

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Rinnavähi koe geeniekspressioonanalüüs adjuvantse keemiaravi raviotsuseks
Taotluse number	1503
Kuupäev	18.05.2022

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoteraapia Ühing on esitanud taotluse adjuvantse keemiaravi raviotsuse tegemise eesmärgil rinnavähi koe geeniekspressioonanalüüsi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu uue teenusena. Taotlus on esitatud ühe vastaval eesmärgil kasutatava testi (MammaPrint) andmete põhjal, kuid käesolev kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang on koostatud laiapõhjaliselt seda tüüpi teste silmas pidades.

1.2. Taotletav teenus

Rinnakartsinoomi geeniekspressioonanalüüsi puhul on tegemist geenitestiga, mille eesmärk on täpsustada rinnavähi metastaseerumise genoomset riski edasiseks adjuvantse keemiaravi raviotsuseks. Eristada tuleb kliinilist riski, mille hindamine kliinilis-patoloogiliste riskifaktorite järgi (T, N, Ki-67, kasvaja diferentseerumisaste G ja retseptorstaatus) on tavapraktika, ning genoomset riski, mida võimaldavad hinnata taotluse objektiks olevad geeniekspressioonanalüüsid.

Taotluses ei ole patsientide sihtgrupi piiritlemisel lähtutud kliinilisest riskist, vaid genoomse riski hindamiseks sobilike patsientidena on märgitud hormoonpositiivse ja HER2 negatiivse invasiivse rinnakartsinoomiga algkolde levikuulatusega pT1-T2 või opereeritava pT3, 0-3 aksillaarse lümfisõlme metastaasiga, M0 kaugmetastaaside staatusiga patsiendid. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangus (MTH) tuuakse välja, et ravijuhiste kohaselt soovitatakse genoomse riski testimist üksnes patsientidele, kellel on kõrge kliiniline risk. Ei soovitata testimist selgelt madala kliinilise riskiga patsientidele nagu pT1a-b ja N0, G1, ER tugevalt positiivne. Ei soovitata ka testimist, kui patsiendi üldseisundi või kaasuvate haiguste tõttu on adjuvantne keemiaravi vastunäidustatud.

Kõrge kliinilise riskiga patsientide puhul täiendavalt genoomse riski hindamine võib olla raviarstile ja patsiendile informatiivne, otsustamaks edasise adjuvantse keemiaravi üle. Juhul kui patsiendi genoomset riski hinnatakse madalaks, võib see anda võimaluse otsustada edasisest adjuvantsest keemiaravist loobumise üle. Adjuvantse keemiaravi osutamata jätmine patsientidele, kelle puhul antud ravi ei omaks reaalselt kliinilist kasu, aitaks vältida ravist tulenevaid kõrvalmõjusid ning vähendada tervishoiukulutusi adjuvantse keemiaravi osutamisest.

1.3. Alternatiiv

Teenusel puudub tervishoiuteenuste loetelus otsene alternatiiv. Praeguse praktika kohaselt hinnatakse patsientide kliinilist riski, ent sageli osutatakse adjuvantset keemiaravi kõigile patsientidele, keda peetakse kõrge kliinilise riskiga patsientideks. Osaliselt võib see tingida patsientide üleravimist ja keemiaraviga seonduvaid kõrvaltoimeid, mida oleks võimalik vältida.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ühe testi maksumuseks on taotluses hinnatud [REDACTED] eurot, millele ei lisandu taotluse hinnangul täiendavaid kulusid. MTH hinnangul lisandub üks täiendav onkoloogi ambulatoorne visiit (17,58 eurot) patsiendi informeerimiseks. Täiendavalt tuleb arvestada, et taotluses on käsitletud üksnes ühe spetsiifilise testi maksumust. NICE'i juhendis, mis käsitleb rinnavähi geeniekspressioontestide kasutamist (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>), on välja toodud veel nelja analoogse testi maksumused, mis ulatuvad 233,45 eurost kuni ligi 3000 euroni. Seejuures on NICE'i analüüsis taotluses 1503 nimetatud testi maksumus [REDACTED]% madalam kui taotluses esitatud.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Erinevate rinnavähi geeniekspressioontestide kulutõhusust on põhjalikult hinnanud UK's NICE (<https://www.nice.org.uk/guidance/dg34>). Turul olevatest testidest hinnati kulutõhusaks kolme testi (EndoPredict, Oncotype DX ja Prosigna) kasutamine ER-positiivsetel, HER2-negatiivsetel, LN-negatiivsetel varajase rinnavähiga patsientidel, juhul kui neil hinnatakse olevat keskmine kliiniline risk ja tootjafirmad nõustuvad NHS-ile teste tarnima kokkulepitud allahindlustega. Allahindluste ulatust ei avalikustatud, kuivõrd tegemist on ärisaladusega. Taotluse 1503 objektiks olevat MammaPrint testi ei peetud kulutõhusaks (ICER kogu aluseks oleva MINDACT uuringu populatsiooni (st kõik kliinilise riski tasemed) kohta £131,482 QALY kohta, kõrge kliinilise riskiga patsientide puhul domineeris tavapraktika (st Mammaprinti kasutamist peeti kulukamaks, ent ebefektiivsemaks).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Kulutõhusust Eestis ei ole varasemalt hinnatud. Kuivõrd rinnavähi geeniekspressioontestide maksumused ning ka tulemused on väga erinevad ja taotlus on esitatud ühe spetsiifilise testi andmete alusel, keskendub antud punktis toodud kulutõhususe hinnang üksnes taotluses 1503 nimetatud MammaPrint testile ning seda toetava MINDACT uuringu andmetele. Meditsiinilise tõendus põhise hinnang toob välja, et Eesti Vähiregistri andmete järgi oli 2019.a rinnavähi esmasjuhtude arv Tervise statistika ja Terviseuuringute andmebaasi järgi oli 847, neist enamus olid naised ja 4 olid mehed. Kulutõhususe analüüsi tarbeks eeldatakse, et testi rakendatakse üksnes sobiliku sihtgrupi patsientidel, kellel esineb kõrge kliinilise riski hinnang. MINDACT populatsiooni alusel leiti kõrge kliinilise riskiga grupis madal genoomne risk 46% patsientidest, mis tähendab, et iga läbiviidava testi kohta võib 46% juhtudest anda geeniekspressioontesti rakendamine võimaluse patsiendile ja raviarstile otsustada adjuvantses keemiaravist loobumise kasuks. Juhul kui keemiaravist loobutakse, väheneb selle võrra teenuse 228R (Rinnakasvaja HER2-blokaadi mittesisaldav kemoterapia, kolmenädalane ravikuur (gosereliini ja fulvestrandi neljanädalane ravikuur), maksumus 186,43 eurot) kasutus. Taotluse andmetel osutatakse patsientidele tavaliselt 6 ravikuuri, seega sääst keemiaravi vähenemisest iga selle kasuks otsustava patsiendi puhul oleks 1 118,58 eurot. Taotluses on täiendavalt hinnatud, et keemiaravist loobumine võib iga selle otsuse teinud patsiendi puhul tähendada ka 3036,6 eurot säästu väljamakstavatest töövõimetushüvitistest ning keemiaravi tüsistuste tõenäosust arvestavalt 221,63 eurot säästu tüsistuste ravist. MTH juhib siiski tähelepanu, et taotletavat testi toetavas kliinilises uuringus ei ole vastavaid andmeid süsteemselt kogutud. Antud täiendavad hinnangud on seega taotluses toodud teiste uuringute põhjal ja ei pruugi olla otseselt võrreldavad. Juhul kui lähtuda üksnes teenuse 228R väiksemast kasutusest lähtuvast säästust, on ühe testitava patsiendi kohta sääst kokku [REDACTED] eurot. Kui kaasata ka täiendavad hinnangud töövõimetuslehtede ja tüsistuste ravi

maksumuse kohta, oleks iga testitava patsiendi kohta tekkiv sääst ■■■■ eurot. Mõlemal juhul nähtub, et võimalik tekkiv sääst on madalam ühe patsiendi testimise kuludest, mistõttu ei saa pidada testimist kulutõhusaks lähenemiseks (tänapäevane praktika domineerib). Seejuures on oluline märkida, et arvutused rajanevad eeldusele, et kõik madala genoomse riskihinnanguga patsiendid loobuvad edasisest keemiaravist, mis on MTH hinnangul ebatõenäoline.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotluses esitatud andmete kohaselt on prognoositav keskmine vajadus taotletava teenuse järgi 257 patsiendil aastas ning patsientide arvu muutust ei ole peetud tõenäoliseks. Taotluses välja toodud testi maksumusest lähtudes on kulu ravikindlustuse eelarvele ■■■■ eurot aastas. Eeldusel, et kõik madala genoomse riskihinnangu saavad patsiendid loobuvad edasisest keemiaravist ning realiseerub ka täiendav maksimaalne sääst töövõimetuslehtede ja tüsistuse ravi vähenemisest, on eeldatav lisakulu ravikindlustuse eelarvele ■■■■ eurot aastas.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Teenuse lisamisel tervishoiuteenuste loetellu patsiendipoolsed lisakulutused puuduksid.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus on ebatõenäoline, kui lähtutakse punktis 4.4 toodud tingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse lisamisel tervishoiuteenuste loetellu tuleks kohaldada tingimust, mille kohaselt võib teenust osutada üksnes kõrge kliinilise riskiga patsientidele, kes vastavad taotluses märgitud sihtgrupile.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Rinnavähi koe geeniekspressioonanalüüs adjuvantse keemiaravi raviotsuseks	
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	ei	
Kulutõhusus	Seni esitatud andmetele tuginedes ei saa teenuse osutamist pidada kulutõhusaks. Võrreldes kasutusel oleva praktikaga ei paraneks patsientide tervislik olukord, kuid teenuse rakendamine tähendaks lisakulu ravikindlustuse eelarvele.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis	257 (aastas)

	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku	257
Teenuse piirhind	███ eurot	
Kohaldamise tingimused	jah	Teenust võib osutada üksnes kõrge kliinilise riskiga patsientidele, kes vastavad taotluses esitatud sihtgrupi tingimustele.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	███ eurot aastas	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus võimaldab teatud varajases staadiumis rinnavähiga patsientide grupi puhul hinnata lisaks kliinilisele riskile nende genoomset riski haiguse edasise kulu prognoosimiseks. Madala genoomse riski korral võib patsient koos raviarstiga otsustada loobuda edasisest adjuvantsest keemiaravist, juhul kui seda peetakse haiguse edasise kulu kontrolli all hoidmise vaatest ebavajalikuks, vähendades sedasi üleravist tingitud vaegusi. Kuivõrd testimine on vajalik suurele arvule patsientidele, kuid osutub informatiivseks vaid osale neist, ei osutunud taotletav test kulutõhusaks.</p>	

6. Kasutatud kirjandus

Täiendused 07.09.2022

Esialgse kulutõhususe hinnangu analüüsi järgselt on tuvastatud, et käesolevas taotluses piiritletud sihtgrupi (HER2-: ER+, PR+) puhul on MINDACT uuringu populatsiooni alusel leitud kõrge kliinilise, ent madala genoomse riskiga patsientide osakaaluks 61,1%. Täiendavalt on tuvastatud kaks uuringut (Kuijer 2017; Ramirez 2019), mis käsitlevad muuhulgas raviotsuste muudatusi, milles lähtutakse geeniekspressioonanalüüsi tulemustest. Neist Ramirez (2019) alusel on võimalik välja tuua, et kliiniliselt kõrge, ent madala genoomse riskiga patsientidest (N=129) otsustas 4 ehk 3,1% jätkata hoolimata testi soovitusel keemiaraviga.

Kulutõhususe analüüsis on kulude täpsustamiseks korrigeeritud ka keemiaravist loobumisest tekkivat võimalikku säästu, kuivõrd lisaks 228R maksumusele tuleks arvestada ka ravimi manustamise, eriarsti vastuvõtu ja vereanalüüside kuluga. Koos 228R maksumusega on seega keemiaravist loobumise säästuks hinnatud 6 ravikuuri korral 1699,86 eurot.

Korrektsoonide järel kujuneb baasstsenaariumi korral lisakulu ühe patsiendi kohta järgmiselt:

Komponent	Hind	% patsientidest	Kordade arv	Kulu
Analüüsi maksumus		100%	1	
Keemiaravi	-283,31	59%*	6	-1006,40
Töövõimetushüvitised	-3036,60	59%*	1	-1797,85
Tüsistuste ravimise kulud	-221,63	59%*	1	-131,22
Kogukulu				
Kogukulu kõiki komponente arvestades				

* madala genomse riskiga patsientide osakaal 61,1%, keemiaravist loobujate osakaal 96,9%

Arvutuses on kogukulu esitatud kahes variandis: 1) üksnes analüüsi maksumuse ja keemiaravi kulude vahena ning 2) arvestades ka säästu töövõimetushüvitiste ja tüsistuste ravimise kuludelt. Kulude eristamisel on lähtutud MTH -s toodud tähelepanekust, et vastavaid kuluandmeid ei ole testi toetavas kliinilises uuringus süsteemselt kogutud, mistõttu ei ole neis esinev võimalik sääst üheselt selge. Kuivõrd mõlemal juhul on kogukulu positiivne, ei saa testi rakendamist baasstsenaariumi alusel endiselt pidada kulutõhusaks.

Täiendavalt on läbi viidud stsenaariumanalüüs, selgitamaks välja, milliste analüüsi maksumuse ja keemiaravist loobujate osakaalu juures saaks pidada testi rakendamist kulutõhusaks.

Üksnes analüüsi maksumust ja keemiaravi kulusid arvestades on stsenaariumanalüüsi tulemused järgmised (kulutõhusad stsenaariumid on tähistatud kaldkirjaga):

		Keemiaravist loobujate osakaal							
		93%	94%	95%	96%	97%	98%	99%	100%
Analüüsi maksumus	810	-155,90	-166,28	-176,67	-187,05	-196,40	-207,83	-218,21	-228,60
	1110	144,10	133,72	123,33	112,95	103,60	92,17	81,79	71,40
	1410	444,10	433,72	423,33	412,95	403,60	392,17	381,79	371,40
	1710	744,10	733,72	723,33	712,95	703,60	692,17	681,79	671,40
	2010	1044,10	1033,72	1023,33	1012,95	1003,60	992,17	981,79	971,40
	2310	1344,10	1333,72	1323,33	1312,95	1303,60	1292,17	1281,79	1271,40
	2610	1644,10	1633,72	1623,33	1612,95	1603,60	1592,17	1581,79	1571,40
	2910	1944,10	1933,72	1923,33	1912,95	1903,60	1892,17	1881,79	1871,40
	3210	2244,10	2233,72	2223,33	2212,95	2203,60	2192,17	2181,79	2171,40

Arvestades täiendavalt ka töövõimetushüvitiste ja tüsistuse ravimise kuludega, on stsenaariumanalüüsi tulemused järgmised (kulutõhusad stsenaariumid on tähistatud kaldkirjaga):

		Keemiaravist loobujate osakaal							
		93%	94%	95%	96%	97%	98%	99%	100%
Analüüsi maksumus	810	-2007,32	-2037,61	-2067,91	-2098,20	-2125,47	-2158,79	-2189,08	-2219,38
	1110	-1707,32	-1737,61	-1767,91	-1798,20	-1825,47	-1858,79	-1889,08	-1919,38
	1410	-1407,32	-1437,61	-1467,91	-1498,20	-1525,47	-1558,79	-1589,08	-1619,38
	1710	-1107,32	-1137,61	-1167,91	-1198,20	-1225,47	-1258,79	-1289,08	-1319,38
	2010	-807,32	-837,61	-867,91	-898,20	-925,47	-958,79	-989,08	-1019,38
	2310	-507,32	-537,61	-567,91	-598,20	-625,47	-658,79	-689,08	-719,38
	2610	-207,32	-237,61	-267,91	-298,20	-325,47	-358,79	-389,08	-419,38
	2910	92,68	62,39	32,09	1,80	-25,47	-58,79	-89,08	-119,38
	3210	392,68	362,39	332,09	301,80	274,53	241,21	210,92	180,62

Täienduste lisamisel kasutatud kirjandus:

Pérez Ramírez, S., del Monte-Millán, M., López-Tarruella, S. et al. Prospective, multicenter study on the economic and clinical impact of gene-expression assays in early-stage breast cancer from a single region: the PREGECAM registry experience. *Clin Transl Oncol* 22, 717–724 (2020). <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02176-x>

Kuijter A, Straver M, den Dekker B, van Bommel ACM, Elias SG, Smorenburg CH, Wesseling J, Linn SC, Rutgers EJT, Siesling S, van Dalen T. Impact of 70-Gene Signature Use on Adjuvant Chemotherapy Decisions in Patients With Estrogen Receptor-Positive Early Breast Cancer: Results of a Prospective Cohort Study. *J Clin Oncol*. 2017 Aug 20;35(24):2814-2819. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.70.3959>