

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Teenuse nimetus</b> | Kopsukasvajate kemoterapiakuur (309R), ravimi nintedaniib lisamine kompleksshinda |
| <b>Taotluse number</b> | 1075  |

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS) taotleb uue raviskeemi lisamist kopsukasvajate kemoterapiakuurile (kood 309R): nintedaniib (VARGATEF) kombinatsioonis dotsetakseeliga adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

Käesolevalt on NSCLC patsientidele kättesaadavad 2. rea ravimitena:

1. dotsetakseeli monoravi, kui platinapreparaati sisaldav ravi osutus ebaefektiivseks;
2. erlotiniibi monoravi, kui dotsetakseelravi on osutunud ebaefektiivseks või kui dotsetakseelravi on vastunäidustatud;
3. pemetrekseedi monoravi, kui platinapreparaati sisaldav ravi osutus ebaefektiivseks ning dotsetakseeli ja erlotiniibi monoravi on vastunäidustatud.

Ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt on nintedaniib kombinatsioonis dotsetakseeliga näidustatud lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC, non-small cell lung cancer) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

Ühes 3. faasi uuringus (LUME-Lung 1)<sup>1</sup> võrreldi nintedaniibi ja dotsetakseeli kombinatsiooni dotsetakseeli monoterapiaga lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga NSCLC patsientidel pärast I valiku keemiaravi II valiku ravina. Progressioonivaba elulemuse (esmane tulemusnäitaja) mediaan oli nintedaniibi ja dotsetakseeli grupis 3,4 kuud ning dotsetakseeli ja platseebo grupis 2,7 kuud (riskimäär 0,79; 95% usaldusvahemik 0,68-0,92, p=0,0019). Pärast 31,7 kuulist jälgimisperioodi oli üldine elulemus (teisene tulemusnäitaja) pikenenud adenokartsinoomiga haigetel: mediaanid olid vastavalt 12,6 kuud ja 10,3 kuud (riskimäär 0,83; 95% usaldusvahemik 0,70-0,99, p=0,0359). Üldises populatsioonis üldine elulemus ei erinenud, olles nintedaniibi ja dotsetakseeli grupis 10,1 kuud ning dotsetakseeli ja platseebo grupis 9,1 kuud (riskimäär 0,94; 95% usaldusvahemik 0,83-1,05, p=0,2720).

### **1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus.**

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest, koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimite maksumusest.

### **2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.**

#### **2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.**

Taotletav raviskeem on nintedaniib+dotsetakseel, millele olemasolev võrreldav alternatiiv on dotsetakseeli monoravi.

Vastavalt ravimi müügiloo hoidja kinnitusele ning hetkel kehtivale tervishoiteenuste loetelule on tabelis 1 toodud taotletava ravi hinnavõrdlus alternatiiviga.

<sup>1</sup> Wu YL, Zhou C, Hu CP, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. The lancet oncology 2014;15:213-22.

| Ravim                                      | Originaali hind (CIP) (€) | Pakendi hind teenuseosutajale | 1 ravikuuri (21 päeva) hind (€) | Ravi-päeva hind (€) | Raviskeem                                 |
|--|---------------------------|-------------------------------|---------------------------------|---------------------|---|
| Vargatef (nintedaniib) 100 mg N120         | 2 023,5                   | 2 212,58                      | 1 548,81                        | 73,75               | 2-21 päev Vargatef                        |
| Vargatef (nintedaniib) 100 mg N60          | 1 011,75                  | 1 109,77                      | 776,84                          | 36,99               | 2-21 päev Vargatef                        |
| Vargatef (nintedaniib) 150 mg N60 *        | 2 023,5                   | 2 212,58                      | 1 548,81                        | 73,75               | 2-21 päev Vargatef                        |
| Dotsetakseel                               | 34,97                     |                               | 106,07                          | 5,05                | 1 päev dotsetakseel                       |
| Vargatef (nintedaniib) 200 mg + docetaxel  |                           |                               | 1 654,88                        | 78,80               | 1 päev dotsetakseel<br>2-21 päev Vargatef |
| Vargatef (nintedaniib) 100 mg + docetaxel* |                           |                               | 880,47                          | 41,93               | 1 päev dotsetakseel<br>2-21 päev Vargatef |

\* Vargatef päevaannus 200 mg x 2, annust võib vähendada kuni 100 mg x 2.

LUME-Lung 1 uuringu kohaselt kujuneb taotletava raviskeemi kasutuse kestvuse mediaaniks 3,4 kuud. Seega võib vastavalt taotlusele ühe patsiendi raviks arvestada mediaanina 5 ravikuuri, millega ühe patsiendi ravi maksumuseks kujuneb 5 x 1 654,88 € = 8 274,4 €.

Olemasolev alternatiiv annab progressioonivaba perioodi mediaani 2,8 kuud, mille tulemusel võib arvestada mediaanina 4 ravikuuri, ehk ühe patsiendi ravi maksumuseks kujuneb 4 x 106,07 € = 424,28 €

## 2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

## 2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Taotletav raviskeem lubab LUME-Lung 1 alusel üldelulemust tõsta 2,3 kuud, võrreldes olemasoleva alternatiiviga (12,6 kuud vs 10,3 kuud); HR 0,83 [95% CI 0,70–0,99], p=0,0359).

Nintedaniib+dotsetakseel ravi puhul esines rohkem 3. või kõrgema astmega kõrvaltoimeid ja 3. või kõrgema astmega raskeid kõrvaltoimeid enam (vastavalt 75.9% ja 31.3%) kui dotsetakseeli monoraviga (vastavalt 68.5% ja 27.6%).

**ESMO ravijuhend**<sup>2</sup> ei sisalda soovitusi nintedaniibi kohta.

**Saksamaa kopsuvähi ravijuhises DGHO / Onkopedia Guidelines**<sup>3</sup> leiab, et adenokartsinoomi patsientidel toob kombinatsioonravi dotsetakseeli ja angiokinaasi inhibiitor nintedaniibiga kaasa olulise paranemise ravivastuses, progressioonivabas elulemuses ja üldises elulemuses võrreldes dotsetakseeli monoraviga pärast 1. rea keemiaravi.

<sup>2</sup> <http://www.esmo.org/Guidelines/Lung-Cancer/Metastatic-Non-Small-Cell-Lung-Cancer>

<sup>3</sup> <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/lungenkarzinom-nicht-kleinzellig-nsclc/@@view/html/index.html>

#### **2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.**

**Inglismaa** (NICE)<sup>4</sup> järeldas LUME-Lung 1 uuringu tulemuste põhjal, et taotletav ravi on adenokartsinoomi puhul efektiivsem kui dotsetakseeli monoravi. Taotleja esitatud kulutõhususe mudeliga saavutati ICER<sub>QALY</sub> väärtuseks alla 50 000 £ ning soovitas ravimi kasutamist läbi saavutatud hinnakokkuleppe.

**Šotimaa**<sup>5</sup> soovitas nintedaniibi kasutamist läbi hinnakokkuleppe. Seejuures rõhutati, et ravi tuleks rakendada vaid hea toimetulekustaatusega (ECOG 0-1) patsientidele, mis oli ka LUME-Lung uuringusse kaasamise kriteeriumiks.

Hinnakokkuleppeta oleks sealsed ravikuuri hinnad järgmised:

nintedaniib+dotsetakseel - 2 154 £; dotsetakseel - 720 £

Eesti tingimustes on täiendkulu võidetud eluaasta kohta:

$ICER_{LYG} = (8\,274,4\text{ €} - 424,28\text{ €}) / (2,3\text{kuud}/12) = 40\,957,1\text{ €}$

Taotluse aluseks olevas uuringus ei ole piisavalt andmeid, et hinnata täiendkulu kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta. Kuid uuringus ilmnenu kõrvaltoimete esinemise profiil ei luba taotletava ravi puhul eeldada patsiendile paremat elukvaliteeti, võrreldes standardraviga.

### **3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele.**

Taotleja prognoosib teenuse vajaduseks hetkel umbes 33 patsienti aastas ning arvestades NSCLC haigestumuse tõusutrendi, võib 2019. aastaks vajadus teenuse järele tõusta lineaarselt 50 patsiendini. Arvestades 1 patsiendi lisakuluks 7 850,12 € võib nintedaniibi kasutuselevõtt NSCLC adenokartsinoomi 2. rea ravis tekitada ravikindlustusele lisakulu 259 054 kuni 392 506 €.

### **4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.**

Teenusega on seotud onkoloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskhaiglate ravi rahastamise lepingutesse ambulatoorse onkoloogia lepingutesse. Ravimi osakaalu määramisel tuleb arvestada teistelt sama teenuse sisse kuuluvate raviskeemide osakaalu proportsionaalselt väiksemaks.

### **5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.**

Väärkasutamine ei ole tõenäoline.

### **6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.**

Optimaalseks kasutamiseks tuleks piiritleda patsiendid vastavalt taotluse aluseks oleva uuringu valimile: hea toimetulekustaatusega (ECOG 0-1) patsientidele lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga

<sup>4</sup> <http://www.nice.org.uk/guidance/gid-tag449/documents/lung-cancer-nonsmall-cell-nintedanib-final-appraisal-determination-document2>

<sup>5</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib\\_\\_Vargatef\\_\\_FINAL\\_March\\_2015Revised\\_250315\\_for\\_websit e.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/nintedanib__Vargatef__FINAL_March_2015Revised_250315_for_websit e.pdf)

mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi.

## 7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

|  | Vastus  | Selgitused |
|--|---|------------|
| <b>Teenuse nimetus</b>   | Kopsukasvajate kemoteeraapiakuur, ravimi nintedaniib (Vargatef) lisamine  |            |
| <b>Ettepaneku esitaja</b>  | Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts   |            |
| <b>Teenuse alternatiivid</b>   | Dotsetakseel monoravi teenuses 309R   |            |
| <b>Kulutõhusus</b>   | 40 957,1 eurot ICER <sub>LYG</sub>  |            |
| <b>Omaosalus</b>   | Puudub  |            |
| <b>Vajadus</b>   | 33 kuni 50 patsienti aastas   |            |
| <b>Teenuse piirhind</b>  | 1 ravikuuri maksumus 1 654,88 eurot   |            |
| <b>Kohaldamise tingimused</b>  | hea toimetulekustaatus (ECOG 0-1) patsientidele lokaalselt levinud, metastaatilise või lokaalselt retsiveerunud adenokartsinoomi histoloogilise leiuga mitteväikerakk-kopsuvähiga (NSCLC) täiskasvanud patsientide raviks pärast esimese valiku keemiaravi. |            |
| <b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b> | 259 054 kuni 392 506 €  |            |
| <b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>                              | Nintedaniib, lisatuna dotsetakseel monoravile, pikendab NSCLC adenokartsinoomi puhul üldist elulemust 2,3 kuud, võrreldes hetkel rahastatava alternatiiviga. Mediaanravikestuse puhul (3,4 kuud) maksaks ühe patsiendi ravi 8 274,4 €.                      |            |