

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuuri hinna tõstmine
Taotluse number	1073

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb ramutsirumabi lisamist mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuurile 323R järgmiselt:

- 1) Ramutsirumabi kombinatsioonravi paklitakseeliga kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus on progresseerunud pärast plaatinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi s.t. II liini keemiaraviks;
- 2) Ramutsirumabi monoravi täiskasvanud patsientidele kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi II liini raviks, kui haigus on progresseerunud pärast plaatinapreparaati või fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi ja kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud.

Selline on ka taotluse aluseks oleva orbravimi ramutsirumab 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%-l esmasjuhtudest on tegemist primaarselt kaugelearenenud haigusega, mil näidustatud ravivõimaluseks on palliatiivne (elupäevi pikendav, vaevusi leevendav) ravi.

Taotletav ravim

Ramutsirumabi (Cyramza) efektiivsust ja ohutust on kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomiga patsientidel, kel haigus on progresseerunud pärast plaatinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi, uuritud kahes põhiuuringus. RAINBOW¹ uuringus leiti, et ramutsirumab kombinatsioonis paklitakseeliga parandab võrreldes platseebo+paklitakseeliga üldelulemust 2,2 kuud (9,6 vs 7,4 kuud) ja progressioonivaba elulemust 1,5 kuud (4,4 vs 2,9 kuud). REGARD² uuringus leiti, et ramutsirumab koos parima toetusraviga 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).

Alternatiivid

Plaatinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavad keemiaravikuurid on esimese ravirea standardiks. Teises ravireas on ravivõimalused piiratud.

ESMO–ESSO–ESTRO³ ravijuhend annab järgmised soovitusel:

- Patsientidel, kellel on adekvaatne üldseisund, on teises ravireas kemoteeraapia (irinotekaan, dotsetakseel ja paklitakseel) parandanud elulemust ja elukvaliteeti võrreldes parima toetusraviga [tõendustase I, soovitusel tugevus A].
- Patsientidel, kellel esineb haiguse progressioon >3 kuud peale esimesel liini keemiaravi, võib kaaluda sama ravikombinatsiooni uuesti kasutamist [IV, C].

- Patsientidel, kellel on sümptomaatiline lokaalselt kaugelearenenud või taastekinud haigus, on hüpofraktsioneeritud radioteraapia efektiivne ja hästi talutav ravimeetod, mis võib aidata leevendada veritsust, obstruktiivseid sümptomeid või valu [III, B].
- Ramutsirumab oli ravijuhendi avaldamise hetkel alles uuringuravim, mis oli REGARD uuringus näidanud tagasihoidlikku 1,4-kuulist elulemuskasu võrreldes prima toetusraviga [I, B].

NCCN⁴ soovib metastaatilise või lokaalselt kaugele arenenud vähi korral teises ravireas esimeses kategoorias järgmiseid raviviise: ramutsirumab+paklitakseel, monoravina dotsetakseel, paklitakseel, irinotekaan või ramutsirumab. Tuleb siiski meeles pidada, et antud ravijuhend lähtub soovitude andmisel meditsiinilisest tõendus põhisusest ning ei arvesta seejuures soovitude majanduslikku aspekti.

Mõlemad juhendid viitasid, et käimas on kliinilised uuringud lootustandvate preparaatidega, mis on suunatud epidermaalse kasvufaktori retseptoritele, maksarakkude kasvufaktori retseptoritele ja immuunsüsteemi kontrollpunkti valkudele.

2. Teenuse hinna põhjendatus

Teenuse maksumus koosneb ainult ravimi maksumusest, seega on taotletav hind adekvaatne. Ravimitootja on teinud haigekassale konfidentsiaalse hinnapakkumise: hulгимүүги ostuhind 10mg/ml 10ml N1 ■■■ eurot ja 10mg/ml 50ml N1 ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

Haigekassale teadaolevalt ei ole veel avaldatud ühtegi ingliskeelset raportit rahvuslike tervise-tehnoloogiate hindamise asutuste poolt. Inglismaal (NICE)⁵ ning Kanadas (CADTH)⁶ on hinnangud koostamisel.

Võttes arvesse avaldatud elulemuse andmeid RAINBOW uuringust ning ravimitootja konfidentsiaalset hinnapakkumist, leidis haigekassa, et ramutsirumab + paklitakseel täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud eluaastate kohta võrreldes paklitakseeliga, $ICER_{LYG} = 190\,885,79 - 209\,277,85$ eurot sõltuvalt sellest, kas ramutsirumabi keskmine annus 640 mg (taotluse andmetel) on arvatud 10mg/ml 50ml N1 milligrammi hinnaga või eeldusel, et ravimit kulub 2 x 10mg/ml 10ml N1 ja 1x 10mg/ml 50ml N1. Ramutsirumab + paklitakseel kombinatsioonravi ei ole Eesti oludes kulutõhus, sest lisakulu võidetud eluaasta kohta ületab oluliselt kolmekordset sisemajanduse koduprodukti ühe elaniku kohta.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja on prognoosinud metastaatilise maovähi diagnoosiga patsientide koguarvuks aastas 150 patsienti. Seejuures II raviliini jaoks sobilikud kriteeriumid täidavad ca 50% neist kes said I liini ravi ehk 50 haiget, neist 30-40 puhul võiks sobida ravi kas ramutsirumab monoterapiana või kombinatsioonis paklitakseeliga. Esimesel ja teisel kasutusaastal prognoosib taotleja 30-40 patsienti, kolmandal 30 patsienti ja neljandal 25 patsienti. Kuigi Vähiregistri 2007-2011.a andmed näitavad teatavat patsientide arvu langust, siis rahvusvaheline statistika³ Ida-Euroopa osas langustendentsi ei tähelda, samuti taotleja poolt esitatud PERH-i maovähi esmasjuhtude dünaamika aastatel 2011-2013 ei toeta taotleja väidet.

40 patsiendi ravi ramutsirumab + paklitakseeliga tähendaks ravikindlustuse eelarvele 1 464 067 - 1 605 365 euro suurust lisakulu aastas.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Ei ole tõenäoline kui peetakse kinni kohaldamise tingimustest.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Teenuse optimaalseks kasutamiseks tuleks seada järgmine piirang: ramutsirumab on näidustatud kaugelarenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi ning kelle üldseisund on hea (ECOG sooritusstaatus 0 või 1).

Täiendatud hinnang (juuni 2016)

3. Kulutõhususe analüüs

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. parim toetav ravi + paklitakseel on $ICER_{QALY}=408\ 200\ \text{£}$ ning ramutsirumabi monoterapia vs. parim toetav ravi $ICER_{QALY}=188\ 100\ \text{£}$. 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.

Kanada (pERC)⁸: ravimi hüvitamist soovitatakse heas üldseisundis (ECOG staatus 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.

ESMO-MCBC⁹: Euroopa Meditsiinilise Onkoloogia Ühendus (ESMO) on välja töötanud valideeritud meetodi vähiravimite kliinilise kasu hindamiseks. Mao- ja söögitorukasvajate 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.

Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügilohoidja esindaja on teinud haigekassale täiendava riskijagamise ettepaneku. Tulenevalt asjaolust, et pakkumises ei langetatud ramutsirumabi maksumust, ei mõjuta tehtud ettepanek varasemalt avaldatud kulutõhususe analüüsi tulemusi, mille kohaselt ei ole ravim Eesti oludes kulutõhus: ramutsirumab + paklitakseel võrreldes paklitakseeliga, $ICER_{LYG}=190\ 885,79 - 209\ 277,85$ eurot.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Ravimi müügilohoidja poolt esitatud riskijagamise ettepaneku kohaselt [REDACTED]. Müügilohoidja esitas eelarvemõju analüüsi, milles lähtus järgmistest eeldusest: 30 patsiendil on näidustatud monoravi, neist 49% jätkab ravi ka peale 2. ravikuuri ning 10 patsiendil on näidustatud kombinatsioonravi, neist 80% jätkab ravi ka peale 2. ravikuuri. Analüüsi tulemusel leidis taotleja, et lisakulu haigekassa eelarvele oleks kokku 670 000 eurot.

Taotleja poolt esitatud ja meditsiinilise eksperdi poolt hinnatud patsientide prognoos ei ole eristanud mono ja kombinatsioonraviks sobivate patsientide arvu eraldi, mistõttu võib

kombinatsioonraviks sobivaid patsiente olla ka rohkem. Haigekassa viis läbi kordusanalüüsi, lähtudes järgmistest eeldustest: 20 patsiendil on näidustatud monoravi ning 20 kombinatsioonravi, ravi pikkusena arvestati aega progresseerumiseni ning ravi maksumusena ramutsirumabi keskmise annus 640 mg, mis on arvutatud pakendi 10mg/ml 50ml N1 milligrammi hinnaga. Haigekassa arvutuste tulemusel oleks lisakulu 714 287 eurot. Siiski, ei tule uuringu publikatsioonidest selgelt välja, kas ravivastuse saajaid on 49% ja 80%, seega võib eelarvemõju kujuneda ka teistsuguseks.

Arvestades kliinilistes uuringutes avaldatud ramutsirumabi efektiivsusandmeid progressioonivaba elulemuse ja üldelulemuse osas, ei ole haigekassa hinnangul tekkiv lisakulu vastavuses ravimist saadava kasuga.

5. Kokkuvõte (uuendatud informatsioon märgitud *kursiivis*)

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuuri hinna tõstmine	Taotletakse ramutsirumabi lisamist mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuurile 323R
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	paklitakseel, dotsetakseel, irinotekaan	
Kulutõhusus	ICER _{LYG} = 190 885,79 - 209 277,85 eurot sõltuvalt sellest, kas ramutsirumabi keskmine annus 640 mg (taotluse andmetel) on arvutatud 10mg/ml 50ml N1 milligrammi hinnaga või eeldusel, et ravimit kulub 2 x 10mg/ml 10ml N1 ja 1x 10mg/ml 50ml N1.	Kulutõhusus on hinnatud võrreldes kombinatsioonravi (ramutsirumab + paklitakseel) paklitakseeliga.
Omaosalus	Ei ole asjakohane	
Vajadus	25-40 patsienti	Taotleja hinnang
		Haigekassa hinnangul on taotleja poolt prognoositud patsientide arvu langus tõenäoliselt üleläävine.
Teenuse piirhind	Taotluse rahuldamisel tuleb vastava kompleksteenuse hind ümber arvestada.	
Kohaldamise tingimused	kaugelearenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi ning kelle üldseisund on hea (ECOG 0 või 1)	

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1 464 067 - 1 605 365 eurot <i>Täiendava ravimi müügihooldaja poolse riskijagamise korral 714 287 eurot. Siiski, ei tule uuringu publikatsioonidest selgelt välja, kas ravivastuse saajaid on 49% ja 80%, seega võib eelarvemõju kujuneda ka teistsuguseks.</i>	Arvutatud 40 patsiendi kombinatsioonravi (ramutsirumab + paklitakseel) maksumus vs. paklitakseeli maksumus.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoterapia 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 2,2 kuud kombinatsioonis paklitakseeliga võrreldes platseebo+paklitakseeliga ning et ramutsirumab koos prima toetusraviga võrreldes platseebo koos prima toetusraviga parandab üldelulemust 1,4 kuud. Võttes arvesse avaldatud elulemuse andmeid RAINBOW uuringust ning ravimitootja konfidentsiaalset hinnapakumist, leidis haigekassa, et kombinatsioonravi ramutsirumab + paklitakseel vs. paklitakseel ei ole kulutõhus: ICER _{LYG} = 190 885,79 - 209 277,85 eurot Eeltoodust lähtuvalt ei ole põhjendatud ramutsirumabi lisamine teenusele 323R.	

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.

³Waddell T et al. Gastric cancer: ESMO–ESSO–ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24 (Suppl 6): vi57-vi63. <http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Gastric-Cancer>

⁴http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf

⁵<https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag500>

⁶<https://www.cadth.ca/cyramza-advanced-gc-or-gej-adenocarcinoma-details>

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

⁹ Cherny1 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