

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Adjuvantravi trastuzumabemtansiiniga HER2-positiivse II-III staadiumi patsiendil, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga)
Taotluse number	1418
Kuupäev	2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava trastuzumabemtansiini (edaspidi T-DM1) hüvitamise laiendamist HER2-positiivse II-III staadiumis rinnavähiga patsiendile, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga).

Operatsioonieelne ehk neoadjuvantne ravi on tõestanud efektiivsust HER2+ varajase rinnavähi ravis, kuid haiguse kõrge taastekkimise risk jääb püsima patsientidel, kellel on pärast neoadjuvantset ravi invasiivne residuaalhaigus. Patsiendid, kelle kasvaja ei ole täielikult kadunud vajavad tõhusamat postoperatiivset ravi ehk adjuvantravi. Adjuvantravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu.

1.2. Taotletav teenus

Varajases staadiumis rinnanäärmevähi ravis on T-DM1 monoterapijana näidustatud HER2+ vähi adjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on invasiivne jääkkasvaja rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes, pärast taksaanipõhist neoadjuvant- ja HER2-sihtmärkravi.

Lisaks on ravim näidustatud kaugelearenenud rinnanäärmevähi raviks. Teenuse 229R raames on T-DM1 rahastatud järgmistel tingimustel: monoterapijana mitteresetseeritava lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise rinnanäärmevähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed), täiskasvanud patsiendil, kes on eelnevalt saanud trastuzumabi ja taksaani kas eraldi või kombineeritult. Patsient peab olema saanud eelnevat ravi lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu või patsiendil peab olema tekkinud haiguse retsidiiv trastuzumab-adjuvantravi ajal või kuue kuu jooksul pärast selle lõppu, seejuures ei tohi patsient olla saanud eelnevat ravi pertuzumabiga.

Taotletaval näidustusel on T-DM1 uuritud III faasi randomiseeritud mitmekeskuselises avatud uuringus KATHERINE¹ võrdluses trastuzumabiga 1486-1 patsiendil (randomiseeriti 1:1). Ravimi efektiivsust hinnati HER2+ varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsientidel, kellel oli invasiivne jääkkasvaja (s.o patsiendid, kes ei saavutanud patoloogilist täielikku ravivastust rinnas ja/või regionaalsetes aksillaarsetes lümfisõlmedes) pärast keemiaravi ja HER2 vastast ravi sisaldanud preoperatiivse süsteemse ravi lõppu (sh 18% patsientidest olid ravi saanud kombinatsioonis pertuzumabiga). Uuringu esmane tulemusnäitaja oli invasiivse haiguse vaba

elulemus (*Invasive Disease Free Survival*, iDFS), mis oli määratletud kui ajavahemik randomiseerimisest kuni esmakordse ipsilateraalse invasiivse rinnanäärmevähi taastekke, ipsilateraalse lokaalse või regionaalse invasiivse rinnanäärmevähi taastekke, kaugmetastaaside tekke, kontralateraalset invasiivset rinnanäärmevähi tekke või mis tahes põhjusel surma tekkeni. **3-aasta iDFS määr** esimese vaheanalüüsi andmetel (25.07.2018, saadud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal) oli **T-DM1 grupis 88,3% ja trastuzumabiga 77%**. T-DM1 kasutamisel vähenes haiguse taastekke ja surma **suhteline risk 50%** (HR=0,50, 95% CI 0,39-0,64, p<0,0001), absoluutne risk vähenes **11,3%** võrra. **3-aasta haigusvaba elulemuse määr oli vastavalt 87,41% vs 76,9%** (HR=0,53; 95% CI: 0,41-0,68 p<0,0001). **5-aasta üldelulemuses ei olnud uuringugruppide vahel statistilist olulist erinevust:** 92,1% vs 86,8% (HR=0,70; 95% CI: 0,47-1,05; p<0,0848; saadud Kaplan-Meieri hinnangute põhjal). Järgmine vaheanalüüs on kavandatud juuliks 2020 ja lõplikud andmed avaldatakse pärast 10-aastast jälgimisperioodi aastal 2023.

Kuigi trastuzumabi kasutamine adjuvantravis on rahvusvahelistes ravijuhendites (ESMO², NCCN³, AGO⁴, *St. Gallen International Consensus Guidelines*⁵) HER2+ patsientidel endiselt kajastatud tugeva soovitusena, siis T-DM1 on saanud tugeva soovitusena patsientide alagrupis, kellel püsib invasiivne residuaaltuumor pärast neoadjuvantravi.

1.3. Alternatiiv

Praegune HER2-positiivse varase rinnavähi adjuvantravi on trastuzumab 1 aasta (18 tsükli) vältel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

T-DM1 soovitatav annus on 3,6 mg/kg kehakaalu kohta, manustatuna veeniinfusiooni teel 3 nädalase intervalliga. Kuni 72 kg kaaluva patsiendi (260 mg) ühe ravikuuri maksumus on [redacted] eurot. See maksumus on 47% kallim T-DM1 maksumusest metastaatilise haiguse ravikuuris ([redacted] eurot). Patsiendid peavad kokku saama ravi 14 tsükli, välja arvatud juhul, kui tekib haiguse retsidiiv või ravimatu toksilisus. 14 ravitsükli maksumus on [redacted] eurot. Trastuzumabi (475 mg) maksumus tervishoiuteenuste loetelus on 897,43 eurot, 18 tsükli maksumus 16 153,80 eurot. Seega on ühe patsiendi ravi T-DM1-ga kuni [redacted] eurot kallim.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁶ – hinnang on koostamisel, eeldatav avaldamise aeg 10.06.2020.

Iirimaa (NCPE)⁷ – eksperdid on pidanud vajalikuks ravimi põhjalikku hindamist, milleks oodatakse ravimifirma vastavat taotlust.

Kanada (CADTH)⁸ – T-DM1 hüvitamist soovitatakse. Eksperdid leidsid, et ravimiga saavutatakse kliiniliselt oluline kasu invasiivses haigusvabas elulemuses, kuid tõdeti, et andmed on ebaküpsed tegemaks kindlaid järeldusi üldelulemuse osas ning pikaajalise kliinilise kasu suurus on ebakindel. Eksperdid juhtisid tähelepanu, et T-DM1 raviga kaasnevad kõrvaltoimed, mis on küll kontrollitavad, kuid mis mõjutavad patsiendi elukvaliteeti. Kokkuvõttes peeti ravimit kulutõhusaks või isegi dominantseks.

Austraalia (PBAC)⁹ – T-DM1 hüvitamist soovitatakse patsientidele, kelle adjuvantravi on alustatud kuni 12 nädala jooksul peale operatsiooni. Võttes arvesse veenvat iDFS tulemust kvaliteetselt läbi viidud uuringust, leiti, et on üsna suur tõenäosus, et raviga kaasneb elulemuskasu, kuid selle täpne suurus on ebaselge. Ravimi kulutõhusus, ICER_{QALY} võrdluses trastuzumabiga jäi aktsepteeritavasse suurusjärku - \$15,000 kuni \$45,000 - seda ka konservatiivses

mitmemõõtmelises (*multivariate*) analüüsis. Samuti tundlikkuse analüüsid osutasid, et mudeli tulemused olid usutavad ja piisavalt robustsed.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud T-DM1 majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb KATHERINE uuringule ja otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 51-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis leiti, et T-DM1-ga võidetakse võrreldes trastuzumabiga 1,564 eluaastat ja **1,291 QALY-t**, ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on **17 884** eurot. Analüüsi tulemust mõjutab ühelt poolt suurem võidetud tervisekasu T-DM1 grupis, mis on tingitud pikemast iDFS ajast ning kulude kokkuhoid haiguse taastekke vältimisel, kuid teisalt on T-DM1-ga seotud suurem ravimikulu.

Ravist saadava kasu osas on andmeid uuringust 62 kuu (ca 5 aasta) kohta, seejuures elulemuse andmed on veel ebaküpsed, seega on ravist saadavat kasu analüüsis ekstrapoleeritud oluliselt pikemale perioodile, mis suurendab tulemustega seotud ebakindlust. Raviefekt on modelleeritud analüüsis kestma 7 aastat ning seejärel kahaneb see nulliks 10. aastaks. Taotleja on kasutanud eeldust, et T-DM1 ja trastuzumabravi ajal on elukvaliteet ühesugune. KATHERINE uuringus esines T-DM1 raviga rohkem kõrvaltoimeid (98,8% vs 93,3%), samuti ka enam 3.-4. astme kõrvaltoimeid (25,7% vs 15,4%) ja raskeid kõrvaltoimeid (12,7% vs 8,1%) ning ka kõrvaltoimete tõttu ravi katkestamist oli enam T-DM1 grupis (18,0 % versus 2,1%). Seega on tõenäoline, et patsientide elukvaliteet uuringuhaarades ei ole ühesugune. Sarnasel seisukohta on väljendanud ka Kanada eksperdid oma hinnangus.⁸

Kasutades eeldust, et elukvaliteet on grupiti erinev (tuginedes EQ-5D KATHERINE andmetele) ning eeldades, et raviefekt hakkab vähenema peale 4 aastat ja kaob 7 aastaks (sarnast eeldust kasutas ka TLV oma hinnangus¹⁰), tõuseb kulutõhusus **23 239** euronit (võidetakse **1,09 QALY-t**, 1,35 LYG-i). Analüüsis on arvestamata jäetud kõrvaltoimete seotud kulud, neid ei ole võimalik mudeli seadetes lisaks arvestada, seega näitab analüüs tulemusi T-DM1 jaoks mõnevõrra soodsamas valguses. Tundlikkuse analüüsid jäi ravimi kulutõhusus vahemikku **15 393– 35 225 eurot** (10-aastase ajahorisondi korral kuni 78 666 eurot), sh mõjutab analüüsi tulemusi iDFS ekstrapoleerimise funktsiooni valik. Kui T-DM1 maksumus oleks samaväärne T-DM1 maksumusega metastaatilises ravis, jääks ravimi kulutõhusus aktsepteeritavasse suurusjärku.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2016 a. andmetel diagnoositi Eestis 767 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 54% oli haigus diagnoosimise hetkel II-III staadiumis (regionaalse leviku või naaberorganhaaratusega). HER2+ esineb 15-20% rinnavähi juhtudest. Eeldatav patsientide hulk, kellel jääb jääktuumor ka pärast neoadjuvantset ravi trastuzumabi ja pertuzumabiga ning kes seetõttu vajaksid adjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi T-DM1-ga, on taotleja hinnangul **20-28** patsienti aastas.

Alates 01.01.2020 on rahastatud pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoteraapiaga varajase rinnavähi neoadjuvantraviks. Pertuzumabi neoadjuvantravi taotluse¹¹ aluseks olnud NeoSphere uuringus saavutasid kolmikravi saanud patsientidest 39,3% üldise patoloogilise ravivastuse (pCR määr rinnanäärmes ja aksillaarsetes lümfisõlmedes). Seega võiks järeldada, et 60,7% jääb jääktuumor rinnanäärmevähi ja/või lümfisõlmedesse ning põhjendatud oleks adjuvantravi T-DM1-ga. Neoadjuvantraviks pertuzumabiga sobivaid patsiente prognoosisid

eksperdid 35-40, see tähendaks 22 – 25 patsienti adjuvantraviks. Nendele andmetele tuginedes võib taotleja prognoosi pidada realistlikuks.

Kuna patsiendid lülituvad ravile aasta lõikes erinevalt, siis kohalikule pikaajalisele trastuzumabi adjuvantravi kasutuskogemusele tuginedes on taotleja hinnangul keskmine ravipikkus ~ 7 kuud ehk 10,5 ravitsükli. 20 - 28 patsiendi 10,5 ravitsükli rahastamine tähendab lisakulu [redacted] – [redacted] eurot. Maksimaalse T-DM1 14 ravitsükli rahastamine võrreldes trastuzumabi tavapärase 18 ravitsükliga, tähendaks 20 - 28 patsiendi korral lisakulu [redacted] – [redacted] eurot.

KATHERINE 3 aasta analüüsi andmetele tuginedes on ühe patsiendi haiguse taastekke ära hoidmiseks vajalik ravida vähemalt 10 patsienti. Arvestades patsientide arvu prognoosi (kuni 28 pt), tähendaks see, et Eesti kontekstis adjuvantravis T-DM1 kasutamine võiks aidata ära hoida 3 patsiendi haiguse taastekke. Kui arvestada, et haiguse progresseerumisel saaksid need 3 patsienti I ravireas kolmikravi (CLEOPATRA uuringule tuginedes ca 24 ravikuuri, kulu [redacted] eurot) ja seejärel II ravireas keemiaravi (EMILIA uuringu võrdlusravigrupile tuginedes ca 10 ravikuuri, kulu 41 408 eurot) tähendaks see kokkuhoidu metastaatilise ravi arvelt [redacted] eurot, kuid kokkuvõttes kaasneks T-DM1 rahastamisega adjuvantravis lisakulu haigekassa eelarvele [redacted] eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

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

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Positiivse hüvitamisotsuse korral võiks rakendada järgmiseid tingimusi: trastuzumabemtansiin monoterapias II-III staadiumis rinnavähiga patsiendil, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed).

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	HER2-positiivse II-III staadiumi patsiendil, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärkraviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	229R, trastuzumab	
Kulutõhusus	ICER _{QALY} = 15 393– 35 225 eurot.	
Omaosalus	ei	
Vajadus	20-28 patsienti	taotleja prognoos
Teenuse piirhind	sõltub T-DM1 osakaalu muutusest teenuses 229R	
Kohaldamise tingimused	jah	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[redacted] – [redacted] eurot	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoteraapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava trastuzumabemtansiini (T-DM1) hüvitamise laiendamist HER2-positiivse II-III staadiumi patsiendile, kel on jääktuumor rinnanäärmes ja/või lümfisõlmedes pärast neoadjuvantravi taksaani ja HER2-sihtmärgiviga (trastuzumabi või pertuzumabi ja trastuzumabi kombinatsiooniga). Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse andmed tuginevad ühel III faasi avatud uuringul KATHERINE. Uuringu esmase tulemusnäitaja, invasiivse haigusvaba elulemuse määr 3 aasta andmetel oli T-DM1 grupis 88,3% vs trastuzumabiga 77% ehk suhteline risk invasiivse haiguse taastekkeks vähenes 50% ja absoluutne risk 11,3% võrra. Üldelulemuse 5 aasta andmetel statistiliselt olulist erinevust ei leitud, kuid lõplikke andmeid veel avaldatud ei ole. Ravimi kulutõhusus ICER _{QALY} jääb vahemikku = 15 393– 35 225 eurot. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju kuni [redacted] – [redacted] eurot.
--	--

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ Minckwitz G. et al Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2- Positive Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 380:617-628 DOI: 10.1056/NEJMoa1814017
https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1814017?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed
- ² Cardoso F et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 30: 1194–1220, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz173 Published online 4 June 2019; <https://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/Early-Breast-Cancer>
- ³ National Comprehensive Cancer Network. NCCN quidelines in oncology: breast cancer version 3.2020- March 6, 2020 https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf
- ⁴ Ditsch N et al. AGO (Breast Committee of the German Gynecological Oncology Group /Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie) Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Early Breast Cancer: Update 2019. Breast Care 2019;14:224–245
<https://www.karger.com/Article/FullText/501000>
- ⁵ Burstein HJ, Curigliano G, Loibl S, et al. Estimating the benefits of therapy for early stage breast cancer. The St Gallen international consensus guidelines for the primary therapy of early breast cancer. Ann Oncol 2019 00: 1–17, 2019 doi:10.1093/annonc/mdz235 Published online 2 August 2019; [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)60978-6/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)60978-6/pdf)
- ⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10468>
- ⁷ <http://www.ncpe.ie/drugs/trastuzumab-emtansine-kadcyla-hta-id-20002/>
- ⁸ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10182TrastuzumabEmtansineEBC_fnRec_ChairApproved_EarlyConv_22Jan2020_final.pdf
- ⁹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-11/files/trastuzumab-emtansine-psd-november-2019.pdf>
- ¹⁰ https://www.tlv.se/download/18.44501052170aea829839ebd/1583504847655/bes200303_underlag_kadcyla.pdf
- ¹¹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/1217_tautlus_avalikustamiseks.pdf