

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Lokaalselt levinud kopsukasvaja ravi durvalumabiga
<b>Taotluse number</b>	1338
<b>Kuupäev</b>	Mai 2019

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb uue ravimi durvalumab monoteeraapia lisamist eesti Haigekassa (edaspidi EHK) tervishoiuteenuste loetellu lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1  $\geq$  1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platiinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud.

Hetkel on Eestis mitteväikerakk-kopsukasvaja esimese rea raviks kättesaadav:

- 1) platiinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mitteväikerakk-kopsuvähi 1. rea raviks;
- 2) platiinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemtrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 3) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 4) pembrolizumab monoravina eelnevalt mitteravitatud metastaatilise mitteväikerakk-kopsukasvajaga patsiendil, kelle kasvaja ekspresseerib PD-L1 kasvaja proportsiooni skooriga (TPS)  $\geq$ 50%
- 5) türosiinkinaasi inhibiitorid (erlotiniib, gefitiniib või afatiniib) EGFR mutatsiooniga NSCLC patsientidele
- 6) tseritiniib ALK-positiivsete kasvajaga patsientidele

Teises reas on patsientidele kättesaadav:

- 1) pemtrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platiinapõhist kombinatsioonravi, ning EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea raviks, kui pemtrekseedi pole 1. reas kasutatud;
- 2) dotsetakseeli monoravi

Taotletaval sihtgrupil hetkel spetsiifilist ravi ei kohaldata.

Läbiviidud 3. faasi uuringu PACIFIC tulemustel pikendas durvalumab võrreldes platseeboga statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt progressioonivaba elulemust ja üldist elulemust. Progressioonivaba elulemuse mediaan durvalumabiga ravitud patsientidel oli 16,8 kuud, olles 11,2 kuud pikem (HR = 0,52 (95% CI: 0,42, 0,65);  $p < 0,0001$ ) kui platseeborühmas. Durvalumab

pikendas üldist elulemust vähendades suremuse riski 32% võrrelduna platseeborühmaga (HR = 0,68 (95% CI: 0,53–0,87; p = 0,00251). Üldise elulemuse mediaan durvalumabiga pole käesolevaks ajaks veel saavutatud.

ESMO juhistes lokaalselt levinud mitteopereeritava mitte-väikerakulise kopsuvähi korral immuunravi kasutamise soovitused puuduvad, tulemusi oodatakse kliinilistest uuringutest.

NCCN<sup>1</sup> v.1.2019 juhistes soovitatakse patsientidele, kelle haigus ei ole progresseerunud definitiivse kombineeritud kiiritus- ja keemiaravi järgselt, jätkata ravi durvalumabiga annuses 10 mg/kg veenisiselt iga 2 nädala järgselt kuni 12 kuud sõltumata kasvaja PD-L1 ekspresioonist (kategooria 1)

## 1.2. Taotletav teenus

Durvalumab monoteeraapia on näidustatud lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1  $\geq$  1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud. Durvalumab 10 mg/kg manustatakse 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud.

Durvalumabi efektiivsust juhistes lokaalselt levinud mitteopereeritava mitte-väikerakulise kopsuvähi ravis on käsitletud PACIFIC kliinilises uuringus, kus patsiendid randomiseeriti kahte gruppi:

- Durvalumab 10 mg/kg, mis manustati 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud (473 patsienti) ja
- Platseebo, mis manustati 60-minutilise intravenoosse infusioonina iga kahe nädala tagant kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud. Patsientidel, kelle haigus progresseerus jälgimise jooksul, oli võimalus saada kuni 12 kuud ravi durvalumabiga (236 patsienti).

Patsiendid kaasati uuringusse sõltumata PD-L1 ekspressiooni tasemest. 63%-l patsientidest oli kogutud koeproov piisavalt hea kvaliteediga ja kvantiteediga, et määrata PD-L1 ekspressiooni ja 37%-l oli PD-L1 staatus teadmata.

Efektiivsust hinnati iga 8 nädala järel esimesel 12 kuul ja edaspidi iga 12 nädala järel kuni objektiivselt kinnitatud haiguse progressioonini (RECIST 1.1). Patsientidel, kes katkestasid ravi toksilisuse või mõnel teisel põhjusel kui progressioon, jätkati objektiivset hindamist iga 8 nädala järgselt kuni 12 kuuni ning seejärel iga 12 nädala järgselt kuni objektiivselt kinnitatud haiguse progressioonini.

Avaldatud uuringu vaheandmete analüüsil (cut off date 13.02.17) oli jälgimisperioodi pikkuse mediaan 14,5 kuud (vahemikus 0,2 kuni 29,9). Uuringu ravi said antud ajahetkel veel 6,3% haigetest durvalumabi ning 5,1% platseebo grupis. Uuringu esmasteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) RECIST v1.1 kriteeriumite alusel hinnatuna ravist mitteteadliku sõltumatu keskse hindamiskomitee (BICR) poolt.

616 patsiendi ravieelsed näitajad uuringus olid: vanuse mediaan 64 aastat (49% 65-aastased või vanemad); 59% meessoost; 94% valged ja 3% aasia päritolu; 43% ECOG sooritusvõime staatus 0 ja 56% ECOG sooritusvõime staatus 1; 31% PD-L1 negatiivsed (TPS < 1%); ning 18% ravieelselt olemasolevate ravitud või mitteravitud peaju metastaasidega.

Esmased efektiivsuse tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS) ja progressioonivaba elulemus (PFS) RECIST 1.1 järgi BICR hinnangul.

Uuring näitas PFS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabiga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga, kus PFS mediaan oli vastavalt 16,8 kuud (95% CI: 13,0; 18,1) ja 5,6 kuud (95% CI: 4,6; 7,8) ning [riskitiheduste suhe (HR) = 0,52 (95% CI: 0,42; 0,65),  $p < 0,0001$ ].

Uuring näitas OS-i statistiliselt olulist paranemist durvalumabiga ravitud rühmas võrdluses platseeborühmaga, kus umbes 13 kuud pärast PFS-i esmast analüüsi (teine cut off date) oli durvalumabi rühmas üldise elulemuse küpsus 38,4% ja platseeborühmas 48,9% ning OS mediaan vastavalt durvalumabi rühmas veel saavutamata (95% CI: 34,8; NR) ja platseeborühmas 28,7 kuud (95% CI: 22,9; NR) [HR = 0,68 (95% CI: 0,53; 0,87),  $p = 0,00251$ ]. Teise vaheanalüüsi ajaks oli mediaan jälgimisperiod 25,2 kuud.

### 1.3. Alternatiiv

Alterantiive durvalumabi kasutamisele lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1  $\geq 1\%$  tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud hetkel kliinilises praktikas ei ole.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Durvalumabi manustatakse 1 kord iga kahe nädala järgselt kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, maksimaalselt 12 kuud (kokku kuni 26 ravikuuri). PACIFIC uuringu andmeil 42,7% patsientidest said ravi durvalumabiga 12 kuud. Keskmise ravi kestvus oli 8,2 kuud ehk ligi 18 ravikuuri.

Taotleja hinnangul võiks igal aastal saada ravi durvalumabiga 23-26 patsienti.

Teenusele lisandub biomarkeri immunohistokeemiline analüüs: Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 plokk), kood 66823 ning immunohistokeemiline või -tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), kood 66804.

Biomarkeri analüüs viiakse läbi valideeritud testiga: PD-L1 IHC 22C3 pharmDxTM Kit.

Durvalumab on Eestis kättesaadav konfidentsiaalse hinnaga raviasutusele hinnaga XXX €/mg. Ravim on kättesaadav 500 mg ja 120 mg viaalis. Tootja on arvestanud oma kulutõhususe analüüsis uuringu keskmise patsiendi kehakaaluga (71 kg, kuid kuna viaal ei ole jagatav, peab vastavaks annuseks arvestama 74 kg kaaluva inimese annuse (500mg + 2x120mg) Ühe manustamiskorra maksumus 74 kg või vähem kaaluva patsiendi puhul on XXX € ning 4 nädala ravi maksumus on vastavalt XXXX €. Mediaanravikestuse (18 ravikuuri) maksumus on XXXX €.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE<sup>2</sup> leidis, et durvalumab pikendab PFS-i ja OS-i, kuid pikaajalise kasu suurus on ebaselge. Tootja on mudeli eeldanud raviefekti jätkumist pärast ravi lõppu 3-5 aasta jooksul, kuid NICE hinnangul on see olemasolevate andmete põhjal väga ebakindel. Kokkuvõttes NICE ei pidanud durvalumabi kasutamist tavalistel alustel kulutõhusaks, kuid soovib selle kasutamist läbi vähiravimite fondi.

Austraalias<sup>3</sup> hinnati durvalumabi 10-aastase ajahorisondiga. Austraaliale esitatud mudelis näidati durvalumabi kliiniliseks kasuks platseebo ees 0,79 QALY (3,08 vs 2,29 QALY). PBAC leidis, et OS kas ulatust ei ole võimalik usaldusväärselt hinnata pikemas perspektiivis, kui seda oli uuringu kestus. Peeti tõenäoliseks, et durvalumabist saadav kasu, mis on ekstrapoleeritud olemasolevatest andmetest, on ülehinnatud ning seega kulutõhusus alahinnatud. Samuti rõhutati, et kuni ei ole selgeid andmeid selle efektiivsuse kohta, ei tohiks lubada erinevate PD-L1 ravimite järjestikust kasutamist. Austraalia ei soovitanud durvalumabi kasutuselevõttu.

Kanadas<sup>4</sup> peeti 15 aastast ajahorisonti liiga pikaks, arvestades uuringu oluliselt lühemat jälgimisaega. Ka ei peetud seal kohaseks mudelis kasutatud eeldust, et raviefekt hakkab kahanema alles 10 aasta pärast. Selle asemel toodi vaatamata tootja vastuseisule mudelis raviefekti kahanemise algus 3 aasta peale (vastavalt uuringu ligikaudne kestusele)

Šotimaal on durvalumabi hindamine pooleli.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid PACIFIC uuringu viimasest vahekokkuvõttest, milles OS mediaan polnud durvalumabi rühmas veel saavutatud.

Mudelis on võetud baas-stsenariumis aluseks durvalumabi pakutud hind ning ajahorisondiks 15 aastat. Mudelis piirati maksimaalne ravikestus ühe aastani. Mudel võtab arvesse kõrvalkulusid. Durvalumabi kliinilise kasu suuruseks on leitud 1,53 QALY ning kulutõhususeks 39 879 €/QALY. Haigekassa märkas mudelis mõningaid sarnaseid küsitavusi, mis teisedki riigid (väga pikk ajahorisont võrreldes uuringu jälgimisajaga, arvestatakse viaali jagamisega, mis on meie tingimustes küsitav). Haigekassa vähendas ajahorisonti 10 aastale (kolmekordne jälgimisperiood) ning eemaldas mudelist platseebogrupis järgneva pembrolizumabi kasutamise, kuna mudel arvestas ainult selle maksumust, mitte aga kliinilist kasu. Samuti tõi haigekassa raviefekti kahanemise alguse Kanada eeskujul 36 kuu peale. Muudatuste tulemusel vähenes oodatav kliiniline kasu 1,19 QALY-ni ning ICERi väärtuseks kujunes 58 494 €/QALY. Et nendel tingimustel jääks durvalumabi ICER 40 000 €/QALY piirile, ei tohiks durvalumabi hind ületada XXX €. Seega peaks durvalumabi maksumus olema 32% pakutust soodsam.

Kuna üldelulemuse andmed on jätkuvalt ebaküpsed (durvalumabi grupis pole mediaanini jõutud), pole võimalik lihtsustatud analüüsi koostada.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 23-26 patsienti.

Uuringus PACIFIC kujunes durvalumab-ravi mediaan-kestuseks 8,2 kuud, mis vastab 18 infusioonile (üks infusioon iga kahe nädala järel). Seega võib ühe patsiendi ravimi lisakuluks kujuneda XXXXX € ning, arvestades igal aastal 23-26 patsiendiga, lisanduvaks ravimikuluks vastavalt 1,6-1,8 mln eurot.

#### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

#### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Lokaalselt levinud kopsukasvaja ravi durvalumabiga	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah	Hetkel taotletud segmendis spetsiifilist ravi ei kasutata
<b>Kulutõhusus</b>	58 494 €/QALY	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 23-26 patsienti teenuse osutamise kordade arv aastas kokku uutel patsientidel 414-468	
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe manustamiskorra maksumus 74 kg või vähem kaaluva patsiendi puhul on XXXX € ning 4 nädala ravi maksumus on vastavalt XXXX €.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	1,6-1,8 mln eurot	

<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletakse durvalumabi kasutuselevõttu lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 $\geq 1\%$ tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud. Ravi pikendab PFS-i 11,2 kuud. OS paranemise ulatus ei ole kindlalt teada Vastuvõetava kulutõhususe taseme saavutamiseks tuleks ravimi hinda langetada täiendavalt 32 %	
--	---	--

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>2</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta578/resources/durvalumab-for-treating-locally-advanced-unresectable-nonsmallcell-lung-cancer-after-platinumbased-chemoradiation-pdf-82607149523653>

<sup>3</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-11/files/durvalumab-psd-november-2018.pdf>

<sup>4</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10131DurvalumabNSCLC\\_fnRec\\_02May2019\\_approvedbyChair\\_Post\\_03May2019\\_final.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10131DurvalumabNSCLC_fnRec_02May2019_approvedbyChair_Post_03May2019_final.pdf)