

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteeraapiakuuri hinna tõstmine
<b>Taotluse number</b>	1073

### **1. Lühikokkuvõtte taotlusest**

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

- 1) Ramutsirumabi kombinatsioonravi paklitakseeliga kaugelarenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel, kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi s.t. II liini keemiaraviks;
- 2) Ramutsirumabi monoravi täiskasvanud patsientidele kaugelarenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomi II liini raviks, kui haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati 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 kaugelarenenud haigusega, mil näidustatud ravivõimaluseks on palliatiivne (elupäevi pikendav, vaevusi leevendav) ravi.

### Taotletav ravim

Ramutsirumabi (Cyramza) efektiivsust ja ohutust on kaugelarenenud maovähi või gastroösofageaal-liidese adenokartsinoomiga patsientidel, kel haigus on progresseerunud pärast platinapreparaati ja fluoropürimidiini sisaldavat keemiaravi, uuritud kahes põhiuuringus. RAINBOW<sup>1</sup> 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). REGARD<sup>2</sup> 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

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

ESMO–ESSO–ESTRO<sup>3</sup> 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 parima toetusraviga [I, B].

NCCN<sup>4</sup> 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 põhjendus

Teenuse maksumus koosneb ainult ravimi maksumusest, seega on taotletav hind adekvaatne. Ravimitootja on teinud haigekassale konfidentsiaalse hinnapakkumise: hulгимүүgi 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)<sup>5</sup> ning Kanadas (CADTH)<sup>6</sup> 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 monoteraapiana 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 statistika<sup>3</sup> 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)<sup>7</sup>: 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)<sup>8</sup>: 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-MCBC**<sup>9</sup>: 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 müügiloahoidja 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 müügiloahoidja poolt esitatud riskijagamise ettepaneku kohaselt [REDACTED]. Müügiloahoidja 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.

---

## **Täiendatud hinnang (juuni 2017)**

### **3. Kulutõhususe analüüs**

Ravimi müügiloahoidja esitas haigekassale uue hinnapakkumise. Uue hinnaga kujuneb kulutõhusus järgmiselt: ramutsirumab + paklitakseel võrreldes paklitakseeliga, ICER<sub>LYG</sub>= 130 055 – 142 771 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. Viimane peegeldab tõenäoliselt adekvaatsemalt ravimi kulutõhusust reaalses kliinilises praktikas.

### **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

Ravimi müügiloahoidja selgituste kohaselt tugineb patsientide jagunemine monoterapiaks (30) ja kombinatsioonraviks paklitakseeliga (10) eksperthinnangul (Dr. A.Mägi): monoterapia on paremini talutav ning võimaldab jätta paklitakseeli järgmisesse raviritta; 10 patsienti, kes on arvestatud kombineeritud ravi gruppi, peaksid olema heas üldseisundis patsiendid, kes vajaksid kiiret ravivastust. Samas arvestades, et väited ei tugine teadusandmetel, asjaolu, et ravimi ametlik monoravi näidustus kehtib juhul, kui kombinatsioonravi paklitakseeliga ei ole näidustatud ning et kombinatsioonravi on võrreldes monoraviga kliinilistes uuringutes näidanud pikemat progressioonivaba elulemust ja üldelulemust, on küsitav, kas praktikas toimuks patsientide jaotumus kirjeldatu kohaselt.

Haigekassa viis läbi kordusanalüüsi, lähtudes järgmistest eeldustest: 20 patsiendil on näidustatud monoravi ning 20 kombinatsioonravi, ravi pikkusena arvestati kliinilistes uuringutes kirjeldatud ravi pikkust ning ramutsirumabi maksumust uue pakkumise kohaselt. Haigekassa arvutuste tulemusel oleks lisakulu ramutsirumabi hüvitamisel 688 392 (arvutatud 10mg/ml 50ml N1 milligrammi hinnaga) kuni 755 737 eurot (ravimikulu täisviaalides: 2 x 10mg/ml 10ml N1 ja 1x 10mg/ml 50ml N1).

**5. Kokkuvõte** (uuendatud informatsioon märgitud *kursiivis*)

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuuri hinna tõstmine	Taotletakse ramutsirumabi lisamist mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuurile 323R
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	paklitakseel, dotsetakseel, irinotekaan	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>LYG</sub> = 130 055 – 142 771 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.	Kulutõhusus on hinnatud kombinatsioonravi (ramutsirumab + paklitakseel) võrreldes paklitakseeliga.
<b>Omaosalus</b>	Ei ole asjakohane	
<b>Vajadus</b>	25-40 patsienti	Taotleja hinnang
		Haigekassa hinnangul on taotleja poolt prognoositud patsientide arvu langus tõenäoliselt üleläävne.
<b>Teenuse piirhind</b>	Taotluse rahuldamisel tuleb vastava kompleksteenuse hind ümber arvestada.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	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)	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	688 392 (arvatud 10mg/ml 50ml N1 milligrammi hinnaga) kuni 755 737 eurot (ravimikulu täisviaalides: 2 x 10mg/ml 10ml N1 ja 1x 10mg/ml 50ml N1).	

<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb ramutsirumabi lisamist teenusele 323R „Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapiakuur“. 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 parima toetusraviga võrreldes platseebo koos parima 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 <sub>LYG</sub> = 130 055 – 142 771 eurot. Hüvitamise korral võib lisakuluks eelarvele kujuneda kuni 755 737 eurot.
--	--

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup>Wilke 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.

<sup>2</sup>Fuchs 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.

<sup>3</sup>Waddell 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>

<sup>4</sup>[http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)

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

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

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

<sup>8</sup>[https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr\\_ramucirumab\\_cyramza\\_gc\\_fn\\_rec.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_ramucirumab_cyramza_gc_fn_rec.pdf)

<sup>9</sup>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