

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Koosolek toimus *MS Teams*'i vahendusel

19.05.2022 nr 4

Algus kell 13.00, lõpp kell 14.30

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Apalutamiid (Lisa 1. UAB "Johnson & Johnson" Eesti filiaali taotlus ravimi **Erleada** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside haigekassa arvamusele, Eesti Haigekassa arvamuse täiendused);
2. Lorlatiniib (Lisa 2. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Lorviqua** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused).

1. APALUTAMIID

Taotlus: 100%, metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi raviks (edaspidi mCSPC) kombinatsioonis androgeen-deprivatsioonraviga (ADT) täiskasvanud meestele, kellel on väikesemahuline- või suuremahuline haigus ja kes on keemiaravile mittesobivad.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Eesnäärmevähk on Eesti meestel esinev sagedaseim pahaloomuline kasvaja (245/100 000 kohta). Võrreldes Euroopa meestega on Eesti meeste 5-aasta elulemus eesnäärmevähki haigestumisel mõnevõrra tagasihoidlikum (vastavalt 94% ja 88%).

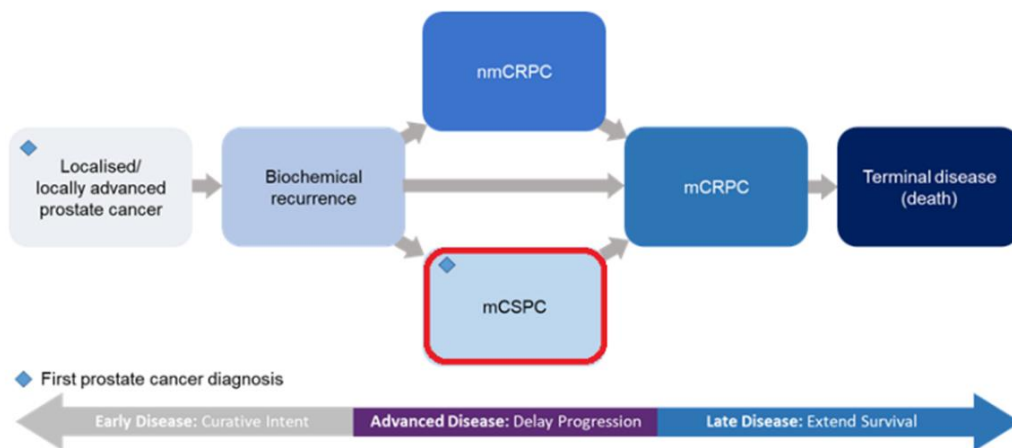
Käesolev taotlus keskendub meeste kohordile, kes reageerivad veel ADT ravile (st on hormoonsensitiivsed), kuid kellel on tuvastatud metastaasid (mCSPC).

Kastratsiooniresistentsuse väljakujunemine mõjutab patsientide elulemusprognnoosi. Kui mCSPC-ga patsientide oodatav elulemus on 45–49 kuud, siis progresseerumisel mCRPC-ks on oodatav elulemus ≤ 19 kuud

Taotleja prognoosib apalutamiidi vajavate patsientide arvuks 120.

Alternatiivne ravi:

Ravi algoritm Eestis:



nmCRPC_(M0) - metastaseerumata kastratsioonresistentne, kättesaadav:

- darolutamiid+ATD
- dotsetakseel

mCSPC_(M1) - metastaseerunud kastratsioon-sensitiivne ehk hormoonsensitiivne, kättesaadav:

- ADT

mCRPC (metastaseerunud kastratsioonresistentsus) korral hetkel kättesaadav:

- 1. rida:
 - abirateroon/ensalutamiid
 - dotsetakseel
- 2. rida:
 - raadium-223 (luumetastaaside korral)
 - abirateroon/ensalutamiid
 - kabsitakseel
- 3. rida:
 - dotsetakseel
 - parim toetav ravi

Eestis on taotletud sihtrühmale kättesaadav ADT ravi ja ka kombineeritud androgeeni blokaad (*combined androgen blockade, CAB* skeem):

- LHRH agonistid: triptoreliin ja gosereliin;
- anti-androgeenid: tsüproteroon ja bikalutamiid.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

TITAN oli topeltpime 3. faasi uuring (Chi *et al* 2019), kus metastaatilise hormoontundliku eesnäärmevähi patsiendid randomiseeriti saama lisaks ADT-le ravi apalutamiidi (240 mg päevas) või platseeboga.

Esmased tulemusnäitajad olid progressioonivaba periood ja üldine elulemus.

Tulemused:

- apalutamiidi rühmas oli 52% väiksem risk radioloogiliseks progresseerumiseks või surmaks kui platseebo rühmas. Antud raviefekt oli täheldatav ka suure- ja väikesemahuliste kasvajatate puhul ning eelnevalt dotsetakseeli saanud haigetel;
- apalutamiidi rühmas oli üldine suremus 33% väiksem kui platseebo rühmas;
- kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 8% patsientidest apalutamiidi ja 5,3% platseebo rühmas. Kolmanda ja neljanda raskusastmega kõrvaltoimete osas ei olnud rühmade vahel olulisi erinevusi (vastavalt 42,2% vs 40,8% ja 19,8% vs 20,3%).

TITAN uuringu jätku-analüüsi (Agarwal *et al* 2019) eesmärk oli hinnata terviseiga seotud elukvaliteeti.

Tulemused:

- gruppide vahel ei esinenud valu ja väsimuse osas erinevusi. Ka FACT-P (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate*) ja EQ-5D-5L (liikuvuse, enesehoolduse, tavapärase aktiivsuse, valu/ebamugavuse ja ärevuse/depressiooni hindamiseks) küsimuste alusel uuringurühmad üksteisest ei erinenud ning mõlemal juhul säilis terviseiga seotud elukvaliteet.

TITAN uuringu lõplik efektiivsuse ja ohutuse analüüs (Chi *et al* 2021) viidi läbi pärast uuringu avatuks muutmist ning platseebolt apalutamiidravile ülemineku lubamist.

Tulemused:

- apalutamiidi rühmas oli keskmine ravikestus 39,3 kuud, platseebo korral 20,2 kuud ja platseebolt apalutamiidravile läinutel üleminekujärgselt 15,4 kuud;
- apalutamiidravi vähendas võrreldes platseeboga suremusrisiki 35% ($p < 0,0001$) ja kui arvesse võtta ainult need haiged, kes uuringu algusest alates olid apalutamiidravil, siis suremuse risk vähenes võrreldes platseeboga 48% (riskitiheduste suhe (HR) 0,52 (95% UV 0,42 – 0,64), $p < 0,0001$);
- ainult platseebo + ADT ravil olnute elulemus oli 39,8 kuud ning neil, kes läksid platseebolt üle apalutamiidile 52,2 kuud. Algupäraselt apalutamiid + ADT ravil olnutel ei olnud üldist elulemust võimalik veel hinnata. 4-aasta ellujäämismäär oli apalutamiidi korral 65,2% ja platseebo korral 37,9%;
- *post hoc* analüüsi alusel vähendas apalutamiid hormoonresistentsuse tekke riski 66% võrra.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Haigekassale on esitatud jaotatud elulemuse mudel, mis võrdleb apalutamiidi kulutõhusust lisatuna ADT ravile väikese- ja suuremahulise haigusega patsientide alarühmas (võrreldes ADT raviga).

Tootja esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 32a, 5% diskonteerimismäär) on Eestis taotletava raviskeemi (ADT+APA) täiendkulu tõhususe määr ICERQALY ... eurot (võidetaks ... QALY).

Ainult väikesemahulise haigusega patsiente hõlmavas analüüsis:

Tootja esitatud baasstsenaariumi kohaselt (ajahorisont 32a, 5% diskonteerimismäär) on Eestis taotletava raviskeemi ADT+APA täiendkulu tõhususe määr ICERQALY ... eurot (võidetaks ... QALY).

EHK tähelepanekud:

- taotletav sihtgrupp: apalutamiidi taotletakse patsientide alagrupile, kellele ei sobi keemiaravi, kuid keemiaravi pole Eestis hormoontundlikele eesnäärmevähiga patsientidele soodustingimustel kättesaadav. Seega on Eesti kontekstis kõik mCSPC kohordi patsiendid

taotletava ravimi kasutajad sõltumata nende haiguskoormusest ja keemiaravi sobivusest-mittesobivusest;

- efektiivsusandmete ebaküpsus ja liiga pikk ajahorisont: TITAN uuringu efektiivsusandmed on kõige enam ravimi kulutõhusust mõjutavate efektiivsusnäitajate (rPFS, OS ja aeg kastratsioonresistentsuseni) suhtes veel ebaküpsed. Samas kasutab mudel 32-aastast ajahorisonti. Olukorras kus pikaajalise elulemuse andmed on ebakindlad ning saadud ekstrapoleerimise teel, on tasakaalu leidmiseks ebakindluse ja liiga pika ajahorisondi vahel vajalik vaadelda lühemat perioodi, et vältida ekstrapolatsioonist tulenevat ülehinnatud tervisevõitu;
- kohandatud elulemuse andmed: analüüsis kasutatakse ekstrapoleerimiseks kohandatud efektiivsusandmeid. Pärast esmaste vahetulemuste selgumist oli lubatud *crossover* (platseebo rühmast liikus uuringuravile 39,6%). Haigekassa on seisukohal, et olukorras, kus OS kasu suurus on ebakindel, tuleks mudelis kasutada kohandamata andmeid;
- doosi intensiivsus analüüsis: mudelis rakendatakse APA kohordis doosi intensiivsust 58,90% (ADT kohordis 95%). Sellisel viisil alahindab mudel APA kohordis ravimi kulu, kallutades kulutõhusust taotlejale soodsamas suunas. Tootja selgituste kohaselt põhineb selline lähenemine uuringu SPARTAN (M0, kastratsioonresistentsed) FA analüüsi andmetel. Haigekassa on ka toonases menetluses ja toonase analüüsi kohta märkinud sarnaselt teistele APA kulutõhusust hinnanud riikidele, et pole usutav, et kliinilises praktikas oleks apalutamiidi doosi intensiivsus madalam kui ADT kohordil;
- OS distributsioon: esitatud mudelis kasutatakse baasstsenaariumis elulemuse distributsioonil log-logistilist meetodit, kuid mudeli kohaselt sobitub Eesti Vähiregistri andmetega paremini gamma funktsioon, millest tuleks majandusanalüüsis ka lähtuda;
- radiograafiline progressioon: kuna uued ravivõimalused avanevad patsientidele kastratsioonresistentsuse kujunemise järel, on võimalik, et kliinilises praktikas ravitakse patsiente apalutamiidiga kuni hormoontundlikkuse kadumise ehk resistentsuse kujunemiseni. Aeg kastratsioonresistentsuseni pole uuringus veel selgunud. Tänauses kliinilises praktikas metastaseerunud, kuid hormoontundlikke patsiente regulaarselt radiograafiliselt ei jälgita, sest nende järgmine raviotsus sõltub PSA-st. Majandusanalüüsis samastatakse radiograafiline progressioon kastratsioon-resistentsusega;
- Lisaks esineb oluline ebakindlus, milline saab olema patsientide raviteekond apalutamiidi foonil progresseerudes ja millisena oleks see ratsionaalne, sest pole teada kuidas apalutamiidi varasem kasutamine mõjutab abiraterooni või ensalutamiidi efektiivsust ja kulutõhusust hilisemalt.

EHK seadis mudelis doosi intensiivsuse samaväärseks ADT-ga, kasutas OS ekstrapoleerimisel gamma distributsiooni ning ajakohastas ravimite hindu.

Sõltuvalt ajahorisondist (sulgudes hinnalangus, mille korral ICERQALY väärtus 20 000 eruot):

- 10-aastat: ICERQALY ... eurot (võidetakse 0,81 QALY); ↓ - ... %
- 15-aastat: ICERQALY ... eurot (võidetakse 0,99 QALY); ↓ - ... %
- 20-aastat: ICERQALY ... eurot (võidetakse 1,07 QALY); ↓ - ... %
- 32-aastat: ICERQALY ... eurot (võidetakse 1,12 QALY); ↓ - ... %

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoosib patsientide arvuks 1. aastal 120 patsienti ning 3. aastaks 360 patsienti, millega kaasneb kulu ... – ... eurot aastas.

Lisaks, kuna taotletavas kohordis ei teostata tänases kliinilises praktikas patsientidele regulaarselt radiograafilist jälgimist, sest järgnev ravi sõltub hormoon tundlikkuse kadumisest ehk PSA väärtusest, siis ravimi rahastamisel tekiks radiograafilise progressiooni regulaarsest jälgimisest vajadusest potentsiaalne lisakulu, mille täpne suurus on hetkel teadmata.

Taotleja on teinud täiendava pakkumise

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse üle. Apalutamiid lükkab progressiooni umbes 19 kuud edasi. Uuringutes elulemuse pikenemist pole näidatud, aga on kindlaks tehtud, et risk surmaks väheneb umbes kolmandiku võrra. Kuna oodatav elulemus on pikk, siis võtab elulemuse mediaanini jõudmine pikalt aega. Komisjon tõdes, et ravimi efektiivsusandmed on head.

Arutleti esitatud majandusanalüüsi üle. Nenditi, et kuluefektiivsuse numbrit mõjutas oluliselt mudelis kasutatud doosi intensiivsus. Annust vähendatakse, kui ravim on halvasti talutav. Apalutamiidi puhul olid kõrvaltoimed sarnased platseeboga, seega pole põhjust arvata, et patsiendid tarvitaksid hormoonravi vastavalt annustamise skeemile, aga jätaksid apalutamiidi võtmata. Tõdeti, et taotletud segmendis on võrreldes teiste metastaseerunud vähipaikmetega oodatav eluiga üsna pikk, seega pruugib pikema ajahorisondi kasutamine olla põhjendatud. Komisjoni hinnangul on nii pika oodatava elulemuse korral vastuvõetav ICERQALY piirmäär 20 000 eurot. Patsientide arvu prognoosi peab komisjon väga ebakindlaks.

Komisjon võttis arutelu kokku. Vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud segmendis olemas ning apalutamiid on uuringutes näidanud head efekti, aga ravimile määratud hind ei ole sellest saadava kasuga kooskõlas. Komisjon soovib majandusanalüüsis lähtuda haigekassa poolt aktsepteeritud sisenditest ning 32-a ajahorisondist. Pikema ajahorisondi valimist soovib komisjon lähtuvalt patsientide suhteliselt pikast elulemusest ning sellest, et teised riigid on taolist ajahorisonti aktsepteerinud. Komisjon peab ravimi hüvitamist põhjendatud, kui eelnevalt lähtudes jääb ravimi kulutõhusus 20 000 euro piiresse ning taotlejaga sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe (lähtuvalt taotleja prognoosist).

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb tasemele, mille juures on haigekassa poolt aktsepteeritud sisendeid ning 32-a ajahorisonti kasutades ravim kulutõhus (ICERQALY 20 000 eurot) ning taotlejaga sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe.

2. LORLATINIIB

Taotlus: 100%, monoteerapiana anaplastilise lümfoomkinaas positiivse (ALK-positiivse) või c-ros onkogeeni 1 (ROS1) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle haigus on progresseerunud pärast:

- esmavaliku ravi ALK türosiinikinaasi inhibiitorite (TKI) alektiniibi või tseritiniibiga või
- krisotiniibi ja vähemalt veel ühe teise ALK TKI-ga.

Ravimil puudub näidustus ROS1 positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Euroopa vähiinfosüsteemi alusel oli 2020. aastal kopsuvähi hinnanguline esinemissagedus Eestis 60 esmasjuhtu 100 000 elaniku kohta. Mitteväikerakk-kopsuvähk (*Non-Small Cell Lung Cancer*, NSCLC)

moodustab 85% kõikidest kopsuvähkidest. Taotluse alusel on NSCLC patsientidest ALK-positiivsed või ROS1 positiivsed vastavalt 3-5% ja 1-2%.

Taotleja hinnangul vajab ravi lorlatiniibiga käesolevalt 2 patsienti ning igal järgneval aastal võiks lisanduda 1 patsient.

Alternatiivne ravi:

Eestis on ALK-positiivse NSCLC korral 100% soodusmääraga kättesaadavad ALK-inhibiitorid alektiniib, brigatiniib ja tseritiniib.

Neid saab haigekassa rahastusel kasutada ainult varem ravimata patsientidel. Hilisemas ravireas pole ALK-inhibiitorite kasutamine haigekassa poolt hüvitatud. Samuti pole ALK-inhibiitorite kasutamine hüvitatud ROS1 positiivsetel NSCLC patsientidel.

Läbi tervishoiuteenuste loetelu on teenuse 265R „Kopsukasvajate kemoterapiakuur” raames NSCLC teise rea raviks hüvitatud järgmised ravivõimalused (rakendustingimused pole ALK ja ROS1 translokatsiooni spetsiifilised):

- dotsetakseeli monoravi;
- pemetrekseedi monoravi EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea raviks, kui pemetrekseedi pole 1. reas kasutatud.

Krisotiniibi haigekassa ei hüvita. Taotleja sõnul kasutatakse seda hetkel vähiravifondi toetusel. Statistika alusel oli 2021. a krisotiniibi ravil 2 patsienti.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Lorlatiniibi efektiivsust ja ohutust on hinnatud käimasolevas I/II faasi avatud võrdlusrühmata mitmekeskuselises uuringus B741001. Uuringusse kaasati ECOG 0-2 skooriga täiskasvanud kaugelearenenud ALK-positiivse või ROS1 positiivse NSCLC-ga patsiendid, kellel pidi olema vähemalt üks mõõdetav ekstrakraniaalne sihtkole RECIST (versioon 1.1) alusel ning piisav luuüdi-, neeru- ja maksafunktsioon.

Patsiendid jaotati alarühmadesse:

- EXP1: ALK-positiivsed eelnevalt ravimata patsiendid (N=30);
- EXP2: ALK-positiivsed patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud pärast krisotiniibi monoterapiat ilma eelneva keemiaravita (N=27);
- EXP3A: ALK-positiivsed patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud pärast krisotiniibi monoterapiat koos eelneva keemiaraviga (N=32);
- **EXP3B:** ALK-positiivsed patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud pärast ravi ühe ALK-inhibiitoriga (v. a krisotiniib), ilma või koos eelneva keemiaraviga (N=28);
- EXP4: ALK-positiivsed patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud pärast kahte ALK-inhibiitorit, ilma või koos eelneva keemiaraviga (N=66);
- EXP5: ALK-positiivsed patsiendid, kelle haigus oli retsiveerunud pärast kolme ALK-inhibiitorit, ilma või koos eelneva keemiaraviga (N=66);
- EXP6: ROS1 positiivsed eelnevalt ravimata patsiendid.

Tulemused:

	EXP 1	EXP 2-3A	EXP-3B	EXP 4-5	EXP 2-5
Kõik patsiendid	30	59	28	111	198
Täielik ravivastus	1 (3%)	1 (2%)	1 (4%)	2 (2%)	4 (2%)
Osaline ravivastus	26 (87%)	40 (68%)	8 (29%)	41 (37%)	89 (45%)
Stabiilne haigus	2 (7%)	10 (17%)	10 (36%)	38 (34%)	58 (29%)
Kasvaja progressioon	1 (3%)	6 (10%)	7 (25%)	20 (18%)	33 (17%)
Kinnitatud objektiivne ravivastus (%; 95% CI)	27 (90,0%; 73,5-97,9)	41 (69,5%; 56,1-80,8)	9 (32,1%; 15,9-52,4)	43 (38,7%; 29,6-48,5)	93 (47,0%; 39,9-54,2)
Progressioonivaba elulemus, kuudes (95% CI)	NR (11,4–NR)	NR (12,5–NR)	5,5 (2,7–9,0)	6,9 (5,4–9,5)	7,3 (5,6–11,0)
Ravivastuse kestus (kuudes)	NR (10,0–NR)	NR (11,1–NR)	NR (4,1–NR)	NR (5,5–NR)	NR (11,1–NR)
Ajumatastaasidega patsiendid	3	23	9	49	81
Täielik ravivastus	0 (0%)	5 (22%)	1 (11%)	10 (20%)	16 (20%)
Osaline ravivastus	2 (67%)	15 (65%)	4 (44%)	16 (33%)	35 (43%)
Stabiilne haigus	1 (33%)	3 (13%)	0	17 (35%)	20 (25%)
Kasvaja progressioon	0	0	3 (33%)	4 (8%)	7 (9%)
Kinnitatud objektiivne ravivastus (%; 95% CI)	2 (66,7%; 9,4-99,2)	20 (87,0%; 66,4-97,2)	5 (55,6%; 21,2-86,2)	26 (53,1%; 28,3-67,5)	51 (63,0%; 51,5-73,4)
Ravivastuse kestus (kuudes)	NR (NR–NR)	NR (8,4–NR)	NR (4,1–NR)	14,5 (6,9–14,5)	14,5 (8,4–14,5)

Üldist elulemust ei olnud võimalik 15.03.2017 analüüsil veel välja arvutada, kuna selleni ei olnud uuritavad jõudnud. Tulemuste hindamisel 15.03.2017 oli ravi kestnud keskmiselt 6,9 kuud.

Viimased publitseeritud andmed uuringu B741001 kohta pärinevad 14.05.2019. Tulemusi esitleti kolme rühmana: EXP3B, EXP4-5 ja EXP3B-5. Ravi kestvuse mediaan nendes rühmades oli hindamise hetkel vastavalt 8,7 kuud, 10,1 kuud ja 10,1 kuud.

Tulemused:

Tabel 3. Uuringu B741001 tulemused 14.05.2019 hindamisel.

	EXP3B	EXP4-5	EXP3B-5
	<i>eelnev ravi ühe ALK-inhibiitoriga (v.a krisotiniib)</i>	<i>eelnev ravi \geq 2 ALK-inhibiitoriga</i>	<i>EXP3B+EXP4-5</i>
Objektiivse ravivastuse määr	42,9% (95% UV 24,5-62,8)	38,7% (95% UV 29,6-48,5)	39,6% (95% UV 31,4-48,2)
Intrakraniaalse objektiivse ravivastuse määr	66,7% (UV 95% 29,9-92,5%)	54,2% (95% UV 39,2-68,6%)	56,1% (95% UV 42,4-69,3)
Ravivastuse kestus	6,2 kuud (95% UV 4,2-35,5)	9,9 kuud (95% UV 5,7-16,7)	9,6 kuud (95% UV 5,6-16,7)
Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan	5,5 kuud (95% UV 2,9-8,2)	6,9 kuud (95% UV 4,2-8,3)	6,6 kuud (95% UV 5,4-7,4)
Üldise elulemuse (OS) mediaan	38,5 kuud (95% UV 12,3-NR)	19,2 kuud (95% UV 15,4-30,2)	20,7 kuud (95% UV 16,1-30,3)

Ravimiameti kokkuvõtte efektiivsusandmetest:

Eelnevalt \geq 1 ALK inhibiitoriga ravitud haigetel saavutati lorlatiniibiga objektiivne ravivastus 47% patsientidel ning ajumatastaaside esinemise korral 63% patsientidel. Raviefekt saabus kiiresti ning kestis vastavalt vähemalt 11 ja 8,4 kuud. Üldiseks elulemuseks hinnati antud haigete puhul 20,7 kuud.

Eelnevalt krisotiniibravil olnud haiged saavutasid 69,5% juhtudest ning ajumatastaaside esinemise korral 87,0% juhtudest lorlatiniibi foonil objektiivse ravivastuse.

39% haigetest, kes said ravi lorlatiniibiga, kirjeldasid elukvaliteedi paranemist.

ROS1 positiivsetel haigetel oli lorlatiniibi foonil keskmine progressioonivaba periood 7,1 kuud ja üldine elulemus vähemalt 19,6 kuud.

Reaalse kliinilise praktika andmete alusel oli eelnevalt \geq 1 ALK inhibiitoriga ravitud haigetel lorlatiniibravil keskmine progressioonivaba periood 9,9 kuud ja keskmine üldine elulemus 32,9 kuud.

Lorlatiniib on suhteliselt hästi talutav. Sagedasemad kõrvaltoimed on hüperlipideemia, triglütserideemia, turse ja perifeerne neuropaatia.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas haigekassale majandusanalüüsi, kus lorlatiniibi ravi võrreldakse pemetrekseediga, mis on haigekassa poolt rahastatav alternatiiv ALK-positiivse NSCLC II rea ravis. Mudelis on võimalik valida kolme patsientide populatsiooni vahel nagu seda olid uuringus B741001:

- 1) eelnevalt ≥ 1 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid (EXP2-EXP5);
- 2) eelnevalt ühe ALK-inhibiitoriga (v.a krisotiniib) ravitud patsiendid ja eelnevalt ≥ 2 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid (EXP3B+EXP4-5);
- 3) eelnevalt ≥ 2 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid (EXP4-5).

Mudeli kulud ja QALY-id on diskonteeritud 5% määraga. Kuna otseseid uuringuid lorlatiniibi ja võrdlusravimite vahel pole teostatud, polnud võimalik koostada meta-analüüsi ja võrdlusravimite järkjärguliseks hindamiseks lorlatiniibiga viidi läbi MAIC analüüs (*Matching-Adjusted Indirect Comparison*).

Taotleja leidis, et lorlatiniibi kasutamisel võrreldes pemetrekseediga võidetakse I alamrühmas ehk EXP2-EXP5 rühmas 2,3 QALY ja ICER QALY väärtuseks saadi ... naela ehk ... eurot (Eesti Panga päevakurs 28.04.2022).

Haigekassa:

- kaasajastas mudelis toodud lorlatiniibi ja pemetrekseedi hinnad (Eesti Panga päevakurs 28.04.2022);
- kuna Eesti oludes on II rea NSCLC raviks kättesaadav vaid pemetrekseedi monoravi, välistas haigekassa mudelist tsisplatiini ja karboplatiini kasutamise pemetrekseedi kõrval;
- välistas mudeli arvutustest lorlatiniibi pakendid, mis pole Eesti turul kättesaadavad (25 mg N30, 25 mg N90, 75 mg N30);
- haigekassa leidis, et majandusanalüüsis oleks kohane kasutada II alamrühma ehk EXP3B+EXP4-5 andmeid, sest need vastavad kõige paremini taotletavale näidustusele. Veel õigem oleks mudelis kasutada vaid rühma EXP3B andmeid (patsiendid, kelle haigus on progresseerunud peale ühe ALK-inhibiitori kasutamist, v.a krisotiniib), sest Eestis pole krisotiniibi ega teise rea ravi ALK-inhibiitoritega hüvitatud, kuid antud valikut pole võimalik mudelis teha.

Nende muudatuste tulemusel sai haigekassa lorlatiniibi ICERQALY väärtuseks ... naela ehk ... eurot.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa hinnangul on 20-aastase ajahorisondi kasutamine ülehinnatud ning mudelis oleks korrektsem kasutada lühemat ajahorisonti. Kanada eksperthinnangus kasutati näiteks 5-aastast ja 3-aastast ajahorisonti;
- haigekassa hinnangul tuleks mudelis kasutada OS ja PFS HR väärtuseid, mis on saadud pemetrekseedi võrdlemisel lorlatiniibi EXP3B-5 rühmaga. Kindlasti tuleb nendesse tulemustesse suhtuda suure ettevaatlikkusega, sest need on saadud ankurdamata MAIC analüüsil, mille kaudsest olemusest on nihete ja vigade oht suur ja tulemused võivad näidata lorlatiniibi paremas valguses kui tegelikult;
- kuna lorlatiniibi põhiuuringus jätkasid patsiendid ravi peale haiguse progresseerumist, tuleks ka mudelis sellega arvestada (EXP3B-5 PFS mediaan oli 6,6 kuud, ravi kestvuse mediaan 10,1 kuud). Ka NICE ja Kanada eksperdid arvestasid mudelis progressioonijärgse lorlatiniibi raviga;

- haigekassa hinnangul tuleks mudelis arvesse võtta ka kõrvaltoimete mõju tervisekasule. Lisaks leidsid Šotimaa ja Inglismaa eksperdid, et progressioonijärgseks tervisekasu väärtuseks ravi lõppedes, peaks valima 0,46 või 0,59.

EHK kordusanalüüsi tulemused (Eesti Panga päevakurs 28.04.2022):

- lorlatiniibi ICER QALY 10-aastase ajahorisondi korral, sõltuvalt valitud tervisekasu väärtusest progressioonijärgses perioodis ...-... eurot;
- lorlatiniibi ICER QALY 5-aastase ajahorisondi korral, sõltuvalt valitud tervisekasu väärtusest progressioonijärgses perioodis ...-... eurot;
- lorlatiniibi ICER QALY 3-aastase ajahorisondi korral, sõltuvalt valitud tervisekasu väärtusest progressioonijärgses perioodis ...-... eurot.

Potentsiaalne lisakulu:

	I aasta	II aasta	III aasta	IV aasta
Taotleja prognoos	96 684,93 €	145 027,39 €	193 369,85 €	241 712,32 €
Haigekassa prognoos	48 342,46 €	193 369,85 €	241 712,32 €	241 712,32 €

Lorlatiniibi ravikuu maksumus on võrreldes teiste ALK-inhibiitoritega ...-... eurot kallim.

Diskussioon

Komisjon nentis, et vajadus täiendava ravivõimaluse järele on taotletud sihtrühmas olemas. Kui üks ALK-inhibiitor on kasutatud ning haigus progresseerub, siis oleks vajadus täiendava efektiivse ravivõimaluse järele. Tõdeti, et kliinilised andmed on ainult võrdlusrühmata uuringust ehk võrdleva efektiivsuse kohta andmed puuduvad. Erinevate ALK-inhibiitorite järjest kasutamise kohta võiks komisjoni hinnangul tagasisidet küsida eriala spetsialistidelt, sest teiste ALK-inhibiitoritega on läbiviidud võrdlusrühmaga uuringuid ning ühtlasi on need ka oluliselt soodsamad kui lorlatiniib.

Komisjon võttis arutelu kokku. Olemasolevad kliinilised andmed ei võimalda usaldusväärselt hinnata lorlatiniibi kulutõhusust ning seega ei toeta komisjon taotluse rahuldamist. Kui lorlatiniibi kohta lisandub täiendavaid kliinilisi andmeid, siis soovitab komisjon taotlust uuesti hinnata.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovitab haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest puuduvad lorlatiniibi võrdleva efektiivsuse ning usaldusväärsed kulutõhususe andmed.

Ott Laius

Marta Danilov

Juhataja

Protokollija