

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Atesolizumab kombinatsioonis bevarsizumabiga mitteresetseeritava maksarakulise vähi ravis
Taotluse number	1462
Kuupäev	21. mai 2021

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue teenuse „Atesolizumab kombinatsioonis bevarsizumabiga mitteresetseeritava maksarakulise vähi ravis“ lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu maksa kaugelearenenud hepatotsellulaarse vähi (*hepatocellular carcinoma, HCC*), RHK-kood C22 raviks.

Maksavähk on kõrge letaalsusega haigus, olles sageduselt 6. kohal kõikidest vähkidest ja vähisurmades 4. kohal maailmas. Sagedasemad kroonilise maksakahjustuse ja HCC põhjused maailma erinevates geograafilistes piirkondades on erinevad. Sagedamini on nendeks viiruslik hepatiit (HCV, HBV), toksiinid (nt. aflatoksiin B), alkoholne maksakahjustus ja metaboolne sündroom.

HCC korral on tegemist kõrgelt vaskulariseeritud kasvajaga, mille patogeneesis mängivad olulist rolli mitmed proangiogeneetilised faktorid. PD-L1 ja PD-L2 ning VEGF üleekspressioon kasvajakoes viitab haiguse halvale prognoosile.

HCC prognoos klassifitseeritakse eelkõige BCLC skoori alusel, mis võtab arvesse nii kasvaja staadiumi, maksa funktsiooni kui patsiendi üldseisundi. See skoor on ravi algoritmi alus paljudes rahvusvahelistes ravijuhistes. Üldise elulemuse mediaan sõltub tugevalt BCLC staadiumist ja on vastavalt - BCLC 0: 38 kuud; BCLC A: 25 kuud; BCLC B: 10 kuud; BCLC C: 7 kuud; BCLC D: 6 kuud ($p < 0,0001$). Veel kasutatakse TNM skoori, mis arvestab ainult kasvajakollekte suurust ja arvu. Child-Pugh skoori kasutatakse lisaks ka, aga see võtab arvesse ainult maksafunktsiooni.

Kuratiivne HCC ravi on kirurgiline (maksa resektsioon, maksa ortotoopiline transplantatsioon) või invasiivradioloogiline (RFA, alkoholi injektsioon jt.). See on võimalik eelkõige väga varastel ja varastel (BCLC 0 ja A) ning harva vahepealse staadiumi (BCLC B) HCC juhtudel. Sellised juhud avastatakse tavaliselt riskigrupi plaanipärasel skriinimisel (meil vähem aktuaalne) või muudel näidustustel teostatud uuringutel juhuleiuna. Eesti reaalsuseks on pigem kaebuste põhine pöördumine (valu, kaalukaotus, põhihaiguse aspektist kiire maksafunktsiooni halvenemine, harvem ruptuur verejooksuga kõhuõõnde jt). mis annab tunnistust levinud juhtude olulisest osakaalust. HCC ravivõimalused Eestis on Euroopa keskmised - kättesaadavad ja regulaarselt tehtavad on transarteriaalne embolisatsioon ja kemoembolisatsioon, süsteemravist on kättesaadav esimese rea monoterapia (sorafeniib või lenvatiiniib), puudu on teise rea süsteemravi, võimalikud on maksa transplantatsioon ja loomulikult maksaresektsioonid kirurgilise standardina opereeritavatel juhtudel.

Haigestumus HCC-sse Eestis kasvab, keskmiselt 5% aastas. Veerandil juhtudest on levik täpsustamata ja kauglevik diagnoosimisel esineb 30-40% juhtudest. Enamus HCC diagnoose on kaugele arenenud mitteresetseeritavad, halva prognoosiga haigusjuhud. Kaugele arenenud HCC korral on 5 aasta elulemus väga madal – 2-17%, olenevalt riigist. Ravimata mitteresetseeritavate HCC patsientide üldise elulemuse mediaan on ~7 kuud. Eestis on HCC 1 aasta elulemus 22%, mis

on madal ja viitab kaugelearenenud juhtude suurele osakaalule, tõsisele maksakahjustusele ja/või halvale üldseisundile haiguse avastamisel, aga ka ravivõimaluste piiratusel. 5 aasta elulemus Eestis selle haiguse puhul on 6%, mis on taotlust hinnanud meditsiiniala eksperdi andmetel halvim näitaja kõigi pahaloomuliste kasvujate hulgas.

Kuigi BCLC klassifikatsioon ei ole eeldatava ravigrupi piiritlemiseks otseselt võrreldav TNM-põhise staadiumitesse jaotumisega, võib potentsiaalseks HCC süsteemse ravi sihtgrupiks hinnata TNM II-IVB staadiumi patsiente, keda on **Eestis praegu keskmiselt 50-60 patsienti aastas**.

Kuigi ravi atesolizumabi (ATE) ja bevatsizumabiga (BEV) on uuritud ja näidustatud üldjoontes samadel patsiendi gruppidel (Child-Pugh A; BCLC B-C; ECOG 0-1) kui sorafeniibi ja lenvatiiniibi, ei saa neid sihtrühmasid omavahel päris identseks pidada.

2018. aastal diagnoositi Eestis 138 esmast maksavähi juhtu, kellest ligi 90%-l (124) oli tegemist HCC-ga. Neist ca 50 patsienti olid primaarselt kaugele arenenud mitteresetseeritava haigusega, heas üldseisundis (ECOG 0-1) ning sobisid süsteemraviks arsti otsuse kohaselt. Need patsiendid värvati ka ATE/BEV allpool kirjeldatud uuringusse IMbrave-150, kus 12 kuu üldelulemus ATE/BEV rühmas oli 67% ja 18 kuu üldelulemus 52%. Kui need uuringuandmed teisendada Eestile vastavatesse patsientide arvudesse, siis kui aastas vajab ravi 50 uut patsienti, on 1 aasta pärast neist elus 34 ja 1,5 aasta pärast 26 patsienti.

Seega, kui Eestis sobib **kokku süsteemravile ca 50 HCC patsienti**, siis neist **70% ehk 35 patsienti sobivad ATE/BEV kombinatsioonravile**.

Tõenäoliselt tekib taotletava teenuse ja alternatiivi kasutamise vahel lisaks ka mingisugune liikuv tasakaal, mida määratlevad erinevad faktorid (kõrvaltoimete tüübi eelistused, arstide kogemus ja eeltoodud kaused faktorid kombinatsioonravi eelistamiseks, suur tuumorikoormus maksas, makrovaskulaarne invasioon, väljendunud/veritsevate vaariksute puudumine jne.

1.2. Taotletav teenus

Meditsiiniala eksperdi hinnangu põhjal korrigeerituna on atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga (ATE/BEV) näidustatud täiskasvanud, hea sooritusvõimega (ECOG 0-1), säilinud maksafunktsiooniga (Child-Pugh A) ja varasemat onkoloogilist süsteemravi mittesaanud patsiendile lokaalselt kaugelearenenud või metastaatilise ja/või mitteresetseeritava HCC raviks. Ekspert soovib siduda näidustuse HCC-ga (RHK-kood C22.0). Lisaks on taotleja pidanud oluliseks BCLC-klassifikatsiooni rakendamist ravile kvalifitseeruva patsiendi määratlemisel (BCLC B-C).

Ülemaailmselt aktsepteeritud ravijuhistes (NCCN, ESMO, ASCO jt.) on taotletav tervishoiuteenus esitatud esmavaliku ravina ülalnimetatud näidustustel. Alternatiivset suukaudset ravi rakendatakse vastunäidustuste esinemisel esmavaliku ravile.

Ravimi manustamisega lisandub praegu kehtiva standardraviga võrreldes lisateenusena tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi (kood 7419, 51,70 eurot), lisaks erarstiabi visiit hinnaga 15,62 eurot.

ATE/BEV efektiivsust ja ohutust HCC ravis võrrelduna sorafeniibiga on hinnatud suuremahulises pikaajalises randomiseeritud pimendamata kliinilises uuringus IMbrave150, kuhu olid kaasatud nii viraalse kui ka mitteviraalse etioloogiaga patsiendid erinevate kroonilise maksakahjustuse aluseks olevate domineerivate etioloogiliste faktoritega piirkondadest (valdavalt mitteasiadid). Valitud katsealused võiksid üldjoontes katta ka Eestis maksavähi põhjuseks olevate eeldatavate etioloogiliste faktoritega (hepatiit, alkohol, viiruslik etioloogia).

Uuringu sihtgrupil on olnud regionaalselt või süsteemselt levinud mitteopereeritav HCC, olulise tunnuseks on lisatud kliinilis-radioloogiliselt diagnoositud HCC olemasolu uuringusse värbamisel.

Meeste/naiste osakaal oli tavapärane, enamik makrovaskulaarse haaratuse ja +/- ekstrahepaatilise levikuga, suhteliselt hea üldseisundi ja maksafunktsiooniga patsiendid (2/3 kaebusteta).

Pimendamata uuringusse randomiseeriti 501 patsienti ATE/BEV ja sorafeniibi raviharusse. Uuringu ajaline kestvus oli 34 kuud. Ravi keskmine pikkus ATE-ga oli 7,4 kuud, BEV-ga 6,9 kuud.

IMbrave150 esmasteks tulemusnäitajateks olid üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus (hinnatuna RECIST 1.1 kriteeriumite alusel).

31.08.2020 seisuga, jälgimisaja mediaaniga 15,6 kuud ja 280 üldise elulemuse sündmuse alusel hinnati **üldiseks elulemuseks** ATE/BEV raviharus **19,2 kuud vs 13,4 kuud** sorafeniibi harus (HR, 0,66 [95% CI, 0,52, 0,85]; $P=0.0009$). Üldise elulemuse tulemused on nii statistiliselt kui ka kliiniliselt olulised (elulemuse vahe ca 6 kuud).

Progressioonivaba elulemus 29.08.2019 seisuga ja jälgimisaja mediaaniga 8,6 kuud oli statistiliselt oluliselt pikem ATE/BEV raviharus sorafeniibi haruga võrreldes: mediaan, **6,8 kuud** [95% CI, 5,7 kuni 8,3] vs. **4,3 kuud** [95% CI, 4,0 kuni 5,6]; stratifitseeritud surma või progressiooni riskide suhtega (0,59; 95% CI, 0,47 – 0,76; ; $P<0.001$).

Teiste tulemusnäitajate osas täheldati peaaegu **30% ravivastust** (k.a. 7,7% täielik radioloogilis-hematoloogiline ravivastus) ja **74% haiguse kontrolli määra**, mis ületas sorafeniibi vastavad näitajad 3-kordselt ravivastuse osas ja 20% võrra haiguse kontrolli määra osas.

Erineva raskusega kõrvaltoimeid esines praktiliselt kõikidel patsientidel mõlemas ravigrupis (98,2% vs 98,7%). III-IV astme kõrvaltoimeid vastavalt 56,5% vs 55,1% juhtudest ehk praktiliselt võrdselt. Ühe komponendi ATE/BEV harus lõpetas kõrvaltoimete tõttu 15,3% uuritavatest (mõlemad komponendid lõpetas 7%) vs 10,3% ravi lõpetanudid sorafeniibi harus kõrvaltoime tõttu ravi lõpetanutest.

Ülemisest seedetraktist pärit veritsuse esinemissagedus oli 7% vs 4,5%.

Olulisemad III-IV astme kõrvaltoimed ATE/BEV harus olid vererõhu ja maksanäitajate tõus (transaminaasid, bilirubiin), trombotsütopeenia ning raviinfusiooniga seotud reaktsioonid.

Olulisemad kõrvaltoimed sorafeniibi harus olid vererõhu tõus, diarröa, väsimus, isutus, maksanäitajate tõus, nahalööve, kõhuvalu.

Sorafeniibi kõrvaltoimed tunduvad subjektiivselt halvemini talutavatena (nt. diarröa, isutus, nahalööve), kui tõsise kõrvaltoime tingimusi täitvad ATE/BEV kõrvaltoimed (nt. vererõhu tõus, maksanäitajate tõus).

1.3. Alternatiiv

Taotletava teenuse alternatiividena on käsitletavad suukaudsed ravimid sorafeniib ja lenvatiniib, mis on kantud Eesti Haigekassa ravimite loetellu 100% soodusmääraga HCC (C22) raviks, ravimi väljakirjutamise õigusega onkoloogil, kuni haiguse progresseerumiseni, kui ravi alustamise sorafeniibi või lenvatiniibiga on hinnanud konsiilium (vähemalt 3 onkoloogi) vastavaks järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud kaugelearenenud või opereerimatu hepatotsellulaarne kartsinoom, patsiendi üldseisund on hea (funktsionaalne klass 0-1 ECOG järgi) ning maksa funktsioon ei ole oluliselt häiritud.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Kulutõhususe analüüsi põhjal on 3-nädalase ravitsükli kulud järgmised: ATE 1200mg [redacted] eurot, BEV 15mg/kg [redacted] eurot, tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi (kood 7419) 51,70 eurot ning eriarsti korduv vastuvõtt (kood 3004) 15,92 eurot. Kokku

maksab ühe patsiendi üks ATE/BEV ravikord haigekassale [REDACTED] eurot ning ühe patsiendi ravi kokku [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)¹: soovib kasutada ATE/BEV kombinatsioonravi kaugele arenenud või mitteopereeritava HCC raviks süsteemse ravi esmavalikuna täiskasvanutel juhul, kui nende maksafunktsioon vastab Child-Pugh tasemele A ning patsiendi üldseisund on hea (funktsionaalne klass 0-1 ECOG järgi). Standardraviks kaugele arenenud või mitteopereeritava HCC korral on sorafeniib või lenvatiniiib.

Kanada (pCODR)²: annab tingimusliku soovitusena kasutada ATE/BEV kombinatsioonravi esmavalikuna süsteemravi vajavatel metastaatilise või mitteopereeritava HCC-ga täiskasvanud patsientidel juhul, kui ravimi kuluefektiivsus langeb aktsepteeritavale tasemele. Ravile sobivad varasemat süsteemravi mittesaanud, ECOG 0-1 ja Child-Pugh tase A patsiendid. ATE/BEV ravi jätkatakse kuni kliinilise kasu lõppemiseni või sobimatu toksilisuse saavutamiseni.

Austraalia (PBAC)³: soovib ATE/BEV kombinatsioonravi kaugele arenenud ja mitteopereeritava BCLC staadium B või C HCC raviks varasemat süsteemravi mittesaanud patsientidel. PBAC rõhutab olulist kliinilist vajadust ravi järele selles patsiendipopulatsioonis ning tunnustab ATE/BEV kombinatsioonravi märkimisväärset kliinilist kasu, vaatamata üldise elulemuse andmete ebaküpsusele. PBAC arvamusel on ATE/BEV kombinatsioonravi kuluefektiivsus aktsepteeritav taotletud hindade juures, kui sõlmitakse riskijagamise kokkulepe, välistamaks piirangute väliselt rakendatava ravi hüvitamist.

Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja on esitanud haigekassale Eesti tingimustele kohandatud kuluefektiivsuse analüüsi. Analüüs põhineb Markovi mudelil, on koostatud IMbrave150 uuringu andmete alusel ja vastab taolistele analüüsidele esitatud nõuetele. Võrdlusravina on käsitletud seni samal näidustusel enimkasutatud sorafeniib, mille suhtes on läbi viidud ka otsesed pikaajalised võrdlusuuringud. ATE/BEV alternatiivina on kasutamishäidustuse mõttes käsitletav ka lenvatiniiib, kuid otsesed võrdlusuuringud ATE/BEV suhtes selle ravimiga puuduvad ning antud toimeaine kasutamine Eestis on alles algusjärgus. Mudeli alusel sorafeniibi suhtes arvatud ICER_{QALY} on 53 486 eurot, maksimaalne võimalik aktsepteeritav ICER_{QALY} väärtus on 40 000 eurot. Esitatud kuluefektiivsuse näitaja muudab veelgi ebasoodsamaks sorafeniibi geneerilise alternatiivi eeldatav turule jõudmine 2021. aasta jooksul, geneerilise sorafeniibi esialgse hinna alusel arvatud ICER_{QALY} oleks 59 259 eurot. Kuluefektiivsuse näitaja on korrigeeritav ravimi(-te) hinnalangus(-te) arvelt.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel diagnoositakse Eestis aastas kuni 35 HCC patsienti, kes kvalifitseeruksid ravile ATE/BEV kombinatsiooniga.

1 patsiendi ravikulud ATE/BEV kombinatsioonraviga [REDACTED] eurot

Teenuse osutamise kulud: 11x(51,70 eurot+15,92 eurot)=743,82 eurot

Kokku: [REDACTED] eurot 1 patsiendi kohta aastas

35 patsiendi ravikulud aastas ATE/BEV kombinatsioonraviga: [REDACTED] eurot

1 patsiendi ravikulud sorafeniibiga:

2020. aastal hüvitas haigekassa sorafeniibi 49 patsiendile kokku 622 919,48 euro eest, välja on kirjutatud 183 retsepti. Viimasega seoses lisandub eriarsti korduv vastuvõtt 15,92 eurot ehk $183 \times 15,92 = 2913,36$ eurot, kokku 625 832,84 eurot. Ühe patsiendi keskmine ravikulu sorafeniibiga on seega 15 685,46 eurot aastas, sorafeniibi hinnalanguse korral 10 959,78 eurot aastas.

35 patsiendi ravikulud aastas sorafeniibiga: 548 991,10 eurot, sorafeniibi hinnalangusel 383 592,30 eurot

Lisakulu haigekassa eelarvele: hetkel kuni [REDACTED] eurot, sorafeniibi hinnalanguse korral [REDACTED] eurot.

Lenvatiniib on olnud hüvitatud alates 1.10.2020, mistõttu võrreldavad hüvitamise andmed selle ravimi kohta puuduvad.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispirangutest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Soovitud kuluefektiivsuse näitaja saavutamisel piisab, kui teenuse rakendustingimuste kehtestamisel lähtuda ATE/BEV kehtivatest näidustustest, sorafeniibile kehtivatest soodustingimustest ning erialaeksperdi soovitustest:

HCC (C22.0) raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui ravi alustamise ATE/BEV kombinatsiooniga on hinnanud konsiilium (vähemalt 3 onkoloogi) vastavaks järgmistele kriteeriumidele: diagnoositud kaugelarenenud või opereerimatu hepatotsellulaarne kartsinoom, patsiendi üldseisund on hea ning maksa funktsioon pole oluliselt häiritud (ECOG 0-1, BCLC B-C, Child-Pugh A). Teenuse lisamisel loetellu võiks kaaluda siduva hinnakokkuleppe sõlmimist tingimusega, et teenuse maksumus langeb juhul, kui alternatiivse ravimi hind haigekassale langeb.

Piisava hinnalanguse mitta saavutamisel tuleb täpsemalt sätestada patsientide selektsioon ja vastavad võimalikud ravivalikud.

4. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Atesolizumab kombinatsioonis bevatsizumabiga mitteresetseeritava maksarakulise vähi ravis	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Suukaudne sorafeniib, lenvatiniib	
Kuluefektiivsus	ICER _{QALY} 53 486 eurot, võrreldes sorafeniibiga	Kohandatav tasemele 40 000 eurot komponendi(-tide) hinnalangusel

Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt kuni 35	
	teenuse osutamise kordade arv aastas: 11 ühe patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	███ eurot	Lisandub tsütostaatilise ravikuuri planeerimine ja manustamine, kuni 24 tundi 51,70 eurot ja eriarsti korduv vastuvõtt 15,92 eurot
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ mln eurot (35 patsiendi sorafeniibiga ravimisega võrreldes)	Kuluefektiivsuse kohandamisel vähendatav
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud tsütostaatiliseks raviks kauglearenenud või mitteopereeritava HCC-ga patsientidele.</p> <p><i>ATE toime tulemusel lõppeb PD-L1/PD-1 vahendatud immuunvastuse inhibeerimine, sh reaktiveerub kasvajakasvust immuunvastus, kutsumata esile antikehast sõltuvat tsellulaarset tsütotoksilisust. BEV on VEGF-i inhibiitor, mis neutraliseerib VEGF-i bioloogilise aktiivsuse, mis põhjustab kasvajate vaskularisatsiooni taandarengut, normaliseerib kasvaja allesjäänud veresoonestikku ja pärsib uue veresoonestiku teket, pärssides seeläbi tuumorite kasvu.</i></p> <p><i>PDL1-inhibiitori ja VEGF-inhibiitori kombineerimisel on nende toime sünergiline.</i></p> <p><i>ATE/BEV ravi on kõrvaltoimete poolest üldjoontes sarnane alternatiivse raviga, kuid põhjustab vähem subjektiivselt halvasti talutavaid kõrvaltoimeid. Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on 53 486 eurot. 35 täiskasvanud patsiendi aastane ravi maksaks ravikindlustusele ███ mln eurot.</i></p>	

5. Kasutatud kirjandus

¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta666/chapter/1-Recommendations>

² https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2020/10217AtezolizumabBevacizumabHCC_fnRec_EC_Pos_t17Nov2020_final.pdf

³ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2020-07/positive-recommendations-07-2020.pdf>