

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoteeraapiakuur
<b>Taotluse number</b>	975

### 1. Lühikokkuvõte taotlusest

Taotletakse kolmikravi pertuzumab+trastuzumab+docetaxel kompenseerimist HER2-positiivse metastaseerunud või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi esmavaliku ravina patsientidele, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoteeraapiat metastaatilise haiguse tõttu. Selline on ka ravimi ametlik näidustus.

Metastaatiline rinnavähk on valdavalt ravimatu ning ravi eesmärgiks on palliatsioon s.o. säilitada või parandada patsiendi elukvaliteeti ning võimaluse korral pikendada elu.

#### Taotletav ravim

Pertuzumab on HER2 retseptorite dimerisatsiooni inhibiitor. Pertuzumabi kombineerimisel trastuzumabiga tekib sünergiline toime ja saavutatakse tugevam HER2-positiivsete kasvajate vastane toime.

Ravimi toime on tõestatud ühes III faasi randomiseeritud uuringus (CLEOPATRA)<sup>1</sup>, milles hinnati kolmikravi (pertuzumab+trastuzumab+docetaxel) toimet progressioonivabale elulemusele ja üldelulemusele võrreldes trastuzumab+docetaxel kombinatsioonraviga HER2 positiivse metastaatilise kasvajaga haigetel esmavaliku ravina eeldusel, et patsiendid ei olnud saanud varem metastaatilise haiguse raviks HER2 vastaseid ravimeid või kemoteeraapiat ning (neo)adjuvantravist on möödunud vähemalt 12 kuud.

Kolmikravi korral oli patsientide progressioonivaba elulemuse mediaan (PFS) 18,5 kuud võrrelduna 12,4 kuud kaksikravi korral (HR 0.62, 95% CI 0.51-0.75; p<0.001).

Üldelulemuse mediaan on hetkel teadmata, kuna uuringu raport avaldati enne lõplike andmete selgumist. Teise vaheanalüüsi tulemusena selgus, et kaksikravi rühmas oli üldelulemuse mediaan 37,6 kuud ning kolmikravi rühmas ei olnud mediaan veel saavutatud. Antud tulemus loeti statistiliselt oluliseks (HR 0.66, 95% CI 0.52 to 0.84, p=0.0008).

Keskmine aeg rinnavähi sümptomite halvenemiseni oli kaksikraviga 18,2 nädalat ja kolmikraviga 26,7 nädalat (HR=0,77; 95% CI:0,64-0,93; p=0,0061).

Ravimi positiivne mõju elulemusele ei avaldunud veenvalt mitte vistseraalsete metastaasidega haigetel. See võis olla tingitud antud patsientide vähesusest uuringus (ca 22%).

Lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähiga patsiendid hõlmasid uuringu populatsioonist vaid 2% ning ravi tulemuslikkust antud patsientide grupil ei ole eraldi hinnatud. Samuti on küsitav ka uuringus kasutatud võrdlusravi adekvaatsus. S.o. antud patsientidel kasutatakse eeldatavalt alternatiivina radioteeraapiat<sup>2</sup>. Sestap ei ole ravimi toime sellel patsientgrupil teada ning taotlusest võib välja lugeda, et antud sihtrühmaga ei ole taotleja patsientide hulga määramisel ka arvestanud.

<sup>1</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1113216#t=articleResults>

<sup>2</sup> [https://www.iqwig.de/download/A13-10\\_Pertuzumab\\_Extract-of-dossier-assessment.pdf](https://www.iqwig.de/download/A13-10_Pertuzumab_Extract-of-dossier-assessment.pdf)

Toodud uuringu alusel on mitmed rahvusvahelised ravijuhised lisanud pertuzumab+trastuzumab+dotsetakseel raviskeemi HER2 positiivse metastaatilise rinnavähi korral esmavaliku raviskeemiks senise trastuzumab+dotsetakseel skeemi asemel. Tuleb siiski meele pidada, et nimetatud juhised (ASCO, ESMO, NCCN) lähtuvad soovitude andmisel meditsiinilisest tõenduspõhisusest ning ei arvesta seejuures soovitude majanduslikku aspekti.

### Alternatiivid

CLEOPATRA uuringus oli kolmikravi alternatiiviks kaksik kombinatsioon trastuzumabi ja dotsetakseeliga. Haigekassa tervishoiuteenuste loetelus (TTL) on rinnakasvajate kemoterapiakuuri komplekshinnas (314R) sisalduvate ravikuuride kasutusnäidustused loetletud. Selle kohaselt on trastuzumabi ja taksaani kombinatsioonravi kompenseeritav 2. rea keemiaravina kaugelearenenud rinnavähiga patsiendil, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning patsient on eelnevalt saanud ravi antratsükliini sisaldava raviskeemiga.

Taotluses väidetakse, et Eestis metastaatilise haiguse korral kasutatav standardravi ühtib CLEOPATRA uuringus oleva võrdlusraviga s.o. trastuzumab+dotsetakseel kombinatsioon. Kuivõrd teenuse 314R maksumus ei arvesta antud kombinatsiooni kasutamise esmavaliku ravina, siis sõltub selle kasutamine esmavalikuna tõenäoliselt raviasutuse individuaalsest rahalisest võimekusest ning ei ole seega ravikindlustuse poolt tagatud võrdselt kõikidele patsientidele. Sellest johtuvalt ei ole tegu Eestis kasutatava standardraviga.

Eesti kindlustatutele kättesaadav ravistandard metastaatilise rinnavähi korral ei ühti taotluse aluseks oleva uuringuga.

## **2. Teenuse hinna põhjendus**

Kolmikravi kombinatsioon on kaksikravist 3145€ võrra kallim. Kolmikravi integreerimine rinnavähi keemiaravi komplekshinda tõstaks selle maksumust 240€ võrra.

## **3. Kulutõhususe analüüs**

Haigekassale teadaolevalt ei ole avaldatud ühtegi ingliskeelset raportit rahvuslike tervisetehnoloogiate hindamise asutuste poolt, mis tunnistaks antud raviskeemi oma riigis kulutõhusaks.

NICE [esialgse](#) hinnangu kohaselt ei soovitata nimetatud kolmikravi kasutamist esmavaliku ravina senise standardravi trastuzumab+dotsetakseel asemel<sup>3</sup>.

NCPE hinnangul ei ole tegemist kulutõhusa raviviisiga<sup>4</sup>

SMC on hinnanud ravimi oktoobris 2013 mitte kulutõhusaks raviviisiks<sup>5</sup>, hetkel on käsil teistkordne hindamine.

PBAC on lükanud pertuzumabi hindamise edasi, kuniks esmalt on hinnatud ära trastuzumabi kasutamise kulutõhusus metastaatilise rinnavähi korral.

Kolmikravi kulutõhusust võrreldes kaksikaraviga saaks hinnata progressioonivaba eluaasta kohta.

ICER per PFS = 190 164€

<sup>3</sup> <http://guidance.nice.org.uk/TAG/322/Consultation/DraftGuidance>

<sup>4</sup> <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2013/08/Web-summary-pertuzumab2.pdf>

<sup>5</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/897\\_13\\_pertuzumab\\_Perjeta/pertuzumab\\_Perjeta](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/897_13_pertuzumab_Perjeta/pertuzumab_Perjeta)

S.o. täiendkulu iga lisaks võidetud progressioonivaba aasta kohta võrreldes trastuzumab+dotsetakseel kaksikraviga on 190 164€

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja hinnangul asendaks taotletav kolmikravi senise ravipraktika, milleks ametlikult on trastuzumabi+taksaani kaksikravi teise rea ravina, kuid taotleja sõnul kasutatakse nimetatud kombinatsiooni juba esimeses raviliinis. Antud kombinatsiooni rahastamine esimese rea ravina eeldaks tõenäoliselt lisaressursi panustamist ravikindlustuse poolt, seni seda taotletud ning haigekassa poolt ka hinnatud ei ole.

Kui eeldada, et teenuse 314R kasutus kasvab vaid kolmikravi kasutuselevõtu tõttu, siis

- kasutuskordi lisandub 216
- lisakulu 1,32 miljonit €

##### 4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse kasutamiseks Eestis ei ole ravikindlustuse poolt loodud seda toetavat ravipraktikat s.o. trastuzumabi+taksaani kasutamist metastaatilise haigusega patsientidel esimese rea ravina. Seetõttu võiks eeldada, et kolmikravil potentsiaalne kasutajaskond puudub.

##### 4.3. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Kolmikravi rahastamise korral tuleks lisada kriteeriumid, mille kohaselt ravi on näidustatud ainult vistseraalsete metastaasidega patsientidel, kelle (neo)adjuvantravist on möödunud vähemalt 12 kuud.

#### 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravimi pertuzumab lisamine teenusele Rinnakasvajate kemoterapiakuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Trastuzumab+taksaan kaksikravi	Antud raviskeem ei ole Eestis rahastatud metastaatilise rinnavähi I rea ravina (mida eeldab taotlus), vaid II rea ravina pärast antratsükliini kasutamist.

<b>Kulutõhusus</b>	ICER per PFS = 190 164€ S.o. täiendkulu iga lisaks võidetud progressioonivaba aasta kohta on 190 164€	Kulutõhusust võidetud eluaasta kohta ei ole võimalik arvutada, kuna CLEOPATRA uuringu lõplikud andmed üldelulemuse kohta ei ole avalikustatud.
<b>Omaosalus</b>	Ei ole asjakohane	
<b>Vajadus</b>	24 patsienti vistseraalsete metastaasidega	Taotleja hinnang
<b>Teenuse piirhind</b>	Uus piirhind 1080,53	Kasv võrreldes 2014.a hinnaga 240€
<b>Kohaldamise tingimused</b>	ravi on näidustatud ainult vistseraalsete metastaasidega patsientidel, kelle (neo)adjuvantravist on möödunud vähemalt 12 kuud.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	lisakulu 1,32 miljonit €	Tegelikult eeldab taotletud kolmikravi rahastamine muudatusi ka senistes raviridades (trastuzumab+taksaan hetkel II rea ravi, eeldaks selle kasutamist aga I rea ravina), mis oleks ka seotud lisakuluga. NB! antud muudatust HK seni hinnanud ei ole, sestap on muudatus oletuslik.
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti kindlustatutele kättesaadav ravistandard metastaatilise rinnavähi korral ei ühti taotluse aluseks oleva uuringuga. Taotletud kolmikravi rahastamise eelduseks oleks Eesti senise ravistandardi muutmine.  Ravim ei oleks Eesti tingimustes kulutõhus* ning on seotud märkimisväärse lisakuluga.	*kulutõhusus on arvatud eeldusel, kui Eesti ravistandard ühtiks taotluse aluseks oleva uuringu omaga.