

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur
Taotluse number	1141

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Taotletakse nab-paklitakseeli kasutamist kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease metastaatilise adenokartsinoomi raviks patsientidele, kes diagnoosifaasis on vanuses üle 75 aasta ja/või kehvast üldseisundis (ECOG \geq 2) ning patsientidele, kellele ei ole võimalik ordineerida FOLFIRINOX skeemi järgi ravi täisdoosides kas tekkivate 3-4 raskusastme kõrvaltoimete tõttu või infusiooni kestuse (48h) tõttu.

Pankrease vähi kuratiivne ravi on kirurgiline, mida saab teostada vaid haiguse I-II staadiumis. Paraku diagnoositakse enamasti juhte juba kaugelearenenud vormina, kus rakendatakse vaid palliatiivset ravi. Metastaatilise haiguse korral on elulemuse mediaan 2-6 kuud. Efektiivseimaks raviskeemiks palliatiivses ravis on FOLFIRINOX skeem¹, mis parandab üldelulemust võrreldes gemtsitabiiniga 4,3 kuu võrra (HR for death, 0.57; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.73; P<0.001).

Taotletav ravim

Nab-paklitakseel on paklitakseel, mis on nano-osakestena seotud albumiini külge. Albumiin soodustab paklitakseeli seondumist tuumori rakkudele ja tõstab seega paklitakseeli kontsentratsiooni sihtkohas.

Pankrease metastaatilise kartsinoomi korral on ravimit uuritud ühes III faasi uuringus², kus võrreldi nab-paklitakseeli+gemtsitabiini kasutamist gemtsitabiini monoraviga. Uuringust ilmnes, et nab-paklitakseeli kombinatsioonravi pikendab gemtsitabiini monoraviga võrreldes üldelulemuse mediaanväärtust 1,8 kuu võrra (8,5 versus 6,7 kuud, P<0,001) ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtust samuti 1,8 kuu võrra (5,5 versus 3,7 kuud, P<0,001).

Uuringupatsiendid olid vanuses 27-88a (mediaan 63) ning 42% olid üle 65a vanused. Ei ole teada kui suur osa patsientidest olid üle 75a vanad. Üldseisund Karnofsky indeksi järgi vahemikus 70-100 (valdavalt e 76% 80-90, indeksiga 70 oli uuringus 7%).

Alagrupi analüüsides nähtub, et nab paklitakseeli kombinatsioonravi pikendab üldelulemust vanusest sõltumata (üle 65a korral on HR siiski 0,81 võrreldes kuni 65a HR 0,65). Uuringust ei ilmne, milline ravitulemus ilmnes üle 75a patsientidel (taotletav sihtgrupp).

Uuringust on ka näha, et patsientide elulemus pikeneb nii sooritusvõime indeksiga 70-80 kui ka 90-100 patsientidel. Paraku ei selgu uuringust, kas ka halva sooritusvõime korral (Karnofsky indeks \leq 70 või ECOG \geq 2 ehk taotletav sihtgrupp) on ravimil elulemust parandav toime.

Kolmanda ja enama raskusastme kõrvaltoimed, mida nab-paklitakseeli/gemtsitabiini rühmas esines sagedamini kui gemtsitabiini monoterapia rühmas olid neutropeenia (38% vs 27%), leukopeenia (31% vs 6%), nõrkus (17% vs 7%) ja perifeerne neuropaatia (17% vs 1%)
Uuringust ei hinnatud patsientide elukvaliteeti ravi ajal.

¹ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoal011923>

² https://www.gacancer.com/files/NEJM_to_link_to_article.pdf

Rahvusvahelistest ravijuhenditest käsitleb nab paklitakseeli kasutamist metastaatilise pankreasevähi korral teadaolevalt ainult NCCN juhised. Selle kohaselt on nab paklitakseel alternatiivseks raviviisiks metastaatilise haigusega heas üldseisundis patsientidel võrdväärselt FOLFIRINOX skeemiga, gemtsitabiin+erlotiniib skeemiga ja teiste gemtsitabiini sisaldavate skeemidega. Halvas üldseisundis patsientidele on näidustatud gemtsitabiin monoravi või parim toetav ravi.³

Alternatiivid

Haigekassa kompenseerib pankreasevähi korral mitmeid raviskeeme, mis on koondatud tervishoiuteenuse 324R alla. Palliatiivses ravis on kompenseeritavad:

- gemtsitabiin monoravi
- FOLFIRINOX raviskeem heas üldseisundis haigele (ECOG 0-1);
- gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga heas üldseisundis haigele, ;
- gemtsitabiini kombinatsioon oksaliplatiiniga heas üldseisundis haigele,
- gemtsitabiini kombinatsioon erlotiniibiga heas üldseisundis haigele.

Meeldetuletuseks, et nab paklitakseeli kombinatsiooni gemtsitabiiniga taotletakse patsientidele, kes diagnoosifaasis on vanuses üle 75 aasta ja/või kehvast üldseisundis (ECOG \geq 2 või Karnofsky indeks \leq 70) ning patsientidele, kellele ei ole võimalik ordneerida FOLFIRINOX skeemi järgi ravi täisdoosides kas tekkivate 3-4 raskusastme kõrvaltoimete tõttu või infusiooni kestuse (48h) tõttu.

Vaadeldes taotletud sihtgruppe täpsemalt:

- heas seisundis patsientidele (sõltumata vanusest) on pärast FOLFIRINOX skeemi talumatuse ilmnemist kättesaadavad lisaks gemtsitabiin monoravile ka gemtsitabiini kombinatsioonid oksaliplatiiniga või tsisplatiiniga. Vastavad võrdlusuuringud nab paklitakseelil antud kombinatsioonidega puuduvad. Gemtsitabiini monoteeraapia kasutamise osakaal on suurim, sestap võiks selle lugeda adekvaatseks alternatiiviks.
- infusiooni kestuse probleem vajaks taotleja poolt lisaselgitusi. Millistel kaalutlustel otsustab heas seisundis patsient loobuda tõhusast raviskeemist⁴ (FOLFIRINOX) eeldatavalt vähemtõhusa (nab paklitakseel+gemtsitabiin) kasuks?
- heas seisundis üle 75 a patsientide ravi kriteerium –taotleja ja meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu andja (MTH) andmetel ei rakendata raviasutustes FOLFIRINOX raviskeemi heas seisundis üle 75 aastastel patsientidel. Haigekassa seisukoht on valdavalt olnud, et patsiendi raviplaani koostamisel peaks lähtuma seisundist, mitte vanusest.
- kehvast üldseisundis patsientide ravi kriteerium – uuringust ei ilmne, et nab paklitakseel+gemtsitabiin kombinatsioonravi oleks nimetatud patsiendigrupil efektiivsem kui gemtsitabiin monoravi.

2. Teenuse hinna põhjendatus

Nab paklitakseeli+gemtsitabiini raviskeemi ühe manustamiskorra maksumus on [redacted] €, gemtsitabiini monoteeraapial 86€. Kogu ravikuuri maksumused vastavalt 7429€ ja 714€.

Teenuse 324R hind tõuseks taotluse soovitud mahus rahuldamise korral 195,3 euro võrra. Haigekassa hinnangul ei ole kõikidele taotletud sihtgruppidele (vt. p. „alternatiivid“) gemtsitabiin monoravi asendamine nab paklitakseeliga õigustatud, sestap ei ole põhjendatud ka taotletav osakaal teenuses ja lõpphind.

³ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

⁴ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1011923>

3. Kulutõhususe analüüs

Kulutõhususe analüüsi heas seisundis üle 75a patsientidel ja halvas seisundis patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõendus põhised andmed ravimi võrdlevast toimest neil.

Kulutõhusust saab hinnata võttes aluseks kogu III faasi uuringu patsientkonna:

ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 45 000€

Oluline on märkida, et toodud kulutõhususe näitaja iseloomustab heas üldseisundis patsiente, kelle mediaanvanus on 63 aastat. On teada, et üle 65a korral oli elulemuskasu väljendatuna riskide suhtena (*hazard ratio*) tunduvalt ebasoodsam kui kuni 65a patsientidel, vastavalt siis 0,81 ja 0,65. See omakorda tähendab, et ravimi kasutamise kulutõhusus üle 65 a patsientidel (s.h. siis ka taotletud üle 75a patsientidel) on ebasoodsam kui noorematel.

Ravimi kulutõhusus väljendatuna ICER QALY'des on kindlasti ebasoodsam kui 45 000€ kuna kvaliteetsete eluaastate hulk on madalam kui kogu eluaastate hulk.

Haigekassale teadaolevalt ei ole sama ravimi kohta avaldatud ingliskeelseid raporteid rahvusvaheliste tervisetehnoloogiate hindamiste asutuste poolt.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotluse rahuldamine soovitud mahus tõstaks teenuse 324R hinda 195,3 € võrra ning teenuse mahtu esimesel aastal 426 500 € võrra. Teenuse maht kasvab taotleja hinnangul ca kolme aasta vältel stabiliseerudes kolmandaks aastaks 438 000 € juures.

Aastatel 2010-2012 on teenuse 324R kasutajate arv kasvanud 11-13% ja kasutuskordade arv 22-28%. See on seletatav ilmselt asjaoluga, et 2009a lõpust lisati teenuse 324R koosseisu gemtsitabiini kombinatsioonid tsiplatiini, oksaliplatiini ja erlotiniibiga.

Alates 2013 aasta märtsist on kättesaadav ka FOLFIRINOX raviskeem, mistõttu võib eeldada teenuse mahu kasvu veel järgnevatel aastatel ka ilma sisulisi muudatusi tegemata.

4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Taotletud on raviskeemi kasutuselevõttu mitmetel näidustustel, mille elulemuskasu kohta puuduvad tõendus põhised andmed. Kaaluda võiks raviskeemi kasutuselevõttu patsientidel, kel pärast FOLFIRINOX raviskeemi algust ilmnevad talumatud kõrvaltoimed või kellel ei saa FOLFIRINOX skeemi alustada muudel põhjustel (liiga pikk infusiooni kestus vm). Antud sihtgrupi suurus tuleks selgitada koostöös erialaga. Muude taotletud näidustuste korral oleks tegu ravimi liigkasutamisega, mille majanduslikku mõju on hetkel keeruline hinnata, kuivõrd pole teada sihtgrupi suurus.

4.3. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Nab paklitakseeli kasutamise kriteeriumid tuleks konkreetselt määratleda. Samuti tuleks täpsemalt defineerida ka teiste teenuses 324R sisalduvate raviskeemide kasutamise sihtgrupid, võttes aluseks olemasoleva info tõendus põhise kohta.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, ravimi nab-paklitakseel lisamine kompleksshinda	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Gemtsitabiin monoravi	Teoreetilised alternatiivid on ka gemtsitabiini kombinatsioonid tsisplatiiniga ja oksaliplatiiniga. MTH kohaselt on nende tõhusus võrreldes gemtsitabiin monoraviga siiski marginaalne, mistõttu tuleks erialaga koostöös täpsemalt määratleda nende skeemide sihtgrupp antud teenuses.
Kulutõhusus	ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 45 000€	See näitaja ei iseloomusta ravimiulutõhusust kogu taotletaval sihtgrupil, kuna suurel osal taotletust ei ole tõendus põhjalust.
Omaosalus	Ei ole kohaldatav	
Vajadus	Ravimit vajava sihtgrupi määratlemine, kellel ravimi kasutamise eelised oleks ka uuringutega tõestatud, on antud taotluse võtmeküsimus. Ravimi kasutamise eelised võrreldes gemtsitabiin monoraviga ei ole teada kehvast seisundist (ECOG \geq 2 või Karnofsky indeks \leq 70) patsientidel ja üle 75a patsientidel .	Kaaluda võiks ravimi kasutamist patsientidel, kes ei talu FOLFIRINOX skeemi. Taoliste patsientide hulk peaks selguma koostöös erialaga.
Teenuse piirhind	Taotluse täismahus rahuldamise korral 426,54 €	Piirhinna tõus võrreldes kehtiva hinnaga 195,3 € võrra
Kohaldamise tingimused	Kindlasti vajalik seada	Vajalik oleks täpsustada ka teiste hetkel teenuse 324R raames kompenseeritavate skeemide näidustusi.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	esimesel aastal lisakulu 426 500 €. (võttes arvesse kõiki taotletud sihtgrupe)	Teenuse maht kasvab taotleja hinnangul ca kolme aasta vältel stabiliseerudes kolmandaks aastaks 438 000 € juures.

Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Nab paklitakseeli kasutamist kõikidel taotletud sihtgruppidel ei toeta olemasolev tõenduspõhisus. Kuna puudub tõenduspõhine info ravimi toimest, siis ei ole teada ka ravimi kulutõhusus kõikidel taotletud näidustustel.	Ravimi kasutamine võiks olla näidustatud FOLFIRINOX skeemi talumatuse korral alternatiivina gemtsitabiin monoravile. Antud juhul oleks ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 45 000€ mida ei saa pidada Eesti oludes kulutõhusaks raviviisiks.
---	---	---

2016. aasta täiendused

Taotlust on täiendatud posterettekandega (G. Giordano et al), mis kajastab ühe retrospektiivse ilma võrdlusgrupita registreeringu tulemusi, milles vaadeldi nab-paklitakseeli + gemtsitabiini efektiivsusnäitajaid. Uuringu tulemused toetavad üldplaanis taotluse aluseks oleva III faasi uuringust⁵ saadud nab-paklitakseeli ohutusnäitajaid. Seejuures on nab-paklitakseeliga üldelulemuse mediaaniks saadud registreeringus 11,3 kuud (vrd 8,5 kuud varasemas uuringus) ning progressioonivabaks elulemuseks 6,7 kuud (vrd 5,5 kuud varasemas uuringus). Täiendavalt esitatud uuringu patsiendid said mediaanina 6 ravitsükli. Esitatud täiendavas uuringus oli vaadeldud patsientide arv väiksem (n=145) kui varasemas *intention-to-treat* uuringus nab-paklitakseeli grupis (n=431). Esitatud allika täistekst ei sisaldanud uut infot üldelulemuse kohta erinevates patsientide gruppides.

Jaanuaris 2015 on avaldatud taotluse aluseks oleva uuringu kaugtulemused⁶, mille kohaselt kujunes üldelulemus nab-paklitakseeli + gemtsitabiiniga 8,7 kuud, gemtsitabiiniga 6,6 kuud (vahe 2,1 kuud). Patsientide alagruppide *post hoc* analüüsist ilmnis KPS skooriga 70-80 patsientide grupis nab-paklitakseeli + gemtsitabiiniga üldelulemuseks 7,6 kuud ning gemtsitabiiniga 4,3 kuud (vahe 3,3 kuud). Publikatsioonis pole toodud välja ravi kestuse andmeid.

NCCN ravijuhend⁷ soovib metastaatilise pankrease adenokartsinoomi puhul hea toimetulekustaatusega patsientidel esmavalikuna FOLFIRINOX skeemi, nab-paklitakseel+gemtsitabiini aga patsientidel, kel KPS \geq 70. Kehva toimetulekustaatusega patsientidel soovitatakse gemtsitabiini moniteraapia enne parimat toetavat ravi.

ESMO ravijuhend⁸ soovib hea toimetulekustaatusega metastaatilise pankreasevähi patsientidele esmavalikuna FOLFIRINOX või nab-paklitakseel+gemtsitabiini. Valitud patsientidele, kellel on kõrgest tuumorikoormusest tulenev halb toimetulekustaatus soovitatakse gemtsitabiini + nab-paklitakseeli.

NICE on oktoobris 2015 avaldanud nab-paklitakseeli + gemtsitabiini hinnangu⁹, milles ei soovita selle kasutamist eelnevalt ravimata metastaatilise pankreasevähi korral. Leiti, et

⁵ https://www.gacancer.com/files/NEJM_to_link_to_article.pdf

⁶ <http://jnci.oxfordjournals.org/content/107/2/dju413.full.pdf+html>

⁷ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

⁸ https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v56.full.pdf+html

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta360>

hoolimata paremast kliinilisest efektiivsusest gemtsitabiini monoravi ees, esineb taotletava skeemiga rohkem raskeid kõrvaltoimeid. Lisaks leiti, et olemasolevate andmete põhjal ei ole võimalik selgelt selekteerida patsiente kellel oleks taotletava raviskeemi kasutamine õigustatud. Tõenäoline täiendkulu tõhususe määraks kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta gemtsitabiini monoraviga võrreldes hinnati 78 500 naelale.

SMC on 2015. aastal avaldanud hinnangu¹⁰, milles on hinnatud nab-paklitakseeli+gemtsitabiini kasutamise õigustatud olevat, leides täiendkulu tõhususe määra kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta olevat kuni 60 000 naela.

PBAC on 2014 aastal avaldanud hinnangu¹¹, milles on leidnud et nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamine metastaatilise pankreasevähi esmavalikuna on õigustatud patsientidel kelle ECOG skoor on 2 või vähem ning tootja tagab ravimi hinna, millega täiendkulu tõhususe määr saavutatava eluaasta kohta (ICER LYG) võrreldes gemtsitabiini monoraviga on mitte üle 45 000 dollari. PBAC on aktsepteerinud taotletava raviskeemi üldise elulemuse paremuseks 2,1 kuud gemtsitabiini ees.

Ravimi müügiloahoidja on esitanud hinnapakkumise (hind raviasutusele [redacted] € ning pakub kulujagamiseks tasuta ravimit nende patsientide eest, kes [redacted] või [redacted] % ravimi hulgemüügiostuhinnast ([redacted] €/viaal) tagasimaksetena.

Sellest lähtuvalt on alljärgnevalt kaasajastatud punktid 3 (kulutõhususe analüüs) ning 4 (ravikindlustuse eelarvemõju prognoos).

Kulutõhususe analüüs

Usaldusväärset kulutõhususe analüüsi üle 75a patsientidel ja halvas seisundis patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõendus põhised andmed ravi kestusest spetsiifiliselt selles grupis.

Kulutõhusust saab hinnata võttes aluseks kogu III faasi uuringu patsientkonna andmed ravi kestuse kohta:

Arvestades pakutavat [redacted] % ravimi allahindlust kujuneks Eesti tingimustes III faasi uuringu kõikidele patsientide alusel

ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 34 845 €

Arvestades KPS 70-80 skooriga patsientide elulemuskasu III faasi uuringu kaugtulemustest

ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 22 173 €

Arvestades ravikestuseks 6 kuud nab-paklitakseeliga (Girdano jt)

ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 55 456 €

Oluline on märkida, et toodud kulutõhususe näitaja iseloomustab patsiente, kelle mediaanvanus on 63 aastat. On teada, et üle 65a korral oli elulemuskasu väljendatuna riskide suhtena (hazard ratio) tunduvalt ebasoodsam kui kuni 65a patsientidel. See omakorda

¹⁰

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel_albumin__Abraxane__RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf

¹¹ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-nanoparticle-albumin-bound-psd-03-2014>

tähendab, et ravimi kasutamise kulutõhusus üle 65 a patsientidel (s.h. siis ka taotletud üle 75a patsientidel) on ebasoodsam kui noorematel.
Ravimi kulutõhusus väljendatuna ICER QALY'des on kindlasti ebasoodsam, kuna kvaliteetsete eluaastate hulk on madalam kui kogu eluaastate hulk.

Ravikindlustuse eelarvemõju prognoos

Taotleja prognoosib aastas 50 patsienti. Sõltuvalt ravi kestusest nab-paklitakseeli + gentsitabiiniga (erinevatel andetel 4-6 tsükli) võib eeldada lisakulu 305 000 – 485 000 €

2016. aasta kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, ravimi nab-paklitakseel lisamine komplekshinda	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Gemtsitabiin monoravi	Teoreetilised alternatiivid on ka gemtsitabiini kombinatsioonid tsisplatiiniga ja oksaliplatiiniga. MTH kohaselt on nende tõhusus võrreldes gemtsitabiin monoraviga siiski marginaalne, mistõttu tuleks erialaga koostöös täpsemalt määratleda nende skeemide sihtgrupp antud teenuses.
Kulutõhusus	ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 22 173 – 55 456€ sõltuvalt tegelikust ravikestusest	See näitaja ei iseloomusta ravimi kulutõhusust kogu taotletaval sihtgrupil, kuna suurel osal taotletust (>75 eluaastat) ei ole selget tõendus põhist alust.
Omaosalus	Ei ole kohaldatav	
Vajadus	Ravimit vajava sihtgrupi määratlemine, kellel ravimi kasutamise eelised oleks ka uuringutega tõestatud, on antud taotluse võtmeküsimus. Ravimi kasutamise eelised võrreldes gemtsitabiin monoraviga ei ole teada kehvas seisundis (ECOG>2 või Karnofsky indeks ≤70) patsientidel ja üle 75a patsientidel .	Kaaluda võiks ravimi kasutamist patsientidel, kes ei talu FOLFIRINOX skeemi. Taoliste patsientide hulk peaks selguma koostöös erialaga. Taotleja näeb vajadust 50 pts-le aastas.
Teenuse piirhind	Taotluse täismahus rahuldamise korral 380,61 €	Piirhinna tõus võrreldes kehtiva hinnaga 112,84 € võrra
Kohaldamise tingimused	Kindlasti vajalik seada. Teenuse muudatuse rakendumiseks on tarvis luua toimiv kulujagamismehhanism.	Vajalik oleks täpsustada ka teiste hetkel teenuse 324R raames kompenseeritavate skeemide näidustusi.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	lisakulu 305 000 – 485 000 €. (arvestades 50 patsiendi ravi) sõltuvalt ravi tegelikust kestusest	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Nab paklitakseeli kasutamist kõikidel taotletud sihtgruppidel olemasolev tõendus põhisis selgelt ei toeta. Kuna puudub kõikehõlmav info ravimi toimest, siis ei ole selgelt määratletav ka ravimi kulutõhusus kõikidel taotletud näidustustel.	Ravimi kasutamine võiks olla näidustatud FOLFIRINOX skeemi talumatuse korral alternatiivina gemtsitabiin monoravile.