

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnavähi esimese rea raviks
Taotluse number	1417
Kuupäev	2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin ja fulvestrant monoterapia 4-nädalane ravikuur)“ raames raviskeemi atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga kasutamiseks PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse (*triple-negative breast cancer, TNBC*) rinnavähi esimese rea raviks (st ei ole saanud eelnevat süsteemravi metastaatilise haiguse raviks) täiskasvanud patsientidele, kelle PD-L1 ekspressioon on kasvajat infiltrerivatel immuunrakkudel $\geq 1\%$.

Rinnavähkidest on 12-15% kolmiknegatiivse alatüübiga, mille korral kasvaja ei ekspresseeri histoloogilisel uuringul hormoonretseptoreid (östrogeen- ja progesteronretseptoreid) ja millel puudub HER2-retseptori üleekspressioon. TNBC esineb sagedamini noortel naistel ja diagnoositakse tihti kauglearenenud staadiumis. Kliiniliselt on TNBC agressiivne ning metastaseerumise korral rinnavähkidest halvima prognoosiga. Metastaatilise haigus on ravimatu ning üldise elulemuse mediaan on keemiaraviga 12-18 kuud. Arvestades haiguse agressiivsust ja piiratud ravivõimalusi, on suur kliiniline vajadus uue toimemehhanismiga, efektiivsemate ja hea ohutusprofiiliga ravimite järgi.

1.2. Taotletav teenus

Atesolizumab (Tecentriq) kombinatsioonis nab-paklitakseeliga (Abraxane) (edaspidi A+nP) on näidustatud mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvajate PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$ ning kes ei ole saanud eelnevat kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks. Atesolizumabi kombinatsioonis nab-paklitakseeliga on uuritud III faasi randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrolliga kliinilises uuringus IMpassion-130¹. Uuringu üldpopulatsioonis saavutati atesolizumabiga võrreldes nab-paklitakseeliga progressioonivaba elulemuse (PFS, hinnatud uurija poolt) kasu 1,7 kuud (7,2 vs 5,5 kuud; HR=0,80; 95% CI: 0,69-0,92; p=0,002) ning üldelulemuse (OS) kasu 2,3 kuud (tulemus ei olnud statistiliselt oluline, 21 vs 18,7 kuud; HR=0,86; 95% CI: 0,72-1,02; p=0,078). Uuringu eelselt määratletud PD-L1-positiivsete patsientide alagrupis (**PD-L1+**, 41% uuringupatsientidest) oli **PFS kasu 2,2 kuud (7,5 vs 5,3 kuud; HR=0,63; 95%CI 0,5-0,8; p<0,0001)** ning **OS kasu 7 kuud (25 vs 18 kuud; HR=0,71; 95%CI: 0,54-0,94)**. PD-L1 negatiivsete patsientide alagrupis ei olnud PFS ja OS gruppide vahel statistiliselt olulist erinevust. Elukvaliteedi osas ei ilmnenu uuringus gruppide vahel erinevust hinnatuna EORTC QLQ-C30 ja QLQ-BR23 küsimustike alusel².

Rahvusvaheliste ravijuhendite soovitusel:

NCCN³ - mTNBC raviks PD-L1 positiivsetel patsientidel soovitatakse A+nP. Tegu on kategooria 2a soovitusel - tugineb madalama tasemega tõendusel, uniformne NCCN konsensus, et sekkumine on asjakohane.

AGO⁴ - mTNBC raviks, olenemata gBRACA1/2 mutatsioonist, on antud AGO soovitus „+“ (*This investigation or therapeutic intervention is of limited benefit for patients and can be performed*) järgmistele raviskeemidele: gemtsitabiin/ tsisplatiin (tõendatuse tase LoE 1b, GR A), nab-paklitakseel/karboplatiin (LoE 2b, GR B), bevatsizumabi lisatuna 1. rea keemiaravile (LoE 1b GR B) ning A+nP PD-L1-positiivsetel (LoE 1b, GR B).

1.3. Alternatiiv

Standardraviks Eestis on keemiaravi kombinatsioonid. Põhiuuringus kasutati võrdlusravimina nab-paklitakseeli. Pidades silmas, et nii UK (NICE) kui Rootsi (TLV) on kohase alternatiivina käsitlenud paklitakseeli monoravi ja arvestades, et teenuse 228R kulumudelil on kirjeldatud paklitakseeli monoravi, kuid ei ole kirjeldatud nab-paklitakseeli sisaldavat raviskeemi, on tõenäoline, et ka Eestis kasutatakse pigem paklitakseeli. Otsesed võrdlusuuringud paklitakseeliga puuduvad. Väärib märkimist, et käimas on uuring IMpassion131⁵, mis hindab atezolisumabi kombinatsioonis 1 kord nädalas paklitakseeliga võrdluses 1 kord nädalas paklitakseeliga (uuringu lõpp on kavandatud 30.01.2021).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Atezolisumabi soovitatav annus on 840 mg intravenoosse infusioonina, millele järgneb 100 mg/m² nab-paklitakseeli manustamine. 28-päevase tsükli jooksul manustatakse atezolisumabi 1. ja 15. päeval ning nab-paklitakseeli 1., 8. ja 15. päeval. 4-nädalase ravi maksumus atezolisumabiga on [redacted] eurot ning nab-paklitakseeliga [redacted] eurot (eeldusel, et kehapindala on 1,75 m²). PD-L1 positiivsete patsientide seas oli atezolisumabi ravikestuse mediaan 7 tsükli ning nab-paklitakseeli ravikestuse mediaan kombinatsioonis atezolisumabiga 6 tsükli⁶, kombinatsiooni kogumaksumus [redacted] eurot.

PD-L1 positiivsete patsientide nab-paklitakseeli ravikestuse mediaan monoravina oli uuringus 5 tsükli⁶, ravimikulu kokku 5 326 eurot. Paklitakseeli soovitatav annus ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt 1. ravireas on 220 mg/m², manustatuna intravenoosselt 3-nädalase intervalliga. NICE hinnangus on selgitatud, et nab-paklitakseeli müügiloa aluseks olevate uuringute andmetel ei ole nab-paklitakseeli ja paklitakseeli PFS kui OS andmetes statistiliselt olulist erinevust, seega eeldades paklitakseeli monoravi kestuseks sarnaselt 5 tsükli (kehapindalaks samuti 1,75 m²), teeb see ravi maksumuseks 315 eurot. Ühe patsiendi ravi A+nP-ga on seega [redacted] – [redacted] eurot **kallim**.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁷ – hinnangu esialgses versioonis ei soovitata A+nP hüvitamist mTNBC raviks. NICE leidis, et ravim ei ole võrreldes paklitakseeliga kulutõhus, seda isegi siis, kui arvestati asjaolu, et raviskeem vastas elulõpuravi kriteeriumidele (s.o vähemalt 3 kuud elu pikendav ravi patsientide populatsioonis, kus eeldatav eluiga on alla 24 kuu). A+nP rahastamist ei soovitata ka vähiravi fondi (*Cancer Drugs Fund*) vahendusel, sest ravimil ei ole taotletava hinnaga potentsiaali saada kulutõhusaks.

Rootsi (TLV)⁸ – taotleja esitatud majandusanalüüsis võidetakse A+nP kombinatsioonraviga võrdluses nab-paklitakseeliga 35-aastases ajahorisondis 0,66 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), ravimi kulutõhusus on ICER_{QALY}= 1,1 mln SEK (ca 103 000 eurot). Eksperdid pidasid kohasemaks võrdlusravimiks paklitakseeli monoravi, lühendasid ajahorisonti 15 aastale ning kasutasid mõlemas grupis PFS perioodil ühesugust tervisekasu (0,726). Ekspertide kordusanalüüsis võidetakse A+nP-ga 0,57 QALY-t ja ravimi kulutõhusus on ICER_{QALY}= 1,6 mln SEK (ca 150 000 eurot). Kokkuvõttes leiti, et analüüsi tulemused on ebakindlad, tulemusi mõjutab oluliselt ekstrapoleerimise meetod (kõige kohasemaks peeti PFS ja OS osas kasutada log-logistic funktsiooni) ning kulutõhususe näitaja on väga kõrge.

Šotimaal (SMC)⁹ ja Iirimaal (NCPE)¹⁰ on taotlus hindamisel, Kanadas (CADTH)¹¹ võttis müügiloa hoidja taotluse tagasi.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud A+nP kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb peamiselt IMpassion-130 uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 35-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis võrreldi omavahel A+nP võrreldes nab-paklitakseeliga, paklitakseeliga ning dotsetakseeliga. Kulutõhususe analüüsi tulemusel võidetakse A+nP-ga võrreldes **nab-paklitakseeliga** PD-L1-positiivse mTNBC 1. rea ravis 0,79 eluaastat ja **0,56 QALY-t** ning kulu täiendava eluaasta kohta on 28 255 eurot ning kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta (ICER_{QALY}) **40 185 eurot**. Võrdluses **paklitakseeliga** võidetakse 0,89 eluaastat, ICER_{LYG}=32 586 eurot ning **0,63 QALY-t**, ICER_{QALY} = **46 325 eurot**. Täpsem info tabelis 1.

Tabel 1MLH baasstsenaariumi analüüsi tulemused

	A+nP	nP	paklitakseel	dotsetakseel	A+nP vs. nP	A+nP vs. paklitakseel	A+nP vs. dotsetakseel
Eluaastad	2.586	1.792	1.692	1.656	0.794	0.894	0.930
QALYd	1.764	1.206	1.135	1.108	0.558	0.629	0.655
Kulu (€)	33 096	10 669	3 966	3 909	22 428	29 130	29 188
ICER _{LYG} (€)					28 255	32 586	31 395
ICER _{QALY} (€)	-	-	-	-	40 185	46 325	44 530

Haigekassa korrigeeris mudelis atesolizumabi hinna (ekskliivult oli mudelis konfidentsiaalsest hinnast täiendavalt arvatud allahindlus 52,9%) ning kasutas sarnaselt teistele rahvusvahelistele hinnangutele järgmiseid eelduseid - 15 aastane ajahorisont ja elukvaliteet on nii PFS kui PD perioodil uuringugrupiti sarnane (vastavalt 0,726 ja 0,65). Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse A+nP võrdluses nab-paklitakseeliga **0,54 QALY-t**, ICER_{QALY}= **82 688** eurot ning võrreldes paklitakseeliga võidetakse 0,61 QALY-t, ICER_{QALY}= 83 938 eurot. Detailsem ülevaade tulemustest on toodud tabelis 2. Analüüsi kirjeldusest ei selgu, kust pärinevad paklitakseeli ja dotsetakseeli efektiivsuse andmed. UK ja Rootsi eksperdid pidasid kohaseks paklitakseeli efektiivsuse andmetena kasutada IMpassion130 kontrollgrupi (nab-paklitakseeli) tulemusi, seega võiks eeldada, et kvaliteetsete eluaastate hulk on nab-paklitakseeli kui paklitakseeli grupis ühesugune (1,214) ning tõenäolisem kulutõhusus võrdluses paklitakseeliga on seega pigem **95 117** eurot. Saavutamaks kulutõhususe taset ≤ 40 000 eurot/QALY, ei tohi atesolizumab (840 mg N1)

maksta haiglaapteegile rohkem kui ■■■ eurot, selleks on vajalik täiendav hinnalangus vähemalt 71%.

Tabel 2 EHK kordusanalüüsi tulemused

	A+nP	nP	paklitakseel	dotsetakseel	A+nP vs. nP	A+nP vs. paklitaksel	A+nP vs. dotsetakseel
Eluaastad	2,585	1,792	1,692	1,656	0,793	0,893	0,929
QALYd	1,753	1,214	1,142	1,114	0,539	0,611	0,638
Kulu (€)	55 260	10 669	3 966	3 909	44 591	51 294	51 351
ICER _{LYG} (€)					56 222	57 419	55 273
ICER _{QALY} (€)					82 688	83 938	80 438

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2016a. andmetel diagnoositi Eestis 767 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu. TNBC osakaal on neist eeldatavalt 13%, ehk 100 patsienti. Neist on algselt metastaatilise või metaseerub pärast radikaalset ravi 35-40%, ehk 35 patsienti. Neist PD-L1 positiivsed on 41% ehk umbes 10-16 patsienti aastas. Arvestades punktis 2 toodud ühe patsiendi ravi lisakuluga, tähendaks see 10-16 patsiendi korral lisakulu aastas võrreldes nab-paklitakseeliga ■■■ - ■■■ eurot, võrreldes paklitakseeliga ■■■ - ■■■ eurot. Kui aga lähtuda, et täna raviarvele kodeeritava teenuse 228R maksumus on 230,38 eurot, mida kodeeritaks patsiendi kohta 5 korda, tähendaks see lisakulu eelarvele ■■■ - ■■■ eurot.

Kuna atesolizumabi raviefekt avaldus just PDL1-positiivsetel patsientide populatsioonis, on põhjendatud enne ravi alustamist määrata PD-L1 ekspressioon immuunrakkudel immunohistokeemilisel meetodil SP142 antikehaga, mis võrreldes teiste PD-L1 antikehadega on TNBC puhul taotleja andmetel kõrgema spetsiifilisuse ja parema prediktivusega, vähendades valepositiivseid tulemusi ehk atesolizumabi tõenduspõhisuse kasutamist. PD-L1 staatuse määramiseks on vajalik seega lisaks teostada uuring 66804 „Immunohistokeemiline või -tsütotokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas)“ maksumusega 34,40 eurot. Taotleja selgituste kohaselt ei ole PD-L1 ekspressiooni määramine TNBC patsientidel tavapraktika ning seda hakatakse määrama pärast ravivõimaluse tekkimist. Arvestades, et metastaatilisi TNBC patsiente on aastas ca 35, tähendaks see lisakulu 1204 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: atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi 1. rea raviks täiskasvanud patsientidele, kelle kasvaja PD-L1 ekspressioon on $\geq 1\%$.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse rinnanäärmevähi esimese rea raviks	

Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	228R: paklitakseel, nab-paklitakseel, dotsetakseel	
Kulutõhusus	ICER _{QALY} = 82 688 eurot (vs nab-paklitakseel) ICER _{QALY} = 95 117 eurot (vs paklitakseel)	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	10 -16 pt	
Teenuse piirhind	sõltub atesolizumabi ja nab-paklitakseeli maksumustest ning asjaolust, kas tekib uus teenuskood või raviskeem lisanduks teenuse 228R koosseisu	
Kohaldamise tingimused	Jah – atesolizumabi näidustus	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ – ███ eurot + teenus 66804 1204 eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia Ühing taotleb tervishoiuteenusele 228R raviskeemi „atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga PD-L1 positiivse (kasvaja immuunrakkudel olev PD-L1 ekspressiooni $\geq 1\%$) mitteresetseeritava lokaalselt levinud või metastaatilise kolmiknegatiivse (TNBC) rinnavähi esimese rea ravis“ lisamist. Taotlus baseerub III faasi topeltpimedas randomiseeritud kliinilise uuringu IMpassion-130 tulemustel. Selle järgi PD-L1-positiivsetel haigetel paranes progressioonivaba elulemus 2,2 kuu võrra ning üldine elulemus 7 kuu võrra (25 vs 18 kuud), kui nad said 1.rea ravi atesolizumab kombinatsioonis nab-paklitakseeliga (A+nP). Haigekassa hinnangul on A+nP kulutõhusus võrreldes nab-paklitakseeliga ICER _{QALY} = 82 688 eurot ning võrreldes paklitakseeliga ICER _{QALY} = 95 117 eurot. Saavutamaks aktsepteeritavat kulutõhususe taset on vajalik saavutada täiendav oluline atesolizumabi hinnalangus. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju 10-16 patsiendi korral ███ – ███ eurot aastas ning lisaks teenuse 66804 lisanduv kulu 1204 eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Schmid P et al. Atezolizumab plus nab-paclitaxel as first-line treatment for unresectable, locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer (IMpassion130): updated efficacy results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020; 21: 44–59

² https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-4236/2020-04-02_AM-RL-XII_Atezolizumab_D-470_EN.pdf

³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN guidelines in oncology: breast cancer version 3.2020-March 6, 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

⁴ Thill M et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. *Breast Care* 2019;14:247–255. July 30, 2019 <https://www.karger.com/Article/Pdf/500999>

⁵ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT03125902?term=IMpassion131&draw=2&rank=1>

⁶ https://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1809615/suppl_file/nejm1809615_appendix.pdf Table S1

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10433/documents/html-content-2>; <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10433/documents/129>

⁸ https://www.tlv.se/download/18.4a9f381f16e413223711ad93/1573135205528/bes191105_underlag_tecentriq.pdf

⁹ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/atezolizumab-tecentriq-full-smc2267/>

¹⁰ <http://www.ncpe.ie/drugs/atezolizumab-tecentriq-for-triple-negative-breast-cancer/>

¹¹ <https://www.cadth.ca/atezolizumab-tecentriq-advanced-or-metastatic-triple-negative-breast-cancer-details>