

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravimi fulvestrant lisamine teenusele Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin monoteraapia 4-nädalane ravikuur)
Taotluse number	1258
Kuupäev	juuni 2017

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 228R „Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoteraapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin monoteraapia 4-nädalane ravikuur)“ kulumudelisse preparaadi fulvestrant lisamist. Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitusel on kaugelearenenud hormoon tundliku postmenopausis oleva patsiendi esmavaliku ravi hormoonravi. Fulvestrant-ravi eesmärgiks on parandada üldist elulemust ning säilitada kauem patsientide elukvaliteeti lükates edasi toksilisema keemiaravi kasutamise vajadust¹.

1.2. Taotletav teenus

Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel on fulvestrant (Faslodex) näidustatud postmenopausis naistel östrogeenretseptorpositiivse lokaalselt levinud või metastaatilise rinnavähi raviks uuesti haigestumisel täiendava antiöstrogeenravi ajal või selle järgselt või haiguse progresseerumisel antiöstrogeenravi käigus. Ravimit tuleb manustada kahe järjestikuse 5 ml süstena aeglaselt lihasesisesi kummassegi tuharapiirkonda. III faasi registreerimisuuringus CONFIRM² andmetel parandas fulvestrant 500mg võrdluses fulvestrant 250mg'ga hormoonretseptor-positiivsetel postmenopausis patsientidel, kes olid retsidi veerunud või progresseerunud eelneva endokriinravi järgselt või ajal, progressioonivaba ja üldelulemust.

1.3. Alternatiiv

Rinnavähi ravijuhistele (ESO-ESMO, NCCN, ASCO) vastavalt on levinud hormoonretseptor-positiivse kasvaja korral postmenopausis eelistatud valikuna näidustatud hormoonravi ja seda ka vistseraalsete metastaaside esinemisel. Hormoonretseptor-positiivne rinnavähk võib muutuda resistentseks spetsiifilise hormoonravi suhtes, aga säilitada siiski endokriinravi tundlikkus, kui kasutada haiguse progressioonil erineva toimemehhanismiga hormoonravi. Seejuures küsimused optimaalseima ajastuse ja ravimite järjestuse osas püsivad¹.

ESMO varase rinnavähi ravijuhiste³ kohaselt soovitatakse pre-menopausis naistel 5-10 aastat tamoksifeeni 20 mg/päevas standardravina (1A; tugev soovitus, mis tugineb kõrgel kvaliteediga tõenduspõhisusel). Patsiendid, kes esimese 5 aasta jooksul liiguvad post-menopausi, võib ravimivahetus letrosoolile olla kasulik. Osadele patsientidele võib kaaluda aromataasi inhibiitori (AI) ja munasarjade supressiooni kombinatsiooni.

Post-menopausis naistel soovitatakse adjuvantravis nii AI kui tamoksifeeni (IB, soovitus üldiselt kasutada, mis tugineb hea kvaliteediga tõenduspõhisusel, mille andmetel kaasneb mõõdukas kliiniline kasu): AI kuni 5 aastat või tamoksifeeni 2-3 aastat, millele järgneb ravi AI-ga.

ESO-ESMO ABC⁴ ravijuhend annab 1A soovitusena kasutada esimese rea hormoonraviks postmenopausis naistel kas AI, tamoksifeeni või fulvestranti. Konkreetse preparaadi valik sõltub eelnevast adjuvantravist ja kestusest, samuti haiguse progresseerumise ajast adjuvantravi järgselt. Optimaalne endokriinravi järjestus peale esimest hormoonravirida on teadmata, ravivalik sõltub sellest, milliseid preparaate kasutati (neo)adjuvantravis ja kaugelearenenud haiguse esimeses ravireas. Valikutena tuuakse välja järgmiseid raviviise: AI, tamoksifeen, fulvestrant, fulvestrant + palbotsikliib, AI+everoliimus, tamoksifeen+everoliimus, megestrool, östradiol (1A soovitus). Seejuures palbotsikliib ja everoliimus ei ole Eestis rinnavähi patsientidele kompenseeritud.

Meditsiinilise eksperdi selgituste kohaselt kasutatakse Eestis tamoksifeeni pre-menopausaalse patsiendi ravitaktikas, AI on kasutusel ainult postmenopausaalse patsiendi ravis. Samuti vahetatakse tulenevalt kõrvaltoimetest ning patsiendi ravi talumisest tamoksifeeni ja AI omavahel esimese liini hormoonravi valikutes, fulvestrant oleks II raviliini valikuks pärast haiguse progressiooni tamoksifeeni või AI ravi foonil. Taotleja väitel on praeguses Eesti kliinilises praktikas alternatiiviks fulvestrandile keemiaravi (komplekshinna 228R raames), seejuures konkreetse raviskeemi valik sõltub patsiendi seisundist, kaasuvatest haigustest, varasemast ravist ning täpsemast kasvaja morfoloogiliselt diagnoosist. Kuna üsnagi sageli on (neo)adjuvantravis kasutusel antratsükliinidele põhinev ravi, siis metastaatilise haiguse korral oleks esmavalikuks dotsetakseel. Kui antratsükliiniravi on eelnevalt kasutamata, siis on esimeses ravivalikus ka nendele preparaatidele põhinevad raviskeemid. Otseseid võrdlusuuringuid fulvestrandi ja keemiaravi vahel ei ole haigekassale teadaolevalt läbi viidud.

NCCN ravijuhis⁵ soovib keemiaravi kasutada nendel hormoonretseptor-positiivse levinud rinnavähiga patsientidel, kes on hormoonravi refraktaarsed ehk patsientidel, kes ei ole saanud ravivastust eelneva järjestikuselt kasutatud kolme erineva toimemehhanismiga hormoonravile või patsientidel, kel on diagnoositud sümptomaatiline vistseraalne haigus (2A soovitus).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Soovitav annus on 500 mg ravimit manustatuna ühekuuliste intervallidega, kusjuures kaks nädalat pärast algannust manustatakse täiendavalt 500 mg. Ravikulu ravikuuri kohta arvestades müügiloahoidja hinnapakkumist on ■■■ eurot. Lähtudes Blancas et. al⁶ uuringuandmetest, mille kohaselt oli fulvestrandi keskmine tsüklite arv 13,7 ja meditsiinilise eksperdi hinnangust, et optimaalne oleks arvestada keskmiseks ravi pikkuseks 13 kuud, kujuneks ühe patsiendi ravi maksumuseks ■■■ eurot (14 tsüklit).

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁷: ravimi hüvitamist ei soovitata tulenevalt tootjapoolse metaanalüüsi meetodikaga seotud küsitavusest ja tulemuste ebakindlusest. Et samadele andmetele tugines ka kulutõhususe analüüs, milles võrreldi fulvestranti anastrosooliga (II ravireas, enamasti peale tamoksifeeni), ei peetud tulemusi piisavalt usaldusväärseteks.

Šotimaa (SMC)⁸: ravimi teistkordsel hindamisel soovitatakse hüvitamist ametliku näidustuse raames, positiivse otsuse eeltingimuseks oli müügilohoidjaga kokkulepitud hinnalangus. Müügilohoidja esitas võrgustiku-metaanalüüsi võrdlemaks fulvestranti AI-ga, millega oli ekspertide hinnangul seotud mitmeid ebakindlusi. Samale analüüsile tuginevas kulutõhususeanalüüsis leiti, et fulvestrandiga võidetakse täiendavaid kvaliteetseid eluaastaid (QALY) võrdluses anastrosooli, letrosooli või eksemestaaniga vastavalt: 0,358, 0,399 ja 0,249 ning kulutõhususeks, ICER_{QALY} saadi vastavalt £20 859, £19 981 ja £24 539. Täiendavas analüüsis tõusis kulutõhususe näitaja vastavalt £22 681, £23 809 ja £23 749. Hinnangu andmisel konsulteeriti kliiniliste ekspertidega, kes leidsid, et ravimi kasutus kliinilises praktikas oleks peale ravi ebaõnnestumist antiöstrogeeni ja AI-ga võimaldamaks edasi lükata keemiaravi.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja hinnangul on hetkel patsientidel alternatiivseks raviks keemiaravi teenuse 228R raames. Haigekassale teadaolevalt ei ole avaldatud ühtegi kulutõhususe hinnangut, milles oleks võrreldud fulvestranti keemiaraviga. Ravimi müügilohoidja on esitanud lihtsustatud analüüsi raviviiside võrdlemiseks, kuid arvestades, et analüüsis on kombineeritud andmeid väga erinevatest uuringutest, ei saa analüüsi tulemusi pidada usaldusväärseks. Eeltoodust lähtuvalt on ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis teadmata.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on patsiendi kohta aastas prognoosinud 7 teenuse osutamise korda. Esimesel aastal võiks taotleja hinnangul ravi olla näidustatud 160 patsiendil (1120 teenuse osutamise korda), teisel aastal 192 patsiendil (1344 korda) ning kolmandal aastal 211 patsiendil (1477 korda). Uute ravijuhtude arvu tõus on taotleja poolt prognoositu kohaselt esimesel aastal ca 20% ja järgmisel aastal ca 10%, mis taotleja selgituste kohaselt tugineb eelnevate aastate kasutuse suurenemisel.

Tuginedes erialaseltsi nägemusele täiendatud kulumudelil, kujuneks teenuse 228R hinnaks 243,6 eurot. Eeldusel, et teenuse osutamise kordade arv esimesel aastal ei muutu (ehk tuginedes teenuse osutamise kordade arvu prognoosile 2017. aastaks), tekiks lisakulu eelarvele 283 587 eurot, kui aga arvestada lisaks, et tulenevalt fulvestrantravi pikemast kestusest võrreldes keemiaraviga (keemiaravi pikkus keskmiselt 4-6 tsükli), lisanduks täiendavalt vähemalt 1 teenuse osutamise kord fulvestrant-ravi saava patsiendi kohta, kujuneks lisakuludeks eelarvele esimesel aastal 322 563 eurot. Arvestades veel, et hormoonravi manustamisel ei lisandu ravijuhule tsütostaatilise ravikuuri planeerimise ja manustamisega seotud kulu (arvestatud 6x aastas) kujuneks lisakuludeks esimesel aastal kokku 281 888 eurot, teisel 292 432 eurot ning kolmandal aastal 298 693 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

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

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Arvestades NCCN ravijuhendi ja Šotimaa kliiniliste ekspertide soovitusi tuleks kaaluda rakendustingimustena sätestada, et fulvestrant on näidustatud hormoonretseptor-positiivse levinud rinnavähiga patsientidel, kes ei ole saanud ravivastust eelneva kahe erineva toime mehhanismiga hormoonraviga.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravimi fulvestrant lisamine teenusele Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, 3-nädalane ravikuur (gosereliin monoterapia 4-nädalane ravikuur)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	keemiaravi (teenus 228R)	ESO-ESMO ABC: AI, tamoksifeen, fulvestrant + palbotsikliib, AI+everoliimus, tamoksifeen+everoliimus, megestrool, östradiool
Kulutõhusus	ei saa hinnata	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis (taotleja prognoos): 1.a - 160 2.a - 192 3.a - 211 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1.a - 1120 2.a - 1344 3.a - 1477	arvutatud eeldusega, et üks patsient saab aastast teenust 7 korda
Teenuse piirhind	243,6 eurot	Tuginedes erialaseltsi nägemusele täiendatud kulumudelid
Kohaldamise tingimused	jah	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Eeldusel, et teenuse osutamise kordade arv ei muutu –283 587 eurot, kui aga arvestada lisaks, et tulenevalt fulvestrantravi pikemast kestusest võrreldes keemiaraviga lisanduks iga patsiendi kohta 1 täiendav teenuse osutamise kord ning samas kokkuhoid tsütostaatilise ravikuuri planeerimise ja manustamise arvelt (6x pt kohta), kujuneks lisakulu eelarvele järgmiselt: esimesel aastal kokku 281 888 eurot, teisel 292 432 eurot ning kolmandal aastal 298 693 eurot.	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 228R kulumudelisse preparaadi fulvestrant lisamist. Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitusel on kaugelearenenud hormoon tundliku postmenopausis oleva patsiendi esmavaliku ravi hormoonravi. Fulvestrant-ravi eesmärgiks on parandada üldist elulemust ning säilitada kauem patsientide elukvaliteeti lükates edasi toksilisema keemiaravi kasutamise vajadust. Optimaalne endokriinravi järjestus peale esimest hormoonravirida on teadmata. Taotleja hinnangul on fulvestrandi alternatiiviks keemiaravi, kuid võrdlusuuringud raviviiside vahel puuduvad, mistõttu usaldusväärset	

	kulutõhususe analüüsi läbi viia ei ole võimalik. Lisakulu eelarvele võib esimesel kompenseerimise aastal olla kuni 281 888 eurot.
--	---

6. Kasutatud kirjandus

¹Glück S. Extending the Clinical Benefit of Endocrine Therapy for Women With Hormone Receptor–Positive Metastatic Breast Cancer: Differentiating Mechanisms of Action. *Clinical Breast Cancer*. 2014. Volume 14, Issue 2, Pages 75–84. [http://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209\(13\)00245-0/pdf](http://www.clinical-breast-cancer.com/article/S1526-8209(13)00245-0/pdf)

² Di Leo et al. Results of the CONFIRM Phase III Trial Comparing Fulvestrant 250 mg With Fulvestrant 500 mg in Postmenopausal Women With Estrogen Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2010. 28:4594-4600

³ Senkus E. et al. Primary breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up *Annals of Oncology* 26 (Supplement 5): v8–v30, 2015

⁴ 5. Cardoso F et al. ESO-ESMO Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer. *Annals of Oncology* 28: 16–33, 2017

<http://www.esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/3rd-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-3>

⁵ NCCN Breast Cancer version 2.2017 – April 6, 2017

https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

⁶ Blancas et al. Assessment Of Treatment Response With Fulvestrant (F) 500 Mg In Standard Clinical Practice Through A Retrospective Study. *Annals of Oncology*. 2014: 25 (Supplement 4): iv116–iv136.

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta239/resources/fulvestrant-for-the-treatment-of-locally-advanced-or-metastatic-breast-cancer-pdf-82600378991557>

⁸http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/fulvestrant_Faslodex_Resub_FINAL_Jan_2016_for_website.pdf