

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi brigatiniib (Alunbrig) lisamine kompleksshinda.
Taotluse number	1334
Kuupäev	August 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue ravimi brigatiniib kasutuselevõttu ALK-positiivse mitteväikerakkopsukasvaja (NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel.

Hetkel on Eestis teenuse 265R kaudu kopsukasvaja raviks kättesaadavad:

1) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitakseel või dotsetakseel) kopsuvähi korral perioperatiivselt või koos samaaegse või järjestikuse kiiritusraviga või kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita 1. rea ravis;

2) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral 1. rea ravis;

3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi, ning EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi 2. rea raviks, kui pemetrekseedi pole 1. reas kasutatud;

4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi ravis;

5) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsiendil (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi;

6) durvalumabi monoravi lokaalselt levinud mitteresetseeritava mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsiendil, kelle tuumoril ekspresseerub PD-L1 \geq 1% tuumorirakkudest ja kelle haigus ei ole pärast kombineeritud platinapõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud;

7) dotsetakseeli monoravi mitteväikerakk-kopsuvähi korral 2. rea ravis;

8) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi etoposiidiga kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi 1. rea ravis;

9) tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja vinkristiini kombinatsioonravi või topotekaani monoravi kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi 2. rea ravis;

10) atesolizumab lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi monoravina täiskasvanud patsiendil pärast eelnevat keemiaravi.

Spetsiifiliselt ALK-positiivse kasvajaga patsientidele on 1. reas soodusravimite loetelus kättesaadav tseritiniib ning haigekassal on saavutatud alektiniibi müügiloahoidjaga kokkulepe selle kättesaadavuse tagamiseks samal sihtrühmal alates 1. oktoobrist 2020.

Taotletav ravim, brigatiniib, on näidustatud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (non-small cell lung cancer, NSCLC) raviks eelnevalt ALK-inhibiitoriga mitteravitatud täiskasvanud patsientidel. Näidustuse aluseks on uuring ALTA-1L, milles on võrreldud brigatiniibi ja krisotiniibi lokaalselt levinud või metastaatilise ALK-positiivse NSCLC patsientide esmavaliku ravis.

Samuti on brigatiniib näidustatud eelnevalt krisotiniibiga ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks. Näidustus on antud I ja II faasi uuringute põhjal, milles ei ole brigatiniibi otseselt ühegi alternatiiviga võrreldud.

ALTA 1L uuring on käimasolev (clinicaltrials.gov andmetel peaks lõppema 15. oktoobril 2020. a.) III faasi randomiseeritud avatud uuring, milles võrreldakse brigatiniibi 90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas krisotiniibiga 250 mg kaks korda ööpäevas lokaalselt levinud või metastaseerunud ALK-positiivse NSCLC esmavaliku ravis (üks varasem keemiaravi skeem on lubatud).

Kokku kaasati uuringusse 275 patsienti, 137 brigatiniibi ja 138 krisotiniibi rühma. Patsiendid stratifitseeriti algtaseme ajumetastaaside ja varasema keemiaravi alusel.

Esimese vaheanalüüsi ajal (jälgimisperioodi mediaan brigatiniibi rühmas 11,0 kuud ja krisotiniibi rühmas 9,3 kuud) oli uuringu populatsioonis registreeritud 99 haiguse progresseerumise või surma juhtu: 36 juhtu 137 patsiendil brigatiniibi rühmas (26%) ja 63 juhtu 138 patsiendil krisotiniibi rühmas (46%). Hinnanguline 12-kuuline PFS määr ravist mitteteadliku IRC hinnangul oli 67% (95% CI 56-75) brigatiniibi rühmas ja 43% (95% CI 32-53) krisotiniibi rühmas, mis tähendab haiguse progresseerumise või surma riski suhtarvu (HR) 0,49 (95% CI 0,33-0,74; $p < 0,001$). Uuringu 2. vaheanalüüsi (25 kuud pärast randomiseerimist) tulemused kinnitavad brigatiniibi jätkuvat paremust krisotiniibi ees, kuid brigatiniibi PFS ja ravivastuse kestuse mediaanid pole veel saavutatud.

ESMO¹ juhistes soovitatakse krisotiniib, alektiniib tseritiniib ja brigatiniibi ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks (IB).

NCCN² juhistes soovitatakse alektiniib, brigatiniib, tseritiniib ja krisotiniibi ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks.

1.2. Taotletav teenus

Brigatiniib on müügiloa järgi näidustatud eelnevalt ravimata või krisotiniibiga ravitud anaplastilise lümfoomi kinaasi suhtes positiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (NSCLC) raviks täiskasvanud patsientidel. Brigatiniibi soovitatav algannus on 90 mg üks kord ööpäevas esimese 7 päeva jooksul ja seejärel 180 mg üks kord ööpäevas. Ravi tuleb jätkata, kuni sellest on kliinilist kasu.

Käimasolevas ALTA 1L III faasi uuringus ALK-positiivse lokaalselt levinud või metastaseerunud NSCLC patsientidel, keda varem ei olnud ALK-inhibiitoritega ravitud (1 varasem keemiaravi skeem oli lubatud), vähendas ravi brigatiniibiga võrdluses krisotiniibiga haiguse progresseerumise või surma riski 51%: riskisuhtarv (HR) 0,49; 95% CI 0,33-0,74; $p < 0,001$. Brigatiniibi efektiivsus oli parem kui krisotiniibil kõigis alarühmades, sh algtaseme ajumetastaasidega ja varasemalt keemiaravi saanud patsientidel. Algtaseme ajumetastaasidega patsientidel oli kinnitatud intrakraniaalne objektiivse ravivastuse määr (ORR) mõõdetavate (≥ 10 mm) ajumetastaasidega patsientidel 78% (95% CI 52-94) brigatiniibi rühmas ja 29% (95% CI 11-52) krisotiniibi rühmas. Varasemas II faasi ALTA uuringus patsientidel, kelle haigus oli ravi ajal krisotiniibiga (+/- varasem keemiaravi) progresseerunud (võrdlusrühmata uuring), saavutas krisotiniibi

müügiloajärgse annustamisega rühmas (90 mg → 180 mg üks kord ööpäevas) uuringu esmase tulemusnäitaja (kinnitatud ORR uurija hinnangul) 59% patsientidest (4 patsienti CR ja 55 patsienti PR). Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli 12,9 kuud ja ennustatav 1-aasta elulemuse (OS) 80%.

Avaldatud on ka brigatiniibi efektiivsuse kaudne võrdlus (*matched-adjusted indirect comparison*, MAIC) tseritiniibi ja alektiniibiga krisotiniibi suhtes refraktaarse ALK-positiivse NSCLC patsientidel. Autorid järeldasid, et tseritiniibiga võrdluses pikendas brigatiniib statistiliselt olulisel määral nii PFS-i kui ka OS-i, ning alektiniibiga võrdluses statistiliselt olulisel määral PFS-i, samas kui tulemused OS-i osas olid sarnased.³

1.3. Alternatiiv

Käesolevalt on ALK-positiivse NSCLC esmavaliku raviks rahastatud tseritiniib. Haigekassa on saavutanud kokkuleppe ka alektiniibi rahastamise alustamiseks 1. reas alates 1. oktoobist 2020. Teise rea raviks on ette nähtud atesolizumab või dotsetakseel monoravi.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Brigatiniibi müügiloahoidja on teinud konfidentsiaalse hinnapakkumise:

Alunbrig 30 mg N28 hulгимүүги sisseostuhind on XXX eur.

Alunbrig 180 mg N28 hulгимүүги sisseostuhinnaks on XXX eur.

Ravi brigatiniibiga algab 90 mg-ga päevas, mis teisel ravinädalal tõstetakse 180 mg-ni päevas. Püsiv ravi maksumus pärast induktiooninädalat oleks jaemüügihindades XXX € 28-päevase tsükli kohta. Ravi kestuseks hindab brigatiniibi müügiloahoidja 3 ravitsükli pärast progressiooni, (s.o. 24,3 kuud + 3 kuud = 27 kuud). Seega oleks brigatiniibi arvestuslik kulu ühe patsiendi 29 ravitsükli kohta ligi XXX €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE⁴ leidis, et kuna krisotiniib pole enam esmavaliku ravim, siis on see patsientide segment, kes pärast krisotiniibi võiks saada brigatiniibi, väga väike ning üha vähenev. Seepärast otsustati aktsepteerida kõrget ja ebakindlat kulutõhusust. Brigatiniibi kulutõhusus 1. reas on hindamisel.

Kanadas on brigatiniibi hindamine pooleli.

Šotimaal on brigatiniibi hindamine pooleli.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esitanud kulutõhususe analüüsi, milles on võrdlusravimiks valinud krisotiniibi põhjendusega, et see on taotletaval sihtrühmal Eestis enimkasutatav alternatiiv. Müügiloahoidja on leidnud 30-aastase ajahorisondiga brigatiniibi lisakasuks 0,85 QALY ning ICER QALY väärtuseks 34 740 inglise naela (38 530 €). Krisotiniibi hinda pole haigekassa aga kulutõhusaks tunnistanud ning seetõttu ei saa haigekassa antud võrdlusbaasi kohaseks lugeda. Mudelis on kaudselt võrreldud ka brigatiniibi tseritiniibiga ning on leitud lisakasuks 0,87 QALY ning ICER

QALY 44 835 naela (49 726 €), kuid mudel kasutab suuremat tseritiniibi annust (750 mg päevas) võrreldes sellega, mis on tänaseks tseritiniibi ravimi omaduste kokkuvõttes soovitatud (450 mg päevas). Mudel võrdleb kaudselt brigatiniibi ka alektiniibiga. Kuna selgeid võrdlevaid efektiivsusandmeid neil omavahel pole, on eelduslikult nende tervisekasu ja ravi kestused võetud võrdseks ning näidatud brigatiniibi hinnasäästu 69 274 naela (76 832 €).

Tänaseks päevaks on haigekassa saavutanud alektiniibi müügiloahoidjaga kokkuleppe (alektiniib 150 mg N224 jaemüügi hind XXX €), mis on ühtlasi 28 päevase ravitsükli maksumus. Alektiniibi ravikestusena on haigekassa eelnevalt käsitlenud 27 kuu pikkust perioodi ning ühe patsiendi keskmiseks kuluks alektiniibiga kujuneb XXX €. Kui ravikestus brigatiniibiga ning selle eeldatav efektiivsus oleksid võrdsed alektiniibiga, ei tohiks 28 päeva brigatiniibi maksumus (180mg N28) ületada XXX €.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul võiks igal aastal saada ravi brigatiniibiga 5-6 uut patsienti. Kuna taotlus on koostatud ajal, mil tseritiniib ega alektiniib polnud veel kättesaadavad, võib reaalne vajadus olla väiksem. Võrreldes alektiniibiga, oleks brigatiniibi lisakulu ühe patsiendi kohta ligikaudu XXX €. Kui brigatiniibi hind langeks alektiniibi tasemele, siis brigatiniibi kompenseerimisega lisakulu ei kaasneks.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Soodusretsepti omaosalus oleks 2,50 €

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

ALK – inhibiitor brigatiniib on suukaudselt manustatav, nagu ka tseritiniib ning alektiniib. Viimased on kättesaadavad läbi apteekide. Seepärast võiks ka brigatiniib olla tervishoiuteenuste loetelu asemel kättesaadav ravimite loetelu kaudu.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi brigatiniib (Alunbrig) lisamine komplekshinda.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Ravimite loetelu kaudu on kättesaadav tseritiniib. Oktoobrist 2020 on lisandumas alektiniib	

Kulutõhusus	MLH on näidanud kulutõhususeks võrdluses krisotiniibiga XXX €	Krisotiniib pole haigekassa poolt rahastatud. Võrdlusravimina on kohane käsitleda alektiniibi, millega eeldatakse sarnast efektiivsust, kuid millest brigatiniib on ligi XXX korda kallim.
Omaosalus	Soodusravimina oleks ühe retsepti omaosalus 2,50 €.	
Vajadus	patsientide arv Eestis 5-6 uut patsienti aastas.	
Teenuse piirhind	28 päeva ravimi maksumus XXX €	
Kohaldamise tingimused	Tegemist on patsiendi poolt iseseisvalt manustatava tabletraviga. Sihtrühma suurus on usutavalt teada ning seetõttu sobib brigatiniib soodusravimite loetellu.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Võrdluses alektiniibiga oleks lisakulu kuni XXX € aastas. Kui hind oleks võrdne alektiniibiga, oleks brigatiniib kuluneutraalne.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse brigatiniibi kasutuselevõtuks ALK-positiivse NSCLC raviks täiskasvanud patsientidel. Ravim on näidustatud nii esmavalikuna, kui ka pärast ravi krisotiniibiga. Krisotiniibi haigekassa ei rahasta, kuid see on kasutusel heategevusfondide toel. Brigatiniib on 1. ravireas krisotiniibist efektiivsem ning oletatavalt võrdne alektiniibiga, mis on alates 1. oktoobrist 2020 kättesaadav.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30285222>

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf

³ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30286627>

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta571/chapter/1-Recommendations>