

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Kolorektaalvähi keemiaravi kuur 322R
Taotluse number	991

Eesti Onkoterapia Ühing (EOTÜ) taotleb kolorektaalvähi keemiaravi kuuri piirhinna tõstmist, et teha senisest suuremale hulgale haigetest keemiaravi koos bioloogilise raviga. Soovitakse tõsta keemiaravi + EGFR inhibiitorite (tsetuksimab või panitumumab) kuuride osakaalu I raviliinis 10%-lt 40%-le.

Käesolevalt rahastab haigekassa kolorektaalvähi korral keemia- ja bioloogilise ravi (bevatsizumabiga) kombinatsioone 24% ulatuses kuuridest ning keemiaravi kombinatsioone tsetuksimabiga 2% ulatuses kuuridest nii neoadjuvantses kui palliatiivses ravis. Seega on keemiaravi kombinatsioonid bioloogiliste ravimitega I raviliinis rahastatud 10% asemel 26% kuuride puhul.

Taotleja on esitanud kastskeemi, milles kirjeldatakse patsientide sihtgruppe ja suurusi tulenevalt sellest, millist ravi tuleks taotleja hinnangul neil rakendada. Skeemis siiski suuresti puuduvad patsientide ja ravikuuride arvud, seega ei ole võimalik aru saada, miks on vaja bioloogilise ravi osatähtsust tõsta just 40%-ni ja miks hetkel rahastatud 26% kuuridest ei piisa. Skeemist võib välja lugeda, et potentsiaalselt kuratiivset ravi e. neoadjuvantravi koos kirurgiaga oleks võimalik teha u. 75-le patsiendile e. 9%-le ravi vajavast u. 800-st haigest. Seega võib väita, et olemasolev rahastus katab täielikult selliste patsientide ravi. Üles jääb küsimus, kas kõigile palliatiivset keemiaravi vajavatele patsientidele on kulutõhus teha seda kombinatsioonis mõne bioloogilise raviga. Seega tuleb keskenduda antud taotluse hindamisel küsimusele, kas EGFR inhibiitorid on I liini palliatiivses ravis kulutõhusad ning vajalikul määral rahastatud. Haigekassa on tellinud sarnase analüüsi 2014. aastal Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudilt.

EGFR inhibiitorid on näidustatud muteerumata RAS geeniga kasvaja korral (wt-RAS). Sellistel patsientidel on näidustatud ka bevatsizumab. Seega tuleb paralleelselt hinnata ka seda, kumb alternatiividest on kulutõhusam. Täpsemini sihitud ravi (e. wtRAS kasvaja korral tsetuksimabi eelistamine bevatsizumabile) ei saa olla omaette eesmärk - patsiendile on oluline ravitulemus ja elukvaliteet.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus:

Taotluses toodud teenuse hinna põhjenduses esineb ebatäpsusi (annustamine erineb SPC-s toodust, hinnad erinevad haiglahindadest, puudub KRAS staatuse määramise kulu jms).

1mg tsetuksimabi maksab 2,3682 €. Ravimit manustatakse 1 kord nädalas annuses 250mg/m² kohta (v.a. esimene annus, mis on 400mg/m²). Ühe keskmise patsiendi ühekordne annus on seega 1,8m² x 250mg e. 450mg. Teatud tingimustel on vial jagatav, seega võib arvestada keskmiseks ühe annuse maksumuseks 450mg x 2,3682 € e. 1065,69. Lisanduvad KRAS mutatsiooni määramise kulud (teenus 66610, 60,72€).

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Metastaatilise kolorektaalvähi ravis on I rea raviliinis ravijuhendite kohaselt soovitatud järgmised ravid (vt täpsemalt p 2.3.):

- keemiaravi skeemid FOLFOX või FOLFIRI, mis põhinevad vastavalt kas oksaliplatiinil või irinotekaanil ja sisaldavad mõlemad lisaks 5 fluorouratsiili ja folinaati. Ühe kuuri maksumus on 322,58 € - 348,41 €. Keskmiselt kestis näiteks OPUS uuringus ühe wt-KRAS patsiendi ravi 24 nädalat e. kui oksaliplatiini manustatakse iga kahe nd tagant said patsiendid 12 kuuri (EHK 2013. a. andmetel on keskmine kuuride arv teenuse 322R korral 5,5). Seega oleks sellise ravi maksumus arvestades OPUS uuringu andmeid patsiendi kohta 12 x 348,41 € e. 4181 €.
- keemiaravi koos bevatsizumabiga. 2014. aasta teenuse hinnakirjas maksab bevatsizumab keskmise e. 70 kg-se patsiendi (5mg/kg) kohta 1342,98 €. Hurwitz et al. 2004 uuringus manustati bevacizumabi iga 2 nädala tagant kuni progressioonini, mis saabus 10,6 kuu pärast. Kokku seega 21 korda, mis tuleb lisada FOLFIRI skeemi maksumusele, mida manustati vastavalt kokku 28 korda (10,6 kuud e. 7,07 6-kuulise tsükli ja igas tsükli 4 korda) kuni progressioonini. Kogumaksumus seega (21 x 1342,98)+(28 x 348,31) e. 37955 €.
- wt-KRAS korral keemiaravi koos tsetuksimabi või panitumumabiga. OPUS uuringus kestis tsetuksimabi+FOLOFOX-4 ravi 25 nädalat. Seega tuleb keemiaravile (4181 €) lisada järgmised kulud: 720mg (esimene annus) + 24 x 450mg e. 11520 mg x 2,3682 € e. 27282 €. Lisandub geenitest 60,72 €. Kokku seega 31523 €.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Puuduvad

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Tsetuksimabi ravimiomaduste kokkuvõtte kajastab 3 randomiseeritud kontrollgrupiga uuringut, millesse kaasati patsiendid, kes ei olnud saanud varasemat ravi metastaatilise haiguse korral (e. 1. rea ravi uuringud). wt-KRAS patsientide elulemuskasu tsetuksimabi kasutamisel oli uuringutes erinev ulatudes väiksemast elulemusest kuni teatava elulemuskasuni (-1,9 kuud kuni +3,5 kuud). Austraalia PBAC on põhjalikult hinnanud taotleja esitatud CRYSTAL ja OPUS uuringute meta-analüüsi ja järeldanud, et tsetuksimabist sugenev elulemuskasu on 4 kuud võrreldes keemiaraviga. Mitte-halvemust bevatsizumabiga ei peetud piisavalt tõendatuks.

Taotluses refereeritakse ka uuringu FIRE 3 tulemusi. See uuring oli mitmekeskuseline, randomiseeritud uuring, milles võrreldi tsetuksimabi ja bevatsizumabi (mõlemad lisatuna FOLFIRI-le). Uuringu tulemused on raskesti tõlgendatavad, kuna tsetuksimabiga saavutati elulemuskasu 7,5 kuud, kuigi progressioonivabas elulemuses ega objektiivses ravivastuses statistiliselt olulisi erinevusi ei leitud.

Ülevaade olulisematest ravijuhistest:

ESMO (European Society for Medical Oncology)¹. Viimane ravijuhend pärineb aastast 2010. Metastaatilise kasvaja korral soovitatakse 1. raviliinis kombinatsioonravi, mis baseerub 5-FU-l. Kombineerida võib irinotekaaniga (FOLFIRI) või oksaliplatiiniga (FOLFOX). Valitud patsientidele soovitatakse lisada raviskeemi bevatsizumab. Wt-KRAS patsientidel soovitatakse kasutada ka tsetuksimabi või panitumumabi. On sedastatud, et võrdlusuuringuid, milles võrreldakse bevatsizumabi tsetuksimabi või panitumumabiga pole läbi viidud.

¹ http://annonc.oxfordjournals.org/content/21/suppl_5/v93.full.pdf+html

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v. 3.2014). Soovitatakse on skeemid, mis sisaldavad keemiaravi koos bevatsizumabi või EGFR inhibiitoriga (wt-KRAS/NRAS geeni korral) kui patsient talub intensiivset keemiaravi.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

NICE (UK)² – On tsetuksimabi kasutamist I raviliinis metastaseerunud kolorektaalkasvaja korral hinnatud 2009. aastal ja hinnangut on värskendatud 2012. aastal. Hinnangu tulemusena soovitatakse tsetuksimabi kasutada patsientidel, kellel on kasvaja opereeritud (või on potentsiaalselt opereeritav), esinevad mitteresetseeritavad maksametastaasid. Samuti peab patsiendi seisund olema piisavalt hea opereerimaks kasvajat ja maksametastaase kui need ravi tulemusel muutuvad opereeritavaks. Samuti on nõutav, et ravimi müügiloahoidja tagaks ravimile 16%-se allahindluse. Ravi kestus on piiratud 16 nädalaga, mille järel tuleb patsienti opereerida kui see on võimalik või jätkata muu raviga. Seega on tsetuksimab rahastatud neoadjuvantses ravis ja mitte palliatiivselt. Panitumumabi kohta sarnast soovitusi ei ole, andmete puudulikkuse tõttu.

SMC (Šotimaa)³ – Eelpooltoodud NICE soovitusel sarnane soovitus e. I raviliinis ainult potentsiaalselt resetseeritavate maksametastaaside esinemisel.

pCODR (Kanada)⁴ – on hinnatud tsetuksimabi kasutamist I liini palliatiivses ravis kombinatsioonis keemiaraviga K-RAS wt patsientidel 2014. aastal. Ravimit ei soovitata kasutada tulenevalt suuresti ebakindlast kliinilisest netokasust ja ebasoodsast kulutõhususest võrreldes bevatsizumabi kasutamisega samal näidustusel. Tõdeti, et ilmselt on vajadus alternatiivi järele patsientidel, kellel bevatsizumab on vastunäidustatud või põhjustab talumatuid kõrvaltoimeid, kuid ka sellisel juhul ei ole selge, kas tsetuksimab oleks kulutõhus võrreldes ainult keemiaraviga.

PBAC (Austraalia)⁵ – sarnast taotlust hinnati 2010. aastal. Tulemusena ei soovitata tsetuksimabi I raviliinis tulenevalt ebaselgest kliinilisest kasust bevatsizumabiga võrreldes, mis Austraalias on I raviliinis rahastatud.

Lihtsustatud kulutõhususe hinnangu saab teha, kui tsetuksimabi lisamisest saavutatud täiendava elulemuskasuna aktsepteerida PBAC-i poolt leitud 4 kuud ja arvestada käesoleva hinnangu punktis 2.1. toodud kulude erinevusi.

- võrreldes keemiaraviga:

(31523 € - 4181 €)/(4 kuud /12) e. 82108 € ühe lisandunud eluaasta kohta

- võrreldes bevatsizumabiga:

Tsetuksimabi samaväärsus ei ole piisavalt hästi tõendatud (vt PBAC või pCODR hinnang), seega pole põhjust kulutõhusust hinnata. Kompenseeritud on kallim kuid eeldatavalt tõhusam ravim.

Täpsem kulutõhususe analüüs, mis arvestaks erinevaid ravi kestusi erinevate raviskeemide korral, erinevaid kõrvaltoimeid ja nende ravi, uusi lisandunud tõendusmaterjale jms. on tellitud Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudilt.

² <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>

³ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_RESUBMISSION_FINAL_January_2010_for_website.pdf

⁴ <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-erbitux-mcrc-fn-rec.pdf>

⁵ <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-cetuximab-mar-10>

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

Taotleja hinnangul peaks EGFR inhibiitoreid sisaldavate ravikuuride osakaal komplekshinnas tõusma 40%-ni FOLFOX FOLFIRI kuuride arvelt. Samas ei ole seda veenvalt põhjendatud. Kui asendada kõik FOLFOX või FOLFIRI kuurid tsetuksimabi kuuridega tõuseks viimase osakaal 39%-ni. See tähendaks teenuse hinna tõusu 715,53 €-lt 1457,65€-ni. Arvestades teenuse kasutust tähendaks see lisakulu (3542 korda x (1457,65-715,53)) e. 2,629 milj. €.

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

Teenust osutatakse onkoloogia erialal. Punktis 3 toodud lisakulu võrra tuleks suurendada onkoloogia eriala lepingu rahalist mahtu. Märkimisväärset seost teiste erialadega pole. Teenust võivad osutada SA PERH, SA TÜK ja ITK.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline kummagi alternatiivi korral.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Kohaldamise tingimuseks on vajalik seada: Metastaatilise (wt-KRAS geeniga) kolorektaalkasvaja 1. rea neoadjuvantseks ja palliatiivseks raviks.

7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Kolorektaalvähi keemiaravi kuur 322R	EGFR inhibiitorid 1. raviliinis.
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Keemiaravi ilma bioloogilise ravita, keemiaravi koos bevatsizumabiga.	Hetkel on 24% rahastatavatest kuuridest keemiaravi + bevatsizumab
Kulutõhusus	Lihtsustatud meetodil arvatuna ca 82000 € võidetud eluaasta kohta.	Lisaks on tellitud kulutõhususe analüüs Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudilt.
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Lisatuna keemiaravile võimaldaks pikendada patsientide elulemust hinnanguliselt 4 kuu võrra. Samas pole üheselt selge, kas taotletav ravim on efektiivsem kui haigekassa poolt juba teatud ulatuses rahastatav bevatsizumab.	
Teenuse piirhind	Tõuseks 715,53 €-lt 1457,65€-ni.	

Kohaldamise tingimused	Metastaatilise (wt-KRAS geeniga) kolorektaalkasvaja 1. rea neoadjuvantseks ja palliativseks raviks.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	2,629 milj. €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Käesolevalt on haigekassa poolt teatud ulatuses (24%) rahastatud bevatsizumab metastaatilise kolorektaalkasvaja neoadjuvantseks ja palliativseks 1. rea raviks ning 2% ulatuses keemiaravi koos EGFR inhibiitoriga. Pole üheselt selge, kas taotletavad ravimid (tsetuksimab, panitumumab) omavad bevatsizumabi ees eeliseid. Lihtsustatud meetodil arvatuna ei ole tsetuksimab Eesti oludes kulutõhus sekkumine.	