

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri hinna tõstmine
Taotluse number	1073
Kuupäev	2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ramutsirumabi lisamist mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri 323R kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidele, kui haigus on progresseerunud pärast platiinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi (s.t. II liini keemiaraviks) kombinatsioonis paklitakseeliga või monoravina, kui kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud. Selline on ka ramutsirumabi ametlik näidustus.

Maovähk on haigus, mille puhul esinevad vähirakud mao koes, gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi korral on haaratud mao-söögitoru ühenduskoht. Haigus metastaseerub varakult ja ligi 50% esmasjuhtudest on tegemist primaarselt kaugelearenenud haigusega, mil näidustatud ravivõimaluseks on palliatiivne (elupäevi pikendav, vaevusi leevendav) ravi.

1.2. Taotletav teenus

Ramutsirumabi (Cyramza) efektiivsust ja ohutust on kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomiga patsientidel, kel haigus on progresseerunud pärast platiinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi, uuritud kahes põhiuuringus. RAINBOW¹ uuringus leiti, et ramutsirumab kombinatsioonis paklitakseeliga parandab võrreldes platseebo+paklitakseeliga üldelulemust 2,27 kuud (9,63 vs 7,36 kuud) ja progressioonivaba elulemust 1,5 kuud (4,4 vs 2,9 kuud). REGARD² uuringus leiti, et ramutsirumab koos parima toetusraviga (BSC) võrreldes platseebo koos parima toetusraviga parandab üldelulemust 1,4 kuud (5,2 vs 3,8 kuud) ja progressioonivaba elulemust 0,8 kuud (2,1 vs 1,3 kuud).

Uuendatud taotluses on kirjeldatud ka analüüsi³ ramutsirumab + paklitakseeli toimes kohta 2. ravireas HER-2 positiivsetel gastroösofageaal adenokartsinoomiga patsientidel, kelle haigus on progresseerunud trastuzumabil põhineval ravikombinatsioonil. 5-1 patsiendil 10-st oli stabiilne haigus peale ramutsirumabi kombinatsioonravi, keskmine haiguse kontrolli all püsimine oli 8 kuud. Uuringus täheldatud ravivastuse pikenenud püsimine näitab vajadust edasiste kliiniliste uuringute järele, mis keskenduksid EGF ja angiogeneesi signaalradade vahelise vastastikuse mõju uurimisele. Täna trastuzumabi järgselt ramutsirumab ametlikult näidustatud ei ole ning sellele sihtgrupile hüvitamist ei taotleta.

1.3. Alternatiiv

Teenuse 323R raames kasutatavad monoterapiad irinotekaani või dotsetakseeliga heas üldseisundis haigel platiinapreparaati ja fluorouratsiili sisaldanud 1. rea ravi järel.

ESMO ravijuhend⁴ soovib 2. ravireas kasutada dotsetakseeli, paklitakseeli, irinotekaani või ramutsirumabi (viimane monoravi või kombinatsioonis paklitakseeliga) patsientidele, kelle sooritusstaatus on 0-1 (tõendustase I, soovitus tugevus A). Patsientidel, kellel esineb haiguse

progressioon >3 kuud peale esimese liini keemiaravi, võib kaaluda sama ravikombinatsiooni uuesti kasutamist (IV, C).

NCCN⁵ soovib eelistada metastaatilise või lokaalselt kaugale arenenud vähi korral teises ravireas järgmiseid raviviise, millel on 1. kategooria tõenduspõhisus*: ramutsirumab+paklitakseel, monoravina dotsetakseel, paklitakseel, irinotekaan.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja (MLH) konfidentsiaalse hinnapakumise kohaselt maksab ramutsirumabi pakend (10mg/ml 10ml N1) haiglaapteegile [redacted] eurot. Ravimi soovituslik annus kombinatsioonis paklitakseeliga on 8 mg/kg 28-päevase ravitsükli 1. ja 15. päeval, enne paklitakseeli infusiooni ning monoravimina 8 mg/kg iga 2 nädala järel. RAINBOW uuringus oli kombinatsioonravi korral ramutsirumabi keskmine annus 640 mg (7 viaali) ning ravi kestuse mediaan 18 nädalat, st. 9 annustamist maksumusega [redacted] eurot ning REGARD uuringus oli keskmine annus 538 mg (6 viaali) monoravina 8 nädalat ehk 4 annustamist maksumusega [redacted] eurot⁶.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁷: ramutsirumabi hüvitamise osas monoravina või kombinatsioonis paklitakseeliga ei langetatud positiivset otsust tulenevalt ravimi ebasoodsast kulutõhususest. Ekspertide analüüsi tulemusel leiti, et kõige usutavam täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ramutsirumab + paklitakseel vs. BSC + paklitakseel on ICER_{QALY}=408 200 £ ning ramutsirumabi monoterapia vs. BSC ICER_{QALY}= 188 100 £. Hinnangus leiti, et ramutsirumabi kombinatsioonravi ega monoravi hindamisel ei saanud elulõpu ravi kriteeriumeid otsuse langetamisel arvesse võtta, sest mõlemal juhul ei ole ravimiga üldelulemuse pikenemise 3-kuuline tingimus täidetud.

Iirimaa (NCPE)⁸ – eksperdid leidsid, et ravimist saadav kasu on mõõdukas, kuid maksumus arvestatav, mistõttu ei peetud ravimit kombinatsioonis paklitakseeliga ega monoravina kulutõhusaks ja hüvitamist soovitata.

Kanada (CADTH)⁹: ravimi hüvitamist soovitatakse heas üldseisundis (ECOG staatusena 0 või 1) patsientidele, kellele on näidustatud ravim kombinatsioonis paklitakseeliga, kuid monoravi hüvitamise osas ei langetatud positiivset otsust tulenevalt ebapiisavast tõenduspõhisusest kliinilise kasu osas. Taotletud hinna juures ei hinnatud ravimit kulutõhusaks, mistõttu on positiivse rahastamisotsuse tingimuseks märkimisväärse täiendava hinnaalanduse saavutamine, mis parandaks ravimi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele.

Austraalia (PBAC)¹⁰: ravimi hüvitamist soovitatakse kombinatsioonis paklitakseeliga (monoravi ei hinnatud) eeldusel, et ravimi hind langeb oluliselt. Taotletava hinna juures leiti, et ravimi kulutõhusus on vastuvõetamatult kõrge arvestades tagasihoidlikku kliinilist kasu ja märkimisväärset toksilisust.

*Category 1: based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate; preferred intervention: interventions that are based on superior efficacy, safety and evidence; and when appropriate, affordability

ESMO-MCBC¹¹: Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Ühendus (ESMO) on välja töötanud valideeritud meetodi vähiravimite kliinilise kasu hindamiseks. Mitte-kuratiivsete sekkumiste hindamisel sai ramutsirumab skaalal 1-5 hindeks „2“. Seejuures hinne „4“ ja „5“ iseloomustavad kõrgel tasemel tõestatud kliinilist kasu ja nende ravimite väärtuse ja kulutõhususe hindamist soovitatakse esmajoones.

3.2. Kulutõhusus Eestis

MLH on esitanud ramutsirumabi mono- ja kombinatsioonravi majanduslikuks hindamiseks lihtsustatud analüüsid, milles võrreldi ramutsirumabi (+/- paklitakseel) kulutõhusust võrdluses parima toetava raviga (BSC). Seejuures kuludena on arvestatud 70 kg kaaluga patsiendi ramutsirumabi (st 600 mg) annuse maksumusega ja kombinatsioonravi korral paklitakseeli ravi maksumusega (see oli võrdsustatud teenuse 325R Munasarjakasvajate kemoteeraapiakuuri maksumusega). Võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastate (QALY) arv oli baasstsenaariumides võetud NICE hinnangust võrdluses parima toetava raviga. Analüüsi tulemusel leiti, et kombinatsioonraviga vs BSC võidetakse 0,33 QALY-t ja kulutõhusus on $ICER_{QALY}=100\ 699$ eurot ning monoraviga vs BSC võidetakse 0,12 QALY-t ja $ICER_{QALY}=151\ 092$ eurot.

Haigekassa viis omalt poolt läbi kordusanalüüsid monoravi + BSC vs BSC ja kombinatsioonravi vs paklitakseel. Seejuures arvestades asjaolu, et Eestis on patsientidele 2. ravireas ravivõimalused kättesaadavad, tuginedes Iirimaa hinnangus (mis lähtus rahastaja perspektiivist ning kus kuluditulused oli sarnaselt Eesti praktikale¹² diskonteeritud 5%) võidetud kvaliteetsete eluaastate arvule (mõlemas 0,1 QALY) ning arvestades punktis 2 toodud ramutsirumabi maksumust ja paklitakseeli maksumust Eestis. Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et kombinatsioonravi kulutõhus vs paklitakseel on $ICER_{QALY}=264\ 318$ eurot ning monoravi kulutõhusus vs BSC on $ICER_{QALY}=100\ 486$ eurot. Tegu on väga lihtsustatud analüüsiga, sest tervisekasu andmed on pärinevad modelleeritud majandusmudelitest, mille sisendeid ei ole haigekassal olnud võimalik kontrollida ega nende mõju tulemustele hinnata. Seega on analüüsi tulemustega seotud arvestatav ebakindlus.

Monoravi	Annustamis-kordi	Maksumus (EUR)	Kombinatsioonravi	Annustamis-kordi	Maksumus (EUR)
ramutsirumab 600mg + BSC	4	█	ramutsirumab 700mg + paklitakseel 150mg	9 + 14	█
BSC	3	-	paklitakseel 150mg	9	█
Kulude erinevus		█	Kulude erinevus		█
Võidetud QALYde arv		0,10	Võidetud QALYde arv		0,10
$ICER_{qaly}$ (EUR)		100 486	$ICER_{qaly}$ (EUR)		264 318

Elulõpuravi korral peetakse Eestis tavapäraselt aktsepteeritavaks kulutõhususe tasemeks $ICER_{QALY} \leq 40\ 000$ eurot. Ramutsirumabi kulutõhusus ületab mõlemas sihtgrupis seda tulemust 2,5 - 7 korda. Arvestades ramutsirumabiga kliinilistes uuringutes saavutatud tagasihoidlikku tervisekasu, ei ole haigekassa hinnangul tekkiv lisakulu vastavuses ravimist saadava kasuga.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Esimesel kuni kolmandal kasutusaastal prognoosib taotleja raviks sobivaid patsiente 30, neljandal 25. Kuigi Vähiregistri 2007-2011.a andmed näitavad teatavat patsientide arvu langust, siis rahvusvaheline statistika³ Ida-Euroopa osas, samuti taotleja poolt esitatud PERH-i maovähi esmasjuhtude dünaamika aastatel 2011-2013 ega haigekassa teenuse 323R viimase 4 aasta kasutusstatistika isikute arvu lõikes (2015 – 421 isikut; 2016 - 392; 2017 - 410; 2018 – 424) selget langustendentsi ei kajasta.

MLH selgituste kohaselt saaks 75% patsientidest monoterapiat ja 25% kombinatsioonravi paklitakseeliga. Prognoos tugineb eksperthinnangule, mille kohaselt on monoterapia paremini talutav ning võimaldab jätta paklitakseeli järgmisesse raviritta ning kombinatsioonraviks sobivad heas üldseisundis patsiendid, kes vajaksid kiiret ravivastust. Samas arvestades, et need väited ei tugine teadusandmetel ning asjaolud, et ravimi ametlik monoravi näidustus kehtib juhul, kui kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud ning kombinatsioonravi on võrreldes monoraviga kliinilistes uuringutes näidanud suuremat progressioonivaba kui ka elulemuse kasu, on küsitav, kas praktikas toimuks patsientide jaotumus kirjeldatu kohaselt.

Kui ■ patsienti saaksid monoravi ja ■ patsienti kombinatsioonravi, siis tähendaks see arvestades punktis 2 välja toodud ravi maksumusi, lisakulu ravikindlustuse eelarvele kuni 547 206 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohased

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud - ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni kohaldamise tingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse optimaalseks kasutamiseks tuleks ramutsirumabi kättesaadavust piirata patsientidega, kelle üldseisund on hea (ECOG sooritusstaatus 0 või 1).

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mao-ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri hinna tõstmine	ramutsirumabi lisamine teenusesse 323R
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	paklitakseel, dotsetakseel, irinotekaan	
Kulutõhusus	Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et kombinatsioonravi ramutsirumab+paklitakseel kulutõhus vs paklitakseel on ICER _{QALY} = 264 318 eurot ning monoravi kulutõhusus vs BSC on ICER _{QALY} = 100 486 eurot.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 25-30 (taotleja hinnang)	EHK hinnangul on taotleja poolt prognoositud patsientide arvu langus küsitav.
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 4-9 (pt kohta)	

Teenuse piirhind	Taotluse rahuldamisel tuleb vastava kompleksteenuse hind ümber arvestada.	
Kohaldamise tingimused	Jah, vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakuluravikindlustuse eelarvele aastas kokku	547 206 eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb ramutsirumabi lisamist teenusele 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“. Kahes põhiuuringus on tõestatud, et ramutsirumab kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomiga patsientidel, kel haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi parandab üldelulemust 2,3 kuud kombinatsioonis paklitakseeliga võrreldes platseebo+paklitakseeliga ning et ramutsirumab koos parima toetusraviga võrreldes platseebo koos parima toetusraviga parandab üldelulemust 1,4 kuud. Kordusanalüüsi tulemusel leidis haigekassa, et kombinatsioonravi ramutsirumab+paklitakseel kulutõhus vs paklitakseel on $ICER_{QALY} = 264\,318$ eurot ning monoravi + BSC kulutõhusus vs BSC on $ICER_{QALY} = 100\,486$ eurot. Hüvitamise korral võib lisakuluks eelarvele kujuneda kuni 547 206 eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹Wilke H et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 1224–35.

²Fuchs CS et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014; 383: 31–39.

³Tehfe M, Tabchi S, Laterza MM, De Vita F. Ramucirumab in HER-2-positive gastroesophageal adenocarcinoma: an argument for overcoming trastuzumab resistance. *Future Oncol.* 2018 Feb;14(3):223-228. doi: 10.2217/fon-2017-0434. Epub 2018 Jan 10.

⁴E. C. Smyth et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 27 (Supplement 5): v38–v49, 2016 doi:10.1093/annonc/mdw350

⁵NCCN Guidelines. Gastric Cancer. 2019 v1

http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

⁶https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/register_2015/1073_taatlus.pdf

⁷<https://www.nice.org.uk/guidance/ta378/resources/ramucirumab-for-treating-advanced-gastric-cancer-or-gastroesophageal-junction-adenocarcinoma-previously-treated-with-chemotherapy-82602795958981>

⁸<http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/02/Final-web-summary-26072016.pdf>

⁹https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ramucirumab_cyramza_gc_fn_rec.pdf

¹⁰<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2018-03/files/ramucirumab-psd-march-2018.pdf>

¹¹Cherny NIA standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS). 2015 *Annals of Oncology* 26: 1547–1573

<https://www.esmo.org/score/cards/#mcbs-view-table>

¹²https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/balti_juhis_ravimite_farmakooekonomiliseks_hindamiseks.pdf