

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 401

23.03.2023 nr 3

Algus kell 13.00, lõpp kell 14.50

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Protokollija: Marta Danilov (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Sofosbuviir + velpatasviir + voksilapreviir (Lisa 1. Swixx Biopharma OÜ taotlus ravimi **Vosevi** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
2. Lorlatiniib (Lisa 2. Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaali taotlus ravimi **Lorviqua** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside EHK arvamusele);
3. Ruksolitiniib (Lisa 3. SIA Novartis Baltics Eesti filiaali taotlus ravimi **Jakavi** väljakirjutamise tingimuste täiendamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetelus, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused);
4. Osilodrostaat (Lisa 4. Recordati AB taotlus ravimi **Isturisa** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja tagasiside EHK arvamusele).

1. SOFOSBUVIIR + VELPATASVIIR + VOKSILAPREVIIR

Taotlus: 100%, kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks patsientidel, kes ei saavutanud eelneva raviga püsivat virooloogilist ravivastust.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Tervisestatistika ja terviseuuringute andmebaasi alusel diagnoositi HCV 2019.–2021. aastatel keskmiselt 135 patsiendil aastas (9,9-10,6 haigusjuhtu 100 000 elaniku kohta aastas).

Taotluses on välja toodud, et Eesti spetsialistide hinnangul on katmata ravivajadus eelkõige 3. genotüübiga patsientidel, kellel on ebaõnnestunud eelnev ravi glekapreviir/pibrentasviir ja/või sofosbuviir/velpatasviiriga, kuna teised genotüübid alluvad eelnevalt nimetatud ravile.

Taotleja tugineb patsientide arvu prognoosis Eesti HCV ekspertide hinnangule, mille kohaselt vajaksid SOF/VEL/VOX ravi ainult üksikud patsiendid aastas – eeldatud on järgneval kolmel aastal kuni 5 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Haigekassa rahastab kroonilise progresseeruva C-viirushepatiidi raviks kolme preparaati:

- glekapreviir/ pibrentasviir (NS3/4A inhibiitor + NS5A inhibiitor; Maviret, edaspidi GLE/PIB);
- sofosbuviir/ velpatasviir (NS5B inhibiitor + NS5A inhibiitor; Epclusa, SOF/VEL)
- elbasviir/ grasopreviir (NS3/4A inhibiitor + NS5A inhibiitor; Zepatier, EBR/GZR).

Viimane on lähtuvalt näidustusest rahastatud 1. ja 4. genotüübi korral. Seejuures rakendustingimused ei keela kordusravi alternatiivse ravimiga.

EASL ravisoovitused eelneva ravikogemusega patsientidele:

Patsiendigrupp	Soovitatud ravi	Ravi kestus	Soovituse tugevus
Patsiendid (tsirroosiga või ilma), kellel ebaõnnestus eelnev DAA ravi	SOF/VEL/VOX	12 nädalat	A1
Patsiendid (tsirroosiga või ilma), kel ebaõnnestus eelnev DAA ravi ja kel on tõenäosus madalamaks ravivastuseks (kaugelearenenud maksahaigus, mitmed läbitud DAA-raviskeemid, keeruline NS5A RAS profiil).	GLE/PIB + SOF (multidistsiplinaarse otsuse alusel)	12 nädalat	B1
Väga raskesti ravitavad patsiendid (NS5A RAS-iga patsiendid, kellel on 2+ ebaõnnestumist pärast PI ja/või NS5A inhibiitorit sisaldavat kombinatsioon-ravi).	SOF/VEL/VOX + ribaviriin või GLE/PIB + SOF + ribaviriin (multidistsiplinaarse otsuse alusel)	12 nädalat, ravi kestust võib pikendada 16-24 nädalani	B1
Patsiendid, kel ebaõnnestus SOF/VEL/VOX korduvravi	GLE/PIB + SOF + ribaviriin	24 nädalat	B1
Dekompenseeritud (Child-Pugh B või C) tsirroosiga patsiendid, kellel ebaõnnestus eelnev DAA ravi	SOF/VEL + ribaviriin (multidistsiplinaarse otsuse alusel)	24 nädalat	B1

Lühendid: GLE/PIB, glekapreviir/pibrentasviir; GRA/ELB, grasopreviir/elbasviir; SOF/VEL, sofosbuviir/velpatasviir; SOF/VEL/VOX, sofosbuviir/velpatasviir/voksilapreviir.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

3. faasi uuringusse (Bourlière *et al.* 2017, POLARIS-1 ja POLARIS-4) kaasati kroonilise HCV haiged, kellel eelnev DAA (otsese toimega viirusvastased ained) ravi oli ebaõnnestunud.

POLARIS-1 uuringusse (pimendatud esimesed 4 nädalat) kaasati HCV 1. genotüüpiga haiged, keda oli eelnevalt ravitud ka NS5A inhibiitoriga, randomiseeriti 1:1 saama kord päevas SOF/VEL/VOX (N=150) või platseebot (N=150) 12 nädalat. Teiste genotüüpidega patsiendid (N=114) said ravi SOF/VEL/VOX.

Tulemused:

- püsiva viroloogilise vastuse määr (SVR ehk HCV RNA <15 RÜ/ml) oli SOF/VEL/VOX ravigrupis 96% (95% UV 93% – 98%) vs 0% platseebo rühmas;
- SVR saavutas SOF/VEL/VOX grupis 2. ravinädala järel 57% haigetest, 4. ravinädala järgselt 93% ja 8. ravinädalaks 100% haigetest;

- ravi katkestas 4 haiget, üks SOF/VEL/VOX ravigrupis (angioödeem ACEI ravi alustamisega seoses) ning 3 haiget kõrvaltoimete tõttu platseebo rühmas. Kõrvaltoimeid esines SOF/VEL/VOX grupis 78% ja platseebo grupis 70% uuritavatest.

POLARIS-4 uuringusse (avatud disainiga) kaasati 1., 2. ja 3. genotüübiga haiged, kes olid küll eelnevalt saanud DAA ravi, kuid mitte NS5A inhibiitoriga, randomiseeriti samuti 1:1 saama kord päevas SOF/VEL/VOX (N=163) või SOF/VEL (N=151) 12 nädalat. Eelneva ebaõnnestunud ravina oli 85% saanud sofosbuviiiri.

Tulemused:

- SVR saavutas SOF/VEL/VOX ravi saanutest 98% ja SOF/VEL puhul 90% patsientidest;
- SVR saavutas 2. ravinädala järgselt SOF/VEL/VOX ravi foonil 63% (vs SOF/VEL 56%), 4. ravinädala järgselt 88% (vs 91%), 8. ravinädala järgselt 100% (vs 99%);
- 12. ravinädala järgselt on kahe uuringu grupis erinevus SVR saavutamises genotüüpide 1a (98% vs 89%) ja genotüübi 3 (96% vs 85%) osas;
- ravi katkestas üks haige SOF/VEL rühmas (peavalu tõttu), SOF/VEL/VOX rühmas katkestajaid ei olnud.

2. faasi avatud ühekeskuselisesse uuringusse (Lawitz *et al.* 2017) kaasati HCV genotüüp 1 infektsiooniga haiged, kes ei olnud eelneva DAA-põhise ravi foonil saavutanud SVR. Haiged (N=49) randomiseeriti saama SOF/VEL/VOX koos või ilma ribaviriiniga 12 nädalat.

SOF/VEL/VOX ravigrupis saavutas SVR 12 nädalaks 100% haigetest, SOF/VEL/VOX + ribaviriin ravigrupis 96%. Kokku esines kõrvaltoimeid SOF/VEL/VOX rühmas 46% haigetel ja SOF/VEL/VOX + ribaviriini rühmas 60%.

POLARIS-1 uuringus osalenud haigetest, kes olid randomiseeritud saama platseebot, kaasati hiljem avatud disainiga uuringusse (Bourlière *et al.* 2018), mille eesmärk oli hinnata SOF/VEL/VOX raviefekti haigetel (N=147), kes olid varem ravitud NS5A inhibiitoriga.

12 ravinädalal saavutas 95% haigetest SVR-i. Viroloogiline retsidiiv esines 3% haigetest, kõigil neil oli 1. genotüüp. 76% haigetest esines vähemalt üks kõrvaltoimetest, mis olid samad nagu varasemas uuringus: väsimus (21%), peavalu (20%), kõhulahtisus (19%) ja iiveldus (14%). Tõsiseid kõrvaltoimeid (hüperbilirubineemia, kreatiniini kinaasi kontsentratsiooni tõus, hüperglükeemia, lipaasi kontsentratsiooni tõus, lümfopeenia) esines 5% haigetest.

Prospektiivses mitmekeskuselises uuringus (Llaneras *et al.* 2019) analüüsiti SOF/VEL/VOX raviefekti haigetel, kellel oli eelnevalt ravi DDA-ga ebaõnnestunud. Uuringu eesmärk oli hinnata SOF/VEL/VOX efektiivsust ja ohutust reaalses kliinilises töös.

12. ravinädalaks saavutas SVR 95% haigetest (genotüüp 1a haiged 100%, genotüüp 1b haiged 100%, genotüüp 3 haiged 80%, genotüüp 2 haiged 100% ja genotüüp 4 haiged 93%). Kõige harvem saavutasid SVR haiged, kellel oli genotüüp 3 ja maksatsirroos (69% vs 97%; OR 24; 95% UV: 2,7-213). Eelnevalt sofosbuviiiril põhinevat ravi saanud haigetel oli SVR 93%, NS3/4A-põhise raviskeemi ja NS5A-ga puhul 93%, 3 inhibiitoriga kombineeritud ravi puhul 100%. Seega statistiliselt olulist erinevust SVR saavutamisel eelnevast ravist lähtuvalt ei olnud ($p=0,62$).

Mitterandomiseeritud avatud disainiga 2b faasi RESOLVE uuringus (Wilson *et al.* 2019) hinnati HCV 1. genotüübiga haigetel (N=71) HIV infektsiooni mõju SOF/VEL/VOX efektiivsusele ja ohutusele.

98,6% haigetest saavutas SVR12. Haigetel, kellel oli kaasvalt HIV infektsioon, saavutas SVR12 82,4% ning 81,2% patsientidest, kellel varasem DAA ravi oli jäänud lõpetamata.

Inglismaal reaalandmetel põhinevas uuringus (Smith *et al.* 2021) hinnati SOF/VEL/VOX efektiivsust haigetel (N=144), kellel eelnev DAA ravi oli ebaõnnestunud.

Peamised HCV genotüübid olid 1a ja 3a (N=55 ja N=54). Keskmise SVR12 määr oli 91% (N=129). Enamus SRV12 mittesaavutanutest (N=15) koges ravijärgselt HCV retsidiivi (N=10).

RA:

VOSEVI on efektiivne sõltumata HCV genotüüpest, erinevate uuringute alusel on 12 ravinädala järgselt püsiva viroloogilise vastuse määr (SVR) sõltuvalt uuringust 91-98%.

Eestis sagedamini esinevate genotüüpide 1 ja 3 puhul on kirjeldatud SVR vastavalt 98-100% ja 80-96%. Kompenseeritud tsirroosi kaasumisel SVR 93-97%. Genotüüp 3 ja maksatsirroosi koosesinemisel leiti ühes reaaleluandmeid analüüsinud artiklis SVR 69%, müügiiloatoluse aluseks olnud kliinilises uuringus POLARIS-1 oli see 93%.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja on esitanud Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, milles võrreldakse SOF/VEL/VOX skeemi ravi puudumisega 3. genotüübiga tsirroosiga või ilma tsirroosita kroonilise C-hepatiidiga patsientidel, kellel on eelnev ravi ebaõnnestunud. Kõik kulud on esitatud haigekassa kuluperspektiivist lähtuvalt eluea ajahorisondist 5%-se kulude ja tulude diskonteerimisega.

Peamised efektiivsusandmed pärinevad POLARIS-1 uuringust 3. genotüübiga patsientide sihtgrupis.

Analüüsi tulemusel võidetakse ravimiga 1,79 eluaastat (16,12 vs 14,33) ja 2,11 QALY-t (11,76 vs 9,65). SOF/VEL/VOX raviga seotud kogukulu on 13 335 €, mis on 2504 € rohkem kui ravi puudumisel. Ravimi kulutõhus, ICER/QALY on 1188 €.

EHK:

- korrigeeris SOF/VEL/VOX ja SOF/VEL ravimipakendite hinnad, mille tulemusel suurenes kulutõhususe näitaja 1615 €-ni QALY kohta;
- taotleja on kulutõhususe analüüsi fokuseerinud 3. genotüübiga patsientide sihtgrupile. Samas soodustuse taotluse sihtgrupp selliselt piiratud ei ole ning praktikas vajavad kordusravi ka teiste genotüüpidega patsiendid;
- taotleja on pidanud kohaseks võrdluseks ravi puudumist. Arvestades rahvusvahelisi ravijuhiseid ja ekspertide hinnanguid ning peamiselt Eesti ravipraktikas kasutatavaid raviskeeme (sh ka kordusravina), võib alternatiivseks raviks pidada SOF/VEL (Epclusa) ning teatud juhtudel ka GLE/PRI (Maviret) raviskeemi. Kuigi POLARIS-4 uuringus said patsiendid võrdlusravina SOF/VEL skeemi, siis otsesest statistilist võrdlusanalüüsi uuringugruppide vahel ei teostatud, mistõttu raviskeemide otsene võrdlev efektiivsus ja ohutus on teadmata (sellele asjaolule viitasid ka Kanada eksperdid). Samuti puuduvad otsesed võrdlusuuringud GLE/PIB-ga. Esitatud mudel võimaldas teha võrdlust ka raviskeemiga SOF/VEL + ribaviriin (24 nädalat).

Haigekassa poolt teostatud kordusanalüüsi tulemusel on 3. genotüübi ravis SOF/VEL+ ribaviriin domineeriv, st olemasolev ravi on 1884 eurot soodsam ning 0,04 QALY (11,76 vs 11,79) võrra parem. Genotüüp 1a korral on samuti olemasolev ravi domineeriv ((SOF/VEL/VOX lisakulu 1977 € ; -0,05 QALYt; (11,74 vs 11,80)). Genotüüp 1b korral on ICER/QALY 41 318 € ((lisakulu 1633€, võidetakse 0,04 QALY-t, (11,84 vs 11,80)). Genotüüpide üleselt mudel arvutusi teha ei võimaldanud.

Arvestades, et tegu on kaudse võrdlusega, on kohaseimaks ja usaldusväärseimaks analüüsi meetodiks kuluminimeerimine.

Ühe patsiendi 12-nädalane ravikuur SOF/VEL/VOX skeemiga maksab ... €. Võttes arvesse SOF/VEL kordusravi pikkuse soovitus (vastavalt 24 nädalat), kujuneb ühe patsiendi alternatiivse ravi maksumuseks ... €. Saavutamaks kuluneutraalsust, peab SOF/VEL/VOX raviskeemi hind maksimaalses jaemüügihinnas koos käibemaksuga langema 17,7%.

Potentsiaalne lisakulu:

Arvestades Vosevi soovituslikku ravikestust 12 nädalat (so 3 ravimipakki) tähendab 5 patsiendi ravi ... € kulu aastas.

Diskussioon

Komisjon nentis, et kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks on kättesaadavad efektiivsed ravimid, millega väga suur osa patsientidest saavutavad virooloogilise kontrolli, kuid on teatud väike osa patsiente, kes seda ei saavuta ning kes vajavad kordusravi. Komisjon mõõnab, et vajadus ravivõimaluse järele selles segmendis on kahtlemata olemas.

Komisjon arutles taotletud ravi efektiivsuse üle. EASL ravisoovituste põhjal on taotletud raviskeemi soovitus tugevus kõrgem kui teistel raviskeemidel. Uuringus oli SOF/VEL/VOX skeemi võrdlusrühmaks SOF/VEL kaksikravi ehk Eplusa. Statistilist võrdlusanalüüsi uuringugruppide vahel siiski ei teostatud. Seega ei ole andmeid, mille alusel saaks neid skeeme efektiivsuselt erinevaks pidada.

Komisjon arutles majandusliku põhjendatuse üle. Majandusanalüüsis võrdlusraviks valitud platseebo ei ole komisjoni hinnangul kohane, sest SOF/VEL kaksikravi on Eestis kättesaadav ning ka uuringus on võrdlusrühmas kasutatud SOF/VEL skeemi. Kliinilised võrdlusandmed pärinevad mitte väga suurest uuringust, mille tulemusnäitajatel usaldusvahemikud puuduvad, seega on selle info põhjal kuluefektiivsusanalüüsi koostamine väga küsitav. Komisjoni hinnangul on põhjendatud kuluminimeerimise analüüsi kasutamine, sest otsesed võrdlusandmed statistilise analüüsiga puuduvad. Komisjon toetab taotluse rahuldamist kui ravi hind ei ületa SOF/VEL skeemi hinda ehk langeb 17,7%.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse sofosbuvir + velpatasvir + voksilapreviir rahastamiseks 100% soodusmääraga kroonilise C-hepatiidi viiruse infektsiooni raviks patsientidel, kes ei saavutanud eelneva raviga püsivat virooloogilist ravivastust rahuldada tingimusel, et ravi hind langeb SOF/VEL skeemiga samale tasemele.

2. LORLATINIIB

Taotlus: 100%, monoterapiana anaplastilise lümfoomkineaas positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, keda ei ole varem ALK inhibiitoriga ravitud ning patsientidele kelle haigus on progresseerunud pärast esmavaliku ravi ALK türosiinikineaasi inhibiitorite (TKI) alektiniibi või tseritiniibiga või krisotiniibi ja vähemalt veel ühe teise ALK TKI-ga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Mitteväikerakk-kopsuvähk (MVRKV) moodustab 85% kõikidest kopsuvähkidest ning ülejäänud osa on enamasti väikerakk kopsuvähk.

Taotluse alusel on MVRKV korral 3-5% ALK positiivsed. ALK positiivsus on pigem negatiivne prognostiline marker. Taotluse hinnangul on ALK positiivsetel haigetel keemiaravi korral elulemus keskmiselt 12 kuud.

Taotleja hinnangul alustaks ravi esimeses reas lorlatiniibiga esimesel aastal 3 patsienti ning igal järgneval aastal võiks lisanduda 1 patsient. Teises reas eeldab taotleja 1 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Eestis on ALK-positiivse MVRKV korral 100% soodusmääraga kättesaadavad ALK-inhibiitorid alektiniib, brigatiniib ja tseritiniib, varem ravimata patsientidel.

Hilisemas ravireas pole ALK-inhibiitorite kasutamine haigekassa poolt hüvitatud.

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

- 1) dotsetakseeli monoravi;
- 2) 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 „Kingitud elu“ toetusel. Statistika alusel oli 2022. a krisotiniibi ravil 2 patsienti, kuid täpsed andmed nende diagnoosi kohta puuduvad.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Avatud II faasi uuring (Solomon *et al.*, 2018) hindas lorlatiniibi monoterapia üldist ning intrakraniaalset toimet ALK ja ROS1 positiivsete kaugelearenenud (IV staadium, ECOG 0-2) asümptomaatiliste ajumetastaasidega (sh need, kes olid asümptomaatilised tänu steroidravile) või ilma MVRKV-ga täiskasvanud patsientidel. Esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine ja intrakraniaalse objektiivse ravivastusega patsientide protsent. Patsiendid jaotati alarühmadesse:

EXP-1: eelnevalt ravimata patsiendid (N=30);

EXP-2: patsiendid, kelle haigus oli retsidiveerunud pärast krisotiniibi monoterapiat, eelneva keemiaravita (N=27);

EXP-3: patsiendid, kelle haigus oli retsidiveerunud pärast krisotiniibravi ja ühte või kahte eelnevat keemiaravi skeemi, mida manustati enne või pärast krisotiniibravi või patsiendid (EXP-3A, N=32), kelle haigus oli retsidiveerunud pärast ravi ühe ALK-inhibiitoriga (muu kui krisotiniib) ning sõltumata eelnevast keemiaravist (EXP-3B, N=28);

EXP-4: patsiendid, kelle haigus oli retsidiveerunud pärast kahte eelnevat raviliini ALK inhibiitoritega, sõltumata eelnevast keemiaravist (N=66);

EXP-5: patsiendid, kelle haigus oli retsidiveerunud pärast kolme eelnevat raviliini ALK inhibiitoritega, sõltumata eelnevast keemiaravist (N=46);

EXP-2-5: eelnevalt ≥ 1 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid;

EXP-2-3A: eelnevalt krisotiniibiga ravitud patsiendid;

EXP-4-5: eelnevalt ≥ 2 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid.

Tulemused (tulemuste hindamise hetkeks oli ravi keskmiselt kestnud 6,9 kuud):

	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)
Ajumetastaasidega 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 analüüsi hetkel välja arvutada, kuna selleni ei olnud uuritavad jõudnud.

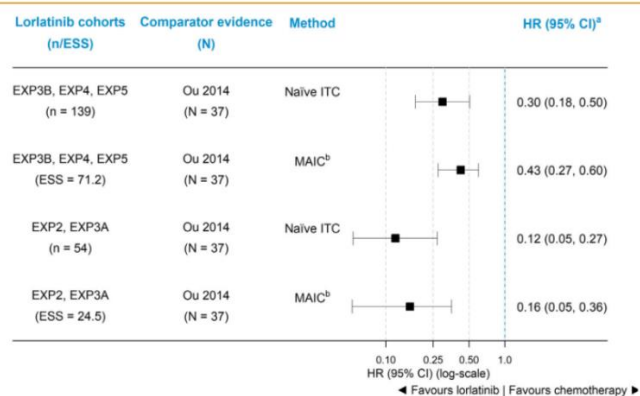
Ohutusanalüüs tehti hetkel, kui 57% haigetel oli ravi lorlatiniibiga kestnud keskmiselt 8,3 kuud. Enamasti oli tegemist 1. ja 2. raskusastmega kõrvaltoimetega.

- sagedasemad kõrvaltoimed olid hüperkolesteroleemia (60%), turse (43%), perifeerne neuropaatia (30%), kehakaalu tõus, väsimus, liigesvalud, transaminaaside kontsentratsiooni tõus;
- sagedasemateks 3. ja 4. raskusastmega kõrvaltoimeteks olid samuti hüperkolesteroleemia ja –triglütserideemia (mõlemat 16% patsiendil);
- kõrvaltoimete tõttu katkestati ja redutseeriti annust kokku vastavalt 30% ja 22% patsientidel;
- kesknärvisüsteemiga seotud sümptomid olid enamasti 1-2. raskusastmega (sagedasemad: kognitiivse funktsiooni häire 23%, tujumuutus 22% ja kõnehäire 8%);
- ravi lõpetati seoses kõrvaltoimetega harva (3% juhtudest, peamiselt kognitiivsetel põhjustel). Lorlatiniibi raviga seotuid surmajuhtumeid ei esinenud.

Taotleja ei ole sellele analüüsile viidanud, aga 2022.a juulis on avaldamiseks vastu võetud Smith *et al* 2022 uuring, mis viis läbi sobitamisega kohandatud kaudse võrdluse (MAIC) lorlatiniibi ning keemiaravi võrdlemiseks varasemalt ALK ravi saanud patsientidel.

Kaudsel võrdlusel leitud üldelulemuse riskitiheduste suhe lorlatiniibi ning võrdlusravi vahel:

Figure 2. Indirect treatment comparison results for OS.



III faasi randomiseeritud uuringus (Shaw *et al* 2020; N=296) võrreldi lorlatiniibi (100 mg üks kord päevas) krisotiniibiga (250 mg 2 korda päevas) eelnevalt süsteemset ravi mitte saanud kaugelearenenud metastaseerunud ALK positiivsete MVRKV haigete ravis (ehk esimese raviliinina).

Tulemused:

- progressioonivabad olid 12. ravikuul lorlatiniibi rühmas rohkem patsiente (78% vs 39%; riskitiheduste suhe (*hazard ratio*, HR) 0,28; 95%UV 0,19 – 0,41; p<0,001);
- objektiivse ravivastuse saavutas lorlatiniibi rühmas 76% (95%UV 68 – 83) haigetest, krisotiniibi rühmas 58% (95% UV: 49-66), riskisuhe (*odds ratio*, OR) 2,25 (95% UV:1,35–3,89);
- mõõdetavate ajumetastaasidega haigetel saavutati objektiivne intrakraniaalne ravivastus vastavalt 82% (95% UV 57 – 96) ja 23% (95% UV 5 – 54), OR 16,83 (95% UV 1,95 – 163,23).
- lorlatiniibi rühmas oli 12. ravikuul kumulatiivne risk esmakordseks kesknärvisüsteemi haaratuseks oluliselt väiksem (HR 0,06; 95% UV 0,02 – 0,18));
- 12. kuul oli lorlatiniibi rühmas ilma haiguse progressioonita 78% haigetest (95% UV 70 – 84) ja krisotiniibi rühmas 39% (95% UV 30 – 48); HR 0,28 (95% UV 0,19 – 0,41), p<0,001;
- üldises elulemuses ei esinenud gruppide vahel olulist erinevust (HR 0,72 (95% UV 0,41 – 1,25));
- ravi lorlatiniibiga katkestati kõrvaltoimete tõttu harvem (7% vs 9%).

Metaanalüüsis (Ando *et al.* 2021) võrreldi lorlatiniibi keemiaravi ja teiste ALK inhibiitoritega ALK positiivsete kaugelearenenud MVRKV ravis haigetel, kes ei olnud eelnevalt ALK TRK ravi saanud;

- progressioonivaba perioodi ja üldise elulemuse osas ei olnud lorlatiniibi ja alektiniibi vahel olulist erinevust (vastavalt HR 0,74; 95% UV 0,466 – 1,180 ja HR 1,180; 95% UV 0,590 – 2,354). Samas haigetel, kes ei olnud Aasia päritolu, oli progressioonivaba periood lorlatiniibiga oluliselt parem kui alektiniibiga (HR, 0,388; 95% UV 0,195 – 0,76);
- raskete kõrvaltoimete (≥ 3 . raskusastme) esinemissagedus oli lorlatiniibi puhul kõrgem kui alektiniibi puhul (HR 1,918; 95% UV 1,486 – 2,475);
- lorlatiniibi korral oli progressioonivaba periood pikem kui keemiaravi, krisotiniibi, tseriniibi ja brigatiniibi puhul.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Lorlatiniibi kasutamise majandusliku põhjendatuse tõendamiseks ALK-positiivse kaugelearenenud MVRKV I rea ravis on taotleja esitanud kuluminimeerimise võrdluse brigatiniibiga.

Haigekassa lisas omalt poolt võrdlusesse ka teised hüvitatavad ALK-inhibiitorid alektiniibi ja tseritiniibi. Ravikulud lorlatiniibiga on samaväärsed enamkasutatavate ALK-inhibiitorite alektiniibi ja brigatiniibiga võrreldes, kuid tseritiniibiga võrreldes 12% kallimad.

Lorlatiniibi kasutamise majandusliku põhjendatuse tõendamiseks ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC II rea ravis on taotleja esitanud haigekassale majandusanalüüsi, kus lorlatiniibi võrreldakse pemetrekseediga, mis on haigekassa poolt rahastatav alternatiiv ALK-positiivse MVRKV II rea ravis.

Mudelis on võimalik valida kolme patsientide populatsiooni vahel:

- a) eelnevalt ≥ 1 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid (EXP2-EXP5);

- b) eelnevalt ühe ALK-inhibiitoriga (v.a krisotiniib) ravitud patsiendid ja eelnevalt ≥ 2 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid (EXP3B+EXP4-5);
- c) eelnevalt ≥ 2 ALK-inhibiitoriga ravitud patsiendid (EXP4-5).

Mudeli kulud ja QALY-d on diskonteeritud 5% määraga. Mudeli baasjuhtumi ajahorisondiks on valitud 10 aastat.

Taotleja leidis, et lorlatiniibi kasutamisel võrreldes pemetrekseedi monoraviga võidetakse baasjuhtumi korral II alamrühmas ehk EXP3B+EXP4-5 rühmas 1,56 eluaastat ning ... QALY, ICERQALY saadi ...-... eurot (sõltuvalt progressioonijärgse tervisekasu väärtusest 0,46 või 0,59).

5-aastase ajahorisondi korral võidetakse ... QALY ja ICERQALY saadi ... eurot.

EHK tähelepanekud:

- Arvestades asjaolu, et 50% patsientidest elavad uuringu B741001 14.05.2019 andmetel 20,7 kuud ehk ca 1,7 aastat ning paljud uuringusse kaasatud patsientidest olid lorlatiniibi ravi alguses juba ajumetastaasidega, oleks kohane hinnata ka 3-aastase ajahorisondi kasutamise mõju mudeli tulemustele. Sellisel juhul võidetakse lorlatiniibi raviga ... QALY ja lorlatiniibi ICERQALY väärtuseks sai haigekassa ... eurot.
- Tulemused on saadud ankurdamata MAIC analüüsil, mille kaudsest olemusest on nihete ja vigade oht suur ja tulemused võivad näidata lorlatiniibi paremas valguses kui tegelikult. Ka Kanada ja Šotimaa eksperdid tõid üheks suureks probleemiks mudeli juures otseste võrdlusandmete puudumise ja MAIC analüüsi võimalikud nihked ning leidsid, et usaldusväärsete tulemuste saamiseks tuleks korraldada uus randomiseeritud kontrollitud uuring. Pole teada, milline on lorlatiniibi kulutõhusus ainult EXP3B rühmas ehk patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi ainult ühe ALK-inhibiitoriga v. a krisotiniib. Lorlatiniibi peamist kasutust haigekassa rahastusel võib eeldada eelneva ALK-inhibiitori järgses ravireas. Seega jääb haigekassa hinnangul lorlatiniibi kulutõhusus ebakindlaks ning saadud tulemustesse tuleks suhtuda ettevaatlikkusega.

Potentsiaalne lisakulu:

Lorlatiniib ei asenda kemoteraapiat, vaid lükkab seda edasi, mistõttu on tegemist täies ulatuses lisakuluga.

Kaasnev maksimaalne lisakulu ravimitootja prognoosist lähtuvalt oleks ... eurot aastas ning haigekassa prognoosist lähtuvalt 129 607,85 eurot (13 patsienti) aastas.

Taotleja tagasiside:

- MLH esindaja seab kahtluse alla kulude võrdluse tseritiniibiga, kuna tegu ei ole enimkasutatava ravimiga antud näidustusel. Alektiniibil ja brigatiniibil on 96% turuosast.
- MLH esindaja sõnul on kaudsete võrdluste kasutamine hästi tunnustatud ja laialdaselt kasutatav meetodika. On tõsi, et kõik kaudsed võrdlused hõlmavad spetsiifilisi ebakindlusi, kuid kaudse võrdluse kasutamine isenesest ei tohiks olla põhjus, miks analüüside täielikku tulemust määratletakse „ebakindlana“. Viidates SMC arvamusele, peeti käesoleval juhul MAIC-i kaudset võrdlust „potentsiaalselt usaldusväärsemaks kui naiivset võrdlust“.
- MLH esindaja leiab, et pole õigustatud vaidlustada mudelis kasutatud ajahorisonti (5, 10 aastat), sest hea modelleerimistava kohaselt tuleb valida ajahorisont selline, mille jooksul 1% patsiente veel elus on.

- MLH esindaja leiab, et ravim on kuluefektiivne mõlemas taotletud ravireas.

Diskussioon

Komisjon arutles lorlatiniibi I ravireas kasutamise põhjendatuse üle. I ravireana on kättesaadavad mitmed erinevaid ALK-inhibiitorid ehk vajadus täiendava ravi järele on selles segmendis pigem mõõdukas. Lorlatiniibi paremust teistest toimeainetest pole tõendatud. Tseritiniib on toimelt veidi kehvem kui teised ALK-inhibiitorid ning see seletab ka väikest kasutajate arvu. Progressioonivaba perioodi osas on kaudse võrdluse alusel lorlatiniib parem kui tseritiniib, üldise elulemuse osas vahet ei ole. Kuna tegemist on juba neljanda samasse ravimiklassi kuuluva ravimiga, mis lisaväärtust ei anna, siis peab komisjon ravimi loetellu lisamisel põhjendatuks teatava kokkuhoiu saavutamise.

Komisjon arutles lorlatiniibi II ravireas kasutamise põhjendatuse üle. II reas on võrdluseks keemiaravi ehk selles segmendis on vajadus uue ravimi järele suurem. Arutleti majandusanalüüsis kasutatud sisendite üle. Komisjon nentis, et paremate andmete puudumisel ei ole muud teha, kui kasutada kaudse võrdluse andmeid, kuid nõustus haigekassa väitega, et kaudsete andmete kasutamine tähendab majandusanalüüsi tulemuste ebakindlust. Komisjoni hinnangul võiks majandusanalüüsis aktsepteerida 5-a ajahorisondi kasutamist, aga nentis, et haigus on raske, patsientide sihtrühmal on üks ravirida juba proovitud ja ebaõnnestunud ehk kaua need haiged kahjuks ei ela ning seetõttu ei ole põhjendatud ka 5-aastast pikema ajahorisondi kasutamine.

Kokkuvõttes toetab komisjon taotluse rahuldamist nii I kui ka II reas, kui ravimitootja on valmis pakkuma allahindlust, mis I reas tooks kaasa teatava kokkuhoiu ning II reas vähendaks majandusanalüüsi ebakindlust.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse lorlatiniibi rahastamiseks 100% soodusmääraga monoterapiana anaplastilise lümfoomkineaas positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidele, keda ei ole varem ALK inhibiitoriga ravitud ning 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 rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb.

3. RUKSOLITINIIB

Taotlus: 100% kompenseerimist kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks patsientidele alates 12 aasta vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Siirik-peremehe-vastu haigus (GvHD, *graft-versus-host disease*) on immuunreaktsioon, mis tekib pärast allogeneetset vereloome tüvirakkude siirdamist (alloSCT) või muud siirdamisprotseduuri. GvHD võib avalduda ägeda (aGvHD), kroonilise (cGvHD) või kattuva (overlap GvHD) haigusena. Varasemalt eristati aGvHD-d ja cGVHD-d algusega enne või pärast 100 päeva pärast siirdamist, kuid need sündroomid võivad ilmned ka väljaspool neid ajaperioode.

cGvHD puhul on peamiselt haaratud nahk, suu limaskest, seedetrakt. Esineb kõrgeenenud seerumi bilirubiini tase. cGVHD on peamine haigestumuse ja suremuse põhjus pärast alloSCT-d, mis haiguse

raskusastmega süvenevad. Kerge, mõõduka ja raske haiguse korral on kaheaastane üldine elulemus vastavalt 97%, 86% ja 62%.

Taotleja konsulteeris Eesti spetsialistidega, kelle hinnangul on GVHD patsiente Eestis ca 15-20 patsienti aastas.

Kirjandusallikatele tuginedes eeldatakse, et ca 50% GVHD patsientidest on aGVHD-ga, 25% cGVHD-ga ning 25% kattumise sündroomiga, kuid vajavad varem või hiljem cGVHD ravi.

Spetsialistide hinnangul vajaksid ruksolitiniibiga aastas ravi 4-7 GVHD-ga patsienti (prognoosi arvestati sisse nii aktiivse kui kroonilise GVHD-ga patsiendid).

Alternatiivne ravi:

Haigekassa poolt on GVHD korral ravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga hüvitatud ravi glükokortikosteroididega, mükofenoolhappega, siroliimusega, takroliimusega ja tsüklosporiiniga. 50% soodusmääraga on veel kättesaadav metotreksaat.

Neid ravimeid kasutas diagnoosi T86.0 korral 2022. aastal kokku 47 ravikindlustatud isikut.

Läbi tervishoiuteenuste loetelu on patsientidele kättesaadav ravi rituksimabi (teenus 276R), infliksimabi (teenus 299R) ja hobuse või küüliku anti-T-lümfotsüütse immunoglobuliiniga (teenused 272R, 273R). Lisaks on kättesaadav teenus 408R „Induktsioon- ja äratõukereaktsiooni ravi ning transplantaatperemehe vastase haiguse ravi mono- ja polükloonaalsete antikehadega (v.a. rituksimab)“, mille hind baseerub IL-2 inhibiitoril basiliksimabil.

Teenuste kasutust konkreetselt diagnoosiga T86.0 pole võimalik välja tuua.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

REACH-3 oli 3. faasi, avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring, mis võrdles ruksolitiniibi ja uuriya poolt valitud seni parimate ravivalikute efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske kortikoid-refraktaarse cGvHD-ga patsientidel (Zeiser *et al* 2021).

Kontrollgrupi patsientide raviks võis lisaks glükokortikoididele valida järgmisest loetelust: kehaväline fotoferees (ECP), väikeses annuses metotreksaat (MTX), mükofenolaatmofetiil (MMF), mTOR inhibiitor (everoliimus või siroliimus), infliksimab, rituksimab, pentostatiin, imatiniib või ibrutiniib.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine ravivastus (ORR) (defineeritud kui osaline või täielik ravivastus kasutades 2014.a NIH konsensuskriteeriume) 24. nädalal. Osaliseks ravivastuseks loeti paranemine vähemalt ühe organi töös 1 või enama punkti võrra 4-7-pallisel skaalal või 2 või enama punkti paranemine 10-12-pallisel skaalal, ilma halvenemiseta teistes organites ning uue süsteemse ravi lisamiseta ega algatamiseta. Teisesed tulemusnäitajad olid ravi ebaõnnestumiste vaba periood (*failure free survival*, FFS) (defineeritud kui põhihaiguse kordumine, uue GvHD ravimi lisandumine skeemi või surm) ning vastus Lee sümptomite skaalal vähemalt 7 punktilise vähenemisena (skaalal 0-100, kus suurem skoor näitab raskemaid sümptome) 24. nädalal.

Kokku randomiseeriti 329 patsienti. 165 hakkas saama ruksolitiniibi ja 164 kontrollravi.

Mediaanne jälgimisaeg uuringus oli 57,3 nädalat.

Tulemused:

- ravi vähese efektiivsuse tõttu oli uuringu lõpetanud 14,5% ruksolitiniibi patsientidest ning 42,7% kontrollrühma patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu lõpetas omakorda ravi 17,0% ruksolitiniibi rühmas ja 4,9% kontrollrühmas;

- üldise ravivastuse saavutas 24. nädalal 49,7% ruksolitiniibi patsientidest (6,7% täielik ravivastus) ning 25,6% kontrollrühma patsientidest (3,0% täielik ravivastus). Šanšisuhe 2,99 (95%UV 1,86 – 4,80, $p < 0,001$);
- FFS-i mediaan oli ruksolitiniibi rühmas üle 18,6 kuu (95% usaldusvahemiku alumine piir) ning kontrollrühmas 5,7 kuud. Riskitiheduste suhe 0,37 (95%UV 0,27 – 0,51, $p < 0,001$);
- modifitseeritud Lee sümptomite skaalal saavutas eeldefineeritud vähemalt 7 punktilise paranemise 24,2% ruksolitiniibi patsientidest ning 11,0% kontrollrühma patsientidest;
- üldises elulemuses rühmade vahel erinevusi ei olnud. Arvestades, et üle kolmandiku kontrollrühma patsientidest liikus pärast uuringu lõppu ruksolitiniib-ravile, on ka tulevikus, täiendavate andmete laekumisel, elulemuskasu nägemine vähe tõenäoline;
- vähemalt kolmanda astme kõrvaltoimeid koges 57,0% ruksolitiniibi patsientidest ning 57,6% kontrollrühma patsientidest. Kõige sagedasem vähemalt kolmanda astme kõrvaltoime olid trombotsütopeenia (15,2% ruksolitiniibi ja 10,1% kontrollrühma patsientidest), aneemia (12,7% vs 7,6%), neutropeenia (8,5% vs 3,8%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas haigekassale farmakoökonomilise analüüsi, mille eesmärgiks oli hinnata ruksolitiniibi kuluefektiivsust cGVHD ravis. Ruksolitiniibi võrreldi sarnaselt REACH-3 uuringule parima saadavaloleva raviga (BAT). Mudel esitati haigekassa kuluperspektiivist lähtuvalt ning kulusid ja tulusid diskonteeriti 5% määraga. Efektiivsusandmed pärinesid REACH-3 uuringust (v.a kasulikkuse vähenemine ja kõrvaltoimete mõju). Mudeli ajahorisondiks valiti 40 aastat (eluaeg), et kajastada raviga kaasnevat pikaajalist elulemuskasu.

Taotleja leidis, et ruksolitiniibi kasutamisega võidetakse võrreldes BAT-ga 0,59 LY ja 0,58 QALY rohkem ning ICER QALY väärtuseks saadi 90 468 eurot. Taotleja viitas oma taotluses, et cGVHD tuleks pidada harvikaiguseks.

EHK tähelepanekud:

- haigekassa hinnangul on 40-aastase ajahorisondi kasutamine ülehinnatud ning mudelis oleks korrektsem kasutada oluliselt lühemat ajahorisonti. Uuringu REACH-3 mediaanne jälgimisaeg oli vaid 57,3 nädalat, seega pikaajalised efektiivsuse andmed ruksolitiniibi osas puuduvad ning tulemuste kaugesse tulevikku ekstrapoleerimine muudab majandusanalüüsi tulemused väga ebakindlaks. Haigekassa viis läbi kordusanalüüsi erinevate ajahorisontide korral ning sai järgmised tulemused: 2-aastane ajahorisont: 3 119 056 eurot; 5-aastane ajahorisont: 514 347 eurot; 10-aastane ajahorisont: 227 348 eurot; 20-aastane ajahorisont: 125 912 eurot;
- uuringu REACH-3 suureks puuduseks on üldise elulemuse andmete ebaküpsus. Uuringu jälgimisaja jooksul üldises elulemuses rühmade vahel erinevusi ei leitud ning pikema jälgimisaja andmed ruksolitiniibi elulemuse osas puuduvad. Haigekassa viis läbi kordusanalüüsi, kus eeldati, et üldises elulemuses ruksolitiniibi ravi BAT ravist ei erine. Sellisel juhul selgus, et ruksolitiniibi ravi on domineeritud ehk ruksolitiniibi kasutamine oleks BAT ravist kallim ja ebaefektiivsem.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja prognoos:

	I aasta	II aasta	III aasta
Patsientide arv (aGVHD ja cGVHD)	4	6	7
Patsientide arv (ainult cGVHD, s.o 50% GVHD patsientidest)	2	3	4
Ravimi pakendite arv aastas ühe patsiendi kohta	13	13	13
Pakendite arv kokku (aGVHD ja cGVHD)	52	78	91
Pakendite arv kokku (ainult cGVHD)	26	39	52
Ravimi maksumus (Jakavi 10 mg N56)	3 249,95 €	3 249,95 €	3 249,95 €
Jaemüügimaht (aGVHD ja cGVHD)	168 997 €	253 496 €	295 745 €
Jaemüügimaht (ainult cGVHD)	84 499 €	126 748 €	168 997 €

Taotleja tõi lisaks välja, et haigekassa kulud oleksid tõenäoliselt ca 15% prognoositust väiksemad, kuna ca 1/3 (37,6%) patsientidest kasutab REACH-3 uuringu järgi ööpäevas madalamat ruksolitiniibi annust.

Haigekassa hinnangul võib patsientide arv olla prognoositust suurem. Tuginedes haigekassa 2021. a ja 2022. a tervishoiuteenuste statistikale sai ravi teenusega 8102 „Allogeensete vereloome tüvirakkude ja terapeutiliste rakkude siirdamine ning patsiendi jälgimine“ 27 ja 22 patsienti. Kirjanduse andmetel ca 30-70% alloSCT patsientidest kujuneb välja cGVHD ja ligikaudu pooltel neist ravi ebaõnnestub ehk nad vajavad ravi teise liini ravimiga. Selle järgi võiks ravi ruksolitiniibiga vajada aastas kuni 10 cGVHD-ga patsienti ehk aastane lisakulu võib olla kuni 422 494 eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravi vajaduse ning ruksolitiniibi kliinilise efektiivsuse üle. Sihtrühmaks on siirdatud patsiendid, keda tuleks kindlasti ravida. Komisjon nentis, et GVHD korral on mitmed erinevad ravivõimalused juba kättesaadavad ning väga suurt katmata vajadust ei ole. Raske GVHD puhul on ravi eesmärk elu pikenedamine, aga ruskolitiniibiga elu pikenedamine tõendatud ei ole. Uuringutes on muu hulgas näidatud, et ruksolitiniibi patsiendid kasutavad vähem teisi ravimeid ning väheneb sümptomkoormus. Täieliku ravivastuse saavutas väga vähe patsiente (6,7% vs 3,0% patsientidest). Osalist ravivastust, milleks loeti paranemist vähemalt ühe organi töös vähemalt 1 või enama punkti võrra teatavatel skaaladel, on väga keeruline tõlgendada, st ei ole hästi aru saada, mida see patsiendi jaoks tähendab. Kokkuvõttes on komisjoni hinnangul ravimi efektiivsus küsitav, teatavat kasu patsient saab, aga mitte nii palju nagu me loodaksime. Sellest räägib ka kulutõhususe näitaja – kui ravimil oleks arvestatav kasu elu pikendamisel või elukvaliteedi parandamisel, siis oleks tulemus oluliselt soodsam. Teised riigid GVHD-d harvikaigusena ei käsitle ja ootavad tavapäraseid ka vähiravile kehtivaid kulutõhususe piirmääri. Komisjoni hinnangul võiks oodatav kulutõhususe piirmäär Eestis selle haiguse korral olla 40 000 EUR/QALY.

Haigekassa esindaja tõi välja, et ruksolitiniibi hind juba rahastataval näidustusel (tõeline polütsüteemia) on oluliselt soodsam. Kui sama hind kehtiks ka GVHD korral, siis 40-aastase ajahorisondi juures oleks ICER QALY 21 422 EUR, 20-aastase horisondi korral 29 207 EUR, 10-aastase horisondi korral 51 776 EUR, 5-aastase horisondi korral 109 757 EUR ja 2-aastase horisondi korral 451 828 EUR. Ka andmebaasi EURIPID alusel on mitmes teises Euroopa riigis ravimi hind soodsam kui Eestile pakutud.

Taotletud on ruksolitiniibi hüvitamist patsientidele, kellel varasem ravi on ebapiisav. Komisjoni hinnangul tuleks sõnastuse osas kaaluda, kas nimetada konkreetseid toimeaineid, mis enne ruksolitiniibi lisamist proovitud peaksid olema. Komisjoni liikmed olid arvamusel, et kohane oleks vaadata 10-20 aastast ajahorisonti ehk keskmiselt 15-a ajahorisonti ning positiivse soovitusena peaks ravimi kulutõhusus seejuures jääma 40 000 euro piiresse.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotlus ruksolitiniibi rahastamiseks 100% soodsmääraga kroonilise siirik-peremehe-vastu haiguse raviks patsientidele alates 12 aasta vanusest, kellel on ebapiisav ravivastus kortikosteroididele või teistele süsteemsetele ravimitele rahuldada tingimisel, et ravimi kulutõhusus jääb 15-aastast ajahorisonti kasutades 40 000 euro piiresse.

4. OSILODROSTAAT

Taotlus: 100%, endogeense Cushingi sündroomi ravi täiskasvanutel.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Endogeenne Cushingi sündroom (CS) on haruldaste haiguste rühm, mille hinnanguline üldine levimus on 0,7–2,4 patsienti miljoni elaniku kohta aastas. Haigestuvad kõige sagedamini 20 – 50-aastased täiskasvanud.

Kroonilist hüperkortisoleemilist seisundit seostatakse mitmete kaasuvate haigustega, mis suurendavad südame-veresoonkonna haiguste ja suremuse riski. Võrreldes kontrollitud haigusega patsientidega on mittetäielikult kontrollitud haigusega patsiendid raskelt haiged ja nende suremus on vähemalt viis korda kõrgem, peamiselt metaboolsete ja kardiovaskulaarsete tüsistuste tõttu.

Taotleja prognoosib, et Eestis lisandub osilodrostaat-ravile 3 patsienti aastas.

Alternatiivne ravi:

Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus on teenuse 397R raames kasutatav pikatoimeline pasireotiid, mida on 2021-2022 a kasutatud kolmel patsiendil, neist kahel järjepidevalt.

Lisaks on E24 näidustusel 2022. a hüvitatud erandkorras ketokonasooli kahele patsiendile (3 originaali) ning kabergoliini ühele patsiendile (6 originaali).

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

LINC-3 oli mitmekeskuseline, randomiseeritud, 3. faasi uuring, mis võrdles osilodrostaadi efektiivsust ja ohutust platseeboga (Pivonello *et al* 2020). Algele avatud osilodrostaadi ravifaasile järgnes topeltpime randomiseeritud faas, kus patsiendid jagati osilodrostaadi ja platseebo rühmadesse.

Uuringusse kaasati patsiendid kelle 24 tunni vaba kortisooli sisaldus uriinis (*urinary free cortisol*, UFC) oli rohkem kui 1,5 korda üle tavapäraselt normaalse ülempiiri (*upper limit of normal*, ULN) ehk 138 nmol/24 h või 50 µg/24 h.

Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes säilitasid täieliku ravivastuse 8-nädalase topeltpimeda faasi lõpuks. Ravivastuseks loeti 24h UFC saavutamine alla või võrdne ULN.

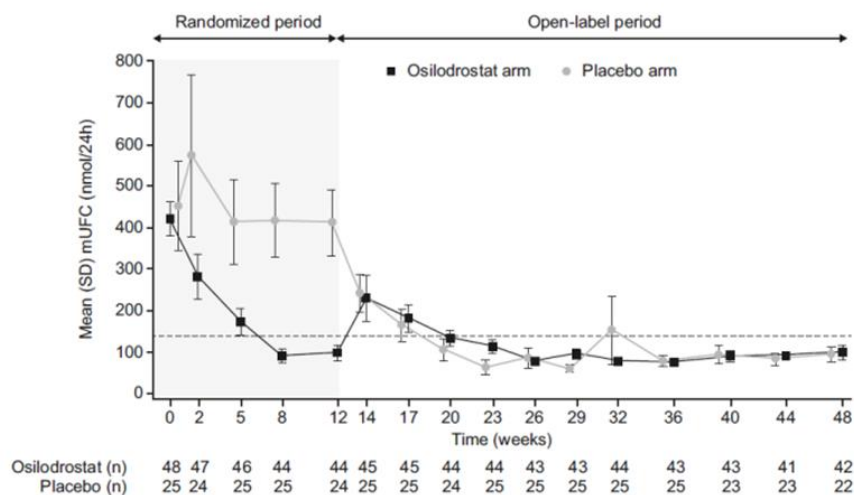
Tulemused:

- 34. ravinädala lõpuks oli UFC alla ULN oluliselt rohkematel patsientidel, kes jätkasid 24. nädalast osilodrostaadi ravi, võrreldes nende patsientidega, kes viidi üle platseebole (86% vs 29%, OR 13,7, 95% UV 3,7 – 53,4, p<0,0001);
- üldiselt nähti paranemist ka enamikes mõõdetud kardiovaskulaarsetes ja metaboolsetes parameetrites, mis olid seotud kortisooli kõrge tasemega – kehakaal, paastuglukoos, vererõhk, LDL kolesterool. HDL kolesterooli tase patsientidel seevastu vähenes mõnevõrra. Elukvaliteedi küsimustik CushingQoL tulemused paranesid 52,4% 48. nädalaks;

- kõikidel patsientidel esines vähemalt üks uurija teatatud kõrvalnäht uuringu ajal. Kõige sagedamini esines iiveldust 42%, peavalu 34%, väsimust 28% ja neerupealiste puudulikkust 28%.

LINC-4 oli 3. faasi mitmekeskuseline, 48-nädalane uuring, mis võrdles osilodrostaati platseeboga (Gadelha *et al*, 2022).

Peamine tulemusnäitaja oli keskmise UFC normaalse taseme saavutamine 12. nädalaks võrreldes platseeboga. Teisene tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutasid keskmise UFC alla ULN-i 36. nädalal. Siin vaadeldi koos mõlemat rühma, sest ka platseebo patsiendid hakkasid pärast esimest 12 nädalat saama osilodrostaati.



Joonis. mUFC muutus patsientidel LINC-4 uuringus. Punktiriga on tähistatud ULN.

Lisaks viitab taotleja kahele posterettekandele, mis võrdlevad kaudselt osilodrostaati pasireotiidiga.

Tyas *et al*, leiavad et osilodrostaadiga saavutatakse täielik ravivastus kiiremini kui pasireotiidiga (riskitiheduste suhe võrreldes nahaalust ravimvormi 9,15 ja pikatoimelise ravimvormiga 4,72). 6. ravikuuks saavutab UFC taseme alla ULNi 99% osilodrostaadi patsientidest, 68,3% pikatoimelise pasireotiidi patsientidest ning 32,0% nahaaluse pasireotiidi patsientidest.

Kaudset võrdlust kasutades viitavad ka Euroopa Raviameti eksperdid, et peamises uuringus saavutas osilodrostaadiga 24. nädalaks 52,6% täieliku ravivastuse ning 26,3% pasireotiidi patsientidest, mis võib viidata sellele, et osilodrostaat on vaba kortisooli taseme langetamisel uriinis efektiivsem kui seni kasutatavad ravimid. Samuti mõnab EMA avalik hinnanguaruanne, et kuigi osilodrostaadi efektiivsuse hindamisel kasutatakse surrogaat-tulemusnäitajat, siis on see Cushingi sündroomi puhul adekvaatne ning muutused kortisooli tasemes, mida osilodrostaadiga saavutatakse, kliiniliselt suure olulisusega. Samuti tuuakse olulisena välja patsientide elukvaliteedi paranemine ning see, et tulemused on näidatud püsivat 46 kuu vältel. Nii pikaajalised andmed pärinevad küll 2. faasi annuse tiitrimise ja talutavuse uuringust ning ainult 17 patsiendi kohta.

Kahe peamise ohutusprobleemina tuuakse välja hüpokortisolism ja QT-intervalli pikenemine, mis võivad olla tõsised ja potentsiaalselt eluohtlikud, kui neid ei ravita piisavalt, nõuavad spetsiifilist jälgimist ja mõnel juhul ajutist annuse vähendamist või osilodrostaadi ravi katkestamist.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Osilodrostaadi kasutamise majanduslikku põhjendatust on analüüsitud endogeense CS ravis täiskasvanutel, kelle puhul esmavaliku operatsiooniga ei saavutatud kontrolli haiguse üle või kellel

operatsioon on vastunäidustatud. Selleks on taotleja esitanud Markovi mudelil põhineva MS Excelis välja töötatud kuluefektiivsuse analüüsi võrdluses pasireotiidiga.

Mudeli kulud ja QALY-d on diskonteeritud 5% määraga. Osilodrostaadi efektiivsusandmed pärinevad LINC-3 uuringust ning pasireotiidil G2304 uuringust. Mudeli ajahorisont on 59 aastat.

Mudeli baasjuhtumi tulemused näitavad, et osilodrostaat on valitud eluaegse ajahorisondi korral seotud kõrgemate QALY-dega (10,86 QALY) võrreldes pasireotiid LAR-iga (10,60 QALY). Osilodrostaadi kogukulud (...€) ületavad pasireotiid LAR kogukulusid (84 847 €), mis on tingitud osilodrostaadi kõrgematest soetamiskuludest, ning sellest, et osilodrostaadi järgselt on mudelis võimalik kasutada pasireotiidi.

Osilodrostaadi täiendkulu tõhususe määr (ICER) võrreldes pasireotiid LAR-iga on ... eurot QALY kohta.

EHK tähelepanekud:

Mudeli peamine piirang on andmete vähesus CS valdkonnas. Andmete puudumise tõttu sisaldab mudel lihtsustavaid eeldusi ja ekspertarvamuse põhjal saadud sisendeid. Tulenevalt eeltoodust on esitatud kuluefektiivsuse analüüsi tulemused ebakindlad.

Potentsiaalne lisakulu:

Kolme patsiendi järjepidev aastane ravi osilodrostaadiga maksab kokku kuni ... eurot. Kolme patsiendi järjepidev ravi pasireotiidiga maksab haigekassale ... eurot.

Ravi osilodrostaadiga põhjustaks haigekassale lisakulu ... eurot aastas võrrelduna pasireotiidiga.

Taotleja on esitanud Isturisa hulгимүүги ostuhinnad 10 Euroopa riigi kohta, millest odavaimate (Saksamaa) hindade alusel võiks Isturisa 1mg N60 jaehind km-ga olla ... eurot, Isturisa 5mg N60 jaehind km-ga ... eurot ja Isturisa 10mg N60 jaehind km-ga ... eurot.

Taotleja tagasiside:

- Haruldaste haiguste puhul on ootuspärane, et kliiniliste uuringute populatsioon on väiksem kui teiste levinumate haiguste puhul. Vaatamata uuringupopulatsiooni suurusele leidis Euroopa Ravimiamet, et osilodrostaadi kliinilise uuringu LINC-3 (n=137) tõendid olid piisavad osilodrostaadi kliinilise väärtuse tõestamiseks.
- Analüüsis kasutati nii palju kui võimalik avaldatud tõendeid: mudeli peamised efektiivsuse ja elukvaliteedi sisendid põhinevad osilodrostaadi ja pasireotiidi kliinilistel uuringutel või muul avaldatud kirjandusel. Ekspertarvamust ja lihtsustavaid eeldusi kasutati mudelis ainult BLA-ga seotud tüsistuste ja suremuse ning mõne elukvaliteedi väärtuse modelleerimiseks.
- Kaudne võrdlev analüüs järgib NICE metoodikat ja parimaid tavasid.
- Varem on ravimikomisjon andnud positiivse soovitus mõnede haruldaste haiguste ravimeetodite osas vaatamata ebakindlatele ja kõrgetele ICERi tulemustele (risdiplaam, tsüstiline fibroos).
- Arvestades, et ka uusi patsiente võib diagnoosi saada ja asjaolu, et Isturisal on laiem näidustus (Cushingi sündroom) kui pasireotiidil (Cushingi tõbi), on Recordati hinnangul tõenäoline osilodrostaadi saamise tingimustele vastavate patsientide arv 5-6 inimest aastas.
- Kõik patsiendid, kelle UFC ületab ULN-i, kannatavad kaasuvate haiguste all ja nende eluiga on lühenenud. Isturisa® on litsentseeritud ja efektiivne kõigil diagnoositud endogeense CS-ga patsientidel. Me ei näe põhjust jätta ravile juurdepääsuta patsientide rühm, kelle mUFC tase on

vahemikus 1 kuni $\leq 1,5$ ULN, ja usume, et see oleks ebaeetiline ja sellega kaasneks terviseriskid. Seetõttu soovime tungivalt mitte määrata hüvitamise piirangut, kasutades mUFC läviväärtust.

- MLH esindaja on soostunud täiendavalt langetama hinda Saksamaal kehtivale tasemele, mis on EL madalaim hinnatase ning tähendab hinnalangust ligikaudu 14%.

ICER (QALY) väärtus uuel hinnatasemel on ... eurot ning aastane kulu ühele patsiendile ... eurot, kolmele patsiendile ... eurot ja kuuele patsiendile ... eurot. Lisakulu pasireotiidiga võrreldes ... eurot kolme ja ... eurot kuue patsiendi ravi korral.

Diskussioon

Komisjon arutles vajaduse, kliinilise efektiivsuse ning esitatud majandusanalüüsi üle. Komisjon nentis, et kõnealune seisund võib mitmete krooniliste haiguste teket soodustada. Praegu on neil patsientidel kättesaadav pasireotiid. Uuringute andmetel langetab osilodrostaat pasireotiidist kiiremini vaba kortisooli sisaldust uriinis, st et ka pasireotiidiga jõuavad patsiendid tulemuseni, aga erinevus on olnud efekti saavutamise kiiruses. Ka majandusanalüüsis on erinevate ravivõimlaustega saavutatav QALY-de erinevus väike ehk ravimid on efektiivsuselt üsna sarnased. Komisjon tõdes, et haigekassa ei ole taotleja kalkulatsioonides kahelnud, aga majandusanalüüsi tulemus on lihtsalt väga ebasoodne.

Komisjon nentis, et harvikaiguste puhul on komisjon mõnel juhul vaatamata ebasoodsale kulutõhususe näitajale teinud mõne ravimi osas positiivse otsuse lähtudes aastasest ravi maksumusest. Seda aga väga harvadel juhtudel, kus katmata ravivajadus on olnud äärmiselt suur. Antud juhul sellist olukorda pole.

Kokkuvõttes nentis komisjon, et täiesti katmata ravivajadust ei ole ning uue ravimi eeliseks on kiirem efekti saavutamine. Komisjon toetab osilodrostaadi loetellu lisamist, aga ei näe põhjust käsitleda seda ravimit teisiti, kui tavapäraselt ehk positiivse soovitusel eelduseks on aktsepteeritav kulutõhususe näitaja.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel taotluse osilodrostaadi rahastamiseks 100% soodsmääraga endogeense Cushingi sündroomi raviks rahuldada tingimusel, et ravimi hind langeb kulutõhusale tasemele.

Ott Laius

Juhataja

Marta Danilov

Protokollija