

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia
Taotluse number	1217
Kuupäev	juuni 2017

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks raviks lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel.

HER2+ rinnavähk on agressiivne rinnavähi vorm: haigus reageerib standardsele keemiaravile halvemini, ravivastus on lühem, haigus progresseerub ja metastaseerub kiiremini ning suremus on kõrgem kui teiste rinnavähi vormide korral. Rahvusvahelised ravijuhised soovivad neoadjuvantset ravi rakendada juhul kui on tegemist lokaalselt levinud, suure primaartuumori või põletikulise rinnavähiga. Neoadjuvantravi parandab kirurgilise ravi tulemust muutes kasvaja paremini opereeritavaks ja võimaldades kasutada rinda säästvat lõikust. Mida efektiivsem on varase rinnavähi ravi, nii neoadjuvantne kui adjuvantne, seda vähem patsiente metastaseerub ja vajab ravi metastaatilise haiguse korral. Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu.

1.2. Taotletav teenus

Pertuzumab (Perjeta, P) on vähirakkude pinnal olevate HER2 retseptorite dimerisatsiooni inhibiitor. Pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi (T) ja keemiaraviga on näidustatud neoadjuvantraviks täiskasvanud patsientidel, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt levinud, põletikuline või suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk.

Ravimi tõendus põhineb neoadjuvantsetel näidustustel tuginedes kahel randomiseeritud II-faasi avatud kliinilisele uuringul – NeoSphere ja TRYPHAENA. NeoSphere uuringus võrreldi pertuzumabi kolmes erinevas ravimikombinatsioonis (P+T+dotsetakseel / P+T/ P+dotsetakseel) trastuzumab + dotsetakseeliga, kõigis uuringuharudes manustati 4 tsüklit ravi. Parimad tulemused saavutati pertuzumabi kolmikravi rühmas. Kolmikravi saanud patsientidel täheldati operatsioonijärgne patoloogiline täieliku ravivastuse rinnanäärmes, bpCR määra statistiliselt olulist paranemist 16,8% võrra võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeli saanud patsientidega (45,8% vs. 29,0%, p = 0,0141). Sarnane tulemus saavutati ka üldises patoloogilises ravivastuses, tpCR (pCR määr rinnanäärmes ja aksillaarsetes lümfisõlmedes, antud näitajat peetakse tavapäraselt eelistatuks ravivastuse tulemusnäitajaks) osas – 17,8% võrra (39,3% vs 21,5%). 5-aasta analüüsi andmetel esines patsientidel, kelle raviskeemi lisati pertuzumab, haiguse taastekke, progressiooni või surma riski vähenemise trend, kuid tulemused ei olnud statistiliselt olulised. Uuring ei olnud disainitud (ei olnud piisavalt võimas, *powered*), tuvastamaks statistilist erinevust kaugtulemusnäitajate osas.

TRYPHAENA oli kontrollgrupita uuring, kus hinnati pertuzumabi kardiaalset ohutust ja efektiivsust lisatuna trastuzumabile ja erinevatele keemiaravi skeemidele kas samaaegselt või

järjestikuliselt ravina. Uuringus saavutati bpCR kõigis uuringurühmades – 57,3%-66,2%. tpCR saavutasid 54,7-63,6% patsientidest. Kokkuvõttes, mõlemad uuringud on teatud piirangutega: tegu on II faasi uuringutega, kuhu oli kaasatud suhteliselt väike arv patsiente, puuduvad pikaajalised efektiivsuse andmed ning uuringutes ei olnud piisavalt võimsust väljendamaks olulisi uuringutulemusi nagu PFS ja OS.

1.3. Alternatiiv

Praegune HER2-positiivse varase s.h lokaalselt levinud rinnavähi neoadjuvantravi on trastuzumabi kombinatsioon keemiaraviga (antratsükliinravi skeemid, dotsetakseel, karboplatiin) 3-6 tsüklit, millele järgneb adjuvantravina trastuzumab monoravi 1 aasta vältel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pertuzumab on neoadjuvantravis näidustatud kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoterapiaga. Pertuzumabi manustatakse veenisiseses infusioonina iga 3 nädala tagant, esmane annus on 840 mg ja järgnevad annused 420 mg. Trastuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus 8 mg/kg kehakaalu kohta veeniinfusiooni teel, millele iga 3 nädala tagant järgneb säilitusannuse 6 mg/kg kehakaalu kohta manustamine. Koos pertuzumabi ja trastuzumabi manustamisel on dotsetakseeli soovitatav algannus 75mg/m², mida seejärel manustatakse 3-nädalaste intervallidega raviskeemi järgi. Kui algannus on hästi talutav, võib järgnevate tsüklite puhul dotsetakseeli annust suurendada 100 mg/m²-ni.

Pertuzumabi manustatakse 3-6 tsüklit. Pertuzumabi maksumus ühe 3-nädalase tsükli kohta on [redacted] €. Sõltuvalt tsüklite arvust ning arvestades, et ravimi alustusannus on kahekordne, kujuneks maksumuseks [redacted] eurot. Seejuures NICE soovib eelistada 4 tsüklit. Teenusele lisandub trastuzumabi+keemiaravi kombinatsiooni kulu (3- 6 tsüklit). Pärast operatsiooni ravitakse patsiente adjuvantse trastuzumabiga kuni 1 raviaasta täitumiseni.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

ESMO varase rinnavähi ravijuhised¹ toovad välja, et duaalne-HER2 vastane blokaadi (P + T) kombinatsioonis keemiaraviga on parandandud ravivastust (pCR) võrreldes ühese-HER2 vastase blokaadi ja keemiaravi kombinatsiooniga. Seejuures juhatakse tähelepanu, et P+T kombinatsiooni soovitamiseks tavaprakikas on eelnevalt vajalik suuremahulise adjuvantravi uuringu Aphinity tulemuste avaldamine: „*The role of dual HER2 blockade (including a combination of trastuzumab and pertuzumab) is not well proven and such treatment is not recommended for routine use, although it may be discussed on a case-by-case basis*“.

NCCN²: soovib taksaani ja trastuzumabi kombinatsiooni koos või ilma pertuzumabita kui eelistatud valikut HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantses ravis (2A).

NICE³ : ravimi hüvitamist soovitatakse vaid juhul, kui ravimi müügiloahoidja nõustub kokkulepitud hinnalangusega. Tulenevalt kulutõhususe analüüsis eeldustega seotud ebakindlusega, jäeti mudelis arvestamata kulude vähenemine metastaatilise haiguse ravis. Sellise konservatiivse analüüsi tulemusel leiti, et ravimi kulutõhusus jääb aktsepteeritavasse suurusjärku. Seejuures juhiti tähelepanu, et puuduvad andmed kliinilistest uuringutest ravimi efektiivsusest kaugtulemusnäitajate osas. Kuigi leiti, et seos pCR ja pikema elulemuse vahel on tõenäoliselt olemas, ei ole seose täpne ulatus teada. Ekspertgrupp tõdes peale laiema tõendusmaterjali läbivaatamist, et positiivse raviefekti kandumine üle elulemuskasuks ei olnud veenev. Mudel oli

kõige tundlikum kliinilise efektiivsuse, pCR määra eelduste osas. Tulenevalt suhteliselt varasest müügiloa saamisest on piiratud andmeid kliinilistest uuringutest, mistõttu analüüsi läbiviimine pikaajalises perspektiivis oli suboptimaalne.

SMC⁴: hüvitamist ei soovitatud, sest ravi müügiloahoidja ei esitanud piisavalt usaldusväärset majandusanalüüsi (sh. sündmustevaba elulemuse andmeid peeti küsitavaks, mis oli üheks olulisemaks kulutõhuse mõjutajaks). Kliinilised eksperdid, kellega konsulteeriti, tõdesid, et pertuzumabiga saavutatakse suurem ravivastuse määr, kuid ei ole selge, kas tulemused kanduvad üle pikenenud elulemusele. Samuti lisas analüüsi ebakindlust asjaolu, et uuringuandmed olid ebaküpsed ja PFS tulemus ei olnud statistiliselt oluline.

Iirimaa (NCPE)⁵: ravimi hüvitamist ei soovitata tulenevalt tõendamata kulutõhususest, sest esitatud majandusanalüüs kasutas ekspertide hinnangul mittesobivat võrdlusravi (trastuzumab + dotsetakseel) ja kliinilisest praktikast erinevat ravijärjestust. Irimaal peetakse standardraviks neoadjuvandis järgmisi raviskeeme ACTH (doksorubitsiin + tsüklofosfamiid+ taksaan+ trastuzumab) või TCH (taksaan +karboplatiin+trastuzumab). Lisaks, analüüsis kasutati sündmuste vaba elulemuse, EFS prognoosimiseks surrogaatnäitaja, tpCR andmeid (mõõdetud vaid üks kord NeoSphere uuringu 12. ravinädalal). tpc oli võtmenäitaja, mis sensitiivsusanalüüsi andmetel mõjutas kulutõhusust enim. Ekspertide hinnangul on tpCR vale marker ennustamiseks EFS tulemust.

Kanada (CADTH)⁶: pertuzumabi hüvitamist kombinatsioonis trastuzumabi ja taksaaniga ei soovitata tulenevalt raviga saavutatavast ebaselgest kliinilisest kasust võrreldes trastuzumabi ja dotsetakseeliga, sest pCR ei ole valideeritud surrogaatnäitaja EFS või OS jaoks. Arvestades majanduslikus analüüsis kasutatud kliiniliste andmetega seotud ebakindlust, ei olnud võimalik teha järeldusi kolmikravi kulutõhususe osas.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloahoidja on esitanud pertuzumabi kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks Markovi mudelil baseeruva kulutõhususe analüüsi, mis tugineb NeoSphere uuringu ja metaanalüüsi andmetele (kaugtulemuste osas) ning otsestele kuludele ravikindlustuse perspektiivist 50-aastases perioodis. Mudelis on ravist saadavat kasu ja kulusid diskonteeritud 5%-ga. Analüüsis võrreldi omavahel P+T+dotsetakseeli vs. T+dotsetakseel, ravi kestuseks 4 tsüklit. Analüüsis leiti, et Perjeta lisamisega neoadjuvantravile võidetakse 0,35 eluaastat või 0,30 kvaliteedile kohandatud eluaastat ning kulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta on 27 060 eurot.

Seejuures on mudelis eeldatud, et bpCR saavutamine korreleerub sündmustevaba ja üldelulemusega ning et pCR saavutamine tähendab pikemaajalist EFS perioodis viibimist ja lokoregionaalsete metastaadide vältimist. Stsenaariumanalüüsis, milles eeldati, et patoloogilises ravivastuses on erinevus ravirühmade vahel 15%, tõusis ICER_{QALY} 36 349 euronit. Stsenaariumianalüüsis, kus eeldati, et pCR ei kandu üle paranenud sündmustevabaks elulemuseks (kahe näitaja vahel seos puudub), EFS andmeid kasutati NeoSphere uuringust (5-aasta andmed) ning ravist saadavat kasu ei ekstrapoleeritud uuringust pikemale perioodile, tõusis kulutõhusus 43 619 euronit. See tulemus peegeldab tõenäoliselt ravimi kulutõhusust kõige usaldusväärsemana.

Haigekassa, sarnaselt teiste rahvusvaheliste ekspertide hinnangutele, suhtub esitatud tulemustesse väga suure ettevaatusega, sest pikaajalised uuringuandmed, mis veenvalt tõendaksid pertuzumabi lisamisel neoadjuvantravile kasu kaugtulemusnäitajatele, puuduvad. Majandusanalüüsis surrogaatnäitaja pCR tulemusi ekstrapoleeritud sündmustevabale ja üldelulemusele. Kui suur seos tulemusnäitajate vahel esineb, ei ole teada. Konservatiivse stsenaariumianalüüsi kohaselt, kus

näitajate vahel seost ei ole, ei ole ravim kulutõhus. Samuti ei ole teada, milliseks kujuneks ravimi kulutõhusus kui tsüklite arv oleks teistsugune (nt. 6 tsüklit) ning raviskeemid keemiaravi osas erinevad. Lisaks mõjutab taotletava raviskeemi kulutõhusust trastuzumabi maksumus. Viimase odavnemisel muutub pertuzumabi kombinatsioonravi kulutõhusus veelgi ebasoodsamaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Vähiregistri 2014a. andmetel diagnoositi Eestis 732 uut rinnanäärmevähi esmasjuhtu, millest 48% oli regionaalse leviku või naaberorganhaaratusega. HER2-positiivsus esineb 15-20% rinnavähi juhtudest (53-70 patsienti). Kohalikule kogemusele tuginedes on taotleja prognoosinud patsientide, kes vajaksid neoadjuvantset varase HER2-positiivse rinnavähi ravi, 35-40 patsienti aastas. Seoses rinnavähi esinemissageduse tõusuga (~3% aastas), on tõenäoline edaspidine vajaduse kasv.

Rinnakasvaja TTH raportis (joonis 8)⁷ on kajastatud rinnavähi esmasjuhtude jagunemist haiguse staadiumi ja keemiaravi näidustatuse alusel. Raporti andmetel saab 65 patsienti lokoregionaalse haiguse raviks trastuzumabi (neo)adjuvantravis. Kui paljud neist patsiendid sobiksid saama neoadjuvantravis pertuzumabi, ei ole haigekassale teada.

Tuginedes meditsiinilise eksperdi hinnangule ravikuuride osakaalude jagunemises, kui pertuzumab muutuks kättesaadavaks neoadjuvantravis, kujuneks teenuse 229R maksumuseks 2 903,27 eurot. Eeldusel, et ravikuuride arv jääb samaks, mis 2017.aastaks prognoositi, tähendaks see lisakulu eelarvele 771 285 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

Pertuzumabi rahastamisel neoadjuvandis võiksid olla sätestatud järgmised kriteeriumid: primaartuumor ≥ 2 cm ($\geq T2$) või lümfisõlmede haaratus ($\geq N1$) või põletikuline rinnavähk, ECOG sooritusstaatus 0-1, LVEF $\geq 55\%$.

Taotleja selgituste kohaselt, mida pikem on periood adjuvantravi lõpu ja haiguse taastekke vahel, seda suurem on tõenäosus, et patsient reageerib hästi ravile, mida ta on saanud haiguse varases staadiumis. Seetõttu on taotleja hinnangul põhjendatud alustada haiguse taastekkel ravi varem kasutatud skeemiga (sh pertuzumabiga). Haigekassale teadaolevalt ei ole aga publitseeritud uuringuid patsientidega, kes on nii neoadjuvantses kui ka metastaatilise haiguse ravis saanud pertuzumabi, mistõttu ravimi kasutamine patsiendil mõlemas ravireas ei peaks olema lubatud.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	jah – keemiaravi kombinatsioonis trastuzumabiga teenuse 229R raames	

Kulutõhusus	MLH poolt esitatud analüüsis 27 060 eurot, sensitiivsusanalüüsis kuni 43 619 eurot. Haigekassa hinnangul on saadud tulemustega seotud arvestatav ebakindlus.	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 35-40 (taotleja prognoos)	
Teenuse piirhind	2903,27 eurot	
Kohaldamise tingimused	jah	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	771 285 eurot	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ raames kasutatava kolmikravi pertuzumab + trastuzumab + keemiaravi hüvitamise laiendamist HER2-positiivse rinnavähi neoadjuvantseks raviks lokaalselt levinud, põletikulise või suure retsidiveerumise riskiga rinnanäärmevähi varajases staadiumis täiskasvanud patsientidel. Ravi eesmärgiks on tervistumine või haiguse taastekke edasilükkamine ja elulemuse pikendamine patsientidel, kes ei tervistu. Ravimi efektiivsuse ja ohutuse andmed tuginevad kahel II faasi uuringul. Ravim parandab patoloogilise täieliku ravivastuse saamist lisatuna trastuzumab+keemiaravi kombinatsioonile, kuid milline on mõju kaugtulemusnäitajatele, ei ole teada. ESMO ravijuhend ei soovita pertuzumabi neoadjuvantravis tavapraktikana. Valdav osa rahvusvahelistest ekspertidest ei ole ravimi hüvitamist soovitanud tulenevalt ebaselgest kulutõhususest. EHK hinnangul on ravimi kulutõhususega seotud märkimisväärne ebakindlus, stsenaariumianalüüsis (mis peegeldab tulemusi kõige konservatiivsemalt) oli tulemuseks 43 619 eurot, mida ei saa pidada kulutõhusaks. Ravimi hüvitamisega kaasneks eelarvemõju 771 285 eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Senkus E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015

² NCCN Breast Cancer versioon 2.2017 – April 6 2017

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/TA424/chapter/1-Recommendations>

⁴ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/pertuzumab_Perjeta_Resub_FINAL_Nov_2016_Amended_08.12.16_for_website.pdf

⁵ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/09/Summary-Pertuzumab-16.pdf>

⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_pertuzumab_perjeta_nbc_fn_rec.pdf

⁷ Adamson A, Jaal J, Jõgi K, Pisarev H, Kiiwet R-A. HER2-positiivsete rinnakasvajate kemoterapia kliiniline tõendus põhjus ja kulutõhusus. Tartu: Tartu Ülikooli tervishoiu toimetised; 2016.