

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Kolorektaalvähi keemiaravi kuur 322R
Taotluse number	1072

Eesti Onkoteraapia Ühing (EOTÜ) taotleb kolorektaalvähi keemiaravi kuuri piirhinna tõstmist, et teha senisest suuremale hulgale haigetest keemiaravi koos bioloogilise raviga. Taotleja ettepanek on:

1. Tõsta keemiaravi + EGFR inhibiitorite (tsetuksimab või panitumumab) ja VEGF inhibiitori bevatsizumab osakaalu I raviliinis 26%-lt 68%-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 1. rea palliatiivses ravis. Teenuse 322R komplekshind on arvestatud, et 26% kuuridest sisaldavad bioloogilist ravi.

2. Lisada teenusesse

- a. VEGFR inhibiitor aflibertsept, kellel varane progressioon FOLFOX+/- bevatsizumab ravi ajal/järel, ECOG PS 0-1, metastaaside arv <1 (II raviliinis)
- b. EGFR inhibiitorid tsetuksimab ja panitumumab wt-RAS subgrupi haigetele (II raviliinis)
- c. VEGFR inhibiitor bevatsizumab (II raviliinis)
- d. EGFR inhibiitorid tsetuksimab ja panitumumab wt-RAS subgrupi haigetele, kel ECOG OS 0-1 (III raviliinis).

Käesolevalt haigekassa bioloogilise ravi kasutamist vastavalt teenuse 322R rakendustingimustele kolorektaalvähi II ega III raviliinis ei rahasta. Kuna teenuse komplekshind arvestatakse üle kõikide raviliinide kasutatavate raviskeemide kaalutud keskmisena, peab bioloogilise ravi kasutuselevõtul II või sellele järgnevatel raviridadel tõstma vastavate raviskeemide osakaalu kompleksteenuse hinnas.

3. Kaaluda vajadust eristamiseks kolorektaalvähi adjuvantset keemiaravi (kõrge riski II staadium ja III staadium) ja kaugelearenenud (IV staadium) süsteemravi eristamist tervishoiuteenuse kodeeringus.

Käesolevalt on bioloogilist ravi sisaldavate ravikuuride maksumused 1706,85 – 2598,66 eurot ning bioloogilist ravi mittesisaldavate ravikuuride maksumused 78,05 – 360,67 eurot.

Taotleja ei ole selgitanud, miks on vaja bioloogilist ravi sisaldavate ravikuuride arvestuslik osakaal tõsta täpselt 68%-ni.

Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut on haigekassa tellimisel koostanud hinnangu EGFR-inhibiitorite (tsetuksimab, panitumumab) ning VEGF inhibiitorite (bevatsizumab, aflibertsept) Eesti tingimustele kohaldatud kulutõhususele ning ravikindlustuse eelarvemõjule, arvestades soovitud ravivalikute osakaalu ning ennustatavaid ravimahtusid (TTH15)¹.

EGFR inhibiitorid on näidustatud muteerumata RAS geeniga kasvaja korral (wt-RAS). Sellistel patsientidel on meditsiiniliselt näidustatud ka bevatsizumab. Seega on bevatsizumab kaastatud kulutõhususe hindamisse ka wt-RAS puhul. RAS-mutatsioonide puhul omavad bioloogilistest ravimitest toimet VEGF inhibiitorid.

Ravikäsitluselt jagatakse kolorektaalvähi patsiendid 4 rühma:

¹ http://www.rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6064/1/TTH15_EGFR_kolorektaalv%C3%A4hk.pdf

0-ravirühm – u. 5% haigetest, kellel on metastaasid kopsus võimaksas, mis on koheselt opereeritavad ja neile rakendatakse 6 kuu jooksul pärast operatsiooni keemiaravi (nn adjuvantravi) ilma bioloogiliste ravimiteta.

1. ravirühm – u. 20% haigetest, kellel on metastaasid potentsiaalselt resetseeritavad ja neile rakendatakse enne operatsiooni 2–4 kuud keemiaravi või keemiaravi koos bioloogilise raviga (neoadjuvantravi). Patsiente, kelle kasvaja ei muutu neoadjuvantravi abil opereeritavaks või kellel operatsioon ei õnnestu, ravitakse edasi palliatiivse eesmärgiga.

2. ravirühm – u 2/3 haigetest, kellel ei ole metastaasid resetseeritavad ja kui need haiged on hea toimetulekuga (ECOG 0-1), soovitavad ravijuhised rakendada aktiivset keemiaravi koos bioloogilise raviga.

3. ravirühm – kehva toimetulekustaatusel patsiendid, kelle metastaasid pole resetseeritavad. Nende puhul rakendatakse vähem aktiivset ravi eesmärgiga pikendada elulemust võimalikult vähese ravikoormusega.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus:

Iga bioloogilist ravi saava patsiendi ravikuludele lisandub ühekordne KRAS mutatsiooni määramise kulu (teenus 66618, 257,72 eurot).

TTH15 aluseks on võetud 2014 aastal teenuse 322R hinnakalkulatsiooni sisendiks olnud ravikomponentide hinnad.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Metastaatilise kolorektaalvähi ravis on teenuse 322R kohaselt kasutuses järgmised raviskeemid:

AINULT KEEMIARAVI	Ravikuuri maksumus €	Osakaal 322Rs %	Osakaal keemiaravis %	Osakaalu arvestav maksumus €
5 FU/FA	302	7	9	29
FOLFIRI	348	20	27	94
FOLFOX 4	323	45	61	196
Irinotekaani monoteraapia	82	2	3	2
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		74	100	321,16

BIOLOOGILINE RAVI	Ravikuuri maksumus €	Osakaal 322Rs %	Osakaal biol. ravis %	Osakaalu arvestav maksumus €
FOLFIRI ja bevatsizumab	1787	17	65	1169
FOLFOX 4 ja bevatsizumab	1762	2	8	136

5 FU/FA ja bevatsizumab	1741	5	19	335
FOLFIRI ja tsetuksimab	2586	2	8	199
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		26	100	1837,95

Bioloogilise ravi osakaalu tõstmisel soovitud tasemele kolorektaalvähi kemoterapia kuuris kujunevad teenuse maksumused:

AINULT KEEMIARAVI	Ravikuuri maksumus €	Osakaal 322Rs %	Osakaal keemiaravis %	Osakaalu arvestav maksumus €
5 FU/FA	302	1	3	9
FOLFIRI	348	20	63	218
FOLFOX 4	323	10	31	101
Irinotekaani monoterapia	82	1	3	3
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		32	100	330,59

BIOLOOGILINE RAVI	Ravikuuri maksumus €	Osakaal 322Rs %	Osakaal biol. ravis %	Osakaalu arvestav maksumus €
FOLFIRI ja bevatsizumab	1787	14	21	368
FOLFOX 4 ja bevatsizumab	1762	17	25	440
5 FU/FA ja bevatsizumab	1741	4	6	102
FOLFIRI ja EGFR-inhibiitor	2586	17	25	647
FOLFOX ja EGFR-inhibiitor	2561	16	24	602
Kaalutud keskmine hind ehk piirhind		68	100	2159,86

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Puuduvad

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

0-ravirühmas ei ole bioloogiliste ravimite kasutamine näidustatud.

1. ravirühmas on näidatud, et tsetuksimabi lisamisel FOLFIRI/mFOLFOX6 keemiaravile pikeneb üldise elulemuse mediaan 21 kuult 30,9 kuule ($p = 0,013$), progressioonivaba elulemuse mediaan 5,8 kuult 10,2 kuule ($p = 0,004$), üldine ravivastuse määr suurenes 29,4%-lt 57,1%-ni ja R0 resektsiooni määr 7,4%-lt 25,7%-ni. Randomiseeritud kontrollitud uuringute FIRE3 ning CALGB/SWOG 80405 tulemuste põhjal ei esine ravivastuse ja progressioonivaba elulemuse osas tsetuksimabi või bevatsizumabi vahel 1. ravireas statistiliselt olulist erinevust.

2. ravirühma patsientide esmaravis on tõendatult efektiivne tsetuksimab, panitumumab ja bevatsizumab. Seniste tulemuste põhjal puudub selge tõendus selle kohta, millist bioloogilist ravimit tuleks 2. ravirühma patsientide esmaravis eelistada. CALGB/SWOG 80405 viitab, et vastavad bioloogilised komponendid on efektiivsusest võrdsed metsikut tüüpi RAS-kasvajaga haigete 1. rea ravis. Metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutatakse pärast hea ravivastusega induktsioonravi säilitusravi kapetsitabiini ja bevatsizumabiga. Tsetuksimabi efektiivsus säilitusravis ei ole 2014. a seisuga tõendatud. On olemas kliinilise efektiivsuse tõendus toimeainete bevatsizumab, aflibertsept, tsetuksimab ja panitumumab kasutamise kohta 2. ravirühma patsientidel, kellel on esmaravi järel tekkinud progressioon või kellele esmaravi ei sobinud. Samas puuduvad otsesed tõendid selle kohta, millisel toimeainel põhinevat bioloogilist ravimit tuleks 2. ravireas eelistada. Bioloogiline ravi 2. ravireas on efektiivne patsientidel, kes on esmaravina saanud keemiaravi. Uuringust ML18147² ilmneb, et nende patsientide puhul, kes olid saanud bevatsizumabi sisaldavat esmaravi (koos fluoropürimidiini ja oksaliplatiini või irinotekaaniga), saavutati 2. ravireas bioloogilise ravimi lisamisel keemiaravile oluline võit nii üldises kui ka progressioonivabas elulemuses. Nimelt saadi 2. ravireas bevatsizumabiga ravi jätkamisel üldise elulemuse mediaaniks 11,2 kuud, kuid ainult keemiaraviga 9,8 kuud. Progressioonivaba elulemuse mediaan oli nende raviskeemide puhul vastavalt 5,7 kuud ja 4,1 kuud. Bioloogiline ravi on 2. või 3. ja järgnevatel raviridadel efektiivne patsientidel, keda raviti eelnevalt keemiaravi ja bioloogilise ravi kombinatsiooniga.

3. ravirühmas leidub efektiivsuse tõendus ainult bevatsizumabi kohta ning seda ainult esmaravi kontekstis. Uuringust AVEX [87] selgub, et bevatsizumabi lisamisel 1. ravirea kapetsitabiini monoterapiale suureneb üldine ravivastuse määr 14%-lt 27%-ni, progressioonivaba elulemuse mediaan pikeneb 5,1 kuult 9,1 kuuni.

Võrreldes ainult keemiaraviga pikendab metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutatav keemia- ja bioloogilise ravi kombinatsioon 1.–2. ravirühma patsientide progressioonivaba elulemust ja 1.–2. ravirühma patsientide üldist elulemust. Efekt on suurem varasemates raviridades.

ESMO (European Society for Medical Oncology). Viimane ravijuhend pärineb aastast 2014³. ESMO ravijuhise kohaselt sobivad EGFR-antikehade põhised kolmikraviskeemid suure intensiivsusega raviks ja ravivastuse induktsiooniks, mitteopereeritavate maksametastaaside suuruse vähendamiseks ning kiire ravivastuse saamiseks, mis teadaolevalt korreleerub üldise elulemusega. FU ja bevatsizumabi kombinatsioonravi on sobilik ka vanematele patsientidele. Metsikut tüüpi (K)RAS kasvajatega patsientidel on kasvaja mõõtmete vähendamise ja teisese lõikuse teostatavuse seisukohalt EGFR-antikehade neoadjuvantravi koos FOLFIRI/FOLFOXiga efektiivsem kui bevatsizumabi-põhiste kombinatsioonidega. Samas ei

² Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(1):29–37.

³ Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2014;25(suppl 3):iii1–9.

ole kliinilistes uuringutes selgelt tõestatud EGFR-inhibiitorite statistiliselt oluline paremus. Seega pole optimaalne raviskeem neoadjuvantravis veel selge. Palliatiivses ravis peetakse sobivaks EGFR inhibiitorite kasutamist kõikides raviridades eeldusel et on välistatud RAS mutatsioon.

NCCNi (National Comprehensive Cancer Network, v. 3.2014). ravijuhises soovitatakse metastaatilise kolorektaalvähi patsientidel kasutada EGFR inhibiitoreid esimese valiku ravina või selle järgses ravis juhul, kui eelnevates raviridades neid ei ole kasutatud. Seejuures ei soovitata ravi ebaõnnestumisel tsetuksimabi panitumumabi vastu või vastupidi välja vahetada. Bevatsizumabi soovitatakse kasutada esimese valiku ravina või teise valiku ravina sõltumata sellest, kas ebaõnnestunud 1. valiku ravi seda toimeainet sisaldas või mitte. Mitut bioloogilist ravimit korraga ei soovitata metastaatilise kolorektaalvähi ravis kasutada.

Oluline on kasvajakoe (esmase kasvaja või metastaaside) KRAS/NRAS-genotüüpiseerimine kõikidel metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel. Patsiente, kellel esineb mõni teadaolev KRAS-mutatsioon (koodonite 12 ja 13 eksonis 2; eksonis 3 või 4) või NRAS-mutatsioon (eksonis 2, 3 või 4), ei tohiks tsetuksimabi või panitumumabiga ravida.

2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

NICE (UK)⁴ – On tsetuksimabi kasutamist I raviliinis metastaseerunud kolorektaalkasvaja korral hinnanud 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 soovitus ei ole, andmete puudulikkuse tõttu.

SMC (Šotimaa)⁵ – Eelpooltoodud NICE soovitusel sarnane soovitus e. I raviliinis ainult potentsiaalselt resetseeritavate maksametastaaside esinemisel.

pCODR (Kanada)⁶ – on hinnanud 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)⁷ – Taotlust tsetuksimabi kasutamiseks koos kemoteraapiaga (FOLFIRI) esimese rea ravis metastaatilise wt-RAS kolorektaalvähi korral hinnati võrdluses

⁴ <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12216/45198/45198.pdf>

⁵ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/cetuximab_Erbitux_RESUBMISSION_FINAL_January_2010_for_website.pdf

⁶ <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-erbitux-mcrc-fn-rec.pdf>

⁷

http://agencysearch.australia.gov.au/search/click.cgi?rank=2&collection=agencies&url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpsd%2F2014-11%2Ffiles%2Fcetuximab-psd-11-2014.docx&index_url=http%3A%2F%2Fwww.pbs.gov.au%2Findustry%2Flisting%2Felements%2Fpbac-meetings%2Fpsd%2F2014-11%2Ffiles%2Fcetuximab-psd-11-

bevatsizumabiga viimati 2015. aastal. Tulemusena soovitati tsetuksimabi I raviliinis tulenevalt kulujagamiskokkulepet arvestava kuluvähendusanalüüsi tulemustest. PBAC nõustus, et tsetuksimabi efektiivsus ei ole halvem kui bevatsizumabil.

TTH15 on Eesti olusid arvestava kulutõhususe analüüsis eristanud erinevad ravirühmad ning võrrelnud praegu rakendatavate raviskeemide eeldatava tõhususe ning teadaolevate kulude osakaalusid soovitud vastavate raviskeemide osakaaludega. Selle põhjal on lisandunud progressioonivaba elulemuse aasta kohta täiendkulu tõhususe määr (ICER) 79 144 eurot ja üldise elulemuse aasta kohta 44 564 eurot Ravirühmade lõikes on ICER lisandunud PFSi ja OSi aasta kohta kõige madalam 1. ravirühma patsientide puhul.

	Lisakulu (euro)	ICER PFSi aasta kohta	ICER OSi aasta kohta
Kõik ravirühmad	2 237 145	79 144	44 565
1. ravirühm	283 530	29 741	13 218
2. ravirühm	1 488 930	129 472	51 789
3. ravirühm	461 185	63 758	–

Kulutõhususe analüüsis on koostatud kalkulatsioon, mis võtab aluseks bioloogiliste ravimite võrdse maksumuse (bevatsizumabi hind aastal 2014), eeldades et nende meditsiiniline tõhusus on sarnane.

	Lisakulu (euro)	ICER PFSi aasta kohta	ICER OSi aasta kohta
Baasstsenaarium	2 237 145	79 144	44 565
bioloogiliste ravimite võrdne hind	1 723 845	60 985	34 340

Võttes bioloogiliste ravimite hinna aluseks Bevatsizumabi 2014 aasta hinna, jääb kõigis ravirühmades ICER_{LYG} vahemikku 10 210 – 39 628 eurot ning bioloogilise ravi osakaalu tõstmisel soovitud tasemele tõuseks teenuse 322R piirhinnaks 1310,80 eurot 2014 aastal kehtinud 716 euro asemel.

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

Arvestades bioloogilistele ravimitele hetkel kehtivaid hindasid, oleks bioloogilise ravi osakaalu tõstmisel soovitud tasemele lisakulu 3-4,1 mln eurot aastas sõltuvalt teenuse mahu kasvust (0-20% aastas), mis kaasneb patsientide eluea ning seega ka ravi pikenedamisega. Eeldades bioloogiliste ravimite võrdset hinda, kujuneks bioloogilise ravi osakaalu tõstmisel soovitud tasemele muude tingimuste samaks jäädes lisakulu 2,1-3 mln eurot aastas.

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 lepingute 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.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Pole vajalik.

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 Onkoteraapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Keemiaravi ilma bioloogilise ravita, keemiaravi koos bevatsizumabiga.	Hetkel on 24% rahastatavatest kuuridest keemiaravi + bevatsizumab
Kulutõhusus	Sõltuvalt ravirühmast 10 210 – 39 628 eurot	
Omaosalus	Ei kohaldu	
Vajadus	Vajadus bioloogilise ravi järele on olemas.	
Teenuse piirhind	Tõuseks 715,53 eurolt 1311 euroni.	
Kohaldamise tingimused		
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	2,1-3 milj. eurot	

Lühikokkuvõte 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. Bioloogilise ravi osakaalu tõstmine võib olla kulutõhus, kui võtta aluseks bevatsizumabi hind.	
--	--	--