

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoteraapiakuur
Taotluse number	1257
Kuupäev	31.12.2016

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Käesoleva taotluse sisuks on biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoteraapiakuuri (kood 324R) teenusele kabetsitabiini lisamine pankreasevähi adjuvantravis ja teenuskoodi piirhinna tõstmine. Praegu kehtiva rahastuse tingimustes on pankreasevähi adjuvantravis näidustatud gemtsitabiini monoteraapia. Taotluse esitamise aluseks on suur rahvusvaheline III faasi uuring. Taotlus on meditsiiniliselt igati põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

2014 aastal diagnoositi Eestis kõhunäärmevähk 121 mehel ja 160 naisel. 14% meestest ja 7,5% naistest oli haigus diagnoosimisel lokaalne. Regionaalsete lümfisõlmede haaratus esines 3,3% meestel ja 6,9% naistel.

http://www.tai.ee/images/PDF/TSO_Viited/_V%C3%A4hihaigestumus_Eestis_2014.pdf

Taotluses on viidatud Eesti Vähiregistri andmetele, mille alusel esmasjuhtude koguarv aastas on 250-280 patsienti. Kuni 20% patsientidest on opereeritavad ja võiksid saada adjuvantravi. Taotluses esitatud umbkaudne patsientide arv 40-50 aastas on igati korrektne. Haigete kumuleerumist järgnevateks aastateks pole ette näha, kuna ravi pikkus on fikseeritud, maksimaalselt 6 kuud.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluse esitamise aluseks on suur rahvusvaheline III faasi randomiseeritud uuring ESPAC-4, mille tulemused on avaldatud ajakirjas *The Lancet* 2017.

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes	Uuringusse kaasati 730 patsienti 12 nädala jooksul pärast radikaalset operatsiooni (makroskoopiliselt resektsioonijoon puhas, R0 või R1 lõikus) pankrease adenokartsinoomi tõttu. 60% kõigist kaasatud patsientidest olid resektsioonijoon positiivne (R1 lõikus). 80% patsientidest oli haigus levinud lokaalsetesse lümfisõlmedesse. 90% patsientidest oli III staadiumi haigus. Arvestades pankreasevähi esinemissagedust ja
--	---

	<p>opereeritavate haigete madalat osakaalu kõigist esmasjuhtudest, siis on tegemist väga suure uuringuga.</p> <p>Uuringusse kaasamise kriteeriumid on asjakohased.</p> <p>Kaasatud patsientide populatsioon ja haiguse levikuulatus vastab hästi tegelikule patsientide populatsioonile kliinilises praktikas.</p>
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	<p>Uuritava grupi patsiendid randomiseeriti saama adjuvantravi gemtsitabiini ja kabetsitabiini kombinatsiooniga 6 ravikuuri (N=364). Gemtsitabiini manustati intravenoosselt 1000 mg/m² kord nädalas kolme nädala jooksul neljanädalase ravitsükli vältel Q4W, kabetsitabiini manustati suu kaudu 1660 mg/m² päevas kolme nädala jooksul neljanädalase ravitsükli vältel Q4W.</p>
Võrdlusravi	<p>Võrdlusgrupp sai standard adjuvantravi gemtsitabiini monoterapia 1000 mg/m² nädalas kolme nädala jooksul neljanädalase ravitsükli vältel Q4W (N=366).</p>
Uuringu pikkus	<p>Adjuvantravi pikkus oli fikseeritud, maksimaalselt 6 ravikuuri.</p> <p>Mediaan jälgimisperioodi pikkus uuringus oli 43,2 kuud.</p> <p>Jälgimisperioodi pikkus on adekvaatne järeltulemuste tegemiseks.</p>
Esmane tulemusnäitaja	<p>Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli üldine elulemus (ingl <i>overall survival</i>, OS), aeg randomiseerimisest surmani mistahes põhjusel.</p> <p>OS on parim tulemusnäitaja adjuvantravi efektiivsuse hindamiseks kuna pankreasevähi korral on ka opereeritud haigete elulemus suhteliselt madal.</p>
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	<p>Mediaan OS oli 28,0 kuud gemtsitabiini-kabetsitabiini kombinatsioonravi rühmas ja 25,5 kuud gemtsitabiini monoterapia rühmas (riski suhtarv HR=0,82 [95% CI 0,68–0,98], p=0,032).</p> <p>OS gemtsitabiini rühmas on võrreldav keskmise OS teistes adjuvantravi uuringutes gemtsitabiiniga.</p> <p>Kui tulemusi hinnati eraldi patsientide alagrupis sõltuvalt R0 (resektsioonijoon puhas) või R1 (resektsioonijoon positiivne) lõikusest, siis statistiliselt ja kliiniliselt oluline erinevus keskmises OS esines R0 patsientidel.</p>

	<p>Mediaan OS oli R1 patsientidel: Gemtsitabiin (N=219) - 23,0 kuud (95% CI 21,6–26,2) Gemtsitabiin-kabetsitabiin (N=221) - 23,7 kuud (95% CI 20,7–27,1)</p> <p>Mediaan OS oli R0 patsientidel: Gemtsitabiin (N=147) – 27,9 kuud (95% CI 23,8–34,6) Gemtsitabiin-kabetsitabiin (N=143) – 39,5 kuud (95% CI 32,0–58,0)</p> <p>OS tulemus oli parem patsientide alagrupis, kellel ei esinenud lokaalset invasiooni ja kellel oli kasvaja maksimaalne mõõde alla 3 cm. Tuleb arvestada, et tegemist on alagrupi analüüsiga.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad	<p>Teiseseks tulemusnäitajaks oli 24-kuu ja 5-aasta elulemus ning haigusvaba elulemus (ingl <i>relapse-free survival</i>, RFS) mõõdetuna randomiseerimisest kuni lokaalse retsidiivi, lümfisõlmede leviku, kaugmetastaaside tekkeni või surmani.</p>
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	<p>24-kuu elulemus oli 53,8% (95% CI 48,4–58,8) gemtsitabiini-kabetsitabiini kombinatsioonravi rühmas ja 52,1% (95% CI 46,7–57,2) gemtsitabiini rühmas.</p> <p>5-aasta elulemus oli 28,8% (95% CI 22,9–35,2) gemtsitabiini-kabetsitabiini rühmas ja 16,3% (95% CI 10,2–23,7) gemtsitabiini rühmas.</p> <p>Mediaan RFS oli 13,9 kuud gemtsitabiini-kabetsitabiini kombinatsioonravi rühmas ja 13,1 kuud gemtsitabiini monoterapia rühmas (riski suhtarv HR=0,86 [95%CI 0,73–1,02], p=0,082).</p> <p>Retsidiivi tekkel sai keemiaravi 31% (N=72) patsientidest gemtsitabiini-kabetsitabiini rühmas ja 32% (N=77) patsientidest gemtsitabiini rühmas.</p>

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

195 (54%) patsientidest gemtsitabiini-kabetsitabiini rühmas ja 239 (65%) patsientidest gemtsitabiini rühmas sai planeeritud 6 ravikuuri.

Ravitalumatuse tõttu katkestas ravi 79 (22%) patsientidest gemtsitabiini-kabetsitabiini rühmas ja 52 (14%) patsientidest gemtsitabiini rühmas.

Peamine erinevus kõrvaltoimete esinemises oli neutropeenia esinemissageduses. Neutropeenia raskusaste 3 või 4 esines sagedamini gemtsitabiini-kabetsitabiini rühmas (38% patsientidest) kui gemtsitabiini rühmas (24% patsientidest), kuid febrilise neutropeenia esinemissagedus oli mõlemas rühmas madal (3% kombinatsioonravi rühmas ja 7% monoterapia rühmas). Kõhulahtisus raskusaste 3 või 4 esines 5% kombinatsioonravi rühmas ja 3% monoterapia rühmas. Käe-jala sündroomi raskusaste 3 või 4 esines ainult kombinatsioonravi rühmas (7%), mis on kabetsitabiini hästi teadaolev kõrvaltoime.

Gemtsitabiin ja kabetsitabiin on olnud kliinilises kasutuses pikka aega ning mõlema ravimi kõrvaltoimed on hästi teada. Onkoloogidel on piisav ja pikaajaline kogemus kõrvaltoimete varaseks äratundmiseks ja nendega toimetulekuks.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Gemtsitabiin ja kabetsitabiin on olnud kliinilises kasutuses pikka aega. Mõlema ravimi kasutamiskäitumised ja kõrvaltoimed on hästi teada. Mõlemat ravimit kasutatakse mitmete vähipaikmete raviks. Mõlema ravimi kombinatsiooni on kasutatud ka lokaalselt levinud või metastaatilise pankreasevähi raviks.

Tuginedes ESPAC-4 uuringu tulemustele on gemtsitabiini-kabetsitabiini kombinatsioon pankreasevähi adjuvantravis lisatud Ameerika NCCN (ingl *National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhistesse:

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

6. Tõendus põhisis võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega

Taotluses esitatud ja ESPAC-4 uuringu standardravi gemtsitabiini monoterapia on pankreasevähi adjuvantravis Eesti Haigekassa poolt rahastatud.

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Euroopa erialaseltsi ESMO (ingl *European Society of Medical Oncology*) kehtiv ravijuhis on avaldatud 2015 aastal. ESPAC-4 uuringu tulemused on avaldatud 2017 aastal. Uuringutulemused ei ole veel ESMO ravijuhisesse lisatud.

<http://www.esmo.org/Guidelines/Gastrointestinal-Cancers/Cancer-of-the-Pancreas>

Ameerika vastav NCCN (ingl *National Comprehensive Cancer Network*) ravijuhis on ESPAC-4 uuringutulemustele tuginedes täiendatud ja gemtsitabiini-kabetsitabiini kombinatsioonravi ühe ravivõimalusena pankreasevähi adjuvantravis lisatud.

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

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Teenust osutavad onkoloogid Põhja-Eesti Regionaalhaiglas, Tartu Ülikooli Kliinikumis ja Ida-Tallinna Keskhaiglas. Eraldi visiite, analüüse ega muid kulusid, va ravimiga seotud kulud, pole ette näha, kuna kabetsitabiinravi on suukaudne ja ambulatoorne. Gemtsitabiini manustamine viiakse läbi kord nädalas kolme nädala vältel, uus ravikuur algab iga nelja nädala järel (Q4W). Kabetsitabiinravi toimub kodus samaaegselt gemtsitabiinraviga kolme nädala vältel 4-nädalase ravitsükli jooksul.

Ühtegi täiendavat visiiti, analüüsi ega muid kulusid pole ette näha, kõrvaltoimete suhtes jälgimine toimub kord nädalas, samaaegselt gemtsitabiinravi intravenoosseks manustamiseks vajaliku visiidiga.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja - onkoloogid

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp – kabetsitabiinravi on ambulatoorne, suukaudne

9.3. Raviarve eriala - onkoloogia

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks – ühtegi täiendavat visiiti ei lisandu, ravi toimub samaaegselt gemtsitabiinraviga.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus – pole, kabetsitabiin on olnud pikka aega kliinilises kasutuses, personalil on piisav väljaõpe ja kliiniline kogemus.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek – olemas

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Kabetsitabiin on olnud kliinilises kasutuses pikka aega mitmete vähipaikmete ravis. Onkoloogide kliiniline kogemus on piisav.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Taotluses on hinnatud patsientide arv 40-50 patsienti aastas. Tuginedes TAI ja Vähiregistri andmetele on taotluses prognoositav patsientide arv adekvaatne. Kumuleerumist aastate lõikes pole ette näha kuna ravi on fikseeritud pikkusega, maksimaalselt 6 kuud.

Tuginedes ESPAC-4 uuringutulemustele umbes 60% patsientidest, kes adjuvantravi alustab, saab ettenähtud 6 ravikuuri. Katkestamise sagedasemad põhjused olid ravitalumatus ja haiguse progressioon.

Põhja-Eesti Regionaalhaigla haiglaapteegi andmete alusel on kabetsitabiini 3-nädalase ravi maksumus umbes 40 EUR. Kui kõik 50 patsienti saaksid ette nähtud 6 ravikuuri, siis oleks täiendkulu Haigekassale 240 EUR patsiendi kohta ja 12 000 EUR kõigi haigusjuhtude kohta aastas. Seega on tegemist ülimalt kulutõhusa raviga.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule – ei lisandu ühtegi täiendavat visiiti, analüüsi ega muud kulu, kuna samaaegne gemtsitabiini manustamine on intravenoosne ja eeldab arstivisiiti üks kord nädalas kolme järjestikuse nädala vältel neljanädalase ravitsükli kohta, kabetsitabiinravi on ambulatoorne.

- 12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule – ei lisandu, ravitalumatuse korral ravi annust vähendatakse või ravi katkestatakse
- 12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? – ei
- 12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? – ühtegi uut ravijuhtu ei lisandu, taotletakse kabetsitabiini lisamist praegusele standardravile gemtsitabiiniga.
- 12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - ei
- 12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal. - ei
- 12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele – töövõime hüvitise kulude suurenemist ei ole ette näha, kabetsitabiinravi on suukaudne ja patsient võtab ravi kodus.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Arvestades, et tegemist on pahaloomulise kasvaja raviga, siis täiendavaid kulutusi ei peaks patsiendid ise tegema.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Arvestades, et tegemist on pahaloomulise kasvaja raviga ja patsientidega, kes on eelnevalt radikaalselt opereeritud, siis teenuse väärkasutamise tõenäosus on väike.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Mõlema ravimi kliiniline kasutuskogemus on pikaajaline. Samuti on kombinatsioonravi kasutatud lokaalselt levinud või metastaatilise pankreasevähi ravis. Seega on kõrvaltoimete varaseks äratundmiseks ja toimetulekuks onkoloogide kogemused piisavad.

ESPA-4 uuringus sai planeeritud 6 ravikuuri 195 (54%) patsientidest gemtsitabiini-kabetsitabiini rühmas ja 239 (65%) patsientidest gemtsitabiini rühmas. Gemtsitabiini manustamine eeldab arstivisiiti üks kord nädalas, mistõttu on võimalik kõrvaltoimed varakult diagnoosida ja talumatuse korral ravi katkestada.

Kabetsitabiini metabolismis osaleb ensüüm dihüdropürimidiini dehüdrogenaas (DPD). DPD defitsiit esineb kuni 3-5% patsientidest ja selle esinemine võib põhjustada kabetsitabiini toksilisuse suurenemist. Rutiinselt enne kabetsitabiinravi alustamist DPD puudulikkust ei määrata. Ravitalumatuse ja kahtluse korral DPD puudulikkusele on vastav geenitest võimalik teha.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Gemtsitabiini-kabetsitabiini kombinatsioonravi pikendas keskmist elulemust pankreasevähi adjuvantravis umbes 3 kuud. Arvestades haiguse agressiivset iseloomu ja suhteliselt madalat elulemust ka opereeritud haigetel, siis on see kliiniliselt väga oluline tulemus. ESPAC-4 uuringus pikendas kombinatsioonravi statistiliselt ja kliiniliselt oluliselt üldist elulemust patsientidel, kellel õnnestus saavutada R0 (resektsioonipiir puhas) lõikus. Üldine elulemus oli parem ka teistes prognostilistes alagruppides nagu lokaalse invasiooni puudumine ja kasvaja alla 3 cm. Arvestades ravi efektiivsust, ravi maksumust (umbes 240 EUR ühe patsiendi 6 ravikuuri kohta), pikaajalist kasutuskogemust kõrvaltoimetega toimetulekuks, siis teenuse kohaldamine kitsale patsientide populatsioonile pole õigustatud. Adjuvantravi sobivuse ja samuti monoterapia või kombinatsioonravi sobivuse otsus peab olema arstlik.

17. Kokkuvõte

Käesolev taotlus on esitatud kabetsitabiini lisamiseks gemtsitabiinravile pankreasevähi adjuvantravis. Kabetsitabiini lisamine adjuvantravisse eeldab biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuuri teenuskood 324R komplekshinna kaasajastamist. Taotluse aluseks on suur rahvusvaheline III faasi randomiseeritud kliiniline uuring ESPAC-4, mille tulemused on avaldatud ajakirjas *The Lancet* 2017. Uuringutulemuste alusel pikendas kabetsitabiini lisamine gemtsitabiinile üldisest elulemust kuni 3 kuud, mis on nii statistiliselt kui kliiniliselt oluline. Arvestades ravi efektiivsust ja ühe ravikuuri eeldatavat maksumust, siis on tegemist ülimalt kulu-efektiivse raviga.

Praegu kehtiv Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuuri kood 324R sõnastus vajaks kaasajastamist. Järgnevalt on tehtud soovituslikud ettepanekud.

1. Pankreasevähi adjuvantravi gemtsitabiini monoterapia või gemtsitabiini kombinatsioonravi kabetsitabiiniga.
2. Lokaalselt levinud või metastaatilise pankreasevähi ravi gemtsitabiini monoterapia, gemtsitabiini kombinatsioonravi plaatina-preparaadiga või keemiaravi FOLFIRINOX skeemi järgi.
3. Maksa- ja sapiteedekartsinoomi adjuvantravi kabetsitabiini monoterapia.
4. Lokaalselt levinud või metastaatilise maksa- ja sapiteedekartsinoomi ravi gemtsitabiini monoterapia, gemtsitabiini kombinatsioonravi plaatina-preparaadiga või 5-fluorouratsiili põhine kombineeritud keemiaravi.

Punktis 3 on toodud soovitus, mis praegu kehtivas komplekshinnas ei sisaldu ja Haigekassa poolt rahastatud pole. Arvestades 2017 aastal ASCO (ingl *American Society of Clinical Oncology*) esitatud uuringu tulemusi ning ühe ravikuuri kabetsitabiini maksumust, siis on antud hinnangu koostaja poolne ettepanek täiendada Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuuri (kood 324R) teenust kabetsitabiini lisamisega maks- ja sapiteede kartsinoomi adjuvantravisse.

2017 aastal ASCO avaldatud uuringutulemused on leitavad:

<https://am.asco.org/post-surgery-capecitabine-should-become-standard-care-biliary-tract-cancers>

Käesoleva hinnangu koostaja on vajadusel nõus esitama täiendavaid andmeid. Eeldatav adjuvantravi vajavate patsientide arv on maksimaalselt 40-50 patsienti aastas, tõenäoliselt on see arv väiksem, arvestades maksa- ja sapiteede kartsinoomi väiksemat esinemissagedust ja madalat opereeritavust. Pole asjakohane, et efektiivse ja ülimalt kulutõhusa ravi lisandumine Haigekassa loetellu viibiks veel vähemalt 1,5 aastat (taotluse esitamine ja menetlemisperiood).

18. Kasutatud kirjandus

1. ESPAC-4 uuring: Neoptolemos JP et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet 2017 Mar 11;389(10073):1011-1024.