

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.
Taotluse number	1215
Kuupäev	Mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoloogide Selts taotleb uue raviskeemi lisamist munasarjakasvajate kemoterapiakuurile (kood 325R): Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.

Hetkel on munasarjakasvajaga patsientidele, kellel on tekkinud resistentsus, teenuse 325R rakendustingimuste järgi kättesaadavad:

- 1) paklitakseeli monoterapia
- 2) dotsetakseeli monoterapia;
- 3) karboplatiini monoterapia munasarjakartsinoomi retsidiivi korral enam kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platinapreparaadi kombinatsioonravist
- 4) topotekaani monoterapia munasarjakartsinoomi retsidiivi korral vähem kui ühe aasta möödumisel taksaani ja platinapreparaadi kombinatsioonravist

Taotleja andmetel on Eestis realselt kasutusel lisaks eelnevale liposomaalse doksorubiitsiini (PLD), etoposiidi ning gemtsitabiini monoravi

Müügiloa kohaselt on bevatsizumab näidustatud kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubiitsiiniga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole

saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega

Taotluse aluseks on juhuslikustatud III faasi pimendamata uuring AURELIA¹, mis hindas bevatsizumabi lisamist keemiaravile (uurija poolt valitud keemiaravi – paklitakseel, liposomaalne doksorubiinpegool (PLD) või topotekaan) plaatina-resistentse vähem kui 6 kuu jooksul taastekkinud munasarjavähiga patsientidel

Ühe ravitsükli pikkus on 21 või 28 päeva (bevatsizumabi võib manustada kas 10mg/kg iga kahe nädala järel või 15mg/kg iga kolme nädala järel). Käesolevas dokumendis on ühe kuurina käsitletud arvestuslikult ühte manustamiskorda 3-nädalases tsükli (15mg/kg).

ESMO ravijuhend² aastast 2013 soovib Bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks patsientidel, kes on eelnevalt saanud mitte enam kui 2 keemiaravi skeemi (IB).

NCCN ravijuhend³ soovib bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan) plaatina-resistentse retsidiveerunud munasarjavähi raviks patsientidel, kes pole varem bevatsizumabi saanud (2A).

Taotluse aluseks olevas uuringus osales 361 patsienti, kellest randomiseeriti 182 isikut kemoterapia ning 179 kemoterapia+bevatsizumab ravile. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (PFS). Ravivastuse määr, üldelulemus (OS) ja ohutus olid teised tulemusnäitajad. 128-st isikust kemoterapia grupis jätkus pärast progressiooni monoravi bevatsizumabiga 69-l isikul.

Uuringu esmane tulemusnäitaja, PFS hinnatuna nii sõltumatu komitee (IRC) kui uurija poolt:

- *PFS kogu uuringu populatsioonis hinnatuna sõltumatu komitee poolt (independent-review committee; IRC) paranes bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 4,2 kuu võrra – 3,9 vs 8,1 kuud (HR=0,484; 95%CI: 0,370-0,632; p<0,0001).*
- *PFS kogu uuringu populatsioonis hinnatuna uurija poolt paranes bevatsizumabi lisamisel keemiaravile 3,4 kuu võrra – 3,4 vs 6,8 kuud (HR=0,384; 95%CI: 0,300-0,491; p<0,0001).*

PFS alagrupid:

- *bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga pikendas PFS-i 5,3 kuu võrra – 3,9 vs 9,2 kuud (HR=0,47, 95% CI: 0,31-0,72);*
- *bevatsizumab kombinatsioonis topotekaaniga pikendas PFS 4,1 kuu võrra – 2,1 vs 6,2 kuud (HR=0,28; 95% CI: 0,18-0,44);*
- *bevatsizumab kombinatsioonis PLD-ga pikendas PFS 1,6 kuu võrra – 3,5 vs 5,1 kuud (HR=0,53; 95% CI: 0,36-0,77).*

AURELIA uuringusse värbamisel esines astsiit 31% patsientidest (n=113).

PFS astsiidiga patsientidel: 2,3 vs 5,6 kuud (HR=0,40; 95%CI: 0,26-0,60; p<0,001) – bevatsizumab lisamisel pikenes PFS 3,1 kuud.

Uuringu teisene tulemusnäitaja, OS analüüs baseerub 266 sündmusel (73,7% patsientidest olid analüüsihetkeks surnud). Kuna uuringus oli lubatud progressioonijärgne ravivahetus keemiaravirühmast bevatsizumabile, ei olnud uuringu eesmärk näidata statistilist erinevust uuringurühmade vahel üldise elulemuse osas. Ravi vahetas 40% patsientidest.

Kogu uuringu populatsioonis üldise elulemuse paranemine (3,3 kuud) bevatsizumabi lisamisega ei olnud statistiliselt oluline – 13,3 vs 16,6 kuud (HR=0,870; 95%CI: 0,678-1,116; p=0,2711)

OS alagruppides – vastavalt uurija poolt valitud keemiaravile:

- kombinatsioonis **paklitakseeliga** saavutati statistiliselt ja kliiniliselt oluline üldise elulemuse pikenemine (+9,2 kuud) – 13,2 vs 22,4 kuud (HR=0,64; 95%CI: 0,41-0,99);
- kombinatsioonis PLD-ga 14,1 vs 13,7 kuud (HR=0,91; 95%CI: 0,61-1,35);
- kombinatsioonis topotekaaniga 13,3 vs 13,8 kuud (HR=1,07; 95%CI: 0,70-1,63)(27).

Kõrvaltoimetest esines bevatsizumabi saanud haigetel vaid keemiaravi saanutega võrreldes rohkem hüpertensiooni (raskusaste ≥ 2 ; 20% vs 7%), proteiinuuriat (2% vs 0%) ja gastrointestinaalseid perforatsiooni ja fistuleid (raskusaste ≥ 2 ; 2% vs 0%).

1.2. Alternatiiv

Alternatiiviks on paklitakseeli monoravi, mille kuuri arvestuslik maksumus on käesolevalt 32,12 eurot. Sellest lähtuvalt kulub praegu ühe patsiendi raviks olemasoleva alternatiiviga 167,02 €

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tootja on teatanud bevatsizumabi müügihinna haiglatele, mille alusel kujuneb ravimi hinnaks raviasutusele [redacted]. Tootja on teinud kulujagamise pakkumise, mille kohaselt kataks tootja iga patsiendi kohta [redacted] kohta ületava koguse, mis teeb ühe 3-nädalase paklitakseel + bevatsizumab (P+B) ravitsükli maksumuseks [redacted] €. Võrdluseks paklitakseeli (P) ravitsükli hind ilma bevatsizumabita on käesolevalt 32,12 €.

Ravi kestuse mediaanid AURELIA järgi:

P+B 9,2 4-nädalast tsükli / 12,3 3-nädalast tsükli

P 3,9 4-nädalast tsükli / 5,2 3-nädalast tsükli

Uuringus ilmnenu ravikestuste mediaanide põhjal kujuneb võrreldavate raviskeemide mediaanseks kogumaksumuseks vastavalt:

P+B: [redacted] €

P: 167 €

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Šotimaa⁴ soovib bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning

kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega. Soovitus on arvatud kulutõhusust parandavat kulujagamiskokkulepet müügiloahoidjaga. Kulutõhususe hindamises kasutati elukvaliteedi koefitsientidena progressioonieelselt 0,781 ja progressioonijärgselt 0,649, Kliiniliseks kasuks võrrelduna keemiaraviga saadi 0,591 QALY.

Kanada⁵ – The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee soovib bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteeliline munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega. Ravimi sihtgruppi ei kuulu patsiendid, kes on primaarselt platinarefraktaarsed. Soovitus on arvatud kulutõhusust parandavat konfidentsiaalset hinnapakumist müügiloahoidjalt.

Inglismaa⁶ (NICE) lõpetas bevatsizumabi hindamise taotletaval näidusutusel, kuna müügiloahoidja teatas, et antud näidustusel pole võimalik bevatsizumabi kulutõhusust näidata.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassa kasutas lihtsustatud kulutõhususe analüüsil eespool toodud uuringu AURELIA tulemusandmeid ning Šotimaa hinnangus kasutatud elukvaliteedi koefitsiente.

Üldelulemuse mediaan (OS)

P+B: 22,4 kuud

P: 13,2 kuud

Vahe: 9,2 kuud

Raviskeemide kogumaksumused

P+B: ██████████

P: 167 €

Vahe: ██████████

ICER_{LYG} = ██████████ = 36 689 €/aasta

Aeg ravi algusest progressioonini (PFS)

P+B: 9,2 kuud (0,708 aastat)

P: 3,9 kuud (0,3 aastat)

Aeg progressioonist surmani (OS ja PFS vahe)

P+B: 13,2 kuud (1,1 aastat)

P: 9,3 kuud (0,775 aastat)

Kvaliteediga kohandatud eluaastate hulk

P+B: 0,708 aastat × 0,781 + 1,1 aastat × 0,649 = 1,202 QALY

P: 0,3 aastat × 0,781 + 0,775 aastat × 0,649 = 0,692 QALY

Vahe: 0,510 QALY

$$\text{ICER}_{\text{QALY}} = \text{[redacted]} = 55\,100 \text{ €/QALY}$$

Kuna uuringu AURELIA esmane tulemusnäitaja polnud üldelulemus ning enam kui 40% patsientidest vahetasid uuringu käigus pärast progressiooni ravi („cross-over“), võib oletada, et uuringu andmed näitavad bevatsizumabist saadud elulemuskasu tegelikust väiksemana.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja on toonud välja, et 2012. a oli Eestis Vähiregistri andmetel 149 munasarjavähi esmasjuhtu, millest enam kui 2/3 (117) olid naaberorganite haaratusega või kaugelarenenud. Plaatina-resistentse taastekkinud munasarjavähiga patsientide arv on ligikaudne, kuna puuduvad täpsed andmebaasid. Taotleja hindab taotletavale näidustusele vastavate patsientide arvuks umbes 20.

Ühe patsiendi ravi, arvestades, et bevatsizumabi lisamine paklitakseeli monoravile toob lisaks otsesele ravimikulu ka ravi pikendamise arvestuslikult 7 kolmenädalase tsükli võrra, toob kaasa lisakulu 28 127 €. 20 patsiendi ravi tooks aastas kaasa lisakulu 562 555 €.

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	Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteliaalse munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmevähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste	

	VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoloogide Selts	Hinnaläbirääkimised on toimunud ravimitootja esindajaga (Roche Eesti OÜ)
Teenuse alternatiivid	Paklitakseel mono ravi teenuses 325R	
Kulutõhusus	ICER _{LYG} 36 689 € ICER _{QALY} 55 100 €	
Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	patsientide arv Eestis: kuni 20 teenuse osutamise kordade arv kokku: 12-13 3-nädalast tsükli;	
Teenuse piirhind	Ühe tsükli (P+B) maksumus arvestades tootja pakutud allahindlust: ████████ €	
Kohaldamise tingimused	Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientide raviks, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega.	Tuleb kaaluda, kas uuringusse kaasamise kriteerium (progressioon pärast platinaravi 6 või vähema kuu jooksul) oleks vajalik ka fikseerida raviskeemi rakendustingimuseks
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	20 patsiendi kohta ligikaudu 562 555 €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Bevatsizumabi lisamine paklitakseel monoravile patsientidele, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteeliale munasarja-, munajuha- või primaarse kõhukelmehähi retsidiiv ja kes ei ole eelnevalt saanud üle kahe keemiaravi skeemi ning kes ei ole saanud eelnevat ravi bevatsizumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega ning kelle haigus on pärast platinaravi progresseerunud 6 või vähema kuu jooksul, võib pikendada üldist elulemust 9,2 kuud võrreldes alternatiiviga. Mediaan PFS pikkune ravikestus (12,27 tsükli) maksaks ühe patsiendi kohta ████████ €.	

6. Täiendused mai 2019. a.

Haiglaravimite komisjon leidis (07.05.2018), et vajadus efektiivsema ravi järele taotletaval näidustusel on olemas, progressioonivaba perioodi mediaani pikenemine on kliiniliselt piiripealselt oluline ja tõenäoliselt paraneb ka elulemus, aga kuna võrdlusrühma patsiendid vahetasid uuringu käigus ravimit, ei ole elulemuskasu suurus selge. Komisjon leiab, et kulutõhusus ei tohiks ületada teiste sarnaste näitajatega (efektiivsus ja vajadus) ravimite kulutõhususe määra, mis on olnud kuni 40 000 eurot kvaliteetselt elatud eluaasta kohta.

7. Kasutatud kirjandus

¹ <http://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2013.51.4489>

² https://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi24.full.pdf+html

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

⁴ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/bevacizumab_Avastin_FINAL_August_2015_for_website.pdf

⁵ https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr_bevacizumab_avastin_proc_fn_rec.pdf

⁶ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta353>