

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|---|
| Teenuse nimetus | Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis (peale operatsiooni) |
| Taotluse number | 1367 |
| Kuupäev | 2019 |

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse varase (II-IIIb st) rinnavähi adjuvantravis (peale operatsiooni) täiskasvanud patsientidel, kellel on suure retsidiiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk - st. kui haigus on levinud lümfisõlmedesse (N+) ja/või vähk on hormoonretseptor-negatiivne (HR-). Seejuures on taotleja on teinud ettepaneku kaaluda teenuse kättesaadavust adjuvantravis kuni andmete küpsemiseni vaid N+ haigetele, kellel on kõige suurem tõenäosus haiguse retsidiiveerimiseks ja/või kaugmetastaseerumiseks. Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu.

1.2. Taotletav teenus

Pertuzumab (Perjeta, P) on vähirakkude pinnal olevate HER2 retseptorite dimerisatsiooni inhibiitor. Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi (T) ja kemoterapiaga (C) on varajases staadiumis rinnanäärmevähi raviks näidustatud neoadjuvantravis täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt levinud, põletikuline või suure retsidiiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk ning adjuvantravis täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne suure retsidiiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk.

PTC kombinatsiooni HER2+ varase rinnavähi adjuvantravis on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga kliinilises uuringus APHINITY¹ 4804 patsiendil. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba elulemus (*Invasive Disease Free Survival*, iDFS), mis oli määratletud kui ajavahemik randomiseerimisest kuni ipsilateraalse lokaalse või regionaalse invasiivse rinnanäärmevähi retsidiiveerumiseni, kaugmetastaasi tekkeni, kontralateraalse invasiivse rinnanäärmevähi tekkeni või surmani mis tahes põhjusel. Pärast mediaanselt 45,4-kuulist järelkontrolli vähenes uuringus PTC patsientide puhul retsidiiveerumise või surma risk 19% võrreldes TC saanud patsientidega (HR =0,81; 95% CI 0,66-1,00 p=0,0446) ning N+ alagrupis vähenes risk 23% (HR=0,77; 95%CI: 0,62-0,96; p=0,019). Kolme aasta episoodideta elulemuse määr oli vastavalt 94,1% vs 93,2% kogupopulatsioonis ja 92,0% vs. 90,2% N+ alagrupis ehk absoluutne risk haiguse taastekkeks vähenes uuringu kogupopulatsioonis 0,9% võrra ja N+ alagrupis 1,8% võrra. Prognoositav iDFS 4 aasta pärast oli kogupopulatsioonis 92,3% PTC saanute rühmas vs 90,6% kaksikravi saanute rühmas, N+ patsientidel vastavalt 89,9% vs. 86,7%. Oluline on märkida, et eelmääratud alamrühma analüüs on ilma mitme võrdlemise korrigeerimiseta, seetõttu peetakse tulemusi kirjeldavaks. Üldise elulemuse osas on andmed veel

ebaküpsed: esimeses vaheanalüüsis (26% juhtudest toimunud) oli mõlemas uuringuhaaras elus 97,7% patsientidest (HR=0,89; 95% CI: 0,66-1,21; p=0,467). Lõplikud andmed avaldatakse aastaks 2023.

St. Gallen Consensus Conference²: kõrge relapseerumise riskiga patsientidel (N+ või HR-) parandab duaalne anti-HER blokaad ravitulemust. Seejuures patsientidele, kes neoadjuvantravis juba pertuzumabi saanud, toetas 88% ekspertidest ravi ilma pertuzumabita ning ainult 6,1% toetasid duaalset blokaadi.

ASCO³ - raviarst võib HER2+ N+ varase rinnavähi adjuvantravile, mis sisaldab trastuzumabi ja keemiaravi, lisada pertuzumabi, (mõõdukas soovitus, mis tugineb kõrge kvaliteediga uuringul). Pertuzumabi lisamisega kaasneb tagasihoidlik haigusvaba elulemuskasu, esimene vaheanalüüs ei näidanud üldelulemuskasu. Juhiti ka tähelepanu, et puuduvad andmed, mille põhjal määrata neoadjuvantravis kolmikraviga täieliku patoloogilise vastuse saavutanud patsientide adjuvantravi kestust.

NCCN⁴: HER2+ N+ patsientidel soovitatakse adjuvantravis trastuzumabi kombinatsioonis keemiaraviga (kombinatsioonis lisaks endokriinraviga HR+ korral) koos või ilma pertuzumabita (seejuures trastuzumab ilma pertuzumabi komponendita on soovitatud 1 kategooria tasemel ning duaalne blokaad 2A tasemel*).

1.3. Alternatiiv

Praegune HER2-positiivse varase s.h lokaalselt levinud rinnavähi adjuvantravi on trastuzumab + keemiaravi 1 aasta vältel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pertuzumabi manustatakse veenisiseses infusioonina iga 3 nädala tagant, esmane annus on 840 mg ja järgnevad annused 420 mg. Trastuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus 8 mg/kg kehakaalu kohta veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 6 mg/kg kehakaalu kohta manustamine. Adjuvantravi korral manustatakse pertuzumabi kombinatsioonis trastuzumabiga kokku ühe aasta jooksul (kuni 18 tsüklit või kuni haiguse retsiveerumise või kontrollimatu toksilisuse tekkimiseni, kumb iganes tekib esimesena). Kui lõpetatakse ravi trastuzumabiga, tuleb lõpetada ka ravi pertuzumabiga. Raviga peab kaasnema tavapärase antratsükliinil ja/või taksaanil põhinev kemoterapia: dotsetakseeli soovitatav algannus 75-100mg/m², mida seejärel manustatakse 3-nädalaste intervallidega raviskeemi järgi; paklitakseeli soovitatav annus 80 mg/m² üks kord nädalas 12 iganädalase tsükli jooksul.

Pertuzumabi maksumus ühe 3-nädalase tsükli kohta on [REDACTED] eurot. Ravi maksumuseks maksimaalse adjuvantravi kestuse korral on [REDACTED] eurot. Kuna patsiendid ei pruugi lülituda ravile aasta algusest, on kohalikule pikaajalisele kasutuskogemusele tuginedes taotleja hinnangul aastane keskmine ravipikkus keskmiselt 10,5 kuuri 7 kuud ehk [REDACTED] eurot. Teenusele lisandub trastuzumabi+keemiaravi kombinatsiooni kulu.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Category 1: based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; Category 2A: based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate;*

Ühendkuningriik (NICE)⁵ - kordushindamisel soovitatakse pertuzumabi hüvitamist N+ patsientide sihtgrupile taotlejaga kokkulepitud tingimustel (konfidentsiaalne hinnalangus), mis tõi kolmikravi kulutõhususe aktsepteeritavale tasemele. Hinnangus juhitakse tähelepanu, et ravimist saadava kliinilise kasuga on seotud ebakindlus (ei ole teada, kas mõnevõrra parem iDSF tulemus patsientide elulemust parandab), mis mõjutab oluliselt kulutõhususe tulemust. Seda peetakse väga ebakindlaks.

Iirimaa (NCPE)⁶ – ravimi hüvitamist adjuvantravis kõrge retsidiveerumise riskiga patsientidel soovitatakse kaaluda vaid juhul, kui ravi kulutõhusus võrdluses olemasolevate ravimeetoditega paraneb.

Kanada (CADTH)⁷ – hüvitamist ei soovita, sest APHINITY uuring näitas minimaalset kasu, mille kliiniline olulisus on ebaselge, sest puuduvad andmed tõendatud elulemuskasust ning arvestades alternatiivsete raviviiside olemasolu.

Austraalia (PBAC)⁸ – esialgsel hindamisel ravimi hüvitamist ei soovitatud. Ekspertide hinnangul kaalusid pertuzumabi lisamisega kaasnevad kõrvaltoimed (eelkõige kardiaalsete risk ja kõhulahtisus) üle ravimist saadava tagasihoidliku kasu (mille kliiniline olulisus on küsitav). Lisaks leiti, et on ebaselge, milline on ravist saadav kasu N+ patsientidel, kes on HR+ ning kelle osakaal N+ patsientide seas on arvestatav. Kuigi peamised küsimused olid ravimi kasu puudutavad, leidsid eksperdid lisaks, et ei ole selge, kas taotleja poolt esitatud kulutõhus on ajas püsiv ning analüüs ei pruugi kajastada tegelikke kulusid.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügilooahoidja on esitanud pertuzumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb APHINITY uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 52-aastasest perioodist. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis võrreldi omavahel pertuzumabi kombinatsioonist trastuzumabi ja kemoteerapiaga võrreldes trastuzumabi ja kemoteerapiaga. Analüüsis leiti, et pertuzumabi lisamisega adjuvantravile võidetakse 0,275 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on 97 537 eurot. N+ alagrupis võidetakse 0,569 eluaastat (ca 7 kuud), 0,473 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), kulutõhususeks kujuneb $ICER_{QALY} = 56\,678$ eurot. Enim mõjutab analüüsis tulemust pikem keskmine iDFS aeg. Tõenäosuslikus tundlikkuse analüüsis (PSA) N+ patsientide alagrupis ilmnes, et suurim ebakindlus analüüsis tuleneb ravimi efektiivsuse parameetrites, võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate arv jäi väga laiaesse usalduspiiridesse (0,152 – 0,804).

Väärrib märkimist, et taotleja poolt esitatud tulemus on oluliselt soodsam võrreldes näiteks Norra ekspertide (NOMA)⁹ hinnangus N+ alagrupis toodule (0,24 QALY-t) kui ka NICE hinnangus⁵ leitule (0,4 - mida eksperdid pidasid ülehinnatuks). Samuti on küsitav, kas absoluutse invasiivse haiguse riski 3,2% vähenemine (4-aasta andmed, tulemus on ilma mitme võrdlemise korregeerimiseta, mistõttu peetakse tulemust kirjeldavaks) realiseerub praktikas niivõrd suureks elulemus- ja kvaliteetsete eluaastate kasuks. Ravist saadava kasu osas on andmeid uuringust 4 aasta kohta, elulemuse andmed on veel ebaküpsed, seega on ravist saadavat kasu analüüsis ekstrapoleeritud oluliselt pikemale perioodile (52 aastat), mistõttu on tulemustega seotud arvestatav ebakindlus. Võrdluseks, sama ravikombinatsiooni kasutamisel neoadjuvantravis, kus on leitud haiguse taastekke absoluutse riski 3% (DFS 84% vs 81%) vähenemine, võidetakse haigekassa hinnangul 0,22 QALY-t.

Kohanades analüüsis trastuzumabi maksumuse mõlemas grupis biosimilari tasemele (-61% Herceptini hinnast), kujuneb ravi kulutõhususeks 56 811 eurot, arvestades lisaks võidetud kvaliteetsete eluaastate arvaks 0,24, tõuseb kulutõhusus tasemele 111 942 eurot. Kui kolmikravis kasutatava trastuzumabi hind jääb biosimilari kallimaks, on kolmikravis kulutõhusus veelgi ebasoodsam. Taotletava ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravijuhendites soovitatud ravi nii antud kui ka vajadusel järgmistes raviridades, mistõttu ei saa tulemust pidada kulutõhusaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2015a. andmetel diagnoositi Eestis 754 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 53% oli haigus diagnoosimise hetkel II-IIIb staadiumis ja omakorda 75% nendest on kõrge relapseerumisriskiga e. lümfisõlm-positiivsed ja/või hormoonretseptor -negatiivsed. Seoses rinnavähi esinemissageduse tõusuga (~3% aastas), on tõenäoline edaspidine vajaduse kasv. HER2+ esineb 15-20% rinnavähi juhtudest. Kohalikule kogemusele tuginedes on taotleja prognoosinud esimesel aastal raviks sobivaid patsiente 30, teisel 40 ning seejärel 50 patsienti aastas. Piirates ravi kättesaadavust vaid N+ patsientidele on taotleja hinnangul tõenäoline patsientide arv järgnevatel aastatel 23-38.

Esimesel aastal jääb pertuzumabi ravikulu (11,5-19x, esimene annus on topelt) 23 patsiendi korral vahemikku ■■■■■ - ■■■■■ eurot, küündides 3.aastal (38 pt) ■■■■■ - ■■■■■ euronit. Kui kolmikravis kasutatava trastuzumabi hind jääb kallimaks võrreldes biosimilari hinnatasemega, tekib arvestatav täiendav kulu veel trastuzumabile.

APHINITY 3-4-aasta analüüsi andmetele tuginedes on ühe patsiendi invasiivse haiguse ära hoidmiseks vajalik ravida vähemalt 32 - 56 patsienti. Arvestades patsientide arvu prognoosi, tähendaks see, et Eesti kontekstis adjuvantravile pertuzumabi lisamine võiks aidata ära hoida 1 patsiendi invasiivse haiguse taastekke. Kui arvestada, et haiguse progresseerumisel saaks patsient I ravireas kolmikravis (CLEOPATRA uuringule tuginedes ca 24 ravikuuri) ja seejärel II ravireas keemiaravi (EMILIA uuringu võrdlusravigrupile tuginedes ca 10 ravikuuri), kaasneks kokkuvõttes lisakulu haigekassa eelarvele 3. aastal 1,08 mln eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Arvestades taotleja selgitusi, peaks positiivse hüvitamisotsuse korral pertuzumab adjuvantravis olema kättesaadav lümfisõlmpositiivse rinnavähiga patsientidel, kes ei ole neoadjuvantravis pertuzumabi saanud.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

| | Vastus | Selgitused |
|------------------------------|---|------------|
| Teenuse nimetus | Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja keemiaraviga HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravis (peale operatsiooni) | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Onkoterapia Ühing | |
| Teenuse alternatiivid | 229R, trastuzumab kombinatsioonis keemiaraviga | |

| | | |
|--|--|--|
| Kulutõhusus | ICER _{QALY} = 56 811 – 111 942 eurot Tulemustega on seotud arvestatav ebakindlus. | |
| Omaosalus | ei | |
| Vajadus | patsientide arv Eestis järgneval 3 aastal: 23-38 | taotleja prognoos N+ sihtgrupis |
| Teenuse piirhind | | |
| Kohaldamise tingimused | jah | |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | Esimesel aastal jääb pertuzumabi ravikulu (10,5-18x) 23 patsiendi korral vahemikku ■■■■■ - ■■■■■ eurot, küündides 3.aastal (38 pt) ■■■■■ - ■■■■■ euroni. | |
| Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta | <p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi adjuvantseks raviks lümfisõlmpositiivsetele (N+ haigetele). Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse andmed tuginevad ühel kolmanda faasi uuringul APHINITY, kus N+ patsientide prognoositav episoodideta elulemuse määr 4 aasta pärast oli PTC saanute rühmas 89,9% vs 86,7% kaksikravi saanute rühmas ehk absoluutne risk invasiivse haiguse taastekkeks vähenes 3,2% võrra.</p> <p>Haigekassa hinnangul jääb ravimi kulutõhusus ICER_{QALY} vahemikku 56 811 – 111 942 eurot. Arvestades, et ravi näol ei ole tegu elulõpuraviga ning patsientidele on kättesaadav alternatiivne ravi nii antud kui ka vajadusel järgmistes raviridades, ei saa ravimit pidada kulutõhusaks. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju esimesel aastal ■■■■■ - ■■■■■ eurot.</p> | |

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ G von Minckwitz, et al. Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2017; 377:122-131 DOI: 10.1056/NEJMoa1703643
- ² St. Gallen/Vienna 2017: A Brief Summary of the Consensus Discussion about Escalation and De-Escalation of Primary Breast Cancer Treatment
- ³ Denduluri N, et al. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Clinical Practice. 2018 J Clin Oncol 36:2433-2443.
- ⁴ NCCN Breast Cancer versioon 1.2019 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- ⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta569/resources/pertuzumab-for-adjuvant-treatment-of-her2positive-early-stage-breast-cancer-pdf-82607090737093>
- ⁶ <http://www.ncpe.ie/drugs/pertuzumab-perjeta-for-her2-positive-breast-cancer/>
- ⁷ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab-trastuzumab_perjeta-herceptin-combo_ebc_fn_rec.pdf
- ⁸ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-07/files/pertuzumab-psd-july-2018.pdf>
- ⁹ https://legemiddelverket.no/Documents/Offentlig%20finansiering%20og%20pris/Metodevurderinger/P/Perjet_a_adjuvant_brystkraft_2019.pdf