

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur
<b>Taotluse number</b>	1365
<b>Kuupäev</b>	Mai 2019

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Onkoterapia Ühing taotleb nab-paklitakseeli ja gemtsitabiini kombinatsioonravi lisamist pankrease metastaatilise adenokartsinoomi palliatiivseks raviks patsientidel, kellel on kõrgeast 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. Seega soovitakse raviskeem lisada nii esimese kui teise rea valikravimiks.

Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuuri (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 monoterapiana kui kombinatsioonis (gemtsitabiiniga) biliopankreatilise süsteemi kasvajate adjuvantraviks.

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

**ESMO ravijuhend<sup>1</sup>** soovib hea toimetulekustaatusega metastaatilise pankreasevähi patsientidele esmavalikuna FOLFIRINOX või nab-paklitakseel+gemtsitabiini. Valitud patsientidele, kellel on kõrgeast tuumorikoormusest tulenev halb toimetulekustaatus soovitatakse gemtsitabiini + nab-paklitakseeli.

**NCCN ravijuhend<sup>2</sup>** soovib (kat. I tugevusega) hea toimetulekustaatusega metastaatilise pankreasevähi patsientidele esmavalikuna FOLFIRINOX, nab-paklitakseel+gemtsitabiini

või gemtsitabiin monoterapiat. Kehva toimetulekustaatusega patsientidele soovitatakse kas gemtsitabiini (kat. I), kapetsitabiini või 5-fluorouratsiili (kat. 2B). Valitud patsientidele, kellel on kõrgeast tuumorikoormusest tulenev halb toimetulekustaatus soovitatakse gemtsitabiini + nab-paklitakseeli. Kui FOLFIRINOX skeem sobib patsientidele toimetulekustaatusega ECOG 0-1, siis nab-paklitakseel+gemtsitabiin sobib ECOG 0-2 toimetulekustaatusega patsientidele. Kui I rea ravis on kasutatud fluoropürimidiinil põhinevat raviskeemi (nt FOLFIRINOX), siis soovitatakse 2. rea raviks kas gemtsitabiini (2A), gemtsitabiin+nabpaklitakseeli (2A), kehvema toimetulekustaatusega patsientidel ka kapetsitabiini (2B).

## 1.2. Taotletav teenus

Pankrease metastaatilise kartsinoomi korral on ravimit uuritud ühes III faasi uuringus<sup>3,4</sup>, kus võrreldi nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamist gemtsitabiini monoraviga pankrease metastaseerunud adenokartsinoomiga eelnevalt keemiaravi mitte saanud patsientidel. Uuringus osales 861 patsienti, kellest randomiseeriti 430 isikut gemtsitabiini ning 431 gemtsitabiin + nab-paklitakseel ravile. Uuringust ilmnes, 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).

Lisaks on taotleja esitanud andmed uuringutest<sup>5,6,7</sup> kuhu on kaasatud patsiendid, kelle ravi on katkestatud FOLFIRINOX-iga haiguse progresseerumise või talumatuse tõttu. Uuriti nab-paklitakseeli tõhusust ja talutavust teises ravireas. Neist aga vaid üks (Zhang 2018) oli võrdlusuuring ning seegi retrospektiivne. 30 nab-paklitakseeli+gemtsitabiini võrdlemisel 8 gemtsitabiin monoravi saanud patsiendiga näitas teises reas nab-paklitakseeliga üldelulemuskasuks 1,8 kuud ning PFS kasuks 1,1 kuud. Tulemused olid statistiliselt olulised.

## 1.3. Alternatiiv

Alternatiiviks nab-paklitakseeli kasutamisele võib lugeda Eestis gemtsitabiini monoterapiat ning FOLFIRINOX-i

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tootja on teatanud 100 mg nab-paklitakseeli maksumuseks raviasutusele XXXX €. Raviskeem näeb ette nab-paklitakseel 125 mg/m<sup>2</sup> + gemtsitabiin 1000 mg/m<sup>2</sup> i.v. 4 nädalase ravitsükli 1., 8. ja 15. päeval. 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). Seega on tõenäoline ühe patsiendi ravi mediaanmaksumus vastavalt XXXX €. Kirjeldatud arvutuse eelduseks on, et nab-paklitakseeli vial on jagatav erinevate patsientide vahel ning toimeaine kadu ei ole (1,8 m<sup>2</sup> kehapindalaga patsiendi üks ravidoos sisaldab 225 mg nab-paklitakseeli). Kui vial ei ole jagatav, tuleb arvestada keskmise patsiendi annuseks 300 mg (3 vial) ning sel juhul kujuneb 28-päevase ravitsükli maksumuseks XXXX € ning ühe patsiendi keskmiseks ravi maksumuseks XXXX €

### 3. Kulutõhususe analüüs

#### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

**Inglismaa**<sup>8</sup> (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, jääd 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).

**Kanada**<sup>9</sup> The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee soovib nab-paklitakseeli kombinatsioonis gemtsitabiiniga. Soovituses on arvestatud kulutõhusust parandavat konfidentsiaalset hinnapakumist müügilohoidjalt.

**Austraalia**<sup>10</sup> (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

**Šotimaa**<sup>11</sup> SMC on 2015. aastal avaldanud hinnangu, milles on hinnanud nab-paklitakseeli + gemtsitabiini kasutamise õigustatud olevat, leides täiendkulu tõhususe määra kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta olevat kuni 60 000 naela. Kuigi alusuuringu kaugtulemustes tõusis üldelulemuse mediaani paranemine 2,1 kuuni (vahetulemustes avaldatud 1,8 kuu asemel) lähtuti arvutustes varasemast tulemusest 1,8 kuud). Samuti rõhuti, et 75 aastastel ja vanematel patsientidel ilmnes uuringus kehvem nab-paklitakseeli taluvus ning OS risikitiheiduste suhte (HR) alusel tuleks eelistada gemtsitabiini monoravi.

#### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimitootja on esitanud omapoolse kulutõhususe kalkulatsiooni, kuid on selles ümardanud 3,9 kuu ravi kestuse 3-ks tsükliks. Samuti on keskmine patsiendi ravidoos (1,8 m<sup>2</sup> kohta) ümardatud allapoole (225mg ->200mg). Lisaks on üle võetd SMC (Šotimaa) hinnangust kliiniline kasu ulatus (0,156 QALY), mis on optimistlikum, kui haigekassa teostatud kalkulatsioonis. Tootja on leidnud täiendkulu tõhususe määraks vastavalt 29 398,35 €/LYG ning 32 978,92 €/QALY.

Usaldusväärset kulutõhususe analüüsi üle 75a patsientidel ja halvas seisundis patsientidel teha ei saa, sest puuduvad tõendus põhised andmed ravi kestusest spetsiifiliselt selles grupis. SMC on oma hinnangus rõhutanud, et 75 aastastel ja vanematel patsientidel ilmnes uuringus kehvem nab-paklitakseeli taluvus ning OS risikitiheiduste suhte (HR) alusel tuleks eelistada gemtsitabiini monoravi.

Kulutõhusust saab hinnata võttes aluseks kogu III faasi uuringu patsientkonna andmed ravi kestuse kohta. Arvestades peamise alusuuringu populatsiooni (metastaatilise kasvajaga patsiendid sõltumata vanusest, toimetulekustatusest jms) elulemuskasuks MPAC uuringu põhjal 2,1 kuud, PFS kasuks 1,8 kuud, elukvaliteedikoeffitsientideks Šotimaa eeskujul 0,8 ja 0,75 vastavalt enne ja

pärast progressiooni ning ravi kestuseks kogu populatsioonil nab-paklitakseel+gemtsitabiini grupis 4 tsüklit ning gemtsitabiini grupis 3 tsüklit, kujuneb pakutud hinnaga kogu metastaatilise kasvaja patsientidel nab-paklitakseeli kulutõhususeks 33 638,06 €/LYG ning 42 426,38 €/QALY. Kui viaal ei ole jagatav, on vastavad näitajad 44 724 €/LYG ning 56 408,65 €/QALY. Et nab-paklitakseeli täiendkulu tõhususe määr jääks alla 40 000 €/QALY, peab nab-paklitakseeli 100mg maksumus haiglale olema mitte kõrgem, kui XXX €, ehk viimasest pakkumisest 6% soodsam ning viaal peab olema jagatav. Samuti hõlmab see analüüs vaid metastaatilise haigusega patsiente. Laiemat (kaugelearenenud ja seal hulgas ka metastaatilise haigusega patsientide) sihtgruppi hõlmab Eesti Onkoterapia Ühingu varasemalt esitatud taotlus nr 1141. Samuti ei hõlma see kalkulatsioon 2 rea ravi, mille osas on liiga vähe alusandmeid (m.h. adekvaatsed elukvaliteedinäitajad) ning millele nab-paklitakseelil puudub näidustus. Kalkulatsioonile lisab ebakindlust asjaolu, et alusuuring oli avatud disainiga, mis võib näidata uuritavat ravimit tegelikult efektiivsemana.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab ligikaudselt vajaduseks 20 uut patsienti, kellele eelistatakse esimeses reas FOLFIRINOX skeemi asemel nab-paklitakseel+gemtsitabiini. Lisaks hakkaks aastas umbes 70 patsienti saama nab-paklitakseeli pärast FORFIRINOX ravi. 20 patsiendi aastane eelarvemõju oleks umbes 118 000 €. 2. rea patsientide kaasamisega oleks eelarvemõju üle 400 000 €.

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kohalduvad tavapärased onkoloogilise keemiaravi tingimused.

#### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Biliopankreatilise süsteemi kartsinoomi kemoterapiakuur,	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Gemtsitabiin monoravi	
<b>Kulutõhusus</b>	42 426,38 €/QALY. Kui viaal ei ole jagatav, siis 56 408,65 €/QALY	Kulutõhususe kalkulatsioon hõlmab vaid metastaatilise haigusega eelnevalt ravimata

		patsiente. 2. rea ravi s ei ole piisavalt andmeid kulutõhususe arutamiseks.
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 1. reas 20 patsienti, teises reas 70 patsienti	Taotleja hinnang
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku uutel patsientidel vastavalt 120-360	
<b>Teenuse piirhind</b>	XXXX €	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Käesolev taotlus hõlmab konkreetset metastaatilise haigusega patsiente.
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Sõltuvalt sellest, kas lisaks esimese rea ravile lubada ravimit ka teises reas, 118 000 - 400 000 €.	Ravimil ei ole 2. rea näidustust. Kasutamist toetavad väga väikesemahulised uuringud.
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Nab-paklitakseeli kasutamist kõikidel taotletud sihtgruppidel olemasolev tõendusmaterjal selgelt ei toeta. Kuna puudub kõikehõlmav info ravimi toimest (elukvaliteedi andmed 2. rea ravis), siis ei ole selgelt määratletav ka ravimi kulutõhusus kõikidel taotletud näidustustel. Et ravim oleks esimeses reas taotletud sihtgrupil (metastaatilise haigusega patsiendid) kulutõhus, peab nab-paklitakseeli 100mg maksumus haiglale olema mitte kõrgem, kui XXXX €, ehk viimasest pakkumisest 6% soodsam ning viala peab olema jagatav.	Laiemat patsientide sihtgruppi (kaugelearenenud kasvajaga patsiendid) on käsitletud teises taotluses (nr 1141)

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl\\_5/v56.full.pdf+html](https://annonc.oxfordjournals.org/content/26/suppl_5/v56.full.pdf+html)

<sup>2</sup> [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/pancreatic.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf)

<sup>3</sup> <https://doi.org/10.1093/jnci/dju413>

<sup>4</sup> [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.3\\_suppl.178](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2014.32.3_suppl.178)

<sup>5</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26372701>

<sup>6</sup> <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29631907>

<sup>7</sup> [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15\\_suppl.e15743](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.e15743)

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

<sup>9</sup> <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-abraxane-mpc-fn-rec.pdf>

<sup>10</sup> <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-03/paclitaxel-nanoparticle-albumin-bound-psd-03-2014>

