

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapia. Kehtivate keemiaravi skeemide uuendus.
Taotluse number	1292
Kuupäev	juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue raviskeemi lisamist teenusesse „Mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuur“ (kood 323R). Teenusesse soovitakse lisada FLOT raviskeem, mis koosneb neljast toimeainest: fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin ja dotsetakseel. FLOT raviskeem asendaks suures mahus kahe teenusesse 323R kuuluva raviskeemi kasutust.

1.2. Taotletav teenus

FLOT raviskeem on näidustatud IB-III staadiumi maovähi (RHK-10 järgi C16) perioperatiivses ravis. Taotluse järgi on 50% maovähi esmasjuhtude korral tegemist varajase haigusega ning kirurgilise ravi kombineerimine keemiaraviga parandab neil patsientidel oluliselt ravivastust ja nii progressioonivaba kui ka üldist elulemust.

Mitmekeskuselises randomiseeritud II/III faasi uuringus FLOT4-AIO¹ hinnati FLOT keemiaravi efektiivsust ja ohutust võrreldes standardse kolmik-keemiaraviga (epirubitsiin + tsisplatiin + fluorouratsiil/kapetsitabiin; edaspidi ECF/ECX). Uuringusse kaasati 716 patsienti, kes randomiseeriti saama kas 3 pre- ja 3 postoperatiivset 3-nädalast ECF/ECX ravikuuri (n = 360) või 4 pre- ja 4 postoperatiivset 2-nädalast FLOT ravikuuri (n = 356). Uuringu III faasi tulemusi ei ole juuni 2018 seisuga veel täiel määral eelretsenseeritavas ajakirjas publitseeritud, esitatud tulemused baseeruvad abstraktil ning kuni täielike andmete publitseerimiseni tuleb neisse suhtuda ettevaatlikkusega.

FLOT raviskeem parandas üldist elulemust: üldise elulemuse mediaan FLOT keemiaraviga **50 kuud vs 35 kuud** ECF/ECX keemiaraviga (HR 0,77; 95% UI 0,63-0,94; p-väärtus 0,012). FLOT raviskeem parandas ka progressioonivaba elulemust: progressioonivaba elulemuse mediaan FLOT keemiaraviga **30 kuud vs 18 kuud** ECF/ECX keemiaraviga (HR 0,75; 95% UI 0,62-0,91; p-väärtus 0,004). 3. ja 4. astme kõrvaltoimetest põhjustas ECF/ECX keemiaravi enam iiveldust ja oksendamist, FLOT keemiaravi aga rohkem neutropeeniat. Taotleja andmetel on uuringus saavutatud seni parim üldelulemus nimetatud haigusgrupi ravis. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on FLOT raviskeem võrreldes standardraviga oluliselt efektiivsem ja võrdselt ohutu.

1.3. Alternatiiv

Hetkel sisalduvad teenuses 323R „Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur“ järgnevad raviskeemid:

1. kapetsitabiini kombinatsioon tsisplatiini ja epirubitsiiniga (ECX): maovähi palliatiivne või neoadjuvantne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus dotsetakseelile;

2. 5 FU kombinatsioon tsisplatiiniga (FUP): maovähi palliatiivne ning neoadjuvantne ravi, kui haige talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus dotsetakseelile ja epirubitsiinile. Söögitoruvähi palliatiivne ravi, kui suukaudne ravi pole võimalik;
3. dotsetakseeli kombinatsioon tsisplatiiniga (DCF): mao- ja söögitoruvähi palliatiivne ning neoadjuvantne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi;
4. oksaliplatiini kombinatsioon epirubitsiini ja kapetsitabiiniga (EOX): maovähi palliatiivne või neoadjuvantne ravi heas üldseisundis haigel, kes talub agressiivset keemiaravi, kuid esineb vastunäidustus dotsetakseelile ja tsisplatiinile;
5. trastuzumabravi: HER2 retseptor positiivselt kauglearenenud kasvajaga haigetel;
6. karboplatiin kombinatsioonis paklitakseeliga preoperatiivseks samaaegseks kiiritus- ja keemiaraviks patsiendil, kellel esineb lokaalselt ja/või regionaalselt levinud söögitoru- või mao ja söögitoru ühenduskoha vähk.

FLOT skeemi alternatiivideks saab teenuse 323R hulka kuuluvatest raviskeemidest pidada ECX ja EOX kolmikravi skeeme, mis on sarnaselt FLOT skeemile sobilikud heas üldseisundis ja agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvatele patsientidele.

ESMO ravijuhend² soovib IB-III staadiumi maokasvajaga patsientidele radikaalset gastrektomiat ja perioperatiivset kemoterapiat plaatinumi ja fluoropürimidiini kombinatsiooniga (tõenduspõhisuse aste I, soovitus tugevus A). ESMO ravijuhend pärineb 2016. aastast, mistõttu on see FLOT skeemi kasutamise tõenduspõhisuse osas uuendamata.

NCCN ravijuhend³ soovib heas üldseisundis patsientidel kasutada maovähi perioperatiivses kemoterapias FLOT raviskeemi (kategooria 1), tuues välja selle suurema efektiivsuse ja sarnase kõrvaltoimete profiili võrreldes ECF skeemiga. Alternatiivina soovitatakse perioperatiivses ravis kasutada fluoropürimidiini ja oksaliplatiini (kategooria 2A) või fluorouratsiili ja tsisplatiini (kategooria 1) kaksikravi. Ravijuhendi kõige uuemast versioonist on võetud välja soovitus ECF raviskeemi ja selle modifikatsioonide (ka EOX, ECX; kõigil varasemalt kategooria 2B soovitus) kasutamise kohta maovähi perioperatiivses kemoterapias.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

FLOT4-AIO uuringus oli protokoll järgi ette nähtud 4 ravikuuri enne ja 4 ravikuuri pärast operatsiooni. Uuringus said patsiendid keskmiselt 5.5-6 ravikuuri (90% operatsioonieelsetest ja 51% operatsioonijärgsetest ravikuuridest). Keskmise patsiendi (1,8 m²) ravikuur FLOT skeemiga (sh premedikatsioon) maksab **380,88 eurot** (2-nädalane ravikuur), mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks (arvestatud 6-8 ravikuuri) **2285,3-3047,0 eurot**.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul asendab FLOT raviskeem teenuses 323R täielikult ECX ja EOX raviskeeme maovähi neoadjuvantset ravi vajavatel heas seisundis ja agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvatel patsientidel. Vähesel määral asendaks FLOT skeem ka DCF skeemi, kuid DCF skeemi kasutatakse neoadjuvantses ravis jätkuvalt siis, kui patsiendil esineb vastunäidustus oksaliplatiinile. Nii EOX, ECX kui ka DCF raviskeem leiaksid jätkuvalt kasutust maovähi palliatiivses ravis agressiivset keemiaravi taluvatel, kiiret ravivastust vajavatel haigetel.

Tabelis 1 on toodud teenuse 323R kulumudel hetkel kehtivate raviskeemide osakaaludega ja FLOT skeemi lisandumisel meditsiinilise eksperdi hinnangul kujunevate uute osakaaludega. FLOT raviskeemi lisamisel teenusesse 323R kallineks teenus 102,25 euro võrra.

Tabel 1. Teenuse 323R kulumudel.

*FLOT raviskeemi hind 3 nädala kohta

Teenus 323R "Mao- ja söögitoruvähi kemoterapiakuur"	Ravikuuri maksumus, €	Osakaal 2018	Uus osakaal	Hind 2018, €	Uus hind, €
ECX	162,10	0,1940	0,0750	530,99	633,24
FUP	330,50	0,2620	0,2800		
DCF	304,20	0,1940	0,1500		
EOX	216,78	0,1940	0,0850		
kapetsitabiin + trastuzumab	2 483,65	0,0970	0,1000		
trastuzumab mono	2 329,37	0,0290	0,0300		
karboplatiin + paklitakseel	113,85	0,0300	0,0300		
FLOT	571,32*	0,0000	0,2500		

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

FLOT keemiaravi kasutamise kohta IB-III staadiumi maovähi perioperatiivses ravis puuduvad rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Tuginedes uuringu FLOT4-AIO tulemustele on FLOT ravikuuri täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta ($ICER_{LYG}$) võrreldes ECX ravikuuriga **2098 eurot/LYG**. Saadud tulemuse aluseks olev arvutuskäik on kujutatud tabelis 2.

Tabel 2. FLOT raviskeemi kulutõhusus ($ICER_{LYG}$)OS – *overall survival*, üldine elulemus

Ravi-skeem	OS, kuud	OS, aastad	VAHE, aastad	Ravikuuride arv, tk	Ravikuuri keemiaravimite maksumus, €	KOKKU, €	VAHE, €	$ICER_{LYG}$, €/LYG
FLOT	50	4,17	1,25	8	373,59	2988,72	2622,42	2098,00
ECX	35	2,92		6	61,05	366,30		

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosib perioperatiivset FLOT keemiaravi vajavate patsientide arvuks aastas 100 patsienti ning taotleja hinnangul püsib ravi vajavate haigete arv 4 aasta lõikes muutumatu või langeb veidi.

Haigekassa statistika andmetel on teenust 323R aastatel 2012-2017 vajanud 367-421 patsienti aastas, patsientide arv varieerub aastate lõikes vähesel määral, kuid selget langus- ega ka tõusutrendi pole patsientide arvu osas näha. Lähtudes patsientide arvu statistikast ja taotleja

prognoosist FLOT raviskeemi osakaalu kohta (25%), on haigekassa hinnangul taotleja prognoos 100 patsiendi kohta usutav.

Perioperatiivne ravi FLOT raviskeemiga (8 ravikuuri) maksab 2074,4 eurot rohkem kui ravi ECX raviskeemiga (6 ravikuuri). 100 patsiendi ravimine FLOT raviskeemiga toob tervishoiuteenuste eelarvele kaasa lisakulu **ca 210 000 eurot**. Kuna FLOT skeem asendaks hetkel kasutusel olevaid raviskeeme, siis kogu teenuse 323R mahu suurenemist pole ette näha. FLOT raviskeemi kasutamisel tekkinud lisakulu on tingitud teenuse 323R maksumuse kallinemisest FLOT raviskeemi lisandumisel. Meditsiinilise eksperdi hinnangul võib tõhusa perioperatiivse raviskeemi FLOT kasutamine viia lähiaastatel metastaatilise maovähi haigusjuhtude vähenemisele ja seeläbi võib väheneda teenuse 323R kasutamine.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Meditsiinilise eksperdi hinnangul on FLOT raviskeemi lisamisel teenusesse 323R vajalik lisada järgmine täpsustus: maovähi perioperatiivne ravi agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvatele haigetele.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Mao- ja söögitorukasvajate kemoteraapia. Kehtivate keemiaravi skeemide uuendus.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	jah	Teenusesse 323R kuuluvad raviskeemid EOX ja ECX.
Kulutõhusus	ICER _{LYG} =2098 eurot/LYG	
Omaosalus	ei	
Vajadus	100 patsienti aastas (1.-4. a)	Teenuse 323R kogumahu suurenemist pole ette näha, kuna FLOT ravikuur asendaks teenuses 323R hetkel

		sisalduvaid ravikuure EOX ja ECX (neoadjuvantse ravi mahus).
	600-800 FLOT ravikuuri osutamise korda aastas	Teenuse osutamise kordade arv sõltub ravikuuride arvust patsiendi kohta (maksimaalselt 8, uuringu andmetel keskmiselt 5,5-6).
Teenuse piirhind	2-nädalase FLOT ravikuuri hind 380,88 eurot, teenuse 323R uus hind 633,24 eurot.	
Kohaldamise tingimused	jah	Maovähi perioperatiivne ravi agressiivsemat ravi potentsiaalselt taluvatele haigetele.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	ca 210 000 eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Onkoterapia Ühing taotleb uue raviskeemi FLOT lisamist mao- ja söögitorukasvajate kemoterapiakuuri (kood 323R). FLOT raviskeemi kuulub neli toimeainet (fluorouratsiil, leukovoriin, oksaliplatiin ja dotsetakseel) ning see on näidustatud IB-III staadiumi maovähi perioperatiivseks raviks. Hetkel on neile patsientidele alternatiiviks keemiaravi teenusesse 323R kuuluvate raviskeemidega EOX ja ECX. FLOT raviskeemi efektiivsus- ja ohutusandmed tuginevad kolmanda faasi uuringul, mille tulemusi ei ole juuni 2018 seisuga veel täiel määral eelretsenseeritavas ajakirjas publitseeritud. Abstrakti alusel pikendab FLOT raviskeem võrreldes ECF/ECX raviskeemiga üldist elulemus 15 kuu võrra ja progressioonivaba elulemust 12 kuu võrra, olles samal ajal võrdlusraviga võrdselt ohutu. FLOT raviskeemi lisakulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta (ICER_{LYG}) on 2098 eurot/LYG. Tulenevalt FLOT raviskeemi kallimast hinnast kaasneb FLOT skeemi lisamisega teenusesse 323R tervishoiuteenuste eelarvele lisakulu ca 210 000 eurot aastas.</p>	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Al-Batran, S. E. et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. Journal of Clinical Oncology, 2017; 35:15_suppl, 4004-4004 (Abstract).

http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4004

² Smyth, E. C. et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, 2016; 27 (Supplement 5), v38-v49.

³ Ajani, J. A. et al. Gastric Cancer, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx