

RAVIMIKOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Eesti Haigekassa, ruum 413

21.08.2018 nr 7

Algus kell 16.30, lõpp kell 17.00

Juhatas: Alar Irs (Ravimiamet)
Võtsid osa: Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Erki Laidmäe (Eesti Haigekassa)
Argo Lätt (Eesti Perearstide Selts)
Gerda Mälk (Sotsiaalministeerium)
Kadri Tammepuu (Eesti Patsientide Liit)
Ulvi Tammer-Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Kutsutud: Ott Laius (Ravimiamet)
Protokollija: Getter Hark (Eesti Haigekassa)

Kõik ravimikomisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud, huvide konflikti ei esine.

PÄEVAKORD:

1. Ribotsikliib (Lisa 1. Novartis Pharma Services Inc. taotlus ravimi **Kisqali** lisamiseks Eesti Haigekassa ravimite loetellu, Ravimiameti ja Eesti Haigekassa arvamused, taotleja vastuskiri Eesti Haigekassa arvamusele).

1. RIBOTSIKLIIB

Taotlus: 100% soodusmäär; hormoonretseptor (HR)-positiivse, inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 (HER2)-negatiivse, lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnavähi esmaseks hormoonraviviks kombinatsioonis aromataasi inhibiitoriga postmenopausis naistel, retsepti väljakirjutamise õigusega onkoloogil, adjuvantraviviks günekoloogil ja üldkirurgil.

Praegu tervishoiuteenuste või soodusravimite raames hüvitatav:

EHK ravimite loetelu kaudu kompenseeritakse rinnavähi diagnoosi korral 100% soodusmääraga toimeaineid anastrosool, letrosool, eksemestaan ja tamoksifeen.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Rinnanäärme vähki jaotatakse erinevateks alatüüpideks lähtuvalt hormoonretseptor ja inimese epidermaalse kasvufaktori retseptor 2 ekspressioonist. Hormoonretseptori staatus on seotud rinnavähi metastaatilise levikuga. Östrogeenretseptor positiivne kasvujale on iseloomulikud luu-, pehmekoe ja reproduktiivorganite metastaasid, östrogeenretseptor negatiivsele aju- ja maksametastaasid. Viimane aga seostub lühema elulemusega. HER2 on prognostiline marker, mille üle-ekspressiooni seostatakse kõrge retsidiivi ja suremuse riskiga. 2015. aastal oli haigestumuskordaja 107,29 juhtu 100 000 elaniku kohta. Kaugelearenenud rinnavähi korral hinnati 2010-2014 a. Eestis ühe aasta elulemuseks 54% ja viie aasta elulemuseks 14%. Samal ajal lokaalse leviku korral on ühe aasta elulemus 100% ja viie aasta elulemus 97%.

Taotleja prognoosib patsientide hulgaks esimesel, teisel ja kolmandal aastal vastavalt ... patsienti. Taotleja tugineb eeldusele, et aastas esinevast 728 uuest rinnavähi juhust (2014. a andmed) on ...juhul tegemist kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähiga postmenopausaalsete patsientidega (varajases staadiumis avastatud kasvaja, mis on relapseerunud >12 kuu möödudes või *de novo* kaugelearenenud

kasvaja), kellest ...% sobivad hormoonraviks. Hormoonravi patsientidest ...% jääks taotleja hinnangul ribotsikliib + letrosool ravi monitoorimise raskendatuse tõttu monoravile aromataasi inhbiitorite või antiöstrogeenidega.

Alternatiivsete ravimite või raviviiside olemasolu:

Aromataasi inhbiitor letrosool. CDK 4/6 inhbiitorid Eestis püsivalt kasutuses ei ole.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

MONALEESA-2 on randomiseeritud III faasi topeltpime platseebovõrdlusega kliiniline uuring (*Hortobagyi et al, 2016*), kus hinnati ribotsikliibi ja letrosooli kombineeritud ravi ohutust ja efektiivsust esimese rea ravina 668 postmenopausis naisel, kellel oli diagnoositud korduv või esmane lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline HR+/HER2- rinnavähk. Uuritavad randomiseeriti 1:1 ribotsikliib+letrosool (edaspidi ribotsikliib) ja platseebo+letrosool (edaspidi letrosool) rühma.

Uuringu teiseks vaheanalüüsiks oli keskmine jälgimisaeg 26,4 kuud. Ravile oli jäänud 219 (32,8%) patsienti; 131 (39,2%) ribotsikliibi rühmas ja 88 (26,3%) letrosooli rühmas. Teise vaheanalüüsi andmetel oli progressioonivaba perioodi mediaan ribotsikliibi ja letrosooli kombinatsiooniga 25,3 kuud (95% UV 23,0 kuni 30,3) vs 16,0 kuud (95% UV 13,4 kuni 18,2) letrosooli ja platseebo kasutamisel (HR 0,568; 95% UV 0,457 kuni 0,704; p-väärtus $9,63 \times 10^{-8}$). Elulemuse analüüsiks ei olnud andmed piisavad. Vaheanalüüsi hetkeks oli ribotsikliibi rühmas 50 surmajuhtu (15%) ja letrosooli rühmas 66 (19,7%). Objektivne ravivastuse määr on vastavalt 42,5% (95% UV 37,2 kuni 47,8) ja 28,7% (95% UV 23,9 kuni 33,6), ning võrreldes aromataasi inhbiitori monoraviga rinnavähi progressiooni või patsiendi surma risk väheneb 44%. Erinevates alagruppides oli täheldatav sarnane progressioonivaba perioodi mediaani pikenemine, ravivastuse määra ja kliinilise kasu suurenemine võrreldes aromataasi inhbiitori monoterapiaga. Elulemuse kasu ribotsikliibi kasutamisel tõendatud ei ole.

Kõige sagedasem kõrvaltoime oli neutropeenia (76,9% vs 5,8%), iiveldus (53,3 vs 20,6%), väsimus (41,3% vs 32,4%) ja kõhulahtisus (38,3 vs 24,5%). Raviannuse vähendamist vajab ribotsikliibi puhul 192 patsienti (57,5%) ja letrosooli korral 26 patsienti (7,9%). Ravikatkestusi kõrvaltoimete tõttu esines ribotsikliibi manustamisel 239 patsiendil (71,6%) ja letrosooli puhul 54 patsiendil (16,4%). Peamine põhjus oli neutropeenia (41,9%).

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Taotleja esitas rühmapõhisele jaotatud elulemusmudelile tugineva kulutõhususe analüüsi, milles hinnati ribotsikliibi ja letrosooli kombinatsioonravi kulutõhusust esimese rea ravis võrreldes letrosooli monoraviga kaugelearenenud HR+/HER2- rinnavähiga postmenopausaalsetel naistel ...aasta ajahorisondis. Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et kombinatsioonraviga võidetakse võrreldes letrosooli monoraviga täiendavalt ... kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ning ravimi kulutõhusus ICER/QALY on ... eurot.

Kulutõhususe hinnangus on haigekassa välja toonud majandusliku analüüsi osas mitmed tähelepanekud, sh on ribotsikliibraviga võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulk oluliselt suurem, kui NICE'i materjalides¹ kajastatud väärtused: baasjuhtumi korral tootja analüüsi järgi ... ja ekspertide analüüsi järgi 0,53.

Mõju ravikindlustuse eelarvele:

Haigekassa lähtus ribotsikliib + letrosool eelarvemõju analüüsis rinnakasvaja tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH21² kajastatud andmetest esmaste rinnavähi juhtude jagunemise osas, arvestades

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta496/documents/committee-papers>

² Adamson, A. et al. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.

lisaks taotlusest tulenevat ligikaudset eeldust, et ~16% kaugelarenenud HR+/HER2- rinnavähiga hormoonravile sobival postmenopausaalsel patsiendil on tegemist varajase relapsiga ja ülejäänud patsientidest sobivad ribotsikliib + letrosool ravile kuni ...% patsientidest. Ravi pikkuse ja maksumuse arvutamisel lähtuti mediaanajast ravi katkestamiseni uuringus MONALEESA-2. Haigekassa arvestas ka letrosooli pikema ravikestusega. Analüüsi tulemusel võib ribotsikliibi ja letrosooli kombinatsioonravi hüvitamisel kaasneda lisakulu eelarvele esimesel aastal ... eurot ning teisel ja kolmandal aastal ... eurot.

Diskussioon

Arutleti ravimi vajaduse üle. Komisjoni liikmed olid ravimi katmata vajaduse osas eri meelt, kuivõrd järjest enam suunatakse ressursse rinnavähi varajase avastamise sõeluuringuteks, peaks hakkama vähenema patsientide arv, kes hiliste staadiumitega ravile jõuavad ehk katmata vajadus ei ole väga suur. Teisalt on tegemist aktiivse ja progresseeruva kasvaja ning kroonilise, väljaravimatu haigusega, seega on vajadus efektiivse ravimi järele olemas patsientidel, kellel on haigus metastaseerunud.

Ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas arutleti, milline on ravimi kliiniline kasu, kui haigus on juba metastaseerunud. Ravimi kliiniline kasu on mõõdukas, ta stabiliseerib haiguse ning lükkab edasi haiguse progressiooni 9,3 kuu võrra võrreldes letrosooli monoraviga. Teisalt on ravim toksiline, põhjustades hulgaliselt kõrvaltoimeid, eeskätt neutropeeniat, mis ka oluliselt enamatel patsientidel ribotsikliibi ravirühmas ravi katkestamise või annuse vähendamiseni viis. Ravimi kogukasu on raske hinnata, andmed on ebaküpsed ehk jälgimisperiood on olnud lühike, puuduvad andmed elulemuse mediaani muutuse kohta, tulemused on modelleeritud. Komisjoni hinnangul on haigus niivõrd sage, et elulemuskasu peaks olema võimalik tõendada. Täna ei ole ükski patsient ravita, ravi on kättesaadav ka järgnevates raviridades haiguse progresseerumisel.

Taotletud hinna juures ei ole ravim kombinatsioonis letrosooliga võrreldes letrosooli monoraviga kulutõhus ning kaasnev eelarvemõju on märkimisväärne, eelarvemõju ebakindlust suurendab asjaolu, et taotleja patsientide prognoos võib olla alahinnatud. Ravimi kulutõhususe analüüs on koostatud ebaküpsede andmete põhjal (lühike jälgimisperiood, kasu elulemusele tõendamata) ning sellega seotud ebakindlus on suur. Komisjoni hinnangul tuleb usaldusväärse kulutõhususe arvutamisel lähtuda konservatiivsematest kvaliteedile kohandatud eluaastate väärtusest NICE hinnangus (0,53 QALY) ja seda arvesse võttes ei tohi kulutõhusus (ICER/QALY) ületada 40 000 eurot, ja tuleb kehtestada eelarvelagi, sest lisakulu võib olla märkimisväärne.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib haigekassa juhatusel rahuldada taotlus tingimusel, et kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaastate kohta jääb ka konservatiivsema stsenaariumi korral 40 000 euro juurde ja sõlmitakse eelarvelaega hinnakokkulepe, mida ületavas osas teeb tootja tagasimakse.

Alar Irs
Juhataja

Getter Hark
Protokollija