

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.
Taotluse number	1504
Kuupäev	mai 2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse „Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi.“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotletav näidustus on kooskõlas ravimi Bavencio (avelumab) müügiloajärgse näidustusega¹.

Uroteliaalne kartsinoom lokaliseerub põies (90-97%), neeruvaagnas (8%), kusejuhas või kusitis (2%). Kusepõievähk on kõige sagedasem kuseelundkonda haarav pahaloomuline kasvaja. Uroteliaalne (ehk transitoorakuline) kartsinoom on selle peamine histoloogiline tüüp nii Ameerika Ühendriikides kui ka Euroopas, kus see moodustab 90% kõigist põievähkidest. Mittepereeritava lokaalselt levinud või metastaatilise uroteliaalse kasvaja standardravi on plaatinat sisaldav süsteemne kemoterapia. Elulemuse mediaan tsisplatiini sisaldava keemiaravi korral on 14-15 kuud ja karboplatiini sisaldava keemiaravi puhul 9-10 kuud².

1.2. Taotletav teenus

Avelumab on inimese immunoglobuliini G1 (IgG1) monoklonaalne antikeha, mis on suunatud programmeeritud rakusurma ligand-1 (PD-L1) vastu, reaktiveerides kasvajakasvust immuunvastust¹.

Avelumabi efektiivsust ja ohutust esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast plaatinapõhist keemiaravi (4-6 tsüklit gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsiooni või gemtsitabiini ja karboplatiini kombinatsiooni), on hinnatud kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilises uuringus JAVELIN Bladder 100². Uuringusse värvatud 700 patsienti randomiseeriti suhtes 1:1 saama kas säilitusravi avelumabi (10mg kg kohta iga 2 nädala tagant) ja parima toetava ravi kombinatsiooniga või ainult parimat toetavat ravi (kontrollgrupp). Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS) kogu populatsioonis ja OS PD-L1 positiivsete kasvajakasvate korral. Ühe aasta möödudes oli elus 71,3% avelumabi grupi patsientidest ja 58,4% kontrollgrupi patsientidest (mediaan OS 21,4 vs 14,3 kuud; P = 0.001) ning PD-L1 positiivsete korral 79,1% avelumabi grupi patsientidest ja 60,4% kontrollgrupi patsientidest (P<0.001). Progressioonivaba elulemuse (PFS) mediaan oli avelumabi grupis 3,7

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/bavencio-epar-product-information_et.pdf

² Powles T et al (2020). Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. N Engl J Med 383:1218-30.

kuud ja kontrollgrupis 2,0 kuud ning PD-L1 positiivsete korral avelumabi grupis 5,7 kuud ja kontrollgrupis 2,1 kuud. Raskemaid kui 3 astme kõrvaltoimeid esines 47,4% avelumabi grupi patsientidest ja 25,2% kontrollgrupi patsientidest.

1.3. Alternatiiv

Tervishoiuteenuste loetellu kuulub ravimiteenus 351R „Kusepõie- ja kuseteede kasvajate kemoteeraapiakuur“, mis sisaldab järgnevaid raviskeeme:

- 1) gemtsitabiini ja tsisplatiini kombinatsioonravi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendile ei ole näidustatud ravi M-VAC skeemi järgi;
- 2) kombinatsioonravi M-VAC skeemi järgi: kusepõievähi neoadjuvantne, adjuvantne või palliatiivne ravi, kui patsiendi seisund võimaldab läbi viia toksilisemat keemiaravi.

ESMO (*European Society of Medical Oncology*) põievähi ravijuhendis³ soovitatakse kaugelearenenud või metastaatilise haiguse esmavaliku raviks tsisplatiin sobilikele patsientidele tsisplatiini sisaldavat kemoteeraapiat (I, A), millele järgnevalt progressiooni puudumise korral avelumabi säilitusravi (I, A; ESMO skoor 4). Patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse karboplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni (II, B), millele järgnevalt progressiooni puudumise korral avelumabi säilitusravi (I, A). PD-L1 positiivsetele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse alternatiivina ka pembrolizumabi või atezolizumabi (III,B).

NCCN-i (*National Comprehensive Cancer Network*) põievähi ravijuhend⁴ soovitab patsientidele, kellele sobib tsisplatiin, esimeses ravireas tsisplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni (kategooria 1), millele järgnevalt avelumabi säilitusravi (kategooria 1) või tiheda annustamisega M-VAC skeemi (kategooria 1), millele järgnevalt avelumabi säilitusravi (kategooria 1). Patsientidele, kellele tsisplatiin ei sobi, soovitatakse karboplatiini ja gemtsitabiini kombinatsiooni (kategooria 2A), millele järgnevalt avelumabi säilitusravi (kategooria 1). Kui kasvaja ekspresseerib PD-L1 või sõltumata PD-L1 ekspressioonist, kui ükski platiinat sisaldav keemiaravi ei sobi, soovitatakse atezolizumabi või pembrolizumabi (kategooria 2A).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Avelumabi (Bavencio) soovitatav annus on 800 mg intravenoosselt manustatuna 60 minuti jooksul iga 2 nädala järel. Ravimi manustamist tuleb jätkata soovitatava raviskeemi kohaselt kuni haiguse progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni.

Müügiloa hoidja esindaja on teinud haigekassale hinnapakkumise ravimpreparaadi Bavencio (200mg, 20mg/ml viaal) osas, mille korral on pakendi hind haigekassale [redacted] eurot.

Uringus JAVELIN Bladder 100 oli avelumabi saanud patsientide mediaan ravikestus 24,9 nädalat, millest lähtuvalt on ühe patsiendi ravi maksumus avelumabiga keskmiselt [redacted] eurot (50 viaali).

³ Powles T et al (2021). Bladder cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* vol 33, is 1.

⁴ Flaig TW et al (2022). Bladder Cancer, Version 1.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. URL: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/bladder.pdf

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁵ soovib avelumabi kasutamist esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi järgmistel tingimustel:

- avelumabi kasutamine lõpetatakse pärast 5-aastast katkematut ravi või haiguse progressiooni korral varem;
- firma tagab avelumabi hinna vastavalt kokkuleppele.

Leiti, et esineb katmata ravivajadus ja avelumab vastab NICE elu lõpus elupikendavate ravimite kriteeriumitele. Baasstsenaariumi kulutõhususe näitaja ICER tõusis pärast NICE tehtud modifikatsioone üle 70 000£. Pärast firma tehtud patsientide juurdepääsu skeemi pakkumist ja 5 aastase ravi pikkuse piirangu seadmist, oli ICER NICE jaoks aktsepteeritav.

Šotimaa (SMC)⁶ soovib avelumabi kasutamist esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi. Soovitus põhineb Patsientide Juurdepääsu Skeemi kokkuleppel, mis tagab aktsepteeritava kulutõhususe. SMC tõi välja, et esineb ebakindlus avelumabi ravikestuse osas, suur proportsioon uuringu patsientidest said ravi ka pärast progressiooni ning lisaks esineb ebakindlus ka pikaajalise elulemuskasu osas.

Kanada (CADTH)⁷ soovib avelumabi kasutamist kombinatsioonis parima toetava raviga esmavaliku säilitusraviks mitte opereeritava, paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi, järgmistel tingimustel:

- kulutõhusus on paranenud vastuvõetava tasemeni;
- eelarve mõju on kohandatud.

Patsiendid võivad saada ravi kuni progressioonini või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni. Leiti, et pakutud hinnaga ei ole avelumab kulutõhus ning sellega kaasneb ka oluline eelarve mõju. CADTH analüüs andis kulutõhususe näitaja ICER-i väärtuseks 278 373\$ (võideti 0,65 täiendavat qaly-t), arvestades, et Kanadas aktsepteeritav kulutõhususe tase on 50 000\$, eeldab see vähemalt 83% hinnalangust, et ravimit saaks lugeda kulutõhusaks.

Austraalia (PBAC)⁸ soovib avelumabi kasutamist paikset levinud (staadium III) või metastaatilise (staadium IV) uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast esimese rea platinapõhist keemiaravi, sektsioon 100 raames. Soovitus põhines tingimusel, et allahindluse ja riskijagamise skeemiga saavutatakse sobilik kulutõhususe tase. PBAC oli rahul, et avelumab tagab teatud patsientidele olulise üldise elulemuse kasu võrreldes parima toetava raviga, samas nentis aga, et selle kasu PD-L1 negatiivsete patsientide hulgas on ebakindel. PBACi hinnangul jäi kulutõhususe näitaja ICER vahemikku 55 000 kuni 75 000\$ (võideti 0,47 täiendavat qaly-t), mis oli nende hinnangul kõrge.

⁵ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta788/resources/avelumab-for-maintenance-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-urothelial-cancer-after-platinumbased-chemotherapy-pdf-82611563554501>

⁶ <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/6187/avelumab-bavencio-final-july-2021-amended-050821-for-website.pdf>

⁷ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/Reviews2021/10225AvelumabUC_FnRec_REDACT_EC23Mar2021_final.pdf

⁸ <https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2021-03/files/avelumab-urothelial%20carcinoma-psd-mar-2021.pdf>

Esitatud majandusmudel is korrigeeris PBAC ajahorisondi 7,5 aasta peale, kasutas avelumabi grupis ravi lõpetamise eksponentsiaalset ekstrapoleerimist ja ei kasutanud ravi lõpetamise reeglit (ehk 3% patsientidest sai avelumabi kuni 10 aastat).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloa hoidja esindaja on esitanud haigekassale lihtsustatud kulutõhususe analüüsi, milles on võetud arvesse avelumabi maksumust ning JAVELIN Bladder 100 uuringu tulemusnäitajaid avelumabi ja parima toetava ravi gruppides. Viimase järgi arvutati välja täiendav elulemuskasu, milleks oli 7,1 kuud (OS 21,4 vs 14,3 kuud) ehk 0,59 aastat. Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastad (QALY) saadi kasutades Šotimaa hinnangus välja toodud tervisekasu koefitsiente (pärinevad JAVELIN Bladder 100 uuringust): progressioonieelsel perioodil 0,772 ja progressioonijärgsel perioodil 0,698. Lähtuvalt eelnevast leiti, et avelumabi ja parima toetava ravi kombinatsiooniga võidetakse võrreldes ainult parima toetava raviga 0,42 täiendavat QALY-t. Arvestades Bavenciole tehtud hinnapakumist (■■■■■€ viaal) ja ühe patsiendi kohta kuluvat viaalide arvu (50 viaali), sai taotleja ühe eluaasta (ICERly) maksumuseks ■■■■■€ ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta (ICERqaly) maksumuseks ■■■■■€.

Haigekassa sai arvestades 50 viaaliga ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks ■■■■■€ ja ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta maksumuseks ■■■■■€. Võttes arvesse Eestis aktsepteeritavat kulutõhususe taset, peaks avelumabi pakendi hind langema täiendavalt veel ca ■■■% (tehtud hinnapakumisest), et ravimit saaks lugeda kulutõhusaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja lähtub patsientide arvu prognoosis Eesti surma põhjuste registri andmetest, millest järeldab, et IV staadiumi uroteliaalvähiga ravivajajaid on ligikaudu 100 patsienti aastas. Üldseisundi tõttu sobivad nendest ravile ligikaudu 40-45 patsienti. Viimastest omakorda ca 20-1 patsiendil peatab plaatinat sisaldav kemoterapia haiguse progresseerumise ja need patsiendid on sobilikud avelumabi säilitusraviks. Taotleja hinnangul lisanduks esimesel aastal ravile 15, teisel 18 ja kolmandal 20 patsienti aastas.

Täpsemate andmete puudumise tõttu tugineb haigekassa taotleja poolt esitatud prognoosile.

Arvestades asjaolu, et avelumab ei asenda mitte ühtegi teist teenust, siis võib avelumabi kulu täies mahus lisakuluks lugeda. Lähtudes taotleja esitatud patsientide arvu prognoosist ja punktis 2 arvatud ühe patsiendi ravi maksumusest avelumabiga, kaasneks taotletava teenuse hüvitamisega kolmandaks kompenseerimise aastaks ravikindlustuse eelarvele lisakulu ca ■■■■■ eurot aastas.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui ravi jätkatakse pärast haiguse progresseerumist või ravimi kliinilise kasu kadumist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohaldamise tingimuste väljatöötamisel tuleb arvesse võtta avelumabi müügiolajärgset näidustust: esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi. Lisaks peaks arvestama ka asjaolu, et uuringusse JAVELIN Bladder 100 kaasati patsiendid, kelle toimetuleku staatus oli ECOG ≤ 1 ning kes olid eelnevalt saanud 4-6 tsüklit platiinat sisaldavat kemoterapiat.

Ravimi omaduste kokkuvõtte soovib avelumabi kasutada kuni haiguse progressiooni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni, uuringus JAVELIN Bladder 100 sai suur proportsioon uuringu patsientidest ravi ka pärast progressiooni, mistõttu on näiteks Ühendkuningriik seadnud ravimile 5 aastase kasutamise piirangu. Haigekassa hinnangul peaks ravi kestuse piirama kas progressiooniga või samuti mõne ajalise piiranguga. Täpsed kohaldamise tingimused on vaja välja töötada koostöös onkoloogide erialaseltsidega.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Ei	Säilitusravile otsesed alternatiivid puuduvad
Kulutõhusus	███ eurot/QALY	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	ca 20 patsienti Keskmiselt 24,9 ravinädalat patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	Pakutud hinnaga ███ eurot (2-nädalane ravikuur)	
Kohaldamise tingimused	Jah	Esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel (ECOG ≤ 1), kes on progressioonivabad pärast platiinapõhist keemiaravi (4-6 tsüklit).
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse	Ca ███ eurot kolmandaks aastaks	

eelarvele aastas kokku	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb uue teenuse "Immuunravi avelumabiga monoterapiana esmavaliku säilitusraviks paikset levinud või metastaatilise uroteliaalse kartsinoomiga täiskasvanud patsientidel, kes on progressioonivabad pärast platinapõhist keemiaravi" lisamist tervishoiuteenuste loetellu.</p> <p>Kolmanda faasi avatud randomiseeritud kliinilise uuringu JAVELIN Bladder 100 andmetel võidakse avelumabi ja parima toetava ravi kasutamisel võrreldes ainult parima toetava raviga 7,1 täiendavat elukuud.</p> <p>Avelumabi säilitusravi hüvitamisega kaasneks ligi [redacted] euro suurune lisakulu aastas. Taotletava hinnaga ei saa avelumabi kulutõhusaks pidada, selle saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus - [redacted] %.</p>