

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Atesolizumabi lisamine levinud väikerakk kopsuvähi raviskeemi
Taotluse number	1382
Kuupäev	Juuni 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue ravimikomponendi lisamist väikerakk kopsuvähi raviskeemide hulka teenuse 265R koosseisu. Taotluse menetluse ajal on haigekassale laekunud Eesti Kliiniliste Onkoloogide Seltsi sooviavaldus kaaluda atesolizumabiga paralleelselt selle funktsionaalse analoogi, durvalumabi, lisamist samadel näidustusel. Mõlemad on immuunkontrollpunkti PD-L1 inhibiitorid. Atesolizumabi kasutamist taotletakse kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (ingl. *extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku ravina. Durvalumabi kasutamist taotletakse kombinatsioonis platiinipõhise keemiaravi (karboplatiini või tsisplatiini) ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakulise kopsuvähi esmavaliku ravina.

Hetkel on Eestis väikerakk kopsukasvaja esimese rea raviks kättesaadav:

- 1) platiinipõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi etoposiidiga kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi 1. rea raviks;
- 2) tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja vinkristiini kombinatsioonravi või topotekaani monoravi kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi 2. rea raviks.

Taotletavate ravimite alternatiiviks on seega hetkel platiinipõhine (hinnamudelil tsisplatiin) kombinatsioonravi etoposiidiga.

Nii atesolizumab kui durvalumab on hetkel kättesaadavad mitteväikerakk kopsuvähi raviks:

- 1) atesolizumab lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk kopsuvähi monoravina täiskasvanud patsiendil pärast eelnevat keemiaravi.
- 2) 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 platiinipõhist keemia- ja kiiritusravi progresseerunud;

ESMO juhised on kopsukasvaja osas vananenud (2013). Kaugelearenenud SCLC esmane ravisoovitus on platiinipõhine keemiaravi (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonis etoposiidiga 4-6 ravitsükliks. Täiendatud ravijuhiseid on oodata 2020.

NCCN¹ v.3.2020 juhistes soovitatakse karboplatiini ja etoposiidi ja atesolizumabi, millele järgneb säilitusravi atesolizumabiga. (kategooria 1)

1.2. Taotletav teenus

Atesolizumabi kasutamist taotletakse kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk kopsuvähi (ingl k *extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC*) esmavaliku ravina. Durvalumabi kasutamist taotletakse kombinatsioonis platinipõhise keemiaravi (karboplatiini või tsisplatiini) ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakulise kopsuvähi esmavaliku ravina. Seejuures durvalumabile on vastavat näidustust Euroopa Ravimiametilt oodata alles 2020. aasta teises pooles. Meditsiinilise tõhususe hinnangus on leitud, et atesolizumab ja durvalumab on sellel näidustusel väga sarnase efektiivsusega funktsionaalsed alaoogid ning sellega seoses on palutud alternatiivina atesolizumabile hinnata ka durvalumabi võimalikku kasutamist.

Läbiviidud 3. faasi uuringus IMpower-133 oli atesolizumabi annus uuringurühmas (N=201) 1200 mg manustatuna intravenoosselt iga kolme nädala järel (21-päevane ravitsükkel) kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse tekkeni. Sellele lisandus AUC 5 mg/ml/min karboplatiini 21-päevase ravitsükli manustatuna intravenoosselt iga tsükli 1. päeval, kokku 4 tsükli ning 100 mg/m³ etoposiidid 21-päevase ravitsükli manustatuna intravenoosselt tsükli 1., 2. ja 3. päeval, kokku 4 tsükli. Võrdlusrühmas (N=202) atesolizumabi ei kasutatud. Lõplik jälgimisperiod oli 22,9 kuud.

Uuringu tulemustes pikendas atesolizumab+keemiaravi võrreldes keemiaraviga statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt progressioonivaba elulemust ja üldist elulemust. Progressioonivaba elulemuse mediaan atesolizumabiga ravitud patsientidel oli 5,2 kuud, olles 0,9 kuud pikem (HR = 0,77 (95% CI: 0,62, 0,96); p = 0,02) kui kontrollrühmas. Atesolizumabi rühmas oli üldelulemuse mediaan 12,3 kuud, olles 2,0 kuud pikem (HR = 0,70 (95% CI: 0,54, 0,91); p = 0,0069) kui kontrollrühmas. Atesolizumab vähendas haiguse progresseerumise või surma riski 23%. Mediaan ravikestus atesolizumabiga oli 4,7 kuud, mediaan manustamiskordade arv atesolizumabiga 7, kemoteraapia: 4 annust karboplatiini, 12 annust etoposiidid (mõlemas rühmas). ORR (objektiivne ravivastus) oli 60,2% atesolizumabi- ja 64,4% kontrollrühmas. DoR (ravivastuse kestus) oli 4,2 kuud atesolizumabi- ja 3,9 kuud kontrollrühmas (HR=0,70; 95%CI: 0,53-0,92). 6-kuu PFS määr oli 30,9% atesolizumabi- ja 22,4% kontrollrühmas, 12-kuu PFS määr vastavalt 12,6% ja 5,4%. 12-kuu OS määr oli 52% atesolizumabi- ja 39% kontrollrühmas, 18-kuu OS määr vastavalt 34% ja 21%. 3. või 4.raskusastmega kõrvaltoimeid esines 67,2% atesolizumabi rühmas ning 63,8% kontrollrühmas.

Läbiviidud 3. faasi uuringus CASPIAN oli durvalumabi annus 1500 mg manustatuna veenisiseselt 60 minuti jooksul esimese 4 ravitsükli ajal 3 nädala järgselt ja seejärel iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Uuringurühmas lisati esimese nelja ravitsükli jooksul durvalumabile etoposiidid 80–100 mg/m² iga tsükli alguses 1.-3. päeval + karboplatiini 5–6 mg/mL / min või tsisplatiini 75–80 mg/m² iga tsükli esimesel päeval. Üldise elulemuse jälgimisperiodi mediaan oli 25,1 kuud, üldise elulemuse andmete küpsus uuringu lõpus 82%. Uuringu tulemustel pikendas durvalumab+keemiaravi võrreldes keemiaraviga (EP) statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt üldist elulemust, kuid progressioonivaba elulemuse mediaan ei paranenud. Progressioonivaba elulemuse mediaan durvalumabiga ravitud patsientidel oli 5,1 kuud (95% CI 4,7–6,2) ja keemiaravirühmas 5,4 kuud (95% CI 4,8–6,2). Durvalumabi rühmas oli üldelulemuse mediaan 13,0 kuud (95% CI 11,5-14,8), keemiaravi rühmas oli üldelulemuse mediaan 10,3 kuud (95% CI 9,3–11,2). Durvalumab vähendas surma riski 27%. ORR oli durvalumab+EP rühmas 68% vs 58% EP rühmas (OR 1,56; 95% CI 1,10-2,22). 18-kuu

OS: elus oli 34% durvalumab+EP rühma patsientidest (95% CI 26,9–41,0) ja 25% EP rühma patsientidest (95% CI 18,4–31,6). 3. või 4.raskusastmega kõrvaltoimeid esines 62.3% durvalumabi rühmas ning 62.8% kontrollrühmas. Durvalumabi ravikuuride arvu mediaan oli 7. EP ravitsüklike arvu mediaan oli durvalumabi rühmas 4 ning kontrollrühmas 6.

1.3. Alternatiiv

Alternatiiv atesolizumabi või durvalumabi kasutamisele väikerakk kopsuvähi puhul 1. reas on plaatinat põhinev keemiaravi etoposiidiga. Haigekassa hinnamudel on aluseks tsisplatiin.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Atesolizumabi manustatakse 1200 mg iga kolme nädala järel kuni haiguse progressioonini või talumatu toksilisuse tekkeni. Müügiloahoidja pakkumise kohaselt maksab 1200mg viaal raviasutusele XXX €. Ravitsüklike arvu mediaan atesolizumabiga oli uuringus 7, seega oleks ühe patsiendi ravi lisakulu XXX €.

Durvalumabi manustatakse 1500 mg esimese 4 ravitsükli ajal iga 3 nädala järel ja seejärel iga 4 nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Durvalumabi manustamiskordade arvu mediaan oli uuringus 7. Durvalumab on Eestis kättesaadav hinnaga XXX €/mg. Seega ühe ravitsükli lisamaksumus oleks XXX € ning ühe patsiendi ravi maksumuse lisakulu durvalumabiga XXX €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE² leidis, et atesolizumab parandab patsientide PFS-i ja OS-i, kuid kuna üldelulemuse kõverad ühtlustuvad umbes 30. kuuks, siis sellest pikemas perspektiivis on üldelulemuse kasu ebakindel. Taotleja esitatud mudeli baastsenaarium näitas täiendkulu tõhususe määraks 26 998 €/QALY. Hindajad pidasid tõenäoliseks vahemikku 32 433 – 48 770 €/QALY. NICE soovib atesolizumabi kasutada kaugelearenenud väikerakk kopsuvähi esmavaliku ravina patsientidel toimetulekustaatusega 0 ja 1.

Austraalias³ leiti, et usaldusväärne ajahorisont on kuni 5 aastat ning atesolizumabi tõenäoline täiendkulu tõhususe määr oleks 75 000 – 105 000 €/QALY, mõningate stsenaariumide puhul ka kuni 200 000€/QALY. Austraalia lükkas taotluse tagasi.

Kanada⁴ ei soovitata atesolizumabi kombinatsioonis karboplatiini ja etoposiidiga kaugelearenenud staadiumis väikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina. Ravimi täiendkulu tõhususe määr jäi suurusjärku 390 378 – 474 333 €. Võidetud tervisetulem 0,150 QALY't ja 0,244 LYG. Analüüsi ajahorisont oli 5 aastat.

Durvalumabi osas pole vaadeldavad riigid kulutõhususe hindamisega lõpuni jõudnud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Atesolizumabi müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi mudeli, milles on kasutanud lähteandmeid uuringust IMpower-133. Ajahorisondiks on valitud baastsenaariumis 20 aastat. Lisanduvaks kliiniliseks kasuks on leitud 0,4 QALY ning lisakuluks 11 695 € (26 444 €/QALY), kui plaatinat preparaadina kasutada karboplatiini.

Tsisplatiini puhul (mis on Eestis teenuse 265R hinnamudeli arvestuse aluseks) on vastavad väärtused 0,33 QALY, 11 682 € ning 35 622 €/QALY. Kui lühendada teiste riikide eeskujul ajahorisonti 5 aastale, siis kulutõhusus oluliselt ei muutu. Kui lisaks sellele vahetada sarnaselt PBAC hinnangule üldelulemuse ekstrapoleerimismeetod eksponentsiaalse asemel Weibull'i vastu (parim AIC/BIC skoor), on tsisplatiini taustal kliinilise kasu ulatus 0,23 eluaastat, 0,18 QALY ning ICER = 64 555 €/QALY. Durvalumabi müügilohoidjalt pole käesoleva hindamise ajaks kulutõhususe hinnangut laekunud.

Haigekassa koostas alternatiivina lihtsustatud kulutõhususe hinnangu, peamiselt selleks, et võrrelda durvalumabi ja atesolizumabi võimalikult sarnastel alustel (vt. tabel). Täpsemate andmete puudumise tõttu on durvalumabi puhul kasutatud samu elukvaliteedi andmeid, mida on kasutatud atesolizumabi kulutõhususe mudelis. PFS ja OS väärtused on võetud vahetult vastava ravimi uuringust.

	atesolizumab	durvalumab
ühe ravitsükli lisakulu		
immuunraviga	XXX	XXX
immuunravi tsüklite arv	7	7
lisakulu pts kohta	XXX	XXX
QOL PFS (keemia)	0,7364	0,7364
QOL PFS (immuunravi)	0,7425	0,7425
QOL pärast progressiooni	0,717	0,717
PFS kuudes (keemia)	4,3	5,4
aastates	0,3308	0,4154
PFS kuudes (immuunravi)	5,2	5,1
PFS aastates (immuunravi)	0,4000	0,3923
QALY PFS (keemia)	0,2436	0,3059
QALY PFS (immuunravi)	0,2970	0,2913
OS (keemia)	10,3	10,3
OS (immuunravi)	12,3	13
post prog aeg kuudes (keemia)	6	4,9
aastates	0,5000	0,4083
post prog aeg kuudes (immuunravi)	7,1	7,9
aastates	0,5917	0,6583
post prog QALY (keemia)	0,3585	0,2928
post prog QALY (immuunravi)	0,4242	0,4720
QALY (keemia)	0,6021	0,5987
QALY (immuunravi)	0,7212	0,7633
vahe	0,1191	0,1646
ICER QALY	75 400 €	221 926 €

Selle põhjal oleks atesolizumabi täiendkulu tõhususe määr umbes 75 000 €. Durvalumabi näitab see 3 korda ebasoodsamana.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Patsientide hulgaks hindab Eesti Onkoteraapia Ühing 50-55 ning Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts 52-64. Seega oleks teenuse muutmise lisakulu XX patsiendi puhul 575 000 € (atesolizumabiga) kuni 2,3 miljonit € (durvalumabiga).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Atesolizumabi lisamine levinud väikerakk kopsuvähi raviskeemi	Meditsiinilise tõhususe hindaja on palunud hinnata samal näidustusel ka atesolizumabi funktsionaalset analoogi durvalumabi
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	Durvalumabi hindamiseks on täiendavaid andmeid esitanud ka Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts
Teenuse alternatiivid	Tsisplatiinil ja etoposiidil baseeruv keemiaravi.	Alternatiivina tsisplatiinile on kasutusel ka karboplatiin.
Kulutõhusus	Atesolizumabi puhul müügiloahoidja nägemuses 35 622 €/QALY Haigekassa hinnangul 65 000 – 75 000 €/QALY, durvalumabi puhul kuni 222 000 €/QALY	Atesolizumabi ja durvalumabi efektiivsusnäitajad on väga sarnased. Ravimite maksumused erinevad mitmekordselt

Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis 50-64 patsienti	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku uutel patsientidel 350-450	
Teenuse piirhind	Ühe manustamiskorra maksumus atesolizumabi puhul puhul on XXX € ning durvalumabi puhul XXX €	
Kohaldamise tingimused	jah	Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused. Teised riigid on piiranud patsiendi toimetulekustaatuse (0-1)
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	575 000 € (atesolizumabiga) kuni 2,3 miljonit € (durvalumabiga)	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Taotletakse teineteise alternatiividena atesolizumabi ja durvalumabi kasutuselevõttu kaugelarenenenud väikerakk kopsukasvaja esmavaliku ravis. Väikerakkkopsuvähi raviskeemid on püsinud muutumatuna aastakümneid ning kaugelarenenud haigusega on patsiendi prognoos halb.</p> <p>Mõlemad ravimid pikendavad patsiendi üldist elulemust ligikaudu 2-3 kuu võrra, mis muidu jääks natuke alla ühe aasta.</p>	

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf

² <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10400/documents/final-appraisal-determination-document>

³ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/atezolizumab-psd-july-2019.pdf>

⁴ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2019/10156AtezolizumabSCLC_inEGR_NOREDACT-ABBREV_Post_03Oct2019_final.pdf