

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, ravimi nab-paklitakseel lisamine komplekshinda
<b>Taotluse number</b>	976

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Taotletakse nab-paklitakseeli kasutamist kombinatsioonis gemtsitabiiniga pankrease metastaatilise adenokartsinoomi raviks patsientidele, kes diagnoosifaasis on vanuses üle 75 aasta ja/või kehvast üldseisundis (ECOG $\geq$ 2) ning patsientidele, kellele ei ole võimalik ordineerida FOLFIRINOX skeemi järgi ravi täisdoosides kas tekkivate 3-4 raskusastme kõrvaltoimete tõttu või infusiooni kestuse (48h) tõttu.

Pankrease vähi kuratiivne ravi on kirurgiline, mida saab teostada vaid haiguse I-II staadiumis. Paraku diagnoositakse enamasti juhte juba kaugelarenenud vormina, kus rakendatakse vaid palliatiivset ravi. Metastaatilise haiguse korral on elulemuse mediaan 2-6 kuud. Efektivseimaks raviskeemiks palliatiivses ravis on FOLFIRINOX skeem<sup>1</sup>, mis parandab üldelulemust võrreldes gemtsitabiiniga 4,3 kuu võrra (HR for death, 0.57; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.73; P<0.001).

#### Taotletav ravim

Nab-paklitakseel on paklitakseel, mis on nano-osakestena seotud albumiini külge. Albumiin soodustab paklitakseeli seondumist tuumori rakkudele ja tõstab seega paklitakseeli kontsentratsiooni sihtkohas.

Pankrease metastaatilise kartsinoomi korral on ravimit uuritud ühes III faasi uuringus<sup>2</sup>, kus võrreldi nab-paklitakseeli+gemtsitabiini kasutamist gemtsitabiini monoraviga. Uuringust ilmnes, et nab-paklitakseeli kombinatsioonravi pikendab gemtsitabiini monoraviga võrreldes üldelulemuse mediaanväärtust 1,8 kuu võrra (8,5 versus 6,7 kuud, P<0,001) ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtust samuti 1,8 kuu võrra (5,5 versus 3,7 kuud, P<0,001).

Uuringupatsiendid olid vanuses 27-88a (mediaan 63) ning 42% olid üle 65a vanused. Ei ole teada kui suur osa patsientidest olid üle 75a vanad. Üldseisund Karnofsky indeksi järgi vahemikus 70-100 (valdavalt e 76%<sup>1</sup> 80-90, indeksiga 70 oli uuringus 7%).

Alagrupi analüüsides nähtub, et nab paklitakseeli kombinatsioonravi pikendab üldelulemust vanusest sõltumata (üle 65a korral on HR siiski 0,81 võrreldes kuni 65a HR 0,65). Uuringust ei ilmne, milline ravitulemus ilmnes üle 75a patsientidel (taotletav sihtgrupp).

Uuringust on ka näha, et patsientide elulemus pikeneb nii sooritusvõime indeksiga 70-80 kui ka 90-100 patsientidel. Paraku ei selgu uuringust, kas ka halva sooritusvõime korral (Karnofsky indeks  $\leq$ 70 või ECOG $\geq$ 2 ehk taotletav sihtgrupp) on ravimil elulemust parandav toime.

Kolmanda ja enama raskusastme kõrvaltoimed, mida nab-paklitakseeli/gemtsitabiini rühmas esines sagedamini kui gemtsitabiini monoterapia rühmas olid neutropeenia (38% vs 27%), leukopeenia (31% vs 6%), nõrkus (17% vs 7%) ja perifeerne neuropaatia (17% vs 1%)

<sup>1</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoal011923>

<sup>2</sup> [https://www.gacancer.com/files/NEJM\\_to\\_link\\_to\\_article.pdf](https://www.gacancer.com/files/NEJM_to_link_to_article.pdf)

Uuringus ei hinnatud patsientide elukvaliteeti ravi ajal.

Rahvusvahelistest ravijuhenditest käsitleb nab paklitakseeli kasutamist metastaatilise pankreasevähi korral teadaolevalt ainult NCCN juhised. Selle kohaselt on nab paklitakseel alternatiivseks raviviisiks metastaatilise haigusega heas üldseisundis patsientidel võrdväärselt FOLFIRINOX skeemiga, gemtsitabiin+erlotiniib skeemiga ja teiste gemtsitabiini sisaldavate skeemidega. Halvas üldseisundis patsientidele on näidustatud gemtsitabiin monoravi või parim toetav ravi.<sup>3</sup>

### Alternatiivid

Haigekassa kompenseerib pankreasevähi korral mitmeid raviskeeme, mis on koondatud tervishoiuteenuse 324R alla. Palliativses ravis on kompenseeritavad:

- gemtsitabiin monoravi
- FOLFIRINOX raviskeem heas üldseisundis haigele (ECOG 0-1);
- gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga heas üldseisundis haigele, ;
- gemtsitabiini kombinatsioon oksaliplatiiniga heas üldseisundis haigele,
- gemtsitabiini kombinatsioon erlotiniibiga heas üldseisundis haigele.

Meeldetuletuseks, et nab paklitakseeli kombinatsiooni gemtsitabiiniga taotletakse patsientidele, kes diagnoosifaasis on vanuses üle 75 aasta ja/või kehvast üldseisundis (ECOG $\geq$ 2 või Karnofsky indeks  $\leq$ 70 ) ning patsientidele, kellele ei ole võimalik ordineerida FOLFIRINOX skeemi järgi ravi täisdoosides kas tekkivate 3-4 raskusastme kõrvaltoimete tõttu või infusiooni kestuse (48h) tõttu.

Vaadeldes taotletud sihtgruppe täpsemalt:

- heas seisundis patsientidele (sõltumata vanusest) on pärast FOLFIRINOX skeemi talumatuse ilmnemist kättesaadavad lisaks gemtsitabiin monoravile ka gemtsitabiini kombinatsioonid oksaliplatiiniga või tsisplatiiniga. Vastavad võrdlusuuringud nab paklitakseelil antud kombinatsiooniskeemidega puuduvad. Gemtsitabiini monoterapia kasutamise osakaal on suurim, sestap võiks selle lugeda adekvaatseks alternatiiviks.
- infusiooni kestuse probleem vajaks taotleja poolt lisaselgitusi. Millistel kaalutlustel otsustab heas seisundis patsient loobuda tõhusast raviskeemist<sup>4</sup> (FOLFIRINOX) eeldatavalt vähemtõhusa (nab paklitakseel+gemtsitabiin) kasuks?
- heas seisundis üle 75 a patsientide ravi kriteerium –taotleja ja meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangu andja (MTH) andmetel ei rakendata raviasutustes FOLFIRINOX raviskeemi heas seisundis üle 75 aastastel patsientidel. Haigekassa seisukoht on valdavalt olnud, et patsiendi raviplaani koostamisel peaks lähtuma seisundist, mitte vanusest.
- kehvast üldseisundis patsientide ravi kriteerium – uuringust ei ilmne, et nab paklitakseel+gemtsitabiin kombinatsioonravi oleks nimetatud patsiendigrupil efektiivsem kui gemtsitabiin monoravi.

## **2. Teenuse hinna põhjendus**

Nab paklitakseeli+gemtsitabiini raviskeemi ühe manustamiskorra maksumus on 644€, gemtsitabiini monoterapial 86€. Kogu ravikuuri maksumused vastavalt 7429€ ja 714€.

Teenuse 324R hind tõuseks taotluse soovitud mahus rahuldamise korral 195,3 euro võrra. Haigekassa hinnangul ei ole kõikidele taotletud sihtgruppidele (vt. p. „alternatiivid“)

<sup>3</sup> [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)

<sup>4</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1011923>

gemtsitabiin monoravi asendamine nab paklitakseeliga õigustatud, sestap ei ole põhjendatud ka taotletav osakaal teenuses ja lõpphind.

### 3. Kulutõhususe analüüs

Kulutõhususe analüüsi heas seisundis üle 75a patsientidel ja halvas seisundis patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõendus põhised andmed ravimi võrdlevast toimest neil.

Kulutõhusust saab hinnata võttes aluseks kogu III faasi uuringu patsientkonna:

ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 45 000€

Oluline on märkida, et toodud kulutõhususe näitaja iseloomustab heas üldseisundis patsiente, kelle mediaanvanus on 63 aastat. On teada, et üle 65a korral oli elulemuskasu väljendatuna riskide suhtena (*hazard ratio*) tunduvalt ebasoodsam kui kuni 65a patsientidel, vastavalt siis 0,81 ja 0,65. See omakorda tähendab, et ravimi kasutamise kulutõhusus üle 65 a patsientidel (s.h. siis ka taotletud üle 75a patsientidel) on ebasoodsam kui noorematel.

Ravimi kulutõhusus väljendatuna ICER QALY'des on kindlasti ebasoodsam kui 45 000€ kuna kvaliteetsete eluaastate hulk on madalam kui kogu eluaastate hulk.

Haigekassale teadaolevalt ei ole sama ravimi kohta avaldatud ingliskeelseid raporteid rahvusvaheliste tervisetehnoloogiate hindamiste asutuste poolt.

### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

#### 4.1. Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotluse rahuldamine soovitud mahus tõstaks teenuse 324R hinda 195,3 € võrra ning teenuse mahtu esimesel aastal 426 500 € võrra. Teenuse maht kasvab taotleja hinnangul ca kolme aasta vältel stabiliseerudes kolmandaks aastaks 438 000 € juures.

Aastatel 2010-2012 on teenuse 324R kasutajate arv kasvanud 11-13% ja kasutuskordade arv 22-28%. See on seletatav ilmselt asjaoluga, et 2009a lõpust lisati teenuse 324R koosseisu gemtsitabiini kombinatsioonid tsisplatiini, oksaliplatiini ja erlotiniibiga.

Alates 2013 aasta märtsist on kättesaadav ka FOLFIRINOX raviskeem, mistõttu võib eeldada teenuse mahu kasvu veel järgnevatel aastatel ka ilma sisulisi muudatusi tegemata.

#### 4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Taotletud on raviskeemi kasutuselevõttu mitmetel näidustustel, mille elulemuskasu kohta puuduvad tõendus põhised andmed. Kaaluda võiks raviskeemi kasutuselevõttu patsientidel, kel pärast FOLFIRINOX raviskeemi algust ilmnevad talumatud kõrvaltoimed või kellel ei saa FOLFIRINOX skeemi alustada muudel põhjustel (liiga pikk infusiooni kestus vm). Antud sihtgrupi suurus tuleks selgitada koostöös erialaga. Muude taotletud näidustuste korral oleks tegu ravimi liigkasutamise, mille majanduslikku mõju on hetkel keeruline hinnata, kuivõrd pole teada sihtgrupi suurus.

#### 4.3. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Nab paklitakseeli kasutamise kriteeriumid tuleks konkreetselt määratleda. Samuti tuleks täpsemalt defineerida ka teiste teenuses 324R sisalduvate raviskeemide kasutamise sihtgrupid, võttes aluseks olemasoleva info tõenduspõhisuse kohta.

#### 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, ravimi nab-paklitakseel lisamine kompleksshinda	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Gemtsitabiin monoravi	Teoreetilised alternatiivid on ka gemtsitabiini kombinatsioonid tsisplatiiniga ja oksaliplatiiniga. MTH kohaselt on nende tõhusus võrreldes gemtsitabiin monoraviga siiski marginaalne, mistõttu tuleks erialaga koostöös täpsemalt määratleda nende skeemide sihtgrupp antud teenuses.
<b>Kulutõhusus</b>	ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 45 000€	See näitaja ei iseloomusta ravimiulutõhusust kogu taotletaval sihtgrupil, kuna suurel osal taotletust ei ole tõenduspõhist alust.
<b>Omaosalus</b>	Ei ole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	Ravimit vajava sihtgrupi määratlemine, kellel ravimi kasutamise eelised oleks ka uuringutega tõestatud, on antud taotluse võtmeküsimus. Ravimi kasutamise eelised võrreldes gemtsitabiin monoraviga ei ole teada kehvast seisundist (ECOG $\geq$ 2 või Karnofsky indeks $\leq$ 70 ) patsientidel ja üle 75a patsientidel .	Kaaluda võiks ravimi kasutamist patsientidel, kes ei talu FOLFIRINOX skeemi. Taoliste patsientide hulk peaks selguma koostöös erialaga.
<b>Teenuse piirhind</b>	Taotluse täismahus rahuldamise korral 426,54 €	Piirhinna tõus võrreldes kehtiva hinnaga 195,3 € võrra
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Kindlasti vajalik seada	Vajalik oleks täpsustada ka teiste hetkel teenuse 324R raames kompenseeritavate skeemide näidustusi.

<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	esimesel aastal lisakulu 426 500 €. (võttes arvesse kõiki taotletud sihtgruppe)	Teenuse maht kasvab taotleja hinnangul ca kolme aasta vältel stabiliseerudes kolmandaks aastaks 438 000 € juures.
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Nab paklitakseeli kasutamist kõikidel taotletud sihtgruppidel ei toeta olemasolev tõendus põhine info ravimi toimest, siis ei ole teada ka ravimi kulutõhusus kõikidel taotletud näidustustel.	Ravimi kasutamine võiks olla näidustatud FOLFIRINOX skeemi talumatuse korral alternatiivina gemtsitabiin monoravile. Antud juhul oleks ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 45 000€ mida ei saa pidada Eesti oludes kulutõhusaks raviviisiks.