

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1070

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Onkoteeraapia Ühing taotleb ravimi trastuzumabemtansiin lisamist tervishoiuteenuste loetelus olevale teenusele rinnakasvajate kemoteeraapiakuur 314R.

HER2+ rinnavähk on agressiivne rinnavähi vorm: haigus reageerib standardsele keemiaravile halvemini, ravivastus on lühem, haigus progresseerub ja metastaseerub kiiremini ning suremus on kõrgem kui teiste rinnavähi vormide korral. Ravi eesmärgiks on palliatsioon s.o. säilitada või parandada patsiendi elukvaliteeti ning võimaluse korral pikendada elu.

Taotletav ravim

Trastuzumabemtansiin (T-DM1, Kadcyła) on ravim, milles on ühildatud sihtmärgistatud antikeha ja tsütotoksiline ravim. Ravim on näidustatud monoteeraapiana HER2+, mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas: saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu.

Kahes III faasi randomiseeritud avatud kliinilises uuringus on hinnatud T-MD1 efektiivsust ja ohutust HER2+ mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud rinnanäärmevähi või metastaatilise rinnanäärmevähiga patsientidel. EMILIA¹ uuringus võrreldes kaksikravi lapatiniib + kapetsitabiiniga patsientidel, kes olid eelnevalt saanud taksaani või trastuzumabi sisaldavat ravi. TH3RESA² uuringus võrreldes uuringuarsti poolt vabalt valitud alternatiivraviga (80% patsientidest sai ravi trastuzumabi sisaldava raviskeemiga), kes olid eelnevalt saanud ravi raviskeemiga, mis sisaldas trastuzumabi ja lapatiniibi. Esmaste tulemusnäitajate analüüsis leiti, et T-MD1 parandab progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaani 2,9³ - 3,2² kuu võrra ning üldelulemuse (OS) mediaani EMILIA uuringus 5,8 kuu võrra, TH3RESA uuringus vaheanalüüsis täheldati T-DM1 ravi soovivat trendi (tulemus ei olnud statistiliselt oluline, uuringu lõpetamise piirkriteerium ei olnud vaheanalüüsiks veel saavutatud). Eestis ei ole lapatiniib rahastatud, mistõttu ei ole uuringute tulemused üle kantavad Eesti konteksti.

Rahvusvahelised ravijuhendid (NCCN, ESMO) soovivad trastuzumabemtansiini monoravi HER2-positiivse metastaseerunud rinnavähi rea ravis patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühes ravireas trastuzumabi. Seejuures ei täpsustata, millises ravireas peaks T-DM1 kasutama. Lisaks tuleb silmas pidada, et antud ravijuhendid lähtuvad soovitude andmisel vaid kliinilisest efektiivsusest, kuid ei arvesta majanduslikku mõju.

Alternatiivid

Taotleja andmetel on HER2+ metastaseerunud rinnavähi raviks on Euroopa Liidus registreeritud alternatiivideks kapetsitabiin + lapatiniib või trastuzumab + lapatiniib kombinatsioonravi, kuid Eestis ei ole lapatiniib rahastatud.

Rahvusvahelistes hinnangutes on välja toodud raviviisidena veel järgmised alternatiivid: trastuzumab + kapetsitabiin/vinorelbiin (Inglismaa, Šotimaa, Kanada), trastuzumab + dotsetakseel (Iirimaa, Šotimaa), vinorelbiin/kapetsitabiin monoravina (Šotimaa). Otsesed võrdlusuuringud antud ravimeetodite ja T-DM1 vahel haigekassale teadaolevalt puuduvad. Taotluses ei ole kirjeldatud, kas ükski eelpool mainitud alternatiividest on Eesti ravipraktikas kasutusel.

Teenuse 314R rakendustingimuste kohaselt on näidustatud eribuliini monoravi 3. rea keemiaravina paikselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähiga patsiendil, kelle haigus on progresseerunud pärast vähemalt kaht kaugelearenenud haiguse keemiaraviskeemi. Varasem ravi peab olema sisaldanud mõnda antratsükliini ja taksaani, välja arvatud juhud, kui need on vastunäidustatud. 2013. a eribuliinile antud kulutõhususe hinnangus nr 923 leiti, et kliinilise uuringuga on tõestatud, et eribuliin võrreldes arsti poolt valitud raviga (patsientidest said 26% vinorelbiini, 18% gemtsitabiini, 18% kapetsitabiini, 16% taksaani, 9% antratsükliini, 10% muud keemiaravi ja 3% hormoonravi) parandab üldelulemust 2,7 kuud. Seega tuleks ka eribuliini käsitleda T-DM1-le kohase alternatiivina.

2. Teenuse hinna põhjendus

Teenuse maksumus koosneb ainult ravimi maksumusest, seega on taotletav hind adekvaatne. Ravimitootja on teinud haigekassale konfidentsiaalse hinnapakkumise: hulгимүүги ostuhind 100 mg ■■■ eurot ja 160 mg ■■■ eurot. Ravimi soovitatav annus on 3,6mg/kg, seega 70 kg patsiendi raviks kulub ühes tsükliks 252 mg ehk üks 100 mg originaalpakend + üks 160 mg originaalpakend, mis teeb kokku hinnaks haiglaapteegile ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

NICE (Inglismaa)³: ravimi hindamisel võeti arvesse, et ravim vastab elulõpu ravi kriteeriumitele, kuid ravimit ei hinnatud võrreldes lapatiniib+kapetsitabiiniga kulutõhusaks isegi peale ravimitootja poolt pakutud täiendavat hinnaalandust.

NCPE (Iirimaa)⁴: T-DM1 kulutõhusust hinnati võrdluses trastuzumab+keemiaravi (dotsetakseel) ja lapatiniib+kapetsitabiiniga ning leiti, et mõlema võrdluse korral ei ole T-DM1 kulutõhus: tõenäosuslik (*probabilistic*, võtab arvesse analüüsi sisendite teatavat ebakindlust) täiendkulu tõhususe määr kvaliteedikohandatud eluaasta kohta, ICER_{QALY} vastavalt 98 809 eurot ja 162 938 eurot.

SMC (Šotimaa)⁵: ravimi hindamisel võeti arvesse, et ravim vastab elulõpu ravi kriteeriumitele ja seetõttu aktsepteeriti majandusanalüüsis suuremat ebakindlust, kuid leiti, et ravimi tõhusus ei ole vastavuses tema maksumusega. Analüüsis kasutati võrdlusravimitena kapetsitabiini monoravi (ICER_{QALY}=90 000-166 000£) ja trastuzumab+kapetsitabiini (ICER_{QALY}=122 000 £).

PBAC (Austraalia): lükkas esialgu T-DM1 hindamise edasi, tulenevalt vajadusest ära hinnata eelnevalt trastuzumabi kuluefektiivsus⁶. Hetkel on publitseeritud uue hinnangu vahereport novembrist 2014⁷, kus otsustati T-DM1 hindamine veelkord edasi lükata, tulenevalt taotleja poolt esitatud majandusliku mudeli ning ravimi efektiivsusega (arvestades paiknemisega raviskeemis kliinilises praktikas) seotud ebakindlusest. Eksperdid juhtisid tähelepanu, et seoses pertuzumabi lisandumisega esimesse raviliini, ei ole teada T-DM1 raviefekt teises raviliinis: EMILIA uuringu patsiendid pidid olema progresseerunud trastuzumab + taksaan ravi järgselt, kuid ei ole teada T-DM1 mõju patsientidele, kes on progresseerunud kolmikravi järgselt. PBAC komisjoni istungi järgselt tegi ravimifirma täiendava ettepaneku ravimihinna osas, mille järgselt otsustatakse heaks kiita ravimi hüvitamine läbi keemiaravimite programmi (*Efficient Funding of Chemotherapy Drugs Program*) HER2+ metastaatilistel patsientidel

teises ravireas trastuzumab+taksaan järgselt. Ravimitootjaga hakatakse rakendama riskijagamise skeemi. Rakendustingimused on veel täpsustamisel.

pCODR (Kanada)⁸ leidis, et ravim ei ole kulutõhus, kuid soovib T-DM1 hüvitamist tingimusel, et saavutatakse kulutõhususe paranemisel aktsepteeritavale tasemele ning seda patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0 või 1. Hinnangus juhiti tähelepanu, et puuduvad andmed T-DM1 efektiivusest patsientidel, kes on esimeses reas saanud ravi pertuzumabiga, mistõttu ei olnud võimalik informeeritult soovitada ravimit antud patsiendigrupile.

Eesti oludele kohandatud kulutõhususe analüüsi varasemalt teostatud ei ole. Haigekassa on tellinud Tartu Ülikooli tervishoiu instituudilt raporti, mille eesmärgiks on analüüsida rinnakasvajate ravi. Raporti ühe alaosana analüüsitakse HER2+ rinnavähi patsientide ravis kasutatavate medikamentoosete raviskeemide efektiivsust ja kulutõhusust, sh. ka küsimust, milline peaks olema teise rea ravi antud patsientidel, kui lisada kolmikravi pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel esimese rea raviks.

Tulenevalt järgmistest asjaoludest ei ole käesoleval hetkel võimalik tegelikkusele vastavat kulutõhususe analüüsi läbi viia:

- 1) tervishoiuteenuste loetelu kaudu on kolmanda ravivalikuna näidustatud eribuliin, kuid tulenevalt otseste võrdlusuuringute puudumisest T-DM1-ga, ei saa ravimite efektiivsust ja kulutõhusust hinnata;
- 2) ei ole selge, millist mõju avaldaks pertuzumabi lisamine trastuzumab + taksaan kaksikravile: milliseks kujuneb patsientide hulk, kes ei saa kolmikraviga ravivastust ja milline on nende patsientide raviefektiivsus T-DM1-ga, kelle haigus progresseerub kolmikraviga;
- 3) ei ole üheselt selge, millises ravireas on põhjendatud T-DM1 kompenseerimine, kas teises või hoopis kolmandas või tulevikus sootuks esimeses ravireas;
- 4) lapatiniib ei ole Eestis haigekassa poolt rahastatud, mistõttu ravimite kulusid võrrelda ei saa;
- 5) rahvusvaheliselt kasutatavad alternatiivid (va. vinorelbiin) on Eestis erinevates rinnakasvajate keemiaravi kuurides rahastatud, kuid et puuduvad andmed otsestest võrdlusuuringutest, ei saa ravimite efektiivsust ja kulutõhusust hinnata.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja prognoosib, et Eestis vajab aastas HER2+ metastaatilise rinnavähi esmavaliku ravi ca 40 patsienti, kellest ca 40%-l (15 patsiendil) toimub relaps ning 5 patsienti on trastuzumabrefraktaarsed (ei saa ravivastust trastuzumabiga), seega kokku 20 patsienti aastas.

Ei ole selge, milliseks kujuneb patsientide hulk, kui eelmises ravireas lisandub trastuzumab + taksaanravile pertuzumab. Pertuzumabi käsitlevas kirjandusülevaates⁹ juhiti tähelepanu, et pertuzumabi lisamine trastuzumab-ravile, avaldab soodsat mõju patsientidele, kes on trastuzumabrefraktaarsed. Samuti tulenevalt kolmikraviga (pertuzumab + trastuzumab + dotsetakseel) seotud paremast raviefektist võib oletada, et relaps toimub vähematel patsientidel. Seega ei pruugi taotleja poolt esitatud prognoos vastata tegelikule patsientide arvule ning võib olla prognoositust väiksem.

Lähtudes punktis 3 kirjeldatud asjaoludest, ei saa adekvaatselt hinnata T-DM1 raviga kaasnevat lisakulu ja mõju ravikindlustuse eelarvele. Ei ole selge, millises ravireas ja millise osakaaluga oleks põhjendatud ravimi lisamine teenusesse. Selleks on vaja eelnevate raviridade põhjalikumat analüüsi.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Mitmed rahvusvahelised eksperdid on oma hinnangutes juhtinud tähelepanu, et ravimite trastuzumab ja trastuzumabemtansiin nimed on väga sarnased, mistõttu on oht ravimite segi ajamiseks.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

T-DM1 kompenseerimisele tuleks lisada kriteeriumid, mille kohaselt ravi on näidustatud metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas saanud eelnevat ravi metastaatilise haiguse tõttu või neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu. Samuti tuleks kaaluda, kas ravi on põhjendatud vaid patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0-1.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravimi trastuzumabemtansiin lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteraapiakuur 314R	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	lapatiniib + kapetsitabiin* lapatiniib + trastuzumab eribuliin** rahvusvaheliselt kasutusel veel***: trastuzumab + kapetsitabiin/vinorelbiin trastuzumab + dotsetakseel vinorelbiin/kapetsitabiin monoravina	*Eestis ei ole lapatiniib rahastatud, seega EHK poolt hüvitatavad alternatiivid antud ravireas puuduvad. **vastavalt TTL teenuse 314R rakendustingimusele *** Taotluses ei ole kirjeldatud, kas ükski antud alternatiividest on Eesti ravipraktikas kasutusel.
Kulutõhusus	Ei ole võimalik arvutada	
Omaosalus	Ei ole asjakohane	
Vajadus	20 patsienti Tõenäoliselt väiksem	Taotleja hinnang Taotleja ei ole arvestanud potentsiaalset pertuzumabi lisamist eelmisesse raviritta (trastuzumab + taksaan)
Teenuse piirhind	Ei saa hinnata	Ei ole selge, millises ravireas ja millise osakaaluga oleks põhjendatud ravimi lisamine teenusesse. Eelnevate raviridade analüüs on vajalik enne.

Kohaldamise tingimused	Ravim on näidustatud metastaatilise rinnavähiga patsientidel, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsiendid peavad olema kas saanud eelnevat ravi metastaatilise haiguse tõttu või neil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu. Samuti tuleks kaaluda, kas ravi on põhjendatud vaid patsientidel, kelle ECOG sooritusstaatus on 0-1.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ei ole võimalik prognoosida.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ravimi trastuzumabemtansiin (T-DM1) lisamist teenusesse 314R. Uuringuga on tõestatud, et T-DM1 parandab progressioonivaba elulemust ja üldelulemust võrreldes lapatiniib + kapetsitabiini kombinatsioonraviga, kuid Eestis kasutatavate alternatiividega otsesed võrdlusuuringud puuduvad. Hetkel ei ole selge millises ravireas on põhjendatud TDM-1 ravi paiknemine Eesti kontekstis ning sellest tulenevalt ei saa hinnata ravimi kulutõhusust ja mõju ravikindlustuse eelarvele.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Verma S. et al. Trastuzumab Emtansine for HER2-Positive Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2012;367:1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124

² Krop IE. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated HER2-positive advanced breast cancer (TH3RESA): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014. Published Online. [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70178-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70178-0)

³ <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag350/resources/breast-cancer-her2-positive-unresectable-trastuzumab-emtansine-after-trastuzumab-taxane-final-appraisal-determination-document2>

⁴ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/10/Trastuzumab-emtansine-summary.pdf>

⁵ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_trastuzumab_Kadcyla__FINAL_Sept_2014_for_website.pdf

⁶ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/Trastuzumab>

⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf>

⁸ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-kadcyla-mbc-fn-rec.pdf>

⁹ Zagouri et al. Pertuzumab in Breast Cancer: A Systematic Review. Clinical Breast Cancer. 2013 Vol. 13, No. 5, 315-24