

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Emakakaelakasvajate kemoteeraapiakuur kood 326R
Taotluse number	1151
Kuupäev	Mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts (EKOS) taotleb uue raviskeemi lisamist emakakaelakasvajate kemoteeraapiakuurile (kood 326R): Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga ning bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidel, kellele ei saa manustada platinapreparaati sisaldavat ravi püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Hetkel on levinud emakakaelakasvajaga patsientidele kättesaadavad:

- 1) tsisplatiini monoteeraapia (kombinatsioonis kiiritusraviga);
- 2) paklitakseeli kombinatsioon platinapreparaatidega;
- 3) tsisplatiini kombinatsioon ifosfamiidiga.

Müügiloajärgse näidustuse kohaselt on bevatsizumab näidustatud kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga või teise võimalusena paklitakseeli ja topotekaaniga patsientidel, kellele ei saa manustada platinapreparaati sisaldavat ravi, püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel.

Taotluse aluseks on juhuslikustatud III faasi pimendamata uuring GOG 240¹, mis võrdleb keemiaravi koos või ilma bevatsizumabita püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel I valiku ravina.

Ühe ravitsükli pikkus on 21 päeva. Bevatsizumabi manustatakse pärast paklitakseeli manustamist ravitsükli esimesel või teisel päeval koos tsisplatiiniga või ilma. Tüüpiline bevatsizumabi annus on 15 mg/kg e. keskmise patsiendi korral (kehakaal 70 kg) 1050 mg tsükli kohta.

NCCN ravijuhistes² (versioon 1.2018) on eelistatud raviskeemidena toodud:

- Tsisplatiin/paklitakseel/bevatsizumab (kat 1)
- Tsisplatiin/paklitakseel (kat 1)
- Topotekaan/paklitakseel/bevatsizumab (kat 1)
- Karboplatiin/paklitakseel (kat 1 neile, kes on eelnevalt saanud tsisplatiini)
- Karboplatiin/paklitakseel/bevatsizumab (kat 2A)
- Tsisplatiin/topotekaan (kat 2A)
- Topotekaan/paklitakseel (kat 2A)
- Tsisplatiin/gemtsitabiin (kat 3)

ESMO ravijuhised³, mida on uuendatud jaanuaris 2017, soovivad metastaseerunud haiguse puhul kemoterapiat (eelistatult paklitakseel+tsisplatiin) koos bevatsizumabi ja kiiritusega.

Taotluse aluseks olevas uuringus GOG 240 osales 452 patsienti, kellest randomiseeriti 225 isikut kemoterapia (tsisplatiin+paklitakseel; 114 isikut (CP) või topotekaan+paklitakseel; 111 isikut (TP)) ning 227 kemoterapia+bevatsizumab ravile (vastavalt 115 isikut CP+B ning 112 isikut TP+B). Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Ravivastuse määr ja progressioonivaba elulemus olid teisesed tulemusnäitajad.

Kui mõlemat keemiaravi skeemi saanud haiged liideti, ilmnes, et bevatsizumabi lisamine keemiaravile pikendas 3,7 kuud haigete üldist elulemust (17,0 kuud vs 13,3 kuud; HR=0,67, 95% CI, 0.54–0.82). Alagruppide lõikes CP+B vs CP pikendas haigete elulemust 3,2 kuud (17,5 kuud vs 14,3 kuud, HR=0,68, 95% CI, 0.48–0.97). TP+B vs TP võrdluses jäi üldelulemuse 3,5 kuuline paremus (16,2 kuud vs 12,7 kuud) statistiliselt nõrgaks (HR=0.74, 95% CI, 0.53–1.05).

Kui võrreldi CP ja CP+B vs TP ja TP+B efektiivsuse näitajaid, ilmnes tsisplatiini sisaldavatel raviskeemidel parem progressioonivaba elulemus 7,6 kuud vs 5,7 kuud HR=1.39 (95% CI, 1.09–1.77), kuid üldelulemuse vahe 15 kuud vs 12,5 kuud jäi statistiliselt nõrgaks HR=1.20 (99% CI, 0.82–1.76).

Kõrvaltoimetest esines Bevatsizumabi saanud haigetel vaid keemiaraviga võrreldes rohkem hüpertensiooni (raskusaste 2; 25% vs 2%), trombemboolilisi tüsistusi (raskusaste 3; 8% vs 1%) ja gastrointestinaalseid fistleid (raskusaste 3; 3% vs 0%). Hiljem avaldatud analüüsis⁴ täpsustati, et mõningane kasv kõrvaltoimete esinemises bevatsizumabi lisamisel ei halvendanud oluliselt patsiendi tajutavat elukvaliteeti.

1.2. Alternatiiv

Alternatiiviks on paklitakseeli ja tsisplatiini kombinatsioon ilma bevatsizumabita.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tootja on teatanud bevatsizumabi müügihinna haiglatele, mille alusel kujuneb ravimi hinnaks raviasutusele [redacted] 100 mg. Tootja on teinud pakkumise, mille kohaselt kataks tootja iga patsiendi kohta [redacted] kohta ületava koguse, mis teeb ühe (CP+B) ravitsükli maksumuseks 1640,58 €. Võrdluseks CP ravitsükli hind ilma bevatsizumabita on käesolevalt [redacted]

Ravi kestuse mediaanid GOG 240 järgi:

CP+B 7 tsükli

CP 6 tsükli

Uuringus ilmnenud ravikestuste mediaanide põhjal kujuneb võrreldavate raviskeemide mediaaneks kogumaksumuseks vastavalt:

CP+B: [redacted]

CP: 848,82 €

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Šotimaa⁵ soovib bevatsizumabi kombinatsioonis kemoteraapiaga kasutada püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks, arvestades kulujagamiskokkulepet ravimi müügiloahoidjaga. ICER_{QALY} väärtuseks võrreldes CP skeemiga leiti 50 000 naela.

Kanada⁶ The pan-Canadian Oncology Drug Review Committee soovib bevatsizumabi lisada kemoteraapiale püsiva, retsidiveerunud või metastaatilise emakakaela kartsinoomi raviks kuni ilmneb progressioon, talumatu toksilisus või täielik ravivastus tingimusel, et ravimi müügiloahoidja tagab hinnaga soovitava kulutõhususe taseme.

Austraalia (PBAC)⁷ võttis vastu tootja konfidentsiaalse hinnapakumise. Kui hindamisel leiti, et bevatsizumabist saadav kasu on väga tagasihoidlik, suutis tootja tagada ravimile kulutõhusa hinna.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassal pole andmeid emakakaelakasvaja patsientide elukvaliteedi kohta. Seepärast on bevatsizumabi kulutõhusus võimalik leida vaid võidetava eluaasta kohta.

Üldelulemuse mediaan

CP+B: 17,5 kuud

CP: 14,3 kuud

Vahe: 3,2 kuud

Raviskeemide maksumused

CP+B: [redacted] €

CP: [redacted]

Vahe: [redacted] €

ICER_{LYG} = [redacted] = 39 882,26 €/aasta

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja on toonud välja, et 2012. aastal oli Eestis Vähiregistri andmetel 203 emakakaelavähi esmasjuhtu, millest 70 olid naaberorganite haaratuse või kaugmetastaasidega. Sellest tulenevalt prognoosib taotleja teenuse vajaduseks kaudselt umbes 20 patsienti aastas, kuid pole selgitanud mille tõttu ei sobi taotletav raviviis ülejäänud 50 patsiendile.

Ühe patsiendi ravi, arvestades, et bevatsizumabi lisamine tsisplatiin+paklitaksel raviskeemile toob lisaks otsesele ravimikulu ka ravi piknemise ühe tsükli võrra, toob kaasa lisakulu [redacted] € €. 20 patsiendi ravi tooks aastas kaasa lisakulu 212 705 €.

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 lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Emakaelakasvajate kemoteraapiakuur kood 326R	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kliiniliste Onkoloogide Selts	Hinnaläbirääkimised on toimunud ravimitootja esindajaga (Roche Eesti OÜ)
Teenuse alternatiivid	Paklitakseel + tsisplatiin teenuses 326R	
Kulutõhusus	ICER _{LYG} 39 882,26 €	
Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	patsientide arv Eestis: kuni 20 teenuse osutamise kordade arv kokku: 7 tsükli;	
Teenuse piirhind	Ühe tsükli (CP+B) maksumus arvestades tootja pakutud allahindlust: [redacted]	
Kohaldamise tingimused	Bevatsizumab kombinatsioonis paklitakseeli ja tsisplatiiniga püsiva, retsiveerunud või metastaatilise emakaela kartsinoomi raviks täiskasvanud patsientidel.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastaskokku	20 patsiendi kohta ligikaudu 213 000 €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Bevatsizumabi lisamine olemasolevale tsisplatiin+ paklitakseel raviskeemile võib pikendada üldist emakaelakasvajaga patsiendi elulemust 2,3 kuud võrreldes hetkel	

	rahastatava alternatiiviga. Ravimiga kaasneva elukvaliteedi baastaseme kohta info puudub. Mediaanravikestuse (7 tsükli) maksaks ühe patsiendi ravi €.	
--	---	--

6. Täiendused mai 2019. a.

Haiglaravimite komisjon leidis (07.05.2018), et ravimi efekt on mõõdukas, ent aktsepteeritav ravi on patsientidele ka praegu kättesaadav. Kuna ravimi kulutõhususe näitaja kvaliteetselt elatud eluaasta kohta on teadmata, tuleb see teiste riikide andmetele tuginedes leida ning ravimi lisamiseks tervishoiuteenuste loetellu ei tohiks ICER/QALY olla suurem kui 40 000 eurot.

Šoti hinnagu kulutõhususe arvutuses on kasutatud progressioonieelse ja progressioonijärgse elukvaliteedikoeffitsendina vastavalt 0,73 ja 0,584. Sellest lähtuvalt kujuneb pakutud hinna juures ICER QALY väärtuseks 51 118 €/QALY

7. Täiendused juuli 2021

Turule on tulnud bevatsizumabi biosimilarid, millest üks on hulгимүүgis kättesaadav maksumusega 1,78 €/mg. Selle hinna juures kujuneb ICER QALY väärtuseks 63 677 €. Eelarvemõju oleks 265 000 €.

8. Kasutatud kirjandus

¹ <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1309748>

² https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cervical.pdf

³ <http://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/Cervical-Cancer>

⁴ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4479218/>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/bevacizumab-avastin-fullsubmission-113516/>

⁶ <https://www.cadth.ca/sites/default/files/pcodr/pcodr-avastincc-fn-rec.pdf>

⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/bevacizumab-psd-march-2016.pdf>