

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoteraapiakuur (nab-paklitakseel)
Taotluse number	1141
Kuupäev	Mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb albumiiniga seotud paklitakseeli nanoosakeste (nab-paklitakseel; *albumine bound paclitaxel nanoparticles*; „Abraxane“) kasutuselevõttu kombinatsioonis gemtsitabiiniga kaugelearenenud pankrease adenokartsinoomi raviks > 18 aastastel patsientidel.

Eesti Onkoteraapia Ühing soovib lisada nab-paklitakseli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi kompleksteenusesse (324R; Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoteraapiakuur) 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 soovitakse lisada teenusesse ennekõike gemtsitabiini monoterapia, gemtsitabiin + tsisplatiin ja gemtsitabiin + erlotiniib raviskeemide osakaalude vähendamise arvelt. Erinevalt FOLFIRINOX raviskeemist on nab-paklitakseel koos gemtsitabiiniga taotleja hinnangul näidustatud ka üle 75-aastastele patsientidele, kelle üldseisund võib olla halvem (ECOG 2).

Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoteraapiakuuri (kood 324R) teenus sisaldab hetkel järgmisi raviskeeme:

- 1) gemtsitabiini monoterapia: pankrease kartsinoomi adjuvantne ravi ning 1. rea palliatiivne ravi, kui patsient talub gemtsitabiini;
- 2) FOLFIRINOX raviskeem: kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne 1. rea ravi heas üldseisundis haigel (ECOG 0-1);
- 3) gemtsitabiini kombinatsioon tsisplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi. Kolangiokartsinoomi ja papilla Vater'i vähi palliatiivne ravi;
- 4) gemtsitabiini kombinatsioon oksaliplatiiniga: pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi, kuid tsisplatiin on vastunäidustatud;
- 5) gemtsitabiini kombinatsioon erlotiniibiga: lokaalselt kaugelearenenud pankrease kartsinoomi palliatiivne ravi heas üldseisundis haigel, kellel on näidustatud kombineeritud ravi ning kellel haigus ei ole veel mõjutanud üldseisundit.

Lisaks on soodusravimite loetelu kaudu võimalik kasutada kapetsitabiini nii monoteraapiana kui kombinatsioonis (gemtsitabiiniga) biliopankreatilise süsteemi kasvajate adjuvantraviks.

Müügiloa kohaselt on Abraxane (nab-paklitakseel) kombinatsioonis gemtsitabiiniga näidustatud pankrease metastaatilise adenokartsinoomi esmavaliku raviks täiskasvanud patsientidele.

Pankrease vähi kuratiivne ravi on kirurgiline, mida saab teostada vaid haiguse I-II staadiumis, enamus juhte diagnoositakse kaugelearenenud vormina, kus rakendatakse vaid palliativset ravi. Metastaatilise haiguse korral on elulemuse mediaan 2-6 kuud. Efektiivseimaks raviskeemiks palliativses ravis on FOLFIRINOX skeem, mis parandab üldelulemust võrreldes gemtsitabiiniga 4,3 kuu võrra¹ (HR for death, 0.57; 95% confidence interval [CI], 0.45 to 0.73; P<0.001).

Nab-paklitakseel on paklitakseel, mis on nano-osakestena seotud albumiini külge. Albumiin soodustab paklitakseeli seondumist tuumori rakkudele ja tõstab seega paklitakseeli kontsentratsiooni sihtkohas. Raviskeem näeb ette nab-paklitakseel 125 mg/m² + gemtsitabiin 1000 mg/m² i.v. 4 nädalase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval

ESMO ravijuhend² soovib hea toimetulekustaatusega metastaatilise pankreasevähi patsientidele esmavalikuna FOLFIRINOX või nab-paklitakseel+gemtsitabiini. Valitud patsientidele, kellel on kõrgeist tuumorikoormusest tulenev halb toimetulekustaatus soovitatakse gemtsitabiini + nab-paklitakseeli.

NCCN ravijuhend³ soovib (kat. I tugevusega) hea toimetulekustaatusega metastaatilise pankreasevähi patsientidele esmavalikuna FOLFIRINOX, nab-paklitakseel+gemtsitabiini või gemtsitabiin monoteraapiat. Kehva toimetulekustaatusega patsientidele soovitatakse kas gemtsitabiini (kat. I), kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili (kat. 2B). Valitud patsientidele, kellel on kõrgeist tuumorikoormusest tulenev halb toimetulekustaatus soovitatakse gemtsitabiini + nab-paklitakseeli.

Pankrease metastaatilise kartsinoomi korral on ravimit uuritud ühes III faasi uuringus^{4,5}, kus võrreldi nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamist gemtsitabiini monoraviga. Uuringus osales 861 patsienti, kellest randomiseeriti 430 isikut gemtsitabiini ning 431 gemtsitabiin + nab-paklitakseel ravile. Uuringust ilmsel, et nab-paklitakseeli kombinatsioonravi pikendab gemtsitabiin monoraviga võrreldes üldelulemuse mediaanväärtust 2,1 kuu võrra (8,7 versus 6,6 kuud, P<0,001) ja progressioonivaba elulemuse mediaanväärtust 1,8 kuu võrra (5,5 versus 3,7 kuud, P<0,001). Ravi kestuse mediaanid olid vastavalt 3,9 kuud nab-paklitakseeli + gemtsitabiini grupis ning 2,8 kuud gemtsitabiini monoravi grupis. 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 oli vahemikus 70-100 (valdavalt e 76% 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. Patsientide alagruppide post hoc analüüsist ilmsel KPS skooriga 70-80

patsientide grupis nab-paklitakseeli + gemtsitabiiniga üldelulemuseks 7,6 kuud ning gemtsitabiiniga 4,3 kuud (vahe 3,3 kuud). Publikatsioonis pole toodud välja ravi kestuse andmeid. Paraku ei selgu uuringust, kas ka halva sooritusvõime korral (Karnofsky indeks ≤ 70 või ECOG ≥ 2 ehk taotletav sihtgrupp) on ravimil elulemust parandav toime. Uuringust ei ilmne, et nab-paklitakseel + gemtsitabiin kombinatsioonravi oleks nimetatud patsiendigrupil efektiivsem kui gemtsitabiin monoravi.

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%). Uuringust ei hinnatud patsientide elukvaliteeti ravi ajal.

Taotlust on 2016. aastal täiendatud posterettekandega (G. Giordano et al), mis kajastab ühe retrospektiivse ilma võrdlusgrupita registeruuringu tulemusi, milles vaadeldi nab-paklitakseeli + gemtsitabiini efektiivsusnäitajaid. Uuringu tulemused toetavad üldplaanis taotluse aluseks oleva III faasi uuringust saadud nab-paklitakseeli ohutusnäitajaid. Seejuures on nab-paklitakseeliga üldelulemuse mediaaniks saadud registeruuringus 11,3 kuud (vrd 8,5 kuud varasemas uuringus) ning progressioonivabaks elulemuseks 6,7 kuud (vrd 5,5 kuud varasemas uuringus). Täiendavalt esitatud uuringu patsiendid said mediaanina 6 ravitsükli. Esitatud täiendavas uuringus oli vaadeldud patsientide arv väiksem (n=145) kui varasemas *intention-to-treat* uuringus nab-paklitakseeli grupis (n=431). Esitatud allika täistekst ei sisaldanud uut infot üldelulemuse kohta erinevates patsientide gruppides.

1.2. Alternatiiv

Alternatiiviks on gemtsitabiin monoravi, mille kuuri arvestuslik maksumus on käesolevalt 25,63 eurot manustamiskorra kohta. 28-päevane ravitsükkel maksab 76,89 eurot. Sellest lähtuvalt kulub praegu ühe patsiendi raviks olemasoleva alternatiiviga (2,8 kuu jooksul) 230,67 €.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tootja on teatanud 100 mg nab-paklitakseeli CIP-hinnaks XXX € , millest ta on lisaks valmis ravikindlustusele tagasi maksuma XX% (XX €). Seega kujuneb ühe 28-päevase ravitsükli maksumuseks (3 doosi koos gemtsitabiiniga) XXXX €. Registreerimise aluseks olnud uuringu järgi oli ravikestuse mediaan nab-paklitakseeliga 3,9 kuud (4 tsükli). Hiljem täiendavalt esitatud retrospektiivse uuringu andmete järgi 6 tsükli. Seega on tõenäoline ühe patsiendi ravi mediaanmaksumus vastavalt XXXXXXX €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Šotimaa⁶ SMC on 2015. aastal avaldanud hinnangu, milles on hinnatud nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamise õigustatud olevat, leides täiendkulu tõhususe määra kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta olevat kuni 60 000 naela.

Kanada⁷ The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee soovib nab-paklitakseeli kombinatsioonis gemtsitabiiniga. Soovituses on arvestatud kulutõhusust parandavat konfidentsiaalset hinnapakumist müügilohoidjalt.

Inglismaa⁸ (NICE) Leidis, et nab-paklitakseel pole võrreldes gemtsitabiin+kapetsitabiiniga ega FOLFIRINOX-skeemiga kulutõhus, kuid lubab läbi konfidentsiaalse allahindluse selle kasutamist patsientidel, kelle puhul eelnimetatud raviskeemid ei sobi ning muidu kasutataks gemtsitabiin monoravi. Kuigi nab-paklitakseeli kasu 75-aastastel ja vanematel patsientidel on ebaselge, jäädi siiski uskuma, et küllap seal võrreldes gemtsitabiini monoterapiaga mingi kasu ikka on. Küll avaldati selget veendumust, et nab-paklitakseel jääb tõhususelt alla FOLFIRINOX skeemile ning on tõenäoliselt ligikaudu sama efektiivsusega kui gemtsitabiin + kapetsitabiin. Kuigi üldelulemuse mediaan paranes nab-paklitakseeli lisamisel gemtsitabiinile 2,1 kuud, siis NICE kasutas kulutõhususe arvutustes üldelulemuse paranemise keskväärtust (2,4 kuud).

Austraalia⁹ (PBAC) on 2014 aastal avaldanud hinnangu, milles on leidnud et nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamine metastaatilise pankreasevähi esmavalikuna on õigustatud patsientidel kelle ECOG skoor on 2 või vähem ning tootja tagab ravimi hinna, millega täiendkulu tõhususe määr saavutatava eluaasta kohta (ICER LYG) võrreldes gemtsitabiini monoraviga on mitte üle 45 000 dollari. PBAC on aktsepteerinud taotletava raviskeemi üldise elulemuse paremuseks 2,1 kuud gemtsitabiini ees.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Usaldusväärset kulutõhususe analüüsi üle 75a patsientidel ja halvas seisundis patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõendus põhised andmed ravi kestusest spetsiifiliselt selles grupis. Kulutõhusust saab hinnata võttes aluseks kogu III faasi uuringu patsientkonna andmed ravi kestuse kohta:

Arvestades pakutavat **-XX%** ravimi allahindlust kujuneks Eesti tingimustes III faasi uuringu kõikidele patsientide (elulemuskasu 2,1 kuud; mediaan 4 ravitsükli patsiendi kohta) alusel **ICER_{LYG} nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 30 688,97 €**

Arvestades KPS 70-80 skooriga patsientide elulemuskasu (3,3 kuud) III faasi uuringu kaugtulemustest **ICER_{LYG} nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 19 529,35 €**

Arvestades ravikestuseks 6 kuud nab-paklitakseeliga (Girdano jt) kõikide patsientide elulemuskasuga (2,1 kuud) **ICER_{LYG} nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 46 692,51 €**

Oluline on märkida, et toodud kulutõhususe näitajad iseloomustavad 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. 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, kuna kvaliteetsete eluaastate hulk on madalam kui kogu eluaastate hulk.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja prognoosib aastas 50 patsienti. Sõltuvalt ravi kestusest nab-paklitakseeli + gemtsitabiiniga (erinevatel andetel 4-6 tsükli) võib eeldada lisakulu 268 528,5 – 408 559,5 € aastas.

4.1. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Uue teenuse loomisel patsiendile kulusid ei teki

4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine pole tõenäoline.

4.3. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenusega on seotud onkoloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskhaiglate ravi rahastamise lepingutesse ambulatoorse onkoloogia lepingutesse. Ravimi osakaalu määramisel tuleb arvestada teistelt sama teenuse koosseisu kuuluvate raviskeemide osakaalu proportsionaalselt väiksemaks.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur, ravimi nab-paklitakseel lisamine kompleksshinda	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	Hinnaläbirääkimised on toimunud ravimitootja esindajaga (Celgene)
Teenuse alternatiivid	Gemtsitabiin monoravi.	
Kulutõhusus	ICER LYG nab-paklitakseel+gemtsitabiin versus gemtsitabiin = 19 529,35 – 46 692,51 € sõltuvalt tegelikust ravikestusest	See näitaja ei iseloomusta ravimi kulutõhusust kogu taotletaval sihtgrupil, kuna suurel osal taotletust (>75 eluaastat) ei ole selget tõenduspõhist alust.
Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	patsientide arv Eestis: kuni 50 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>2 või Karnofsky indeks ≤70) patsientidel ja üle 75a patsientidel.	
Teenuse piirhind	Ühe tsükli maksumus arvestades tootja pakutud allahindlust: XXXX €.	Alternatiivi tsükli maksumus on 76,89 €
Kohaldamise tingimused	Ravimi kasutamine võiks olla lubatud FOLFIRINOX skeemi talumatuse korral alternatiivina gemtsitabiin monoravile.	Vajalik oleks täpsustada ka teiste hetkel teenuse 324R raames

		kompanseeritavate skeemide näidustusi.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastaks kokku	lisakulu 268 528,5 – 408 559,5 € (arvestades 50 patsiendi ravi) sõltuvalt ravi tegelikust kestusest	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Nab-paklitakseeli kasutamist kõikidel taotletud sihtgruppidel olemasoleva tõendus põhjusel ei toeta. Kuna puudub kõikehõlmav info ravimi toimest, siis ei ole selgelt määratletav ka ravimi kulutõhusus kõikidel taotletud näidustustel.	Ravimi kasutamine võiks olla näidustatud FOLFIRINOX skeemi talumatuse korral alternatiivina gemtsitabiini monoravile.

6. Täiendused mai 2019

EHK haiglaravimite komisjon arutas nab-paklitakseeli lisamist Tervishoiuteenuste loetellu 17.05.2018 ning soovitas hääletuse tulemusel haigekassa juhatusel taotlus rahuldada, kui ravimi kulutõhususe määr kvaliteetselt elatud eluaasta kohta ületan alla 40 000 euro piiri.

Käesoleva taotluse juurde esitatud tõendusmaterjal ning taotleja poolt täpsustatud soov toetab laiemat sihtgruppi (kaugelearenenud ja sealhulgas metastaatilise haigusega patsiendid). Kaugelearenenud haigusega patsientide osas on kulutõhususe arutamiseks vajalikud tulemusnäitajad (ravikestused, PFS, OS, uuringupopulatsioonid) heterogeensemad ning ei võimalda seda üheselt välja arvutada. Kuna paremad andmed kaugelearenenud haiguse ravi kohta puuduvad, on müügiloahoidja teinud ettepaneku arvestada haigusega tehtud uuringu PFS-i ja OS-i ning ravikestust metastaatilise haigusega tehtud uuringu tulemuste põhjal. Ravimi müügiloahoidja on teinud uue hinnapakkumise, mille kohaselt maksaks 100 mg nab-paklitakseeli raviasutusele 215,56 €. Samuti on Eesti Onkoterapia Ühing esitanud uue taotluse (nr 1365), kus taotleb sama ravimit kitsamale patsiendisihtgrupile – pankrease metastaatilise adenokartsinoomi palliatiivseks raviks patsientidel, kellel on kõrgest tuumorikoormusest tulenev toimetulekustaatus ECOG 1-2 ja kes seetõttu ei ole sobilikud saama ravi FOLFIRINOX skeemiga ja patsientidele, kellel esmavaliku FOLFIRINOX ravi foonil tekib progresseerumine või talumatud kõrvaltoimed. Uue taotlusega soovitakse raviskeem lisada nii 1. kui teise rea valikravimiks. See käsitlus on kirjeldatud taotluse 1365 kulutõhususe hinnangus.

7. Kasutatud kirjandus

¹ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1011923>

² https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v56.full.pdf+html

³ https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf

⁴ <https://doi.org/10.1093/jnci/dju413>

⁵ http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.3_suppl.178

⁶

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/paclitaxel_albumin_Abraxane_RESUBMISSION_FINAL_Jan_2015_for_website.pdf

⁷ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-rec.pdf>

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta476/resources/paclitaxel-as-albuminbound-nanoparticles-with-gemcitabine-for-untreated-metastatic-pancreatic-cancer-pdf-82604969382085>

⁹ <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-nanoparticle-albumin-bound-psd-03-2014>