

## RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Ravimiamet, Nooruse 1, Tartu

28.04.2023 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp kell 14.50

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)  
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)  
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)  
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)  
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)  
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)  
Karin Laas (Eesti Puuetega Inimeste Koda)  
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)  
Protokollija: Marta Danilov (Tervisekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

### PÄEVAKORD:

1. Gilteritiniib (Lisa 1. Astellas Pharma Europe B.V. taotlus ravimi **Xospata** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
2. Astsiminiib (Lisa 2. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Scemblix** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
3. Roksadustaat (Lisa 3. Astellas Pharma Europe B.V. taotlus ravimi **Evrenzo** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
4. Menotropiin (Lisa 5. CentralPharma Communications OÜ taotlus ravimi **Menopur** lisamiseks Tervisekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Tervisekassa arvamused);
5. Kokkuvõtte ravimite soodustaotluste menetlemisest ja ravimikomisjoni tööst 2022. a – vormistatud eraldi failina.

### 1. GILTERITINIIB

**Taotlus:** 100%, monoravina täiskasvanud patsientide raviks, kellel on taastekkinud või ravile allumatu äge müeloidne leukeemia FLT3 mutatsiooniga.

#### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Äge müeloidne leukeemia (ÄML) on agressiivne, heterogeenne, hematoloogiline haigus, millega kaasneb klonaalsete müeloblastide pidurdamatu levik luuüdis, perifeerses veres ja muudes kudedes.

Üldine ÄML-iga patsientide 5-aasta elulemus on 20-29%, kuid see sõltub oluliselt patsiendi vanusest. Üle 65-aastastel on see ainult 5%. Ligikaudu 30% ägeda müeloidse leukeemiaga patsientidest on FMS-i sarnase türosiinkinaas 3 (FLT3) mutatsioon ja nende patsientide prognoos on üldiselt kehvem.

Taotleja hinnangul on Eestis kokku aastane patsientide arv 53, kellest FLT3 mutatsiooniga ning seega sobilik gilteritiniibi raviks võiks olla 15 patsienti. Taotleja eeldab, et kõik patsiendid ei hakka gilteritiniibi kasutama ning toob võimaliku ravi saavate patsientide arvuna välja 6-7.

#### Alternatiivne ravi:

Ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuuri (kood 305R) teenus tervishoiuteenuste loetelus sisaldab täiskasvanud patsientidele järgmisi raviskeeme:

- raviskeemide 7+3 ja DA (tsütarabiin + daunorubitsiin) kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- raviskeemide 7+3+GO ja DA+GO kasutamine madala riskiga täiskasvanud patsiendil induktsiooni- ja konsolidatsioonifaasis;
- tsütarabiini monoravi ning MEA (etoposiid + tsütarabiin + mitoksantroon) raviskeemi kasutamine üle 60-aastaselt patsiendil ravivastuse indutseerimiseks;
- raviskeemide HAM (tsütarabiin + mitoksantroon), modifitseeritud DA, HiDAC (tsütarabiin) ning 5+2 (tsütarabiin + daunorubitsiin) kasutamine täiskasvanud patsiendil ravivastuse konsolideerimiseks;
- raviskeemide FLAG (fludarabiin + tsütarabiin) ja FA-Ida (idarubitsiin + tsütarabiin + fludarabiin) kasutamine täiskasvanud patsiendil retsidiivse või refraktaarse haiguse raviks;

Ravimite loetelu kaudu on esmakordselt diagnoositud ägeda müeloidleukeemia ja FLT3 mutatsiooniga täiskasvanud patsientidele koos standardse antratsükliini ja tsütarabiini induktsioonkeemiaraviga ning koos suures annuses tsütarabiini konsolideeriva keemiaraviga ette nähtud midostauriin, millele täieliku ravivastuse korral järgneb säilitusravi ainult midostauriiniga.

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

ADMIRAL oli 3. faasi, mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud uuring, mis võrdles gilteritiniibi ja keemiaravi efektiivsust ja ohutust ravile allumatu või taastekkinud ägeda müeloidleukeemia patsientidel (Perl *et al*, 2019).

Uuringusse kaasati vähemalt 18 aastased patsiendid, kelle haigus ei olnud allunud ühele või kahele tavapärase ravi tsüklile või kelle hematoloogiline haigus oli taastekkinud pärast varasemat täielikku remissiooni. Kaasamisel testiti patsiente FLT3 mutatsiooni suhtes. Varasem ravi sorafeniibi või midostauriiniga oli lubatud.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1. Stratifitseerimine viidi läbi vastavalt varasemale ravile, mida patsiendid olid saanud ning vastavalt valitud ravistrateegiale. Valikus oli neli erinevat strateegiat: mitoksantroon, etoposiid ja tsütarabiin (MEC); fludarabiin, tsütarabiin, granülotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor ja idarubitsiin (FLAF-IDA); madalas annuses tsütarabiin ja asatsitidiin. Esimesed kaks loeti intensiivseteks skeemideks ning teised kaks madala intensiivsusega skeemideks.

Kaks esmast tulemusnäitajat olid üldine elulemus ja täieliku või osalise hematoloogilise paranemisega täieliku remissiooni saavutanud patsientide osakaal. Kokku randomiseeriti 371 patsienti.

#### **Tulemused:**

- gilteritiniibi rühmas oli elulemuse mediaan 9,3 kuud ning kemoteraapia rühmas 5,6 kuud ( $p < 0,001$ ). Surma riskitiheduste suhe (HR) gilteritiniibiga kemoteraapiaga võrreldes oli 0,64 (95% UV 0,49 – 0,83);
- 1 aasta elulemus oli gilteritiniibi rühmas 37,1% ning kemoteraapia rühmas 16,7%;

- Gilteritiniibi paremus kinnitus ka erinevates alarühmades (sh kõrge ning madala intensiivsusega keemiaravi rühmas);
- rohkem gilteritiniibi patsiente sai tüvirakkude siirdamist (25,5% vs 15,3%), mis on ka üks ravi eesmärkidest, kuid elulemuskasu näidati ka juhul kui siirdamist arvesse ei võetud;
- sündmusevaba perioodi mediaan oli gilteritiniibi rühmas 2,8 kuud ning kemoterapia rühmas 0,7 kuud (HR 0,79 (95% UV 0,58 – 1,09)), erinevus ei olnud statistiliselt oluline, aga uurijad põhjendasid seda sündmuse definitsiooniga ning leidsid, et uurija hinnatud sündmusevaba perioodide mediaanides oli statistiliselt oluline erinevus (2,3 kuud vs 0,7 kuud, HR 0,50 (95% UV 0,39 – 0,64));
- ravimiga seotud kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 11,0% gilteritiniibi patsientidest. Gilteritiniibi rühmas olid kolmanda või kõrgema taseme kõrvaltoimetest kõige sagedasemad febrilne neutropeenia, aneemia ja trombotsütopeenia.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi kasutades 41- aastast ajahorisont ja leidnud, et võrreldes FLAG-IDA raviskeemiga toob gilteritiniib 1,142 QALY lisakasu ja ... € lisakulu, mis teeb täiendkulu tõhususe määraks ... €/QALY.

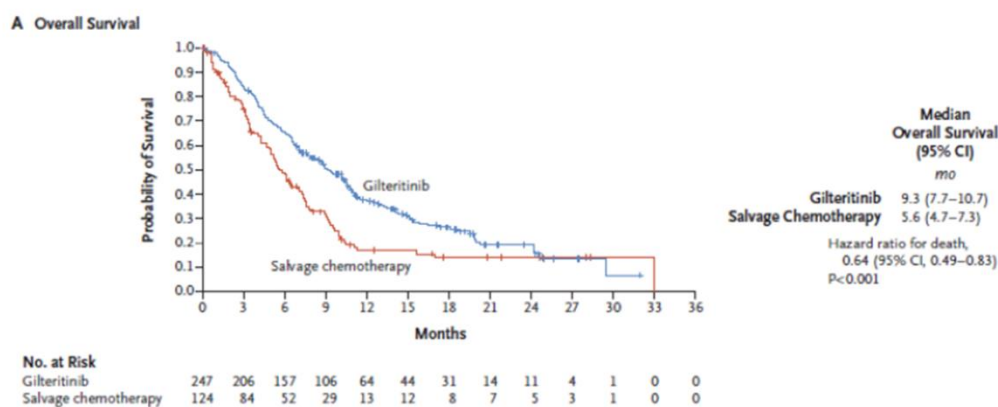
Taotleja on leidnud, et täiendkulu tõhususe määr on antud ravimi hindamisel irrelevantne, kuna harvikaiguse ravimina peaks rakendama 100 000 € aastamaksumuse kriteeriumit.

### Tervisekassa tähelepanekud:

Peamine osa elulemuskasust sugeneb ravimist esimese kahe aasta jooksul, pärast mida elulemuskõverad kattuvad. 33. kuuks on kõik patsiendid surnud. Seega näib 3 aastat ületav ajahorisont tarbetu.

Kui vähendada ajahorisont 3 aastani, on ravikuludes muutused minimaalsed, kuid oluliselt väheneb võidetud QALYde arv (0,301 QALY-ni). Täiendkulu tõhususe määr on sel juhul ... €/QALY.

Selleks, et 3-aastase horisondiga jääks gilteritiniibi täiendkulu tõhususe määr 40 000 € piiresse, peaks ravimi ühe originaali jaehind olema pakutud ... € asemel ... € (86% soodsam).



Joonis. ADMIRAL uuringu elulemuse Kaplan-Meier.

### Potentsiaalne lisakulu:

Ravimi keskmiseks kasutusmahuks on uuringu abil leitud 5 ravitsükli (€ patsiendi kohta). Patsientide arvuks ennustab taotleja esimesel kolmel aastal vastavalt 4-7.

Seega kaasneb lisakulu ... - ... €.

## **Diskussioon**

Komisjon arutles prognoositud patsientide arvu üle. Taotleja on prognoosinud, et vastava mutatsiooniga on 15-16 patsienti, neist u 9 patsienti on relapseerunud või refraktaarse haigusega ning sõltuvalt patsiendi tervislikust seisundist saavad mõned patsiendid muud ravi (FLAG või FA IDA) ehk gilteritiniibi saaks esimesel aastal 4 patsienti, teisel 6 ja kolmandal 7 patsienti. Kuna patsiendid on vanemaealised, siis mõned on sellises seisus, et neile enam aktiivset ravi ei määrata ja kasutatakse palliatiivset ravi. Komisjon tõdes, et keemiaravi rühmas oli elulemuse mediaan 5,6 kuud ehk tegemist on väga kiiresti tapva haigusega ning vajadus täiendava ravivõimaluse järele on olemas. Gilteritiniib pikendab elulemust 3,7 kuud.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Komisjoni hinnangul on majandusanalüüsis kasutatud 41-a ajahorisont täiesti põhjendamatu. Uuringus on veenvalt näidatud, et 33. kuuks on kõik patsiendid surnud, aga taotleja soov on tulemusi oluliselt pikemale ajale ekstrapoleerida, et positiivsem tulemus saada. Ühtlasi on tegemist vanemaealiste patsientidega. Komisjon peab antud juhul 5-a ajahorisonti põhjendatuks. Müügiloa hoidja ettepanekut antud haiguse puhul loobuda kulutõhususe analüüsist ning lähtuda ainult aastasest ravimaksumusest komisjon ei toeta. Sellisel juhul peaks sama lähenemist kasutama praktiliselt kõikide uute vähiravimite käsitlemisel. Komisjon toonitas, et aastase ravi maksumusest lähtutakse ainult väga erandlikel juhtudel, mida antud taotlus ei ole.

Komisjon võttis arutelu kokku. Vajadus on olemas ja kliinilises kasus komisjon ei kahtle, kuigi see ei ole ülemäära suur. Komisjon ei nõustu taotlejaga, et gilteritiniibi peaks käsitlema ainult aastase ravi maksumust arvestades. Komisjon toetab ravimi loetellu lisamist, kui 5-a ajahorisondi juures jääb ICER/QALY 40 000 euro piiresse.

## **Komisjoni arvamus (ühehääline)**

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse gilteritiniibi rahastamiseks 100% soodusmääraga monoravina täiskasvanud patsientide raviks, kellel on taastekinud või ravile allumatu äge müeloidne leukeemia FLT3 mutatsiooniga rahuldada tingimusel, et 5-a ajahorisondi juures jääb ICER/QALY 40 000 euro piiresse.

## **2. ASTSIMINIIB**

**Taotlus:** 100%, Philadelphia kromosoom positiivse kroonilise müeloidleukeemia (Ph+ KML) kroonilise faasi raviks täiskasvanutel, keda on varem ravitud kahe või enama türosiinkinaasi inhibiitoriga (TKI-ga).

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

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

Krooniline müeloidleukeemia (KML) on klonaalne müeloproliferatiivne haigus, mida iseloomustab Philadelphia kromosoomi (Ph) olemasolu ehk 9. ja 22. kromosoomide pikkade harude vastastikune translokatsioon.

TKI-de kasutuselevõtt on oluliselt parandanud KML-iga patsientide elulemust - varasemates raviliinides on 5-aastase elulemus >90%. Kaasuvate haigustega ning diagnoosimisel  $\geq$  60-aastaste patsientide elulemus on madalam. Esialgsete TKI-de suhtes resistentsete patsientide prognoos on halvem ning haigusega seotud suremusmäär oluliselt kõrgem.

Taotleja prognoosib, et esimesel aastal vajab astsiminiibi 5 patsienti ning alates kolmandast aastast 15 patsienti.

#### Alternatiivne ravi:

Ravimite loetelu kaudu on 100% soodsmääruga TKI-dest esimese valikuna kättesaadav imatiniib ning seejärel, imatiniibravi ebaõnnestumise või talumatuse korral, dasatiniib, nilotiniib ja bosutiniib kuni kolmanda rea ravina.

Kui ühe TKI foonil ei õnnestu saavutada head ravivastust või esialgu saavutatud ravivastus kaob, on võimalik TKI vahetus, TKI kombinatsioon keemiaravi või interferooniga. Viimases reas on tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadav allogeenne tüvirakkude siirdamine (teenus 8102).

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

ASCEMBL oli avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline, 3. faasi uuring, mis võrdles astsiminiibi ja bosutiniibi efektiivsust ja ohutust patsientidel, kes olid varasemalt saanud ravi  $\geq 2$  TKI-ga (Rea *et al*, 2021). Uuringusse kaasati üle 18 aastased patsiendid kellel oli kroonilise müeloidleukeemia krooniline faas ning kes olid varasemalt saanud ravi vähemalt 2 TKI-ga ning kelle ravi oli ebaõnnestunud või kes ei talunud ravi.

Patsiendid randomiseeriti suhtes 2:1 saama kas astsiminiibi või bosutiniibi. Patsientidele kelle ravi bosutiniibiga ebaõnnestus pakuti ravi jätkamise võimalust astsiminiibiga, kuid neid patsiente ei kaasatud efektiivsuse analüüsi. Kokku randomiseeriti 233 patsienti. 157 astsiminiibi rühma ning 76 bosutiniibi rühma.

Esmane tulemusnäitaja oli olulise molekulaarse vastuse määr (MMR) 24. nädalal, mida defineeriti kui BCR-ABL1<sup>IS</sup> tase  $\leq 0,1\%$ .

#### **Tulemused:**

- MMR-i määr oli 24. nädalal astsiminiibi rühmas 25,5% ning bosutiniibi rühmas 13,2%. Kohandatuna vastavalt algtaseme olulisele tsütogeentilisele vastusele oli rühmade vaheline erinevus 12,2% (95%UV 2,19 – 22,30,  $p=0,029$ );
- alarühmiti ei olnud tulemustes olulisi erinevusi. Enamikes patsiendi alarühmades oli MMRi saavutanud patsientide hulk astsiminiibi rühmas numbriliselt või statistiliselt oluliselt suurem kui bosutiniibi rühmas;
- vähemalt 3. taseme kõrvaltoimeid esines 50,6% astsiminiibi rühma patsientidest ning 60,5% bosutiniibi patsientidest. Kõige sagedasem ravi lõpetama sundinud kõrvaltoime oli astsiminiibi rühmas trombotsütopeenia (3,2%). Annust vähendati 21,2% patsientidest vs 42,1% bosutiniibi rühmas.

ASCEMBL uuringu pikaajalise jälgimise tulemused on avaldatud eraldi artiklina (Hochhaus *et al*, 2023).

Jätku-uuringu analüüsi ajaks oli patsientide mediaanne jälgimisaeg 120 nädalat (2,3 aastat). Analüüsi hetkel jätkas ravi astsiminiibiga veel 53,5% patsientidest ning 19,7% bosutiniibi patsientidest. Vähene efektiivsus oli ravi katkestamise põhjuseks 24,2% astsiminiibi rühmas ning 35,5% bosutiniibi rühmas, kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi vastavalt 7,0% ja 25% patsientidest.

#### **Tulemused:**

- MMR-i sihttaseme saavutas 96. nädalal 37,6% astsiminiibi rühma ning 15,8% bosutiniibi rühma patsientidest. Rühmade vaheline erinevus 21,74% (95%UV 10,53 – 32,95,  $p=0,001$ );

- 2 aasta hinnanguline progressioonivaba patsientide osakaal oli astsiminiibi rühmas 94,4% (88,6 – 97,3) ning bosutiniibi rühmas 91,1% (79,5 – 96,3). Üldise elulemuse hinnanguline määr oli astsiminiibi rühmas 97,3% ning bosutiniibi rühmas 98,6%. Mõlemad numbrilised erinevused on statistiliselt ebaolulised ning nende tulemuste tõlgendamist segab lubatud üleminek astsiminiibile pärast bosutiniibravi ebaõnnestumist;
- ohutuse andmed toetasid põhiuuringus nähtut.

### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, kus võrdleb astsiminiibi bosutiniibiga, lähtudes uuringu ASCSEMBL tulemustest.

Analüüsi tulemusel saavutatakse taotleja hinnangul astsiminiibiga ... kvaliteedikohandatud eluaastat (QALY), mis on ... QALY rohkem kui bosutiniibiga. Astsiminiib on ... euro võrra kulukam kui bosutiniibravi, andes täiendkulu tõhususmääraks ... eurot QALY kohta.

### Tervisekassa tähelepanekud:

2023. a jaanuarist on Eestis soodustatud mitmed dasatiniibi geneerilised ravimid ning dasatiniibile rakendub piirhind, mistõttu on see oluliselt soodsam alternatiivsetest teise põlvkonna TKI-dest (nilotiniib ja bosutiniib).

ravim	Päevane annus (krooniline faas)	Pakendi suurus	Pakendi kulu TK-le	Ravipäeva kulu	Patsientide arv 2022
Imatiniib	400mg	400mg N30	119,70 eur	3,99 eur	145
Dasatiniib	100mg	50mg N60	1629,30 eur*	54,31 eur	30
Nilotiniib	800mg	200mg N112	3675,20 eur	131,26 eur	42
Bosutiniib	500mg	500mg N28	3014,09 eur	107,65 eur	6
Astsiminiib	80mg	20/40mg N60	3839,96 eur	128 eur	-

\*piirhind alates 01.04.2023

Võttes arvesse, et rahvusvahelised ravijuhised ei soovita eelistada üht TKI-d teisele ning puudub eelistatud järjestus hilisemates raviliinides, tuleks kaaluda dasatiniibi kasutamist teises ravireas. Sellisel juhul oleks kolmandas ravireas valida nilotiniib, bosutiniib või uus taotletav ravim astsiminiib.

### Potentsiaalne lisakulu:

Kuna astsiminiib oleks eelkõige alternatiiviks nilotiniibile ja ei ületa viimast maksumuselt ei ole jaemüügi mahu prognoosimine informatiivne ja vajalik. Täpne prognoos on ka keeruline, kuna sõltuks arstide valikust ja turundustegevusest.

### Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse ning efektiivsusandmete üle. Komisjon pidas vajadust mõõdukaks, sest taotletud näidustusel on mitmeid alternatiive olemas ning tegemist oleks viienda valikuga. Astsiminiibil on küll veidi teistsugune toimemehhanism, kui kättesaadavatel alternatiividel, kuid pole näidatud, et see efektiivsuses midagi juurde annaks ja patsiendid kauem elaksid. Komisjon tõdes, et otse on astsiminiibi võrreldud vaid bosutiniibiga. Šotlastele esitati ka MAIC analüüs, kus astsiminiibi võrreldi ponatiniibi,

nilotiniibi ja dasatiniibiga, aga tõdeti, et efektiivsemaks pole põhjust astsiminiibi pidada. Arutleti uuringutes kasutatavate tulemusnäitajate üle. MMR-id on surrogaatnäitajana Euroopa Ravimiamet adekvaatseks pidanud. Kuna oodatav elulemus on KML patsientidel pikk, siis tuleks väga pikalt oodata, et uuringus elulemuse kasu tõestada.

Komisjon toetab taotluse rahuldamist ning ühtlasi ka Tervisekassa ettepanekut tõsta soodsamad toimeained ravireas ettepoole, sest efektiivsuse erinevust pole näidatud ning ka rahvusvahelise ravijuhendi soovitus ei eelista üht TKI-d teisele.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse astsiminiibi rahastamiseks 100% soodusmääraga Philadelphia kromosoom positiivse kroonilise müeloidleukeemia kroonilise faasi raviks täiskasvanutel, keda on varem ravitud kahe või enama türosiinkinaasi inhibiitoriga rahuldada.

## **3. ROKSADUSTAAT**

**Taotlus:** 100%, kroonilise neeruhaigusega seotud sümptomaatilise aneemia ravi täiskasvanud patsientidel.

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

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

Krooniline neeruhaigus (KNH) on vaikselt ja algstaadiumis oluliste kaebusteta kulgev haigus, mistõttu on see sageli aladiagnoositud ja alaravitud. Koos KNH-ga arenevad südame ja veresoonkonna haigused (SVH) ning KNH-ga patsientide kardiovaskulaarne suremus on üldrahvastikuga võrreldes suurem.

Aneemiat esineb hinnanguliselt ligikaudu 20% KNH patsientidel. On leitud, et KNH ja aneemiaga patsientide suremusrisk on 65% kõrgem kui aneemiata KNH patsientidel. 3.-4. staadiumis KNH-ga patsientidel, kellel on aneemia, on kaks korda suurem tõenäosus kardiovaskulaarse sündmuse esinemiseks võrreldes aneemiata patsientidega.

Taotleja sõnul kasutas Tervisekassa andmetel 2021. aastal kroonilise neeruhaiguse (N18) näidustusel retseptiravimeid 3103 isikut. Võttes arvesse, et aneemia levimus on KNH patsientidel keskmiselt 20%, hindab taotleja, et Eestis võib KNH-st tingitud aneemia ravi vajada umbes 620 patsienti.

Samas roksadustaadi kasutajate hulgaks hindab taotleja vastavalt 119, 226 ja 340 patsienti, vastavalt kompenseerimise esimesel, teisel ja kolmandal aastal.

#### **Alternatiivne ravi:**

Eestis on KNH tingitud aneemia raviks kättesaadavad erütropoeesi stimuleerivad ained (ESA-d): alfadarbepoetiin, beetaepoetiin, metoksüpolüetüleenglükool-beetaepoetiin. Need ravimid on kättesaadavad nii soodusravimitena (100% soodusmäär) kui ka tervishoiuteenuste loetelu kaudu (kood 200R).

Lühi- ja pikatoimeline intravenoosne raud on soodustatud tervishoiuteenuste loetelu kaudu (koodid 388R ja 389R) patsientidele, kellel on diagnoositud aneemia hemoglobiini tasemega alla 10 g/dl ehk alla 6,2 mmol/l, tingimusel, et suukaudne ravi rauapreparaatidega on olnud ebaefektiivne või vastunäidustatud ja aneemiaga kroonilise neerupuudulikkuse (välja arvatud hemodialüüsil olev patsient) korral.

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

DOLOMITES oli III faasi, mitmekeskuseline, randomiseeritud, avatud disainiga uuring, mis võrdles roksadustaadi ning alfadarbepoetiini efektiivsust ja ohutust dialüüsi mitte saavatel kroonilise neeruhaigusega patsientidel (Barratt *et al*, 2021).

Uuringusse kaasati üle 18 aastased patsiendid kellel oli 3 – 5 staadiumi KNH, kes ei saanud dialüüsi ning kelle eGFR oli <60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ning kelle kaks viimatist hemoglobiini näitu, mis olid mõõdetud vähemalt nelja päevase vahega, olid vähem kui 10,5 g/dL.

Uuringu esmane tulemusnäitaja oli hemoglobiini taseme muutus. Seda defineeriti kui Hb tase 24. nädalal (ilma vereülekangeta või roksadustaadi patsientidel ilma ESA-ta)  $\geq 11,0$  g/dL ning Hb taseme tõus võrreldes algtasemega (Hb CFB)  $\geq 1,0$  g/dL patsientidel kelle Hb algtase oli üle 8,0 g/dL ning Hb CFB  $\geq 2,0$  g/dL patsientidel kelle Hb algtase oli vähem kui 8,0 g/dL.

#### **Tulemused:**

- päästeravi mittesaanud patsientide hulgas leidis kinnitust roksadustaadi mittehalvumus alfadarbepoetiinist hemoglobiini taseme tõstmisel, vastavalt eeldefineeritud efektiivsuse kriteeriumitele esimese 24 nädalase ravi jooksul;
- roksadustaadi patsientidest saavutas soovitud paranemise 89,5% patsientidest ning alfadarbepoetiini rühmas 78,0%. Rühmade vaheline erinevus 11,51% (95%UV 5,66 – 17,36). Roksadustaadi rühmas saavutati keskmiselt hemoglobiini soovitatud tase (10 – 12 g/dL) mõnevõrra kiiremini kui alfadarbepoetiini rühmas, kuid kahe aastase jälgimisperioodi jooksul keskmised hemoglobiini tasemed rühmade vahel võrdsustusid;
- teisestest tulemusnäitajatest näidati roksadustaadi paremust alfadarbepoetiinist LDL kolesterooli langetamisel (-0,403 mmol/L (95%UV -0,510 – -0,296)) ning ajas esmakordse IV raua kasutamiseni (HR 0,45 (95%UV 0,26 – 0,78)). Mittehalvumus tõestati pikaajalises hemoglobiini sihttaseme saavutamises, elukvaliteedi näitajate muutuses, keskmises arteriaalse rõhu muutuses ning ajas hüpertensiooni tekkeni;
- kõrvaltoimete tõttu lõpetas ravi 7,7% roksadustaadi patsientidest ning 3,8% alfadarbepoetiini patsientidest. Sagedasemad kõrvaltoimed olid lõppstaadiumi neeruhaigus, hüpertensioon, vähenenud eGFR, perifeerne ödem, hüperkaleemia ja iiveldus. Kui teistes uuringutes on roksadustaati seostatud kardiovaskulaarsete kõrvaltoimetega, siis antud uuringus sellist trendi välja ei juonistunud.

Dialüüsi patsientidel on läbi viidud neli III faasi kliinilist uuringut – HIMALAYAS, ROCKIES, PYRENEES ja SIERRAS. Kõikides nendes uuringutes võrreldi roksadustaati ESA-ga. Uuringutes SIERRAS, HIMALAYAS ning ROCKIES alfaepoetiiniga ning uuringus PYRENEES alfaepoetiini või alfadarbepoetiiniga.

Kokku kaasati nendesse uuringutesse 4726 patsienti. Kõik uuringud kestsid minimaalselt 52 nädalat.

#### **Tulemused:**

- eeldefineeritud Hb vastus saavutati 59,9% roksadustaadi rühmas ning 59,6% ESA rühmas dialüüsi alustavate patsientide hulgas ning stabiilse dialüüsi patsientide rühmas vastavalt 70,9% ja 67,7%;
- ravimi esialgne efekt Hb taseme tõusule stabiliseerus 12. nädalal ning püsis sarnasel tasemel järgneva ravi jooksul (sõltuvalt uuringust 52 kuni 200 nädalat);
- nii raviga seotud tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus kui ravi lõpetama sundinud kõrvaltoimete sagedus oli suurem roksadustaadi rühmas kui ESA rühmas. Roksadustaadi



peamised kõrvaltoimed on iiveldus, süvaveenide tromboos, kopsuemboolia, krambid, vaskulaarse juurdepääsu tromboos (VAS), hüperkaleemia, hüperbilirubineemia, hüpertensiooni ägenemine, kõhulahtisus, peavalu, perifeerne turse ja unetus;

- kardiovaskulaarne risk ei erinenud ESA ning roksadustaadi rühmade vahel.

#### RA:

Kliinilistes uuringutes on näidatud, et roksadustaat mõjutab kroonilise neeruhaigusega patsientide hemoglobiini taset nii dialüüsi mitte saavatel kui dialüüsi patsientidel vähemalt samaväärselt ESA-ga.

Toime saabumise kiirus on roksadustaadil mõnevõrra kiirem, aga omakorda saavutab rohkem patsiente ka soovimatult kõrge Hb taseme.

Kõrvaltoimeid, ka ravi lõpetama sundivaid kõrvaltoimeid, oli roksadustaadi rühmas mõnevõrra rohkem. Samas kardiovaskulaarne risk on roksadustaadil ning ESA-del võrreldav.

Roksdustaadi eeliseks on suukaudne manustamine.

#### Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks majandusliku analüüsi, milles on kõrvutanud roksadustaadi kasutamisega kaasnevaid kulusid ESA-ga (alfadarbepoetiin). Analüüs põhineb Markovi mudelil.

Taotleja hinnangul on roksadustaat võrreldes erütropoeesi stimuleerivate ühenditega dialüüsist sõltumatute patsientide hulgas domineeriv variant, mis tähendab, et roksadustaat on ESA-st tõhusam ja säästlikum.

Dialüüsist sõltuvate patsientide hulgas on täiendkulu tõhususe määr ... eurot, võidetakse ... QALY-t.

#### TK:

Kuna roksadustaadi puhul ei ole näidatud selgeid ja kliiniliselt olulisi efektiivsuse eeliseid, siis on Tervisekassa hinnangul kohane hindamismeetod majandusanalüüsis kuluminimeerimine. Arvestades, et alfadarbepoetiinil on Eestis suurim turuosa ja see on sama tõhus kui teised ESA-d, tuleks alfadarbepoetiini pidada sobivaks võrdlusravimiks Eestis.

Alfadarbepoetiini ja roksadustaadi hinnavõrdlus:

Ravim	Nädala keskmine doos (aluseks DOLOMITESE uuring)	Võrreldav pakend+hind	Kuuravi maksumus (€)
Alfadarbepoetiin (Aranesp)	33,39µg	Aranesp inj lah süstlis 30MCG/0.3ML 0.3ML N1 nõelakaitsega – 58,48€	260,35
Roksdustaat (Evrenzo)	223,20mg (manustatakse 3x nädalas, ühekordne annus 74,4 mg)	Evrenzo 70mg – ████████ €	██████

Eestis on pakutud Evrenzo 70mg N12 pakendi CIP hinnaks ... €, teistes Euroopa riikides, jääb ravimi CIP hind vahemikku ...-... €. Saavutamaks teiste Euroopa riikidega võrreldavat hinnataset, oleks põhjendatud ravimi jaehinnaks ... €, mille saavutamiseks tuleks langetada roksadustaadi hinda umbes ...%.

#### Potentsiaalne lisakulu:

340 patsiendi ravimisel (III a prognoos), kaasneb lisakulu ... € aastas.

## Diskussioon

Kuivõrd taotletav ravi on suukaudne, mida manustatakse kolm korda nädalas ning võrdlusravi süstitakse kaks korda kuus, siis arutles komisjon, millist manustamisviisi patsiendid eelistavad. Nenditi, et sellele küsimusele pole ühest vastust – arstidest komisjoni liikmed tõid näiteid nii suukaudset ravi eelistavatest patsientidest kui ka patsientidest, kes väärtustavad süstimise puhul harvem manustamist ning eelistavad seetõttu (või mõnel teisel põhjusel) süstitavat ravi. Nenditi siiski, et alternatiivse manustamisviisi pakkumine on väga oodatud. Kliinilise kasu osas roksadustaadil ESA-dega vahet ei ole. Juhiti tähelepanu, et ravikatkestajaid oli roksadustaadi rühmas rohkem. Komisjon tõi välja, et kulutõhususe kalkulatsioonides on arvestatud QALY-de võiduga, aga pole hästi aru saada, millest see tuleneb.

Tervisekassa esindaja sõnul on taotletava ravimi hind mitmes Euroopa riigis soodsam kui meile pakutud. Euroopa soodsaim hind on Prantsusmaal, aga madalam hinnatase on ka Eesti võrdlusriigis – Slovakkias. Komisjon ei pea põhjendatuks maksta Eestis sama ravimi eest kõrgemat hinda kui Prantsusmaal ning soovib Tervisekassal alustada läbirääkimisi Euroopa soodsaima hinnataseme saavutamiseks. Komisjon toetab taotluse rahuldamist, kui roksadustaadi hinnatase langeb minimaalselt alfadarbepoetiini (Aranesp) hinnatasemeni.

## Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse roksadustaadi hüvitamiseks 100% soodusmääraga kroonilise neeruhaigusega seotud sümptomaatilise aneemia ravi täiskasvanud patsientidele rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb minimaalselt Aranespiga samaväärsele hinnatasemele.

## 4. MENOTROPIIN

**Taotlus:** 100%, alla 41-aastastele naistele kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenuste osutamise ettevalmistuseks.

### Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

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

Viljatus sõltub suurel määral vanusest. 25–29-aastaste seas hinnatakse levimuseks 5,5%, 30–34-aastaste seas 9,4% ja 35–39-aastaste seas 19%. Viljatuse põhjused on erinevad, need võivad tuleneda nii naisest kui ka mehest ja 10%-l juhtudest jääb viljatuse põhjus ebaselgeks.

Võimalikud viljatuse ravimeetodid on hormoonravi, kirurgiline ravi, intrauteriinne inseminatsioon ja abistav reproduktsioon. Kõige sagedamini kasutatav on abistava reproduktsiooni alla kuuluv kehaväliline viljastamine (*in vitro fertilisation* e IVF). Kehavälisele viljastamisele eelneb munasarjade stimuleerimine hormoonravimite abil ja sellele järgneb embrüo kasvatamine ja siirdamine.

Tervisekassa andmetel kasutas 2022 a. aflafollitropiini 1615 isikut naiseinfertiilsus ja -viljatuse ja/või eostumist kaasaaitava käitluse diagnoosiga. Tervisearengu Instituudi statistika viitab sellele, et viljatusravi kasutamine on kasvutrendis. Seega on eeldatud, et I aastal on patsiente kokku 1700 ning patsientide arv kasvab 3% võrra aasta.

#### Alternatiivne ravi:

Kunstlik viljastamine on Tervisekassa poolt hüvitatud kuni 40-aastastele (k.a) naistele. Enne IVF protseduuri kasutatakse hormoonravi, et reguleerida folliikuleid stimuleeriva hormooni (FSH) ja luteiniseeriva hormooni (LH) taset.

Eestis on selleks ravimite loetelu kaudu 100% soodsmääruga kättesaadavad alfafollitropiin ja deltafollitropiin (rekombinantne inimese folliikuleid stimuleeriv hormoon (rhFSH) ning alfafollitropiin + alfalutropiin (r-hFSH ja rekombinantne inimese luteiniseeri hormoon (r-hLH).

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

EISG uuring võrdles menopausaalset humaangonadotropiini (hMG) ning rekombinantseid folliikuleid stimuleeriva hormooni (rFSH) efektiivsust ja ohutust in vitro viljastamise protseduuril (Kiel, *et al* 2002). Tegemist oli mitmekeskuselise, avatud, randomiseeritud, 3. faasi uuringuga. Uuringusse kaasati 727 patsienti – 373 hMG rühma ning 354 rFSH rühma.

Esmane tulemusnäitaja oli ühe protseduuri järgne kestvate raseduste määr. Teisene tulemusnäitaja oli ohutus.

#### **Tulemused:**

- kestvate raseduste määr oli 10. nädalal *per-protocol* järgi analüüsid 25% hMG rühmas ning 22% rFSH rühmas;
- munasarjade hüperstimulatsiooni esines 7,0% hMG rühmas ning 5,1% rFSH rühmas.

MERIT uuringus võrreldi hMG ja rFSH efektiivsust ja ohutust GnRH agonisti protokollil alusel IVF-i patsientidel (Andersen *et al*, 2006). Tegemist oli randomiseeritud, hindaja-pimendatud, mitmekeskuselise uuringuga. Uuringusse kaasati 731 patsienti – 363 hMG rühma ning 368 rFSH rühma.

Esmane tulemusnäitaja oli kestvate raseduste osakaal alustatud tsüklite kohta.

#### **Tulemused:**

- rFSH kasutamise järgselt saadi rohkem ootsüüte võrreldes hMG-ga (11,8 vs 10,0), aga embrüoteks arenes neist rohkem hMG rühmas, kestva raseduse määras ei olnud kahe raviviisi vahel erinevusi – 28% hMG rühmas ning 24% rFSH rühmas ( $p=0,263$ ).

MEGASET-HR oli randomiseeritud, avatud, hindaja-pimendatud, mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hMG efektiivsuse ja ohutuse hindamine võrreldes rFSH-ga kontrollitud munasarjade stimulatsioonis prognoositava kõrge ravivastusega patsientide seas (Witz *et al*, 2021).

#### **Tulemused:**

- statistiliselt olulisi erinevusi rühmade vahel kestvate raseduste määras ega elussündide määras ei saavutatud;
- munasarja hüperstimulatsiooni sündroomi esines hMG rühmas vähem.

MEGASET oli randomiseeritud, avatud, hindaja-pimendatud, mitmekeskuseline uuring, mille eesmärk oli hinnata hMG kestva raseduse määra samaväärsust rFSH-ga kasutatuna kontrollitud munasarjade stimulatsiooniks (COS) GnRH antagonistide protokollil järgi (Devroey *et al*, 2012). Esmane tulemusnäitaja oli kestvate raseduste määr ning elussündide määr.

#### **Tulemused:**

- efektiivsusnäitajate tulemused olid numbriliselt kõrgemad hMG rühma patsientidel, kuid statistiliselt olulist erinevust rFSH rühma patsientidega ei saavutatud;
- kõrvaltoimete sageduses ei olnud rühmade vahel erinevusi.

Cochrane-i ülevaade aastast 2011 (van Wely *et al*) leidis piiripealselt statistiliselt olulise erinevuse elussündide määras, võrreldes rFSH ning hMG/hMG-HP preparaatide efektiivsust munasarjade stimuleerimises IVF protseduuride käigus.

**RA:**

Uuringutes on näidatud, et menopausaalne humaangonadotropiin on IVF-i käigus folliikulite indutseerimiseks vähemalt sama efektiivne ning ohutu kui rFSH preparaadid.

**Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:**

Taotleja on esitanud ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks kuluminimeerimise analüüsi, milles on kõrvutatud ravimi Menopur (menotropiin) kasutamisega kaasnevaid kulusid Gonal F-ga (alfafollitropiin).

Taotleja hinnangul on Menopur võrreldes Gonal-F-iga kulusäästvam:

Ravim	Pakendi kulu	Viaale pakendis	Kulu viaali kohta
Gonal-F	18,37 €	1	18,37 €
Menopur	☐ €	5	☐ €
<b>Vahe:</b>			☐ €

**TK:**

Lähtudes menotropiiniga tehtud III faasi randomiseeritud kontrollitud uuringutest MERIT, MEGASET ja MEGASET-HR, kulub menotropiini kehavälise viljastamise tavapäraseks ravikuuriks rohkem kui rFSH-d. Kolme uuringu põhjal kulub menotropiini keskmiselt 2019 IU-d ning rFSH-d 1746 IU-d (erinevus 273 IU).

Ühes Menopur pakendis (75 IU N5) on kokku 375 IU ning hind TK-le ... €. Lähtudes uuringu tulemustest saadud keskmisest ravikuuriks kuluvast annusest, oleks menotropiini ravikuuri maksumus ca ... €. Gonal-F (75IU N1) puhul oleks ravikuuri maksumus ligikaudu 427,65€, seega on Gonal-F Menopurist ... € (...%) soodsam.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja jaemüügi prognoos:

	I aasta	II aasta	III aasta
<b>Patsientide arv kokku</b>	1700	1751	1804
<b>Menopur turuosa</b>	40%	60%	70%
<b>Menopur patsientide arv</b>	680	1051	1262
<b>Pakendeid</b>	4080	6304	7575
<b>Jaemüük</b>	☐		

Taotleja eeldab, et kolmandal raviaastal võiks Menopuri kasutajaid olla 1262 inimest, sellest tulenevalt on lisakulu ... € ühe ravikuuri kohta.

Diskussioon

Komisjon nentis, et eraldi arutelu väärriks kehavälise viljastamise rahastamisele kehtiva vanusepiirangu tõstmine. Komisjon nentis, et protseduuri riskid ja efektiivsus sõltuvad vanusest, kuid pidas arutelu antud teemal vajalikuks.

Komisjon arutles menotropiini efektiivsusandmete üle. Taotleja ei ole paremust kättesaadavatest alternatiividest väitnud ning nentinud, et efektiivsus on alfafollitropiiniga samaväärne. Kulude

võrdlemisel peab komisjon õigeks lähtuda uuringutes näidatud ravimikogustest. Sarnane arutelu toimus ka deltafolitropiini loetellu lisamisel ning ka tookord soovitas komisjon lähtuda uuringutes kasutatud annustest.

Kuna komisjoni hinnangul puudub katmata vajadus ning samaväärsed alternatiivid on kättesaadavad, siis peab komisjon taotluse rahulamiseks vajalikuks ca 10% säästu saavutamise.

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

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse menotropiini rahastamiseks 100% soodusmääraga alla 41-aastastele naistele kehavälise viljastamise ja embrüo siirdamise tervishoiuteenuste osutamise ettevalmistuseks rahuldada tingimusel, et lähtudes uuringutes kasutatud keskmistest annustest kaasneks menotropiini hüvitamisega teatav sääst.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija