

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Bevatsizumab lisatuna keemiaravile ning säilitusravis kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel
Taotluse number	916

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb 2013.a esitatud taotluse teenuse „Bevatsizumab lisatuna keemiaravile ning säilitusravis kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel“ lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu menetlemise jätkamist. Käesolevalt kompenseerib haigekassa munasarjavähiga patsientidele teenust koodiga 325R „Munasarjakasvajate kemoterapiakuur“, mis sisaldab erinevaid ravikuure kasutamiseks munasarjakasvajaga patsientidel.

Ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt on bevatsizumab muuhulgas näidustatud kombinatsioonis karboplatiini ja paklitakseeliga kaugelearenenud (FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) staadiumid III B, III C ja IV) epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähiga täiskasvanud patsientide esmaavaliku raviks.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus.

Teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest lähtuvalt koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest. Teenusele lisanduvad infusiooni tegemisega seotud kulud.

2014. a. kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on bevatsizumabi 1 mg hinnaks 3,8371 eurot.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Uuringutes on bevatsizumabi võrreldud karboplatiin/paklitakseel keemiaravikuuriga, mis on ka Eestis rahastatud, seega käsitletav alternatiivina. Karboplatiin/paklitakseeli kuuri hinnaks, arvestades 2014.a toimuvaid hinnamuutuseid, saab olema 109,18 eurot. Karboplatiini, paklitakseeli ja bevatsizumabi sisaldava kuuri hinnaks oleks 1406,71 eurot.

2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad.

2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

2013. a. esitatud meditsiinilise tõendus põhise hinnangu (MTH) kohaselt said ICON-7 III faasi randomiseeritud uuringus maksimaalse kliinilise kasu bevatsizumabi lisamisest karboplatiini/paklitakseeli kombinatsioonile kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) patsiendid (n=465):

- progressioonivaba elulemuse (PFS) statistiline ja kliiniliselt oluline pikenemine +5,4 kuud: 10,5 kuud vs 15,9 kuud (HR=0,68; 95% CI: 0,55-0,85; p<0,001); risk retsidiivi tekkeks vähenes 32% võrra bevatsizumabi rühmas;

- üldise elulemuse (OS) statistiliselt ja kliiniliselt oluline pikenemine +7,8 kuud: 28,8 kuud vs 36,6 kuud; (HR=0,64; p=0,002);
- 1-aasta elulemuse määra statistiliselt ja kliiniliselt oluline paranemine - 86% vs 92% bevacizumabi lisamisel (p=0,002);
- üldise ravivastuse määra paranemine 19,9% võrra (95% CI: 11-28; p<0,001);;
- bevacizumabi lisamine keemiaravile ei halvendanud patsientide elukvaliteeti ega suurendanud gastrointestinaaltrakti verejooksude ja haavatüsistuste riski.

Oza, AM et al. poolt 2013. a. avaldatud uuringu ICON-7 lõplikud tulemused:

Esmane tulemusnäitaja progressioonivaba elulemus (PFS) pikenes nii kõrge riskiga patsientide rühmas (n=502) kui ka üldpopulatsioonis (ITT, n=1528):

- kõrge riskiga rühmas oli täiendav mediaan PFS bevatsizumabiga +5,5 kuud: 10,5 vs 16,0 kuud (HR=0,73; 95% CI 0,61-0,88; p=0,001); keskmine PFS kuudes +4,1: 15,9 vs 20,0 kuud.
- ITT populatsioonis oli mediaan PFS +2,4 kuud: 17,3 vs 19,0 kuud (HR=0,81; 95% CI 0,70-0,94; p=0,0041); keskmine PFS kuudes +1,6: 27,7 vs 29,2 kuud.

Üldine elulemus (OS) paranes statistiliselt kui ka kliiniliselt oluliselt ainult kõrge riskiga patsientide rühmas:

- Mediaan OS bevatsizumabiga +9,4 kuud: 30,3 vs 39,7 kuud (HR=0,78; 95% CI 0,63-0,97; p=0,03); keskmine OS kuudes +4,8: 34,5 vs 39,3 kuud.
- ITT populatsioonis (n=1528) oli mediaan OS vastavalt 58,6 ja 58 kuud (HR=0,99; 95% CI 0,85-1,14 p=0,85); keskmine OS kuudes +0,9: 44,6 vs 45,5 kuud.

ICON-7 uuring viidi läbi Euroopas, kus uuringu läbiviimise hetkel ei omanud anti-VEGF ravi retsidiveerunud haiguse näidustust. Eeltoodud põhjusel oli progressiooni järgselt ravivahetuse (cross-over) määr väga madal – 7%.

GOG-0218 III faasi randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringusse olid kaasatud vaid kõrge riskiga patsiendid (FIGO III-IV staadium):

- Ilma markeri CA-125 muutusi arvestamata (vaid RECIST kriteeriumite alusel hinnatuna) saavutati bevatsizumabi lisamisega keemiaravile 6 kuuline PFS pikenemine: 13,1 kuud vs 19,1 kuud (HR=0,62; 95% CI: 0,50-0,77; p<0,0001) haigete grupis, kellele bevatsizumabi manustati kuni 15 kuud (säilitusravi).
- Retsidiivi tekke risk vähenes 38% võrra bevatsizumabi säilitusravi rühmas.
- Üldine elulemus III st ja jääktuumoriga (> 1cm) patsientidel oli +3,5 kuud (HR=0,86; 95% CI: 0,71-1,04; p=0,055), kuid tegemist oli statistiliselt mitteolulise tulemusega. Statistiliselt oluline üldise elulemuse pikenemine +7,8 kuud saavutati kõrge riskiga patsientide grupis (IV st) (HR=0,72; 95% CI: 0,53-0,97).

GOG-0218 uuring viidi läbi USA-s, kus anti-VEGF ravi omas retsidiveerunud haiguse näidustust. Eeltoodud põhjusel jätkasid 68% patsientidest progressiooni järgselt bevatsizumab raviga.

2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

Šotimaa (NHS Scotland) ei toetanud bevatsizumabi kompenseerimist kauglearenenud munasarjavähi korral tulenevalt ebaselgest kulutõhususest.¹

¹ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin.pdf

Inglismaa (NICE) ei toetanud bevatsizumabi kompenseerimist kaugelearenenud munasarjavähi (FIGO III B, III C ja IV staadium) esimese rea ravis tulenevalt ebaselgest kulutõhususest.²

Austraalia (PBAC) toetas bevatsizumabi kompenseerimist kaugelearenenud (FIGO III B, III C või IV) epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehaigiga patsientide esimese rea raviks järgmistel tingimustel:³

- kasvaja peab olema suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1 cm);
- patsient peab olema heas üldseisundis (WHO toimetuleku staatus 2 või vähem);
- seisund peab olema varasemalt mitteravitud;
- ravi teostatakse kombinatsioonis plaatina-põhise kemoteraapiaga;
- raviannus ei tohi ületada 7,5 mg/kg iga 3 nädala tagant;
- ravi kestvus on piiratud 18 tsükliga.

Eelpool nimetatud tingimuste korral jäi elukvaliteedile kohandatud täiendkulu tõhususe määr (ICER_{QALY}) vahemikku 45 000-74 000 austraalia dollarit.

Taotlusele ei ole lisatud vastavalt Eesti juhisele „Ravimite farmakoökonomiline hindamine“⁴ koostatud farmakoökonomilist analüüsi.

ICON-7 lõplikest tulemustest nähtub, et bevatsizumab lisatuna keemiaravile suurendab mediaan OS +9,4 kuud keemiaraviga võrreldes, so 0,783 aastat.

Ravikuuri maksumuseks on 35 031,76 eurot (vt. p. 3)

$ICER_{LYG}(\text{mediaan OS}+9,4 \text{ kuud}) = 35\,031,76/0,783 = 44\,740,43 \text{ eurot.}$

ICON-7 küpsemad andmed näitavad, et keskmine elulemus on mediaanelulemusest oluliselt madalam. Arvutades täiendkulu tõhususe määra keskmisest OS-ist, mis oli 4,8 kuud ehk 0,4 aastat on $ICER_{LYG}(\text{keskmine OS}+4,8 \text{ kuud}) = 35\,031,76/0,4 = 87\,579,40 \text{ eurot.}$

Müügiloa hoidja esitas 2013. a haigekassale riskijagamise skeemi, mille sisu on konfidentsiaalne, kuid mille korral oleks täiendkulu tõhususe määr, arvestades mediaan üldelulemust, oluliselt madalam (mediaan OS järgi hinnatuna).

3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele.

Taotleja prognoosib esimeseks kompenseerimisaastaks ravile 50 patsienti, edaspidi 60.

Maksimaalselt kasutatakse bevatsizumabi 17 ravikuuri (1 kuur paklitakseeli ja karboplatiini, 5 kuuri bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeli ja karboplatiiniga ning 12 kuuri bevatsizumabi monoravina).

2014.a maksab karboplatiini ja paklitakseeli ravikuur teenuses 325R 130,94 eurot, kokku manustatakse 6 kuuri, mis maksab 785,64 eurot.

Bevatsizumabi ühekordne annus on 7,5 mg/kg ja 70 kg patsiendi korral oleks ühe tsükli maksumuseks: $(7,5 \times 70) \times 3,8371 = 2014,48 \text{ eurot.}$ 17 tsükli maksumuseks oleks 34 246,12 eurot. Kokku maksab keemiaravi kuur 35 031,76 eurot. 60 patsiendist tekkiv lisakulu oleks 2,1 miljonit eurot.

Riskijagamise skeemi korral on võimalik eelarvemõju vähendada olulisel määral.

² <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14173/63897/63897.pdf>

³ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-11/bevacizumab>

⁴ <http://www.haigekassa.ee/kindlustatule/soodusravimid/hindamine>

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.

Teenusega on seotud onkoloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid ravi rahastamise lepingute ambulatoorse ja statsionaarse onkoloogia lepingutesse.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.

Teenuse väär- ja liigkasutamine võib esineda juhul, kui ravi bevacizumabiga osutatakse madala riskiga munasarjavähiga patsientidele või teostatakse enam kui 17 ravikuuri.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Kombinatsioonis keemiaraviga ning säilitusravis kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidele.

7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bevatsizumab lisatuna keemiaravile ning säilitusravis kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidel	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Teenus koodiga 325R „Munasarjakasvajate kemoteeraapiakuur“	
Kulutõhusus	ICER _{LYG} (mediaan OS+9,4 kuud) = 35 031,76/0,783 = 44 740,43 eurot; ICER _{LYG} (keskmise OS+4,8 kuud) = 35 031,76/0,4 = 87 579,40 eurot. Riskijagamise skeemi korral on mediaan OS peale arvatud täiendkulu tõhususe määr oluliselt madalam.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	50-60 patsienti aastas Kokku 18 ravikuuri patsiendi kohta (1 keemiaravi kuur, 5 kombinatsioonravi kuuri, 12 bevatsizumabi kuuri)	
Teenuse piirhind	Juhul, kui bevatsizumabi otsustatakse kompenseerida, on vajalik ümber arvutada teenus 325R piirhind	
Kohaldamise tingimused	Kombinatsioonis keemiaraviga ning säilitusravis kõrge riskiga (III-IV staadium, suboptimaalselt resetseeritud (jääktuumor >1cm)) heas üldseisundis (ECOG PS 0-1) kaugelearenenud munasarjavähiga patsientidele	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Riskijagamise skeemi arvestamata oleks 60 patsiendist tekkiv lisakulu 2,1 miljonit eurot. Koos riskijagamise skeemiga on kulu oluliselt väiksem.	

Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Kaks võrdlevat uuringut näitasid, et võrreldes platseeboga kui ka keemiaraviga, pikendab bevatsizumab progressioonivaba elulemust kõrge riskiga patsientide grupis. Üldise elulemuse andmed erinevad, keemiaraviga võrreldes pikenes mediaan elulemus +9,4 kuud ning keskmine elulemus +4,8 kuud. Platseeboga võrreldes III staadiumiga patsientidel elulemus statistiliselt oluliselt ei erinenud, kuid pikenes statistiliselt oluliselt IV staadiumi patsientidel. Platseebokontrollitud uuringu tulemusi mõjutas suur ravivahetamise määr (68%). Bevatsizumabi kulutõhusus on ebakindel, kuna mediaan ja keskmine elulemuse andmed on väga erinevad ning mõjustavad tulemust olulisel määral. Müügiloa hoidja poolt välja pakutud riskijagamise skeem muudab ravi kulutõhusamaks. Ravimi kompenseerimisega kaasneb oluline eelarvemõju.</p>	
---	---	--