

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa

22.02.2024 nr 2

Algus kell 13.00, lõpp kell 15.15

Juhatas: Ott Laius (Raviamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Darolutamiid (Lisa 1. Bayer OÜ taotlus ravimi **Nubeqa** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Empaglifloosiin (Lisa 4. Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG Eesti filiaali taotlus ravimi **Jardiance** väljakirjutamise tingimuste muutmiseks, Raviameti ja Tervisekassa arvamused, Eesti Nefroloogide Seltsi pöördumine);
3. Budesoniid (Lisa 2. STADA Estonia OÜ taotlus ravimi **Kinpeygo** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Tervisekassa arvamused, Eesti Nefroloogide Seltsi pöördumine, müügilohoidja tagasiside);
4. Vigabatriin (Lisa 3. Orphelia Pharma SAS taotlus ravimi **Kigabeq** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Sekukinumab (Lisa 5. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Cosentyx** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Tervisekassa arvamused);
6. Abrotsitiniib (Lisa 6. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Cibinqo** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Tervisekassa arvamused);
7. Memo: Tafamidis (Lisa 8. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Vyndagel** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Raviameti ja Tervisekassa arvamused, 18.08.2022 ravimikomisjoni protokollil väljavõte).

### 1. DAROLUTAMIID

**Taotlus:** 100%, metastaatiline hormoontundliku eesnäärmevähi raviks kombinatsioonis dotsetakseeli ja androgeeni deprivatsioonraviga

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Eesnäärmevähk on üks sagedasemaid vähkkasvajaid meestel. Eesti Vähiregistri andmetel oli haigestumuskordaja 166,57/100 000 elaniku kohta. Kuigi eesnäärmevähi üldine 5-aasta elulemus on 98%, progresseerub esmaselt diagnoositud metastaatiline hormoontundlik eesnäärmevähk sageli agressiivseks hormoonresistentseks eesnäärmevähiks, mille puhul 5 aasta elulemus on vaid 30%.

Metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga (*metastatic hormone sensitive prostate cancer*, mHSPC) patsiendid ei ole varem saanud hormoonravi või neil on jätkuv ravivastus androgeen-deprivatsioonravile (ADT). Patsientidel võib olla haigus äsja diagnoositud (5% eesnäärmevähi juhtudest) või on lokaalne haigus progresseerunud mHSPC staadiumisse. mHSPC patsientidel loetakse halva prognoosi näitajateks Gleasoni skoori  $\geq 8$ , mõõdetavate vistseraalsete metastaaside olemasolu ja  $\geq 3$  luumetastaasi olemasolu. Enamikul mHSPC-ga patsientidel progresseerub haigus kastratsioon-resistentseks, st et vaatamata testosterooni sisaldust vähendavale ravile esineb PSA tõus või metastaaside progresseerumine. Oluline on pikendada aega metastaatilise kastratsioon-resistentse eesnäärmevähi (mCRPC) tekkeni, mis on antud kasvaja viimane staadium. mCRPC staadiumis eesnäärmevähk halvendab oluliselt patsientide prognoosi ning on seotud elukvaliteedi halvenemisega ja elulemuse langusega (keskmine elulemus ligikaudu 3 aastat).

#### Alternatiivne ravi:

Eestis on mHSPC diagnoosi korral 100% soodusmääraga kättesaadavad: ADT monoterapia ravimid LHRH agonistid triptoreliin ja gosereliin (lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga multimodaalse ravi osana kuni 2 aasta vältel ning metastaseerunud eesnäärmevähiga patsientidele) ning antiandrogeenid: bikalutamiid ja tsüproteroon. Abirateroon ja apalutamiid on kättesaadavad metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks Tervisekassa soodusravimite nimekirja kaudu alates 1.jaanuarist 2023.

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

ARASENS oli randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga III faasi kliiniline uuring, milles hinnati darolutamiidi efektiivsust ja ohutust manustatuna koos dotsetakseeli+ADT metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga (mHSPC) patsientidel. Uuringusse kaasati 1306 patsienti, kes randomiseeriti saama darolutamiidi (n=651) või platseebot (n=655) samaaegselt 6 tsükli 75 mg/m<sup>2</sup> dotsetakseeliga. Enne randomiseerimist said patsiendid standardravina uurija poolt valitud ADT-d.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) – aeg randomiseerimisest mistahes põhjusel surmani. Teised tulemusnäitajad olid aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähi tekkimiseni, aeg valu progresseerumiseni, luustikuga seotud sümptomite vaba periood (SSE-FS), aeg luustikuga seotud sümptomite (SSE) tekkimiseni, aeg järgmise kasvajakasvatuse ravi alustamiseni, aeg füüsiliste sümptomite süvenemiseni NCCN-FACT-FPSI-17 küsimustiku alusel, aeg vähemalt 7 järjestikust päeva kestva opioidravi alustamiseni.

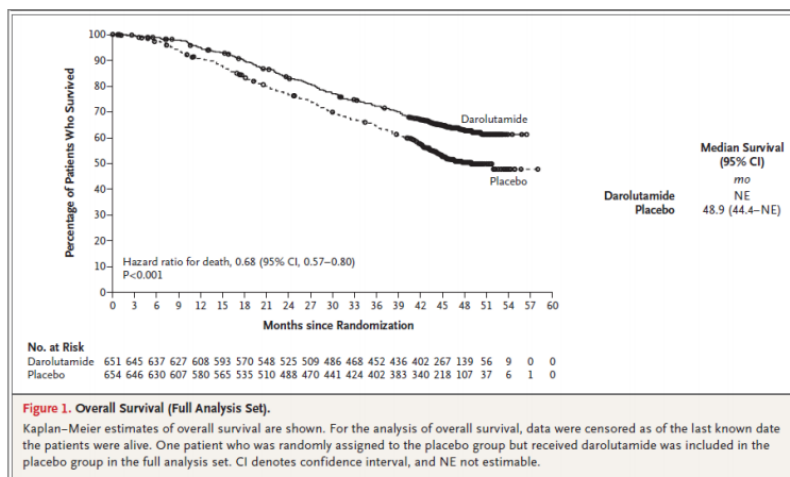
#### **Tabel 1. Uuringu ARARENS tulemusnäitajad**

Tulemusnäitaja	D (n= 651)		P (n= 654)		HR (95% UV)	p-väärtus
	Mediaan (95% UV), kuud	Patsientide arv, n (%)	Mediaan (95% UV), kuud	N (%)		
Üldine elulemus	NR (NE; NE)	229 (35,2)	48,9 (44,4; NE)	304 (46,5)	0,68 (0,57; 0,80)	< 0,001
Aeg CRPC tekkeni	NR (NE; NE)	225 (35)	19,1 (16,5; 21,8)	391 (60)	0,36 (0,30; 0,42)	< 0,001
Aeg CRPC tekke või surmani	43,9 (39,3; NE)	307	16,7 (15,6; 19,3)	484	0,42 (0,36; 0,48)	
Aeg valu progressioonini	NR (30,5; NE)	222 (34)	27,5 (22,0; 36,1)	248 (38)	0,79 (0,66; 0,95)	0,01
SSE-FS	51,2 (47,2; NE)	257 (40)	39,7 (36,0; 42,3)	329 (50)	0,61 (0,52; 0,72)	< 0,001
Aeg esimese SSEni	NR (NE; NE)	95 (15)	NR (NE; NE)	108 (17)	0,71 (0,54; 0,94)	0,02
Aeg järgmise kasvajaavastase ravi alustamiseni	NR (NE; NE)	219 (34)	25,3 (23,1; 28,8)	395 (60)	0,39 (0,33; 0,46)	< 0,001
Aeg füüsiliste haigusümptomite süvenemiseni	19,3 (13,8; 24,8)	351 (54)	19,4 (15,4; 27,6)	308 (47)	1,04 (0,89; 1,22)	0,59
Aeg ≥7 järjestikuse päeva kestva opioidravi alustamiseni	NR (NE; NE)	92 (14)	NR (NE; NE)	117 (18)	0,69 (0,52; 0,91)	NA
Aeg PSA progressioonini	NR (NE; NE)	136 (20,9)	22,4 (22,1; 27,6)	310 (47,4)	0,26 (0,21; 0,31)	< 0,0001

## Tulemused:

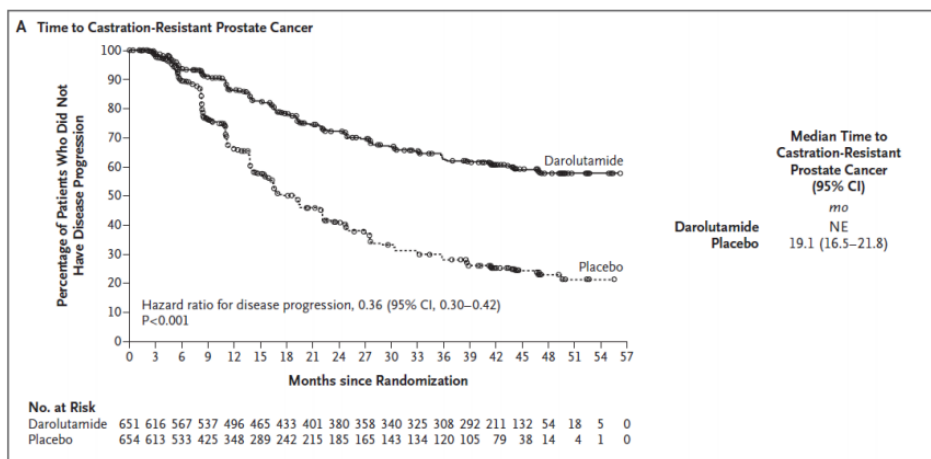
- Andmete analüüsimise ajaks oli uuringuravi lõplikult katkestanud 54,1% darolutamiidi (D) grupi ja 80,4% platseebo (P) grupi patsientidest. Peamine põhjus ravi katkestamiseks oli haiguse progresseerumine (19,5% D ja 41,6% P grupis), sellele järgnes radioloogiline progresseerumine (12,9% D ja 20,2% P grupis);
- üldine elulemus oli oluliselt parem D kui P grupis: üldise elulemuse mediaani D grupis ei saavutatud, P grupis oli see 48,9 kuud; 95% UV= 44,4-NE; HR= 0,68; 95%UV=0,57-0,80; p< 0,001 (joonis 1)

## Joonis 1. Uuringuperioodi üldine elulemus



- aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähi tekkeni oli D grupis oluliselt pikem kui P grupis (joonis 2). Kastratsioonresistentse eesnäärmevähi tekkeni kulunud aeg oli kõigis haiguse mahu ja riski alarühmades oluliselt pikem D kui P grupis;

## Joonis 2. Aeg kastratsioonresistentse eesnäärmevähi tekkeni



- elukvaliteedi või valu küsimustike tulemuste osas ei esinenud gruppide vahel kliiniliselt ega statistiliselt olulisi erinevusi.

**Ohutus:** Darolutamiidi ja platseebo grupi vahel ei olnud märkimisväärseid erinevusi kõrvaltoimete esinemise sageduses v.a hüpertensiooni osas, mida esines rohkem darolutamiidi saanud patsientide grupis. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed uuringus olid allopeetsia, neutropeenia, väsimus ja aneemia.

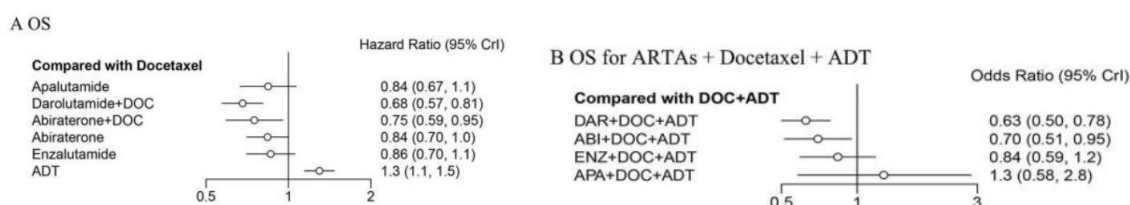
ARARENS uuringu põhjal ei ole võimalik hinnata darolutamiidi+dotsetakseeli+ADT efektiivsust võrreldes abiraterooni/apalutamiidi/ensalutamiidi+ADT kombinatsiooniga. Antud küsimusele vastamiseks on tehtud mitmeid meta-analüüse. 2023. aastal avaldatud võrgustik meta-analüüsi eesmärk oli võrrelda darolutamiidi ja teisi uusi androgeeni retseptori inhibiitoreid mHSPC ravis. Analüüsi kaasati ensalutamiidi, apalutamiidi, abiraterooni, darolutamiidi ja dotsetakseeliga tehtud 9 uuringut (n=11 058).

Antud meta-analüüsis võrreldi uuritavate ravimite (ARTA) mõju üldisele elulemusele võrrelduna dotsetakseeli+ADT-ga ning lisaks ARTA+ADT+dotsetakseeli saanud patsientide alagruppide üldist elulemust võrrelduna dotsetakseeli+ADT saanud patsientidega (joonis 3).

A) Dotsetakseel+ADT-ga võrreldes oli üldine elulemus numbriliselt parim darolutamiid+dotsetakseel+ADT kombinatsioonil (HR=0,68; 95% UV=0,57-0,81), sellele järgnes abirateroon+dotsetakseel+ADT (HR=0,75; 95% UV= 0,59-0,95).

B) ARTA+dotsetakseel+ADT saanud patsientide alagruppide võrdlemisel leiti, et võrreldes dotsetakseel+ADT-ga oli numbriliselt üldine elulemus parim darolutamiid+dotsetakseel+ADT kombinatsioonil (HR=0,63; 95% UV=0,50-0,78), sellele järgnes abiraterooni kombinatsioon dotsetakseeliga (HR=0,70; 95% UV= 0,51-0,95), ensalutamiid ja apalutamiid kombineerituna dotsetakseeli + ADT-ga ei olnud statistiliselt paremad kui dotsetakseel + ADT kombinatsioon.

### Joonis 3. Meta-analüüsi tulemusnäitajad



3. raskusastme ja raskemaid kõrvaltoimeid võrreldes dotsetakseeliga leiti rohkem olevat abirateroon+ADT ja abirateroon+dotsetakseel+ADT kombinatsioonil, darolutamiid+dotsetakseel+ADT kombinatsiooni, apalutamiidi ja ensalutamiidi puhul ei leitud statistiliselt olulist

erinevust. Antud analüüsis vaadeldi eraldi ka androgeeni deprivatsiooniraviga seonduvaid kõrvaltoimeid, et püüda hinnata riski kõrvaltoimeteks, mis pole dotsetakseelist tingitud:

- ADT-ga võrreldes ei suurendanud darolutamiid ja apalutamiid luumurdude riski, ensalutamiid ja abirateroon leiti olevat seotud suurema luumurdude riskiga.
- ADT-ga võrreldes suurendasid hüpertensiooni riski darolutamiid, abirateroon ja ensalutamiid, aga mitte apalutamiid.
- Südamega seotud haigestumise risk oli võrreldes ADT-ga suurem abiraterooni, apalutamiidi ja ensalutamiidi puhul, darolutamiidiga seda ei leitud.

Kokkuvõttes ei ole otseseid võrdlusi ARTA-de vahel tehtud, seega saab nende omavahelist efektiivsust võrrelda vaid kaudselt meta-analüüside põhjal. Välja toodud analüüside põhjal võib järeldada, et üldise elulemuse osas nenditakse küll, et darolutamiid + dotsetakseel + ADT on võrrelduna dotsetakseel+ADT-ga parim ravi mHSPC raviks, ent olemasolevate andmete põhjal ei saa väita, et darolutamiid+dotsetakseel+ADT kombinatsioon oleks üldise elulemuse pikendamisel efektiivsem kui ensalutamiid, abirateroon või apalutamiid kombineerituna ADT-ga.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb Soomes läbiviidud analüüsil. Hinnati darolutamiidi kulutõhusust koos dotsetakseeli (DOC) ja ADT-ga. Kasutati eluaegset ajahorisonti (33 aastat). Esmaseks võrdluseks valiti apalutamiidi ja ADT kombinatsioon (apalutamiid + ADT). Lisaks uuriti teises analüüsis dotsetakseeli + ADT-ga (ARASENS uuringu kontrollrühm) ja ainult ADT-ga (varasem ravistandard kui efektiivsemad ravimeetodid polnud saadaval). Tulemused esitati 4% diskontomääraga ja diskonteerimata kujul.

Baasstsenaariumi tulemused:

- Darolutamiid+DOC+ADT andsid keskmiselt 0,565 QALY ja 0,825 LY rohkem kui apalutamiid+ADT ning modelleeritud keskmine kogukulude kokkuhoid on ... eurot;
- võrreldes dotsetakseeli+ADT-ga, andis darolutamiid+DOC+ADT keskmiselt 1,116 täiendavat QALYd ja 1,140 täiendavat LYd ning keskmine kogukulu oli ... eurot. Tulemuseks oli diskonteeritud ICER ...€/QALY ja ...€/LYG;
- ADT monoterapiaga võrreldes lisas darolutamiid+DOC+ADT kasutamine keskmiselt 1,522 täiendavat QALY ja 1,958 täiendavat LY, keskmine kogukulu oli ... eurot. Tulemuseks oli diskonteeritud ICER ...€/QALY ja ...€/LYG.

Kuna olemasolevate andmete põhjal ei saa väita, et darolutamiid oleks efektiivsem võrreldes juba kättesaadavate alternatiivide abiraterooni ja apalutamiidiga, leiab Tervisekassa, et antud juhul oleks õige lähtuda kuluminimeerimise analüüsist.

**Tabel 2. Apalutamiidi, abiraterooni ja darolutamiidi 41 kuu ravi maksumuse võrdlus**

Toimeaine	Preparaat	Ühe pakendi maksumus TK-le (€)	Ravimi annustamine	Ravipäevade arv ühes pakendis	1 ravipäeva maksumus (€)	1 patsiendi 41 kuu* ravi maksumus jaehinnaga (€)
apalutamiid	Erleada 240 mg N30	1148	240 mg 1x ööp	30	38,26	47 718,53
abirateroon	Abiraterone Zentiva 500 mg N60	664,36	1000 mg 1 x ööp	30	22,14	27 615,23
darolutamiid	Nubeqa 300 mg N112					

\*Tuginedes ARASENS uuringule

\*\*Isaks darolutamiidile on juurde arvestatud ka dotsetakseeli kasutamine (6 tsüklit)

Taotleja prognoosib, et darolutamiidi ja dotsetakseeli kombinatsioonravi alustab aastas 40 patsienti, alustajate arv kasvab kahe aastaga 60 patsiendini. Apalutamiidi 41 ravikuu maksumus on darolutamiidi ja dotsetakseeli omast ca ...% kõrgem. Arvestades seda, et darolutamiid on abirateroonist kallim ning apalutamiidist soodsam, toetab Tervisekassa ravimi Nubeqa kasutamist patsientidel, kellel abirateroon on vastunäidustatud või abiraterooni kasutamisel esinevad talumatud kõrvaltoimeid. Arvestades, et darolutamiid oleks täiendavaks alternatiivseks ravivõimaluseks apalutamiidi kõrval ning on hinna poolest sellest soodsam, ei ole lisakulu tekkimine tõenäoline ega selle prognoosimine informatiivne.

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidel ei esine katmata ravivajadust, kättesaadavad on mitmed alternatiivsed toimeained ning darolutamiid oleks täiendav ravivõimalus nende kõrval. Meta-analüüsid on darolutamiid näidanud kaudse võrdluse tulemusena paremust dotsetakseeli ja ADT kombinatsioonist, kuid teiste võrdlusravimitega (abirateroon, apalutamiid) usaldusvahemikud kattuvad ning järeldust darolutamiidi paremus kohta alternatiivide ees teha ei saa. Tõdeti, et erinevused seisnesid mõnevõrra kõrvaltoimetes. Abirateroon leiti olevat seotud suurema luumurdude riskiga, kuid ADT-ga võrreldes darolutamiid ja apalutamiid seda riski ei suurendanud. Südamega seotud haigestumise risk oli suurem abiraterooni ja apalutamiidi puhul, darolutamiidi puhul seda seost ei leitud. Alternatiivsete ravimite efektiivsus on sarnane darolutamiidile, kuid nende ohutusprofiilid on mõnevõrra erinevad ning see annaks arstidele võimaluse valida sarnase efektiivsusega toimeainete vahel vastavalt patsiendi tervises seisundile ja riskidele.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kuna uuringutulemused ei ole näidanud selget paremust alternatiivide ees, on komisjoni hinnangul põhjendatud lähtuda kulumineerimise analüüsist. Võrreldes abiraterooniga on taotletav ravim tunduvalt kallim, kuid apalutamiidiga võrreldes jällegi soodsam. Sellest tulenevalt soovib komisjon darolutamiidi soodusravimite loetellu lisada esimese valiku ravimina tingimusel, et hind langeb abiraterooniga kuluneutraalsele tasemele. Hetkel pakutud hinna juures soovib komisjon rahuldada taotluse tingimusel, et darolutamiid on kättesaadav patsientidele juhul, kui abirateroon on vastunäidustatud või esinevad talumatud kõrvaltoimed.

Kokkuvõttes toetab komisjon ravivaliku laiendamist metastaseerunud hormoontundliku eesnäärmevähiga patsientidele. Kuna ravijuhised soovivad ADT ravi dotsetakseeliga, millele lisandub kas abirateroon või darolutamiid, on põhjendatud, arvestades dotsetakseeli mõistlikku hinnataset, dotsetakseeli rakendustingimuste lihtsustamine tervishoiuteenuste loetelus, et ravimit oleks võimalik koos darolutamiidiga taotletaval näidustusel kasutada.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse darolutamiidi rahastamiseks metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks kombinatsioonis dotsetakseeli ja androgeeni deprivatsioonraviga rahuldada kõrge riski haiguse korral patsientidele, kellel abirateroon on vastunäidustatud või esinevad talumatud kõrvaltoimed. Kui ravimi hind jääb abiraterooniga võrreldes kuluneutraalseks, soovib komisjon taotluse darolutamiidi rahastamiseks metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks rahuldada abiraterooniga samadel tingimustel.

## **2. EMPAGLIFLOSIIN**

**Taotlus:** 75%(90%), kroonilise neeruhaiguse raviks täiskasvanutel

**Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel**

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

Krooniline neeruhaigus (KNH) on defineeritud kui neerukahjustuse olemasolu või langenud neerufunktsioon kolme või rohkema kuu vältel. Kroonilise neeruhaigusega patsientidel on neerufunktsiooni langus algstaadiumis asümptomaatiline. Neerupuudulikkuse edasisel süvenemisel tekivad sümptomid: vedeliku ülekoormus, hüperkaleemia, metaboolne atsidoos, hüpertensioon, aneemia. Lõpp-staadiumi neeruhaigust iseloomustab ureemia, mille sümptomiteks on anoreksia, iiveldus, oksendamine, perikardiit, perifeerne neuropaatia, kesknärvisüsteemi häired. Ureemilised patsiendid vajavad neeruasendusravi: hemodialüüs, peritoneaaldialüüs või neerusiirdamine.

KNH seostatakse vanusest tingitud neerufunktsiooni halvenemisega, mida kiirendavad hüpertensioon, diabeet, adipoosus ning primaarne neeruhaigus. Kardiovaskulaarhaigused on tihedalt seotud KNH-ga, olles nii neerukahjustuse tekitaja kui ka väljakujunenud haiguse korral suremuse põhjustaja.

KNH on sagedasti esinev haigus, mille keskmine levimus maailmas on 9,1%. KNH haiglakoormus on Eestis suur, mille tõttu on KNH progresseerumise ennetamine ja käsitus väga oluline. Tervisekassa andmetel on Eestis 2023.aastal (1.01-24.09) välja kirjutatud N18 diagnoosiga dapaglifloosin 487 patsiendile.

#### Alternatiivne ravi:

KNH ravi hulka kuuluvad mittefarmakoloogiline ravi elustiili ja dieedi kohandamise näol ning farmakoloogiline ravi reniin-angiotensiin-aldosteroonsüsteemi inhibiitoritega (RAAS inhibiitorid), naatrium-glükoosi kaastransporteri 2 (SGLT-2) inhibiitoritega ning mittesteroidsete mineralokortikoidi retseptori agonistidega (MRA). SGLT-2 inhibiitoritest on kroonilise neeruhaiguse ravis SGLT-2 inhibiitoritest 75% soodusravimite nimekirjas dapaglifloosin alates 1.01.2023. Alates 01.01.2024 on kättesaadav samal näidustusel ka MRA-dest finerenoon.

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

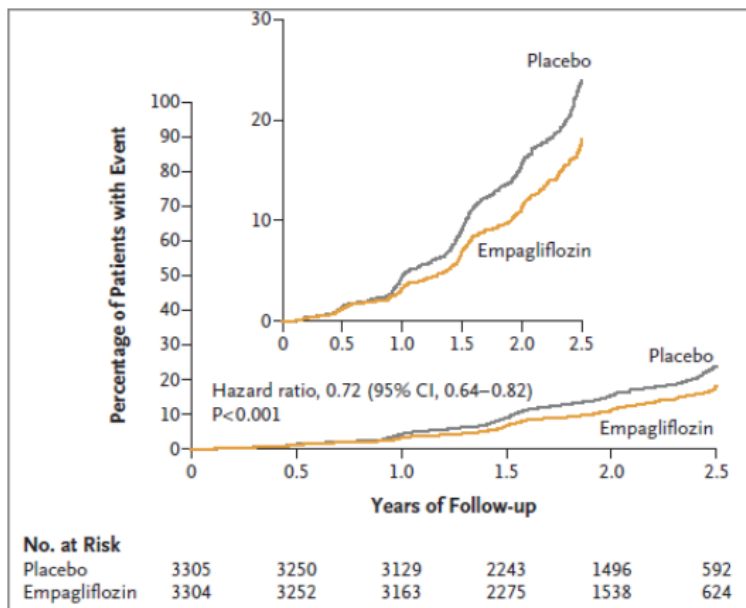
Empaglifloosini efektiivsust ja ohutust taotletud näidustusel on uuritud topeltpimendatud, platseebokontrolliga randomiseeritud SGLT-2 inhibiitori III faasi kliinilises uuringus EMPA-KIDNEY. Uuringusse kaasati patsiendid kelle eGFR oli 20-45 ml/min/1,73m<sup>2</sup> või eGFR 45-90 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ning albumiini-kreatiini suhe  $\geq 200$  mg/g. Uuritavad pidid olema varasemalt AKE-i või ARB ravil (välja arvatud juhul, kui ravi oli patsiendile vastunäidustatud). Kokku kaasati uuringusse 6609 KNH-ga patsienti, kes randomiseeriti saama empaglifloosini 10mg (N=3304) päevas või platseebot (N=3305).

Esmaseks liitlõpplõpetajaks oli aeg kardiovaskulaarse surmani või KNH progressioon, mida defineeriti kui lõppstaadiumis neeruhaigus (haige vajab neeruasendusravi- dialüüs või transplantatsioon), eGFR-i püsiv langus  $< 10$  ml-ni/min/1,73m<sup>2</sup>, neerusurm või eGFR-i püsiv langus vähemalt 40% isiku uuringusse randomiseerimise algtasemest. Sekundaarseteks tulemusnäitajateks olid hospitaliseerimine südamepuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarne surm, hospitaliseerimised kõikidel põhjustel, surm (kõikidel põhjustel).

#### **Tulemused:**

- empaglifloosin näitas olulist paremust esmase liitlõpplõpetaja (neeruhaiguse progresseerumine või KV surm) riski vähendamisel võrreldes platseeboga (432 (13,1%) vs 448 (16,9%); riskitiheduste suhe (HR) oli 0,72 (95% UV 0,64 – 0,82;  $p < 0,001$ );
- empaglifloosini grupis oluliselt madalam hospitaliseerimiste arv võrreldes platseebot grupiga (840 (25,4%) vs 899 (27,2%); HR 0,86 (95% UV 0,78 – 0,9;  $p = 0,0025$ );

### **Joonis 1. EMPA-KIDNEY uuringu esmase tulemusnäitaja tulemused**



**Ohutus:** Kõrvaltoimete üldine esinemissagedus empaglifloosiiniga ravitud patsientidel oli sarnane platseebot saanud patsientidega. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid hüpoglükeemia (kasutamisel koos sulfonüüluurea või insuliiniga) ja ringleva vere mahu vähenemine. Rasket hüpoglükeemiat täheldati ainult suhkrutõvega patsientidel. Teised sagedased kõrvaltoimed olid tupe kandidiaas, vulvovaginiit, balaniit ja teised genitaalinfektsioonid, sagenenud urineerimine, kuseteede infektsioonid, janu, lööve, kõhukinnisus ning lipiidide sisalduse tõus seerumis.

2022.a läbiviidud süstemaatilisse meta-analüüsi kaasati 4 kliinilist uuringut (EMPRA, DIAMOND, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY). Leiti, et SGLT-2 inhibiitorid aitavad edasi lükata mitte-diabeetilise neeruhaiguse progressiooni. Analüüsist järeldati, et SGLT2 inhibiitorid efektiivselt aeglustavad eGFR languse kiirust võrrelduna platseeboga (MD 1,35 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, 95%UV 0,84, – 1,86, p<0,0001). Samuti vähendasid SGLT2 inhibiitorid oluliselt uriini kreatiniini/albumiini suhet (MD –24.47%/l, 95%UV -38,9 – -10,04; p=0,0009) ning vererõhku (MD –4,13 mmHg, 95%UV -7,49 – -0,77), p=0,02). SGLT2 inhibiitorite grupis ei esinenud oluliselt rohkem kõrvaltoimeid võrreldes platseeboga.

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

Taotleja väidab, et ravimi Jardiance väljakirjutamise tingimuste laiendamine ei too kaasa lisakulu, sest hind on võrreldav dapaglifloosiini ravikuludega. Empaglifloosiini soovitatav annus KNH korral on 10mg päevas ning Jardiance 10mg N30 konfidentsiaalne jaehind on alates 01.04.2023 ... eurot. Seega võib pidada empaglifloosiini kasutamist KNH näidustusel võrreldes dapaglifloosiiniga kuluneutraalseks.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Lisakulu empaglifloosiini hüvitamisega ei kaasne, kuna ravimi hind on võrdne dapaglifloosiini hinnaga. Taotleja toob välja, et dapaglifloosiini kasutamine on 2023. a oluliselt väiksem kui Tervisekassa seda esialgu prognoosis. Nimelt eeldas Tervisekassa, et esimesel aastal võiks dapaglifloosiini ravi vajada 1270 patsienti, kuid tuginedes dapaglifloosiini kvartaalsele kasvule, võiks 2023. a lõpuks kasutajaid olla ca 600 (empaglifloosiini taotlus esitati 2023. a oktoobris). Taotleja toob välja, et kliinilises praktikas pole kindlasti tõenäoline, et kõik patsiendid hakkavad saama SGLT-2 inhibiitoritega ravi esimesel aastal ning kulutusi tuleb vaadata viie aasta perspektiivis. Kui eeldada, et dapaglifloosiini ja empaglifloosiinil on võrdne turuosa aastaks 2027, siis on empaglifloosiini eeldatav maksimaalne patsientide arv taotleja hinnangul 1300 isikut.



**Tabel 1. Taotleja empaglifloosiini jaemüügimahu prognoos**

Aasta	N18 patsientide prognoos	SGLT2 kasutajate prognoos	Reaalne dapaglifloosiini patsientide arv	Reaalne empaglifloosiini patsientide arv	Empaglifloosiini pakendite arv aastas	Kulu Tervisekassale
2023	12 697	1270 (10%)	600	0		
2024			720	250	3000	€
2025	14 699	10 289 (70%)	850	500	6000	€
2026			1100	900	10 800	€
2027			1300	1300	15 600	€

**Eesti Nefroloogide Selts pöördus Tervisekassa poole sooviga laiendada SGLT2 inhibiitorite väljakirjutamise tingimusi** KNH-ga (N18) patsientidele, kelle eGFR on > 20 ml/min /1,73 m<sup>2</sup>; ravim lisandub standardravile ehk AKE-le või ARB-ile, juhul kui viimased pole vastunäidustatud.

Eesti Nefroloogide Seltsi pöördumine:

Nüüdseks on lõppenud ka empaglifloosiini uuring KNH-ga patsientidel (EMPA-KIDNEY), kuhu kaasati normaalse albuminuuria ja eGFR-ga patsiendid ning empaglifloosiin aeglustas KNH progressiooni ja vähendas kardiovaskulaarseid (KV) surmasid. Mõlemas suures KNH SGLT2i uuringus (EMPA-KIDNEY ja DAPA-CKD) on täheldatud eGFR languse pidurdumist kõikides albuminuuria kategooriates. Mõlemad uuringud lõpetati ravi selge paremuse tõttu ennetähtaegselt. Seetõttu lühike jälgimisaeg ei võimalda teha järeldusi võimaliku kasu kohta madala albuminuuria populatsioonil uuringute esmase lõpptulemuse kohta, mis hõlmab ka lõppstaadiumi neeruhaiguse teket ja suremust. Nende tüsistuste väljakujunemiseks madalama albuminuuria ja parema neerufunktsiooniga patsientidel läheb kauem aega, kuid just varajane sekkumine on oluline hilistüsistuste ja sellest tulenevate suurte kulutuste ärahoidmisel.

2022.a avaldatud Lanceti meta-analüüsis SGLT-2 inhibiitorite efektiivsuse kohta diabeetikutel ja mittediabeetikutel on näidatud, et SGLT-2 vähendavad kroonilise neeruhaiguse progresseerumise riski 37% ja ägeda neerukahjustuse teket 27% sõltumata diabeedi olemasolust. Lisaks vähendavad SGLT2 inhibiitorid 23% võrra riski liit-lõpptulemusele, milleks oli haiglaravi vajadus südamepuudulikkuse tõttu või kardiovaskulaarne surm ning üldsuse riski 11%. Metaanalüüsi 13 uuringusse oli haaratud 90 000 patsienti, kusjuures vaadeldi nii KV ohutuse uuringuid, südamepuudulikkuse uuringuid kui ka kroonilise neeruhaiguse uuringuid. Uuringutesse kaasatud patsientide neerukarakteristikute läbilõige sisaldab väga erinevaid patsiendirühmi nii eGFRi kui uACRi väärtusega. Madala albuminuuria patsientidel SGLT2i toimele on näidatud eGFR vähenemise pidurdumist, mis viitab neerufunktsiooni paremale säilumisele ja KNH progressiooni aeglustumisele. eGFR kurvide analüüsi ehk eGFR languse pidurdumist on olulise infona toonud välja mitmed uued rahvusvahelised ravijuhised nagu UKKA 2023 ja KDIGO 2023.

2023.a. Euroopa hüpertensioonijuhis soovib SGLT-2 inhibiitorite kasutamist KNH-ga patsientidel eGFR-ga vähemalt 20ml/min /1,73 m<sup>2</sup> (tõendus põhiseisuga IA), et aeglustada KNH progressiooni ning vähendada KV tüsistuste riski ja suremust. SGLT-2 inhibiitorite kasutamise soovitus KNH-ga patsientidel ilma albuminuuria ja eGFR piiranguta on ka 2023.a. Kroonilise neeruhaiguse ennetuse ja käsitlemise Eesti ravijuhendis tugeva soovitusena kõrge tõendatuse astmega.

Eesti täiskasvanud rahvastikust on vähemalt 7,4% KNH patsienti, kelle KNH progressiooni aeglustamine on nii meditsiiniliselt kui majanduslikult oluline. Vastavalt rahvusvahelistele epidemioloogilistele andmetele on eGFR kategooriatega G2-5 patsientidest albuminuuria A3 rühmas ainult 0,4-3,2%, albuminuuria A2 rühmas 2,9-10% ja A1 rühmas 27,4-56,4%. SGLT-2 ravi parem

kättesaadavus nendes patsiendigruppides, kuhu jääb valdav osa KNH haigetest, kuid kellel ei ole väljendunud albuminuuriat/proteinuuriat parandaks KNH prognoosi, aitaks ära hoida KV tüsistusi ja vähendada neeruasendusravi (NAR) vajavate patsientide arvu tulevikus.

Väljendunud albuminuuria tekib aeglasemalt nt. hüpertensiivse ja isheemilise neerukahjustusega, tubulointerstitsiaalse neeruhaigusega patsientidel, kuid neerufunktsiooni langus ja neeruasendusravi vajadus tekib vaatamata albuminuuria puudumisele või tekkele hilises neerupuudulikkuse staadiumis. Eesti Nefroloogide Seltsi andmetel on Eestis NAR haigete seas 35-40% patsientidest hüpertensiivse või tubulointerstitsiaalse neerukahjustusega. Albuminuuria (uACR 200–5000 mg/g ehk 22,6 mg/mmol – 565 mg/mmol) esinemise nõudega soodustingimuste kriteeriumites jäävad need patsiendid aga raviga hõlmamata KNH varajasemas staadiumis.

Väike osa, aga enamuses noored patsiendid erinevate glomerulonefriitidega, kellel esineb sageli väljendunud proteinuuria, kuid kelle neerufunktsioon on peaaegu normaalne (eGFR üle 75ml/min /1,73 m<sup>2</sup>) jäävad praeguste kriteeriumite korral samuti ravimi soodustusest ilma. Need patsiendid saaksid kasu pikas perspektiivis SGLT2i proteinuuriat vähendava ja neerufunktsiooni vähenemist aeglustava toime tõttu hilistüsistuste k.a. lõppstaadiumi neerupuudulikkuse ärahoidmisel või edasi lükkamisel.

Soodustingimuste kriteeriumite laiendamine tooks kaasa küll patsientide arvu tõusu, kuid kliinilises praktikas oleme näinud, et uute ravimite kasutuselevõtt on aeglane protsess ja patsientide arvu tõus jääb tavaliselt väiksemaks esialgsetest statistikal põhinevatest prognoosidest. Esialgu ei ole arstid ravimiga kursis ja harjunud kasutama, nende patsientide ravimikoormus on sageli niigi suur ning ravimi lisamine ei ole soositud ei arsti ega patsiendi poolt. Lisaks on veel palju erinevaid põhjusi, k.a. kõrvaltoimed, millega seoses patsientide juurdekasv ei teki kiiresti. Küll aga tekib tulevikus suur kulude kokkuhoid hospitaliseerimiste, hilistüsistuste ja neeruasendusravi vajaduse vähenemise arvelt. Iga kuu või aasta neeruasendusravi edasilükkamist vähendab patsientide ja nende lähedaste kannatusi, hoiab mõlemad kauem töövõimelisena ja vähendab kulutusi neeruasendusravile lisaks ka sotsiaalsüsteemi poolt patsientide transpordile ja muule abile, mis tasuvusarvutustest sageli välja jääb.

## **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravivajadust ei ole, kuivõrd alternatiivset dapaglifloosiini hüvitatakse kroonilise neeruhaiguse näidustusel alates 2023.aastast. Uuringud ei näita samas segmendis toimeainete vahel efektiivsuse ega ohutuse erinevusi, mistõttu saab ravimeid pidada samaväärseteks. Arutleti majandusliku põhjendatuse üle ja nenditi, et lisakulu alternatiivi lisandumisega eelarvele ei kaasne, küll aga laieneb patsientide ravivalik ja komisjon soovib taotluse rahuldada dapaglifloosiiniga samadel tingimustel.

Komisjon arutles erialaseltsi pöördumise üle muuta SGLT2 inhibiitorite väljakirjutamise tingimusi, mis võimaldaksid ravimeid määrata patsientidele kroonilise neeruhaiguse näidustusel sõltumata väljendunud albuminuuriast ning ühtlustada eGFR väärtuse nõutava vahemiku ravimiomaduste kokkuvõttes sätestatud ravi alustamise tingimusega. Arvestades uuendatud ravijuhendite soovitusi peab komisjon väljakirjutamise tingimuste muutmist põhjendatuks.

Arutleti SGLT2 inhibiitorite kehtivate tingimuste üle ka diabeedi näidustusel ning komisjon soovib Tervisekassal üle vaadata SGLT-2 inhibiitorit sisaldavate ravimite rakendustingimused laiemalt et seeläbi parandada nii diabeedi, südamepuudulikkuse kui ka kroonilise neeruhaigusega patsientidele SGLT-2 inhibiitorite ravi kättesaadavust. Küll aga tõdeti, et tingimuste lihtsustamisega kaasneb patsientide arvu tõus kuivõrd toimeained saavad kättesaadavaks ka uutele patsientidele, mistõttu peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks ca 10% hinnalanguse saavutamise.

## **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse empaglifloosiini väljakirjutamise tingimuste laiendamiseks kroonilise neeruhaiguse raviks rahuldada. Komisjon soovib sobiva hinnalanguse korral lihtsustada ja ühtlustada SGLT2 inhibiitorite väljakirjutamise tingimused nii diabeedi, südamepuudulikkuse kui kroonilise neeruhaiguse näidustustel.

### 3. 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.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Immuunglobuliin-A (IgA) nefropaatia (IgAN) ehk Bergeri tõbi on maailmas kõige laialdasemalt esinev glomerulaarnefriidi tüüp ja üks peamisi kroonilise neeruhaiguse väljakujunemise põhjuseid. Algstaadiumis on haigus sageli asümptomaatiline. Proteinuuria ja eGFR langus võivad olla esimesed kliinilised märgid IgANi ilmnemisest, kuid diagnoos kinnitatakse neerubiopsia teel. Väljendunud sümptomiteks võivad olla valu, väsimus, lihaskrambid ja õhupuudus.

IgAN progresseerub erinevalt ja lõpp-staadiumi neeruhaigus tekib kirjanduse andmetel ligi 15% patsientidest 10-15 aasta jooksul, 30-40% patsientidest 20-30 aasta jooksul ning umbes 50% patsientidest 25 aasta jooksul haiguse esmasest diagnoosimisest. Kirjanduse andmetel üle 50% patsientidel, kelle uriini valgu-kreatiniini suhe (UPCR) on üle 1,76 g/g, progresseerub IgAN lõpp-staadiumi neeruhaiguse (ESRD) 5 aasta jooksul peale diagnoosi saamist.

2023. aastal avaldatud uuringu põhjal, kus uuriti IgA nefropaatia esinemist 10 Euroopa riigis, leiti, et Eestis on IgA nefropaatia haigestumus 1,4 juhtu 100 000 elaniku kohta aastas. Haiguse levimus Eestis on hinnanguliselt 4,34 juhtu 10 000 elaniku kohta. 2021. aastal võis Eestis olla 577 IgAN-ga patsienti.

##### Alternatiivne ravi:

Kroonilise neeruhaigusega ja IgAN patsientidel on esmane soovitus optimaalne toetav ravi vererõhu kontrolli all hoidmisega. See sisaldab endas nii elustiili muutmist, kardiovaskulaarsete riskide hindamist ning maksimaalses talutavas annuses angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (AKEI) ja angiotensiin II antagonistide (ARB) kasutamist. Spetsiifilist ravi, mis oleks suunatud IgAN patsientidele hetkel kättesaadav ei ole. Patsientidele, kellel vaatamata maksimaalsest toetavast ravist jääb kõrge risk kroonilise neeruhaiguse progresseerumiseks soovitatakse ravijuhendite järgi osalemist kliinilistes uuringutes.

##### Eesti Nefroloogide Selts:

Eesti Nefroloogide Seltsi nimel soovime budeseoniidi lisamist tervishoiusüsteemis IgA nefropaatia raviks heakskiidetud ravimite loetellu. See soovitus põhineb mitmete uuringute veenvatel tulemustel, mida on viimastel aastatel korduvalt esitletud ERA (*European Renal Association*) korraldatud rahvusvahelistel konverentsidel. Budeseoniidi potentsiaalne efektiivsus IgA nefropaatia ravis põhineb kroonilise neeruhaiguse (KNH) väljakujunemise edasilükkamisel, mis on kroonilise neeruhaigusega patsientide eduka pikaajalise jälgimise ja ravi üks alustalasid ning on väga oluline võimalus parandada nende patsientide elulemust. Viimase viie aastaga on Eestis 75 neerubiopsial tõestatud IgA nefropaatia patsienti, s.o 15 patsienti aastas. Nendest 5-6 patsienti on need, kes vastavad budeseoniidi ravi alustamise kriteeriumitele.

Usume, et budsoniidi lisamine IgA nefropaatia hüvitatavate ravimite nimekirja on kooskõlas tervishoiusüsteemi missiooniga pakkuda patsientidele tõenduspõhist ja kuluefektiivset ravi. Samuti on sellel potentsiaal vähendada kroonilise neeruhaigusega seotud pikaajalisi tervishoiukulusid, eriti lõppstaadiumis neeruasendusravi puhul. Iga kuu või aasta neeruasendusravi edasilükkamist vähendab patsientide ja nende lähedaste kannatusi, hoiab mõlemad kauem töövõimelisena ja vähendab kulutusi neeruasendusravile lisaks ka sotsiaalsüsteemi poolt patsientide transpordile ja muule abile, mis tasuvusarvutustest sageli välja jääb.

### Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Budsoniidi efektiivsust ja ohutust on hinnatud III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kaheosalises uuringus NefIgArd Nef-301. Kokku randomiseeriti 364 patsienti, kellest 199 randomiseeriti A osasse: budsoniidi (B) rühma 91; platseebo (P) rühma 102 patsienti).

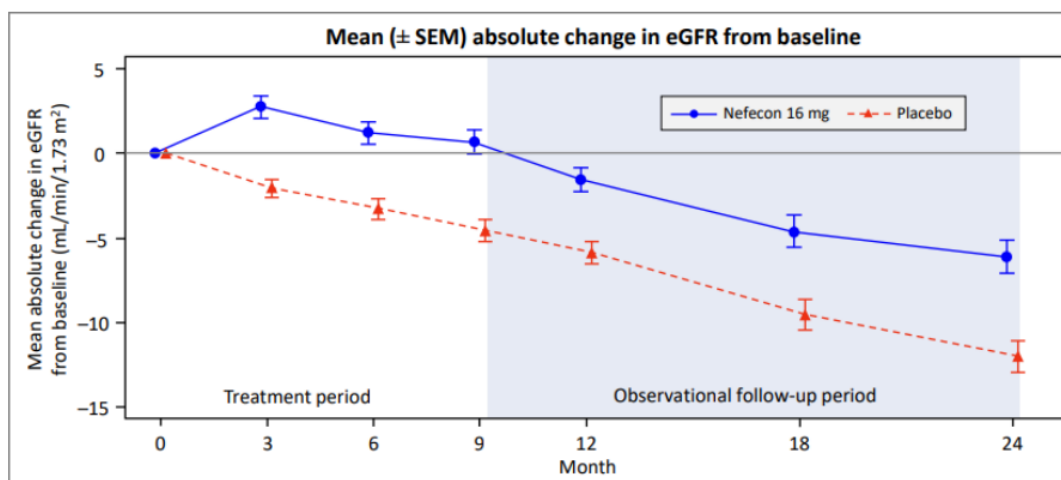
### Tulemused:

- Platseeboga võrreldes vähenes UPCR B grupis 9 kuu jooksul 27% (95%UV 13% – 39%,  $p=0,0003$ ) ja 12 kuu jooksul 48% (95%UV 36% – 58%,  $p<0,0001$ );
- platseeboga võrreldes vähenes UACR B grupis 9 kuu jooksul 31% (95%UV 14%-45%,  $p=0,0005$ ) ja 12 kuu jooksul 54% (95%UV 40%-64%,  $p<0,0001$ );
- platseeboga võrreldes muutus eGFR B grupis 9 kuu jooksul 7% (95%UV 3%-13%) ja 12 kuu jooksul 7% (95%UV 1%-13%,  $p<0,0106$ ). eGFR muutuse absoluutväärtuste keskmine erinevus oli 3,87 ml/min/1,73m<sup>2</sup>,  $p=0,0014$  9. kuul ja 3,56 ml/min/1,73m<sup>2</sup>, 12. kuul;

Uuringu B osas ei saanud patsiendid enam uuringuravimit, ent nende pimendamine säilitati. Budsoniidi gruppi oli kaasatud 182 patsienti ja platseebo gruppi samuti 182 patsienti. Lõppanalüüsi kaasati 359 patsienti, kes said kogu uuringuperioodi peale vähemalt 1 doosi ravimit.

9 kuud peale ravi alustamist suurenes eGFR budsoniidi grupis 0,66 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ja vähenes platseebo grupis 4,56 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. 24 kuud peale uuringu algust oli eGFR vähenenud budsoniidi grupis 6,11 ml/min/1,73m<sup>2</sup> ja platseebo grupis 12 ml/min/1,73m<sup>2</sup>. eGFR-i ajaga kaalutud keskmine muutus 2-aastase perioodi jooksul oli algtasemega võrreldes 5,05 ml/min/1,73m<sup>2</sup> budsoniidi kasuks platseeboga võrreldes ( $p<0,0001$ ) (joonis 1).

### Joonis 1. Kaalutud keskmine eGFR väärtuse muutus lähtetasemest 24 kuu jooksul



**Ohutus:** Budesoniidi kõrvaltoimed olid enamasti kerged või mõõdukad. Kõrvaltoimete tõttu katkestasid uuringu budesoniidi rühmas 9 (9,3%) patsienti. Sagedasemad kõrvaltoimed võrrelduna platseeborühmaga olid hüpertensioon, perifeersed tursed, lihasspasmid ja akne.

NeflgArd-OLE on hetkel käimasolev 3b faasi mitmekeskuseline avatud sildiga võrdlusrühmata jätku-uuring, mille eesmärgiks on hinnata budesoniidi (16mg/päevas) efektiivsust ja ohutust IgANiga patsientidel, kes on läbinud NeflgArd Nef-301 uuringu. Kõik patsiendid saavad budesoniidi 16mg päevas 9 kuu jooksul (ka need patsiendid, kes said varem ravi ja olid ravinaiivsed budesoniidile) ning stabiilset doosi RAAS-antagonisti samaaegselt. Uuringu lõppemise tähtaeg on mai 2024.

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud Tervisekassale Markovi mudelil põhineva kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse budesoniidi + standardravi kombinatsiooni standardraviga. Analüüsi läbiviimiseks kasutati jaotatud elulumudelit, mis koosnes kokku üheksast staadiumist, sh oli arvestatud sisse ka dialüüs, neerusiirdamine ja surm. Analüüs oli esitatud Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning kulud/tulud on diskonteeritud 5% määraga. Valitud oli eluaegne ajahorisont (56 aastat) ning ühe tsükli pikkuseks oli 30 päeva. Andmed pärinesid peamiselt NEF-301 uuringust ja osaliselt RaDar registriandmetest. Baasstsenaariumi tulemustega leiti, et võidetakse 0,552 QALY (0,189 LY) ja ICER/QALY 39 855€.

Taotleja on mudelis lähtunud kulutõhususe lävendist 40 000€, mis ei ole Tervisekassa hinnangul põhjendatud. Arvestades, et patsientide mediaanvanus diagnoosimisel on 33 aastat, haigus progresseerub aeglaselt ning hetkel kasutatava standardraviga on elumuse prognoos ca 10 aastat vähem kui üldpopulatsioonil, ei tohiks ravimi kulutõhusus ületada 20 000€/QALY kohta nagu tavapäraselt kroonilise kuluga haiguste korral. Selle saavutamiseks peaks ühe pakendi hind olema mitte rohkem kui ...€ ehk langema vähemalt ...%.

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hinnangul võib Eestis olla 72 budesoniidiga raviks sobilikku IgA nefropaatiaga patsienti ning igal aastal võiks lisanduda ca 3 raviks sobilikku patsienti.

**Tabel 1. Kinpeygo patsientide ja jaemüügimahu prognoos viieks aastaks**

	1.aasta	2.aasta	3.aasta	4.aasta	5.aasta
<b>Kinpeygo ravi jaoks sobivate patsientide arv</b>	72	75	77	80	83
Kinpeygo'ga ravitud osa	5%	10%	15%	20%	25%
1.ravikuuri saavate patsientide arv	3,6	7,1	10,5	13,2	14,7
2.ravikuuri saavate patsientide arv	0	0	2,6	5,2	7,7
Konkreetsel aastal ravi saavate patsientide koguarv	3,6	7,1	13,2	18,4	22,4
Kinpeygo't saanud patsientide kumulatiivne arv	3,6	10,7	21,2	34,4	49,2
Jaemüük kokku					
	€	€	€	€	€

Ühel patsiendil kulub ühe ravikuuri läbimiseks 10 pakendit Kinpeygot ning 1 ravikuuri hinnaks tuleb vastavalt ...€. Eeltoodud tähelepanekuid arvesse võttes võib esimesel aastal jaemüügimaht varieeruda vahemikus ... – ...€. Tervisekassa hinnangul võib olla Kinpeygo raviks prognoositud patsientide osakaal alahinnatud, kuna taotleja on toonud välja, et raviks sobivad 72 patsienti on aastate jooksul

akumuleerunud patsiendid, kellel puudub hetkel efektiivne ravi. Seetõttu võib eeldada, et juba esimesel aastal lisatakse nende standardravile juurde Kinpepygo, mis on otseselt IgAN patsientidele suunatud ravi.

### **Diskussioon**

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. 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 ravimitest 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 39 855€, 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 ravimitest, tuleb konsulteerida erialaekspertidega, et selgitada välja, millises ravireas ja millistel patsientidel on budesoniid vajalik.

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

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

## **4. VIGABATRIIN**

**Taotlus:** 100%, imikutele ja lastele vanuses 1 kuu kuni 7 aastat infantiilsete spasmide (Westi sündroom) raviks ning kombinatsioonis teiste epilepsiaravimitega patsientidel, kellel esineb resistentne partsiaalne epilepsia sekundaarse generalisatsiooniga või ilma, kui kõik muud sobivad ravimikombinatsioonid on

osutud ebapiisavaks või ei ole olnud talutavad.

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

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

Westi sündroom on harvaesinev, varases eas algav epilepsia vorm, millele iseloomulikud sümptomid on epileptilised spasmid, psühhomotoorse arengu mahajäämus ja elektroentsefalogrammil (EEG) nähtavad patoloogilised muustrid - hüpsarütmid. Infantiilsed spasmid algavad enamasti esimese eluaasta jooksul, kõige sagedamini vanuses 3-12 kuud, kuid diagnoosi kriteeriumeid täitvaks loetakse algust 1 kuu kuni 2 aasta vanuses. Tekkepõhjuste hulka kuuluvad erinevad sünnieelsed ja -järgsed infektsioonid, metaboolsed sündroomid, kromosomaalsed häired, traumad jne, aga ka näiteks tuberoosne skleroos, mis on nahka ja kesknärvisüsteemi haarav geneetiline haigus.

Esmashaigestumus on hinnanguliselt 0,25-0,6 iga 1000 elussünni kohta. Võttes Eestis aluseks 12 000-14 000 elussünni aastas, võib diagnoosi saada 3-8 last aastas. Eestis vajab konkreetset ravi aastas 30-35 last.

#### **Alternatiivne ravi:**

Rahvusvahelised ravijuhised mainivad, et tavapärased epileptilise hoo ravimid ei ole infantiilsete spasmide korral toimivad, erandina tuuakse välja vigabatriin. Esimese rea ravimina soovitatakse hormonaalset ravi (adrenokortikotroopne hormoon AKTH selle erinevates vormides või suukaudsed glükokortikoidid, nt prednisoloon) või vigabatriini või nende kahe kombinatsiooni. Ükski nendest ei ole Eestis soodusravimina saadaval infantiilsete spasmide raviks; prednisoloon on kättesaadav 50% soodumääraga ja kuni 4-aastastele 100% ulatuses.

Ravi loetakse toimivaks kui 2 nädala jooksul pärast ravi alustamist toimub epileptiliste spasmide lakkamine või vähenemine ning hüpsarütmiate esinemisel nende lakkamine. Varajane diagnoos ja ravi on seotud parema prognoosiga.

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

Ravimi efektiivsust ja ohutust infantiilsete spasmide esimese rea raviks on uuritud platseebokontrolliga randomiseeritud paralleelgrupiga mitmekeskuselises topeltpimedas uuringus, millele järgnes avatud protokolliga jätkuperiood (Appleton *et al* 1999). 40 infantiilsete spasmide diagnoosiga imikut randomiseeriti saama 5 päeva monoteerapiana vigabatriini või platseebot, misjärel said kõik uuringus osalenud imikud vigabatriini vähemalt 24 nädalat.

#### **Tulemused:**

- Viiepäevase topeltpimedate faasi lõpuks olid spasmid lakanud vigabatriini saavatel imikutel sagedamini kui platseebot saavatel (35% vs 10%), kuid see vahe polnud statistiliselt oluline. Siin tuleb silmas pidada, et uuringus osalenud patsientide väikese arvu tõttu oli uuring mõõduka võimsusega;
- krampide esinemine vähenes keskmiselt vigabatriini rühmas 77,9% (95%UV 55-89%) ning platseebot rühmas 25,9% (95%UV -56-65%),  $p=0,020$ ;
- avatud faasi lõpuks olid spasmid lakanud 42% vigabatriini monoteerapiana saanud imikutest ning lisaks oli vähenenud sümptomaatikaga 11%, kes olid lisaks vigabatriinile saanud teisi antiepileptilisi ravimeid.

Ilma kontrollgrupita retrospektiivse uuringus analüüsiti vigabatriini monoteerapia ohutust ja toimivust 250 infantiilsete spasmide diagnoosiga imikul (Aicardi *et al* 1996). Vigabatriini toime analüüsi kaasati

192 patsienti. Keskmise IS algusaeg oli 5,8 kuud. 68% imikutest täheldati spasmi täielikku lakkamist ning 19,3% nende harvem esinemist. Keskmise annus oli 99 mg/kg/päevas ning mõju täheldamise mediaanaeg 4 päeva pärast ravi alustamist. Kõige paremat raviefekti täheldati tuberoosse skleroosiga või noorema IS algusega patsientidel, kellest vastavalt 96% ja 90% täheldati positiivset ravivastust. 22% vigabatriini tõhususe osas analüüsitud imikutest tekkisid hiljem teist tüüpi epileptilised hood ning 21% taastekkisid IS tüüpi spasmid. Vigabatriini ravi oli üldiselt hästi talutav, kuna vaid 13% imikutest tekkisid kõrvaltoimed, millest kõige sagedamini oli esindatud somnolentsus. Vaid kahel juhul tuli kõrvaltoimete tõttu ravi katkestada.

Mõned võrdlusrühmata uuringud toetavad veel vigabatriini efektiivsust infantiilsete krampide korral.

Vigabatriini kõrvaltoimetest tõsisemad ja sagedasemad on nägemisvälja ahenemine ning pöördumatu reetina kahjustus, mida esineb kuni 30% patsientidest. Nende tõttu on vajalik ravi ajal ning pärast seda järjepidev ja regulaarne nägemisfunktsiooni ja reetina seisundi jälgimine kas perimeetria või noorematel patsientidel elektroretinograafiaga.

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

Taotleja ei ole esitanud kulutõhususanalüüsi. Tervisekassa on teinud eelarve lisakulu analüüsi võttes arvesse varasemalt erandkorras hüvitatud müügiloata vigabatriini pakendeid (Sabril, Sabrillex). 2022. a hüvitas Tervisekassa 100% soodusmääraga vigabatriini 21 patsiendile ja 90% soodusmääraga 6 patsiendile. 2023. a kasutas vigabatriini 100%-ga 14 patsienti, 90%-ga 4 patsienti ja ilma soodustuseta 3 patsienti.

Tervisekassa statistika alusel on aastatel 2022 ja 2023 hüvitatud vigabatriini järgmistes summas:

- 2022 – 31 806,00 €
- 2023 – 36 733,75 €

Kokku kahe aasta lõikes on erandkorras hüvitatud vigabatriini erandkorras 68 539,75€ väärtuses.

### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja hindab, et kokku vajab ravi Kigabeqiga 30-35 last aastas.

	<b>Pakendi hind</b>	<b>2024.a</b>	<b>2025.a</b>	<b>2026.a (TK eeldus)</b>
Kigabeq 100mg N100	164,99€	250 pakendit	300 pakendit	350 pakendit
		41 247,50€	49 497€	57 746,5€
Kigabeq 500mg N50	209,9€	450 pakendit	500 pakendit	550 pakendit
		94 455€	104 950€	115 445€
	Kulu kokku	135 702,5€	154 447€	173 191,5€
	Lisakulu	101 702,5€	120 447€	139 191,5€

Järgmise 3 aasta lõikes on kulu kokku 463 341 eurot ning lisakulu arvestades keskmist erandkorras hüvitamist aastas oleks 361 341 eurot.

### **Diskussioon**



Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Hetkel kättesaadavaid ravivõimalusi patsientidele, kellel kõik olemasolevad ravimikombinatsioonid on proovitud ja ei anna piisavat raviefekti, ei ole. Vigabatriini toimeainet sisaldavaid ravimeid Sabrilexi ja Sabrili on varasemalt hüvitatud erandkorras, sest neil puudub Eestis kehtiv müügiluba ja ükski müügiiloaga preparaat ei olnud Eestis siiani kättesaadav. Nendel ravimitel on aga pidevalt tarneraskused ja kättesaadavus halb ning seetõttu on veelgi suurenenud patsientide katmata ravivajadus. Uuringutes on näidanud vigabatriin võrreldes platseeboga efektiivsust infantiilsete spasmi ravis. Tõdeti, et uuringud on küllaltki vanad ning väikese uuritavate arvuga, kuid arvestades ravijuhendite soovitusi ja muude ravivõimaluste vähesust, saab lugeda kliinilise efektiivsuse taotletud näidustuste korral tõendatuks.

Komisjoni hinnangul on muret tekitav ligikaudu 30% patsientidest kõrvaltoimena esinev reetinakahjustus. Nenditi, et ei ole täpselt teada kui paljudel see on avaldunud ja kuidas see patsientide edasist elukvaliteeti mõjutab. Teisalt on Westi sündroomi näol tegemist tugevalt elukvaliteeti langetava haigusega ning on tõenäoline, et ravi alustamisel kaalub ravimist saadav kasu ja mõju haigusele üle kõrvaltoimete esinemise riski. Komisjon tõdes, et neuroloogid on läbi mõelnud patsientide sihtgruppi ning reetinakahjustuse tekkimise üle statistikat teadaolevalt ei ole. Patsiendid on ravi saamise ajal pideva jälgimise all.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tervisekassa teostatud eelarve lisakulu analüüsi kohaselt kaasneb eelarvele esimesel aastal 30 patsiendi raviga lisakulu ligikaudu 101 702€. Komisjon avaldas muret puuduva majandusanalüüsi üle, kuid tõdes, et kuna tegemist on väga vana ning pikalt kasutuses olnud ravimiga, siis ei ole sellele tavapäraselt rahvusvahelist mudelanalüüsi koostatud. Samuti tuleb arvestada suurt katmata ravivajadust antud patsientide segmendis. Seetõttu leidis komisjon, et kui ühe patsiendi aastane ravimikulu on samaväärne või soodsam teiste laste epilepsiaravimitega võrreldes, soovib komisjon taotluse rahuldada.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse vigabatriini hüvitamiseks, imikutele ja lastele vanuses 1 kuu kuni 7 aastat infantiilsete spasmi (Westi sündroom) raviks ning kombinatsioonis teiste epilepsiaravimitega patsientidel, kellel esineb resistentne partsiaalne epilepsia sekundaarse generalisatsiooniga või ilma, kui kõik muud sobivad ravimikombinatsioonid on osutunud ebapiisavaks või ei ole olnud talutavad, rahuldada.

## **5. SEKUKINUMAB**

**Taotlus:** 100%, mõõduka kuni raske (Hurley II ja III staadiumi) mädase higinäärpõletiku ehk hidradeniidi raviks tingimusel, et patsiendi haigus on resistentne senisele ravile esmavaliku bioloogiliste ravimitega (adalimumab) või on need talumatud või vastunäidustatud.

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

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

Mädane higinäärpõletik (*hidradenitis suppurativa*, HS) on krooniline, ägenemiste ja remissioonidega kulgev põletikuline nahahaigus, millele on iseloomulikud korduvad higinäärmerikaste nahapiirkondade kahjustused. HS esmaseks sümptomiks on erüteem, mille järel tekivad üksikud komedoonid, paapulid ja sõlmed. Esmased kahjustused võivad areneda pikaajalisteks põletikulisteks abstsessideks, HS kordumine või ägenemised võivad põhjustada nii dreneeruvaid siinustrakte kui arme ja infiltraate. Haiguse kliiniline pilt on väga varieeruv ning mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti. Haiguse raskusaste liigitatakse Hurley klassifikatsiooni järgi:

1. Kerge (Hurley I) – üksikud või mitmed isoleeritud primaarsed kahjustuskolded ja/või tsüstid;
2. Mõõdukas (Hurley II) – üks või enam taastekkivat abstsessi koos armistumise ja siinustrakti(de) moodustumisega;
3. Raske (Hurley III) – abstsessid ja infiltreeritud alad on laialdased ning omavahel siinustraktidega ühendatud, tugev armistumine, mis võib viia ka liigete piiratud liikuvuseni ja striktuurideni anogenitaalses regioonis.

Kaua kestnud haiguse korral võivad tekkida süsteemsed häired nagu aneemia, hüpoproteineemia, nefrootiline sündroom, sekundaarne amüloidoos ja SAPHO (sünoviit, akne, pustuloos, hüperostoosid, osteiit) sündroom.

Haigestumine saab tavaliselt alguse 30. eluaastates, esineb sagedamini 18–44-aastastel. HS keskmine levimus on 0,1–1% (epidemioloogiliselt varieerub sagedus suuresti 0,05–4,1% vahel ja esineb geograafiline erinevus) ning täheldatakse enam kui kaks korda kõrgemat levimust naiste hulgas. Riskifaktorid on ülekaal ja suitsetamine. Enamikul HS-ga patsientidest on haigus mõõdukas kuni raske. Eestis diagnoositakse keskmiselt 200 haigusjuhtu aastas (Tervisekassa andmetel aastatel 2013–2017), mis teeb HS-i levimuseks Eestis 0,015%.

#### Alternatiivne ravi:

HS ravi eesmärgiks on patsiendi elukvaliteedi parandamine. Ravimeetodi valik sõltub haiguse raskusastmest, kahjustuste tüübist, haiguse ulatusest ja varasemast ravist. Eesti Arst 2018 väljaandes (Jaks jt) on välja toodud, et kõige olulisemaks ravi eesmärgiks on lõppkokkuvõttes patsiendi elukvaliteedi paranemine, eriti arvestades, et HS esineb peamiselt noortel inimestel vanuses 18-44 aastat ja kaugemalearenenud HS mõjutab patsiendi töövõimet.

Eestis kasutatavateks ravimeetoditeks on:

1. kirurgiline ravi – eesmärgiks lokaalse tervenemise saavutamine pöördumatult kahjustatud naha eemaldamise läbi, meetodi valik sõltub haiguse ulatusest ja raskusastmest;
2. laserravi – tõhus nii aktiivsete lesioonide kui jääkarmide puhul;
3. medikamentoosne ravi – laiema haaratuse korral kasutatakse medikamentoosset ravi monoterapiana või kombinatsioonis kirurgiaga. Jaguneb toopiliseks ja süsteemseks raviks (antibiootikumid, retinoidid, immuunosuppressandid, muud ravimid)
4. bioloogiline ravi – adalimumab, ravi määratakse ekspertkomisjoni otsusel mõõduka kuni raske (II ja III staadium) supuratiivse hidradeniidi korral tingimusel, et patsiendi haigus on resistentne senistele konventsionaalsetele ravimeetoditele (paikne klindamütsiin 3 kuud, süsteemne tetratsükliin vähemalt 10 nädalat, süsteemne atsitreiin 6 kuud) või on need talumatud või vastunäidustatud,
5. fotodünaamiline ravi
6. adjuvantravi

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

Sekukinumabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske HS patsientidel hinnati SUNSHINE ja SUNRISE III faasi, randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringutes. Uuringud jagunesid kolmeks osaks ja koosnesid kahest platseebokontrollitud raviperioodist (ravim iga 2 nädala järel – Q2W, 4 nädala järel – Q4W ja platseebo) ja ravijärgsest jälgimisperioodist. Uuringusse kaasati vähemalt 18-aastased patsiendid, kellel oli vähemalt aasta enne uuringusse kaasamist diagnoositud HS (kuulusid II või III HS klassi) ja nad ei olnud saavutanud piisavat ravivastust tavaraviga. Uuringus osalejad kasutasid

uuringuravi ajal paikselts manustatavaid käsümüügi antiseptikume mädasest hidradeniidist mõjutatud piirkondades.

Esmane tulemusnäitaja oli sekukinumabi kliiniline efektiivsus 16.nädalal võrreldes platseeboga. Esmast tulemusnäitajat hinnati mädasest hidradeniidi kliinilise ravivastusega (HiSCR): vähemalt 50% langus abstsesside ja põletikuliste sõlmekeste arvus ilma abstsesside arvu ja/või dreneerivate fistlite arvu suurenemiseta võrreldes algväärtusega 16.nädalal. Teised tulemusnäitajad olid abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvu keskmine protsentuaalne muutus 16.nädalal võrreldes algtasemega, üle 16. nädala kestnud ägenemistega patsientide osakaal ning *Patient's Global Assessment of Skin Pain* hindamisskaalal vähemalt 30% ja vähemalt kaks ühikut (NRS30) langenud patsientide osakaal 16. nädalal.

### Tulemused:

- SUNSHINE uuringus esines HiSCR tulemus 81,5 (45%) 180-st sekukinumabi patsientidest Q2W rühmas ning 60,7 (34%) patsiendiga 180-st platseeborühmas (OR 1,8; 95% UV 1,1–2,7). SUNRISE uuringus esines HiSCR tulemus 76,2 (42%) 180-st sekukinumabi Q2W rühma patsientidest võrreldes 57,1 (31%) patsiendiga 183-st platseeborühmas (OR 1,6; 95% UV 1,1–2,6). Platseeboga võrreldes täheldati ravivastuse kliiniliselt olulist erinevust 4. nädalal SUNSHINE uuringus ja 2. nädalal SUNRISE uuringus;
- SUNSHINE uuringus ei saavutatud HiSCR tulemust sekukinumabi Q4W rühmas (42% vs 34%, OR 1,5; 95% UV 1,0–2,3), kuid SUNRISE uuringus esines HiSCR tulemus 83,2 (46%) 180-st sekukinumabi patsientidest Q4W rühmas võrreldes 57,1 (31%) patsiendiga 183-st platseeborühmas (OR 1,9; 95% UV 1,2–3,0);

### Joonis 1. SUNSHINE ja SUNRISE uuringute esmaste tulemusnäitajate tulemused

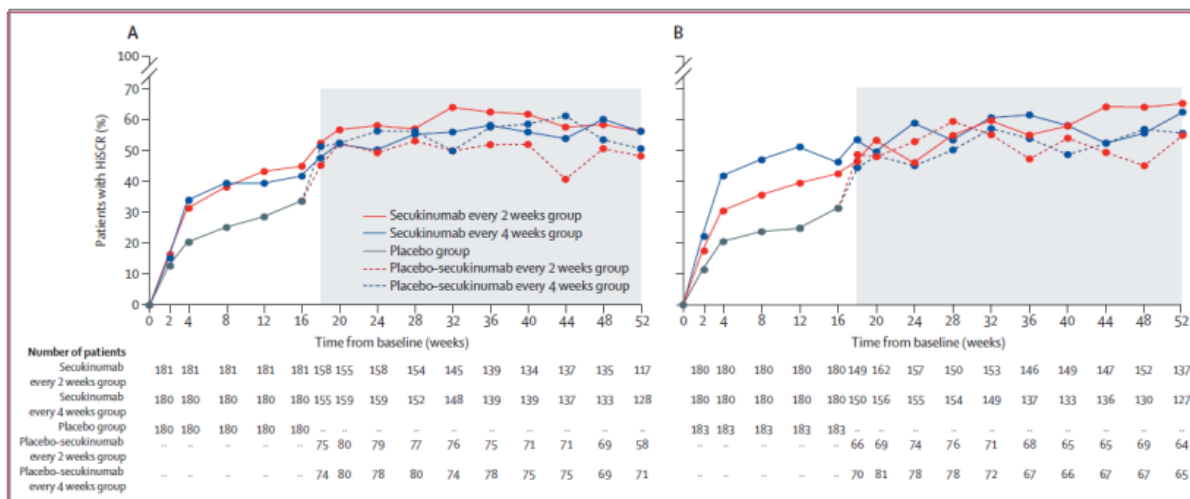


Figure 2: The effects of secukinumab and placebo on HiSCR. The effects of secukinumab every 2 weeks, secukinumab every 4 weeks, and placebo on HiSCR from baseline to week 52 in the SUNSHINE (A) and SUNRISE (B) trials. Data for baseline to week 16 are based on the primary estimand and multiple imputation from the week 16 database lock. Data for week 18 to 52 are based on observed data from the week 52 database lock. Dashed lines represent patients switching from placebo at week 16. Grey box represents observed data. HiSCR=hidradenitis suppurativa clinical response.

**Ohutus:** Mõlemas uuringus oli kõrvaltoimetega isikute osakaal sarnane sekukinumabi rühmades Q2W ja Q4W ning platseeborühmas. Kummaski uuringus ei teatatud surmajuhtumitest (SUNRISE uuringus teatati kahest surmajuhtumist, kuid mõlemal patsiendil oli raske allasetsev haigus ja neid surmajuhtusid ei peetud uuringuravimiga seotuks) ning tõsiste kõrvaltoimete (2,7%) ja kõrvaltoimetest tingitud katkestamiste määr (1,5%) olid madalad. Mõlemas uuringus olid kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed infektsioonid ja infestatsioonid, peavalu, nasofarüüngiit ja HS süvenemine. Seejuures oli kõrvaltoimete esinemissagedus sarnane sekukinumabi rühmade ja platseeborühma vahel, vaid

SUNSHINE uuringus sekukinumabi Q2W rühmas esines seeninfektsioone rohkem kui Q4W rühmas. 52 nädala jooksul teavitati mõlema uuringu peale kokku kolmest uue algusega põletikulisest soolehaigusest. Seega sekukinumab võib potentsiaalselt suurendada infektsioonide riski, kergeste kuni mõõdukate ülemiste hingamisteede infektsioonide tekkel ei ole tarvis ravi katkestada, tõsise infektsiooni korral tuleks ravi infektsiooni ravi ajaks katkestada. Juba eelnevalt teadaoleva ohutusprofiiliga võrreldes uusi signaale ei täheldatud.

Taotleja on esitanud täiendavalt andmed posterettekandest, mis käsitles SUNSHINE ja SUNRISE uuringu alarühma, kes olid varasemalt saanud bioloogilist ravi.

#### Tulemused:

- HiSCR sekukinumabile 16. nädalal oli eelnevalt bioloogilist ravi saanute ja bioloogilise ravi naiivsete rühmas protsentuaalselt suurem kui platseebogrupis, kuid statistiliselt mitte oluline;
- bioloogilist ravi varem saanutel oli HiSCR Q2W rühmas 37,0% (OR 1,60; 95% UV 0,83–3,08), Q4W rühmas 38,8% (OR 1,67; 95% UV 0,86–3,22) ning platseeborühmas 27,3%;
- bioloogilise ravi naiivsetel oli HiSCR Q2W rühmas 45,6% (OR 1,64; 95% UV 1,15–2,33), Q4W rühmas 45,4% (OR 1,61; 95% UV 1,13–2,29) ning platseeborühmas 34,2%;
- kliiniline ravivastus sekukinumabile püsis 52. nädalani nii eelnevalt bioloogilist ravi saanutel kui bioloogilise ravi naiivsetel, olles ligi 60% mõlemas alagrupis. Eelnevalt bioloogilist ravi saanutel Q2W rühmas oli see 61,5% ja Q4W rühmas 62,1%. Bioloogilise ravi naiivsetel oli kliiniline ravivastus Q2W rühmas 60,9% ning Q4W rühmas 58,4%.
- abstsessi ja põletikuliste sõlmede arvu protsentuaalne muutus 16. nädalal oli suurem sekukinumabi saanute grupis võrreldes platseeboga. Eelnevalt bioloogilist ravi saanutel Q2W rühmas -36,5%, Q4W rühmas -36,4%, platseebogrupis -14,1%. Abstsessi ja põletikuliste sõlmede arvu protsentuaalne languse muutus püsis 52 nädala jooksul nii bioloogilise ravi naiivsete kui bioloogilist ravi saanute grupis;
- haiguse ägenemist esines vähem vaid bioloogilise ravi naiivsete rühmas võrreldes platseebogrupiga. Bioloogilist ravi saanutel oli ägenemisi Q2W rühmas 26,6% (OR 0,93; 95% UV 0,47–1,86), Q4W rühmas 26% (OR 0,93; 95% UV 0,46–1,86) ja platseeborühmas 27,5%.

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud farmakoökonomilise analüüsi, milles kasutati 100 aastast ajahorisont ja kulusid/tulusid on diskonteeritud 5% määraga aastas. Mudelis sisalduvad võrdlusravidena adalimumab ja standardravi. Mudelis on arvesse võetud ka kõrvaltoimetest tulenevat elukvaliteedi langust. Taotleja on baasjuhtumi ravikuludes arvestanud ainult sekukinumabi ja adalimumabi kuludega, kuid pole arvesse võtnud standardravis (SoC) kasutatavate ravimite kulusid. Tervisekassa hinnangul oleks võinud neid arvesse võtta, kuna ravimit taotletakse just SoC asemele. Küll aga on taotleja arvestanud tervishoiuressursside kasutamise kulusid (mittekirurgilised ja kirurgilised).

**Tabel 1. ICERi tulemus adalimumabi ja SoC-ga võrreldes**

Ravim	Kulu (€)	Eluaastad	QALY	$\Delta$ Kulud (€)	$\Delta$ QALY	ICER (€)
Sekukinumab Q4W → Q2W						
Adalimumab						
Standardravi						

#### Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on esitanud jaemüügimahu prognoosi järgnevat kolmeks aastaks (tabel 2).

**Tabel 2. Sekukinumabi jaemüügimaht kolmeks järgnevaks aastaks**

	I aasta		II aasta		III aasta	
	Ravi alustajaid	Ravi jätkajaid	Ravi alustajaid	Ravi jätkajaid	Ravi alustajaid	Ravi jätkajaid
Patsientide arv						
Pakendite arv						
Jaemüük						
Jaemüük kokku						

### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Bioloogilistest ravimitest on Eestis supuratiivse hidradeniidi korral hüvitatud adalimumab. Sekukinumabi taotletakse patsientidele, kellel adalimumab ei ole efektiivne või on vastunäidustatud. Pikaajalist tervistavat ravi HS-il ei ole, olemasolevad ravivalikud võimaldavad kuni kolmandikul patsientidel saavutada haiguse remissiooni. Taotleja hinnangul saavutavad rahuldava ravivastuse ainult ligikaudu 50% patsientidest ja esineb katmata ravivajadus neil, kellel ravivastus on vähene. Ravim on uuringutes näidanud efektiivsust veidi rohkem varem bioloogilist ravi mittesaanud patsientidel, efektiivsuse trend oli positiivne ka bioloogilist ravi varem saanud patsientide alarühmas, kuid kuna patsientide hulk selles alarühmas oli väike ning sellest tulenevalt usaldusvahemikud laiemad, siis ei saavutanud tulemused statistilist olulisust. Komisjoni hinnangul on ravim siiski tõenäoliselt ka selles alarühmis efektiivne.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Kohaseim võrdlus majandusanalüüsis on standardravi, sest taotletakse soodustust patsientidele, kes adalimumabiga ei saanud ravivastust või kellele adalimumab on talumatu. Tuginedes taotleja esitatud majandusanalüüsile jääb kulutõhusus võrrelduna standardraviga oluliselt üle aktsepteeritava piiri, milleks on 20 000€/QALY kohta. Positiivseks hüvitamisotsuseks on vajalik täiendav hinnalangus ...%. Alternatiivse võimalusena soovib komisjon Tervisekassal kaaluda, kas on võimalik küsitud kulutõhususe tase saavutada läbi hinnalanguse juba hüvitatud näidustuste arvelt, st et kaalutud keskmine kulutõhusus erinevatel näidustustel ei ületa 20 000€/QALY kohta.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse mõõduka kuni raske mädase higinäärpõletiku raviks tingimusel, et patsiendi haigus on resistentne senisele ravile esmavaliku bioloogiliste ravimitega või on need talumatud või vastunäidustatud, rahuldada tingimusel, et kulutõhusus ei ületa 20 000€/QALY kohta.

## **6. ABROTSITINIIB**

**Taotlus:** 100%, mõõduka või raske atoopilise dermatiidiga patsientidel, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

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

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

Atoopiline dermatiit (AD) on krooniline perioodiliste ägenemiste ja paranemistega kulgev nahahaigus, mis kuulub ekseemi ehk põletikulise nahahaiguse hulka. Selle põhjused on keerulised, hõlmates geneetilisi, keskkonna- ja immunoloogilisi tegureid. Haiguse peamised sümptomid hõlmavad nahapõletikku, sügelust, punetust ja kuivust ning need võivad avalduda erineval määral ja erinevates

kehapiirkondades. Tugeva sügeluse tõttu esinevad une- ja tähelepanuhäired, päevane väsimus, õppimis- ja töövõime vähenemine.

Taotleja prognoosi kohaselt jätkub JAK-inhibiitorite kasutuse kasv: prognoositav patsientide arv järgneval kolmel aastal on vastavalt ..., ... ja ... isikut.

#### Alternatiivne ravi:

Baritsitiniib ja upadatsitiniib - 100% soodustus mõõduka või raske AD-ga (EASI  $\geq$ 16, DLQI  $\geq$  104) patsiendile, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

Dupilumab - ravi on alustatud dermatoveneroloogidest koosneva eksperdikomisjoni otsuse alusel raske AD-ga (RHK 10 koodid L20.8 ja L20.9) patsiendile (EASI  $\geq$ 20), kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid.

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

Abrotsitiniibi efektiivsust on uuritud kolmes keskses randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus (MONO-1, MONO-2 ja COMPARE), kus hinnati 1616 patsiendil 12-16 nädala jooksul abrotsitiniibi efektiivsust ja ohutust nii monoterapiana kui ka kombinatsioonravina. Topeltpimedas 3. faasi uuringus COMPARE (n=838) randomiseeriti patsiendid (vanuses  $\geq$ 18 aastat) saama abrotsitiniib 200mg või abrotsitiniib 100mg suukaudselt üks kord päevas ning dupilumab 300mg subkutaanselt igal teisel nädalal (pärast 600mg küllastusannust) või platseebot.

Abrotsitiniib 200 mg ja paikse raviga saavutas oluliselt suurem hulk patsientidest sügeluse olulise vähenemise (PP-NRS4 ravivastus: suurima kiheluse numbriline hindamisskaala skoor uuringu algusega võrreldes paranenud  $\geq$ 4 punkti) uuringu 2. nädalaks, võrreldes dupilumabi ja paikset ravi saanud patsientidega (erinevus 22,1% (95%UV: 13,5-30,7%,  $p < 0,001$ ). Abrotsitiniib 100 mg ei omanud statistilist erinevust võrreldes dupilumabiga.

Võrgustik metaanalüüsi (NMA) kaasati kokku 19 randomiseeritud 2. ja 3. faasi platseebokontrollitud uuringut, kus hinnati abrotsitiniibi, baritsitiniibi, dupilumabi, lebrikizumabi, nemolizumabi, tralokinumabi ja upadatsitiniibi efektiivsust AD ravis. Monoterapia uuringutes oli kõige efektiivsem upadatsitiniib 30mg kord päevas (EASI-50 saavutati 83,6% juhtudel), abrotsitiniib 200mg kord päevas (74,6%), upadatsitiniib 15mg (70,5%), dupilumab 300mg iga 2 nädala järel (63,4%) ja abrotsitiniib 100 mg kord päevas (56,7%). Kombinatsioonravis saavutas EASI-50 abrotsitiniibi 200mg puhul 86,6%, dupilumab 82,4% ja abrotsitiniib 100mg (79,7%). EASI-75 saavutati Abro200, dupilumabi 300mg, Abro100 vastavalt 71%, 65%, 61% ning EASI-90 49%, 42%, 38% juhtudel.

Ohutusanalüüs (kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamine kombinatsioonravi korral) näitas, et abrotsitiniib on mõõduka kuni raske AD raviks hästi talutav. Ravi katkestamiseni (3 uuringut, n=1178) viivate kõrvaltoimete esinemise tõenäosus oli suurem baritsitiniib 4mg (95%UV 0,22–7,88) ja abrotsitiniib 200mg (95%UV 0,22–5,14) puhul võrreldes platseeboga.

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

Taotleja on esitanud kuluneutraalsusanalüüsi, milles võrreldi abrotsitiniibi kasutamisega seotud kulusid upadatsitiniibi kuludega. Tuginedes esitatud analüüsile ei kaasne abrotsitiniibi hüvitamisega eelarvele lisakulu.

#### **Diskussioon**

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja vajaduse üle. Tõdeti, et taotletav ravim täiendaks mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientide ravivõimaluste valikut. Sellest tulenevalt hindab komisjon vajadust tagasihoidlikuks. Uuringutes on näidanud abrotsitiniib samaväärsust upadatsitiniibiga, osades tulemusnäitajates ilmnes mõningane paremus dupilumabi ees. Ravimi ohutusprofiil on soodne ning kõrvaltoimed üldiselt kergemapoolsed.

Arutleti majandusliku põhjendatuse üle. Tuginedes taotleja esitatud kuluneutraalsuse analüüsile, siis lisakulu eelarvele ravimi rahastamisega ei kaasne. Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata ravivajadus ning samaväärsed alternatiivid on kättesaadavad, peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks ca ...% säästu saavutamise.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse abrotsitiniibi rahastamiseks 100% soodsmääraga mõõduka või raske atoopilise dermatiidiga patsientide, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile tsüklosporiiniga 8–12 nädala jooksul või kellele see on vastunäidustatud või põhjustanud talumatuid kõrvaltoimeid raviks rahuldada tingimusel, et ravimi hüvitamisega kaasneks teatav sääst.

## **7. MEMO: TAFAMIDIS**

**Taotlus:** 100%, metsikut tüüpi või päriliku transtüretiiniga seotud amüloidoosi raviks kardiomiopaatiaiga täiskasvanud patsientidel.

Taotlust arutati esmakordselt ravimikomisjonis 18.08.2022<sup>1</sup>.

### **Diskussioon – tafamidis 18.08.2022**

*Komisjon nentis, et antud haiguse puhul on vajadus täiendava ravivõimaluse järele suur. Komisjoni hinnangul on tafamidis uuringutes näidanud head efekti. Kuigi ravim on efektiivne, on ravimile määratud äärmiselt kõrge hinna tõttu majandusanalüüsi tulemus ka taotleja enda arvutuste kohaselt äärmiselt ebasoodne.*

*Müügiloa hoidja sõnul on nad avatud tulemuspõhiseks riskijagamiseks. Komisjon nentis, et antud ravimi puhul võib olla keeruline tulemuspõhiselt riske jagada, kuid müügiloa hoidja konkreetse pakkumise korral on komisjon valmis taotlust uuesti arutama.*

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

*Komisjon soovib taotlust uuesti arutada, kui MLH on teinud hinnapakkumise/riskijagamise pakkumise, mis tagab ravimile kulutõhusa hinnataseme.*

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

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

Amüloidoos on valguainevahetuse häire, mille korral ladestub kudedesse ja elunditesse valguline aine amüloid. Amüloidoosi klassifitseeritakse vastavalt valgule, mis enamiku ladestumistest põhjustab. ATTR on amüloidoosi vorm, mida põhjustab transtüretiin (TTR). Kaks peamist ATTR fenotüüpi on ATTR polüneuropaatia (ATTR-PN) ja ATTR kardiomiopaatia (ATTR-CM), kus amüloidi ladestumine südames põhjustab kardiomiopaatiat. Amüloidi ladestumine põhjustab diastoolse ja süstoolse düsfunktsiooni tekke, mille tõttu kogevad patsiendid tavaliselt südamepuudulikkuse sümptomeid (nt väsimus, õhupuudus, tursed), arütmiaid, isheemiat ja/või juhtehäireid.

<sup>1</sup> [https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Ravimikomisjon\\_18.08.2022\\_avalik.pdf](https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/ravimid/Ravimikomisjon_18.08.2022_avalik.pdf)

Ilma ravita on mediaanelulemus pärast diagnoosi 2-6 aastat päriliku haiguse korral ja 3,5-5 aastat metsiktüüpi haiguse korral.

#### Alternatiivne ravi:

Tervisekassa ravimite ja tervishoiuteenuste loetelu kaudu spetsiifilisi ATTR-CM ravivõimalusi rahastatud ei ole. Kättesaadavad on erinevad toimeained, mida kasutatakse sümptomaatiliseks ATTR-CM raviks (vedelikumahu reguleerimine diureetikumide abil, ning arütmiate ravi, sealhulgas südamestimulaatorite kasutus südameblokaadi või bradükardia raviks). Sümptomaatiline ravi ei mõjuta haiguse progresseerumist.

#### **Taotleja täiendav ettepanek**

Ravimi müügiloa hoidja Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal on esitanud omapoolsed vastuväited ravimikomisjoni otsuse kohta ning täiendava hinnapakkumise.

Taotleja uus hinnapakkumine on ...% soodsam (jaehind) võrreldes esialgses taotluses olnud hinnaga, millega jääb ICER/QALY väärtus vahemikku ... – ... eurot, sõltuvalt mudelis kasutatud sisenditest.

Ühe patsiendi aastane ravi läheb uue hinnapakkumisega ravikindlustusele maksma ... eurot (vs vana pakkumine ... eurot) ning arvestades ravi mediaankestust (39 kuud) maksab ühe patsiendi ravi ... eurot (varasem ... eurot). Kulu 15-20 patsiendi korral on ... kuni ... eurot aastas.

Oma vastuväites rõhutab taotleja, et ATTR-CM (transtüretiiniga seotud amüloidoos koos kardiomiopaatia) on harvaesinev, surmaga lõppev haigus, millele Eestis ravivõimalused puuduvad. Ravimikomisjon on nõustunud, et tafamidis on näidanud head kliinilist efekti. Taotleja arusaamise kohaselt on harvikaiguste kokkuleppeline ICER/QALY piirmäär Tervisekassas olnud 100 000 EUR ning leiab, et Pfizeri poolt pakutud hinnatase jääb oluliselt allapoole harvikaiguste ICER/QALY piirmäära. Samuti rõhutab taotleja, et ravimikomisjoni protokollis ei ole välja toodud, et nõutav hinnatase on ICER/QALY 40 000 EUR, komisjon viitab kulutõhususele, kuid nii nagu eespool mainitud, kulutõhusus harvikaiguste puhul on olnud siiani kõrgem. Taotleja palub esitatud hinnapakkumist kaaluda või pikemat selgitust, mis põhjustel Tervisekassa/ravimikomisjon ei käsitle ATTR-CM harvikaigusena. Samuti on nad hea meelega valmis kohtumiseks, eesmärgiga selgitada täpsemalt haiguse olemust ning asjaolusid, miks näevad seda koos erialaspetsialistiga Eesti eelkõige harvaesineva haigusena. Eestis on tänaseks diagnoositud 2 ATTR-CM patsienti, kes on ravi ootel.

#### **Tervisekassa arvamus**

Rahvusvahelise statistika järgi on metsiktüüpi ATTR-CM-i levimus 2,8:10 000 elaniku kohta ning päriliku ATTR-CM-i levimus 0,11:10 000 elaniku kohta. Selle kohaselt võiks Eestis olla ca 370 metsiktüüpi haigusega ja 14 päriliku haigusega inimest. Koos ekspertidega on müügiloahoidja hinnanud, et tegelik vajadus ravi järele Eestis on 10-20 patsienti aastas. Komisjon ei vaidle vastu kehtestatud harvikaiguste definitsioonile Euroopa Liidus, aga Eesti tingimustes ei saa käsitleda kõiki selliseid haiguseid eristaatuses, kus on rohkem kui 1-2 patsienti ning tuleb lähtuda tavapärasest raske haiguse kulutõhususe lävendist, mis on 40 000€/QALY kohta. Seda põhimõtet on komisjon hiljuti väljendanud teise ravimi menetluse raames augustis.

Vajadus täiendava ravivõimaluse järele on suur, ravimi müügiloa hoidja on teinud oluliselt soodsama hinnapakkumise ning MLH on valmis sõlmima viimase hinnapakkumisega 100% tagasimaksega hinnakokkuleppe. Tervisekassa teeb ettepaneku sõlmida ...-aastane hinnakokkulepe, millega fikseerime ravimi jaemüügi eeldatava mahu, st esimesel aastal ..., teisel ... ja kolmandal aastal ... patsiendi kulu ning jaemüügi mahu ületamisel maksab ravimitootja ...% ülekulust tagasi.

#### **Diskussioon**



Komisjon arutles müügiloahoidja täiendava pakkumise üle. Hinda on võrreldes algselt esitatuga langetatud ...% võrra, mille korral jääb ühe patsiendi aastane ravimaksumus aktsepteeritavasse vahemikku. Komisjoni hinnangul püsib ebakindlus patsientide arvus, kuna ei ole üheselt selge, kui palju patsiente Eestis tegelikult selle diagnoosiga olla võib. Koos ekspertidega on taotleja hinnanud ca ...-... patsienti aastas ning riski maandamiseks on müügiloahoidja nõustunud tagasimaksega hinnaleppega, mille korral tasub müügiloahoidja ...% kokkulepitud jaemüügi mahu ülekulust tagasi. Komisjon on valmis aktsepteerima MLH pakkumist, kui nad maandavad patsientide hulga ebakindlusest tuleneva eelarveriski.

Arvestades suurt vajadust täiendava ravivõimaluse järgi taotletud segmendis, uuringutega tõendatud efektiivsust, müügiloahoidja täiendavat hinnapaksumist ja tagasimaksega hinnakokkuleppe sõlmimise valmidust, soovib komisjon taotluse rahuldada.

**Komisjoni arvamus (ühehääline):**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse tafamidise hüvitamiseks metsikut tüüpi või päriliku transtüretiniiniga seotud amüloidoosi raviks kardiomüopaatiaga täiskasvanud patsientidel, rahuldada.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija