

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, Liivalaia 36, Tallinn

07.04.2025 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 16.00

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. Enkorafeniib (Lisa 1. Medis Pharma taotlus ravimi **Braftovi** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloa hoidja tagasiside);
2. Pirtobrutiniib (Lisa 3. Eli Lilly S.A taotlus ravimi **Jaypirca** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Lakosamiid (Lisa 4. Accord Healthcare OÜ taotlus ravimi **Lacosamide Accord** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Taotlus varasemast komisjonist: trientiin (Lisa 5. SALUS Vilnius UAB taotlus ravimi **Cuprior** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, ravimikomisjoni protokoll, müügiloa hoidja tagasiside);
5. Memo: lisaandmed ravimi **Voxzogo** kandmiseks Tervisekassa soodusravimite loetellu;
6. Memo: ravimi **Isturisa** (osilodrostaat) lisamisest Tervisekassa ravimite loetellu.

### 1. ENKORAFENIIB

**Taotlus:** 100%, metastaatilise kolorektaalvähi (RHK-10 C18 – C21) raviks kombinatsioonis tsetuksimabiga BRAF V600E mutatsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat süsteemset ravi

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Kolorektaalvähk (CRC, *colorectal cancer*) on vähk, mis mõjutab jäme- ja pärasoolt. 2022. aastal moodustas CRC 12% uutest vähijuhtudest, olles teine kõige levinum vähkkasvaja Euroopas ja Eestis, moodustades 11,5% kõikidest vähijuhtudest. CRC arengu üldised riskitegurid on rasvumine,

suitsetamine, alkoholi liigtarbimine, vähene füüsiline aktiivsus ja dieet; eriti dieet, mis sisaldab palju punast liha ja küllastunud rasvhappeid ning vähe köögivilju ja mitteseeditavaid kiudaineid.

CRC varased sümptomid on ebatüüpilised, sarnanedes teiste seedetrakti häiretega, mistõttu võib haiguse diagnoosimine sageli viibida. Seetõttu diagnoositakse suur osa (25%) CRC juhtudest metastaatilises staadiumis. Lisaks progresseerub ligikaudu 50% CRC-ga patsientidest haigus metastaatilisse staadiumisse (mCRC). mCRC puhul on prognoos eriti halb just BRAF- või RAS-mutatsiooniga patsientidel. BRAF mutatsioone esineb ligikaudu 8 – 12 % patsientidest, olles rohkem levinud naispatsientidel, üle 65-aastastel ja parempoolse kasvajaga patsientidel. Võrreldes teiste mCRC mutatsioonide alarühmadega on BRAF-V600E-mutantse metastaatilise CRC-ga (BRAF-V600E-MT mCRC) patsientidel kõige lühem üldine elulemus ja suurenenud haiguse kordumise risk. mCRC patsientide elulemuse mediaan on hinnanguliselt vaid 10 kuud.

#### Alternatiivne ravi:

mCRC ravi on multidistsiplinaarne, hõlmates süsteemset ravi, lokaalseid meetodeid ja kirurgiat, kui see on võimalik ja mõistlik. Tavaliselt on süsteemne ravi mCRC esmane ravimeetod, kuna selle eesmärk on jõuda kõigi vähirakkudeni kogu kehas. Keemiaravi kasutatakse sageli mCRC esimese rea ravina.

Tervisekassa rahastab metastaatilise kolorektaalkasvaja kemoterapiakuuri teenuses (218R) erinevaid raviskeeme:

1. 5 FU/FA: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsient ei talu agressiivsemat keemiaravi;
2. FOLFIRI või CAPIRI: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
3. FOLFOX4 või CAPEOX4: metastaatilise kolorektaalvähi adjuvantne ravi või palliatiivne 1. või 2. rea ravi sõltuvalt varasemast ravist, kui patsient talub agressiivsemat keemiaravi;
4. 5 FU/FA kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav ning ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused, ning 1. rea palliatiivne ravi patsientidel, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ning trombembooliliste tüsistusteta anamneesis ja kes ei talu irinotekaani ja oksaliplatiini või kellel on neile vastunäidustused;
5. FOLFIRI või CAPIRI kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
6. FOLFOX4 või CAPEOX4 kombinatsioon bevatsizumabiga: metastaatilise kolorektaalvähi neoadjuvantne ravi heas üldseisundis patsiendil, kes on potentsiaalselt opereeritav, ning 1. rea palliatiivne ravi patsiendil, kes on heas üldseisundis (ECOG 0–1), ilma oluliste kaasuvate haigusteta ja trombembooliliste tüsistusteta anamneesis;
7. irinotekaani monoterapia: metastaatilise kolorektaalvähi 2. või 3. rea palliatiivne ravi oksaliplatiini sisaldava raviskeemi järel.

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

Enkorafenibi efektiivsust on tõestatud randomiseeritud avatud sildiga III faasi kliinilises uuringus BEACON, mis viidi läbi patsientidega, kellel oli BRAF V600E mutatsiooniga mCRC ja kelle haigus oli progresseerunud pärast ühte või kahte eelnevat raviskeemi. Käesoleva taotluse osa põhineb

enkorafeniibi ja tsetuksimabi ehk kaksikravi rühma (n=220) võrdlusele kontrollrühmaga, mis tähendas uurija valikul kombinatsiooni tsetuksimabist ja irinotekaanist (180 mg/m<sup>2</sup> päevadel 1 ja 15) või tsetuksimabist + FOLFIRIst (n=221).

Efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), progressioonivaba periood (PFS) ja objektiivne ravivastuse määr (ORR), mida hindas pimendatud sõltumatu keskne hindamiskomitee (BIRC, *blinded independent central review committee*). Lisaks hinnati ravivastuse kestust ja ohutust.

#### **Tulemused:**

- üldise elulemuse (OS) mediaan oli kaksikravi grupis 9,3 kuud (95% UV, 8,0 – 11,3), kontrollgrupis oli elulemuse mediaan 5,9 kuud (95% UV, 5,1 – 7,1) ning surmarisk oli 39% väiksem kui kontrollgrupis (HR 0,61; 95% UV, 0,48 – 0,77);
- progressioonivaba periood (PFS) pikenes kaksikravi grupis 4,3 kuud (95% UV, 4,1 – 5,4) ja kontrollgrupis 1,5 kuud (95% UV, 1,5 – 1,9);
- ORR oli kaksikravi grupis 19,5% (95% UV, 14,5%-25,4%) ja kontrollgrupis 1,8% (95% UV, 0,5%-4,6%);
- ravi kasutuse mediaan oli kaksikravi rühmas 19 nädalat ning võrdlusravi rühmas 7 nädalat.

Peamiselt raporteeritud kõrvaltoimed kolmikravi grupis olid kõhulahtisus (66,2%), akneiformne dermatiit (50%), iiveldus (48,2%), aneemia (45,9%), oksendamine (44,1%), kõhuvalu (34,2%), väsimus (33,3%), vähenenud isu (29,7%), kõhukinnisus (28,4%) ja asteenia (27,9%). Kaksikravi grupis olid peamiselt raporteeritud AE-d kõhulahtisus (38,4%), iiveldus (38%), väsimus (33,3%), vähenenud isu (31%) ja akneiformne dermatiit (30,1%).

Täiendavalt edastas taotleja Pierre Fabre'i poolt läbi viidud publitseerimata kaudse võrdluse enkorafeniib + tsetuksimab ja FOLFIRI skeemi vahel, milles kasutati ekspertarvamust ja olemasolevat kirjandust ja uuringuid (ülaltoodud BEACON CRC enkorafeniibi + tsetuksimabi korral ja Peeters 2015 uuring FOLFIRI skeemi kohta), mis baseerusid teise ja järgmiste valiku ravimite kasutusele BRAF-mutatsiooniga patsientidel.

Kasutades kaudset ravivõrdlust enkorafeniibi ja FOLFIRI skeemi vahel toodi välja, et enkorafeniib koos tsetuksimabiga oli seotud madalama suremuse (HR 0,39 (95% UV 0,19 – 0,81)) ja haiguse progressiooni riskiga (HR 0,30 (95% UV 0,14 – 0,68)) võrreldes FOLFIRI skeemiga.

Kaudse võrdluse puhul tehti eeldused, et FOLFIRI+tsetuksimab ja irinotekaan+tsetuksimab on oma efektiivsusest sarnased ning tsetuksimab ja panitumab on oma efektiivsusest sarnased. Kuigi võib eeldada, et tsetuksimabi lisamine FOLFIRI skeemile parandab ravi efektiivsust Tabarnero *et al* uuringus, siis tehtud eelduste tõttu on siiski kaudses võrdluses leitud efektiivsuste täpne erinevus ebakindel.

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

Taotleja on esitanud Tervisekassale jaotatud elulemuse mudelil põhineva majandusanalüüsi, milles kasutatud 30 aastast ajahorisonti. Kulud ja tulud diskonteeriti 5% määraga ning patsientide populatsioon põhines kliinilise uuringu andmetel. Võrdlusravimina kasutati kemoterapia raviskeemi FOLFIRI, mis koosneb foliinhapest, fluorouratsiilist ja irinotekaanist. Tervisekassa hinnangul oleks Eesti tingimustes korrektsem kasutada võrdlusravimina teenust 218R, sest Eestis ei rahastata eraldi FOLFIRI raviskeemi, vaid see on ühe teenuse osa. Mudeli peamised efektiivsussisendid olid PFS, OS ja TTD ning need põhinesid BEACON uuringul. Baasjuhtumi analüüsis kasutati PFS ja OS ekstrapoleerimiseks enco+cetuxi rühmas *log-logistic* jaotust. Mudelis eeldati, et mõlemad rühmad saavad ka järgnevat ravi (enco+cetuxi 45% ja FOLFIRI 47,1%), raviridade jaotus põhines BEACON uuringul ning oli kohandatud vastavalt Eesti tingimustele.

Taotleja on võtnud kuluisenditena arvesse enkorafeniibi ning tsetuksimabi otsesed ravimikulud (sisaldab ka viaali kadu). Tervisekassa hinnangul oleks tsetuksimabi pidanud asendada 218R teenusega. Siinkohal peab välja tooma, et tsetuksimabi kasutatakse 1 kord nädalas ja küllastusannusega 400mg/m<sup>2</sup> ning säilitusannusega 250mg/m<sup>2</sup>, kuid 218R teenust võib kasutada ainult iga 2 nädala tagant. Samuti on FOLIRI puhul välja toodud otsesed ravimi kulud mitte 218R teenuse maksumus. Tervisekassa meetodika määruse Lisa 15 on näha, et FOLIRI moodustab kogu teenusest ainult 18%. Taotleja on lisaks veel arvesse võtnud ajutise töövõimetuse kulud.

Baasjuhtumi analüüsis saavutas ravi enco+cetux 1,23 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,86 täiendavat QALY-t võrreldes FOLFIRI skeemiga. Täiendkulu oli ... € ning täiendkulu tõhususe määraks (ICUR) oli 26 395 € QALY kohta.

Tervisekassa muutis mudelis järgmiseid parameetreid:

- ressursikasutuse ja elulõpu kulud vastavalt 2025. aasta jaanuari TTL hinnakirjale;
- ajahorisont 10 aastat (samuti vaadeldi ka 7 ja 5 aastat);
- diskonteerimismäär 3,5%;
- OS ekstrapolatsioon sarnaselt NICE-le gamma jaotus;
- modelleerimisviis PFS jaoks Kaplan-Meier;
- keskmine brutopalk 55+ aastastel 1473,75€ (Statistikaamet III kvartal 2024).

Tervisekassa toob välja, et taotleja poolt esitatud ajutise töövõime kaotuse kalkulatsioon on ebaselge. Esiteks on patsientide populatsiooni mediaan 59 aastat, ehk ei saa eeldada, et need patsiendid kõik keskmist Eesti brutopalka saavad. Teiseks mCRC teise ravirea patsiendid võiksid olla juba osaliselt töövõimetud, kuid mudel eeldab, et nad kõik töötavad täiskoormusega. Kolmandaks on eeldatav patsientide hulk, kes Eestis võiks ravi saada. See ei pruugi peegeldada Eesti keskmist.

Tervisekassa kordusanalüüsis saavutati enco+cetux raviga kasutades 10-aastast ajahorisonti 0,82 täiendavat eluaastat (LY) ja 0,58 täiendavat QALY-t võrreldes FOLFIRI skeemiga. Täiendkulu oli ... € ning täiendkulu tõhususe määraks (ICUR) oli 57 198 € QALY kohta. 7-aastase ajahorisondiga oli ICUR väärtus 59 162 €/QALY kohta ja 5-aastase ajahorisondiga oli 60 999 €/QALY kohta. Ilma töövõime kaotuse kuludeta oli ICUR väärtus 10-aastase ajahorisondiga 56 196 €/QALY kohta, täiendkulu 29 537 €, QALY ja LY ei muutunud.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Vastavalt Eesti Tervisearengu Instituudi statistikale diagnoositakse Eestis CRC-d umbes 990 (viie aasta keskmine 2017 – 2021) inimesel aastas. Neist ligikaudu 35% (347 inimest) esineb mCRC. BRAF mutatsioone esineb ligikaudu 10%-il mCRC-ga patsientidest, seega jääb vastav BRAF mutatsioonidega patsientide arv Eestis 35 juhtumi ringi aastas. Eeldades, et BRAF-V600E mutatsioon moodustab üle 90% kõigist mCRC patsientidel määratud BRAF mutatsioonidest, võib Eestis igal aastal olla 31 patsienti, kellel diagnoositakse BRAF-V600E mCRC. Kuna umbes 60% BRAF mutatsiooniga mCRC-ga patsientidest jätkab ravi pärast esimest ravirida on spetsialisti hinnangul Eestis 19 patsienti, kes vajavad mutatsioonispetsiifilist efektiivset ravi teises reas.

#### **Tabel 1. Taotleja esitatud jaemüügitahu prognoos järgnevat kolmeks aastaks**

	I aasta	II aasta	III aasta
Ravi saavate patsientide arv	19	19	19
Braftovi't saavate patsientide osakaal (%)	40%	75%	90%
Patsientide arv	7,5	14,0	16,8
Pakendite arv	124,8	233,9	280,7
Jaemüügi prognoos			

### Müügiloa hoidja tagasiside:

Tervisekassa kasutas kordusanalüüsis erinevalt algsest taotlusest erinevaid sisendparameetreid: OS ekstrapolatsiooniks *Gamma* jaotust tuginedes NICE-i arvamusele, erinevat ajahorisonti (10, 7 ja 5 aastat) ning ei arvestanud produktiivsuskulusid. Leiame, et antud kuluefektiivsusanalüüsis tuleks kasutada sarnaselt algsele taotlusele *log-logistic* jaotust OS ekstrapoleerimisel, kuna see andis kõige parema statistilise ja visuaalse sobivuse Kaplan-Meieri andmetega ning selle valiku on heaks kiitnud valdav enamus tervisetehnoloogia hindamise agentuure. *Log-logistic* jaotuse kasutamisel nõustume 10-aastase ajahorisondiga, mis on piisavalt pikk, et kajastada mõlema ravirühma eluaegseid kulusid ja kasusid. Lisaks leiame, et on põhjendatud arvestada ühiskondliku perspektiiviga ning kaasata analüüsi töövõimetusega seotud kulud kuna arvestatav osa kolorektaalvähiga patsientidest on tööhõivatud. Kõikide nimetatud seadete rakendamisel (lisaks TK teistele muudatustele: 3,5% diskonteerimismäär, PFS modelleerimine Kaplan-Meieriga, kulude uuendamine 2025. a hinnakirjade järgi) on ICER/QALY tulemus ühiskondliku perspektiivi korral 29 402 € ja otseste kulude perspektiivi korral 40 531 €.

### Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotluses keskendutakse teise rea ravile. Teadaolevalt annavad standardravi skeemid teise või kolmanda rea ravi korral BRAF V600E mutatsiooniga mCRC patsientidel elulemuse mediaaniks kõigest 4 – 6 kuud. Komisjoni sõnul on vajadus ravi järele, mis pikendaks patsientide elulemust, olemas. Uuringus näitas enkorafenibi kombinatsioonravi elulemuse pikenemist 3,4 kuu võrra ning surmarisk vähenes 39%. Võttes arvesse madalat elulemust ilma ravita, võib protsentuaalselt pidada elulemuskasu taotletava ravimikombinatsiooniga oluliseks.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja on esitanud majandusanalüüsi, millesse on kaasatud töövõimetusega seotud kulud. Tervisekassa tõi välja ebakindluse arvatud kuludega seoses, kuid komisjon leidis, et kuna arvestus baseerub Eesti statistikaandmetele ning need on kaasatud mudeli sisenditesse, on põhjendatud need majandusanalüüsis arvesse võtta. Arutleti mudelis rakendatud ajahorisondi üle. Komisjoni hinnangul on põhjendatud lähtuda majandusanalüüsis 7 aastast ajahorisondist sarnaselt Austraalia hinnangule arvestades patsientide elulemust ja ravi tõendatud efektiivsust. Lisaks nõustub komisjon taotlejaga elulemuse modelleerimisel kasutades *log-logistic* funktsiooni, kuna selle kohaselt on 7 aastast ajahorisonti kasutades elus veidi üle 5% patsientidest. Eelnevaid sisendeid arvesse võttes tuleb lõplik kulutõhususe määr 32 293 € kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta, mis jääb aktsepteeritavasse vahemikku pidades silmas elulõpu haiguse puhul kasutatavaid tavapäraseid kriteeriumeid.

Kokkuvõttes leiab komisjon, et vajadus efektiivsema raviskeemi järele on olemas ning uuringu tulemused näitavad elulemuses ja progressioonivaba perioodi pikenemises teatavat kasu. Eelnevale tuginedes soovib komisjon taotluse rahuldada. Ühtlasi soovib komisjon Tervisekassal vaadata üle tsetuksimabi tingimused tervishoiuteenuste loetelus ning teha vajalikud muudatused, mis võimaldaksid enkorafenibi koos tsetuksimabiga taotlusele vastavalt kasutada.

### Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse enkorafeniibi metastaatilise kolorektaalvähi raviks kombinatsioonis tsetuksimabiga BRAF V600E mutatsiooniga täiskasvanud patsientidel, kes on saanud eelnevat süsteemset ravi, rahuldada.

## 2. PIRTOBRUTINIIB

**Taotlus:** 100%, retsidiveerunud või refraktaarse mantelrakk-lümfoomi (*mantle cell lymphoma*, MCL) raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud BTK-inhibiitoriga

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Mantelrakklümfoom (*mantle cell lymphoma*, MCL) on harvaesinev ja agressiivne mitte-Hodgkini lümfoomi (*non-Hodgkin lymphoma*, NHL) alatüüp, mis moodustab 2–10% kõigist lümfoomidest. MCL mõjutab peamiselt keskealisi ja vanemaid täiskasvanuid, keskmine vanus diagnoosimisel on 68 aastat.

Sümptomid on sageli ebaspetsiifilised ning seetõttu on diagnoosimisel enamikul patsientidel haigus kaugelearenenud staadiumis. Sümptomiteks võivad olla üldine lümfadenopaatia, seedetrakti häired, luuüdi haaratuse ning vastavad muutused vereanalüüsis, splenomegalia, palavik ja üldseisundi halvenemine (sh väsimus, isutus, kaalulangus).

Enamik MCL juhtudest on nn „klassikalise“ või „agressiivse“ kuluga, avalduvad mitme lümfisõlme haaratusega ning sõlmelise ehk ekstranodaalse haaratusega või ilma. Umbes 20% patsientidest esineb indolentsem kulgu, mis ei pruugi vajada kohest ravi. Ravi korral on keskmine remissiooni kestus 1,5 – 3 aastat ning keskmine elulemus standardse keemiaravi korral 3 – 6 aastat. Üldine elulemus varieerub 1,8 ja 9,4 aasta vahel, sõltuvalt haiguse agressiivsusest.

#### Alternatiivne ravi:

Noorematel ning tervematel patsientidel kasutatakse raviks esmavalikuna R-CHOP (rituksimab, tsüklofosfamiid, doksorubiin, vinkristiin, prednisoloon) vaheldumisi R-tsitaraabiiniga või R-DHAP-ga (rituksimab, deksametasoon, tsitarabiin, tsiplatiin). Noorematel patsientidel on kasutusel ka autoloogne tüvirakkude siirdamine. Vanematel patsientidel kasutatakse R-CHOP ja sellele järgnevalt säilitusravi rituksimabiga. Retsidiiv ilmneb peaaegu alati ning selle korral on valikus BTK inhibiitorid (nt ibrutiniib).

BTK inhibiitorid on võrreldes teiste päästvate ravimitega kõige tõhusamad retsidiveerunud MCL raviks, kuid needki pole kuratiivsed. Kui haigus taastub pärast BTK inhibiitoreid, on prognoos halb ja edasised ravivõimalused pole selgelt määratletud. Uuringud näitavad, et pärast BTK inhibiitorite ravi ebaõnnestumist on MCL patsientide keskmine elulemus 2,5 kuni 8,4 kuud.

Eestis on tervishoiuteenuste kaudu on patsientidele kättesaadavad teenused:

- 1) 308R: kemoteraapia (rituksimabi kombinatsioonid erineva keemiaraviga), sh esimese valiku ravina noorematel: R-CHOP vaheldumisi R-ARA-C või R-CHOP vaheldumisi R-DHAP; vanemaealistel R-CHOP ja säilitusravi rituksimabiga. Teise valiku ravim on RB
- 2) 276R: rituksimab monoterapiana.
- 3) teenused 8101 ja 8102: allogeenne tüvirakkude siirdamine (sobivas seisundis patsientidele).

Alates 2022. aastast on Eestis MCL raviks teatud tingimustel soodustatud ka ibrutiniib.

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

Pirtobrutiniibi müügiluba anti tingimuslikult ning see põhineb väikesel faas I/II BRUIN 18001 uuringul, mis oli mitterandomiseeritud, avatud, mitmekeskuseline, võrdlusgrupita uuring, milles hinnati

suukaudse pirtobrutiniibi ohutust ja efektiivsust eelnevalt tugevalt ravitud patsientidel, kellel on CLL/SLL või B-rakuline NHL, sealhulgas MCL, ning kellel standardravi oli ebaõnnestunud või kes seda ei talunud.

Kokku kaasati uuringusse 773 patsienti, kellest 166-l oli MCL. Keskmiselt olid patsiendid saanud enne uuringusse kaasamist 3 erinevat süsteemset ravi. Tulemusi on esitatud kahest analüüsist: 1. vaheanalüüsi andmete lõppkuupäev 31.01.2022 ning 2. täiendav analüüs andmete lõppkuupäevaga 29.07.2022 pakub täiendavat 6-kuulist jälgimisperioodi. Uuring koosnes kahest osast: monoteeraapia ja kombinatsioonravi osa. Pirtobrutiniibi manustati suukaudselt 1 x päevas 28 päevaste tsüklitena. Ravi jätkus kuni haiguse progressseerumise, vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemise või ravi katkestamiseni.

Haigust hinnati esimesel aastal iga 8 nädala järel, teisel aastal iga 12 nädala järel ja seejärel iga 6 kuu järel. Esmane analüüs teostati 90 MCL patsiendil, keda oli varem ravitud kovalentse BTK (cBTK) inhibiitoriga. MCL korral oli efektiivsuse põhimõõdik üldine ravivastuse määr (ORR), mis oli defineeritud kui osaline või täielik ravivastus Lugano ravivastuse kriteeriumite järgi hinnatuna sõltumatu hindamiskomitee (IRC) ja uurija (INV) poolt.

Esmane tulemusnäitaja oli 1. uuringufaasis maksimaalne talutav annus/soovituslik faas II annus. Teised tulemusnäitajad olid ORR, farmakokineetika ning muutused elulistes ja laboratoorsetes näitajates. Esmane tulemusnäitaja faas II-s oli ORR IRC poolt hinnatuna, teised tulemusnäitajad olid ORR INV poolt hinnatuna, ravivastuse kestus (DOR), aeg ravivastuse saabumiseni, aeg parima ravivastuse saabumiseni, progressioonivaba periood (PFC), üldine elulemus jt.

#### **Tulemused:**

- pirtobrutiniibiga oli üldine ravivastuse määr (ORR): 56,7% (95% UV 45,8 – 67,1, n = 51), neist täielik ravivastus oli 18,9%, osaline ravivastus 37,8% ja stabiilne haigus 17,8%;
- ORR oli 49,2% patsientidel, kes said  $\leq 3$  eelnevat ravikuuri (n = 59) ja 71,0% neil, kes said  $> 3$  eelnevat ravikuuri (n = 31);
- ravivastuse kestuse (DOR) mediaan oli 17,6 kuud (51 ravivastuse saanud patsiendi seas, jälgimisaja mediaan 12,7 kuud); 58,0% ravivastuse saanud patsientidest oli DOR  $> 12$  kuud. Ravivastuse saabumise aeg oli 1,84 kuud;
- progressioonivaba perioodi (PFS) mediaan oli pirtobrutiniibiga 7,4 kuud jälgimisaja mediaaniga 13,8 kuud;
- üldise elulemuse (OS) mediaan oli pirtobrutiniibi rühmas 23,5 kuud (jälgimisaja mediaan 23,5 kuud).

Olulisemad kõrvaltoimed kõikidel pirtobrutiniibi 200 mg monoteeraapiana saanud patsientidel olid peamiselt kerged kuni mõõdukad: seedetrakti häired (47,8%), üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid (45,9%), infektsioonid (44,7%), väsimus (24,1%), kõhulahtisus (20,2%), verevalumid (18,6%). Olulisemad 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (8,3%), aneemia (8,0%), kopsupõletik (4,8%). Enamik kõrvaltoimetest olid sarnased teiste BTK inhibiitoritega.

BRUIN 18001 oli võrdlusrühmata uuring. Ka kirjandusest ei leia otseseid võrdlusi MCL ravi kohta pärast cBTK inhibiitorite kasutamist. Taotleja on alternatiivina esitanud kohandatud võrdlusanalüüs BRUIN 18001 patsientide ja ConcertAI andmebaasi reaalelu andmete vahel. Analüüsi kaasati 128 patsienti ConcertAI andmebaasist, kes vastasid BRUIN 18001 uuringu kriteeriumitele. Peamine tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS), kuna kasvaja ravivastust ja progressiooni reaalelu andmetes ei saa usaldusväärselt võrrelda kliiniliste uuringutega. Pirtobrutiniibi võrreldi seega erinevate reaalelu raviskeemidega: anti-CD20 ravimid (59,7%), muud keemiaravi skeemid (9,1%), muu BTK inhibiitor (24,7%), venetoklaks (1,3%).

Kohandamata analüüsidest oli OS pirtobrutiniibi rühmas oluliselt pikem kui reaalelu rühmas (riskitiheduste suhe [HR] 0,57; 95% UV 0,37 – 0,88; p=0,01). Teistes näitajates ei hinnatud statistiliselt olulisi erinevusi.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis kasutab jaotatud elulemuse mudelit ning võrdleb pirtobrutiniibi (BRUIN uuringu andmete alusel) ja reaalelu rühma patsientide tulemusi (ConcertAI andmete põhjal) kohandatud võrdluse alusel. Analüüs hindab otseseid kulusid ravikindlustuse perspektiivist eluea horisondis, rakendades kasude ja kulude diskonteerimist 5% määraga. Baasstsenaariumi analüüsi tulemusel võidetakse pirtobrutiniibiga 1,08 eluaastat ja 0,91 kvaliteedile kohandatud eluaastat. Täiendkulu tõhususe määraks saadi 57 212 €/QALY kohta.

Tervisekassa tegi mudelis järgmised muudatused:

- arvestades MCL kiiret progresseerumist ja eriti halba prognoosi kolmandas ja hilisemates raviridades, on sobivam kasutada lühemat ajahorisont – 5 aastat. Samuti sobiks lühem ajahorisont pirtobrutiniibi mudelisse, kuna efektiivsuse andmed on hetkel ebaküpsed;
- rakendati kasude ja kulude diskonteerimist 3,5% määraga vastavalt alates 1. jaanuarist 2025 kehtivale Tervisetehnoloogiate hindamise Eesti juhendile;
- kuna mudel on tundlik kasulikkuse kaalude muutmise suhtes, siis testiti alternatiivseid kasulikkuse (*utility*) väärtusi, mis pärinevad LaChaine *et al* 2013. aasta analüüsist (progressioonivaba kasulikkus = 0,805; progressiooni järgse kasulikkus = 0,618). Samuti viidi sama test läbi NICE TA677 hinnangus MCL-i kolmandas ja hilisemates raviridades;
- ibrutiniibi kasutamise arvutusi muudeti. Mudelis eeldati, et 18,7% patsientidest kasutaks ibrutiniibi reaalelu ravina, tuginedes Ameerika Ühendriikide Concert AI andmetele. Ameerikas on ibrutiniibi kasutamine võimalik esimeses ravireas ning samuti võib ravi uuesti alata kolmandas ja hilisemates raviridades. Eestis on ibrutiniibi kasutamine piiratud teise ravireaga, kusjuures kohene uuesti kasutamine kolmandas ravireas on väga ebatõenäoline. Patsientidel, kes lõpetasid ibrutiniib-ravi teises ravireas, on järgmise ravirea valikuks parim toetav ravi. Näiteks Suurbritannia reaalse elu analüüsis pole pärast ibrutiniibi ravi lõpetamist selle uuesti kasutamist mainitud. Kui eeldada, et ibrutiniibi kasutavad uuesti ainult need patsiendid, kes lõpetasid ibrutiniib-ravi siirdamise tõttu, võib nende arv olla 0,8% (Tervisekassa statistika andmetel teostati 2023. aastal diagnoosiga C83.1 üks siirdamine koodiga 8101 või 8102 ning 2024. aastal 0 siirdamist 18). Seetõttu vähendati ibrutiniibi kasutavate patsientide osakaalu 0,8%-ni;
- lisaks arvestati ibrutiniibi hinnaga, mis kajastab riskijagamise kokkulepet ja konfidentsiaalse hinnakokkuleppe tingimusi ning värskendati kemoterapia kuuri maksumust vastavalt 2024 aasta andmetele;
- eemaldati kõrvaltoimetega seotud kulud pirtobrutiniibi puhul, kuna neid polnud sisestatud reaalelu ravi (võrdlusgrupi) puhul ning eeldus, et pirtobrutiniibi kulud oleks suuremad kui reaalelu ravil tundus olevat liialdatud.

**Tabel 1. Tervisekassa poolt muudetud sisenditega kulutõhususe analüüsi tulemused**

	Pirtobrutiniib	Reaalelu ravi	Vahe
Ravimi kulud			
Manustamiskulud			
Kõrvaltoimetega seotud kulud			
Teised ressursikasutuskulud			
Elulõpu kulud			
<b>Kulud kokku</b>			
<b>Täiendavad eluaastad (LYs)</b>	<b>2,45</b>	<b>1,77</b>	<b>ICER: 120 225 € / LY</b>
<b>Kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALYs)</b>	<b>1,80</b>	<b>1,27</b>	<b>ICER: 154 143 € / QALY</b>

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja esitas prognoosi, mille järgi Eestis registreeritakse igal aastal 8 – 26 uut MCL juhtumit, millest 67% saaks süsteemset ravi. Viimastest 32% saaks ravi cBTK-ga, ja 78% neist, kes lõpetaksid cBTKi, saaksid pirtobrutiniib-ravi, ehk umbes 3 patsienti aastas. Taotleja arvutused eeldavad, et ravi pirtobrutiniibiga kehtaks keskmiselt 14 kuud.

#### Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ja efektiivsuse üle. Pirtobrutiniibi taotletakse BTK-inhibiitori järgselt ning arvestades haiguse kiiret progresseerumist ja halba prognoosi kolmandas ja hilisemates raviridades on nende patsientide praegused ravivõimalused suhteliselt piiratud. Arutleti, et tõenäoliselt saab suurem osa patsientidest palliatiivset ravi. Ravim on saanud tingimusliku müügiloa tuginedes II faasi uuringu tulemustele, mis arvestades uuringu liiki (võrdlusrühmata avatud sildiga II faasi uuring), on väga ebakindlad. Tõdeti, et ravimi efektiivsus taotletaval sihtrühmal on siinkohal tõendamata. Praeguste uuringuandmete põhjal ei ole üheseid järeldusi ravimi pikaajalise efektiivsuse osas võimalik teha. Komisjonile teadaolevalt on oodata 2026. aasta kevadel III faasi uuringu tulemusi, kuid uuringusse kaasatud patsientide sihtrühm erineb taotletavast patsientide populatsioonist, nimelt uuritakse pirtobrutiniibi vs ibrutiniibi efektiivsust ravinaiivsetel patsientidel.

Taotlusega on esitatud majandusanalüüs, mille sisendandmed pärinevad eelmainitud uuringust ning võrreldakse pirtobrutiniibi efektiivsust reaalelu rühma patsientide andmetega. Taotleja baasstsenaariumi tulemused erinesid väga ulatuslikult Tervisekassa kohandatud analüüsi tulemustest, mis jäid märkimisväärselt üle tavapäraselt aktsepteeritava piirmäära. Komisjoni hinnangul ei ole sisendandmete ebakindluse ning tulemuste drastiline erinevuse tõttu majandusanalüüsi tulemuste põhjal järelduste tegemine võimalik. Eelnevat arvesse võttes ei saa komisjon hetkel kättesaadavate andmete baasil otsust ravimi hüvitamiseks taotletaval sihtrühmal teha. Kliinilise efektiivsuse andmete saabumisel soovib komisjon taotluse üle uuesti arutada.

#### Komisjoni arvamus (ühehäälnel):

Komisjon soovib taotluse üle otsustamise edasi lükata kuni on saanud küpsemad uuringutulemused, mis tõendaksid ravimi efektiivsust taotletaval sihtgrupil.

### 3. LAKOSAMIID

**Taotlus:** 100%, epilepsia (G40) raviks 3. rea monoterapiana, kui monoterapia lamotrigiini, levitiratsetaami, karbamasepiini ja okskarbasepiiniga ei ole olnud efektiivsed; 2. rea lisaraviks, kui

eelnevad ravimid on olnud ebaefektiivsed generaliseerunud toonilis-klooniliste epileptiliste hoogudega patsientidel; kui ravi käigus tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu esimeste valikute ravimid ei ole sobilikud

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

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

Epilepsia on kesknärvisüsteemi krooniline haigus, mille väljendus on korduvad epileptilised hood, mida põhjustab peaaegu närvirakkude sünkroonne ja ülemäärane aktivatsioon, mis katkestab selleks perioodiks aju normaalse tegevuse. Epileptilise hoo ajal võib inimese käitumine muutuda ebaadekvaatseks, ümbritseva keskkonna taju võib olla häiritud, võivad kaasneda motoorsed nähud. Hoogudega on seotud neurobioloogilised, kognitiivsed, psühholoogilised ja sotsiaalsed tagajärjed. Hoogudevahelisel perioodil on inimene reeglina sümptomite vaba, võimeline jätkama igapäevaeluga.

Epilepsia tekkepõhjused võivad olla geneetilised või tekkida ajukahjustuse tagajärjel. Levinumad ajukahjustuse põhjused on ajutrauma, insult, kasvaja, põletikud, metaboolsed ja immunoloogilised muutused. Alati ei ole etioloogilist faktorit võimalik välja selgitada.

Epilepsia levimus maailmas on 6,38 inimest 1000 inimese kohta, Eestis on see näitaja 5,3. Epilepsia haigestumus Eesti 15 – 18-aastaste tüdrukute seas on 27,6 100 000 inimese kohta. Epidemioloogilisi uuringuid, mis hindaksid epilepsia levimust noorte naiste seas, ei ole Eestis tehtud, kui hinnanguliselt elab Eestis 1500 – 2000 epilepsia diagnoosiga fertiilses eas naist. Seega on Eestis hinnanguliselt ~6300 epilepsiaga inimest ja igal aastal lisandub ~560 uut haigusjuhtu.

Kuigi epilepsiat peetakse suhteliselt hea prognoosiga seisundiks, on tegu enneaegset suremusriski suurendava haigusega. Epilepsiaga inimeste suremus on 2 – 3 korda kõrgem kui üldpopulatsioonis, s.t standarditud suremuskordaja (epilepsiaga inimeste surmajuhtumid üldrahvastiku surmajuhtumite suhtes) on 1,6 – 9,3 vahel.

#### **Alternatiivne ravi:**

Ravi eesmärk on epileptilistest hoogudest vabanemine või nende sageduse ja raskuse vähendamine, vältides samas ravimitest tingitud kõrvaltoimeid. Epilepsiaravimite valik sõltub hoo tüübist, epilepsia sündroomist, patsiendi individuaalsetest omadustest, kaasuvatest haigustest, teistest ravimitest ning ka ravimi hinnast ning kättesaadavusest. Eelistatud on monoterapia.

1/3 epilepsiat põdevatest inimestest esineb ravirefraktaarne epilepsia, s.t nende patsientide epileptilisi hoogusid ei ole adekvaatse raviga kontrolli alla saadud. Hinnanguliselt on Eestis ~3000 ravimresistentse epilepsiaga haiget. Lisaks võib epilepsiaravimitel olla kõrvaltoimeid, mistõttu ei pruugi mitmed varem proovitud ravimid patsiendile sobida, samuti on mitmetel vanema põlvkonna ravimitel interaktsioone teiste ravimitega.

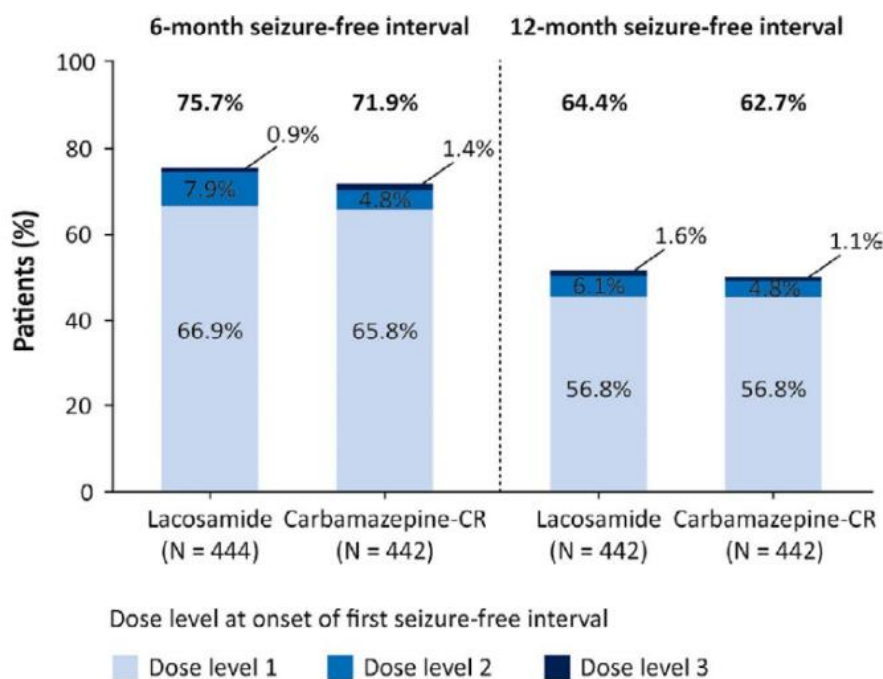
Epilepsia vanema põlvkonna ravimitest kuuluvad Tervisekassa ravimite loetellu toimeaineid fenobarbitaal, karbamasepiin, primidoon, fenütoiin, valproehape ja klonasepaami sisaldavad ravimpreparaadid. Uue põlvkonna ravimitest kuuluvad ravimite loetellu toimeaineid okskarbasepiin, lamotrigiin, topiramaat, levetiratsetaam, gabapentiin, pregabaliin, stiripentool, kannabidiool ja vigabatriini sisaldavad ravimpreparaadid. Etosuksimiid, klobasaam ja lakosamiid on Eestis saadaval erialaselt taotlusega erandkorras kompenseerimise mehhanismi alusel.

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

Cochrane'i meta-analüüs 5 randomiseeritud platseebo-kontrolliga topeltpimendatud uuringuga (n=2199) näitas, et lakosamiidi (200–600 mg/die) lisamisel raviskeemi oli suhteline risk epileptiliste hoogude vähenemiseks võrreldes platseeboga 1,79 (95% UV 1,55–2,08). Suhteline risk saada

lakosamiidi lisamisel raviskeemi vabaks epileptilistest hoogudest võrreldes platseeboga oli 2,27 (95% UV 1,35–3,85). Suhteline risk lakosamiidiga ravi katkestamiseks võrreldes platseeboga oli 1,57 (95% UV 1,24–1,98).

3. faasi topelt pimendatud samaväärsuuringus randomiseeriti 886  $\geq 16$ -aastast patsienti saama lakosamiidi (n=444) või karbamasepiini (n=442). Ülestiitrimise ja stabiliseerimise faasile (lakosamiid 200 mg/die, karbamasepiin 400 mg/die) järgnes 6-kuuline hindamisperiood. 548 patsienti samaväärsuuringust, kes püsisid hoovabad ja lõpetasid 6-kuulise säilitusperioodi või säilitusperioodi ajal esinesid hood esimese või teise doosi juures, jätkasid mitmekeskuselises 3. faasi topelt pimendatud jätku-uuringus. 279-st lakosamiidi saanud patsiendist lõpetasid jätku-uuringu 211 patsienti (75,6%) ja 269-st karbamasepiini saanud patsiendist lõpetasid jätku-uuringu 180 patsienti (66,9%). Peamised katkestamise põhjused olid nõusoleku tagasivõtmine ja kõrvaltoimed.



Joonis. Lakosamiidi ja karbamasepiini efektiivsuse võrdlus.

Kõrvaltoimetest teavitas 181 patsienti lakosamiidi rühmast (64,9%) ja 182 patsienti karbamasepiini rühmast (67,7%). Neist uuritava ravimiga seostati 15,4% lakosamiidi rühmast ja 20,1% karbamasepiini rühmast. Sagedasemad kõrvaltoimed oli nasofarüingiit, peavalu, uimasus. Enamus kõrvaltoimeid oli kerged kuni mõõdukad. Eluohtlikke kõrvaltoimeid esines 11,5% lakosamiidi rühmast (stenokardia, transitoorne isheemiline atakk) ja 8,2% karbamasepiini rühmast (gastroenteriit, rasedus kontratseptiiviga, suitsiidmõtted ja -katse) ja neist uuritava ravimiga seostati 2 juhtu lakosamiidi rühmast (maksatsüütide tõus, epileptiline staatus) ja 5 juhtu karbamasepiini rühmast.

Mõlema uuringu kohta tehti Kaplan-Meieri analüüs (mediaanaeg kokkupuutele ravimi esimesest doosist oli lakosamiidil 630 päeva, karbamasepiinil 589 päeva), milles esimesest annusest alates 12- ja 24-kuulise perioodi jooksul olid hoovabad 50,8% (95% UV 46,2–55,4%) ja 47,0% (95% UV 42,2–51,7%) lakosamiidi rühmast ja 54,9% (95% UV 50,3–59,6%) ja 50,9% (95% UV 46,0–55,7%) karbamasepiini rühmast.

Brigo *et al* kaasasid 17 randomiseeritud kontrolluuringut (n=4971), milles võrreldi brivaratsetaami (50 või 100 mg/die), lakosamiidi (200 või 400 mg/die), eslikarbamepiinatsetaati (800 või 1200 mg/die) või perampaneeli (8 või 12 mg/die) platseeboga. Kaasatud olid kõik eagrupid. Uuringud muudetava ravimi

doosiga jäeti välja. Analüüs näitas, et pärast annuse kohandamist ei näidanud kaudsed võrdlused erinevust brivatsetaami ja lakosamiidi, eslikarbepiinatsetaadi või perampaneeli vahel 50% ravile vastanute määra ja hoovabaduse osas. Kõrge doosi brivaratsetaami korral oli vähem kõrvaltoimeid kui kõrge doosi eslikarbepiinatsetaadi või perampaneeli korral, lakosamiidi kõrge annuse puhul erinevust ei leitud. Kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamise määras ravimite vahel olulist erinevust ei leitud.

Yang *et al* kaasasid 21 uuringut ning uurisid lakosamiidi efektiivsust ja ohutust pediaatrilistel patsientidel. Leiti, et pärast 6-kuulist ravi olid 50%, 75% ja 100% ravivastuse määrad vastavalt 53,3% (95% UV 40,7–65,9%), 28,3% (95% UV 20,8–35,8%) ja 20,4% (95% UV 12,6–28,2%). Pärast 12 kuud kestnud ravi olid 50%, 75% ja 100% ravivastuse määrad vastavalt 42,0% (95% UV 29,5–54,5%), 19,5% (95% UV 11,1–27,8%) ja 15,2% (95% UV 6,6–23,8%). Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid unisus, peapööritus, uimasus

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja ei ole esitanud kulutõhususanalüüsi. 2011. aasta VIMPAT-i taotlusega esitatud mudeli andmetel saavutati lakosamiidiga 0,0407 kvaliteetset eluaastat (QALY) patsiendi kohta võrreldes standardraviga ning ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks saadi 29 480 € (päevaannus 400 mg). Uus analüüs võiks näidata suuremat lisakulu lakosamiidi kasutamisel lisaravimina: lakosamiidi hind on nüüd kõrgem, kuid standardravi kulud on mõnevõrra langenud, kuna paljud võrdlusravimid on nüüd geneerilised.

Tervisekassa viis läbi kaks lihtsustatud analüüsi: esmalt võttes arvesse varasemalt erandkorras hüvitatud lakosamiidi pakendeid ning võttes arvesse sarnast efektiivsust teiste epilepsiaravimitega ja päevaannuse maksumust. Analüüside tulemusel leiti, et lakosamiidi aastane maksumus (... €) on kõrgem kui teiste soodusravimite loetellu kantud epilepsiaavastaste ravimite maksumus (42 € – 447 €), välja arvatud laste epilepsia raviks kasutatavad ravimid: stiripentool, kannabidiool ja vigabatriin. Lakosamiidi aastane maksumus (... €) on sarnane teiste epilepsiaavastaste ravimite maksumusega, mis ei oma Eestis müügiluba ja on saadaval ainult erialaselt taotluse alusel (1 024 € – 6 730 €).

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib, et lakosamiidi kasutaks Eestis umbes 7 patsienti esimesel aastal ning 10 patsienti kolmandal aastal. Võrdluseks, 2011. aastal VIMPAT-i taotluses epilepsia (G40) partsiaalse ravirefraktaarse epilepsia lisaraviks täiskasvanutel ( $\geq$  18-aastastel) prognoositi esimesel kompenseerimisaastal 50 patsienti, kasvades hiljem kuni 150 patsiendini aastas.

**Tabel 1. Tervisekassa poolt arvatatud potentsiaalne lisakulu**

Eelarve mõju	Pakend		
	50mg N56	100mg N56	200mg N56
Jaemüügi maht (150 isikuid)	800	480	720
Apteegihind käibemaksuga			
Jaemüügi summa			
Tervisekassa kulu aastas**			
Tervisekassa sääst erandkorras hüvitatud lakosamiidi kasutamata jäämisest (11 patsienti läbi aastaid)			
Tervisekassa sääst teiste kui lakosamiidi epileptiliste ravimite kasutamata jäämisest (139 patsienti)			
Tervisekassa lisakulu			

## Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse üle. Epilepsia on krooniline kesknärvisüsteemi haigus, millel on oluline mõju patsientide elukvaliteedile ning mille kontrollimatu kulg suurendab märkimisväärselt suremusrisiki. Kuigi enamik patsiente saavutab hoogude kontrolli esimese või teise ravivalikuga, kus on rahastatud suur valik erinevaid ravimeid, on hinnanguliselt kuni kolmandik patsientidest ravile raskesti alluvad. Eestis võib olla ligikaudu 3000 ravimresistentse epilepsiaga patsienti. Komisjoni hinnangul, kui ravim lisada soodusravimite loetellu, võib patsiente olla oluliselt rohkem, kui taotluses hinnatud 7 – 10 patsienti. Võrdluseks, originaalravim Vimpat taotluses hinnati ravivajavate patsientide arvuks 50 – 150 patsienti, seega kaasneb patsientide prognoosiga märkimisväärne ebakindlus. Lakosamiidi on erandkorras hüvitatud läbi aastate kokku 11 patsiendile.

Arutleti lakosamiidi efektiivsuse üle. Komisjon märkis, et olemasolev tõendusmaterjal ei viita ravimi ülekaalukale efektiivsusele võrreldes loetelus olevate alternatiividega, ent kinnitab selle sobivust teatud juhtudel, kus varasemad raviskeemid on ebaefektiivsed või halvasti talutavad, ka pediaatrilise populatsiooni andmed toetavad lakosamiidi kasutamist valitud patsientidel.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi mistõttu viis Tervisekassa läbi lihtsustatud kulude võrdluse. Komisjoni toimumise ajaks on taotleja esitanud täiendava hinnapakumise langetades hinda ...%, mille tulemusel lisakulu väheneb ca ... euro võrra. Siiski on lakosamiidi aastane maksumus oluliselt kõrgem kui alternatiivsete epilepsiaravimite puhul. Tervisekassa arvutuste põhjal ületab ravimite loetellu lisamisega seotud potentsiaalne lisakulu mitmekordselt teiste ravimite maksumuse. Võrdluses teiste riikidega (nt Läti, Slovakkia, Leedu) on Eestis pakutud hind märgatavalt kõrgem – Läti piirhinnaga võrreldes tuleks saavutada vähemalt ...% hinnalangus, et jõuda sarnasele tasemele ning Slovakkias on hinnatase veelgi madalam. Komisjon tõdes, et kuigi taotleja ei ole esitanud kulutõhususanalüüsi, viitas varasem (2011. aasta Vimpat taotlus) mudel tagasihoidlikule QALY lisandumisele kõrge lisakulu juures. Kuna paljud alternatiivsed ravimid on muutunud geneerilisteks ja soodsamateks, on lakosamiidi majanduslik positsioon täna veelgi nõrgem. Samas võib soodushinna korral (nt Läti hinnatasemel) tekkida teoreetiline sääst, kui lakosamiid asendab kallimaid erandkorras kasutatavaid ravimeid (nt klobasaam).

Kokkuvõttes leiab komisjon, et ravim ei paku kliinilist lisaväärtust võrreldes olemasolevate loetelus olevate alternatiividega, kuid selle kasutus teatud juhtudel, kus varasemad ravimid on ebaefektiivsed või halvasti talutavad, võib olla põhjendatud. Kuna ravimit hüvitatakse hetkel erandkorra kaudu, vähendaks ravimi soodusravimite loetellu lisamine halduskoormust ja võimaldaks fikseerida ravimi maksumuse. Kuigi ravimi lisandumine loetellu võib suurendada patsientide arvu ja seeläbi lisakulu, peeti oluliseks võimalust, et geneeriliste konkurentide turuletulek ja kaasuv hinnakonkurents võimaldaksid tulevikus tõenäoliselt kaasnevat lisakulu vähendada. Komisjon soovitas analüüsida, kas lakosamiid võib osaliselt asendada kallimaid erandkorras kasutatavaid ravimeid ja kas see võiks tuua süsteemi tervikvaates potentsiaalset säästu.

Komisjoni hinnangul puudub lakosamiidil oluline kliiniline paremus võrreldes olemasolevate alternatiividega ning geneeriliste ravimite olemasolul teistes riikides ei ole kõrgemat hinnataset Eestis võimalik õigustada. Seoses sellega soovitab komisjon taotluse rahuldada taotletud sihtgrupil tingimusel, et ravimi hind ei ületa Läti hinnataset.

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

Komisjon soovib taotluse lakosamiidi hüvitamiseks epilepsia (G40) raviks 3. rea monoteerapiana, kui monoteerapia lamotrigiini, levetiratsetaami, karbamasepiini ja okskarbasepiiniga ei ole olnud efektiivsed; 2. rea lisaraviks, kui eelnevad ravimid on olnud ebaefektiivsed generaliseerunud toonilis-

klooniliste epileptiliste hoogudega patsientidel; kui ravi käigus tekkisid kõrvaltoimed, mille tõttu esimeste valikute ravimid ei ole sobilikud, rahuldada tingimusel, et ravimi hind ei ületa Läti hinnataset.

#### 4. TAOTLUS VARASEMAST KOMISJONIST: TRIENTIIN

**Taotlus:** 100%, Wilsoni tõve raviks

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 08.08.2024<sup>1</sup>.

##### **Diskussioon – trientiin 08.08.2024**

*Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Tõdeti, et patsientidel, kellel DPA on vastunäidustatud või ei ole olnud efektiivne, on katmata ravivajadus olemas. Taotletav ravim on näidanud uuringus mittehalvemust DPA-ga üleliigse vase väljutamises organismist. Komisjoni sõnul ei ole uuringu disain täies ulatuses kooskõlas ravimi näidustuse ja taotletava sihtgrupiga, kuna taotletakse ravimi kasutamist DPA järgselt. Sellegipoolest on efektiivsus üleliigse vase väljutamises uuringutega tõendatud.*

*Arutati majandusliku põhjendatuse üle. Müügiloo hoidja on teinud täiendava hinnapakumise, mille korral on ravimile tehtud allahindlus 8% algselt pakutud hinnast. Seda arvestades tuleb ICER/QALY väärtuseks 74 690€ ning on ravimi uut hinda ja Tervisekassa poolt muudetud sisendeid arvestades endiselt äärmiselt ebatõhus. Aktsepteeritava lävendi saavutamiseks, mis on 20 000€/QALY kohta, oleks vajalik hinnalangus ligikaudu 71,4%. Komisjon tõdes, et kuna ravimi hind on väga kõrge, oleks põhjendatud erialaekspertide ja ravimitootjaga konsulteerimise järgselt kaaluda trientiini kasutamist ainult kelaativa raviperioodi ajal ning vasebilansi stabiliseerudes jätkata säilitusravis tsinksoolaga, mis on soodusravimite loetelu kaudu hüvitatav ja ühtlasi kordades odavam kui trientiin.*

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

*Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse trientiini hüvitamiseks Wilsoni tõve raviks rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 20 000 €/QALY kohta.*

##### **Erialaekspertide tagasiside:**

*Kuna tegemist on väga komplitseeritud haigusega, mis ilma ravita viib ajukahjustuse, maksapuudulikkuse ja veel mitmete muude organite kahjustusele, siis ravi on siin lausa kohustuslik. Sõltuvalt patsiendi esialgselt kliinikust ja analüüsides võimalusel me alustame tsink preparaadiga ja nendel patsientidel, kes ravi taluvad jätkame selle preparaadiga. Kahjuks on kõik need preparaadid suhteliselt rohkete kõrvaltoimetega, mistõttu on mõnikord vaja ravi erinevate preparaatide vahel vahetada. Üldiselt kui lapsed ei talu tsinkpreparaati, siis me jätkame ravi penitsillamiiniga ja kui see on preparaat, mida patsient talub, siis on ravi eluaegne.*

*Nendel, kelle on vaja alguses (arvestades seisundit ja analüüsi) penitsillamiin või trientiin ravi, me proovime üle minna tsingile kui analüüs on normaliseerunud. Kõigi puhul, see kahjuks ei õnnestu. Üldiselt trientiini ravi ei ole esmasena ravivalikus, aga on vajalik juhtudel, kui penitsillamiin või tsink ei ole võimalikud kasutada.*

*Ravi peab kindlasti olema kompenseeritud, sest tegemist on eluks vajaliku raviga. Ravimite arsenal, mida Wilsoni tõve korral kasutada ei ole suur ja seetõttu kui ravi taluvus on vähene, siis peab olema võimalus preparaati vahetada. Wilsoni tõve korral tekkiv ajukahjustus on pöördumatu ja kui maksa*

<sup>1</sup> 08.08.2024 ravimikomisjoni protokoll: [https://tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon\\_08.08.24\\_avalik.pdf](https://tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon_08.08.24_avalik.pdf)

*kahjustuse korral on valikuks maksasiirdamine, siis aju kahjuks asendada ei anna. Mida varem ja efektiivsemalt saame haiguse kontrolli alla, seda suurem on tõenäosus, et inimene saab elada täisväärtuslikku ja tervet elu.*

### **Müügiloa hoidja tagasiside ravimikomisjoni otsusele:**

Palume, et Ravimikomisjon hindaks Cuprior taotlust uuesti 1. jaanuarist 2025 jõustunud juhendi valguses.

- 1) Cuprior vastab kõrge lisandväärtusega tehnoloogia kriteeriumile: Uuendasime majandusanalüüsi kaasamaks 1,5 kuni 3 aastat kelaativat ravi Cuprior'iga, millele järgneb säilitusravi Cuprior'iga. Rakendasime 3,5% diskonteerimismäära. Esitame stsenaariumid, kus maksasiirdamise kulud on kaasatud või mitte kaasatud. Võrreldes parima toetava raviga kaasneb Cuprior'i raviga QALY kasu vahemikus 9,651 kuni 9,971. Vastavalt juhistele on vähemalt 3 lisanduva QALY-ga ravim kõrgelisandväärtusega tervise tehnoloogia. Cuprior'i QALY kasu vahemikus 9,651 kuni 9,971 demonstreerib, et raviga kaasneb oluline paranemine patsientide tervisega seotud elukvaliteedis ning elulemuse pikenedes.
- 2) Cuprior vastab harvikaiguse kriteeriumile: Harvaesinevaks haiguseks loetakse selliseid, mille kohta piirneb teadaolev ravivajadus taotlemise ajal taotletava sekkumise korral Eestis paarikümne patsiendiga ning tegu ei ole mõne haiguse kitsama alarühmaga. Wilsoni töbi (E83.0) on haruldane haigus (ORPHA:905), mille prognoositav ravivajadus on Eestis 8 kuni 12 patsiendil aastas, vastates seega haruldase haiguse definitsioonile. Uutes juhistes on öeldud, et "harvikaigustega seotud tervisetehnoloogiate tõendatuse taseme ebakindluse korral võib olla tõenduse arvestamisel paindlik“.

Majandusanalüüsi piirangud on järgnevad:

- Arvestatud ei ole muutusi sümptomikoormuses: majandusmudel piirdub ravi-spetsiifiliste staadiumitega (raviga ja mitte raviga) ning ei arvesta sümptomi-spetsiifilisi staadiumeid. Seega ei ole kulutõhususmudel arvestatud, kuidas muutuvad sümptomikoormus ja sellega seotud kulud trientiini vs BSC ravi foonil. Võib oletada, et kui trientiiniga väheneb sümptomikoormus, siis vähenevad ka tervishoiuressursside kasutus ja kulud, paraneb elukvaliteet, ja seega ka kulutõhusus.
- Arvestatud ei ole kroonilise maksahaiguse ja hepatotsellulaarse kartsinoomiga: mudelis ei ole arvestatud progressiooniga krooniliseks maksahaiguseks ja hepatotsellulaarseks kartsinoomiks ning nendega seotud kulud ja negatiivset mõju elukvaliteedile. Võib oletada, et patsientidel, kel taastub trientiini raviga normaalne maksafunktsioon, on väiksem tõenäosus maksahaiguse progressiooniks võrreldes BSC-d saavate patsientidega, parandades seega trientiini rühma patsientide elulemuse ja elukvaliteeti.
- 3) Lisaks on müügiloa hoidja langetanud täiendavalt pakendi hinda, mille kohaselt on allahindlus algse hinnaga võrreldes ...%.

Taotleja esitab uuendatud kulutõhususe analüüsi tulemused võttes arvesse eelnevalt väljatoodut:

Stsenaarium	ICER/QALY	
	Ilma maksasiirdamise kuludeta	Koos maksasiirdamise kuludega
1,5 aastat kelaatimist, seejärel säilitusravi	62 192 €	64 164 €
2 aastat kelaatimist, seejärel säilitusravi	63 817 €	65 843 €
3 aastat kelaatimist, seejärel säilitusravi	65 388 €	67 465 €

## Diskussioon

Komisjon arutles täiendavalt erialaeksperdi tagasiside üle, millest selgus, et patsientide ravikäsitlus on väga individuaalne. Tsingi talumatuse korral liigutakse üle DPA-le, mida Tervisekassa statistika kohaselt on 2024. aastal saanud 10 isikut. Ei ole täpselt teada, kui paljud nendest olemasolevatest patsientidest vajaksid ravi trientiiniga. Komisjon nõustub, et ravi trientiiniga peaks olema kättesaadav kuivõrd järgmine alternatiiv sellisel juhul nendele patsientidele on maksasiirdamine. Ometi tõdeti, et efektiivsusandmed taotletaval sihtrühmal on puudulikud ning trientiini kasutamist DPA järgselt kliinilised andmed üheselt ei toeta, küll aga toetavad ravijuhendid.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tuginedes põhiuuringule ja kirjandusele võib kelaativa ravi korral maksafunktsioon taastuda 1,5 – 3 aasta jooksul. Komisjoni hinnangul on põhjendatud tuginedes kliinilise efektiivsuse andmete teatavale ebakindlusele põhjendatud lähtuda kulutõhususe arvestamisel keskmiselt 2 aastast perioodist, arvestades sealjuures maksasiirdamise kulusid, mida kirjanduse andmetel vajavad ca 5% patsientidest. Sellest lähtuvalt saadakse kulutõhususe määraks 65 843 € QALY kohta. Võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk uue esitatud analüüsi kohaselt on märkimisväärne – 9,643. Algses Tervisekassa poolt aktsepteeritud mudelis oli võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulk 7,064. Komisjon nentis, et kuna uuringu efektiivsusandmed on küllaltki ebakindlad võib ka QALY-de prognoos olla teataval määral ülehinnatud. Kanada on küll hinnanud MAR-trientiini, kuid leidnud, et raviga võidetakse 7,79 QALY, mis võib olla mõnevõrra realistlikum tulemus. Võttes arvesse võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulka vastab ravim uues tervisetehnoloogiate hindamise juhendis kirjeldatud kõrge lisandväärtusega tehnoloogia kriteeriumile. Kuna siiski esitatud kliinilise efektiivsuse andmed ei vasta täpselt taotletavale sihtrühmale, st DPA kasutamise järgselt, on komisjoni hinnangul põhjendatud taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhusus ei ületa 60 000 €/QALY kohta.

Komisjonile jäi siiski ebaselgeks, kui paljud patsiendid käesolevad võiksid vajada ravi trientiiniga. Viimastel aastatel on DPA saajate hulk erandkorra teel taotlemise kaudu olnud Tervisekassa statistika andmetel küllaltki stabiilne: 10 – 12 patsiendi vahemikus. Sellegipoolest ei ole teadmist, kui paljud nendest patsientidest lülituksid ümber trientiini ravile kui see saaks soodusravimite loetelu kaudu kättesaadavaks. Komisjon soovib Tervisekassal tuginedes patsientide prognoosi ebakindlusele sätestada hinnaleppes mahulagi.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse trientiini hüvitamiseks Wilsoni tõve raviks rahuldada tingimusel, et kulutõhususe määr ei ületa 60 000 €/QALY kohta ja hinnaleppes sätestatakse mahulagi.

## 5. MEMO: LISAANDMED RAVIMI VOXGOGO KANDMISEKS TERVISEKASSA SOODUSRAVIMITE LOETELLU

**Taotlus:** 100%, akondroplaasia raviks 4 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole epifüüsid sulgunud

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 30.08.2024<sup>2</sup>.

### **Diskussioon – 30.08.2024**

*Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Tegemist on haruldase progresseeruva elukestva geneetiline haigusega, millele spetsiifiline ravi puudub. Patsientidele rakendatakse parimat toetavat ravi, mis on seotud peamiselt tüsistuste leevendamise ja sümptomite kontrolli all hoidmisega. Lisaks on võimalik kirurgiline sekkumine, milleks on, lisaks küürselgsust vähendavatele klambritele, jäsemeid pikendav operatsioon. Oodatav kasu kirurgilisest sekkumisest patsientide kasvule on 15-30 cm, kuid tegemist on väga pika ja invasiivse protsessiga, mis on omakorda seotud komplikatsioonidega. Sellest tulenevalt leiab komisjon, et katmata ravivajadus on suur.*

*Esitatud uuringuandmetele tuginedes on vosoritiid näidanud positiivset efekti keskmisele kasvukiirusele. Tulemustest jääb ebaselgeks kas ravi tulemusel väheneb ka võimalike tüsistuste tekkimise risk ja kui palju muutub patsientide üldine elukvaliteet. Lisaks ei ole teada, kas ja kui palju vähendab ravi vosoritiidiga kirurgilise sekkumise vajadust. Komisjon arutles elukvaliteedi muutuste üle. Tõdeti, et 15-20 cm muutust pikkuses mõjutaks ilmselt oluliselt patsientide elukvaliteeti, kuid lühiajaliste jälgimisandmete tõttu on tõdemus hinnanguline. Hetkel on käimas pikemaajaline jälgimisuuring, mis hindab vosoritiidi mõju patsientidel, kes on jõudnud lõpliku täiskasvanuea kasvuni.*

*Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Taotleja esitatud kulutõhususe analüüsi baasstsenaariumi tulemusena saadi kulutõhususe määraks 212 690€/QALY kohta ning võideti 9,39 täiendavat kvaliteedile kohandatud eluaastat. Tervisekassa hinnangul on mõju elukvaliteedile mudelis ülehinnatud, ka teistes riikides varieerus hinnanguline võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv 3-4 QALY vahel. Tuginedes katmata ravivajadusele, haiguse levimusele ja prognoositavale patsientide arvule on põhjendatud lähtuda ravimi hindamisel ühe patsiendi aastase ravi maksumusest. Seega soovitab komisjon taotluse rahuldamist tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa 100 000 eurot aastas, mille saavutamiseks vajalik hinnalangus on ligikaudu 50% ulatuses.*

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

*Komisjon soovitab Tervisekassa juhatusel taotluse vosoritiidi hüvitamiseks akondroplaasia raviks 4 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole epifüüsid sulgunud, rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa 100 000 eurot.*

### **Taustainfo**

BioMarin International Limited esitas Tervisekassale taotluse ravimi VOXZOGO (vosoritiid) kandmiseks Tervisekassa ravimite loetellu soodusmääraga 100% akondroplaasia raviks 4 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole epifüüsid sulgunud. Akondroplaasia (ACH) on haruldane progresseeruv elukestev geneetiline haigus, mis on põhjustatud endokondraalse luu moodustumise häirest. Täiskasvanud meeste keskmine pikkus on umbes 130 cm (120 – 145 cm), naistel 125 cm (115 – 137 cm) ning haigus põhjustab või on seotud rohkete ortopeediliste tüsistustega. Valdav enamik inimesi, kellel on ACH, diagnoositakse see sünnijärgselt või varases imikueas.

<sup>2</sup> [https://tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon\\_30.08.24\\_avalik.pdf](https://tervisekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/ravimikomisjon_30.08.24_avalik.pdf)

Praegused ACH ravimeetodid piirduvad peamiselt kirurgiliste sekkumistega ja meditsiiniseadmetega, nagu rindkere-klambrid, mis aitavad leevendada kiireselgust. Võimalikud on invasiivsed jäsemeid pikendavad protseduurid, et parandada ebaproportsionaalselt lühikest kasvu, aga nendega kaasneb pikaajaline taastumine ja arvestatav komplikatsioonide risk.

ACH-d saab diagnoosida tänapäeval ka juba sünnieelses diagnostikas ning piisavalt varakult avastatud haiguse puhul on võimalik rasedus veel katkestada. Enamasti diagnoositakse haigus ikkagi pärast sündi. Selleks kasutatakse füüsilist läbivaatust, röntgenit, geenitesti ja MRT-d (lihaskõrvuse või seljaaju kompressiooni identifitseerimine). Mõningatel juhtudel diagnoositakse ACH ka varases lapseas. Erialspetsialistide hinnangul on ACH näol tegemist haigusega, mis ei saa jääda märkamata.

Eelnevalt on Tervisekassale esitatud kulutõhususanalüüsis saavutas baasjuhtumi analüüsis ravi vosoritiidiga 2,73 lisanduvat eluaastat (LY) ning 9,39 lisanduvat kvaliteetset eluaastat (QALY) võrreldes BSC-ga. Täiendkulu on ... eurot ja täiendkulu tõhususe määraks (ICER) 212 690 eurot QALY kohta. Taotleja poolt esitatud esimeses jaemüügimahu prognoosis esitatud andmetes leiti, et Eestis on kolmel järjestikul aastal patsiente 14 – 18 ning lisakulu ... eurot aastas.

### **Patsientide prognoosi täpsustamine**

Tervisekassa teostas lisaanalüüsi mõistmaks, milline on tegelik patsientide prognoos Eestis. Harvikaiguste registri andmetel on Eestis alates 2002. aastast teada 11 ACH patsienti, kellest kolmel on epifüüsid juba sulgunud (ei saa ravimit kasutada), 7 saavad ravi SA TÜK Lastefondi toel ning 2 patsiendi pered on ravist loobunud (üks lapse süstikartuse tõttu ning teine ei saa ravi seoses pere kehva sotsiaalmajandusliku olukorraga).

Meditsiinigeneetikute teadmiste kohaselt pole aastatel 2011-2016 ja 2022-2024 sündinud ühtki ACH patsienti, katkestatud on 2 sünnieelselt diagnoositud ACH-ga rasedust. Vaatamata ACH suhteliselt kõrgele levimusele Euroopas (hinnanguliselt 0,42 juhtu 10 000 elussünni kohta), ei saa neid andmeid automaatselt Eestile laiendada. Eestis on elussündide arv viimastel aastatel märkimisväärselt vähenenud ning võttes arvesse praegust ebakindlat globaalset olukorda arvatakse, et trend jääb vähenemise suunas veel mitmeteks aastateks.

2022. aastal sündis Eestis 11 571 last, mis on 1575 võrra vähem kui eelmisel aastal. 2023. aastal jätkus langustrend, sündide arv vähenes veel 802 võrra, jõudes 10 769-ni. 2024. aastal sündis meil 9646 last, mis teeb 1123 last vähem, kui 2023. aastal.

Lisaks olukorrale maailmas põhjustab meil sündide arvu langust ka pidevalt vähenev sünnitusealiste naiste arv. Sünnitajate arv on samuti vähenenud. 2022. aastal sünnitas 11 396 naist, mis on 1503 võrra vähem kui eelmisel aastal. 2023. aastal langes see näitaja veelgi, jõudes 10 631-ni, mis on 765 võrra vähem kui 2022. aastal. Lisaks on sünnitajate keskmine vanus alates 1992. aastast pidevalt tõusnud. 2022. aastal oli esmassünnitajate keskmine vanus 29,4 aastat ja korduvsünnitajate keskmine vanus 33,2 aastat. 2023. aastal tõusid need näitajad vastavalt 29,5 ja 33,3 aastani. Sünnituste arv on enim tõusnud üle 35-aastaste naiste hulgas ning langenud 20 – 24- ja alla 20-aastaste vanuserühmades. Kui lisada siia juurde veel pidevalt uuenevad sünnituseelse diagnostika võimalused ning asjaolu, et vanemad sünnitajad ise soovivad ja neil soovitatakse last sünnieelselt uurida pigem keskmisest rohkem (sh tasuliste võimaluste tihedam kasutamine), siis võib järeldada, et ACH-ga laste sünnivõimalus Eestis on tegelikkuses oluliselt madalam Euroopa keskmise levimuse andmetest. Kõik need andmed kokku selgitavad ka, miks viimasel kolmel aastal pole Eestis sündinud ühtki ACH-ga last.

## **Ravimi hind ja lisakulu Tervisekassa eelarvele**

Käesoleva seisuga rahastab SA TÜK Lastefond ravimit Eestis 7 patsiendile kuni juulini 2025. Tervisekassa on saavutanud läbirääkimiste tulemusel ravimitootjaga konfidentsiaalse hinnalanguse. Võimalus saavutada madalamat hinda läbi täiendava mahukokkuleppe on ebatõenäoline, kuna tõenäosus patsiente juurde saada on üliväike. Pigem võib patsientide arv hiljemalt 5 aasta perspektiivis oluliselt langema hakata.

## **Diskussioon**

Komisjon arutles täiendava tagasiside üle. Tõdeti, et patsientide arv Eestis on väike ning pigem kahanemas seoses uute sünnieelsete diagnostikavõimaluste ja demograafiliste trendidega. Eestis ei ole viimase kolme aasta jooksul sündinud ühtki uut ACH-ga last. Hetkel on teada raviks kliiniliselt sobivaid patsiente 9, kellest 7 saavad ravi Lastefondi toel ja 2 tõenäoliselt ravi jätkuvalt ei soovi. Ravimi lisamine ravimite loetellu võimaldaks jätkata nende laste ravi kuni epifüüside sulgumiseni (ca kuni 20 aasta vanuses).

Komisjon rõhutas, et erinevalt paljudest teistest harvikaigustest ei ole akondroplasia ravi vosoritiidiga eluaegne, vaid ajaliselt piiratud kuni kasvufaasini, mis vähendab pikaajalist eelarvekoormust. Arvestades raviperioodi piiratud kestust, leidis komisjon, et kulutase jääb võrreldavaks üldise kulumääraga, mida aktsepteeritakse harvikaiguste ravimite puhul eluaegsete raviskeemide korral. Arvestades ravimi piiratud kasutusperioodi, väikest patsientide arvu ja haiguse tõsist, progresseeruvat olemust, peab komisjon ravimi kompenseerimist põhjendatuks.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus vosoritiidi hüvitamiseks akondroplasia raviks 4 kuu vanustel ja vanematel patsientidel, kellel ei ole epifüüsid sulgunud, rahuldada.

## **6. MEMO: RAVIMI ISTURIA (OSILODROSTAAT) LISAMISEST TERVISEKASSA RAVIMITE LOETELLU**

### **Taustainfo**

Ravimi müügiloo hoidja Recordati AB on esitanud taotluse ravimpreparaadi ISTURISA (osilodrostaat, õhukese polümeerikattega tablett 1 mg N60, õhukese polümeerikattega tablett 5 mg N60 ja õhukese polümeerikattega tablett 10 mg N60) kandmiseks EHK ravimite loetellu ning taotleb nimetatud ravimile 100% kompenseerimist endogeense Cushingi sündroomi (CS) (E24) näidustusel. Tegemist on kortisooli tootmist blokeeriva ravimiga. Taotletud näidustusel on kortisooli tootmist blokeerivatest ravimitest Eestis kättesaadav pasireotiid, teenuse 397R (Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, neljanädalane ravikuur) koosseisus.

Ravimiamet on oma 13.01.2023 ekspertarvamuses välja toonud, et osilodrostaat on efektiivne vaba kortisooli taseme langetamisel uriinis ning patsientide osakaal, kes saavutavad keskmise kortisooli taseme, mis on alla tavapäraselt normaalset ülemist piiri, on kõrge (kuni 86%). Kuigi otseseid võrdlusuuringuid praegu kasutatavate CS ravimite, eelkõige näiteks pasireotiidiga tehtud ei ole, viitavad Ravimiameti arvates kaudsed võrdlused sellele, et osilodrostaat on kortisooli taseme langetamisel tõenäoliselt neist efektiivsem.

Tervisekassa hindas oma 21.02.2023 ekspertarvamuses osilodrostaadi ebakulutõhusaks, lisakulu pasireotiidiga võrreldes oleks ... eurot aastas, alternatiivne ravivõimalus taotletud näidustusel on põhimõtteliselt olemas. Tulenevalt liiga vähestest võrdlevatest uuringuandmetest on kulutõhususe analüüsi tulemused ebakindlad.

Vastusena Tervisekassa arvamusele põhjendas taotleja uuringupopulatsiooni vähesust haiguse haruldase iseloomuga ning kaudse analüüsi kasutamist sellega, et järgitud on NICE metoodikat ja parimaid tavasid. Ebakindel ja kõrge ICER väärtus ei ole välistanud soodustuse andmist ka varem. Arvestades osilodrostaadi laiemat näidustust ja uusi võimalikke ravisaajaid, võib ravivajadus kasvada 5-6 patsiendini aastas. Taotleja nõustus ravimi hinda ...% langetama, mis vastab Euroopa Liidu madalaimale ehk Saksamaal kehtivale hinnatasemele.

Ravimikomisjoni 23.03.2023 protokollist nähtub arvamus, et täiesti katmata ravivajadust ei ole ning uue ravimi eeliseks on kiirem efekti saavutamine. Majandusanalüüsis võrreldud pasireotiidi ja osilodrostaadi raviga saavutatud QALY-de erinevus oli lõpptulemusena väike, erinevus seisnes vaid toime saabumise kiiruses. Komisjon toetas osilodrostaadi loetellu lisamist, aga ei näinud põhjust käsitleda seda ravimit teisiti, kui tavapäraselt ehk positiivse soovitusel eelduseks on ravimi hinnalangus kulutõhusale tasemele.

### **Taotleja täiendav ettepanek toimeainet osilodrostaat sisaldava ravimi ISTURISA lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Eesti Endokrinoloogide Seltsi esindaja arvamus ja Tervisekassa hinnang**

Ravimi müügiloo hoidja Recordati AB on 22.09.2023 esitanud omapoolsed vastuväited ravimikomisjoni otsuse kohta ning täiendava hinnapakkumise. Oma vastuväites rõhutab taotleja, et maksimaalse ravitoime saabumise kiirus ei ole osilodrostaadi ainsaks eeliseks pasireotiidi ees, kaudsed võrdlustulemused näitavad taotletaval ravimil ka oluliselt kõrgemat ravivastuse määra, ehk osilodrostaadiga ravitud patsientidel on 7,20 korda suurem tõenäosus saavutada maksimaalne ravivastus 3. ravikuul, võrreldes pasireotiidiga ravitud patsientidega. Uriini kortisoolisisalduse normaliseerumise määr (mUFC) pasireotiidiga on ligikaudu 40% ning osilodrostaadiga 86% ning rahvusvahelised Cushingi sündroomi ravijuhised väidavad, et UFC normaliseerimise efekti arvestades on osilodrostaadi efektiivsus olemasolevatest ravidest kõige kõrgem. Osilodrostaati ei 2 seostata hüperglükeemiaga, erinevalt pasireotiidist ehk see on kasutatav ka kaasuva diabeedi korral.

Taotleja on välja toonud, et Eestis esineb patsiente, kellele pasireotiid on ebaefektiivne või sobimatu. Sama kirjeldab ka Eesti Endokrinoloogide Seltsi poolt ravimikomisjonile edastatud tagasiside. Nendest patsientidest ühe grupi moodustavad ektoopilise hüperkortisoleemia patsiendid (muude organite või neerupealise kasvaja lähtuv hüperkortisoleemia). Nendel patsientidel kujuneva Cushingi tõve ravi on enamasti kirurgiline, lähtuvalt põhihaigusest, kuid need, kelle kasvajat opereerida ei saa, vajavad medikamentoosset tuge. Alternatiivseks ravimiks nende patsientide puhul on Eesti andmete põhjal täna ketokonasool, mis on Eestis kasutusel müügilooata ravimina ning hüvitatav erandkorras.

Uuringutes pasireotiidi nendel patsientidel katsetatud ei ole, negatiivselt lõppenud juhtumikirjeldusi on seoses teiste üle hüpofüüsi toimivate ravimitega (oktreotiid, lanreotiid). Lisaks on erialaselt osilodrostaadi vajajatena välja toonud fulminantse Cushingi sündroomi patsiendid, kes vajavad haiguse kiiret ohjamist, mida pasireotiid ei võimalda.

Erialspetsialistide poolt hinnatud ravivajadus 5 aasta lõikes on maksimaalselt 30 uut Cushingi tõve juhtu 5 aasta jooksul, nendest:

- 1) 5 vajavad osilodrostaati fulminantse haiguskulu tõttu (pasireotiid ei avalda adekvaatset toimet);
- 2) neerupealistega seotud Cushingi tõbi, 5 patsienti, kellest 1 vajab ravi osilodrostaadiga (alternatiiviks operatiivne ravi või ketokonasool);
- 3) teiste neuroendokriinkasvajatega seotud Cushingi tõbi, 5 patsienti, kellest 3 võib vajada ravi osilodrostaadiga (alternatiiviks operatiivne ravi või ketokonasool).

Kokku vajab ravi osilodrostaadiga 9 patsienti 5 aasta jooksul ning tegemist on taotleja hinnangul harvikaigusega. Käesoleval hetkel pole otseselt teada patsiente, kes osilodrostaat-ravile pääsemist ootaks. Erialspetsialistide hinnangul tuleks ravimi väljakirjutamist piirata järgmiselt: ravimi väljakirjutamise õigus endokrinoloogil fulminantse kuluga Cushingi tõve raviks ning patsientidele, kellel alternatiivne ravi on ebaefektiivne või sobimatu.

Ketokonasooli on erandkorras soodustusega kasutanud 4 patsienti nii 2023. kui ka 2024. aastal. Ravimi ebasoodsat kulutõhusust põhjendab taotleja ravi pikaajalisusega. Eelarvemõju vähendamiseks on taotleja nõus langetama ravimi hinda selliselt, et see jääb ... % kallimaks pasireotiid LAR-ga võrreldes. ICER(QALY) antud hinnataseme juures on 139 930 eurot, mis on endiselt ebasoodne. Täiendavaid võrdlusandmeid osilodrostaat vs pasireotiid esitatud ei ole, küll on erialspetsialistid esitanud andmed positiivselt lõppenud juhtumikirjelduste ning kahe mitmekeskuselise võrdlusgrupita uuringu kohta.

Osilodrostaadi efektiivsust ja ohutust hinnati 33 neuroendokriinkasvajaga patsiendil Prantsusmaa mitmekeskuselises uuringus reaalse elu andmete põhjal. Uuringusse olid kaasatud intensiivse/raske hüperkortisoleemiaga patsiendid. Ravimi alustusannuse mediaan oli 4mg/ööpäevas ning maksimaalne annus 20 mg/ööpäevas. 11 osilodrostaadi esmavaliku ravi saajatel vähenes 24 tunni uriini vaba kortisoolisisaldus (24h-UFC) märkimisväärselt, normaliseerudes normist 26 korda kõrgemalt tasemelt ([ULN; 2,9-659] tasemelt tasemele  $0,11 \times \text{ULN}$  [0,08-14,9];  $P < ,001$ ). 9-l neist normaliseerus 24h-UFC 2 nädala jooksul (mediaan). 13 täiendavat patsienti olid eelnevalt ravitud steroidogeneesi inhibiitoriga (ketokonasool ja/või metürapoon), aga 10 nendest patsientidest osilodrostaat ei aidanud. Nendel patsientidel saavutati osilodrostaadi monoterapiiaga teises valikus märkimisväärne langus 24h-UFC väärtuses (tasemelt  $2,6 \times \text{ULN}$  [1,1-144] tasemele  $0,22 \times \text{ULN}$  [0,12-0,66];  $p < 0,001$ ). 9-l neist normaliseerus 24h-UFC 2 nädala jooksul (mediaan). 13 täiendavat patsienti olid eelnevalt ravitud steroidogeneesi inhibiitoriga (ketokonasool ja/või metürapoon), aga 10 nendest patsientidest osilodrostaat ei aidanud. Nendel patsientidel saavutati osilodrostaadi monoterapiiaga teises valikus märkimisväärne langus 24h-UFC väärtuses (tasemelt  $2,6 \times \text{ULN}$  [1,1-144] tasemele  $0,22 \times \text{ULN}$  [0,12-0,66];  $p < 0,01$ ). 9 patsienti said osilodrostaati kombinatsioonis mingi teise kortisoolivastase ravimiga (ketokonasool, kabergoliin ja/või metürapoon), 24h-UFC langes tasemelt  $11,8 \times \text{ULN}$  (0,3-247) tasemele  $0,43 \times \text{ULN}$  (0,33-2,4) ( $p < 0,01$ ).

Ravi tulemusena langes märkimisväärselt patsientide vererõhk, paranesid hüperglükeemia ja hüpokaleemia näidud ning vähenes vajadus kasutada teisi ravimeid. Osilodrostaat oli üldiselt hästi talutav, peamiseks kõrvaltoimeks oli neerupealiste puudulikkus. Osilodrostaadi efektiivsust hinnati lisaks 9 täiskasvanud jaapanlasest patsiendil muudel põhjustel tekkinud Cushingi sündroomi korral (neerupealiste adenoom, ektoopiline kortikotropiini sündroom ja AKTH-st sõltumatu makronodulaarne neerupealiste hüperplasia; uuring C1201). 12. nädalal (esmane tulemusnäitaja) täheldati täielikku ravivastust ( $m\text{UFC} \leq \text{ULN}$ ) 6 patsiendil (66,7%) ja osalist ravivastust ( $m\text{UFC}$  sisalduse vähenemine

vähemalt 50%) veel ühel patsiendil (11,1%). Uuringus kasutatud mediaanne keskmine annus oli 2,6 mg ööpäevas (vahemikus 1,3...7,5 mg ööpäevas). Ravi keskmine kestus selles uuringus oli 24 nädalat ja ravimi pikaajaline kasutamine oli piiratud. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on osilodrostaadi säilitusravi annus vahemikus 2...7 mg kaks korda ööpäevas (keskmiselt 5 mg x2), 10 mg keskmist ööpäevast annust kajastab ka WHO DDD andmebaas. Seega võib eeldada, et osilodrostaadi enimkasutatavaks pakendiks on 5 mg N60.

Kuivõrd eksperdid toovad alternatiivina välja toimeaine ketokonasooli, mida Tervisekassa on hüvitanud läbi erandkorra, otsis Tervisekassa efektiivsusandmeid osilodrostaat vs ketokonasool. Andmed ketokonasooli ja osilodrostaadi otseste randomiseeritud võrdlusuuringute kohta Cushingi sündroomi ravis puuduvad. Konverentsietekande kokkuvõtte vormis on kättesaadavad andmed metürapooni, ketokonasooli ja osilodrostaadi võrdleva efektiivsuse kohta Cushingi sündroomi teise valiku ravis.

Tegemist on lühiajalise,  $\leq 12$ -nädalat haarava, mitmekeskuselise retrospektiivse, reaalelu andmetel põhineva uuringuga. Uuringusse kaasati 531 patsienti, kellest 77% olid AKTH-sõltuva haigusega ja 33% AKTH-sõltumatu haigusega. Uuritavate hulgast elimineeriti 35 adrenokortikaalse kartsinoomi patsienti, ülejäänud 496-1 40% patsientidest raviti metürapooniga (päevaannus 750-1000mg), 25% osilodrostaadiga (3-6mg) ja 40% ketokonasooliga (päevaannus 400mg). Ravitulemust hinnati 2, 4 ja 12 nädala möödumisel.

Peamisteks tulemusnäitajateks oli vaba kortisooli sisaldus 24 tunni uriinis (24 h-UFC) ja hommikuse seerumi kortisoolisisaldus. Ravimite kasutamise eelse uriini kortisoolisisalduse mediaan oli metürapooni grupis 2,6xULN (ULN-normi ülemine piir), ketokonasooli grupis 2,1xULN ja osilodrostaadi grupis 2,3xULN. Hommikuse seerumi kortisoolisisaldus oli erinevates ravigruppides sama.

Ravimite toime 24 h-UFC-le oli suhteliselt sarnane ( $p=0,54$ ). Osilodrostaat vähendas teistest ravimitest paremini hommikuse seerumi vaba kortisooli sisaldust, mis väljendus kõige paremini 12. nädala mõõtmise tulemustes (metürapoon/osilodrostaat=0,23, 95%CI=0,07-0,38,  $p<0,001$ ; ketokonasool/osilodrostaat=0,28, 95%CI=0,45-0,12,  $p<0,001$ ).

Erinevusi tulemustes AKTH-sõltuva ja AKTH-mittesõltuva Cushingi sündroomiga patsientidel ei täheldatud. 2. nädala mõõtmistulemuste põhjal vähenes hüpertensiivsete patsientide arv 7% metürapooni kasutamisel, 17% osilodrostaadi ja 7% ketokonasooli kasutamisel ( $p<0,005$ ), 4. ja 12. nädala mõõtmistulemustes erinevusi ei täheldatud. 12. ravinädalal vajas täiendavat kaaliumi 19% osilodrostaadi patsientidest, vs 10% metürapooni või ketokonasooli patsientidest ( $p=0,15$ ).

Ravi katkestasid kõrvaltoimete tõttu 5% metürapooni patsientidest, 10% osilodrostaadi ja 8% ketokonasooli patsientidest.

Taotleja viimase hinnapakumise alusel oleks aastase ravi maksumus patsiendi kohta Tervisekassa jaoks osilodrostaadiga ... eurot vs alternatiivse ravimi ketokonasooli aastase ravi maksumus erandkorras hüvitamisel suurusjärgus 1356,48 eurot patsiendi kohta.

## Diskussioon

Komisjon tõdes, et Eestis on kättesaadavad mitmed alternatiivsed ravivõimalused – Tervisekassa loetellu kuuluv pasireotiid ning erandkorras hüvitatav müügiloata ketokonasool. Eksperdid on selgitanud ravivajadust, kirjeldades kolme alagrupi – fulminantse haigusega, neerupealiste- ning teiste neuroendokriinkasvajatega seotud Cushingi tõbi, millest kahe viimase puhul on nimetatud alternatiivina lisaks operatsioonile ketokonasooli. Ekspertarvamuse alusel ei ole praegu teada patsiente, kellel oleks ravimata jäänud Cushingi sündroom ning kelle ravi osilodrostaadiga oleks vältimatult vajalik, mistõttu

jääb komisjonile katmata ravivajaduse ulatus mõnevõrra arusaamatuks. Komisjon arutles, et suur ravivajadus esineb tõenäoliselt patsientidel, kellel on fulminantne Cushing või kaasuvate seisunditega (nt diabeet) haigus ning olemasolevad ravivõimalused ei sobi või ei ole piisavalt tõhusad. Küll aga ei ole selles patsiendipopulatsioonis teada veenvaid andmeid ravimi efektiivsuse ega kulutõhususe kohta. Komisjonile teadaolevalt puuduvad uuringud, mis hindaksid ravimist saadavat kasu peale pasireotiidi ja/või ketokonasooli kasutamist. Lisaks soovivad ravijuhised teatud juhtudel kasutada ravimeid (pasireotiid, osilodrostaat, jt) sünergistliku toime saavutamiseks koos ketokonasooliga. Reaalelus kogutud väikesemahulised andmed osutavad kiirele ja püsivale UFC taseme langusele ka teise valiku ravina, kuid osa andmeid põhinevad piiratud patsiendigrupil ning uuringud on madala meetodilise kvaliteediga. Komisjon nentis, et osilodrostaadil puudub tõendatud eelis ketokonasooli ees, leitavad uuringud osilodrostaadi ja ketokonasooli vahel peavad ravimeid samaväärseteks, küll aga on Tervisekassa poolt erandkorras rahastatud ketokonasool kordades odavam. Samuti on olemas müügiloaga ja Cushingi sündroomi näidustusega ketokonasooli sisaldav ravim (ent mitte Eestisse tarnitud ega soodustust taotletud).

Komisjon leidis, et üksikutel juhtudel – näiteks fulminantse kuluga haigusega patsientidel – võib osilodrostaadi kasutamine olla põhjendatud, kuid ravimi efektiivsus ja kulutõhusus võrreldes olemasolevate ravimeetoditega, ei ole tõendatud. Seoses sellega soovib komisjon müügiloahoidjal, kas esitada kulutõhususe analüüs, mis kirjeldaks nimetatud patsientidel ravist saadavat kasu ja vastavat kasu-hinna suhet või rahuldada taotlus piiratud patsientide sihtrühmal (fulminantse haigusega patsiendid, kellel puudub alternatiiv) tingimusel, et ravimi maksumus ei ületa pasireotiidi hinda.

#### **Komisjoni arvamus (ühehäälneline):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse osilodrostaadi rahastamiseks fulminantse kuluga Cushingi rõve raviks ning patsientidele, kellel alternatiivne ravi on ebaefektiivne või sobimatu, rahuldada tingimusel, et ravimi maksumus ei ületa pasireotiidi hinda või peab müügiloahoidja esitama uue kulutõhususeanalüüsi.

Ott Laius  
Juhataja

Kati-Riin Võsaste  
Protokollija