

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Trastuzumab subkutaane vorm HER2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele
Taotluse number	1599
Kuupäev	Mai 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoloogide Selts (edaspidi taotleja) on esitanud taotluse Herceptin® (trastuzumab) subkutaanse vormi (SC) lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu HER2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele, kellel on peale keemiaravi halvad perifeersed veenid (vajaksid veeniporti ravi jätkamiseks) ja metastaatilise HER2 positiivse rinnavähi säilitusravis monoteeraapiana.

Hetkel piirdub Tervisekassa poolt rahastatud HER2-blokaadi sisaldav raviteenus (229R) ainult trastuzumabi veenisise (IV) ravimvormiga.

Subkutaanse ravimvormi eelistena on taotleja välja toonud patsiendi lühema haiglas viibimise aja ning keemiaravitooli hõivatuse vähendamise. Lisaks kiirele, valutumale ja mugavamale manustamisele on SC vajalik alternatiiv patsientidele, kellel on haprad perifeersed veenid. Taotluse kohta on arvamust avaldanud ka patsientide esindusorganisatsioonid: MTÜ Eesti Vähiliit ja MTÜ Meeta. Vähiliidu¹ hinnangul on trastuzumabi subkutaanne manustamine võrreldes intravenoosse manustamisviisiga patsiendile oluliselt mugavam, kiirem ja vähemate potentsiaalsete kõrvaltoimetega. Tänu sellele lüheneb ravil viibitud aeg ja paraneb patsiendi elukvaliteet. Arvestades Põhja-Eesti Regionaalhaigla keemiaravi keskuse päevaravi osakonna ravikohtade nappust, on subkutaanse ravimvormi kasutamine oluline võimaldamaks suuremat päevaravi läbilaskvust ja patsientide lühemaid ooteaegu. Ka MTÜ Meeta² on subkutaanse ravimvormi kasutamise eelistena välja toonud mugavuse ning aja ja haigla ressursside kokkuhoiu.

2020. aastal taotles Eesti Onkoteeraapia Ühing tervishoiuteenuste loetellu kuuluva teenuse 229R piirhinna muutmiseks³ ning soovis, et antud teenusesse kuuluva trastuzumabi monoravi kuuri korral võetakse piirhinna arvutamisel aluseks subkutaanselt manustatava originaalravimi hind. Taotleja selgituse järgi võimaldab trastuzumabi subkutaanse ravimvormi kasutamine lühendada ravimi manustamise aega nii, et monoravi on võimalik läbi viia ambulatoorsetel ravikohtadel, hoides sellega kokku nii haiglaapteegi kui ka ravimi manustamiseks vajalikke ressursse. Komisjon leidis toona, et subkutaansel trastuzumabil on teatavad eelised intravenoosse preparaadi ees, mis on seotud mugavama manustamisega. Siiski on preparaadid sama efektiivsed, kuid nende hinnaerinevus arvestatav, mistõttu pidas komisjon olulisemaks saadavat säästu investeerida katmata ravivajaduste katteks ning taotlust mitte rahuldada.

1.2. Taotletav teenus

Trastuzumabi subkutaanne ravimvorm on valmislahus fikseeritud annusega (600 mg) ja erinevalt trastuzumabi IV ravivormist ei ole vaja manustada küllastusannust. Fikseeritud annus (600mg)

manustatakse naha alla 2-5 minuti jooksul iga 3-nädala järel vs intravenooset trastuzumabi manustatakse 30-90 minutit 3-nädala tagant. Esimese süsti järgselt tuleb patsienti ravimi manustamisega seotud reaktsioonide või sümptomite suhtes jälgida vähemalt 30 minutit (vs 6 tundi IV-ga) ja pärast järgnevat süsti 15 minutit (vs 2 tundi IV-ga).

III faasi randomiseeritud avatud disainiga uuringus HannaH⁴ on näidatud subkutaanse trastuzumabi farmakokineetilise profiili ja efektiivsuse mittehalvemust ning sarnast ohutust võrreldes intravenoosse ravimvormiga kasutamisel HER2-positiivse opereeritava lokaalselt levinud või põletikulise rinnavähi (neo)adjuvantravis. Metastaatilise rinnavähiga patsientide eelistusi ja pikaegseid tulemusi hindavas uuringus MetaspHer^{5,6} hinnati patsientide ravimvormi eelistust. Trastuzumabi subkutaanset manustamist eelistas 85.9% patsientidest 95% (95% UI; 78.8-93.0; p < 0.001), tuues eelistuste põhjusena, et subkutaanne manustamisviis on neile vähem valu ja stressi tekitav, kiirem ning mugavam.

1.3. Alternatiiv

Subkutaanselt manustatavale trastuzumabi süstelahusele (originaalpreparaat Herceptin[®]) on alternatiiviks intravenooselt manustatavad trastuzumabi preparaadid, sh biosimilarid.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

229R teenuse piirhind 2024. aastal on 195,50 eurot. Kõigis teenusesse kuuluvates trastuzumabi sisaldavates ravikuurides on trastuzumabi hinna aluseks IV biosimilari hind 176,04 eurot (475 mg). Müügiloahoidja poolt pakutud konfidentsiaalne trastuzumabi SC süstelahuse (120mg/1ml 5ml N1) hind haiglaapteegile on ■■■ eurot (600 mg).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Teadaolevalt IV ja SC trastuzumabi omavahelise võrdluse osas rahvusvaheliste hindamisasutuste kulutõhususe hinnangud puuduvad. Ravimitootja sõnul pole sellist kulutõhususe analüüsi läbiviidud, kus oleks võrreldud trastuzumab SC vs IV kehvade veenidega patsientidel. Põhjuseks see, et enamus riikides on SC kasutusel ilma piiranguta ning sellise analüüsi teostamiseks pole vajadust nähtud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Tervisekassa arvutas ligikaudse aastase kulu patsiendi kohta, kes taotleja sõnul vajaks subkutaanset trastuzumabi ravimivormi hapraste perifeersete veenide tõttu. Ravijuhtude keskmiseks arvaks ühe patsiendi kohta on arvestatud 8-14 korda (arvestades 2023. aasta statistika kohaselt teenuse 229R keskmise ravikuuride kasutuse patsiendi kohta ning ka taotleja hinnangu, et keemiaravi järgselt hibraste perifeersete veenidega patsientide SC ravimi manustamise arvaks võiks olla 13-14 patsiendi kohta). Seega tuleks subkutaanse trastuzumabi ravimivormi aastane lisakulu ühe patsiendi kohta vahemikus ■■■ eurot. Tervisekassa andmete põhjal on keskmine veenipordi paigalduse aastane kulu ligikaudu 1140,33 eurot patsiendi kohta. Juhul kui võtta arvesse ka sääst veenipordi paigalduselt, mis Tervisekassa hinnangul on pigem hüpoteetiline (tõenäoliselt saab sama patsient intravenooselt ka teisi ravimeid ning vajab seetõttu veeniporti nii või teisiti), tuleks aastane lisakulu ühe patsiendi kohta vahemikus ■■■ eurot. Trastuzumabi subkutaanse ravimivormi kasutamisest tingitud lisakulu on seega ligikaudu ■■■ kui veenipordi paigalduse kulu ravimi intravenoosel manustamisel ning seejuures on ravimvormide efektiivsus ja ohutus sarnane.

Tabel 1. SC ja IV Trastuzumabi ravimivormide ühe aasta kulude võrdlus patsiendi kohta

	Trastuzumab IV	Trastuzumab SC	Veenipordi paigaldus
Maksumus	176,04	■	1140,33
Isikute arv	1	1	1
Ravijuhtude arv 1 isiku kohta	8-14	8-14	1
Aastane kulu kokku	1408 - 2464 eurot	■ eurot	1140,33

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotluses on prognoositud aastas subkutaanset trastuzumabi vajavate patsientide arvuks kokku hinnanguliselt 50. Taotlusest jääb ebaselgeks, miks vajaksid 20 patsienti, kes saavad metastaatilises raviliinis trastuzumab monoterapiat just SC ravimivormi ning ei saaks ravi jätkata IV ravimivormiga. Ülejäänud 30 patsienti on need varajase rinnavähiga patsiendid kellel on perifeersed veenid väga haprad ning vajaksid trastuzumabi manustamiseks veeniporti. Tervisekassa andmete kohaselt on 3 aasta lõikes (ajavahemikus 2021-2023) veenipordi paigaldust (koodidega 7743, 1P2131), millele on järgnenud keemiaravi teenuskoodiga 229R (maksimaalselt 30 päeva jooksul), saanud kokku 28 patsienti (2021. aastal 6, 2022. aastal 10 ja 2023. aastal 12 patsienti). Seega leiab Tervisekassa, et taotluses tehtud prognoos veeniporti vajavate patsientide arvu suhtes võib olla ülehinnatud. Samas tuleb arvestada, et varasematel aastatel kasutasid mitmed raviasutused teenuse 229R raames subkutaanset ravimivormi. Seega arvestas Tervisekassa ligikaudse aastase kulu 10-30 patsiendi kohta, kes taotleja sõnul vajaksid subkutaanset trastuzumabi ravimivormi haprate perifeersete veenide tõttu. Kuna varajase HER2 positiivse rinnavähi puhul saadakse trastuzumabi kokku aasta jooksul, siis aastate lõikes ühed patsiendid lõpetavad raviga ning uued patsiendid alustavad, mistõttu pole patsientide arvu kasv taotleja hinnangul tõenäoline. Tervisekassa arvutuste kohaselt tooks taotletav ravim 10-30 patsiendi kohta aastas lisakulu vastavalt ■ eurot ning kui arvestada ka veenipordi säästu, tuleks aastane lisakulu ■ eurot.

Taotleja täiendava lisainfo kohaselt, võiks kolme keemiaravi keskuse peale olla umbes 5% 229R grupist neid habraste veenidega patsiente, kes ei saa ühtegi teist intravenoosset ravimit peale trastuzumabi. Aastatel 2021-2023 aastatel sai 229R teenust (diagnoosikoodiga C50) keskmiselt 242 patsienti aastas. Seega oleks hinnanguliselt aastas umbes 12 patsienti, kes saaksid ainult trastuzumab monoravi. Aastane lisakulu 12 patsiendi kohta, arvestades veenipordi säästu, oleks ■ eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Täiendavad kulud patsiendile puuduvad.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tervisekassa võtab koodiga 229R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle monoraviks rinnavähiga patsiendilt, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning kellel on halvad perifeersed veenid/ kes vajaks veeniporti ravi jätkamiseks.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Trastuzumab subkutaane vorm HER2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah	Trastuzumab IV ravimivorm
Kulutõhusus	Ei ole hinnatud	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Patsientide arv Eestis: 10-30 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 80-420	
Teenuse piirhind	229R teenuse piirhind 2024. aastal on 195,50 eurot	
Kohaldamise tingimused	Jah	Tervisekassa võtab koodiga 229R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle monoraviks rinnavähiga patsiendilt, kui kasvajal esineb HER2 üleekspressioon (3+ immunohistokeemilisel uuringul või FISH-positiivsed) ning kellel on halvad perifeersed veenid/ kes vajaks veeniporti ravi jätkamiseks.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ligikaudu ■■■ eurot 10-30 patsiendi kohta aasta lõikes. Kui arvestada ka veenipordi säästu, mis Tervisekassa hinnangul on pigem hüpoteetiline, tuleks aastane lisakulu ■■■	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoloogide selts taotleb Herceptin® (trastuzumab) subkutaanse vormi (SC) lisamist tervishoiuteenuste loetellu HER2 positiivsetele varajase rinnavähiga patsientidele, kellel on peale keemiaravi halvad perifeersed veenid (vajaksid veeniporti ravi jätkamiseks) ja metastaatilise HER2 positiivse rinnavähi säilitusravis monoteeraapiana. Subkutaanne trastuzumabi ravimivorm on efektiivsuselt võrreldav intravenoosse ravimivormiga, kuid eelistena on välja toodud mugavam manustamine patsiendile ning alternatiivina neile, kellel on haprad	

	perifeersed veenid. Trastuzumabi subkutaanse ravimvormi kasutamisest tingitud lisakulu on ■ kui veenipordi paigalduse kulu ravimi intravenoosel manustamisel ning seejuures on ravimvormide efektiivsus ja ohutus sarnane. Taotleja täiendava lisainfo kohaselt võiks kolme keemiaravi keskuse peale olla umbes 5% 229R grupist neid habraste veenidega patsiente, kes ei saa ühtegi teist intravenoosset ravimit peale trastuzumabi, ehk Tervisekassa statistika järgi umbes 12 patsienti aastas.
--	--

6. Kasutatud kirjandus

¹MTÜ Eesti Vähiliidu arvamus. Kättesaadav: https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2024/1599_evI_arvamus.pdf

²MTÜ Meeta arvamus. Kättesaadav: https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2024/1599_meeta_arvamus.pdf

³ https://www.tervisekassa.ee/sites/default/files/TTL/2020/1434_tautlus_avalik.pdf

⁴ Jackisch, C., et al. (2016). HannaH phase III randomised study: Association of total pathological complete response with event-free survival in HER2-positive early breast cancer treated with neoadjuvant-adjuvant trastuzumab after 2 years of treatment-free follow-up. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 62, 62–75.

⁵ Pivot, X., et al. (2017). Patients' preference of trastuzumab administration (subcutaneous versus intravenous) in HER2-positive metastatic breast cancer: Results of the randomised MetaspHer study. *European journal of cancer* (Oxford, England : 1990), 82, 230–236.

⁶ Pivot, X., et al. (2023). Long Terms Follow-Up of the Randomized MetaspHER Study Comparing Intravenous Versus Subcutaneous Trastuzumab in Patients' With HER2-Positive Metastatic Breast Cancer. *Clinical Breast Cancer*, 23(7), e412-e419.