

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkor) lisamine
<b>Taotluse number</b>	974
<b>Kuupäev</b>	Mai 2018

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb 2013. a esitatud taotluse „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkori) lisamine tervishoiuteenuste loetellu“ menetlemise jätkamist.

Kopsuvähis eristatakse väikeserakulist (SCLC) ja mitte-väikeserakulist vormi (NSCLC). Mitte-väikeserakulisel vormil on omakorda 3 alaliiki: adenokartsinoom, suurerakuline kartsinoom ja lamerakuline kartsinoom.

Ravimi müügiloajärgne näidustus hõlmab täiskasvanute anaplastilise lümfoomkinaaspositiivse (ALK-positiivne) kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravi, täiskasvanute varem ravitud ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravi ja täiskasvanute ROS1-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi ravi.

Käesolevalt kompenseerib haigekassa kopsukasvajaga patsientidele teenust koodiga 309R „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur“, mille rakendustingimused ei näe ette ALK-translokatsiooni-spetsiifilist ravi. Rahastatud on järgnevad raviskeemid:

#### 1. rida

- 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 mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 2) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral säilitusraviks patsiendil, kelle haigus ei ole progresseerunud vahetult pärast platinapõhist kombinatsioonravi;
- 4) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 5) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast platinapõhist kombinatsioonravi.

#### 2. rida

- 1) dotsetakseeli monoravi;

- 2) TKI (erlotiniib, gefitiniib, afatiniib) kaugelearenenud EGFR-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi korral;
- 3) pemetrekseedi monoravi mittelamerakk-kopsuvähi korral, kui seda pole esimeses reas kombinatsioonina kasutatud.

ESMO ravijuhised<sup>1</sup> soovivad krisotiniibi kasutada ALK translokatsiooniga kopsukasvaja ravis juba esimeses reas või teises reas, kui patsient pole saanud seda eelnevalt. NCCN ravijuhiste<sup>2</sup> soovitus on sarnane ESMO-ga. Sama soovitustugevusega alternatiivina käsitleb NCCN ka alektiniibi.

### 1.2. Taotletav teenus

Krisotiniibi näol on tegemist suukaudse monoteeraapiaga (250 mg kapsel kaks korda päevas kuni haiguse progresseerumise või talumatute kõrvaltoimete tekkimiseni). Algse taotlusega sooviti krisotiniibile rahastust ALK –translokatsiooniga patsientidele 2 rea ravis. Hiljem on lisandunud tõendusmaterjali, mis toetab krisotiniibi kasutamist ka 1. reas.

#### 2. rea ravi.

Shaw et al. 2013. a juunis avaldatud avatud disainiga III faasi uuringus (PROFILE 1007)<sup>3</sup> võrreldi krisotiniibi kemoteeraapiaga 347 ALK-positiivsel kopsukasvajaga patsiendil, kes olid varasemalt saanud ühe plaatinol põhineva keemiaravikuuri. Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus, mis krisotiniibi grupis oli keskmiselt 7,7 kuud võrreldes 3 kuuga kemoteeraapia grupis. Ravivastuse määr oli vastavalt 65% ja 20%. Otsene üldise elulemuse analüüs ei näidanud krisotiniibi eeliseid kemoteeraapia ees. Uuringus oli lubatud patsientide *cross-over* pärast progressiooni ning 64% võrdlusrühma patsientidest jätkasid pärast progressiooni ravi krisotiniibiga.

#### 1. rea ravi.

2014. a lõpus ilmus uuring, mis võrdles krisotiniibi ravi eelnevalt ravimata kaugelearenenud ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi korral pemetrekseedi+tsisplatiin raviga (PROFILE 1014). Selle tulemusel on krisotiniibi müügiloleale lisandunud näidustus ALK-positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks.

Uuringusse kaasati III ja IV staadiumi ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähiga patsiendid, kes ei olnud eelnevalt levinud haiguse tõttu keemiaravi saanud. Haiged jagati juhuslikult krisotiniibi (n = 172) ja keemiaravi (n = 171) rühmadesse.

Krisotiniibi manustati 250 mg p/o kaks korda päevas. 53% keemiaravi rühmast said tsisplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi ja 47% karboplatiini ja pemetrekseedi kombinatsioonravi veenisiseselt iga 3 nädala järel kuni kuus ravikuuri. Kui keemiaravi ajal haigus progresseerus, võis haige jätkata ravi krisotiniibi rühmas ja vastupidi. 70% keemiaravirühma haigetest jätkas haiguse progresseerumisel krisotiniibravi ja 12% krisotiniibi rühma patsientidest jätkas plaatinapõhise keemiaraviga. 95% haigete ECOG-staatuse oli 0 või 1. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli krisotiniibi rühmas 10,9 ja keemiaravi rühmas 7,0 kuud ning erinevus oli statistiliselt oluline (riskide suhe 0,45; 95% CI 0,35–0,90; p < 0,001). Üldine elulemus oli mõlemas ravirühmas sarnane (riskide suhe 0,82; 95% CI 0,54–1,26; p = 0,36). Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud, kuid ühe aasta elulemus oli krisotiniibi rühmas 84% (95% CI 77–89%) ja keemiaravi rühmas 79% (95% CI 71–84%).

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale edastanud uuringu nelja aasta follow-up andmed (seisuga 30. nov 2016), mille kohaselt kemoterapia grupis oli mediaan OS 47,5 kuud, kuid krisotiniibi grupis jätkuvalt saavutamata. 4-aasta elulemus oli krisotiniibi rühmas 56,6% ning kemoterapia rühmas 49,1% (HR 0,760; 95% CI: 0,548 – 1,053).

Nende andmete põhjal on müügiloahoidja teinud matemaatilise meetodiga katse elimineerida *cross-over* efekti. Log-Rank testi abil on leitud oletatavateks OS mediaanideks vastavalt krisotiniibi puhul 59,8 kuud ja kemoterapia puhul 19,2 kuud (HR 0,346; 95% CI 0,081 – 0,718).

### 1.3. Alternatiiv

Eesti tingimustes võib lugeda kohaseks alternatiiviks krisotiniibile 1. reas:

- 1) plaatinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi pemetrekseediga kaugelearenenud EGFR-mutatsioonita mittelamerakk-kopsuvähi korral;
  - 2) bevatsizumabi kombinatsioonravi paklitakseeli ja karboplatiiniga kaugelearenenud mittelamerakk-kopsuvähi 1. rea ravis heas üldseisundis patsientidel (ECOG 0 või 1) koos järgneva monoraviga, kui haigus ei ole progresseerunud pärast plaatinapõhist kombinatsioonravi;
2. reas:
- 1) dotsetakseeli monoravi
  - 2) pemetrekseedi monoravi, kui seda pole 1. reas kasutatud.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Krisotiniibiga on ette nähtud fikseeritud annus 250 mg kaks korda päevas p.o. Patsiente tuleb ravida kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilise toime ilmnemiseni.

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud krisotiniibi 250 mg N60 (ühe kuu ravi) minimaalseks võimalikuks konfidentsiaalseks hinnaks raviasutusele (ühe 30-päevase ravitsükli hind) [redacted] €. Alternatiividena käsitletavad plaatinal põhinevad kemoterapia kuurid maksavad 33 – 938 €, bioloogilise ravi (bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin) kuur maksab 1365,88€.

PROFILE 1007 kohaselt (2. ravireas) oli krisotiniibi PFS 7,7 kuud. Seega maksab ühe patsiendi ravi 2. reas haigekassale [redacted] eurot.

PROFILE 1014 kohaselt (1. ravireas) oli krisotiniibi rühmas PFS 10,9 kuud. Seega oleks esimese reas ühe patsiendi maksumus [redacted] €.

Teenuse osutamiseks on vaja teha ALK fusiooni geeni test. Selleks teostatakse immunohistokeemiline uuring, mille positiivse vastuse korral järgneks kinitav FISH-test kasvaja koest. Immunohistokeemiline test tuleks teha kõikidel patsientidel, kes on antud ravi kandidaadid, seega kõigile metastaatilise mitteväikerakk-kopsukartsinoomiga haigetele.

Koodid on selleks:

66804 - Immuunohistokeemiline või tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), 30,07 eurot;

66823 - Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 blokk), 12,13 eurot.

Immunohistokeemia 3+ positiivsuse korral on vajalik teha kinnitav FISH test:

66637 - Interfaasi FISH histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral, hind 258,16 eurot.

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE<sup>4</sup> soovib kasutada ALK-positiivsete NSCLC patsientide esimese rea ravis. Hinnangus märgiti, et meetodid cross-over'i efekti elimineerimiseks olid asjakohased, kuid lisasid tulemustesse olulisel määral ebakindlust. Siiski aktsepteeriti üldelulemuse paranemise mediaanina vähemalt 3 kuud. NICE kasutas hindamises progressioonivaba perioodi elukvaliteedi kordajana 0,81 ning progressioonijärgselt 0,74 krisotiniibiga ning 0,66 võrdlusraviga.

Samuti soovib NICE kasutada krisotiniibi eelnevalt ravitud ALK-positiivsete NSCLC patsientide raviks.<sup>5</sup> NICE pidas erinevate cross-over'i efekti elimineerimise tõenäoliseks üldelulemuskasuks võrreldes dotsetakseeliga 7,1 kuud.

Šotimaal<sup>6</sup> soovitakse kasutada ALK-positiivsete NSCLC patsientide esimese rea ravis. Üldelulemuse paranemise ulatusena nähti seal 11,1 kuud.

Samuti soovib SMC kasutada krisotiniibi eelnevalt ravitud ALK-positiivsete NSCLC patsientide raviks<sup>7</sup>. Kliinilise kasu ulatusena aktsepteeriti 15-aastase ajahorisondiga mudelis 0,97 QALY võrreldes dotsetakseeliga.

Kanada<sup>8</sup> – The pan-Canadian Oncology Drug Review hindas krisotiniibi kompenseerimise taotlust kahel korral. Lõpliku hinnangu kohaselt soovitati krisotiniibi kompenseerida kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi patsientidel ECOG staatusega  $\leq 2$  tulenevalt kulutõhususe aktsepteeritavast tasemest. Komitee hinnangul võib krisotiniib standardraviga võrreldes ka mitte-kulutõhusaks osutada.

Austraalia<sup>9</sup> (PBAC) on krisotiniibi kompenseerimistaotlust hinnanud kolm korda. Viimasel korral andis kompenseerimiseks soovitus läbi hinnakokkuleppe ja riskijagamise skeemi, lähtudes sellest, et võrreldes pemetrekseediga on tõenäoline üldelulemuse paranemine 3,1 kuud ning tegeliku raviefekti mittevastavusel sellele, mille alusel kulutõhusust hinnati, kohustub taotleja riigile hüvitama aktsepteeritust väiksema kulutõhususe koos intressidega.

Irimaal<sup>10</sup> on hinnatud tootja esitatud 10-aastase ajahorisondiga mudelit, kus leiti 2. rea ravi täiendkulu tõhususe määraks baastsenaariumiga 185 798 €/QALY. Kliinilise kasu suuruseks leiti 0,252 QALY, seepärast ei soovitud krisotiniibi kasutusele võtta. 1. rea ravi kulutõhusust pole Irimaal hinnatud.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raportis TTH 28<sup>11</sup> sedastati, et krisotiniibi kasutamine ALK-positiivse mitte-väikerakk kopsuvähiga haigetel nii esimese kui teise rea ravina pärast platinapõhist keemiaravi pikendab võrreldes standardraviga progressioonivaba elulemust kuni 3 kuu võrra.

Tuginedes Irimaa hinnangule eeldatakse raportis krisotiniibist tulenevaks tervisevõiduks 0,252 QALY ning lisakuluks hetkel kehtiva mügiloahoidja esindaja tehtud hinnapakkumise alusel võrreldes tsisplatiin+gemtsitabiiniga [redacted] Ravi kestuseks krisotiniibiga on arvestatud 11 kuud (uuringu PROFILE 1014 alusel). Seega oleks krisotiniibi ICER QALY väärtus Eesti tingimustes [redacted] €.

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale omapoolse kulutõhususe analüüsi, milles on kasutanud NICE poolt väidetavalt aktsepteeritud (pole avalikes allikas kättesaadav) kliinilist kasu [REDACTED] ning saanud kulutõhususe näitajaks [REDACTED] €/QALY. Kalkulatsioon oli osaliselt arvestanud, nagu haigekassa ei maksaks 6 kuu jooksul progresseeruvate haigete eest. Haigekassa parandas kalkulatsiooni ning sai kulutõhususe näitajaks [REDACTED] €/QALY. Muus osas peab haigekassa müügiloahoidja esitatud arvutuskäiku reaalseks ja läbipaistvaks. Vaid kliinilise kasu ulatuse osas valitseb ravimiga läbi viidud uuringu disaini (cross-over) tõttu suur ebakindlus. Eesti tingimustesse koostatud analüüsid ei arvesta ALK-testimise kulusid.

Kui asendada müügiloahoidja esitatud kalkulatsioonis välja pakutud kliinilise kasu ulatus ([REDACTED] [REDACTED] sellega, mida kasutati Irimaal koostatud hinnangus (0,252 QALY), peaks 30 päeva ravi hind krisotiniibiga olema mitte kallim kui [REDACTED] et ICER väärtus ei ületaks 40 000 €/QALY

#### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal kuni 10 patsienti.

Kui ühe patsiendi ravikuluks arvestada [REDACTED] €, läheks 10 patsiendi ravi maksmaks kuni [REDACTED] €

##### 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. Kuna tegemist on tabletraviga, võib kaaluda selle kättesaadavaks tegemist ka soodusretseptiga

#### **5. Kokkuvõte**

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkor) lisamine	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteeraapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Esimeses reas plaatina+pemetrekseed; teises reas dotsetakseel teenuses 309R	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>QALY</sub> [redacted] kuni [redacted] €	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Kuni 10 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 kuu ravi maksumus [redacted] €. Et haigekassa saaks ravimit kulutõhusaks pidada, ei tohiks 1 kuu maksumus ületada [redacted] €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelarenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	[redacted], millele lisandub ALK fusiooni geenitestiga seotud kulu	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Krisotiniib annab konservatiivsel hinnangul eeldatavalt 0,252 QALY võrra täiendavat kliinilist kasu võrreldes hetkel rahastatava keemiaraviga. Üldise elulemuse paranemine ei ole hetkel veenvalt tõendatud (uuringutes oli lubatud cross-over pärast haiguse progressiooni). Keskmise ravikestuse korral (11 kuud) on lisakulu ühe patsiendi kohta [redacted] €.	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw326>

<sup>2</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

<sup>3</sup> <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214886>

<sup>4</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta406/resources/crizotinib-for-untreated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-pdf-82604546118853>

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta422/resources/crizotinib-for-previously-treated-anaplastic-lymphoma-kinasepositive-advanced-non-small-cell-lung-cancer-pdf-82604660332741>

<sup>6</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1504/crizotinib\\_xalkori\\_final\\_june\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1504/crizotinib_xalkori_final_june_2016_for_website.pdf)

<sup>7</sup> [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1505/crizotinib\\_xalkori\\_resubmission\\_final\\_september\\_2013\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1505/crizotinib_xalkori_resubmission_final_september_2013_website.pdf)

<sup>8</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_xalkori\\_1stln\\_nsclc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nsclc_fn_rec.pdf)

<sup>9</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/crizotinib-psd-11-2014.pdf>

<sup>10</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/NCPE-Summary-Crizotinib.pdf>

---

<sup>11</sup> [http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28\\_Kopsukasvaja\\_ravi.pdf](http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6765/4/TTH28_Kopsukasvaja_ravi.pdf)