

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1289
Kuupäev	Mai 2018

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteeraapia Ühing taotleb uue ravimi (atesolizumab) lisamist teenuse 309R (Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur) koosseisu II valiku ravivõimalusena lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoteerapias täiskasvanud patsientidel pärast eelnevat keemiaravi. EGFR-mutatsiooniga või ALK-positiivse kasvajaga patsiendid peaksid enne atesolizumabiga ravi alustamist saama suunatud märklauravi.

Mitteväikerakk kopsukasvajaga (NSCLC) patsientidele on teenuse 309R rakendustingimuste järgi kättesaadavad järgmised raviskeemid:

1. rida

- 1) platinapõhine (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 korral;
- 2) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi;
- 4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 5) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi.

2. rida

- 1) dotsetakseeli monoravi;
- 2) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.

ESMO ravijuhised¹ ei anna soovitusi atesolizumabi kasutamise osas. Teise rea soovitused sisaldavad valikutena pemetrekseedi, dotsetakseeli (koos või ilma ramutsirumabi või nintedanibi), pembrolizumabi (PD-L1 positiivsetele), nivolumabi või erlotiniibi.

NCCN ravijuhised² soovivad:

- lamerakulise kopsuvähi keemiaravis patsientidele, kelle üldseisund on ECOG 0-2 ja kelle haigus on progresseerunud esimese liini ravi ajal või peale seda, on näidustatud järgneva raviliini preparaadid, mille hulka kuuluvad nivolumab, pembrolizumab, **atesolizumab**, dotsetakseel (+/- ramutsirumab) või gemtsitabiin, kui neid preparaate pole patsient varem saanud.
- EGFR-negatiivsetele adenokartsinoomi patsientidele, kelle üldseisund on ECOG skaalal 0-2 ning kelle haigus on progresseerunud esimese rea ravi ajal või peale seda või peale säilitusravi, on näidustatud järgnevad preparaadid, mille hulka kuuluvad nivolumab, pembrolizumab, **atesolizumab**, dotsetakseel (+/- ramutsirumab) või gemtsitabiin, kui neid ravimeid pole patsient varem saanud.
- EGFR positiivse kopsuvähi ravis peale haiguse teist progressiooni, kui patsiendi üldseisund on ECOG skaalal 0-2, on soovitatud kasutada järgnevates raviliinides osimertiniibi, afatiniibi või gefitiniibi kui patsient ei ole varem neid ravimeid saanud.

1.2. Taotletav teenus

Atesolizumab on müügiloa järgi näidustatud lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoterapiaks täiskasvanud patsientidele pärast eelnevat kemoterapiat. EGFR-i aktiveeriva mutatsiooniga või ALK-positiivse kasvaja mutatsiooniga patsiendid peaksid enne atesolizumabiga ravi alustamist saama ka suunatud ravi.

Atesolizumabi soovitatav annus on 1200 mg intravenoosselt iga kolme nädala järel.

Atesolizumab monoravi kohta kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel on avaldatud nelja kliinilise uuringu andmed – kolm II faasi uuringut FIR³, POPLAR⁴ ja BIRCH⁵ ning üks III faasi randomiseeritud uuring OAK⁶.

Taotletud näidustust toetab OAK uuring, millesse kaasati 1225 patsienti, kelle haigus oli progresseerunud platinapreparaati sisaldava ravi ajal või pärast seda, kellest esimesed 850 patsienti randomiseeriti efektiivsuse analüüsi. Randomiseerimine stratifitseeriti järgmiste näitajate järgi: PD-L1 ekspressiooni staatus kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel, eelnevate kemoterapia skeemide arv ja histoloogiline leid. Patsiendid randomiseeriti (1:1) saama kas atesolizumabi või dotsetakseeli. Atesolizumabi manustati fikseeritud annuses 1200 mg intravenoosse infusiooni teel iga 3 nädala järel. Annuse vähendamine ei olnud lubatud. Patsiente raviti kuni kliinilise toime kadumiseni, mida hindas uurija. Dotsetakseeli manustati annuses 75 mg/m² intravenoosse infusiooni teel iga 3-nädalase tsükli esimesel päeval kuni haiguse progresseerumiseni. Kõikide ravi saanud patsientide seas oli **ravi kestuse mediaan 2,1 kuud** dotsetakseeli rühmas ja **3,4 kuud** atesolizumabi rühmas. Patsientide vanuse mediaan oli 64 aastat (vahemik: 33...85) ja 61% patsientidest olid mehed. Enamik patsiente olid valge rassi esindajad (70%). Ligikaudu kolmel neljandikul patsientidest oli mittelamerakuline histoloogiline leid (74%), 10%-l esines teadaolev EGFR mutatsioon, 0,2%-l esinesid teadaolevad ALK ümberkorraldused, 10%-l ravieelsed kesknärvisüsteemi metastaasid ning enamik patsiente olid endised või praegused suitsetajad (82%). Ravieelne ECOG sooritusvõime skoor oli 0 (37%) või 1 (63%). 75% patsientidest olid saanud ainult ühte eelnevat platinapreparaati sisaldavat raviskeemi.

Üldise elulemuse mediaan atesolizumabi rühmas oli **13,8 kuud** (95% CI 11,8 – 15,7), dotsetakseeli rühmas **9,6 kuud** (95% CI 8,6–11,2). Ühe aasta elulemus oli vastavalt 55% ja 41%. **Progressioonivaba elulemuse mediaan** oli atesolizumabi rühmas **2,8 kuud** (95% CI 2,6 – 3,0) ning dotsetakseeli rühmas **4,0 kuud** (95% CI 3,3 – 4,2).

Atesolizumabi puhul täheldati dotsetakseeliga võrreldes OS-i pikenemist nii mittelamerakulise NSCLC (riskitiheduste suhe [HR] 0,73; 95% CI: 0,60; 0,89; OS-i mediaan 15,6 vs. 11,2 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) kui lamerakulise NSCLC-ga patsientidel (HR 0,73; 95% CI: 0,54; 0,98; OS-i mediaan 8,9 vs. 7,7 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul). Täheldatud OS-i pikenemist demonstreeriti järjekindlalt patsientide alarühmade lõikes, kaasa arvatud ravieelsete ajumetastaasidega patsientidel (HR 0,54; 95 CI: 0,31; 0,94; OS-i mediaan 20,1 vs. 11,9 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul) ning mitte kunagi suitsetanud patsientidel (HR 0,71; 95% CI: 0,47; 1,08; OS-i mediaan 16,3 vs. 12,6 kuud vastavalt atesolizumabi ja dotsetakseeli puhul).

Väga sagedasi kõrvaltoimeid esines järgmisel määral:

Atesolizumabiga: väsimus (26,8%), isu langus (23,5%), köha (23,2%), düspnoe 19,4%), asteenia (19%), iiveldus (17,7%), püreeksia (17,7%), kõhukinnisus (17,6%), diarröa (15,4%), oksendamine (12,2%), artralgia (12%), aneemia (11,5%), seljavalu (11%) ja lihas-luukonna valu (10,5%)

Keemiaraviga: väsimus (35,5%), alopeetsia (34,9%), diarröa (24,4%), aneemia (23,5%), isu langus (23,5%), iiveldus (22,7%), asteenia (19,7%), düspnoe (19,4%), köha (18,2%), müalgia (15,7%), neutropeenia (15,6%), kõhukinnisus (14,2%), perifeersed tursed (14,2%), püreeksia (13,1%), perifeerne neuropaatia (11,2%), stomatiit (10,9%), oksendamine (10,7%), febrilne neutropeenia (10,7%), artralgia (10%) ja düsgeusia (10%)

1.3. Alternatiiv

Alternatiiviks pemrolizumabi kasutamisele II reas võib lugeda Eestis teenuse 309R rakendustingimuste järgi nii pemetrekseedi kui dotsetakseeli.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Uuringu OAK tulemuste alusel kestis ravi kuni progressiooni või talumatu toksilisuse tekkeni (annuse vähendamine polnud lubatud) mediaanina atesolizumabiga 3,4 kuud ehk selle aja jooksul said haiged keskmiselt 4-5 ravikuuri. Ravi kestusi erinevate patsientide alagruppides pole uuringus välja toodud.

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud 1200 mg konfidentsiaalseks hinnaks raviasutusele koos käibemaksuga [redacted] €, mis võrdub ühe kolmenädalase ravitsükli maksumusega. Uuringus alternatiividena käsitletud dotsetakseeli kuur maksab 34 €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁷ soovitab atesolizumabi alternatiivina pembrolizumabile, dotsetakseelile ja nintedaniib+ dotsetakseelile ravi kestusega mitte üle kahe aasta. Kahe aasta lõpetamise reegliti põhjendati asjaoluga, et isegi kui haigus allub ravile, on teiste paikmetega ilmnenud pikaajalise immuunraviga seotud toksilisust. Leiti, et kuigi puuduvad otsesed võrdlused, ei saa 2. rea ravis pidada ei pembrolizumabi ega atesolizumabi teineteisest efektiivsemaks.

Šotimaa (SMC)⁸ hindamine on pooleli.

Austraalia (PBAC)⁹ Toetas atesolizumabi kasutamist NSCLC 2. rea ravis. Otsus toetus kaudsele võrdlusele nivolumabiga, milles leiti, et atesolizumab on mitte halvem kui nivolumab, ning peaks olema kättesaadav mitte kõrgema hinnaga kui nivolumab. PBAC leidis, et PD-1L ekspressiooni tasemest sõltuvat kasutamissoovitust anda ei saa.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud Haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi kokkuvõtte, viidates Inglismaal läbi viidud täismahus hindamisele. Taotleja on esitanud mudelanalüüsi tulemused, mille järgi on ITT populatsiooni kliinilise kasu suurus **0,66 QALY** ning lisakuluks **46 355,79 €**, mis teeb **ICER_{QALY}** väärtuseks **70 236,05 €**. Kuna viidatud avalikud NICE'i dokumendid ei võimalda haigekassal teostada sisulist analüüsi, pole haigekassal võimalik esitatud analüüsi paikapidavust hinnata.

Haigekassa koostas võrdluseks lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni, kasutades OAK uuringu peamisi mediaan-tulemusnäitajaid (OS, PFS; vt. p1.2) NICE poolt nivolumabi (samuti kopsukasvaja 2. rea ravis) hindamisel kasutatud elukvaliteedikoeffitsiente progressiooneelselt ja -järgselt (■■■■■■■■■■). Selle tulemusel ilmnes kliiniliseks kasuks ITT populatsioonil **0,1429 QALY** ning kulutõhususeks müügiloahoidja pakutud konfidentsiaalse hinnaga ■■■■■■■■■■ €/LYG ning **122 857 €/QALY**. Kitsamate patsientide alagruppide kohta pole võimalik usaldusväärset kulutõhususe analüüsi koostada, kuna puuduvad andmed ravi kestuste kohta alagruppides.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks 2. reas immuunravi vajavate patsientide hulgaks igal aastal ligikaudu 80 patsienti. Juhul kui immuunravi jõuab 2. reas rahastuseni, hindab atesolizumabi müügiloahoidja oma tõenäoliseks turuosaks ligikaudu 40 patsienti. Kui atesolizumab kujuneks pakutud hinna juures ainsaks rahastatavaks immuunravi terapeutikumiks, tuleks arvestada atesolizumabi eelarvemõju vastavalt 80 patsiendiga.

Uuringus OAK kujunes atesolizumab-ravi mediaan-kestuseks 3,4 kuud, mis vastab 4,5 infusioonile kolmenädalaste intervallidega. Seega võib ühe patsiendi lisanduvaks ravimikuluks kujuneda ■■■■■■■■■■ € ning 80 patsiendi ravimikuluks vastavalt ■■■■■■■■■■ €.

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
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoterapiakuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	jah	Dotsetakseel
Kulutõhusus	70 236 – 122 857 €/QALY [redacted]	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 40-80	Sõltub, kas atesolizumabi kõrvale lisanduks teisi immuunravi terapeutikume
Teenuse piirhind	[redacted]	3-nädalase ravitsükli maksumus
Kohaldamise tingimused	Tavapärased keemiaravi kohaldamise tingimused	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kuni 1,4 miljonit €	Prognoos hõlmab 80 patsienti. Konkureerivate immunravivalikute lisandumisel jaguneks vastavalt turuosa nende vahel.
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse ravimit atesolizumab (immuunravi) mitteväikerakkopsukasvaja ravi 2. ritta. Ravimist saadav üldelulemuskasu mediaan kõikide alagruppide üleselt (ITT-populatsioon) oli OAK uuringus võrreldes dotsetakseeliga 4,2 kuud. Uurija poolt hinnatud progressioonivaba periood ei olnud atesolizumabiga parem, kui dotsetakseeliga.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

³ A.Spira, et al. Clinical activity and safety from a phase II study (FIR) of MPDL3280A (anti-PDL1) in PD-L1–selected patients with non-small cell lung cancer (NSCLC). Abstract 8028, ASCO 2015.

<https://meetinglibrary.asco.org/record/108536/abstract>

⁴ L.Fehrenbacher, A.Spira, M.Ballinger, et al. Atezolizumab versus docetaxel for patients with previously treated non-small-cell lung cancer (POPLAR): a multicentre, open-label, phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*, 2016

⁵ S.Peters, S.Gettinger, M.Johnson, et al. Phase II Trial of Atezolizumab As First-Line or Subsequent Therapy for Patients With Programmed Death-Ligand 1–Selected Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer (BIRCH). *JCO* 2017

⁶ Rittmeyer, F.Barlesi, D.Waterkamp, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2016

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta520/resources/atezolizumab-for-treating-locally-advanced-or-metastatic-nonsmallcell-lung-cancer-after-chemotherapy-pdf-82606833755845>

⁸ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-for-nsclc-fullsubmission-133618/>

⁹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/atezolizumab-psd-november-2017.pdf>