

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Tervisekassa, ruum 401
Algus kell 13.00, lõpp kell 14.15

12.10.2023 nr 7

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Laura Viidik (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. Avatrombopaag (Lisa 1. Oy Swedish Orphan Biovitrum Ag taotlus ravimi **Doptelet** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Finerenoon (Lisa 2. Bayer OÜ taotlus ravimi **Kerendia** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloahoidja tagasiside Tervisekassa ekspertarvamusele, nefroloogi arvamus);
3. Triptoreliin (Lisa 3. Ipsen Pharma taotlus ravimi **Diphereline** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused, müügiloahoidja tagasiside);
4. Olapariib (Lisa 4. AstraZeneca OÜ taotlus ravimi **Lynparza** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused)

1. AVATROMBOPAAG

Taotlus: 100%, esmase kroonilise immuuntrombotsütopeenia raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus ei allu muudele ravimitele

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Immuuntrombotsütopeenia (edaspidi ITP) on haruldane omandatud autoimmuunhaigus, mida iseloomustab madal trombotsüütide arv, mis tuleneb trombotsüütide lagunemisest ja tootmise vähenemisest. ITP on määratletud trombotsüütide arvuga $<100 \times 10^9/l$ ning seda võib määratleda primaarse ja sekundaarse haigusena. Esimesel juhul on tegemist trombotsütopeenia juhtumiga, millel puudub algpõhjus, teisel juhul tekib trombotsütopeenia erinevate haiguste tagajärjel (nt infektsioon, kasvaja) või ravimi kasutamise tagajärjel.

ITP avaldub veritsusele kalduvuse, suurenenud hematoomide ja vere ekstravasatsioonina kapillaaridest nahka ja limaskestadesse – petehhiate tekkena. Levinuim kliiniline ilming on verejooks, mis esineb kõige sagedamini eakatel, kelle seas on ITP esinemissagedus kõrgeim. ITP korral esineb veritsus, mis hõlmab nahka, suuõõnt ja seedetrakti. Patsientidel võib esineda raskeid verejookse, sh ajusisest verejooksu. Koljusisese ehk intrakraniaalse verejooksu oht on kõrgem täiskasvanud ITP patsientidel, esinedes 1,76% täiskasvanud patsientidel ja 0,56% lastel. Enamik intrakraniaalsetest hemorraagiatest esineb patsientidel, kelle trombotsüütide arv on $<10 \times 10^9 /l$. Lisaks väsimusele, mis kaasneb 22-39% patsientidest on suurenenud ka tromboosirisk ja arteriaalse trombemboolia tekkimine. Põhiline surma põhjustaja ITP haigetel on verejooks, mis sagedamini on spontaanne või trauma tagajärjel tekkinud.

ITP esinemissagedus on hinnanguliselt 2–5 juhtu 100 000 inimese kohta kogu maailmas ning Euroopas 3,3 juhtu 10 000 inimese kohta. Haigus on krooniline ca 67%-l täiskasvanud patsientidest. Eestis puudub ametlik statistika ITP esinemissagedusest. Hinnanguliselt on esinemissagedus 3-6 juhtu 100 000 täiskasvanu kohta aastas. ITP patsiendi keskmine vanus on 45 aastat, haigestuvad enam naised ning 60% patsientidest vajavad diagnoosimisel ravi.

Alternatiivne ravi:

Esmavaliku ravivõimaluste hulka kuuluvad kortikosteroidid (prednisoloon või suurtes annustes deksametasoon), mida kasutatakse trombotsüütide arvu kiireks tõstmiseks ja verejooksude vähendamiseks. Intravenoossed immunoglobuliinid soovitatakse lisada kortikosteroididele, eriti kõrge hemorraagilise riskiga patsientide raviks, kui on vajalik kiirem trombotsüütide arvu tõus.

Teises ravireas on soovitatud trombopoteiini retseptorite agoniste (edaspidi TPO-RA) (eltrombopaag, romiplostim). Vajadusel vahetatakse ravi eltrombopaagilt romiplostimile või vastupidi. Tervisekassa poolt on 100% soodusmääraga hüvitatud nii romiplostim kui ka eltrombopaag.

Kolmandas ravireas (kui kõik eelnevad raviread on ebaõnnestunud) soovitatakse TPO-RAd, rituksimabi või tsüklofosfamiidi. Splenektomia on ravijuhistes soovitatud kestva ITP korral pärast muude ravide ebaõnnestumist ning mitte enne haiguse 12. kuud.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Avatrombopaagi efektiivsust ja ohutust on hinnatud 3. faasi mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, paralleelrühma ja platseebokontrolliga uuringus Study 302 (E5501-G000-302), mis hõlmas põhiuuringut ja avatud jätku-uuringut ning mille raames hinnati suukaudse avatrombopaagi (AVA) efektiivsust ja ohutust võrreldes platseeboga (PBO) kroonilise ITP-ga patsientidel. Uuringusse kaasati ≥ 18 aastased patsiendid, kellel oli ≥ 12 kuu kestnud ITP ja kahe mõõtmise keskmine trombotsüütide arv $<30 \times 10^9/l$. Patsiendid olid varasemalt ravitud vähemalt ühe ITP ravimiga. Uuringusse ei kaasatud muuhulgas sekundaarse ITP-ga patsiente; kliiniliselt olulise tromboosiga patsiente ning patsiente, kes olid 4 randomiseerimiseelse nädala jooksul kasutanud romiplostimit või eltrombopaagi. Ravi tõhusust hinnati 6-kuulise raviperioodi jooksul ning ohutust kuni 76 nädalat pärast põhiuuringu lõpetamist. Sajast skriinitud patsiendist kaasati ja randomiseeriti uuringu ravile 49 (AVA=32 ja PBO=17), põhiuuringu läbisid 22 (68,8%) AVA ja 1 (5,9%) PBO ravirühma patsientidest.

Esmane tulemusnäitaja uuringu põhifaasi ajal oli nädalate arv 6-kuulise perioodi jooksul, mil trombotsüütide arv püsis $\geq 50 \times 10^9/l$ ilma erakorralise täiendava ravita. Teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellel saavutati trombotsüütide arvu eesmärk 8. ravipäevaks ja kellel oli võimalik vähendada kaasuvate ITP ravimite kasutamist.

Lisaks hinnati püsivat trombotsüütide vastust (patsientide osakaal, kellel trombotsüütide arv püsis soovitud tasemel vähemalt 6 nädala jooksul viimase 8 ravinädala ajal); veritsuste esinemist ja nende raskust ning patsientide osakaalu, kes vajasid erakorralist täiendavat ravi.

Jätku-uuringu esmane tulemusnäitaja oli pikaajalise ravi ohutus ja talutavus, hinnati trombotsüütide arvu vastust, veritsuste teket ja erakorralise täiendava ravi kasutamist.

Tulemused:

- Avatrombopaaag saavutas platseeboga võrreldes paremuse : uuringu 26 nädala jooksul oli AVA ravirühmas trombotsüütide ravivastusega ($\geq 50 \times 10^9/l$) kumulatiivne nädalate arv oluliselt kõrgem kui PBO-l (mediaan 12,4 vs 0; keskmine 12,0 vs 0,1 nädalat; $p < 0,0001$)
- 8. päeval saavutas trombotsüütide arvu eesmärgi ($\geq 50 \times 10^9/l$) 66% patsientidest AVA ja 0% PBO grupis, $p < 0,0001$. AVA ravi saanud patsientidest 5 (33,3%) ja PBO ravi saanud 0 (0,0%) patsiendist vähendasid samaaegset ITP ravi (33,3% vs 0%; 95% UV 9,48, 57,19), ehkki antud tulemus ei saavutanud statistiliselt olulist erinevust vähese samaaegset ravi kasutava patsientide arvu tõttu. Täiendavate ITP ravimite kasutamist vajab ka suhteliselt väike patsientide hulk ($n=22$).
- Püsiva trombotsüütide ravivastuse määr oli AVA ravirühmas oluliselt kõrgem (34,4%; 95% UV, 17,92, 50,83) kui PBO ravirühmas (0,0%; $p=0,009$)
- Avatrombopaaagi ravi ajal ei vajanud patsiendid päästeravi (esmane tulemusnäitaja; 12 nädalat vs 0,1 nädalat, $p < 0,0001$).
- Põhi- ja jätkufaasis tekkis ravimiga seotud kõrvaltoimeid AVA ravirühmas 66% ($N=31$), nendest 31,9% esinesid rasked kõrvaltoimeid. Sagedasemad kõrvaltoimed olid peavalu (29,8%), kontusioon (40,4%) ja ülemiste hingamisteede infektsioonid (23,4%).

Seni avaldatud meta-analüüside põhjal on avatrombopaaag vähemalt sama efektiivne ja ohutu kui teised Tervisekassa poolt soodustatud TPO-RA-d (romiplostim ja eltrombopaaag). Vähemalt ühes meta-analüüsis on viidatud TPO-RA kasutamisel ITPga patsientidel veritsuste üldsuremuse vähenemisele. Retrospektiivse vaatlusuuringu, milles eltrombopaaagi või romiplostiimi saanud patsiendid läksid üle ravile avatrombopaaagiga ($n=44$), tulemused toetavad soovitud ühe TPO-RA sobimatuse/ebaefektiivsuse korral proovida teist sama klassi ravimit.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kuluneutraalsuse analüüsi, mis võrdleb avatrombopaaagi Eestis enimkasutatud TPO-RA eltrombopaaagiga immuuntrombotsütopeenias ravis ning esitatud hinnapakumise ja ravimite ühe kuu kulud võrdsed. Taotleja on esitanud ka avatrombopaaagi jaemüügi mahu prognoosi (Tabel 1). Taotleja on lisaks toonud välja, et 2020-2022 on eltrombopaaagiga või romiplostiimiga ravi saavate patsientide arv suurenenud 28-lt 43-le. On realistlik, et ravi vajavate patsientide arv suureneb sarnases tempos, kuna patsiendid vajavad ravi pikaajaliselt.

Taotleja prognoosib avatrombopaaagi turuosaks esialgu 10% ning turuosa suurenemist 10% võrra aastas, mis tähendab 3 aastaga patsientide arvu suurenemist ... Kui avatrombopaaagi kasutavate patsientide arv suureneb, siis samal ajal väheneb teiste TPO-RA-de kasutamine, kuivõrd praegused juhised antud ravimite omavahelist kombineerimist ei soovita. Tervisekassa statistikale tuginedes on TPO-RA ravil olevate patsientide arv viimase kolme aasta jooksul olnud tõepoolest kasvutrendis. See võib viidata sellele, et patsiendid püsivad ravil mitu aastat järjest. Igal aastal lisandub 8 uut patsienti, mis vastab TPO-RA ravimeid kasutanud patsientide arvu keskmisele kasvule. Prognoos sõltub ka ITP raskusastmest, arstide valikust ja turundustegevusest.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletud ravim on efektiivsuse ja ohutuse poolest sarnane juba samal näidustusel rahastatud ravimitega (eltrombopaaž, romiplostim). Tõdeti, et taotletud ravim annaks täiendava valiku juba soodustatud ravimite kõrval, kuid ei asendaks neid täielikult. Sellest lähtuvalt hinnati täiendava ravivõimaluse vajadust mõõdukaks. Ravimitel on mõningased erisused manustamisel, romiplastiin on saadaval subkutaanse süstena kord nädalas, eltrombopaaži ei soovitata kasutada maksakahjustusega ITP patsientidel ning tablette tuleb võtta vähemalt kaks tundi enne või neli tundi pärast antatsiide, piimatooteid (või teisi kaltsiumisisaldusega toiduaineid) või polüvalentseid katioone (nt raud, kaltsium, magneesium, alumiinium, seleen ja tsink) sisaldavaid mineraalainete preparaate. Avatrombopaaž on samuti suukaudne tabletravi, mida tuleb manustada koos toiduga samal kellaajal.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Tuginedes taotleja esitatud kuluneutraalsuse analüüsile lisakulu ravimi rahastamisega ei kaasne. Küll aga võib oodata lähitulevikus alternatiivse ravimi eltrombopaaži geneeriliseks muutumist. Komisjon nentis, et kui hetkel lisada ravim soodusravimite loetellu eltrombopaažiga võrreldes kuluneutraalse hinnaga, võib juhtuda, et teatud aja pärast eltrombopaaži hind langeb. Sellest tulenevalt peab komisjon vajalikuks sõlmida hinnalepe, mille kohaselt vaadatakse avatrombopaaži hind üle juhul kui alternatiivsete, Tervisekassa poolt hüvitatavate ravimite hind peaks muutuma. Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata vajadus ning samaväärsed alternatiivid on kättesaadavad, siis peab komisjon taotluse rahuldamiseks vajalikuks ... saavutamise. Lisaks on asjakohane kehtestada sarnased väljakirjutamise tingimused eltrombopaažiga.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse avatrombopaaži rahastamiseks 100% soodusmääraga esmase kroonilise immuuntrombotsütopeenia raviks rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb ...

2. FINERENOON

Taotlus: 75/90%, 2. tüüpi diabeediga seostatava kroonilise neeruhaiguse (koos albuminuuriaga) raviks täiskasvanutel

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Krooniline neeruhaigus (KNH) on üle kolme kuu kestnud neerude struktuuri või funktsiooni hälve, mis on vaikselt ja algstaadiumis oluliste kaebusteta kulgev ning mille korral esineb vähemalt üks järgmistest tunnustest: albuminuuria, haiguslik leid uriini sademes, tubulaarkahjustusest tingitud elektrolüütide häire, haiguslik morfoloogiline leid, kuvamisuuringutel ilmnenud struktuurimuutus, neerusiirdamine anamneesis ja/või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine alla 60 ml/min/1,73 m². KNH-ga patsientidel on tihti palju kaasuvaid haiguseid (diabeet, hüpertensioon, südameveresoonkonnahaigused), mis kiirendavad KNH progressiooni. KNH progresseerumine võib viia neeruasendusravi vajaduseni.

KNH levimus diabeetikute seas on >25% ja hinnanguliselt tekib 40% diabeetikute elu jooksul krooniline neeruhaigus. KNH esmane kliiniline ilming 2. tüüpi diabeediga patsientidel on püsivalt suurenenud albumiini eritumine uriiniga. Ravimata albuminuuria progresseerub järk-järgult ja ligikaudu 10–15 aasta pärast tekib väljendunud albuminuuria. Kõikidest põhjustest tingitud suremus on diabeediga

KNH patsientidel oluliselt suurem kui ainult diabeetikutel, vastavalt 31,1% vs. 11,5%. Kui KNH patsiendil esines nii albuminuuria kui ka eGFR-i langus, on vastav näitaja 55%.

Alternatiivne ravi:

Eesti kroonilise neeruhaiguse ennetuse ja käsitlemise juhend (2017) soovib kõigil KNH-ga patsientidel, kellel esineb albuminuuria (UACR >30 mg/mmol või >300 mg/g) kasutada KNH progresseerumise aeglustamiseks reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) antagonistide. Kroonilise neeruhaiguse korral kasutatakse esmavaliku ravina RAAS-i antagonistide: angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid ehk ACE-sid (nt enalapriil, ramipriil, fosinopriil, kaptopriil) või angiotensiin II retseptori blokaatoreid ehk ARB-e (nt valsartaan, telmisartaan, losartaan, olmesartaan, kandesartaan). Kõikidel diabeetilise nefropaatiaga KNH-ga patsientidel, kellel esineb albuminuuria (UACR >3 mg/mmol või >30 mg/g), soovitatakse kasutada sõltumata kõrgvererõhktõve olemasolust vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks RAAS antagonistide.

Kinnitamisel on uuendatud kroonilise neeruhaiguse ennetuse ja käsitlemise juhend:

Kroonilise neeruhaigusega patsiendil kasutage kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks SGLT-2 inhibiitorit. Tugev soovitus, kõrge tõendatuse aste [UUS 2023]

Kroonilise neeruhaiguse ja 2. tüüpi diabeediga patsiendil kaaluge lisaks standardravile kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks mittesteroidsete mineralokortikoidide retseptorite antagonistide kasutamist. Nõrk soovitus, kõrge tõendatuse aste [UUS 2023] [RAKENDUSPIIRANG]

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Finerenooni efektiivsust ja ohutust on hinnatud III faasi, mitmekeskuselistes, topeltpimedates, platseebokontrolliga uuringutes FIDELIO-DKD ja FIGARO-DKD, mille tulemused on koondanud koondanalüüsi FIDELITY. Uuriti 2. tüüpi diabeediga seostatava kroonilise neeruhaigusega täiskasvanud patsientidel finerenooni vs platseebo toimet renaalsetele ja kardiovaskulaarsetele näitajatele. Patsiendid pidid saama standardravi, sh angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorit või angiotensiiniretseptori blokaatorit (ARB) maksimaalses talutavas annuses. Finerenooni algannus oli vastavalt patsiendi neerufunktsioonile kas 10 mg või 20 mg.

- FIDELIO uuringus defineeriti KNH kui püsiv mõõdukalt tõusnud albuminuuria (UACR ≥ 30 – ≤ 300 mg/g) eGFR-iga ≥ 25 – < 60 ml/min/1,73m² ja diabeetilise retinopaatia olemasolu või püsiv tugevalt tõusnud albuminuuria (UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g) ja eGFR ≥ 25 – < 75 ml/min/1,73m².
- FIGARO uuringus defineeriti KNH kui püsiv mõõdukalt tõusnud albuminuuria (UACR ≥ 30 – ≤ 300 mg/g) eGFR-iga ≥ 25 – < 90 ml/min/1,73m² või püsiv tugevalt tõusnud albuminuuria (UACR ≥ 300 – ≤ 5000 mg/g) ja eGFR ≥ 60 ml/min/1,73m².
- Mõlemas uuringus pidi patsientide algne seerumi kaaliumi tase olema $\leq 4,8$ mmol/l.

Koonduringusse kaasati 13 026 patsienti: 6519 finerenooni ja 6507 platseebo rühma. RAAS rühma ravimit kasutas 99,8% (n=6408) patsientidest ning SGLT-2 inhibiitorit 6,7% (n=877) patsientidest. Kardiovaskulaarne liit-tulemusnäitaja hõlmas aega kardiovaskulaarse surmani, mitteletaalse müokardiinfarktini, mitteletaalse insuldini või südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiseni kulunud aega. Renaalne liit-tulemusnäitaja hõlmas järgmisi tulemusnäitajaid: neerupuudulikkuse esmase ilmnemiseni kulunud aeg, eGFR-i püsiv vähenemine 40% või rohkem ja renaalne surm. Uuringu jälgimisperioodi mediaankestus oli 3 aastat.

Koondanalüüs kinnitas mõlema eraldi tehtud uuringu tulemusi:

- Finerenooni lisamine raviskeemi vähendab kliiniliselt oluliselt patsientide riski kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkeks. Kardiovaskulaarne liit-tulemusnäitaja esines 825-l (12,7%) finerenooni saanud patsiendil ja 939-l (14,4%) platseebot saanud patsiendil (HR: 0,86; 95% UV: 0,78–0,95; p = 0,0018), renaalne liit-tulemusnäitaja ilmnis 360-l (5,5%) patsiendil, kes said finerenooni ja 465-l (7,1%) patsiendil, kes said platseebot (HR: 0,77; 95% UV: 0,67–0,88; p= 0,0002).
- Kardiovaskulaarsete liit-tulemusnäitajate puhul oli statistiliselt oluline erinevus südamepuudulikkuse tõttu hospitaliseerimiste arvus (risk vähenes 22%). Renaalse tulemusnäitajate puhul vähenes risk kõikides kõikide näitajate osas (v.a. renaalne surm).
- Tõsiseid kõrvaltoimeid esines 31,6% finerenooni rühmas ning 33,7% platseebo rühmas. Finerenooni peamine kõrvaltoime on hüperkaleemia. Hüperkaleemiat esines 14,0% finerenooni rühmas ning 6,9% platseebo rühmas, ravi katkestas hüperkaleemia tõttu vastavalt 1,7% ja 0,6% patsientidest.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloa hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, et hinnata finerenooni kulutõhusust 2. tüüpi diabeediga seostatava KNH-ga (koos albuminuuriaga) täiskasvanute ravis Eestis. Kuluefektiivsuse mudelis hinnati FIDELITY koondanalüüsi tulemuste põhjal finerenooni koos standardraviga (SoC) võrreldes standardraviga. SoC koosneb järgmistest ravimiklassidest: AKEi, ARB, beetablokaatorid, diureetikumid, kaltsiumi antagonistid, statiinid, trombotsüütide agregatsiooni inhibiitorid ja glükoosisisaldust alandavad ravimeetodid (sh SGLT2-inhibiitorid). Mudel kirjeldab kardiovaskulaarseid sündmusi ja muutuseid neeruhaiguse raskusastmetes, mida patsiendid läbivad 4-kuuliste tsüklitena patsiendi eluea jooksul. Mudelis rakendati eluaegset ajaperspektiivi (35,2 aastat). Analüüs on esitatud Tervisekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning kasutatud on tulude ja kulude 4% diskonteerimismäära.

Põhistsenaariumi tulemused näitavad, et finerenoon + SoC ravi pikendas võrreldes standardraviga oodatavat eluiga 0,18 aasta võrra ja kvaliteediga kohandatud eluaastaid 0,13 aasta võrra ning maksumus oli ... eurot. Finerenooni + SoC-ga täiendkulu tõhususe määr ICER/QALY on ... eurot ja täiendava eluaasta maksumus ... eurot.

Tervisekassal olid esitatud analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- Kasutades 5% diskonteerimismäära ning kasutades eluaja ajahorisonti (35,2 aastat), tuleb täiendkulu tõhususe määr ICER/QALY ... eurot ja täiendava eluaasta maksumus ... eurot.
- Tervisekassa aktsepteerib eluaegset ajaperspektiivi, kuid kuna ka taotleja toob välja, et tulemused olid mõnevõrra tundlikud muutuste suhtes modelleerimise ajahorisondis, kasutas Tervisekassa kulude hindamisel ka 20 aastast ajahorisonti, mille tulemusel ICER/QALY on ... eurot ja täiendava eluaasta maksumus ... eurot.

SGLT-2 inhibiitorit dapaglifosiini on hinnatud täiskasvanutele kroonilise neeruhaiguse (KNH) raviks Tervisekassa poolt 2022. a. Rahvusvahelise, mitmekeskuselise, randomiseeritud topelpimedana, platseebokontrolliga 3. faasi uuringus DAPA-CKD, mille patsientide populatsioon oli sarnane antud ravimi uuringus osalenutele, saavutati kardiovaskulaarse ja renaalse liit-tulemusnäitaja puhul tulemused, mis ei viita, et finerenoon võiks omada dapaglifosiini ees mingeid eeliseid.

Arvestades asjaolu, et ei ole teada, milline on finerenooni efektiivsus kasutades ravimit täiendavalt SGLT-2 inhibiitoritele ning tõendamata paremust SGLT-2 inhibiitoritega võrreldes, ei tohiks Tervisekassa hinnangul ravi finerenooniga olla kallim kui ravi SGLT-2 inhibiitoritega. SGLT-2 inhibiitorite ravipäeva maksumus raviminfo.ee andmetel on 1,142 eurot, finerenooni ravipäeva

maksumus on ... eurot. Kerendia (10 mg ja 20 mg) aktsepteeritav maksimaalne jaemüügihind koos käibemaksuga on ... eurot. Sellest lähtuvalt peaks ravimi jaehind langema ca ...%.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja on teinud Tervisekaasale konfidentsiaalse hinnapakkumise ning arvestades taotleja poolt ennustatud müügi mahte, oleks ühe patsiendi ravi maksumus Kerendiaga 75/90% soodusmäära korral Tervisekassale ca ... € (arvestades keskmiselt 10 pakki patsiendi kohta) aastas. Kui finerenooni hakatakse kasutama standardravile lisaks, siis lähtudes taotleja patsientide arvu prognoosist oleks Tervisekassa lisakulu 2024. aastal ... - ... €, 2025. aastal ... - ... € ning 2026. aastal ... - ... €. Arvestades, et taotleja prognoos võib olla alalävine, võib lisakulu olla ka oluliselt kõrgem.

Taotleja tagasiside KTH-le:

- 2. tüüpi diabeediga (2TD) patsientide kroonilise neeruhaiguse teke ning progresseerumine on seotud 3 mehhanismiga: metaboolne (kõrge veresuhkur ja vere lipiidide sisaldus), hemodünaamiline (kõrge vererõhk) ning põletikuline ja fibrootiline. Momendil on teist tüüpi diabeediga patsiendile olemas ravimid, mis mõjutavad metaboolseid ja hemodünaamilisi faktoreid. Finereroon oma uue toimemehhanismiga pidurdab neerudes ja südames mineralokortikoidretseptori liigaktiivsusest tingitud põletiku ja fibroosi teket ning seeläbi vähendab 2TD-ga seostatava KNH patsientide renaalseid ja kardiovaskulaarseid tüsistusi.
- Uuringute DAPA-CKD ning finerenooni uuringute FIDELIO-DKD ja FIGARO-DKD patsiendipopulatsioonid olid erinevad: finerenooni uuringutesse kaasamisel oli albuminuuria madalaim väärtus 30 mg/g, kuna 2TD-ga patsientidel on KNH kiirema kuluga ning nõuab varasemat ravi. Samuti ei ole samad vastavate ravimite näidustused ning seega ei sobi SGLT-2 inhibiitorite väljakirjutamise tingimused finereroonile.
- Ravijuhised soovivad kasutada finerenooni patsientidel, kellel on albuminuuria UACR ≥ 30 mg/g ning kõrge risk haiguse progressiooniks. Efektive raviga on võimalik mõõdukas albuminuuria hoida kontrolli all ning albuminuuria võib isegi väheneda A1 kategooriasse. Kui KNH on progresseerunud hilisematesse haiguse staadiumitesse, ei ole tagasipöördumine varasemasse KNH haiguse staadiumi enam võimalik. KNH hilisemad staadiumid vajavad neeruasendusravi ja sagedasi hospitaliseerimisi, mis omakorda tähendab tervishoiusüsteemile suurt rahalist koormust ning patsientidele olulist elukvaliteedi langust.
- Finereroon on antud hinnapakkumise juures kulutõhus efektiivne ravim kogu FIDELITY koondanalüüsi populatsioonil. Kulutõhususe analüüsis olid kaetud kõik patsiendid, sh patsiendid, kelle uACR oli vahemikus 30 - 299 mg/g.

Nefroloogi tagasiside:

Finereroon oleks uus ja väga hea lisavõimalus ühe kõige raskema hulgi patoloogiaga kulgeva haiguse prognoosi parandamiseks ja hilistüsistuste ärahoidmiseks/edasi lükkamiseks. Nagu ka ekspertarvamustes on välja toodud, suurendab krooniline neeruhaigus oluliselt 2TD patsientide haigestumust ja suremust nii otseselt kui ka kaudselt suurendades kardiovaskulaarsete (KV) tüsistuste tekkeriski.

Igapäevases praktikas näeme, kuidas diabeedi ja KNH-ga patsientide tüsistuste esinemine ajas suureneb ja lisaks patsiendi kannatustele suurenevad kulud nii tervishoiule kui ka sotsiaalabi süsteemile. Dialüüsravi alustamisel ei saa unustada sotsiaaltranspordi ja/või patsientide ja need omakeste omaosaluse suurenemist dialüüsil käimiseks. Iga kuu või aasta dialüüsravi vajaduse edasilükkamist väärivad kindlasti maksimaalse võimaliku ravi kasutamist haiguse varasemas staadiumis.

Finerenoon on võrreldes SGLT2-inhibiitoritega erinevate toimemehhanismide ja ohutusprofiilidega, mistõttu samade väljakirjutamistingimuste rakendamine ei ole põhjendatud. 2.tüüpi diabeedi korral on glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) haiguse alguses normaalne või isegi kõrge. See on seotud haiguse alguses tekkiva hüperfiltratsiooniga, kuid vaatamata sellele, et eGFR on normis või kõrge, näitab see neerukahjustuse teket, eriti albuminuria lisandumisel. Seetõttu ei ole eGFRi ülemise piiri seadmine väljakirjutamise tingimustes põhjendatud ja piiraks haiguse progressiooni aeglustava ravi kasutamist KNH algstaadiumites.

Soovitan kasutada ka Eestis samu väljakirjutamise tingimusi nagu on Rahvusvahelise neeruhaiguste mittetulundusorganisatsiooni KDIGO ravijuhendites: 2TD-ga KNH patsientidele, kelle eGFR ≥ 25 ml/min /1,73 m² ja albuminuria (≥ 3 mg/mmol) sõltumata maksimaalsest RAAS ravimi talutavast annusest (või kasutada RAAS ravimite osas sama sõnastust nagu SGLT2i korral - ravim lisandub standardravile ehk AKE-le või ARB-ile, juhul kui viimased pole vastunäidustatud).

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletud näidustuse korral on lisaks standardravile patsientidele kättesaadav ka SGLT-2 inhibiitor dapaglifloosin ning taotletud on soodustuse laiendamist KNH näidustusel ka empaglifloosinile. Tõdeti, et ravimite toimemehhanism on erinev, aga ei ole teada, et ravimitel oleks erinev toime või et finerenoon oleks tõendatult kliinilise kasu poolest SGLT-2 inhibiitoritest efektiivsem. Valmivas kroonilise neeruhaiguse ravijuhendis on käsitletud SGLT-2 inhibiitoreid tugeva soovitusena ja finererooni nõrga soovitusena (tugeva tõendusastmega). Komisjon nentis, et tuginedes uuringutele ning ravijuhistele võib kliinilist kasu lugeda tõendatuks.

Arutleti majandusliku efektiivsuse üle. Tõdeti, et ravikuu maksumus finerenooniga on kallim kui samal näidustusel kasutataval SGLT-2 inhibiitoril, kuid finererooni efektiivsuse ja ohutuse eelised uuringutest välja ei tule. Seetõttu leiab komisjon, et kui käsitleda finererooni SGLT-2 inhibiitorite alternatiivina ja see lisandub standardravile, ei tohiks taotletava ravimi maksumus olla kõrgem kui ravi SGLT-2 inhibiitoritega. Kõrgema hinnataseme korral soovib komisjon taotluse rahuldada juhul, kui finerenoon lisandub standardravile (AKE, ARB) ja SGLT-2 inhibiitorile, juhul kui viimased pole vastunäidustatud või olnud piisavalt efektiivsed. Täpsemad väljakirjutamise kriteeriumid, mille alusel ravivastust hinnatakse, tuleb nefroloogidega koostöös leida. Arvestades, et selles segmendis on patsientide arv väiksem kui esimeses reas, jääb potentsiaalne lisakulu aktsepteeritavasse vahemikku.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse finererooni rahastamiseks 2. tüüpi diabeediga seostatava kroonilise neeruhaiguse (koos albuminuriaga) raviks täiskasvanutel rahuldada ravimi lisandumisel standardravile (juhul kui need pole vastunäidustatud) tingimusel, et ravimi hind on SGLT-2 inhibiitoritega võrreldes kuluneutraalne. Kui hind jääb SGLT-2 inhibiitoritega võrreldes kõrgemaks, soovib komisjon taotluse finererooni rahastamiseks 2. tüüpi diabeediga seostatava kroonilise neeruhaiguse (koos albuminuriaga) raviks täiskasvanutel rahuldada tingimusel, et ravim lisandub standardravile ja SGLT-2 inhibiitoritele ning väljakirjutamise tingimused kooskõlastatakse nefroloogidega.

3. TRIPTORELIIN

Taotlus: 100%, laiendada C61 näidustuse piirangut, lisades piirangule sõnastuse: “metastaatilise vähi korral.“ Sealjuures nii kastratsioonitundlikele (hormoonsensitiivsed) kui -resistentsetele patsientidele.

Käesolevalt on triptoreliin 100% hüvitatud lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga eesnäärmevähiga patsientidele (kliiniline staadium \geq T2c või Gleasoni skoor 8-10 või PSA \geq 20 ng/ml või regionaalsete lümfisõlmede haaratus või positiivne resektsioonipiir) multimodaalse ravi osana kuni 2 aasta vältel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eesnäärmevähk on meestel esinev pahaloomuline kasvaja, mis saab alguse eesnäärme koest. Kasvaja teke on seotud suguhormoonide ja mitmete teiste kasvajaid põhjustavate faktoritega, mis tingivad mutatsioone eesnäärme rakkude DNA-s. Esinemissagedus Eestis on ligi 1000 esmajuhtu aastas ning elu jooksul haigestub umbkaudu iga kuues mees. Hinnanguliselt 10% prostata vähi esmasjuhtudest võivad olla metastaatilised. On hinnatud, et teatud ajahetkel elus olevatest eesnäärmevähiga patsientidest ca 5%-l on metastaatiline haigus, neist omakorda 34%-l on tegemist hormoontundliku prostata vähiga. Kuigi eesnäärmevähi üldine 5-aasta elulemus on 98%, progresseerub esmaselt diagnoositud metastaatiline hormoontundlik prostata vähk sageli agressiivseks hormoonresistentseks prostata vähiks, mille puhul 5 aasta elulemus on vaid 30%.

Alternatiivne ravi:

Hormoontundliku metastaatilise eesnäärme vähi raviks meestele, kellel on sümptomaatiline haigus või oodatav eluiga >5 aastat ja kes taluvad kombineeritud ravi, on eelistatud ravivõimalus androgeenide deprivatsiooniravi (ADT) koos ühega järgmistest võimalustest: abirateroonatsetaat ja prednisoon, apalutamiid, ensalutamiid või dotsetakseel. Väikese haigusega meeste puhul võib kaaluda ADT kasutamist kombinatsioonis välise kiiritusraviga primaarse kasvaja korral. Asümptomaatilise haigusega meeste puhul, kelle eeldatav eluiga on ≤ 5 aastat, võib kaaluda kas kohest ADT-d või jälgimist edasilükatud ADT-ga (meestele keda saab hoolikalt jälgida). Peamised ADT võimalused hõlmavad orhiektoomiat, LHRH-agonisti (gosereliin, triptoreliin, leuproliid), LHRH-antagonisti (degareliks, relugoliks) või varasema põlvkonna antiandrogeene (bikalutamiid, tsüproteroon, nilutamiid, flutamiid).

Eestis on eesnäärmevähi korral kättesaadavad järgmised:

- Orhiektoomia (ühe- või kahepoolne) 100% soodusmääraga tervishoiuteenuste loetelu kaudu (teenus 1K2138, piirhind 388,61 eurot);
- Antiandrogeenid tsüproteroon ja bikalutamiid: 100% soodusmääraga ravimite loetelu kaudu, kui haigus on pärast kirurgilist või medikamentooset kastratsiooni progresseerunud, metastaatilise haiguse korral lühiajaliselt ravi alustamisel LHRH analoogiga, kombinatsioonis kiiritusraviga või juhul kui patsient keeldub eelistatud hormoonravist;
- LHRH-agonistid gosereliin ja triptoreliin: 100% soodusmääraga ravimite loetelu kaudu lokaalse või lokaalselt levinud kõrge riskiga eesnäärmevähiga patsientidele kuni 2 aasta vältel, metastaatilise eesnäärmevähi korral on need toimeained kättesaadavad 50% soodusmääraga. Tervisekassa statistika alusel kasutas LHRH-agoniste eelmisel aastal 50% soodusmääraga ligikaudu 900 patsienti.

Eesti Uroloogide Seltsi hinnangul peavad Eestis tänapäeval paljud meespatsiendid, kellel diagnoositakse surmaga lõppev metastaatiline eesnäärmevähk, lisaks sellele traagilise teadmisele veel täiendavalt leppima kirurgilise kastratsiooniga, mis on tagasipöördumatu, alandav ja alati seotud väga tõsise

psühholoogilise traumaga ja hilisema depressiooni kujunemisega. Paljud nendest haigetest on pensionieas ja tagasihoidliku sissetulekuga ning ei saa endale materiaalsel kaalutlustel lubada hormoonteraapia ravimeid ja peavad seetõttu leppima kirurgilise kastratsiooniga.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Taotleja on keskendunud kirurgilise ning medikamentoosse kastratsiooni testosterooni vähendavale toimele, sest testosterooni tase on otseses seoses eesnäärme vähi suremusega ning haiguse progresseerumisega CRPC (*castrate resistant prostate cancer*) tasemele. Madalamaid testosterooni tasemeid seostatakse suurenenud elulemusega.

Van der Sluis *et al* (2012) võrdlesid LHRH ja kirurgilise kastratsiooni efektiivsust 66 patsiendil. 34 patsienti läbis kirurgilise protseduuri ning 32 patsienti said medikamentooset ravi: 21 said gosereliini, 10 leuproliini ja 1 busereliini. LHRH patsiendid saavutasid testosterooni taseme mediaani 4,0 ng/dl (vahemik <2,9-20,2) ning kirurgilise kastratsiooni läbinud patsiendid saavutasid taseme mediaani 9,2 ng dl (vahemik <2,9-28,8). Erinevus oli rühmade vahel statistiliselt oluline.

Østergren *et al* (2016) kaasasid uuringusse 58 varasemalt hormoonravi mitte saanud meest, kellel oli diagnoositud kaugelearenenud eesnäärmevähk. Patsientide jälgimisaeg oli 48 nädalat ning patsiendid randomiseeriti suhtes 1:1 22,5mg triptoreliini depoosüsti või subkapsulaarse orhiektomia rühma. Testosterooni algtasemele kohandatuna saavutati triptoreliini rühmas 29% suurem langus võrreldes algtasemega (95% UV 17,2-41,7, $p < 0,001$). Triptoreliini rühmas saavutas testosterooni taseme alla 20 ng/dl 97% patsientidest 12. nädalaks, 90% 24. nädalaks ning 100% 48. nädalaks. Oluliselt suuremal osal triptoreliini saanud meestest oli testosterooni tase 12. ja 48. nädalal <20 ng dl võrreldes meestega, kellele tehti orhiektomia (97% vs 79% ja 100% vs 87%, $p < 0,05$).

Shim *et al* (2019) võrdles kolme LHRH (triptoreliin, gosereliin, leuproliid) omavahelist efektiivsust. Tegemist oli retrospektiivse uuringuga kaugelearenenud või metastaatilise eesnäärme vähiga patsientidel. Uuringusse kaasati 125 patsienti: 59 said gosereliini, 44 triptoreliini ja 22 leuproliini. Triptoreliiniga saavutati kõige madalamad testosterooni tulemused – 5,7 ng/dl, erinevus gosereliinist (12,7 ng/dl) oli statistiliselt oluline. Samas oli ka gosereliiniga saavutatud tase alla soovitulikku 50 ng/dl (või hiljutisemat soovitus 20 ng/dl).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja ei ole Tervisekassale esitanud kulutõhususe analüüsi. Soodustatud on 3 erinevat Diphereline raviannust, mida kasutatakse kas iga 4 nädala, iga 3 kuu või iga 6 kuu järel. Ühe patsiendi aastane ravi triptoreliiniga 100% soodusmäära juures maksab Tervisekassale ca ... eurot. Kirurgiline kastreerimine ehk orhiektomia teostatakse ühekordselt ning see maksab Tervisekassale 388,61 eurot. Võrreldes kirurgilise kastreerimisega on triptoreliini kasutamine ca ... korda kallim. Samas on uuringud näidanud, et LHRH analoogide kasutamisel saavutatakse metastaatilise eesnäärmevähiga patsientide seas madalamad testosterooni väärtused kui kirurgilise kastreerimisega. Lisaks on orhiektomia tagasipöördumatu ning patsientidele protseduurina ebameeldivam.

Taotleja jaemüügi mahu prognoos tugineb 2022. a Tervisekassa statistikal (Tabel 1). Soodusmäära tõstmise tooks 2022.a statistika juures lisakulu suurusjärgus ... eurot.

Tabel 1. Lisakulu Tervisekassale triptoreliini soodusmäära tõstmise korral

Ravim	Isikuid	Retsepte	Ravimeid	Tervisekassa kulu 50% soodusmääraga	Tervisekassa kulu 100% soodusmääraga	Lisakulu
DIPHERELINE 11,25 MG	406	958	971			€
DIPHERELINE 22,5 MG	72	100	100			€
DIPHERELINE 3,75 MG	30	124	127			€
Kokku						€

Lisaks triptoreliinile kuulub Tervisekassa ravimite loetellu ka teine LHRH analoog gosereliin, mis on hetkel 50% soodusmääraga samadel tingimustel kättesaadav nagu triptoreliin. Triptoreliini soodusmääratõstmisel viiakse tõenäoliselt ka gosereliini patsiendid triptoreliini ravile üle. 2022. a kasutas gosereliini 190 patsienti ja Tervisekassa tasus selle ravi eest 41 897,25 eurot. Kui need patsiendid kasutaksid kõige populaarsemat ravimit Diphereline 11,25 mg, tasuks Tervisekassa 100% soodusmääratõstmise juures selle ravi eest ca ... eurot. Seega kasvaks lisakulu veel ca ... euro võrra ehk taotletud muudatuse lisakulu võib Tervisekassale olla ca ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse üle. Hetkel on ravim haiguse varasemates staadiumites hüvitatud 100% soodusmääraga, kuid haiguse progresseerumisel metastaatiliseks, peavad patsiendid tasuma 50% ravimi maksumusest. Komisjon tõdes, et eesnäärmevähi ravijuhised annavad tugeva soovitusliku ADT ravi kasutamiseks nii hormoon tundliku kui kastratsiooniresistentse metastaatilise eesnäärmevähi raviks. Teise põlvkonna mittesteroidsed antiandrogeenid, Tervisekassa poolt 100% soodusmääraga hüvitatud abirateroon, ensalutamiid ja apalutamiid, eeldavad samuti samaaegset ADT ravi kasutamist, et säilitada seerumi testosterooni tase <50 ng/dl. Alternatiivse ravivõimalusena on kättesaadav orhiektomia, mis on tagasipöördumatu kirurgiline sekkumine ning mis uroloogide sõnul on alati seotud väga tõsise psühholoogilise trauma ja hilisema depressiooni kujunemisega. Eesti on üks vähesi Euroopa Liidu riike, kus ei ole hormoonteraapia metastaatilise eesnäärmevähi patsientidele 100% rahastatud. Uuringutulemustele tuginedes on triptoreliin orhiektoomiaga võrreldes näidanud laiemat efektiivsust langetamaks testosterooni taset allapoole soovituslikku 50 ng/dl (või uuemate soovituste kohaselt vähem kui 20 ng/dl).

Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi, mistõttu on keeruline käesolevat taotlust paigutada ravimikomisjonis tavapäraselt aktsepteeritava kulutõhususe konteksti. Küll aga leiab komisjon, et kui patsiendi ravi on algselt rahastatud 100% soodusmääraga, siis on põhjendatud haiguse progresseerumisel ravi jätkamine samadel tingimustel. Seda toetab tõsiasi, et uuemad ravimid, mis on hüvitatud 100% soodusmääraga, eeldavad samaaegset ADT ravi kasutamist. Ravi jätkamise vajadust soovivad ka ravijuhendid. Uroloogide Selts on oma hinnangus välja toonud, et vanemas eas patsiendid ei saa sageli endale lubada hormoonteraapia ravimeid tingituna kõrge hinnast. Taotleja on teinud omapoolse hinnapakumise, langetades kõikidelt näidustustelt ja ravimi tugevustelt hinda ...%, mis teeb hinnanguliseks lisakuluks soodusmääratõstmisel (nii triptoreliin kui gosereliin, mis juba on täna soodsam) ... eurot. Arvestades, et Tervisekassa maksab 50% soodusmääraga patsientidele lisaks täiendavat ravimihüvitist, on tegelikkuses lisakulu väiksem ja komisjoni hinnangul aktsepteeritav.

Tuginedes eksperdi hinnangule triptoreliini eeliste kohta orhiektomia ees, ravijuhendite soovitusel ning asjaolule, et varasemates staadiumites on patsientidele ravim 100% soodusmääraga kättesaadav, soovib komisjon taotluse rahuldada.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelise):

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse triptoreliini 100% soodusmääraga näidustuse piiirangu laiendamiseks, lisades piiirangule sõnastuse: „metastaatilise vähi korral“, rahuldada. Ühtlasi

soovib komisjon laiendada näidustuse piirangut ka teistele samadel tingimustel soodustusravimite loetelus hüvitatud toimeainet gosereeliin sisaldavatele ravimpreparaatidele.

4. OLAPARIIB

Taotlus: 100%, kombinatsioonis bevatsizumabiga levinud (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähi säilitusraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline) pärast esimese rea platinapõhise keemiaravi lõpetamist ja kelle vähk on seotud homologse rekombinatsiooni puudulikkuse (HRD) positiivse staatusega.

Hetkel on olapariib Tervisekassa poolt soodustatud monoravina BRCA mutatsiooniga munasarjavähiga patsientide säilitusraviks pärast ravivastust I rea platinapõhisele keemiaravile.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Munasarjavähk on üks kolmest kõige sagedasemast günekoloogilisest pahaloomulisest kasvajast. Igal aastal diagnoositakse Vähiregistri andmetel Eestis keskmiselt 135 munasarjavähi esmashaigestumist. Diagnoosimise hetkel on 75%-l juhtudest tegemist kaugelearenenud haigusega (III-IV staadium). Üldise elulemuse määr on kaugelearenenud madalalt diferentseerunud seroosse munasarjavähi korral 9–12 kuud.

Munasarjavähk on sageli seotud geneetiliste muutustega. Umbes 15% naistest, kellel on diagnoositud munasarjavähk, kannavad rinnavähi tundlikkuse geeni BRCA 1 või BRCA 2 mutatsiooni, mis suurendab oluliselt munasarjavähi tekkimise riski. Platinatundliku retsidiveeruva madalalt diferentseerunud seroosse munasarjavähiga patsientidel esineb BRCA geeni mutatsioon sagedamini, umbes 40%-l juhtudest. Muteerunud BRCA-ga patsientidel diagnoositakse haigus suhteliselt noores vanuses, kuid seda seostatakse parema 5 aastase elulemusmääraga, mille põhjuseks on kasvaja suurem tundlikkus platinat sisaldavale keemiaravile.

Alternatiivne ravi:

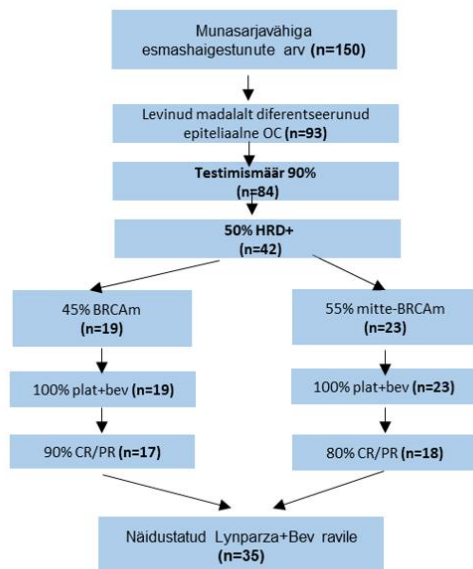
Esmane ravi on kirurgiline, millele järgneb adjuvantne platinapõhine kemoterapia. III-IV staadiumi korral jätkub ravi säilitusraviga. Optimaalse kirurgilise ravi eesmärgiks on nähtavate kasvajakollete täielik eemaldamine. Keemiaravi manustatakse operatsiooni järgselt keskmiselt 6 kuuri.

Ravikindlustatud patsientidele on munasarjakasvajate korral Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kaudu võimaldatud kirurgiline ravi ning keemiaravi teenusega 325R, bevatsizumabi kombinatsioon paklitakseeli ja karboplatiiniga ning bevatsizumabi säilitusravi kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni maksimaalselt 15 kuu vältel kõrge riskiga (III–IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1 cm) heas üldseisundis (ECOG 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidele. Teenust 325R on 2022. aastal kasutatud 1835 korda 338 patsiendi raviks.

BRCA mutatsiooniga patsientidele on kättesaadav PARP-inhibiitor olapariib. Olapariib on 100% soodusmääraga tagatud patsientidele, kellel on saavutatud ravivastus pärast esimese platinapõhise keemiaravi lõpetamist või retsidiveerunud haiguse korral patsientidele, keda on eelnevalt ravitud kahe või enama platinapõhise keemiaraviga ning kes on saanud osalise või täieliku ravivastuse viimasele platinapõhisele keemiaravile. Olapariibi on 2022. aasta jooksul Tervisekassa hüvitanud diagnooside C48, C56 ja C57 korral 60 patsiendile 2,14 miljoni € eest.

Taotleja prognoosib, et soodustuse laiendamisel ka mitte-BRCA patsientidele võiks ravile lisanduda täiendavalt 18 patsienti. Joonis 1.

Joonis 1. Munasarjavähiga patsientide taotletavale ravile sobivus Eestis



Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

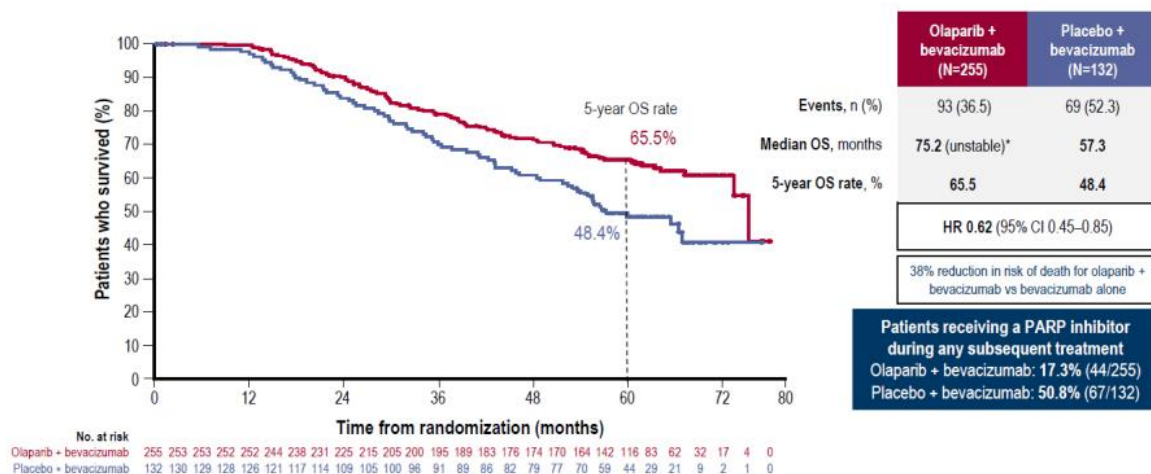
Olapariibi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi efektiivsust ja ohutust epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse peritoneaalvähi ravis on hinnatud III faasi randomiseeritud topeltblindas platseebokontrolliga uuringus PAOLA-1. Kokku randomiseeriti 806 patsienti: 537 olapariibi ja bevatsizumabi rühma ning 269 platseebo ja bevatsizumabi rühma. 30% patsientidel oli IV staadiumi haigus, HRD positiivne staatus esines 48% patsientidest. Patsiendid said olapariibi (536) või platseebot (269) bevatsizumabiga. Ravi olapariibiga kestis kuni progressioonini või 24 kuud. Patsiendid randomiseeriti vähemalt 3 nädalat, aga mitte rohkem kui 9 nädalat pärast keemiaravi lõppu, suhtes 2:1 saama olapariibi või platseebot. Jälgimisaja mediaan oli olapariibi rühmas 22,7 kuud ning platseebo rühmas 24,0 kuud.

Esmane tulemusnäitaja oli aeg uurija poolt hinnatud haiguse progressiooni või surmani (PFS). Teised tulemusnäitajad olid aeg teise progressiooni või surmani, üldine elulemus, aeg järgneva ravini ning elukvaliteet (hinnatuna EORTC skaalal).

Tulemused:

- Uurija hinnatud PFS oli oluliselt pikem olapariibi rühmas kui platseeborühmas: mediaan PFS 22,1 kuud vs 16,6 kuud (HR 0,59; 95% UV 0,49–0,72; $p < 0,001$). Pimendatud sõltumatu hindaja tulemus oli sarnane (26,1 kuud vs 18,3 kuud; HR 0,63; 95% UV 0,51–0,77).
- HRD-positiivsete patsientide alarühmas oli olapariibi rühmas PFS-i mediaan 37,2 kuud ning platseebo rühmas 17,7 kuud. Erinevus 19,5 kuud (HR 0,33; 95% UV 0,25 – 0,45). Mitte-BRCA mutatsiooniga patsientidel HRD alarühmas oli PFS-i mediaan 28,1 kuud olapariibi rühmas ning 16,6 kuud platseebo rühmas (HR 0,43; 95% UV 0,28 – 0,66).
- Lõppanalüüsi (5 aastat) tulemusel leiti, et PFS mediaan HRD-positiivsete patsientide hulgas oli olapariib + bevatsizumab vs bevatsizumab + platseebo grupis vastavalt 46,8 kuud ja 17,7 kuud (HR 0,4; 95% UV 0,32–0,54)

- Üldise elulemuse tulemusnäitajas saavutati HRD-positiivses alarühmis olapariib + bevatsizumab raviga 38% suurem riski langus võrrelduna bevatsizumabiga (HR 0,62; 95% UV 0,45-0,85). Mediaan OS HRD populatsioonis oli 75,2 kuud olapariib + bevatsizumab vs 57,3 kuud platseebo + bevatsizumab grupis



Joonis. HRD alarühma OS andmed PAOLA-1 uuringu lõppanalüüsis.

- Mitte-BRCA mutatsiooniga patsientidel HRD alarühmas olid 5-aasta elulemuse tulemused 54,7% kombinatsioonravi rühmas ning 44,2% monoravirühmas (HR 0,71; 95% UV 0,45 – 1,13). Seega selles alarühmas ei olnud üldelulemuskasu statistiliselt oluline, aga kuna sellesse patsientide alarühmas oli kombinatsioonirühmas 97 patsienti ja monoravirühmas 55 patsienti, siis oli seda üldise elulemuse erinevuse üheseks tõestamiseks vähe.

Ohutus: Ravi lõpetama sundivaid kõrvaltoimeid esines olapariibi rühmas 20% patsientidest ning platseebo rühmas 6%. Nendeks kõrvaltoimeteks olid kõige sagedamini aneemia (3,6%), iiveldus (3,4%) ja väsimus/asteenia (1,5%). Annust vähendati 54% patsientidest olapariibi rühmas ning 24% platseebo rühmas.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mis hindab olapariibi ja bevatsizumabi kombinatsioonravi kuluefektiivsust esimese rea säilitusravina patsientidel, kellel on kaugelearenenud (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud epiteliaalne munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähk ja kellel on saavutatud ravivastus (täielik või osaline vastus) pärast esimese rea platinapõhise keemiaravi lõpetamist kombinatsioonis bevatsizumabiga võrdluses bevatsizumab säilitusraviga (patsientidel, kelle vähk on seotud homologse rekombinatsiooni puudulikkuse (HRD) positiivse staatusega) ning võrdluses olapariib monoraviga (patsientidel, kellel on BRCA mutatsioon). Mudel sisaldas kahte võimalikku populatsiooni: HRD-positiivse alarühma patsiendid ja BRCA mutatsiooniga patsiendid. Baasjuhtum käsitleb HRD-positiivsete patsientide alarühma. Mudeli ajahorisont on eluaegne (40 aastat), kulud ja tulud on diskonteeritud 4% määraga.

Taotleja baasstsenaariumis võidetakse olapariib + bevatsizumab kombinatsioonraviga 2,70 eluaastat enam ja 1,92 kvaliteedile kohandatud eluaastat enam võrreldes bevatsizumab monoraviga, kombinatsioonraviga kaasnes täiendkulu ... € ning täiendkulu tõhususmääraks (ICER) saadi ... € QALY kohta.

Tervisekassal olid analüüsi osas järgmised tähelepanekud:

- Hetkel kehtiva juhise kohaselt on sobilik kasutada 5% diskonteerimise määra
- Taotleja on kasutanud 40 aasta ajahorisonti, kuid Tervisekassa hinnangul võiks kasutada ka 20 ja 30 aasta ajahorisonte. Tervisekassa on varasemalt hinnanud olapariibi monoravi kasutamist samal näidustusel ning antud mudelis oli tootja ajahorisondiks valinud 30 aastat.
- Taotleja toob välja, et peamised efektiivsusandmed tuginevad PAOLA-1 uuringu varasematele vaheanalüüsidele ning seega on mudelis esitatud tulemused alahinnatud võrreldes uuringu küpsemate tulemustega. Kuna ravi kestvus on piiratud 24 kuuga, siis paremaid efektiivsuse näitajaid (PFS ja OS) kasutades tuleb ICER/QALY väiksem, kui mudelis esitatud.
- Mudelis on kulutõhususe arvutus esitatud kõigi HRD+ patsientide kohta. Mudelis ei ole võimalik eraldi valida HRD+ populatsiooni, kellel ei esine BRCA mutatsiooni ja kes on praegusel juhul katmata ravivajadusega patsiendid. Seega hindab mudel kogu HRD+ populatsiooni, sh patsiente, kes saavad juba Tervisekassa rahastusel olapariibi monoravi.
- Kaasajastati bevatsizumabi hinna (teenuse 297R järgi) ning tervishoiuressursside kulud.

Antud muudatuste sisseviimisel jäi Tervisekassa hinnangul tõenäoline olapariib+bevatsizumab ravi kulutõhusus HRD+ sihtgrupil:

- 40a ajahorisondi korral 25 095 € /QALY kohta, võidetakse 2,38 eluaastat ja 1,70 kvaliteedile kohandatud eluaastat.
- 30a ajahorisondi korral 25 537 € /QALY kohta, võidetakse 2,33 eluaastat ja 1,67 kvaliteedile kohandatud eluaastat
- 20a ajahorisondi korral 30 196 € /QALY kohta, võidetakse 1,93 eluaastat ja 1,42 kvaliteedile kohandatud eluaastat

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib, et olapariibi ja bevatsizumabi kombinatsioonraviks sobilikke patsiente on 35, sh BRCA mutatsiooniga patsiendid, kellele on täna juba säilitusravi olapariibiga Tervisekassa poolt soodustatuna kättesaadav.

Taotleja on esitanud ravimi kulu esimesel aastal poole aasta kohta (alates juulist 2023) ning prognoosinud jaemüügimahuks järgnevatel aastatel ... - ... miljonit. Kuid arvestades, et ligi pooltele neist patsientidest on Lynparza ravi juba soodustatud, siis lisakulu Tervisekassale oleks poole väiksem ehk ligikaudu ... - ... miljonit. Taotleja poolt esitatud prognoosis puuduvad bevatsizumabi hüvitamisega kaasnevad lisakulud. Tervisekassa tegi omapoolsed kalkulatsioonid, eeldades et olapariib + bevatsizumab ravi muutub patsientidele kättesaadavaks 2024.aasta jaanuarist ning leidis, et olapariib koos bevatsizumabiga annaks Tervisekassale lisakulu esimesel aastal ..., teisel ja järgnevatel aastatel ca ... eurot.

Tabel 2. Tervisekassa poolt kohandatud jaemüügimahu prognoos

	2024	2025	2026		2024	2025	2026
Olapariibravi lisakulu Tervisekassale				Bevatsizumabi lisakulu Tervisekassale			
Ravi alustavad pts	18	18	18	Ravi alustavad pts	27	27	27
2. raviaasta	0	16	16	2. raviaasta	0	24	24
Kokku	18	34	34	Kokku	27	51	51
Pakendeid				Ravitsükli arv			
1. raviaasta	468	468	468	1. raviaasta	17	17	17
2. raviaasta	0	192	192	2. raviaasta	0	3	3
Kokku	468	660	660	Kokku	17	20	20
Pakendi maksumus TK-le				Ravikuuris sisalduva TA maksumus*	315 €	315 €	315 €
Kokku maksumus TK-le (EUR)				Kokku maksumus TK-le (EUR)	144 585 €	167 265 €	167 265€
Olapariib + bevatsizumab lisakulu Tervisekassale							
1.raviaasta							
2.raviaasta							
3.raviaasta							
Olapariib+bevatsizumab lisakulu Tervisekassale**							
1.raviaasta							
2.raviaasta							
3.raviaasta							

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Tõdeti, et katmata ravivajadus selles patsiendisegmendis on olemas. Sama haiguse puhul on BRCA mutatsiooniga patsientidele olapariibi monoterapia kättesaadav. Uuringu tulemustel on mitte-BRCA mutatsiooniga HRD-positiivsete patsientide alarühmas üldise elulemuse paranemise trend nähtav (54,7% vs 44,2%) kuid üldelulemuskasu vahe ei olnud statistiliselt oluline, mis on tõenäoliselt tingitud väikesest patsientide arvust.

Arutleti majandusliku põhjendatuse ja lisakulu üle. Komisjon nentis, et tegemist ei ole klassikalise elulõpuraviga (24-kuul oli olapariibi rühmas elus ca 85-90% patsientidest) ning peab seetõttu kohaseks kulutõhususe piirmääraks 20 000 EUR/QALY, mis saavutatakse kasutades sarnaselt BRCA mutatsiooniga patsientide puhul aktsepteeritud 30 aastast ajahorisonti. Ka alternatiivsele ravimile nirapariib sai samas patsientide segmendis rahastamise tingimuseks 20 000 EUR/QALY piirmäär seatud.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel olapariibi taotluse hüvitamiseks 100% soodusmääraga kombinatsioonis bevatsizumabiga levinud (FIGO III ja IV staadium) madalalt diferentseerunud epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarne peritoneaalvähi säilitusraviks rahuldada tingimusel, et Tervisekassa poolt kinnitatud sisendeid kasutades ei ületa kulutõhusus 20 000 EUR/QALY piirmäära.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija