

## **Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang**

<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoterapiakuur (309R), ravimi afatiniib lisamine kompleksshinda
<b>Taotluse number</b>	1074

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS) taotleb uue raviskeemi lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuurile (kood 309R): Afatiniib (GIOTRIF) monoterapiana epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk - kopsuvähi (NSCLC) I valiku raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole eelnevalt saanud EGFR türosiinkinaasi inhibiitoritega (TKI) ravi.

Hetkel on NSCLC patsientidele kättesaadavad 1. rea ravimitena platiinipreparaatidel põhinevad kaksikkombinatsioonid ning kolmikravi bevatsizumab+paklitaksel+karboplatiin.

Ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt on afatiniib monoterapiana näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk - kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naivsete täiskasvanud patsientide raviks.

Ühes 3. faasi uuringus (LUX-Lung 6)<sup>1</sup>, mis võrdles afatiniibi tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooniga varem keemiaravi mittesaanud patsientidel, kellel on lokaalselt kaugelearenenud või metastaatiline EGFR muteerunud NSCLC (n=364), kus esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus (PFS) ning teisesteks tulemusnäitajateks olid ravivastus, üldine elulemus ja kõrvaltoimed, saadi progressioonivaba elulemuse mediaaniks EGFRmut afatiniibi grupis 11,0 kuud ning keemiaravi grupis 5,6 kuud (riskimäär 0,25; 95% usaldusvahemik 0,18-0,35, p<0,0001). Erinevate EGFR mutatsioonide osas ilmnes oluline üldise elulemuse pikenedamine vaid del19 patsientidel, mis oli afatiniibi grupis 31,4 kuud ning keemiaravi grupis 18,4 kuud (riskimäär 0,64; 95% usaldusvahemik 0,44-0,94, p=0,023). Teise vaadeldud EGFR mutatsiooni liigi (L858R) puhul üldises elulemuses afatiniibi ja keemiaravi grupi vahel olulist erinevust ei leitud. Kõige sagedasemateks afatiniibi kõrvaltoimeteks (raskusastmega 3 ja 4) olid nahalööve/akne (14,6%), kõhulahtisus (5,4%) ja stomatiit või mukosiit (5,4%) ning keemiaravi kõrvaltoimeteks neutropeenia (26,5%), iiveldus (19,5%) ja leukopeenia (15%). Ravist tingitud tõsised kõrvaltoimed esinesid 15-l patsiendil afatiniibi grupis (6,3%) ning 9-l patsiendil keemiaravi grupis (8,0%). Kõrvaltoimetest tingitud ravi katkestamisi oli afatiniibi grupis 5,9% ja keemiaravi grupis 39,8%. Tehtud on ka uuring, kus afatiniibi oli võrreldud tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsiooniga<sup>2</sup>, aga kuna selline kombinatsioon käesolevalt teenuse 309R kompleksshinnas ei sisaldu, ei saa seda kulutõhususe hindamisel aluseks võtta.

### **1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus.**

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest, koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest. Tegemist on tablett-raviga ning taotluse kohaselt ei pea patsient peale tableti manustamist arstliku järelevalve all viibima.

<sup>1</sup> Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. The lancet oncology 2014;15:213-22.

<sup>2</sup> Sequist LV, Yang JC, Yamamoto N, et al. Phase III study of afatinib or cisplatin plus pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2013;31:3327-34.

Vastavalt ravimi müügiloa hoidja kinnitusele maksab afatiniib (Giotrif) 20 mg N28, 30 mg N28, 40 mg N28, kui ka 50 mg N28 koos 9% KM-ga [redacted] eurot (CIP hind [redacted] eurot). Ravimit manustatakse 1 tbl päevas kuni progressiooni või talumatu toksilisuse ilmnemiseni. Seega maksab 1 aasta ühe patsiendi ravi [redacted] eurot. Arvestades afatiniibi ravi mediaanpikkuseks LUX-Lung 6 uuringu alusel 13,1 kuud (interkvartiilne vahemik 5,7 – 17,7 kuud), kulub ühe patsiendi raviks [redacted] = 25 537 eurot. LUX-Lung 6 tulemustest aga ei selgu, kui pikk on del19 mutatsiooniga patsientide ravi, ning võib oletada, et seoses oluliselt pikema progressioonivaba perioodiga kestab del19 mutatsiooniga patsientidel ravi afatiniibiga oluliselt kauem kui uuringus välja toodud mediaan

## 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

### 2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Alternatiiviks on 1. rea ravis tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioon, mille kuuri arvestuslik maksumus on käesolevalt 380,72 eurot. võttes LUX-Lung 6 uuringu alusel ravikuuride arvu mediaaniks 4, kujuneb ühe patsiendi ravi hinnaks 1 522,88 eurot.

Alternatiiviks on ka bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin, mille kuuri arvestuslik maksumus on [redacted] eurot. [redacted]

### 2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

### 2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsioonravi tulemusel kujuneb del19 mutatsiooniga üldise elulemuse mediaaniks LUX-Lung 6 põhjal 18,4 kuud. Afatiniibi puhul võib üldise elulemuse mediaaniks oodata 31,4 kuud, seega oodatav vahe oleks 13 kuud.

Alternatiivne ravi on ka bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin, aga pole teada, kui palju afatiniib sellega võrreldes üldist või progressioonivaba elulemust pikendab.

**ESMO ravijuhend**<sup>3</sup> soovib türosiinkinaasi inhibiitoreid kaaluda 1. rea NSCLC ravis EGFR mutatsioonide puhul.

### 2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

**Inglismaa** (NICE)<sup>4</sup> soovib afatiniibi kasutamist kaaluda läbi hinnakokkuleppe, kui NSCLC puhul, kui kasvaja on EGFR-mutatsiooniga ning isik pole varasemalt EGFR-TKI ravi saanud.

**Šotimaa**<sup>5</sup> soovib afatiniibi kasutamist kaaluda läbi hinnakokkuleppe, kui NSCLC puhul, kui kasvaja on EGFR-mutatsiooniga ning isik pole varasemalt EGFR-TKI ravi saanud.

**Kanada** – The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee soovib afatiniibi kasutada kui tsisplatiin+pemetreksed on peamine alternatiiv EGFR mutatsiooniga

<sup>3</sup> <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

<sup>4</sup> <http://www.nice.org.uk/guidance/ta310>

<sup>5</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib\\_Giotrif\\_FINAL\\_November\\_2013\\_AMENDED\\_07.03.14\\_FOR\\_WEBSITE\\_.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/afatinib_Giotrif_FINAL_November_2013_AMENDED_07.03.14_FOR_WEBSITE_.pdf)

adenokartsinoomi puhul. Kulutõhusust võrrelduna gemtsitabiin+tsisplatiin kombinatsiooniga ei hinnatud, kuna taotleja polnud seda soovinud.<sup>6</sup>

**Austraalia** (PBAC)<sup>7</sup> hindas afatiniibi kasutamist EGFR geenimutatsiooniga NSCLC puhul 1. rea ravis õigustatuks.

Esitatud uuringutulemuste põhjal on olulist afatiniibi üldist elulemust parandavat efekti näidatud vaid del19 mutatsiooniga patsientidel (13 kuud), kuid uuringutest ei selgu, kui pikk on del19 puhul ravikestus. Võttes aluseks mediaanravikestuse kõikide uuritud mutatsioonide lõikes (13,1 kuud), on Eesti tingimustes täiendkulu võidetud eluaasta kohta: ICER<sub>LYG</sub> [redacted] = 22 167 eurot.

Arvestades, et oluline üldise elulemuse paranemine esineb vaid del19 patsientidel, siis oleks usaldusväärseks kulutõhususe hindamiseks vaja andmeid just nende patsientide eeldatava ravikestuse kohta või ravimitarnija valmisolekut kulujagamiseks pikemate ravikestuste puhul, kui on arvestatud praeguses analüüsis.

**3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele.**

Taotleja prognoosib teenuse vajaduseks hetkel umbes 10 patsienti aastas ning arvestades NSCLC haigestumuse tõusutrendi, võib 2019. aastaks vajadus teenuse järele tõusta lineaarselt 16 patsiendini. Seega võib afatiniibi kasutuselevõtt NSCLC 1. rea ravis tekitada lisakulu 221 668 kuni 354 670 eurot.

Teenuse osutamiseks on vaja teha ravi kandidaadile (igale NSCLC patsiendile) mutatsioonianalüüs sekveneerimisega (teenus 66618; hind 252,59 eurot). Arvestades, et Eestis esineb umbes 700 kopsuvähi esmasjuhtu aastas, millest 600 on NSCLC, kellest taotleja hinnangul omakorda pooled on metastaseerunud ning vajavad medikamentooset ravi, siis tuleks potentsiaalsete afatiniibi kasutajate välja selgitamiseks teha ligikaudu 300 mutatsioonianalüüsi aastas, mis tooks kaasa lisakulu 75 777 euro ulatuses.

**4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.**

Teenusega on seotud onkoloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskhaiglate ravi rahastamise lepingutesse ambulatoorse onkoloogia lepingutesse. Ravimi osakaalu määramisel tuleb arvestada teistelt sama teenuse sisse kuuluvate raviskeemide osakaalu proportsionaalselt väiksemaks.

**5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.**

Väärkasutamine ei ole tõenäoline.

**6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.**

Afatiniib monoterapiiana on näidustatud epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) aktiveeruvate mutatsioonidega lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) EGFR TKI-naiivsete täiskasvanud patsientide raviks. Optimaalseks

<sup>6</sup> <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-giotrif-nsclc-fn-rec.pdf>

<sup>7</sup> <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-07/afatinib-first-line>

kasutamiseks tuleks piiritleda patsiendid veelgi kitsamalt – lubatud vaid del19 EGFR mutatsiooniga 1. ravireas.

## 7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur (309R), ravimi afatiniib lisamine komplekshinda	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Gemtsitabiin+tsisplatiin või bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin teenuses 309R	
<b>Kulutõhusus</b>	Võrdluses Gemtsitabiin+tsisplatiiniga: 22 167 eurot ICER <sub>LYG</sub> ; Võrdluses bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiiniga teadmata.	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	10 kuni 16 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 kuu ravi maksumus [redacted] eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) Del19 mutatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) EGFR ravi-naivsete täiskasvanud patsientide raviks.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	ravimikulu 221 668 kuni 354 670 eurot mutatsioonianalüüsid 75 777 eurot	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Afatiniib võib pikendada üldist elulemust del19 EGFR mutatsiooni puhul 13 kuud võrreldes ühe hetkel rahastatava alternatiiviga. Mediaanravikestuse (13,1 kuud) maksaks ühe patsiendi ravi [redacted] eurot.	

## 2016. aasta täiendused

NCCN mitteväikerakk kopsuvähi juhend 2016. aastast<sup>8</sup> soovib EGFR mutatsioonide puhul valida esimese rea raviks kas erlotiniibi, afatiniibi või gefitiniibi.

<sup>8</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

ESMO ravijuhendit ega eespool viidatud kulutõhususe hinnanguid afatiniibi osas täiendatud ei ole. Samuti on samaks jäänud müügiloahoidja hinnapakkumine. Kopsukasvajate kemoterapiakuuri teenusemaht Eesti raviasutustes ei ole muutunud ning haigekassa ei näe põhjuseid eelmisel aastal koostatud hinnangut muuta.

2016. aastal on tellitud Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt teenuse 309R ning selle koosseisu taotletavate raviskeemide (sh. ka afatiniibi) terviklik kulutõhususe hindamine.

### **2017. aasta täiendused**

Täiendavat tõendusmaterjali (originaaluuringuid, süstemaatilisi ülevaateid, metanalüüse vms), võrreldes eelmise aastaga, taotlusele lisatud ei ole.

Valminud on Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH 28<sup>1</sup> „Kopsukasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus“, kus muu hulgas on võetud kokku senine kättesaadav tõendusmaterjal nii afatiniibi kui ka teiste kopsukasvaja ravis kasutatavate TKI-inhibiitorite kohta kohta ning koostatud uus Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe hinnang. Samuti on analüüsitud kopsukasvaja kemoterapias kasutatavate raviskeemide ja Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus oleva teenuse 309R (Kopsukasvajate kemoterapiakuur) hinnamudeli erinevusi.

Uuendatud on ESMO miteväikerakk-kopsuvähi ravijuhendit<sup>2</sup>. EGFR-mutatsiooniga kopsuvähiga patsientidele soovitatakse esimese liini raviks TKI afatiniib, erlotiniib või gefitiniib. Haiguse progresseerumisel TKI kasutamise ajal soovitatakse jätkata plaatinapõhise keemiaravi või (T790M resistentsusmutatsiooni tekkimisel) osimertiniibiga. NCCN soovitus<sup>3</sup> on sarnane ESMO-ga. Olulise erinevusena võib välja tuua NCCN soovituse jätkata ta TKI raviga ka pärast progressiooni, kui patsient on asümptomaatiline.

Tartu Ülikooli raportis leiti, et kliiniliselt efektiivsusest on erlotiniib, gefitiniib ja afatiniib võrdsed, kaasa arvatud EGFR geeni ekson 19 deletsiooniga patsientidel. Ravimid erinevad mõnevõrra oma kõrvaltoimetelt, mistõttu on halva taluvuse korral võimalik ravimeid omavahel asendada.

Raportis on leitud, et alates 2008. aastast teenuse 309R koosseisus olev ainus TKI (erlotiniib) on teenuse rakendustingimustes ette nähtud oluliselt laiemale sihtrühmale (mitteväikerakk-kopsuvähk) kui see, kellele sellest ka tõenduspõhiselt abi oleks (EGFR+). Raportis esitatud hinnangu alusel katab praegune teenuse 309R hinnamudelil olev erlotiniibi osakaal ära ligikaudu 50% TKI-de tegelikust vajadusest. Reaalne TKI kasutus Eestis on arvestuslikust kaks korda kõrgem kuid siiski 75% optimaalsest tasemest. TKI-de kasutamine EGFR+ patsiendi esimese rea ravis toob võrreldes keemiaraviga kaasa lisakasu 0,33-0,44 QALY ning ICER väärtus jääb erlotiniibi hinnatasemel vahemikku 36 363–60 606 eur / QALY. Afatiniibi hinnatasemel, mis on [redacted] (28 päeva ravimi hind [redacted]), jääb tõenäoline täiendkulu tõhususe määr vahemikku 25 454 - 42 424 eur/QALY. Sõltuvalt TKI hinnast jääks oodatav eelarvemõju vahemikku 140 000 - 200 000€. parenteraalsete raviskeemide asendamine suukaudse raviga võib tuua mõningast kokkuhoidu ka parenteraalse manustamisega kaasnevate kulude arvelt.

Lisaks sellele on raportis leitud, et EGFR-negatiivsete kopsuvähi patsientide 1. ravirida võiks täiendada võimalusega kasutada kolmandikul kuni pooltel patsientidest pemetrekseedi (ligikaudne ICER: 15 000 – 30 000 eur / LYG; 21 430 – 50 000 eur/QALY; lisakulu ravikindlustuse eelarvele suurusjärgus 120 000 – 150 000 eurot aastas).

### 2017.aasta kokkuvõte.

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur (309R), ravimi afatiniib lisamine komplekshinda	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Plaatina põhine keemiaravi teenuses 309R	
<b>Kulutõhusus</b>	Võrdluses plaatina põhise keemiaraviga: 25 454 - 42 424 eur/QALY Pemetrekseedi kasutuse laiendamise kulutõhusus: 21 430 – 50 000 eur/QALY	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	kokku 40 uut EGFR+ patsienti aastas Uusi EGFR- patsiente, kellele võiks võimaldada esimeses reas pemetrekseedi: 50- 80 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 ravikuuri maksumus afatiniibiga [redacted] 1 ravikuuri maksumus pemetrekseedi+plaatina preparaadiga 1065 €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	TKI epidermaalse kasvufaktori retseptori (EGFR) mutatsiooniga lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) EGFR ravinaiivsete täiskasvanud patsientide raviks. Pemetrekseed EGFR- patsientide raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisanduv TKI ravimikulu 140 000- 200 000 € mutatsioonianalüüsid 75 777 eurot Lisanduv pemetrekseedi kulu 120 000 – 150 000 €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	TÜ raport on tuvastanud, et praegune TKI osakaal teenuses on ebapiisav ning vajab rakendustingimustes täpsemat positsioneerimist (EGFR+ alatüübile). TKI osakaalu suurendamine on tõenäoliselt kulutõhus, samuti ka pemetrekseedi senisest varasema kasutamise võimaldamine (1. ravireas) koos plaatina preparaadiga EGFR negatiivsetel patsientidel. Osaliselt on tekkiv lisakulu kaetav teenuse struktuuri tegeliku kasutusega kooskõlla viimisega. Täiendavat ressursi tuleb planeerida 260 000-350 000 €	

<sup>1</sup> <http://rahvatervis.ut.ee/tth>

<sup>2</sup> <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>

---

<sup>3</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)