

## Tervishoiuteenuste loetelu muutmise algatamiseks vajalikud andmed

1. Taotluse algataja	
1.1. Nimi	<i>Eesti Onkoteraapia Ühing</i>
1.2. Postiaadress	<i>Puusepa 8, Tartu 51014</i>
1.3. Telefoni- ja faksinumber	<i>Tel: 7319800 Faks: 7319804</i>
1.4. E-posti aadress	<a href="mailto:onkoteraapia@kliinikum.ee">onkoteraapia@kliinikum.ee</a>
1.5. Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi ning kontaktandmed	<i>ANNELI ELME, <a href="mailto:Anneli.elme@regionaalhaiqla.ee">Anneli.elme@regionaalhaiqla.ee</a></i>

2. Tervishoiuteenuse nimetus	
2.1. Teenuse nimetus	<i>Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur</i>
2.2. Teenuse kood tervishoiuteenuste loeteluse loetelus (edaspidi loetelu) olemasoleva teenuse korral	<i>324R Taotletakse ravimi nab-paklitakseel lisamist kõhunäärme kartsinoomi keemiaraviks.</i>
2.3. Kohaldamise tingimus(ed)	<i>Täiskasvanud patsiendid. Pankrease adenokartsinoom (C25.*), IV staadium (kaugmetastaasid)</i>
2.4. Ettepaneku eesmärk	<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse (edaspidi teenuse) lisamine loetellu <sup>1</sup> <input checked="" type="checkbox"/> Loetelus olemasoleva teenuse piirhinna muutmise <sup>2</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kohaldamise tingimuste muutmise <sup>3</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse nimetuse muutmise <sup>4</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse kustutamine loetelust <sup>5</sup> <input type="checkbox"/> Teenuse omaosaluse määra muutmise <sup>6</sup> <input type="checkbox"/> Muu (selgitada)
2.5. Peatükk loeteluse sisalduma	<input type="checkbox"/> Üldarstiabi <input type="checkbox"/> Ambulatoorne eriarstiabi <input checked="" type="checkbox"/> Meditsiiniseadmed ja ravimid <input type="checkbox"/> Statsionaarne eriarstiabi <input type="checkbox"/> Uuringud ja protseduurid <input type="checkbox"/> Operatsioonid <input type="checkbox"/> Laboriuuringud, lahangud ja kudede transplantaadid <input type="checkbox"/> Veretooted ja protseduurid veretoodetega <input type="checkbox"/> Hambaravi <input type="checkbox"/> Kompleksteenused <input type="checkbox"/> Ei oska määrata/ Muu (selgitada)

<sup>1</sup> Täidetakse kõik taotluse väljad või tuakse selgitus iga mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>2</sup> Kui teenuse piirhinna muutmise tingib uue meditsiiniseadme, ravimi vm lisamine teenuse kirjeldusse, täidetakse taotluses uue ressursi kohta kõik väljad või tuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja juurde, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita. Kui piirhinna muutmise tingib ressursi maksumuse muutus, täidetakse vähemalt väljad 1, 2 ning 8.1.

<sup>3</sup> Täidetakse kõik allpool esitatud väljad või tuakse selgitus iga vastava mittetäidetava välja kohta, miks seda ei ole võimalik/vajalik täita.

<sup>4</sup> Täidetakse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse nimetuse muutmise vajalikkuse kohta.

<sup>5</sup> Täidetakse taotluse punktid 1-2 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus teenuse kustutamise kohta.

<sup>6</sup> Täidetakse punktid 1-2, 5.1, 9 ning esitatakse vaba tekstina põhjendus omaosaluse muutmise kohta.

### 3. Tõenduspõhisus

#### 3.1. teenuse meditsiiniline tõenduspõhisus Euroopa riikides aktsepteeritud standardite järgi;

Abraxane (albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakesed, nab-paklitakseel (*albumine bound paclitaxel nanoparticles*)) kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud kauglearenenud pankrease adenokartsinoomi raviks > 18 aastastel patsientidel.

Näidustus põhineb randomiseeritud, kontrollitud, III faasi kliinilisel uuringul. Allolevasse uuringute loetellu on lisatud ka Itaalias läbi viidud retrospektiivse registriuringu tulemused, mis avaldati ESMO 2015. a. kongressil. Tegemist on tegeliku kliinilise praktika tulemuste hindamisega (nn. *real life data*) samal näidustusel, mis kinnitavad registreerimisuuringus saadud tulemusi. Lisaks eelnevale on avaldatud viidatud registreerimisuuringu kaugtulemused.

Jrk nr.	Uuringu autori(te) nimed	Uuringu kvaliteet <sup>7</sup>	Uuringusse hõlmatud isikute arv ja lühiiseloostumus	Uuritava teenuse kirjeldus	Esmane tulemus, mida hinnati	Muu(d) tulemus(ed), mida mõõdeti/hinnati	Alternatiiv(id) millega võrreldi	Jälgimise periood
1	2	3	4	5	6	7	8	9
1.	Daniel D. Von Hoff jt.	B	861 patsienti pankrease metastaatilise adenokartsinoomi diagnoosiga: - vanus ≥18, - Karnofsky sooritusvõime indeks >70 - eelnevalt keemiaravi mittesaanud Ei kaasatud endokriinkoe kasvajaga patsiente ja paikset levinud kasvajaga patsiente. Adekvatne luuüdi, maksa ja neerude talitlus.	nab-paklitakseel 125 mg/m <sup>2</sup> + gemtsitabiin 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4-nädalase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval	Üldine elulemus ( <i>overall survival, OS</i> )	Progressioonivaba elulemus ( <i>progression-free survival, PFS</i> ).  Üldine ravivastuse määr ( <i>overall response rate, ORR</i> ).  Ohutus (kõrvaltoimed, raskusastme järgi NCICTC v3.0 järgi)	Gemtsitabiin monoterapiana annuses 1000 mg/m <sup>2</sup> üks kord nädalas 7...8 nädalat, seejärel 4-nädalase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval	Nab-paklitakseel+gemtsitabiin mediaan 9,1 kuud (0,1...36,9) Gemtsitabiin mono mediaan 7,4 kuud (0,0...31,3)
2.	G. Giordano jt	D (retrospektiivne registriuring)	208 patsienti pankrease metastaatilise adenokartsinoomi diagnoosiga: - medianne vanus 67, - ECOG 0/1/2: 45,2%, 37%/17,8% - sapiteede stent, Jah/Ei: 21,2%/78,8%	nab-paklitakseel 100 või 125 mg/m <sup>2</sup> + gemtsitabiin 1000 mg/m <sup>2</sup> i.v. 4-nädalase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval	Ravivastuse määr (ORR- overall response rate, CR- täielik ravivastus, PR- osaline ravivastus, SD- stable disease, DCR= CR+PR+SD) Üldine elulemus (OS) Progressioonivaba elulemus (PFS)	-	-	Retrospektiivne analüüs näitas, et mediaanne ravi kestus oli 6 tsükli

A – tugevalt tõenduspõhine (põhineb süstemaatilisel ülevaatel kõigist asjakohastest randomiseeritud kliinilistest uuringutest ja/või metaanalüüsil);

B – tõenduspõhine (põhineb vähemalt ühel korralikult disainitud randomiseeritud kliinilisel uuringul),

C – kaheldav või nõrgalt tõenduspõhine (juhul, kui pole A ega B, aga tõenduspõhisus on kirjeldatud kirjanduse põhjal);

D – muu, selgitada.

### 3.2. kogemus maailmapraktikas ja Eestis;

Tegemist on paklitakseeli uue ravimvormiga (albumiiniga seotud nanoosakesed), mille biosaadavus on parem kui tavapärasel paklitakseelil. Nab-paklitakseel tungib paremini endoteliaalsetesse rakkudesse ja akumuleerub paremini kasvajakoes.

Alates esmaselt esitatud taotlusest (2013) on kombinatsioonravi nab-paklitakseeli ja gemtsitabiiniga maailmas leidnud kindla koha metastaatilise haiguse esmaavaliku standarddraviskeemina.

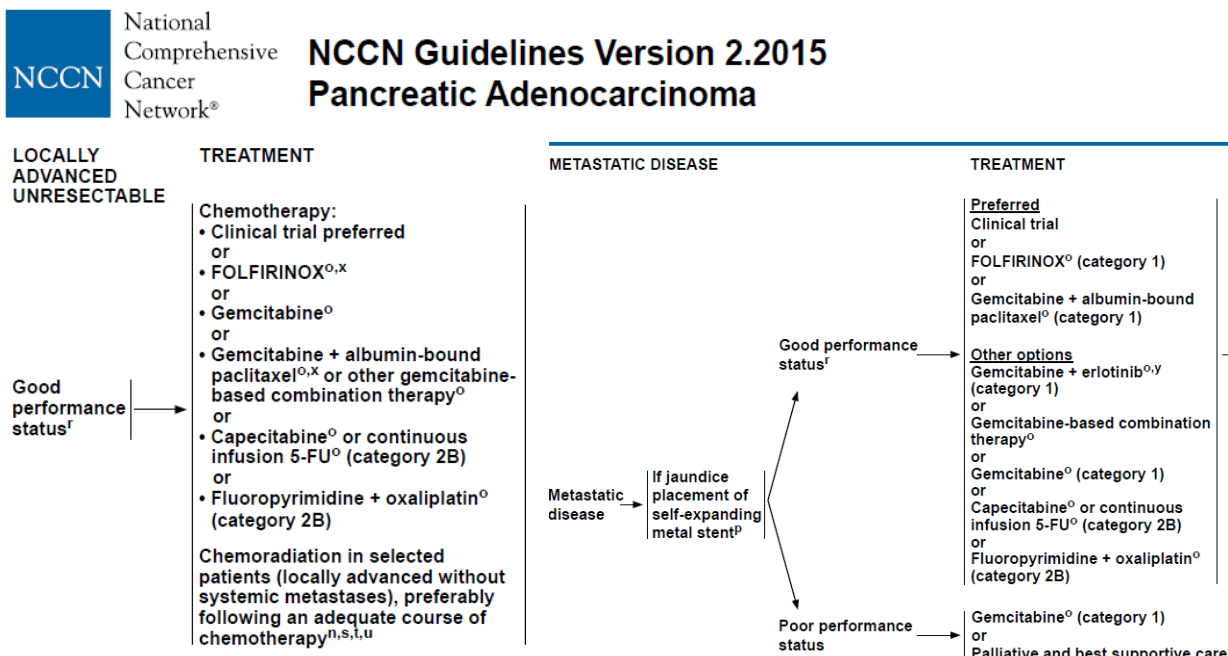
ESMO 2015. a. ravijuhises tõdetakse, et:

*There are no data concerning a direct comparison of FOLFIRINOX and Gem-nab-paclitaxel. An indirect comparison of the two regimens may suggest a slightly greater activity but also higher toxicity of FOLFIRINOX. No specific data favours the use of one regimen over the other in a defined subgroup of patients. Thus, either of these two options can be offered to patients with serum bilirubin levels less than 1.5x upper limit of normal (ULN) and good performance status (ECOG 0-1) [I, A]*

Samas juhises antakse siiski alljärgnev soovitus:

2) *In very selected patients with ECOG performance status 2 due to heavy tumour load, gemcitabine and nab-paclitaxel can be considered for best chance of response [II, B].*

Ameerika Ühendriikide NCCN ravijuhis määratleb nab-paklitakseeli ühena esmaavaliku ravivõimalustest pankrease kaugelearenenud/metastaatilise adenokartsinoomi ravis:



Lisaks eelnevale soovitab NCCN ravijuhis nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi ka ühe võimalusena (neo-)adjuvantravis.

Eestis on Riikliku rahastuse puudumise tõttu nab-paklitakseeliga ravitud seni vaid 3 patsienti, kelle ravi on rahastanud heategevusfond.

### 3.3. viited rahvusvahelisele teaduskirjandusele;

Vt p12.

### 3.4. võrdlus kasutatavate alternatiivsete meetoditega (ja ravimitega) Eestis ja mujal maailmas;

Eesti Vähiregistri andmetel registreeriti aastal 2012 Eestis kokku 250 pankrease vähi esmasjuhtu. Haiguse esinemissagedus on Eestis viimase kümnendi jooksul näidanud pidevat tõusutendentsi. Pankrease adenokartsinoomi diagnoositakse >50% juhtudest kaugelearenenud staadiumis. Eeldatav 5 aasta elulemus metastaatilise haiguse korral on vaid 2,4 % ja faktiliselt 80% patsientidest sureb 2 aasta jooksul pärast diagnoosimist. Keskmine üldine elulemus, mis püsis aastaid umbes 6 kuud, on nüüd rutiinselt 8,5-11 kuud ning oluliselt suurem protsent patsiente on elus aasta või kauem peale diagnoosi. Ja seda tänu ravivõimaluste lisandumisele EURO CARE 4 uuringu põhjal on 1 aasta elulemus Euroopa riikides vahemikus 11%...28%.

Ainus tervistav raviviis on radikaalne kirurgia, mis on paraku võimalik väga harva (haiguse I...II staadium). Kui kasvaja ei ole

kirurgiliselt eemaldatav, on ravi eesmärgiks elulemuse pikendamine ja sümptomite leevendamine palliatiivse raviga. Kirurgilist ravi on soovitatav kombineerida 6-kuulise adjuvantraviga (GEM või 5-FU), millega 5 aasta elulemusmäär paranemine 9%...20%.

IV staadiumi standardraviks oli enam kui 15 aasta vältel gemtsitabiini monoravi. Täna soovitakse heas üldseisundis patsientidel gemtsitabiini kombineerida parema ravitulemuse saavutamise eesmärgil kapetsitabiini või platinapreparaadiga. Gemtsitabiiniga ravitud patsientide keskmine oodatav elulemus on 6,2 kuud ja 1 aasta elulemusmäär ligikaudu 20%.

T. Conroy ja kaasautorite avaldatud uuring (NEJM 2011; 364) näitas, et FOLFIRINOX-keemiaraviga saavutati keskmine elulemus 11,1 kuud ja 1 aasta elulemusmäär 48,4% (võrdluses gemtsitabiini monoraviga, mille vastavad näitajad olid 6,8 kuud ja 20,6%). Tegemist oli ≤75-aastaste, heas üldseisundis (ECOG 0...1) patsientidega, kel ka vereloome, maksa ja neerude talitus normaalne.

Gemtsitabiini ja erlotiniibi kombinatsioonraviga on samuti näidatud mõõdukas üldise elulemuse paranemine; mõju pikaajalisele elulemusele on statistiliselt oluline patsientide alarühmas, kellel esimese 8 ravinädala jooksul tekib nahalööve

**Table. Notable Phase III Trials for Metastatic Pancreatic Cancer**

Regimen	Trial	N	Population	Comparison Group	Median OS (mos)	Median PFS (mos)
FOLFIRINOX[13]	PRODIGE 4/ACCORD 11	342	Metastatic, ECOG 0/1	Gemcitabine	11.1 vs 6.8	6.4 vs 4.2
Gemcitabine/nab-paclitaxel[14]	MPACT	861	Metastatic, KPS 70–100	Gemcitabine	8.5 vs 6.7	5.5 vs 4.2
Gemcitabine/erlotinib[16]	NCIC CTG PA.3	569	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine/placebo	6.24 vs 5.91	3.75 vs 3.2
Gemcitabine/capecitabine[17]	GEM-CAP	533	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine	7.1 vs 6.2	5.3 vs 4.2
Gemcitabine/capecitabine[18]	SAKK/CECOG	319	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine	8.4 vs 7.2	4.3 vs 3.2
Gemcitabine/oxaliplatin[19]	GERCOR-GISCAD	313	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine	9.0 vs 7.1	5.8 vs 4.2
Gemcitabine/oxaliplatin vs fixed-dose-rate gemcitabine[20]	ECOG E6201	832	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine	5.7 vs 6.2 vs 4.9	2.6 vs 2.7 vs 2.2
Gemcitabine/bevacizumab[21]	CALGB 80303	602	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine	5.8 vs 5.9	3.8 vs 3.2
Gemcitabine/cetuximab[22]	SWOG S0205	745	Locally advanced or metastatic, ECOG 0–2	Gemcitabine	6.3 vs 5.9	3.4 vs 3.2
Gemcitabine[15]	N/A	126	Locally advanced or metastatic, KPS 50–100	5-FU	5.65 vs 4.41	2.33 vs 1.8

5-FU = fluorouracil; CALGB = Cancer and Leukemia Group B; ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group (when followed by "0/1" or "0–2," refers to performance status scores); FOLFIRINOX = leucovorin, 5-FU, irinotecan, and oxaliplatin; KPS = Karnofsky Performance Status; NCIC = National Cancer Institute of Canada; OS = overall survival; PFS = progression-free survival; SWOG = Southwest Oncology Group.

Nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonraviga saavutati üldine elulemus **oli 8,5 kuud, võrreldes 6,7 kuuga** gemtsitabiini monoterapiat saanud patsientidel. 1 aasta elulemusmäärad olid vastavalt 35% ja 22% ja 2 aasta elulemusmäärad vastavalt 9% ja 4%. **Erinevalt eelnevalt viidatud FOLFIRINOX-uuringust oli 10% antud uuringu patsientidest 75-aastased või vanemad ning 8% patsientide üldseisund oli halvem (ECOG 2).**

Præguseks avaldatud uuringu kaugtulemused (keskmine jälgimisperiood 13,9 kuud, 774 surmajuhtu (90%), sellest 380 (88%) nab-paklitakseeli rühmas ja 394 (92%) gemtsitabiini rühmas) näitavad üldise elulemuse kestuseks nab-paklitakseeli ja gemtsitabiiniga 8.7 kuud (95%CI: 7,89-9,69) ja gemtsitabiini monoraviga 6,6 kuud (95%CI: 6,01-7,20), HR 0,72, p<0,001). Nab-paklitakseeli rühmas elas kauem kui 36 kuud 4 patsienti, gemtsitabiini rühmas mitte ükski patsient. Saavutatav kliiniline kasu oli samaväärne (statistiliselt oluline, p<0,001) nii hea sooritusvõimega kui ka kehvas üldseisundis patsientide alarühmades (Karnofsky sooritusvõime indeks, KPS, vastavalt 90-100 ja 70-80) ning maksametastaasidega patsientidel. Paremas üldseisundis patsientide üldise elulemuse näitajad olid pisut paremad, kui halvemas üldseisundis patsientidel:

- KPS 90-100, nab-paklitakseel+G vs G: 9,7 vs 7,9: HR: 0,76, p=0,009
- KPS 70-80, nab-paklitakseel+G vs G: 7,6 vs 4,3; HR: 0,57, p<0,001

#### 4. Näidustused

##### 4.1. meditsiinilised näidustused teenuse osutamiseks;

nab-paklitakseel kombinatsioonis gemtsitabiiniga on näidustatud pankrease adenokartsinoomi esmavaliku raviks

- IV staadiumi (metastastaatilise) haiguse korral,
- täiskasvanud patsientidel, kelle vereloome, neerude ja maksafunktsioon on korras

##### 4.2. keskmised oodatavad ravitulemused (lüh- ja pikaajaline prognoos);

Oodatav ravivastuse määr (ORR=CR+PR) on ligikaudu 30%, lisaks on võimalik saavutada haiguse stabilisatsioon veel ligikaudu kolmandikul patsientidest. Gemtsitabiini monoravi vastavad näitajad võrdlusuuringus ning varasemalt avaldatud tulemustes on alla 10%.

Üldine elulemus paraneb 2,1 kuu võrra (võrreldes gemtsitabiini monoraviga)

Halvemas üldseisundis (KPS 70-80; ECOG-2) patsientide elulemus pikeneb 3,3 kuu võrra (võrreldes gemtsitabiini monoraviga).

Kliiniline kasu on samaväärne ka eakatel patsientidel ning patsientidel, kellele on paigaldatud sapiteede stent.

Refereeritud tegeliku kliinilise praktika tagasivaatavas analüüsis (G.Giordano jt) oli nab-paklitakseeli ja gemtsitabiiniga ravitud patsientide üldine elulemus 11,3 kuud (95%CI: 9.337–11.236) ja progressioonivaba elulemus 6,7 kuud (95%CI: 6.197–7.203). Alarühmade analüüs patsientide kohta, kelle ECOG sooritusvõime oli 2 (n=35 või vanus üle 75 aasta (mediaan 77,5, n=32) või kellele oli paigaldatud sapiteede stent (n=44), näitas, et üldise ravivastuse määr ning üldine ja progressioonivaba elulemus ei erinenud neis patsiendirühmades oluliselt üldpopulatsiooni näitajatest:

- eakatel patsientidel ( $\geq 75$  a) oli keskmine üldine elulemus 11,4 kuud (95%CI: 10,483 –12,317) ja progressioonivaba elulemus 7,1 kuud (95%CI: 6,562–7,638);
- ECOG PS 2 patsientidel oli keskmine üldine elulemus 11 kuud (95%CI: 7,353–14,647) ja progressioonivaba elulemus 6,6 kuud (95%CI: 5,894–7,306);
- sapiteede stendiga patsientidel oli keskmine üldine elulemus 8,8 kuud (95%CI: 7,947–9,653) ja progressioonivaba elulemus 6,1 kuud (95%CI: 4,801–7,399).

Keskmine üldine elulemus ja progressioonivaba elulemus ei erinenud oluliselt vastavatest näitajatest patsientidel, kes vastasid kriteeriumitele <75 a, ECOG PS 0-1 ja ilma stendita.

**Seega - andmed kinnitavad nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini suuremat efektiivsust kõrge riskiga patsiendirühmades, kellele FOLFIRINOX raviskeem võib olla vastunäidustatud.**

##### 4.3. ravi võimalikud kõrvaltoimed

Registreerimisuuringus hinnati kõrvaltoimeid 421 patsiendil, kes said kombinatsioonravi nab-paklitakseeli ja gemtsitabiiniga, ning 402 patsiendil, kes said monoravi gemtsitabiiniga. Kõige sagedasemad kliiniliselt olulised kõrvaltoimed olid hematoloogilised (neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia), neuroloogilised (neuropaatia) ja infektsioossed (sepsis) ja pneumoniit.

Kõige sagedasemad mittehematoloogilised kõrvaltoimed olid nõrkus (54%), juuste väljalangemine (50%) ja iiveldus (49%).

3. ja kõrgema raskusastme kõrvaltoimed, mida nab-paklitakseeli/gemtsitabiini rühmas esines sagedamini kui gemtsitabiini monoterapia rühmas olid neutropeenia, nõrkus ja perifeerne neuropaatia. Tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus ravirühmade vahel oluliselt ei erinenud (50% vs 43%). Surmaga lõppenud kõrvalnähte esines mõlemas rühmas ühepalju (18 juhtu, 4%).

Aneemiat ja trombotsütopeeniat esines mõlemas ravihaaras samavõrra. Febriilse neutropeenia esinemissagedus oli madal ja ei erinenud rühmade vahel.

Hematoloogilised kõrvalekalded laboratoorses analüüsis pankrease adenokartsinoomi uuringus

	Abraxane (125 mg/m <sup>2</sup> )/ gemtsitabiin		Gemtsitabiin	
	1.–4. aste (%)	3.–4. aste (%)	1.–4. aste (%)	3.–4. aste (%)

Aneemia	97	13	96	12
Neutropeenia	73	38	58	27
Trombotsütopeenia	74	13	70	9

Perifeerse neuropaatia tõttu katkestas ravi nab-paklitakseeliga 8% patsientidest ja vähendati annust 10% patsientidest.

Registreerimisuurings oli ravi kestvus nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini rühmas pikem kui gemtsitabiini monoterapia rühmas (3,9 vs 2,8 kuud). 71% manustatud annustest olid samal tasemel alustusannusega 125 mg/m<sup>2</sup>. Kõrvaltoimete raskusaste oli üldiselt 3. või madalam ning need taandusid ilma täiendava ravita. Kõige olulisem ravirühmade vaheline erinevus oli perifeerne neuropaatia, mis sõltus kumulatiivsest annusest ning taandus kiiresti pärast ravi katkestamist nab-paklitakseeliga (mediaanne aeg 3. raskusastme neuropaatia tekkeni oli 140 päeva ja taandumiseni 21 päeva).

Refereeritud tegeliku kliinilise praktika tagasivaatavas analüüsis (G.Giordano jt) hinnati ravi taluvus heaks ja toksilisusprofiil mõõdukaks. Toksilisusprofiilid patsientidel, kes olid ≥75 a, ECOG PS 2 ja stendita ei erinenud patsientidest, kes olid <75 a, ECOG PS 0-1 ja ilma stendita.

#### 4.4. isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Ei ole raporteeritud.

### 5. Vajadus

#### 5.1. eeldatav patsientide hulk Eestis (lüh- ja pikaajaline prognoos)

Eesti Vähiregistri andmed (C25.\*) on järgmised:

Levik diagnoosimisel	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
KOKKU	180	207	206	176	264	223	267	257	240	258	250

Tabelis sisalduvad kõik pankrease pahaloomulise kasvaja esmasdiagnoosid, sh endokriinkasvajad (ei ole adenokartsinoom). >80% pankrease vähi juhtudest on tegemist pankrease juha adenokartsinoomiga. Orienteeruv patsientide hulk pankrease metastaatilise adenokartsinoomiga on 140...150 patsienti aastas.

Kompleksteenuses 324R sisalduvad raviskeemid ja nende osakaalud on hetkel järgmised:

Raviskeem	Maksumus*	Osakaal
Gemtsitabiini monoterapia	104,75 €	0,650
Gemtsitabiin + tsisplatiin	214,83 €	0,100
GEMOX	133,15 €	0,050
Gemtsitabiin + erlotiniib	1813,87 €	0,050
FOLFIRINOX	433,37 €	0,150
Teenuse maksumus 2015	251,93 €	1,000
Teenuse maksumus 01.01.2016	267,77 €	

\*teenuse hind on kehtiv alates 01.01.2016 ja üksikute skeemide maksumused pärinevad aastast 2015 ning vajavad kaasajastamist.

Käesoleva taotluse eesmärgiks on lisada nab-paklitakseli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kompleksteenusesse esmavaliku ravina patsientidele, kes ei talu FOLFIRINOX raviskeemi oma üldseisundi või kõrvaltoimete tõttu. Talumatuse kriteeriumiks on mistahes 3.-4. astme kõrvaltoime, mis tingib vajaduse oluliselt vähendada raviannuseid või manustamist edasi lükata. Nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi tuleks lisada teenusesse ennekõike gemtsitabiini monoterapia, gemtsitabiin+tsisplatiin ja gemtsitabiin + erlotiniib raviskeemide osakaalude vähendamise arvel. Erinevalt FOLFIRINOX raviskeemist on nab-paklitakseel koos gemtsitabiiniga näidustatud ka üle 75-aastastele patsientidele, kelle üldseisund võib olla halvem (ECOG 2). Hinnanguliselt on selliseid patsiente aastas 50.

Teenuse näidustus	Patsientide arv aastal t* 2017	Patsientide arv aastal t+1 2018	Patsientide arv aastal t+2 2019	Patsientide arv aastal t+3 2020
1	2	3	4	5
C25	35	50	50	50

\*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Taotletav teenuse muutus seisneb ühe raviskeemi lisamises teenusesse, misjärel raviskeemide osakaalud ja maksumused on järgnevad:

Raviskeem	Maksumus*	Osakaal	Kaalutud keskmine maksumus
Gemtsitabiini monoterapia	104,75 €	0,35	36,66 €
Gemtsitabiin + tsisplatiin	214,83 €	0,05	10,74 €
Gemtsitabiin + nab-paklitakseel	645,92 €	0,35	226,07 €
GEMOX	133,15 €	0,05	6,66 €
Gemtsitabiin + erlotiniib	1 813,87 €	0,01	18,14 €
FOLFIRINOX	433,37 €	0,19	82,34 €
Kaalutud keskmine hind		<b>1</b>	<b>380,61 €</b>

Keskmine ravi kestvus uuringus oli nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi korral 3,9 kuud (15,6 nädalat) ja gemtsitabiini monoterapia korral 2,8 kuud (11,2 nädalat). Nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi manustatakse seega ühele patsiendile 12 korda ning gemtsitabiini vastavalt 11 korda.

Aastatel 2012 -2014 kasutati Haigekassa statistika põhjal tervishoiuteenust 324R kokku ligikaudu 2000/aastas.

Teenuse näidustus	Teenuse maht aastal t 2017	Teenuse maht aastal t+1 2018	Teenuse maht aastal t +2 2019	Teenuse maht aastal t +3 2020
1	2	3	4	5
324R, kasutuskorrad	2 100	2 100	2 100	2 100
Rahaline maht taotletava uue hinna alusel	799281 €	799281 €	799281 €	799281 €

\*t – taotluse menetlemise aastale järgnev aasta;

Lisakulu teenuse praeguse hinnaga võrreldes oleks ligikaudu 260 000 € aastas

## 5.2. andmed Euroopa Liidu riikide või kandidaatriikide avaliku sektori kaudu finantseeritava tervishoiusüsteemi poolt kaetud vajaduste kohta;

Ei ole teada

## 6. Tegevuse kirjeldus

### 6.1. teenuse osutamiseks vajalik koht: palat, protseduuride tuba, operatsioonituba või muu koht;

Nab-paklitakseeli võib manustada vaid kvalifitseeritud onkoloogi järelevalve all tsütotoksiliste ainete manustamisele spetsialiseerunud osakondades:

- ambulatoorne keemiaravi osakond
- keemiaravi päevaravi osakond
- statsionaarne keemiaravi osakond

### 6.2. patsiendi ettevalmistamine ja selleks vajalikud toimingud: premedikatsioon, desinfektsioon või muu;

Patsient vajab põhjalikku selgitust ravi eesmärgi, läbiviimise ning raviga seotud võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste osas. Premedikatsioon 5HT3inhibiitori ja kortikosteroidiga, kolinolüütilise sündroomi korral profülaktikaks atropiin.

Ravi alustatakse kui patsiendi üldseisund ja kliinilised analüüsid lubavad, ravi jätkub kuni haiguse progresseerumise või talumatu toksilisuse tekkeni.

### 6.3. ravitoimingu kirjeldus;

Nab-paklitakseeli manustatakse intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval. Samaaegne gemtsitabiini soovitatav annus on 1000 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse iga 28-päevase tsükli 1., 8. ja 15. päeval intravenoosselt

30 minuti jooksul kohe pärast nab-paklitakseeli manustamise lõppu

#### 6.4. patsiendi hilisema jälgimise, järelravi, rehabilitatsiooni, ravimite ja muu vajadus;

Ei erine pahaloomulise kasvajaga patsiendi tavapärasest jälgimisest

### 7. Nõuded teenuse osutajale

#### 7.1. teenuse osutaja: regionaalhaigla, keskhaigla, üldhaigla, perearst või muu;

Raviteenust võib osutada raviasutus, kus on spetsialiseerunud onkoterapia osakond, eritingimused tsütostaatilise ravi läbiviimiseks ning kvalifitseeritud personal.

#### 7.2. infrastruktuur, tervishoiuteenuse osutaja täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu vajadus;

Teenuse osutamiseks vajalik infrastruktuur on olemas ning teenuse osutamine ei vaja täiendavaid investeeringuid ega ümberkorraldusi.

#### 7.3. personali täiendava väljaõppe vajadus;

Spetsiaalse eriõppe läbinud onkoloog (keemiaravi mõistes) ning onkoloogilise erikoolituse saanud med.õed.

#### 7.4. minimaalsed teenuse osutamise mahud kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks;

-

#### 7.5. teenuse osutaja valmisoleku võimalik mõju ravi tulemustele;

-

### 8. Kulutõhusus

#### 8.1. teenuse kulud (hind);

Tootja on deklareerinud ravimi ABRAXANE hulгимүүgi ostuhinnaks 250 eurot/pakk (100 mg). Hulгимүүgi juurdehindluse ja käibemaksu lisamisel on ravimi ostuhind haiglale 279,45 eurot.

Ravimi annus on 125 mg/m<sup>2</sup>, uuringus manustati 71% juhtudest ravimi täisannus. Raviskeemi hinna kalkuleerimisel on lähtutud eeldusest, et tavapärase keskmine annus on 2 viaali (2 x 100 mg), st arvestatud on annuse vähendamist kõrvaltoimete tõttu.

Raviskeemi kogumaksumus on arvatud nab-paklitakseeli lisamisel gemtsitabiini monoterapiale Haigekassa teenuse kirjeldusest lähtuvalt (Sotsiaalministri 19. jaanuari 2007.a määruse nr 9 "Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Eesti Haigekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika" lisa 15)

Paikme/näidustuse raviks või teenuses kasutatava(te) ravimi(te) või ravikuuri(de) nimetus(ed)	Ravikuuris sisalduvate toimeainete nimetused ja manustamisviisid	Ravikuuris sisalduva toimeaine keskmine kogus patsiendi kohta	Ühik	Ravikuuris sisalduva toimeaine koguse maksumus	Ravikuuri maksumus kokku
Gemtsitabiin mono	gemtsitabiin i.v.	1800	mg	103,01 €	104.75 €
	5HT3	1	annus	1,74 €	
nab-paklitakseel + gemtsitabiin	nab-paklitakseel i.v.	200	mg	558,90 €	663,65 €
	gemtsitabiin i.v.	1800	mg	103,01 €	
	5HT3	1	annus	1,74 €	

Lisakulu gemtsitabiini monoterapiaga võrreldes ühe ravikuuri kohta on 663,65-104,75=558,90 eurot

Võimalikud on järgmised kulutõhususarvutused võidetud eluaasta kohta:

- Nab-paklitakseel + gemtsitabiini vs gemtsitabiini monoravi
- Nab-paklitakseeli lisamisest tulenev lisakulu haigekassale aastas võidetud eluaasta kohta (50 patsienti, vt p 5.1).

Kulutõhususe arvutus võidetud eluaasta kohta nab-paklitakseel + gemtsitabiini vs gemtsitabiini monoravi

Lähteandmed:

Parameeter	Nab-paklitakseel +	Gemtsitabiin	Erinevus
------------	--------------------	--------------	----------



	gemtsitabiin	monoravi	
Ravikuuri maksumus	663,65 €	104,75 €	558,90 €
Ravi kestus (mediaan, registreerimisuuring, von Hoff 2013)	3,9 kuud	2,8 kuud	1,1 kuud
Ravikuuri kogumaksumus	8319 €	1047 €	7272 €
Üldine elulemus KPS 70-80 patsientidel (taotluse määratlus)	7,6 kuud	4,3 kuud	3,3 kuud
Võidetud eluaastad KPS 70-80 patsientidel (taotluse määratlus)			0,275
Üldine elulemus ITT populatsioonis (kaugtulemused 13,9 kuud)	8,7 kuud	6,6 kuud	2,1 kuud
Võidetud eluaastad ITT populatsioonis			0,175

Kulutõhusus võidetud eluaasta kohta nab-paklitakseel + gemtsitabiini vs gemtsitabiini monoravi

- Üldpopulatsioonis: 41554 €
- Käesolevas taotluses määratletud sihtgrupi korral (halb üldseisund, KPS 70-80): 26444 €

#### Kulutõhususe arvutus haigekassa lisakulu

Teenuse hinna muutmisest tulenev lisakulu haigekassale on ligikaudu 260 000 € aastas. 50 patsiendi ravimisel on arvutuslik kliiniline kasu (gemtsitabiini monoraviga võrreldes) ligikaudu 13.75 eluaastat.

Arvutuslik lisakulu võidetud eluaasta kohta on sellise arvutuse põhjal 38909 €.

Ravimitootja on deklareerinud oma valmisolekut astuda Haigekassaga otseläbirääkimistesse võimaliku kulu- või riskijagamise suhtes mõistlikus ulatuses, kui haigekassa peab seda vajalikuks ning põhjendatuks käesoleva taotlus rahuldamiseks.

### **8.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused, mõju tema sissetulekutele;**

Puuduvad

### **8.3. täiendavalt kompenseeritavad ravimid**

Antimeetikumi kasutusvajadus ei erine eeldatavalt gemtsitabiini monoterapiast.

### **8.4. sotsiaalabi vajadus töövõimetuse perioodil**

Taotletav teenus ei mõjuta patsientide sotsiaalabi vajadust

### **8.5. töövõime taastamise kulu töövõimetuse perioodil;**

Ei ole asjakohane

### **8.6. kulude võrdlus alternatiivsete meetodite kuludega, sealhulgas teiste loetelus olevate teenuste kuludega**

## **9. Omaosalus**

Patsientide omaosalus ei ole vajalik ega põhjendatud.

## **10. Esitamise kuupäev**

30.12.2015

## **11. Esitaja nimi ja allkiri**

Dr. Anneli Elme

Dr. Peeter Padrik, allkirjastatud digitaalselt

## **12. Kasutatud kirjandus**

Refereeritud uuringupublikatsioonide koopiad on lisatud