

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1516
<b>Kuupäev</b>	Mai 2022

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ hinnakujunduse aluste muutmist. Selts soovib, et ravimkombinatsiooni „pertuzumab i.v.+ trastuzumab i.v.+ dotsetakseel i.v.“, mis on arvestatud teenusesse 20% osakaaluga, muudetak arvestades ravimite erinevat manustamisviisi järgmiselt:

- 25% ehk 5% teenusest 229R jääks „dotsetakseel i.v.+ pertuzumab i.v.+ trastuzumab i.v.“
- 75% ehk 15% teenusest 229R asendatakse subkutaanse kombinatsioonravimiga pertuzumab+trastuzumab (Phesgo).

Subkutaanse ravimvormi kasutamine võimaldaks lühendada toimeainete pertuzumab ja trastuzumab manustamis- ja jälgimisaega oluliselt ning seeläbi väheneks keemiaravitoolide hõivatus aeg ning nii patsiendi- kui meditsiinipersonali (onkoloog, apteeker, meditsiiniõde) ajaline kulu. Subkutaanse ravimvormi korral ei ole vaja (korduvalt) punkteerida veene, mis on mugavam patsientidele, eriti raskesti punkteeritavate veenide korral, ei ole vaja pordi olemasolu. Samuti tekiks teatav kokkuvõtte veenisiseste ravimite ettevalmistamiseks, lahustamiseks ja manustamiseks vajalike meditsiinitarvikute arvelt ning väheneks ka utiliseerimist vajavate jäätmete hulk. Avatud II faasi randomiseeritud adjuvantravi uuringus PHranceSCa<sup>1</sup> leiti, et 85% rinnavähi patsiente (136) eelistas subkutaanset manustamist (95% CI 78,5-90,2%), 13,8% (22) eelistas veenisisest manustamist ning eelistus puudus 1,3% (2) patsientidest. Patsiendid eelistasid subkutaanset manustamist peamiselt kahel põhjusel - aja kokkuvõtteid ja mugavus.

#### 1.2. Taotletav teenus

Subkutaanne kombinatsioonravim pertuzumab + trastuzumab Phesgo on ravimomaduste kokkuvõtte<sup>2</sup> kohaselt näidustatud nii varajases staadiumis kui metastaatilise rinnanäärmevähi raviks:

- 1) kombinatsioonis kemoterapiaga neoadjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on HER2-positiivne, lokaalselt kaugelearenenud, põletikuline või suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk;
- 2) kombinatsioonis kemoterapiaga adjuvantraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on HER2-positiivne suure retsidiveerumise riskiga varajases staadiumis rinnanäärmevähk;
- 3) kombinatsioonis dotsetakseeliga HER2-positiivse metastaatilise või lokaalselt retsidiveerunud mitteresetseeritava rinnanäärmevähi raviks täiskasvanud patsientidele, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse raviks.

Ravimit ei ole vaja lahustada, lahjendada ega annust kohandada kaalu järgi. Küllastusannuse süste kestus on 8 minutit ja jälgimine 30 minutit; säilitusannuse korral vastavalt 5 minutit ja 15 minutit. Jälgimisperiod peab olema lõppenud enne järgneva keemiaravi manustamist. Keemiaravi

manustamiseaeg sõltub konkreetsest raviskeemist, näiteks dotsetakseeli manustatakse tunniajase infusioonina. Raviskeemi manustamine on seega enamasti võimalik ambulatoorse vastuvõtu raames.

Subkutaanse kombinatsioonravimi näidustuse aluseks on III faasi avatud mitmekeskuseline randomiseeritud uuring FeDeriCa<sup>3</sup>, milles hinnati fikseeritud annusega subkutaanse kombinatsioonravimi efektiivsust ja ohutust neoadjuvant- ja adjuvantravis võrreldes intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi samaaegse manustamisega 500-l HER2-positiivse varajases staadiumis rinnanäärmevähiga patsiendil. Patsiendid randomiseeriti vastavalt 252 intravenoosesse gruppi ja 248 subkutaansesse gruppi. Neoadjuvantravi tulemuste analüüsis leiti, et fikseeritud ravimikombinatsioon on mittehalvem – ravimite seerumikonsentratsioon, täielik patoloogiline ravivastuse määr ja ohutusprofiil olid uuringugrupiti sarnased. Kuigi adjuvantravi faas uuringust veel kestab, eeldatakse, et järeldused raviviiside samaväärsusest ei muutu.

### 1.3. Alternatiiv

Alternatiiviks on sama toimeainega ravimite manustamine intravenoosselt.

Teenuse 229R raames on pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabiga rahastatud kahel sihtgrupil:

1) pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja kemoterapiaga varajase rinnavähi neoadjuvantraviks, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning primaartuumor on  $\geq 2$  cm ( $\geq T2$ ) või haaratud on lümfisõlmed ( $\geq N1$ ) või tegu on põletikulise rinnavähiga. Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt nelja ravikuuri eest;

2) pertuzumab kombinatsioonis trastuzumabi ja dotsetakseeliga metastaatilise rinnavähi raviks kuni haiguse progresseerumiseni, kui kasvaja esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) heas üldseisundis (ECOG 0–1) vistseraalsete metastaasidega patsiendil, kes ei ole varem saanud HER2-vastast ravi või kemoterapiat metastaatilise haiguse tõttu.

Kuigi teenuse 229R hinna arvutamise aluseks olevas kulumudel<sup>4</sup> on lähtutud intravenoosete ravimite kogustest ja hindadest, ei sätesta teenuse rakendustingimused, milliseid ravimvorme raviskeemis kasutada. Seega võivad raviasutused ka täna rinnavähi raviks kasutada endale meelepäraseid ravimvorme.

Pertuzumabi soovitatav esialgne küllastusannus manustatakse 60 minutit kestva veeniinfusiooni teel, millele järgneb säilitusannuse manustamine 30-60 minuti jooksul. Pärast iga infusiooni lõpetamist on soovitatav patsienti 30-60 minutit jälgida. Jälgimisperiood peab olema lõppenud enne järgnevat trastuzumabi infusiooni või kemoterapiat. Trastuzumabi intravenoosse ravimvormi kasutamisel manustamise kestus esimesel korral 90 minutit ja jälgimisaeg 6 tundi, hea taluvuse korral võib järgmised infusioonid manustada 30 minuti jooksul koos 2-tunnise jälgimisajaga. Intravenoosse raviskeemi manustamine toimub seega enamasti pigem päevaravis.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja konfidentsiaalse hinnapakumise kohaselt maksab küllastusannus 1200 mg/600 mg xxxx,xx € ning säilitusannus 600 mg/600 mg xxxx,xx €.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Iirimaa (NCPE)<sup>5</sup>: eksperdid ei soovita Phesgo rahastamist taotletud hinna juures.

Šotimaa (SMC)<sup>6</sup>: Phesgo hüvitamist soovitatakse intravenosse pertuzumabi ja trastuzumabiga samadel alustel ehk kombinatsioonravi rahastamisel tuleb järgida eksisteeriva patsiendi kättesaadavuse programmi (*Patient Access Scheme*) tingimusi tagamaks kulutõhusust. Selleks peab kombinatsioonravimi hind olema samaväärne või odavam.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Tuginedes FeDeriCa<sup>3</sup> uuringule, on sõltumata ravimvormist tegu samaväärsete ravimitega. Seetõttu on kohaseks majandusliku analüüsi liigiks kuluminimeerimine.

Intravenoosse pertuzumabi ja trastuzumabi manustamise maksumus kulumudelil on xxxx €. Seejuures on pertuzumabi keskmise kulu kalkuleerimisel arvesse võetud neoadjuvantravi kui metastaatilise haiguse ravikuuri osakaale, mis omakorda tugines erinevale patsientide arvu prognoosile ja ravi pikkusele: vastavalt neadjuvantravis 40 patsienti ja 4 ravikuuri ning metastaatilise haiguse ravis 24 patsienti ja 24 ravikuuri.

Eeldades, et raviridade osakaal, patsientide arv ning ravikestvus on subkutaanse raviviisi puhul sarnased, kujuneks subkutaanse ravi maksumuseks teenuses xxxx € ehk subkutaanse ravi maksumus oleks xx,xx € soodsam.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tehes taotleja poolt soovitud muudatused teenuse 229R kulumudelil, langeks teenuse piirhind 981,95 eurolt 980,41 eurole ehk teenuse hind langeks 1,54 € võrra. Arvestades teenuse kasutust 2021.aastal (377 isikut, 3412 teenuse osutamise korda), tähendaks see kokkuvõetud haigekassale teenuse 229R hinnalangusest 5261 €.

Tervishoiuteenuste loetelu<sup>7</sup> järgi on eriarsti korduva vastuvõtu hind (kood 3004) 17,58 eurot ja päevaravi (kood 3075) maksumus 64,26 eurot. Kui ravi osutada päevaravi asemel ambulatoorse vastuvõtu raames, kaasneks sellega ühe manustamiskorra kohta sääst 46,68 €. Tuginedes taotleja nägemusele, et 15% ehk  $0,15 \cdot 3412 = 512$  teenuse 229R kordadest osutatakse tänase päevaravi asemel ambulatoorse vastuvõtu raames, kaasneks sellega haigekassale kokkuvõetud lisaks 23 900 €.

Kuigi esmapilgul on tegu ressursse kokku hoidva muudatusega, peab arvestama, et võrdluse tulemust mõjutab oluliselt võrdlusravimite hind. Fikseerides teenuse 229R hinna arvutamiste alustes originaalravimi, mille müügiluba on Euroopas väljastatud 21.12.2020 ning mille patendikaitse kestab veel palju aastaid, maksumuse, jääb kokkuvõttes muudatusest tulenev kokkuvõetud või saamata jääv sääst sõltuma suuresti sellest, milliseks kujuneks järgnevatel aastatel juba patendikaitse kaotanud intravenoosse trastuzumabi ja eeldatavasti 2023. aasta mais<sup>8</sup> patendikaitse kaotava intravenoosse pertuzumabi maksumus. Suure tõenäosusega langeb lähiaastatel oluliselt intravenoosse pertuzumabi maksumus ning ei saa välistada ka trastuzumabi jätkuvat odavnemist. Seega fikseerides teenuse 229R kulumudelil patendikaitse all oleva ravimi maksumuse, mida ei mõjuta veel nii pea kombinatsioonravimi biosimilaride turuletulek, vaid monopoolses seisundis ravimi müügiloahoidjaga toimuvad läbirääkimised, on haigekassale pikas perspektiivis potentsiaalselt kahjumlik otsus.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väär- või liigkasutamne ei ole tõenäoline

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks – ei ole asjakohane

## 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	intravenoosne pertuzumab ja intravenoosne trastuzumab (teenus 229R)	
<b>Kulutõhusus</b>	Subkutaanse ravimvormi kasutamine on manustamiskorra kohta xx,x € soodsam.	
<b>Omaosalus</b>	Ei ole põhjendatud	
<b>Vajadus</b>	Patsientide arv Eestis on võrreldav intravenoosse kasutamisega teenuse osutamise kordade arv aastas kokku – ca 15% teenuse 229R osutamise kordadest (2021. a tuginedes 512).	
<b>Teenuse piirhind</b>	980,41 €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ei vaja muutmist	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu ei kaasne, lühiajaliselt võib kaasneda sääst maksimaalselt 29 161 eurot. Pikaajaliselt võib muudatuse tulemusel jääda saamata oluline sääst.	
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	<p>Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts taotleb tervishoiuteenuste loetellu kuuluva teenuse 229R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi sisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur“ piirhinna arvutamise aluseks oleva kulumudeli muutmist selliselt, et teenuse hinnast 15% moodustaks subkutaanse kombinatsioonravimi Phesgo (pertuzumab + trastuzumab) maksumus. Kliinilise uuringu alusel on subkutaanse ravimvormi näol tegu efektiivsuselt ja ohutuselt intravenoossele pertuzumabile ja trastuzumabile samaväärse raviviisiga. Subkutaanse ravimvormi kasutamisega väheneb ravimi ettevalmistamise ja manustamisega seotud aeg, mis võimaldab kokkuhoidu nii patsiendi kui meditsiinipersonali ajalistel ressurssidelt ning vähendab keemiaravitooli hõivatust. Samuti on tegu mugavama manustamisega patsientidele.</p> <p>Eeldades, et raviridade osakaal, patsientide arv ning ravikestvus on subkutaanse raviviisi puhul sarnased, kujuneks subkutaanse ravi maksumuseks teenuses xxxx,xx eurot ehk ravimikombinatsiooni maksumus oleks xx,x € soodsam. Teenuse 229R piirhind langeks kokku 1,54 € võrra. Muudatusega võiks esmapilgul kaasneda teenuse hinnalangusest kui päevaravi asemel ambulatoorse vastuvõtu rakendamisest kokkuhoid 29 161 eurot. Teisalt, suure tõenäosusega langeb lähiaastatel oluliselt intravenoosse pertuzumabi maksumus ning ei saa välistada ka trastuzumabi jätkuvat odavnemist. Seega fikseerides teenuse 229R kulumudelis patendikaitse all oleva ravimi maksumuse, mida ei mõjuta veel nii pea kombinatsioonravimi biosimilaride turuletulek, vaid monopoolses seisundis ravimi müügiloahoidjaga toimuvad läbirääkimised, on haigekassale pikas perspektiivis potentsiaalselt kahjumlik otsus. Eeldades, et ravimi müügiloahoidja on haigekassale esitatud hinnapakumist</p>	

	võimeline tagama ka haiglatele, saavad raviasutused subkutaanset ravimvormi tänaste teenuse rakendustingimuste raames kasutada ning selleks ei ole vaja teha muudatusi hinnastamise alustes.
--	--

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> O`Shaughnessy, J. Et al. Preference for the fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection in patients with HER2-positive early breast cancer (PHranceSCa): A randomised, open-label phase II study; Eur. J. Cancer 2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34147014/>

<sup>2</sup> [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/phesgo-epar-product-information_et.pdf)

<sup>3</sup> Tan, A.R, et al Fixed-dose combination of pertuzumab and trastuzumab for subcutaneous injection plus chemotherapy in HER2-positive early breast cancer (FeDeriCa): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority, phase 3 study. Lancet Oncology, 2021; <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33357420/>

<sup>4</sup> Sotsiaalministri määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ lisa 15 „Tervishoiuteenuste loetelu peatükis „Meditsiiniseadmed ja ravimid“ sätestatud ravimite maksumus, kasutusvajadus ja osakaal teenuse“ [https://www.riigiteataja.ee/aktilisa/1050/4202/2011/SOM\\_m33\\_lisa4.pdf#](https://www.riigiteataja.ee/aktilisa/1050/4202/2011/SOM_m33_lisa4.pdf#)

<sup>5</sup> <https://www.ncpe.ie/drugs/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-hta-id-20053/>

<sup>6</sup> <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/pertuzumab-and-trastuzumab-phesgo-abb-smc2364/>

<sup>7</sup> <https://www.riigiteataja.ee/akt/102042022001>

<sup>8</sup> Busse A, Lüftner D. What Does the Pipeline Promise about Upcoming Biosimilar Antibodies in Oncology? Breast Care (Basel). 2019 Mar;14(1):10-16. doi: 10.1159/000496834. Epub 2019 Feb 13. PMID: 31019437; PMCID: PMC6465746. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6465746/>