeva;
- muutus keskmises peavalupäevade arvus kuus (MHD) võrreldes algväärtusega oli atogepant 30 mg rühmas  $-7,4$  päeva, atogepant 60 mg rühmas  $-7,0$  päeva ja platseeborühmas  $-5,1$  päeva;
- hooravimite kasutus vähenes atogepant 30 mg rühmas  $-6,7$  päeva võrra kuus, atogepant 60 mg rühmas  $-6,2$  päeva võrra kuus ja platseeborühmas  $-2,6$  päeva võrra kuus;
- vähemalt 50% vähenemise 3-kuu keskmises MMD arvus saavutasid 43% patsiente atogepant 30 mg rühmas ja 41% patsiente atogepant 60 mg rühmas, võrreldes 26% patsientidega platseeborühmas;
- atogepandi enim raporteeritud kõrvaltoimed olid kõhukinnisus (10-11%) ja iiveldus (8-10%).

Haghoost *et. al* 2023 viisid läbi meta-analüüsi, millesse kaasati randomiseeritud platseebokontrolliga III faasi uuringud, mis olid uurinud CGRP-d blokeerivaid profülaktilisi migreeniravimeid, sh atogepanti ja fremanezumabi. Kuna PROGRESS-uuringu tulemusi ei olnud siis veel avaldatud, siis on atogepanti osas kaasatud ainult uuringud episoodilise migreeniga patsientidel, kuid fremanezumabi korral nii episoodilise kui kroonilise migreeniga patsientidel (episoodiline migreen - kuni 15 valupäeva kuus).

Episoodilise migreeni korral ei ole MMD vähenemises atogepanti ja fremanezumabi vahel olulist erinevust - suurel määral kattuvad nii vastavad MMD vähenemise näitajad kui nende usaldusvahemikud. Tegemist on kaudse võrdlusega ning ka selle tulemused ei ole otseselt üle kantavad kroonilise migreeni patsiendirühmale, kuid parema teadmise puudumisel ei ole põhjust nende ravimite efektiivsust erinevaks pidada.

### **Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus**

Müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale kuluneutraalsuse analüüsi võrdluses fremanezumabiga. Võttes arvesse Ajovy pakutud konfidentsiaalset hinda jääb atogepant fremanezumabist kallimaks. Seda arvestades peaks tootja kuluneutraalsuse saavutamiseks langetama pakendi hulgimüügihinda umbes ...%.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravivajadus selles segmendis on tagasihoidlik. Küll aga on atogepanti puhul tegemist suukaudse ravimiga ning patsientide ravivalikute laiendamine on tervitatav. Käesoleva aasta algusest on lisandunud soodusravimite loetellu fremanezumab, mille kasutamine ainuüksi esimese nelja kuuga on olnud märkimisväärne. Taotleja on tuginenud uuringule, milles ulatuslik osa patsientidest oli varasemalt saanud migreeni ennetavat ravi, kuid ei ole teada, milliseid ravimeid kasutati ja milline oli nende raviefekt. Tulemuste järgi näitas atogepant platseeboga võrreldes efektiivsuses statistiliselt olulist erinevust. Kroonilise migreeni puhul ei ole atogepanti fremanezumabiga omavahel otseselt uuringutes võrreldud, kuid kaudse võrdluse tulemusena episoodilise migreeni ravis on ravimid näidanud sarnaseid tulemusi, mistõttu võib neid pidada efektiivsuse osas samaväärseteks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tuginedes ravimite samaväärsele efektiivsusele on komisjoni hinnangul põhjendatud kuluneutraalsus fremanezumabiga võrreldes. Taotleja on esitanud kuluminimeerimise analüüsi, kuid arvestades võrdlusravimi konfidentsiaalset hinnataset on siiski vajalik hinnalangus ligikaudu ...%. Sellest tulenevalt soovib komisjon taotluse rahuldada tingimusel, et taotletava ravimi hind langeb fremanezumabiga kuluneutraalsele tasemele.

### **Komisjoni otsus (ühehääline):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus atogepanti hüvitamiseks 75% soodusmääraga kroonilise migreeni profülaktiliseks raviks täiskasvanutel, kellel esinevad peavalud  $\geq 15$  päeval kuus, millest vähemalt 8 päeval on tegemist migreeni kriteeriume täitvate hoogudega ja kellel on vähemalt 3 eelnevat profülaktilist ravi ebaõnnestunud, rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb fremanezumabiga võrreldes kuluneutraalsele tasemele.

Ott Laius  
Juhataja

Kati-Riin Vösaste  
Protokollija