

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

|                        |  |
|------------------------|--|
| <b>Teenuse nimetus</b> | Kopsukasvajate kemoterapiakuur<br>Ravimi alektiniib (Alecensa) lisamine<br>komplekshinda |
| <b>Taotluse number</b> | 1290   |
| <b>Kuupäev</b>         | Mai 2018   |

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing on esitanud taotluse „Kopsukasvajate kemoterapiakuur Ravimi alektiniib (Alecensa) lisamine komplekshinda“.

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

Alektiniibi müügiloajärgne näidustus on järgnev:

Alecensa monoterapiana on näidustatud anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) suhtes positiivse kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi (non-small cell lung cancer, NSCLC) esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidel.

Alecensa monoterapiana on näidustatud ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC raviks täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud krisotiniibiga.

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

1. rida

1) platinapõhine (tsisplatiin või karboplatiin) kombinatsioonravi (gemtsitabiin, vinorelbiin, etoposiid, paklitaksel või dotsetaksel) 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 platiinapõhist 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> soovitavad alektiniibi kasutada ALK translokatsiooniga kopsukasvaja ravis teises reas, kui patsient on progresseerunud krisotiniib ravi ajal.

NCCN ravijuhised<sup>2</sup> eelisatavad esimeses reas alektiniibi krisotiniibi ees, kuigi mõlema ravimi soovitusel tugevus on sama (kat 1). Kui esimeses reas on kasutatud krisotiniibi, soovitatakse 2. reas alektiniibi ja vastupidi.

### 1.2. Taotletav teenus

Alektiniibi näol on tegemist suukaudse monoteeraapiaga. Soovitatav annus on 600 mg (neli 150 mg kapslit), manustatuna kaks korda ööpäevas koos toiduga (ööpäevane koguanus 1200 mg) kuni haiguse progresseerumise või talumatute kõrvaltoimete tekkimiseni.

#### 1. rea ravi.

Alektiniibi on võrreldud ALEX uuringus<sup>3</sup> 1. rea ravina III faasi uuringus krisotiniibiga ALK-positiivsetel eelnevalt ravimata patsientidel (n=303). Alektiniibiga saavutati 12-kuu sündmusvaba elulemus (event free survival, EFS) 68,4% ja krisotiniibiga 48,7%. Haiguse progressiooni või surma risk vähenes alektiniibiga 53%.

Alektiniibi rühmas pikenes progressioonivaba elulemus nii neil patsientidel, kellel olid uuringusse värbamise hetkel kesknärvisüsteemi (KNS) metastaasid kui neil, kellel ei olnud. Alektiniibiga pikenes oluliselt aeg KNS metastaaside tekkeni võrreldes krisotiniibiga – 12 kuu jooksul vähenes KNS metastaaside tekkerisk 85%. Alektiniib läbib hematoentsefaalbarjääri. Uuring ei ole jõudnud alektiniibi PFS-i ega OS-i mediaanideni. Saavutati vaid krisotiniibi PFS (11.1 kuud; 95% CI, 9.1 - 13.1), seega on uuringu tulemused väga ebaküpsed.

EUNETHTA<sup>4</sup> on leidnud 1. rea ravis alektiniibi ja krisotiniibi PFS ebaküpsede andmete ekstrapoleerimise abil 30-aastase ajahorisondiga mudelis tõenäolised keskmised PFS-id eksponentsiaalfunktsiooniga vastavalt 35,4 kuud alektiniibiga ning 16,5 kuud krisotiniibiga (vahe 18,9 kuud). Sama meetodiga leitud keskmised OS-id olid vastavalt 72,0 kuud alektiniibiga ning 58,6 kuud krisotiniibiga (vahe 13,4 kuud).

#### 2. rea ravi.

Alektiniibi (ALC) on võrreldud ALUR uuringus<sup>5</sup> 2. rea ravina III faasi uuringus keemiaraviga (CT; pemetrekseed+dotsetakseel) ALK-positiivsetel eelnevalt krisotiniibiga ravitud patsientidel. 107 patsienti randomiseeriti (ALC n = 72; CT n = 35); 104 patsienti said  $\geq 1$  annuse uuringuravimit (ALC n = 70; CT n = 34). Vaheanalüüsi ajaks (26.01.17) oli mediaan follow-up: 6.5 kuud ALC, 5.8 kuud CT rühmas. Mediaan ravikestused: 20.1 nädalat ALC, 6.0 nädalat CT rühmas. Mediaan PFS uurija hinnangul oli 9.6 months (95% CI 6.9–12.2) ALC, 1.4 kuud (95% CI 1.3–1.6) CT rühmas (HR 0.15, 95% CI 0.08–0.29;  $p < 0.001$ ); Mediaan PFS sõltumatu uurija hinnangul oli 7.1 kuud ALC vs 1.6 kuud CT rühmas (HR 0.32, 95% CI 0.17–0.59,  $p < 0.001$ ). Üldine ravivastuse määr sõltumatu uurija hinnangul oli 36.1% ALC, 11.4% CT rühmas (erinevus 24.7%, 95% CI 0.05–0.43);

Mediaan ravivastuse kestus oli 9.3 kuud ALC (95% CI 6.9– [NE]) ja 2.7 kuud CT rühmas (95% CI NE). Kõrvaltoimeid (kõik raskusastmed) esines 77.1% ALC ja 85.3% CT rühmas, 3–5 raskusastme kõrvaltoimeid esines vastavalt 27.1% and 41.2% patsientidest, Üks surmaga lõppenud kõrvaltoime tuvastati CT rühmas. Kõrvaltoimeid, mis tingisid ravi katkestamise või doosi vähendamise, esines 10% ALC ja 20.6% CT rühmas.

### 1.3. Alternatiiv

Eesti tingimustes võib lugeda kohaseks alternatiiviks alektiniibile 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

Alektiniibiga on ette nähtud fikseeritud annus 600 mg (neli 150 mg kapslit), manustatuna kaks korda ööpäevas koos toiduga (ööpäevane koguanus 1200 mg) kuni haiguse progresseerumise või talumatute kõrvaltoimete tekkimiseni.

Müügiloahoidja esindaja on haigekassale teatanud alektiniibi 150 mg N224 (nelja nädala ravi) minimaalseks konfidentsiaalseks hinnaks raviasutusele (ühe 28-päevase ravitsükli hind) [redacted] €. Alternatiividena käsitletavat plaatinat põhinevad kemoterapia kuurid maksavad 33 – 938 €, bioloogilise ravi (bevatsizumab+paklitakseel+karboplatiin) kuur maksab 1365,88€.

Ravi kestuse mediaan oli ALEX uuringus 17,9 kuud ning krisotiniibiga 10,7 kuud (544 päeva). Seega oleks uuringuandmete järgi ühe patsiendi mediaankulu alektiniibile (19,44 ravitsükli) [redacted] €

Teenuse osutamiseks on vaja teha ALK fusiooni geeni test. Selleks teostatakse immuunohistokeemiline uuring, mille positiivse vastuse korral tehakse kinnitav FISH-test kasvaja koest. Immunohistokeemiline test tuleks teha kõikidel patsientidel, kes on antud ravi kandidaadid, seega 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.

Immuunohistokeemia 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>6,7</sup> pole saanud tootjalt taotlust alektiniibi hindamiseks 2. reas. 1. rea ravi hinnangu oodatav avaldamise kuupäev on 15. august 2018.

SMC<sup>8</sup> pole alektiniibi hinnanud

Kanada<sup>9</sup> – The pan-Canadian Oncology Drug Review on andnud hoolimata ebakindlatest elulemusandmetest soovitus kasutada alektiniibi 2. rea ravis pärast krisotiniibi. Esimese rea ravi on alles hindamisel.

Austraalia<sup>10</sup> (PBAC) on andnud soovitus alektiniibi kasutamiseks 2. reas pärast elnevat ALK-spetsiifilist ravi. Soovitus tugines kuluminimeerimisanalüüsile päevadoosi hindade võrdluses Austraalias rahastatava tseritiniibiga.

#### **3.2. Kulutõhusus Eestis**

Kuna uuringute andmed on üldelulemuse osas ebaküpsed, ei ole haigekassal võimalik koostada lihtsustatud kulutõhususe kalkulatsiooni. Müügiloahoidja esindaja on haigekassale esitanud 30-aastase ajahorisondiga mudelanalüüsi, milles on ekstrapoleeritud puuduolevad andmed sarnaselt EUNETHTA analüüsis viidatule. Mudel põhineb peamiselt otsestel võrdlusuuringutel krisotiniibiga, kuid võimaldab kaudselt kasutada võrdlusena ka kemoteraapiat (pemetrekseed+plaatina). Müügiloahoidja on kasutanud krisotiniibi võrdluskulude arvutamiseks krisotiniibi avalikku hinda ning saanud alektiniibi kulutõhususeks 23 913 €/QALY võrdluses krisotiniibiga ning 50 933 €/QALY võrdluses keemiaraviga.

Kui asendada mudelis krisotiniibi hind sellega, mis oli krisotiniibi müügiloahoidja viimane hinnapakumine haigekassale, kujunes mudelis alektiniibi kulutõhususeks 44 308 €/QALY (võrdluses krisotiniibiga). Kui asendada mudelis krisotiniibi hind sellega, mida haigekassa peab krisotiniibi puhul kulutõhusaks, kujuneb alektiniibi kulutõhususeks 55 470 €/QALY.

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

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

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks igal aastal kuni 5 patsienti. Samas võib patsientide hulk erialaekspertide hinnangul küündida ka kuni 10-ni

Kui ühe patsiendi ravikuluks arvestada [REDACTED] € läheks 5-10 patsiendi ravi maksma [REDACTED] €. Eelarvemõju hinnang ei arvesta hetkel potentsiaalse krisotiniibi rahastamisega.

#### 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 ka selle lisamist soodusravimite loetellu.

### **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> on arvatatud ebaküpsete andmete pealt ning on hetkel kasutatava alternatiiviga (keemiaravi) võrreldes 50 933 €/QALY. Kui krisotiniib jõuab kompenseerimise hinnaga, mida haigekassa peab kulutõhusaks, oleks alektiniibi kulutõhusus võrreldes krisotiniibiga 55 470 €/QALY   |            |
| <b>Omaosalus</b>   | Puudub   |            |
| <b>Vajadus</b>   | Kuni 5-10 patsienti aastas   |            |
| <b>Teenuse piirhind</b>  | 1 kuu ravi maksumus [redacted]   |            |
| <b>Kohaldamise tingimused</b>  | Täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi II rea raviks  |            |
| <b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b> | [redacted] €, millele lisandub ALK fusiooni geenitestiga seotud kulu.  |            |
| <b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>                              | Alektiniib on ALK-positiivse mitteväikerakk kopsuvähi märklaudravim, mis ebaküpsete andmete pealt ekstrapoleerituna (OS mediaane pole saavutatud) annab eeldatavalt 1,6 QALY võrreldes hetkel mitte rahastatava krisotiniibiga või 1,93 QALY võrreldes hetkel rahastatava keemiaraviga täiendavat kliinilist kasu. Üldise elulemuse paranemise ulatus ei ole hetkel veenvalt selge. Alektiniibi ei saa pidada kulutõhusaks ravimeetodiks pakutud hinnatasemel. Keskmise ravikestuse korral (17,9 kuud) maksab ühe patsiendi ravi [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/NEJMoa1704795>

- 
- <sup>4</sup> [http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03\\_Alectinib\\_Final\\_Assessment\\_Report-revised\\_version\\_Feb\\_2018.pdf](http://www.eunetha.eu/wp-content/uploads/2018/01/PTJA03_Alectinib_Final_Assessment_Report-revised_version_Feb_2018.pdf)
- <sup>5</sup> [https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl\\_5/mdx440.058/4109970](https://academic.oup.com/annonc/article/28/suppl_5/mdx440.058/4109970)
- <sup>6</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/ta438>
- <sup>7</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10206>
- <sup>8</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_alectinib\\_alecensaro\\_nslc\\_2ln\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_alectinib_alecensaro_nslc_2ln_fn_rec.pdf)
- <sup>9</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_xalkori\\_1stln\\_nslc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_xalkori_1stln_nslc_fn_rec.pdf)
- <sup>10</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/alectinib-psd-july-2017.pdf>