

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur
Taotluse number	1069 (975, 2014a)

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teistkordselt ravimi pertuzumab lisamist teenusele rinnakasvajate kemoteeraapiakuur (314R). Taotletakse kolmikravi pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel kompenseerimist HER2-positiivse (edaspidi HER2+) metastaseerunud või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi esmavaliku ravina patsientidele, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoteeraapiat metastaatilise haiguse tõttu. Selline on ka pertuzumabi ametlik näidustus.

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

Pertuzumab (Perjeta) on vähirakkude pinnal olevate HER2 retseptorite dimerisatsiooni inhibiitor. Pertuzumabi kombineerimisel trastuzumabiga tekib sünergiline toime ja saavutatakse tugevam HER2+ rinnakasvaja vastane toime.

Ravimi toime on tõestatud ühes III faasi randomiseeritud uuringus (CLEOPATRA), milles hinnati kolmikravi (pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel) toimet võrreldes kaksikraviga (platseebo+trastuzumab+dotsetakseel) HER2+ lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava või metastaatilise kasvajaga haigetel esmavaliku ravina eeldusel, et patsiendid ei olnud saanud varem metastaatilise haiguse raviks HER2 vastaseid ravimeid või kemoteeraapiat ning (neo)adjuvantravist on möödas vähemalt 12 kuud. Uuringu tulemusena leiti, et esmase tulemusnäitaja – sõltumatu komitee poolt hinnatud progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli kolmikravigrupis 6,1 kuud parem kui kontrollgrupis (18,5 vs 12,4 kuud, HR 0.62; 95% CI, 0.51-0.75; $p<0.001$)¹. Üldelulemuse mediaan kolmikravigrupis võrreldes kaksikraviga oli 15,7 kuud parem (56,5 kuud vs 40,8 kuud, HR 0.68; 95% CI, 0.56-0.84; $p<0.001$) ning uuringuarsti poolt hinnatud PFS mediaan oli kolmikravigrupis 6,3 kuud parem (18,7 kuud vs 12,4 kuud, HR 0.68, 95% CI 0.58-0.80; $p<0.001$)². Võrreldes kaksikraviga ei halvenda kolmikravi patsientide elukvaliteeti ja võib pikendada aega sümptomite halvenemiseni³.

Uuringusse kaasati vaid patsiendid, kes olid heas üldseisundis (ECOG sooritusstaatus 0 või 1), mistõttu ei ole teada ravi efektiivsus halvemas üldseisundis patsientide puhul.

Ravimi positiivne mõju elulemusele ei avaldunud veenvalt mitte-vistseraalsete metastaasidega haigetel: HR 1,11, 95% CI 0,66-1,85. Lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähiga patsiendid hõlmasid uuringu populatsioonist vaid 2% ning ravi tulemuslikkust antud patsientide grupil ei ole eraldi hinnatud. Andmete vähesusele antud patsiendigrupil on tähelepanu juhitud ka ravimi omaduste kokkuvõttes. Samuti on küsitav ka uuringus kasutatud võrdlusravi adekvaatsus: antud patsientidel kasutatakse eeldatavalt alternatiivina radioteeraapiat⁴. Sestap ei ole ravimi toime sellel patsiendigrupil teada ning

taotlusest võib välja lugeda, et antud sihtrühmaga ei ole taotleja patsientide hulga määramisel ka arvestanud.

Käimas on veel teine III faasi avatud ühe võrdlusgrupiga uuring (PERUSE)⁵, kus uuritakse kolmikravi (pertuzumab + trastuzumab + taksaan) ohutust ja talutavust esimeses raviliinis HER2+ metastaasidega või lokaalselt taastekkinud rinnavähiga patsientidel. Esmaseks tulemusnäitajaks kõrvaltoimete esinemissagedus, teiseste tulemusnäitajate seas PFS ja üldelulemus.

CLEOPATRA uuringu alusel on mitmed rahvusvahelised ravijuhised (nt ESMO, NCCN) soovitanud pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel kombinatsiooni HER2+ metastaatilise rinnavähi korral esmavaliku raviskeemiks, kuid antud ravijuhised lähtuvad soovitude andmisel vaid meditsiinilisest tõendus põhisusest ning ei arvesta seejuures soovitude majanduslikku aspekti.

Alternatiivid

Taotluses väidetakse, et Eestis metastaatilise haiguse korral kasutatav standardravi ühtib CLEOPATRA uuringus oleva võrdlusraviga trastuzumab + dotsetakseel. Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus on rinnakasvajate kemoterapiakuuri komplekshinnas sisalduvate ravikuuride kasutusnäidustuste kohaselt trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonravi kompenseeritav 2. rea keemiaravina kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning patsient on eelnevalt saanud ravi antratsükliini sisaldava raviskeemiga. Kuivõrd teenuse 314R maksumus ei arvesta trastuzumab + dotsetakseel kombinatsiooni kasutamise esmavaliku ravina, siis sõltub selle kasutamine esmavalikuna tõenäoliselt raviasutuse individuaalsest rahalisest võimekusest ning ei pruugi seega olla ravikindlustuse poolt tagatud võrdselt kõikidele patsientidele. Sellest johtuvalt ei ole tegu Eestis kasutatava standardraviga.

2. Teenuse hinna põhjendatus

Arvestades ravimifirma poolt pakutud konfidentsiaalset allahindlust, on kolmikravi sisaldav kombinatsioon standardravi (antratsükliinid + taksaanid) ühest ravikuurist üle 20 korra kallim. Kolmikravi sisaldav raviskeem on kaksikravi (trastuzumab + dotsetakseel) sisaldavast skeemist 1,4 korda kallim.

3. Kulutõhususe analüüs

Rahvusvahelised eksperdid on hinnanud ravimi kulutõhusust järgmiselt.

NICE (Inglismaa) esialgse hinnangu⁶ kohaselt ei soovitata nimetatud kolmikravi kasutamist esmavaliku ravina senise standardravi trastuzumab+taksaan asemel, sest ravimit ei peeta kulutõhusaks tulenevalt ravimi kõrgest maksumusest. Kordushindamine⁷, kuhu läbi avaliku arutelu on kaasatud erinevad huvigrupid, on hetkel käsil.

NCPE (Iirimaa) hinnangul ei ole tegemist kulutõhusa raviviisiga⁸: täiendkulu tõhususe määr kvaliteedikohandatud eluaasta kohta, ICER_{QALY}=203 028 eurot, täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta, ICER_{LYG}=162 857 eurot.

SMC (Šotimaa) on hinnanud pertuzumabi kahel korral: oktoobris 2013⁹ ja novembris 2014¹⁰, mõlemal korral leiti, et kolmikravi ei ole kulutõhus.

PBAC (Austraalia) lükkas esialgu pertuzumabi hindamise edasi, kuniks on ära hinnatud kombinatsiooni trastuzumab + dotsetakseel kulutõhusus HER2+ metastaatilise rinnavähi esimeses ravireas¹¹. Hetkel on publitseeritud uue hinnangu vahe raport novembrist 2014¹², mis leidis, et pertuzumabi kulutõhusus on aktsepteeritaval tasemel (ICER_{QALY} =45 000-75 000\$) arvestades ravimiga kaasnevat elulemuskasu. Sellest tulenevalt on plaanis heaks kiita

kolmikravi hüvitamine läbi keemiaravimite programmi (*Efficient Funding of Chemotherapy Drugs Program*) esimeses ravireas. Ravimitootjaga hakatakse rakendama riskijagamise skeemi. Rakendustingimused on veel täpsustamisel.

pCODR (Kanada)¹³ leidis, et ravim ei ole kulutõhus, kuid soovib kolmikravi hüvitamist tingimusel, et saavutatakse kulutõhususe paranemisel aktsepteeritavale tasemele.

Haigekassa hindas kolmikravi kulutõhusust 2014. aastal¹⁴. Tulenevalt asjaolust, et CLEOPATRA uuringu lõplikud andmed üldelulemuse kohta ei olnud veel avalikustatud, analüüsis haigekassa kolmikravi täiendkulu võrreldes kaksikraviga iga lisaks võidetud progressioonivaba eluaasta kohta: $ICER_{PFS} = 190\,164$ eurot. Analüüsi tulemusena leiti, et ravim ei ole Eesti tingimustes kulutõhus ning on seotud märkimisväärse lisakuluga. Hinnangus juhiti ka tähelepanu asjaolule, et antud analüüs ei kajastanud võrdlust kehtiva standardraviga.

Võttes arvesse avaldatud lõplikke elulemuse andmeid CLEOPATRA uuringust ning ravimitootja konfidentsiaalset hinnapakkumist, leidis haigekassa, et kolmikravi täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud eluaastate kohta võrreldes kaksikraviga, $ICER_{LYG} = 39\,719,60$ eurot. Sensitiivsusanalüüsis trastuzumabi hinnalangusega -30% (ravimi patendikaitse on lõppemas), tõusis $ICER_{LYG} = 47\,787,32$ euronit. Kui lähtuda Iirimaa hinnangus toodud täiendkulu tõhususe määra suhtest võidetud eluaasta ja kvaliteedikohandatud eluaasta vahel, oleks $ICER_{QALY} = 49\,517$ eurot, sensitiivsusanalüüsis $ICER_{QALY} = 59\,574,74$ eurot.

Siiski ei kajasta läbiviidud analüüs kulutõhusust tervishoiuteenuste loetelus sätestatud esimese ravirea standardravi (antatsükliinid +/- taksaanid) kontekstis. ESMO ja NCCN ravijuhendid antratsükliinravi kasutamist adjuvantravijärgses raviskeemis HER2+ metastaatilise rinnavähi ravis kajastanud ei ole. Seega on alust oletada, et teenuse 314R rakendustingimused vajavad üle hindamist ja vajadusel kohandamist. 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 esimese rea ravi.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja hinnangul asendaks taotletav kolmikravi senise ravipraktika, milleks ametlikult on trastuzumabi+taksaani kaksikravi teise rea ravina, kuid taotleja sõnul kasutatakse nimetatud kombinatsiooni juba esimeses raviliinis. Antud kombinatsiooni rahastamine esimese rea ravina eeldaks tõenäoliselt lisaressursi panustamist ravikindlustuse poolt, seni seda taotletud ning haigekassa poolt ka hinnatud ei ole.

Taotleja on prognoosinud 40 HER2+ metastaseerunud rinnavähiga patsienti aastas, neist ca 60% ehk 24 patsienti on eeldatavasti vistseraalsete metastaasidega. Patsientide arvu kasvu taotleja järgmistel aastatel prognoositud ei ole.

24 patsiendi kolmikravi võrreldes kaksikraviga (trastuzumab + dotsetakseel) on esimesel kasutusaastal 538 031 eurot kallim, igal järgmisel aastal (arvestades haiguse progressioonivaba aega) 1 307 518 eurot kallim. Kui rahastada ravi kõigil HER2+ metastaseerunud patsientidel, on lisakulu märkimisväärselt suurem.

Kui eeldada, et teenuses 314R asendab kolmikravi (pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel) kaksikravi (trastuzumab + dotsetakseel/paklitakseel) ja raviskeemide osakaale kuuris ei muudeta, tõuseb ravikuuri piirhind 87,59 euro võrra (807,74 eurolt 895,33 eurole). Lähtudes

haigekassa 2014. a teenuse kasutusstatistikast (7728 korda), tekiks lisakulu eelarvele ca. 676 892 eurot. Tõenäoliselt kaasneb kolmikravi kasutuselevõtuga ka kasutuskordade arvu suurenemine, sest pikeneb patsientide ravil oleku aeg tulenevalt pikemast progressioonivabast perioodist, mis tähendab veelgi suuremat lisakulu ravikindlustuse eelarvele.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni kohaldamise tingimustest.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Kolmikravi rahastamise korral tuleks lisada kriteeriumid, mille kohaselt ravi on näidustatud ainult vistseraalsete metastaasidega patsientidel, kelle (neo)adjuvantravist on möödunud vähemalt 12 kuud.

Täiendatud hinnang (juuni 2016)

Tervisetehnoloogia hindamise raportist (edaspidi TTH raport)¹⁵, mille eesmärgiks oli analüüsida rinnakasvajate ravi Eestis, nähtub, et trastuzumabi kasutatakse HER2-positiivse rinnavähi ravis esmavaliku ravimina, mis vastab teaduskirjanduse järeldustele ja rahvusvaheliste ravijuhiste soovitudele ning et trastuzumabi sisaldavate skeemide osakaal teenuses 314R on piisav tagamaks ravi kättesaadavus kõigile seda vajavatele patsientidele. Seega on põhjendatud kolmikravi kulutõhususe analüüsi läbiviimine võrreldes kaksikraviga.

2. Teenuse hinna põhjendus

Arvestades ravimifirma poolt pakutud konfidentsiaalset allahindlust, on kolmikravi sisaldava raviskeemi maksumuseks ■■■ eurot, st. kolmikravi on kaksikravi (trastuzumab + dotsetakseel) sisaldavast skeemist ■■■ korda kallim.

3. Kulutõhususe analüüs

Võttes arvesse progressioonivaba elulemuse ning üldelulemuse andmeid CLEOPATRA uuringust, rinnakasvaja TTH raportis toodud võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate hulka 0,775 QALY-t ning ravimi müügiloahoidja modifitseeritud konfidentsiaalset hinnapakumist, on kolmikravi (pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel) täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta võrreldes kaksikraviga (trastuzumab+dotsetakseel) $ICER_{QALY} = 64\,762$ eurot. Vajalik on täiendava hinnalanguse saavutamine, mis parandaks ravimi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele.

Oluline on märkida, et lihtsustatud analüüs ülehindab elukvaliteedi väärtust progressioonil (analüüsis väärtus 0,5 kuni surmani) ning alahindab täiendavaid kulusid. Analüüs arvestab vaid kemoteraapia ravimite maksumusega, st. täiendavate kuludega, mis kaasnevad ravimi manustamise, kõrvaltoimete ravi, eluea pikenemisel täiendava ravi ning hooldusraviga haiguse lõppfaasis arvestatud ei ole. Seega kajastab kulutõhususe analüüs ravimit pigem soodsamas valguses.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Lähtudes 2016. a kehtivatest hindadest tervishoiuteenuste loetelus, on esimesel kasutusaastal 24 patsiendi kolmikravi võrreldes kaksikraviga (trastuzumab + dotsetakseel) 496 934 eurot kallim, igal järgmisel aastal (arvestades haiguse progressioonivaba aega) 1 207 616 eurot kallim.

TTH raportis analüüsi pertuzumabi eelarvemõju eeldusega, et kolmikravi maksumusega 4448,99 eurot lisandub 314R skeemi osakaaluga 0,06, trastuzumab+dotsetakseel eraldi kaob (kuuris praegu osakaaluga 0,04) ning veidi väheneb modifitseeritud CEF osakaal. Samas ei muudetud analüüsis paklitakseel+trastuzumab (osakaal 0,04) ega trastuzumab mono (0,2) osakaale. Uueks ravikuuri maksumuseks saadi mainitud eeldustel 953,83 eurot. Analüüsis lähtuti asjaolust, et 20 patsiendi kolmikraviga suureneb ka ravikuuride arv aastas (8000-lt 8170-ni) ja mõju eelarvele seega 1,4 miljonit. Kohaldades eeldusi 24-le patsiendile ja pertuzumabi konfidentsiaalsele hinnale, kujuneks piirhinnaks 913,78 eurot ja eelarvemõjaks 1,1 miljonit.

TTH raportis juhiti tähelepanu, et eelarvemõju arvutustes on ravikuludid selgelt alahinnatud, sest eelduseks on keemiaravi lõpetamine kohe, kui haigus hakkab edasi arenema. Igapäevases kliinilises praktikas nii ei toimita ja keemiaravi jätkatakse tavapäraselt kuni kõrvaltoimete tekkimiseni või üldseisundi halvenemiseni ehk haige ja raviarsti ühisotsuseni aktiivravist loobuda. Lisaks on küsitav, kas tehtud muudatus teenuse 314R osakaaludes on piisav. Kui pertuzumabi sisaldava skeemi osakaal oleks teenuses suurem, siis oleks ka eelarvemõju suurem. Vähendamaks eelarvemõju tuleks kaaluda teenuse 314R jagamist kaheks eristades metastaatilise haiguse või spetsiifiselt HER2 positiivsete patsientide raviks vajalikud raviskeemid ja ülejäänud kemoterapia.

5. Kokkuvõte (täiendatud info *kaldkirjas*)

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoterapiakuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Trastuzumab+taksaan kaksikravi	
Kulutõhusus	<i>ICER_{QALY}= 64 762 eurot</i>	
Omaosalus	Ei ole asjakohane	
Vajadus	24 patsienti vistseraalsete metastaasidega	Taotleja hinnang
Teenuse piirhind	Uus piirhind <i>913,78 eurot</i>	<i>Eeldusel, et kolmikravi lisandub 314R skeemi osakaaluga 0,06, trastuzumab+dotsetakseel eraldi kaob ning veidi väheneb modifitseeritud CEF osakaal. Reaalsed osakaalud võivad kujuneda teistsugusteks.</i>

Kohaldamise tingimused	Ravi on näidustatud ainult vistseraalsete metastaasidega patsientidel, kelle (neo)adjuvantravist on möödas vähemalt 12 kuud ning kelle ECOG sooritusstaatus on 0 või 1	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	24 pt kolmikravi võrreldes kaksikraviga on esimesel kasutusaastal 496 934 eurot kallim, igal järgmisel aastal 1 207 616 eurot kallim. <i>Lähtudes TTH raportis toodud kolmikravi ja teiste skeemide osakaaludest ning mõjust teenuse 314R maksumusele, on võimalik lisakulu eelarvele 1,1 miljonit. See võib olla ka suurem, kui pertuzumabi sisaldava skeemi osakaal on suurem ja reaalne ravi kolmikraviga kestab kauem kui haiguse progresseerumiseni.</i>	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb kolmikravi pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel kompenseerimist HER2+ metastaseerunud või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi esmavaliku ravina patsientidele, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse tõttu läbi teenuse 314R muutmise. Uuringuga on tõestatud kolmikravi paremus võrreldes kaksikraviga PFS ja OS pikendamise osas. Kolmikravi kulutõhusus võrreldes kaksikraviga* on järgmine: <i>ICER_{QALY}= 64 762 eurot</i> <i>Aastane lisakulu eelarvele on vähemalt ca. 1,1 eurot. Vähendamaks eelarvemõju tuleks kaaluda teenuse 314R jagamist kaheks, eristades metastaatilise haiguse või spetsiifiselt HER2 positiivsete patsientide raviks vajalikud raviskeemid ja ülejäänud kemoterapia.</i>	<i>*TTH raporti andmetel on trastuzumabi osakaal kehtivas kuuris piisav tagamaks ravimi kasutamise esimeses ravireas, seega on põhjendatud kolmikravi kulutõhususe analüüsi läbiviimine võrreldes kaksikraviga.</i>

6. Kasutatud kirjandus

¹ Baselga J et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19.

² Swain SM et al. Pertuzumab, Trastuzumab, and Docetaxel in HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2015;372:724-34.

³ Cortés J et al. Health-related quality-of-life assessment in CLEOPATRA, a phase III study combining pertuzumab with trastuzumab and docetaxel in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2013; 00: 1–6.

⁴ https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show?term=pertuzumab&rank=1>

⁶ <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag322/documents/breast-cancer-her2-positive-metastatic-pertuzumab-with-trastuzumab-and-docetaxel-dsu-spec-assessing-technologies-that-are-not-cost-effective-at-a-zero-price2>

⁷ <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG322>

⁸ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf>

⁹ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_FINAL_September_2013_Amended_041013_website.pdf

¹⁰ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resubmission_FINAL_Oct_2014_for_website.pdf

¹¹ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/pertuzumab>

¹² <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/pertuzumab-trastuzumab-psd-11-2014.pdf>

¹³ <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-perjetacp-mbc-in-rec.pdf>

¹⁴ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/975_kth_2014.pdf

¹⁵ Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiivet R-A. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.