

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	1146

Eesti Onkoloogide Selts taotleb uue raviskeemi lisamist munasarjakasvajate kemoteraapiakuurile (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, kelle 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 doksorubitsiini (PLD), etoposiidi ning gemtsitabiini monoravi

Müügiloa kohaselt on bevatsizumab näidustatud kombinatsioonis paklitakseeli, topotekaani või pegüleeritud liposomaalse doksorubitsiiniga on näidustatud 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, PLD või topotekaan) platinat-resistentse vähem kui 6 kuu jooksul taastekkinud munasarjavähiga patsientidel

Uuringus osales 361 patsienti, kellest randomiseeriti 182 isikut kemoteraapia ning 179 kemoteraapia+bevatsizumab ravile. Esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus

¹ <http://jco.ascopubs.org/content/early/2014/03/14/JCO.2013.51.4489.full.pdf+html>

(PFS). Ravivastuse määr, üldelulemus (OS) ja ohutus olid teisesed 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 alagruppides:

- bevatsizumab **kombinatsioonis paklitakseeliga pikendas PFS 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 selleks hetkeks surnud). Kuna uuringus oli lubatud progressioonijärgne ravivahetus keemiaravirühmast bevatsizumabile, ei olnud uuring eesmärk näidata statistilist erinevust uuringurühmade vahel üldises elulemuse osas. Ravivahetus 40% patsientidest.

Kogu uuringu populatsioonis paranes üldine elulemus bevatsizumabi lisamisega 3,3 kuud – 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%), proteinuuriat (2% vs 0%) ja gastrointestinaalseid perforatsiooni ja fistuleid (raskusaste ≥ 2 ; 2% vs 0%).

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus.

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest, koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest.

Bevatsizumabi müügihoia hoidja on esitanud omapoolse kulutõhususe ning ravikindlustuse eelarvemõju analüüsi, kus käsitleb toimeaine milligrammi hinnana praegu kehtiva hinnakirja hinda, ning võrdlusravina praegu teenuse koosseisus olevat paklitakseeli ja karboplatiini kombinatsiooni selle kehtiva hinnaga, kuna kehtivas kulumudelil pole arvestatud reaalselt kasutatava paklitakseeli monoterapiaga. Lisaks pakub müügihoia, et

Tuginedes eespool viidatud uuringule on ravitsüklike arvu mediaan kemoterapia+ bevatsizumabiga 6 ning kemoterapiaga 3. Kuna uuringus oli kemoterapia pikkuseks 4 nädalat (vaid osad topotekaanil sisaldanud raviskeemil olnud isikud olid 3-nädalastes ravitsüklikes), ning teenuses 325R olevad tsükliid on haigekassa hinnamudelil 3-

nädalastena, siis teisendas haigekassa esitatud kalkulatsioonis tsükli pikkuse ning seeläbi tsüklite arvu Eesti oludele vastavaks. Seega peab ravi kestuses arvestama Eestis 6 tsükli asemel 8 tsükliga ning 3 tsükli asemel 4 tsükliga.

Kuna paklitakseeli (koos või ilma bevatsizumabita) PFS ja OS olid märkimisväärselt pikemad vastavatest tulemustest tervel uuringupopulatsioonil, on tõenäoline, et ka ravi kestused oleks paklitakseeli sisaldavates raviskeemides pikemad. Kuna uuringutulemustes pole seda eraldi välja toodud, peab haigekassa lähtuma paklitakseeli ja bevatsizumab+paklitakseel gruppide PFS väärtustest teisendatuna tsüklite arvu. Seega peab lugema paklitakseeli ravikestuseks 3,9 kuud (5,2 tsükli) ja paklitakseel + bevatsizumab 9,2 kuud (13,34 tsükli)

Sellest lähtuvalt kulub ühe patsiendi raviks uue raviskeemiga [REDACTED]

Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Alternatiiviks on paklitakseeli monoravi, mille kuuri arvestuslik maksumus on käesolevalt 34,39 eurot. Sellest lähtuvalt kulub praegu ühe patsiendi raviks olemasoleva alternatiiviga 178,83 €

2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Bevatsizumabi lisamisel Eestis kasutusel olevale kemoterapiale (paklitakseel monoravi) tõuseks patsiendi, 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, üldise elulemuse mediaan 13,2 kuult 22,4 kuuni (vahe 9,2 kuud)

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

NCCN ravijuhend³ soovib bevatsizumabi kombinatsioonis keemiaraviga (paklitakseel, PLD või topotekaan) platinareseptoriresistentse retsidiiveerunud munasarjavähi raviks patsientidel, kes pole varem bevatsizumabi saanud (2A).

2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

Šotimaa⁴ soovib bevatsizumabi kombinatsioonis paklitakseeliga täiskasvanud patsientidele, 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. Soovituses on arvetatud kulutõhusust parandavat kulujagamiskokkulepet müügiloahoidjaga.

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

Kanada – The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee⁵ soovib bevatsumabi 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 bevatsumabi või teiste VEGF-inhibiitorite või VEGF-retseptorile suunatud ravimitega. Ravimi sihtgruppi ei kuulu patsiendid, kes on primaarselt platinarefraktaarsed. Soovituses on arvetatud kulutõhusust parandavat konfidentsiaalset hinnapakumist müügiloahoidjalt.

Inglismaa (NICE)⁶ lõpetas bevatsumabi hindamise taotletaval näidustusel, kuna müügiloahoidja teatas, et antud näidustusel pole võimalik bevatsumabi kulutõhusust näidata.

Bevatsumabi müügiloahoidja on, toetudes ülal viidatud uuringu tulemustele, esitanud haigekassale omapoolse lihtsustatud kulutõhususe analüüsi koos konfidentsiaalse hinnapakumisega, mille järgi kujuneb ICER_{LYG} 20 412 €. Arvestati üldelulemust paklitakseeli ±bevatsumab gruppides ning kogu uuringupopulatsiooni ravikestuste mediaane. Kuna paklitakseeli±bevatsumab gruppides olid PFS väärtused suuremad kui kogu uuringupopulatsioonis, on tõenäoline, et paklitakseeli + bevatsumab ravikestus on suurem, kui kogu uuringupopulatsioonil, ning täpse ravikestuse puudumise tõttu antud sihtgrupil on sensitiivsusanalüüsina leitud kulutõhusus, kasutades paklitakseeli ±bevatsumab gruppide PFS väärtusi. Sel teel kujunes ICER_{LYG} 45 563 €.

Kuna PFS tõusis bevatsumabi lisamisega paklitakseelile oluliselt rohkem (+5,3 kuud), kui kogu keemiaravipopulatsioonile (+3,3 kuud) peab haigekassa täpsemate andmete puudumisel eeldatava ravikestuse kohta arvestama, et ravi võib kesta progressioonini. Seepärast lähtus haigekassa müügiloahoidja esitatud PFS-del põhinevast kalkulatsioonist ning korrigeeris ravikuuride pikkused Eesti oludesse, paklitakseeli monoravi hinna tegelikkusele vastavaks ning pakutud kulujagamispakumist arvesse võttes, sai tulemuseks ICER_{LYG} 45 339 €.

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

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

Ühe patsiendi ravi, arvestades, et bevatsumabi lisamine paklitakseeli monoravile toob lisaks otsesele ravimikulu ka ravi pikenemise arvestuslikult 8 kolmenädalase tsükli võrra, toob kaasa lisakulu [REDACTED] €. 20 patsiendi ravi tooks aastas kaasa lisakulu [REDACTED] €.

3. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.

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

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

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.

4. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.

Väärkasutamine ei ole tõenäoline.

5. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Teenuse täiendamisel taotletava raviskeemiga tuleb selgelt defineerida selle kohaldamise kriteeriumid.

6. 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	
Teenuse alternatiivid	Tsisplatiin+paklitakseel teenuses 309R	
Kulutõhusus	Võrdluses paklitakseeli monraviga: ICER _{LYG} 45 563 €	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Taotleja hinnangul umbes 20 patsienti aastas	Tuleb täpselt defineerida ravi kohaldamise tingimused
Teenuse piirhind	1 ravitsükli maksumus ████████ €	
Kohaldamise tingimused	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.	Tuleb kaaluda, kas uuringusse kaasamise kriteerium (prograssioon pärast platinaravi 6 või vähema kuu jooksul) oleks vajalik ka fikseerida raviskeemi rakendustingimusedena
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	20 patsiendi kohta ████████ € aastas.	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Bevatsizumabi lisamine paklitakseel monoravile patsientidele, kellel on tekkinud platinapreparaadi suhtes resistentne epiteeliaalse 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 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 (13,34 tsüklit) maksaks ühe patsiendi kohta [redacted] € eurot.</p>	
---------------------------------------	---	--