

## **Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang**

<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkor) lisamine
<b>Taotluse number</b>	974

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb 2013.a esitatud taotluse „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkori) lisamine tervishoiuteenuste loetellu“ menetlemise jätkamist. Käesolevalt kompenseerib haigekassa kopsukasvajaga patsientidele teenust koodiga 309R „Kopsukasvajate kemoteraapiakuur“.

Kopsuvähis eristatakse väikeserakulist (SCLC) ja mitte-väikeserakulist vormi (NSCLC). Mitte-väikeserakulisel vormil on omakorda 3 alaliiki: adenokartsinoom, suurerakuline kartsinoom ja lamerakuline kartsinoom.

Ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt on krisotiniib näidustatud täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi (Non-small Cell Lung Cancer, NSCLC) raviks.

### **1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus.**

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest. Tegemist on tablett-raviga ning taotluse kohaselt ei pea patsient peale tableti manustamist arstliku järelevalve all viibima. Krisotiniib (Xalkori) 200 mg N60 ja 250 mg N60 maksab [redacted] eurot.

Müügiloa hoidja on teinud pakkumise [redacted]

### **2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.**

#### **2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.**

Alternatiiviks II rea ravis on dotsetakseel, mis on senine standardravi ALK-positiivsetel patsientidel. Arvestades dotsetakseeli ravikestuseks 3 kuud ning ühe kuu ravi hinnaks 106,07 eurot, kulub ühe patsiendi ravile  $3 \times 106,07 = 318,21$  eurot

#### **2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.**

Puuduvad

#### **2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.**

Ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt on krisotiniibi monoterapia kasutamist ALK-positiivse kaugelearenenud NSCLC ravis uuritud kahes mitmekesuselises ühe rühmaga uuringus. Esmane tulemusnäitaja oli mõlemas uuringus objektiivne ravivastuse määr. Teised tulemusnäitajad olid aeg tuumori vastuseni, vastuse kestus, haiguse kontrolli alla saamise määr, progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus.

Esimeses uuringus saavutati objektiivne ravivastuse määr 60% ning teises uuringus 53% uuritavatest. Esimeses uuringus kulus keskmiselt 7,9 nädalat ja teises 6,1 nädalat ravivastuseni. Ravivastuse keskmine kestus oli vastavalt 48,1 ja 42,9 nädalat. Haigus saadi kontrolli alla vastavalt 84% ja 85%. Progressioonivaba elulemus oli esimeses uuringus keskmiselt 9,2 kuud ning teises uuringus 8,5 kuud. Üldise elulemuse mediaani ei saavutatud).

Shaw et al. 2013. a juunis avaldatud avatud disainiga III faasi uuringus võrreldi krisotiniibi kemoterapiaga 347 ALK-positiivsel kopsukasvajaga patsiendil, kes olid varasemalt saanud ühe plaatinol põhineva keemiaravikuuri. Esmaseks tulemusnäitajaks oli progressioonivaba elulemus, mis krisotiniibi grupis oli keskmiselt 7,7 kuud võrreldes 3 kuuga kemoterapia grupis. Ravivastuse määr oli vastavalt 65% ja 20%. Otsene üldise elulemuse analüüs ei näidanud krisotiniibi eeliseid kemoterapia ees.<sup>1</sup>

**ESMO ravijuhendi**<sup>2</sup> kohaselt peaks ALK-positiivsetel kaaluma II rea ravina krisotiniibi, kui seda ei ole kasutatud I rea ravis.

#### **2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.**

**Inglismaa** (NICE) ei toetanud krisotiniibi kompenseerimist tulenevalt ebasoodsast kulutõhususe näitajast.<sup>3</sup>

**Šotimaa** ei toetanud krisotiniibi kompenseerimist, kuna komisjoni hinnangul ei olnud krisotiniib-ravi maksumus ja sellest saadav kasu tervisele vastuvõetavas tasakaalus ning krisotiniibi ei saanud pidada kulutõhusaks.<sup>4,5</sup>

**Kanada** – The pan-Canadian Oncology Drug Review hindas krisotiniibi kompenseerimise taotlust kahel korral. Lõpliku hinnangu kohaselt soovitati krisotiniibi kompenseerida kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi patsientidel ECOG staatusega  $\leq 2$  tulenevalt kulutõhususe aktsepteeritavast tasemest. Komitee hinnangul võib krisotiniib standardraviga võrreldes ka mitte-kulutõhusaks osutada. Krisotiniibi kompenseerimine esimese rea ravis on korduval ülevaatamisel.<sup>6</sup>

**Austraalia** (PBAC) on krisotiniibi kompenseerimistaotlust hinnanud kolm korda. Viimasel korral andis kompenseerimiseks soovitus läbi hinnakokkuleppe ja riskijagamise skeemi, lähtudes sellest, et võrreldes pemetreksediga on tõenäoline üldelulemuse paranemine 3,1 kuud ning tegeliku raviefekti mittevastavusel sellele, mille alusel kulutõhusust hinnati, kohustub taotleja riigile hüvitama aktsepteeritust väiksema kulutõhususe ning seda koos intressidega<sup>7</sup>

Haigekassa on koostanud lihtsustatud farmakoökonomilise analüüsi, võttes aluseks nii taotletava kui hetkel kasutatava alternatiivse ravikuuri hinna, konfidentsiaalse pakkumise kulujagamiseks, eeldatava ravikestuse ja eeldatavad ravimi meditsiinilise tõhususe näitajad.



<sup>1</sup> <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1214886>

<sup>2</sup> [http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl\\_7/vii56.full](http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii56.full)

<sup>3</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14282/65275/65275.pdf>

<sup>4</sup>

[http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib\\_Xalkori\\_FINAL\\_April\\_2013\\_Amended\\_08.04.12\\_\\_02.05.13\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_FINAL_April_2013_Amended_08.04.12__02.05.13_for_website.pdf)

<sup>5</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib\\_Xalkori\\_Resubmission\\_FINAL\\_September\\_2013\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/crizotinib_Xalkori_Resubmission_FINAL_September_2013_website.pdf)

<sup>6</sup> <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-xalkoriresub-fn-rec.pdf>

<sup>7</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-11/files/crizotinib-psd-11-2014.pdf>

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

Krisotiniibi soovitavaks annuseks on 250 mg kaks korda ööpäevas kuni haiguse progresseerumiseni või kuni vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Xalkori 250 mg N60 hinnaks on [REDACTED] eurot. Ühe kuu ravimaksumuseks on seega originaali hind.

Shaw et al. kohaselt oli krisotiniibi objektiivse ravivastuse määr 65% 1,5 kuud pärast ravi alustamist ning selle püsimise mediaan 7,4 kuud [REDACTED]

[REDACTED] Seega maksab ühe patsiendi ravi haigekassale [REDACTED] eurot.

Taotleja prognoosib kuni 6 patsienti aastas. Kuue patsiendi ravi maksaks [REDACTED] eurot.

Krisotiniibi kohta ei ole haigekassale esitatud usaldusväärseid andmeid, mis kinnitaks, et see parandab kemoterapiaga võrreldes üldist elulemust. Võttes usaldusväärsemate andmete puudumisel aluseks PBAC-i eelduse, et keemiaraviga võrreldes parandab krisotiniib üldist elulemust 3,1 kuud oleks täiendkulu tõhususe määr ICER<sub>LYG</sub> ([REDACTED] [REDACTED] eurot.

Teenuse osutamiseks on vaja teha ALK fusiooni geeni test. Selleks teostatakse immuunohistokeemiline uuring või FISH-test kasvaja koest. Test tuleks teha kõikidel patsientidel, kes on antud ravi kandidaadid, seega metastaatilise mitteväikerakk-kopsukartsinoomiga haigetele, kellel plaatinapreparaadiga ravi osutub ebaefektiivseks.

Koodid on selleks:

66804 - Immuunohistokeemiline või tsütokeemiline uuring ühel koelõigul või tsütoloogilisel preparaadil (1 klaas), 30,07 eurot;

66823 - Hematoksüliin-eosiin värvinguga pahaloomulisuse diferentseeringuga biopsiamaterjali uuring (1 blokk), 12,13 eurot.

Immuunohistokeemia 3+ positiivsuse korral on vajalik teha kinnitav FISH test:

66637 - Interfaasi FISH histoloogilisest materjalist lümfo- ja müeloproliferatiivsete haiguste kahtluse korral, hind 258,16 eurot.

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

Teenusega on seotud onkoloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskhaiglate ravi rahastamise lepingutesse ambulatoorse ja statsionaarse onkoloogia lepingutesse.

**5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.**

Väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui krisotiniibi kasutatakse I rea ravis.

**6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.**

Täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi II rea raviks.

**7. Kokkuvõte.**

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoterapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkor) lisamine	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Dotsetakseel teenuses 309R	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>LYG</sub> [redacted] eurot.	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Kuni 6 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 kuu ravi maksumus [redacted] eurot, millele on eelnenud 2 kuud tasuta ravi	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkinaaspositiivse (ALK-positiivse) kauglearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi II rea raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	[redacted] millele lisandub ALK fusiooni geenitestiga seotud kulu.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Krisotiniib pikendab progressioonivaba elulemust 4,7 kuud võrreldes hetkel rahastatava keemiaraviga. Üldise elulemuse paranemine ei ole hetkel veenvalt tõendatud. Krisotiniibi ei saa pidada kulutõhusaks ravimeetodiks pakutud hinnatasemel. Keskmise ravikestuse [redacted] maksab ühe patsiendi ravi [redacted] eurot.	

## 2016. aasta täiendused

2014 aasta lõpus ilmus uuring, mis võrdles krisotiniibi ravi eelnevalt ravimata kauglearenenud ALK-positiivse mitteväikerakk-kopsuvähi korral pemetrekseed+tsisplatiin raviga (PROFILE 1014). Selle tulemusel on krisotiniibi müügiloale on lisandunud näidustus ALK-positiivse kauglearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku raviks. Taotleja on esitanud uuringu tulemused ka menetlusse, kuid taotletava näidustuse kulutõhususe hindamise seisukohalt (2. rea ravi) need kalkulatsiooni tulemust ei muuda, kuna viimases uuringus hinnati krisotiniibi eelnevalt ravimata patsientidel (1. reas).

Müügiloahoidja on esitanud uue konfidentsiaalse hinnapakkumise (hind haiglale: [redacted] €), mis eespool toodud eelduste puhul annab ICER<sub>LYG</sub> väärtuseks [redacted] €. Seega on tehtud pakkumine veelgi ebasoodsam kui eelmisel aastal pakutud [redacted].

Haigekassa on tellinud Tartu Ülikooli peremeditsiini ja rahvatervishoiu instituudilt teenuse 309R ning selle koosseisu taotletavate raviskeemide (sh. krisotiniib) tervikliku kulutõhususe hindamise.

## 2016. aasta kokkuvõtte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoterapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkor) lisamine	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Dotsetakseel teenuses 309R	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>LYG</sub> [redacted] €	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Kuni 6 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 kuu ravi maksumus [redacted] €.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi II rea raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	[redacted] €, millele lisandub ALK fusiooni geenitestiga seotud kulu	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Krisotiniib pikendab progressioonivaba elulemust 4,7 kuud võrreldes hetkel rahastatava keemiaraviga. Üldise elulemuse paranemine ei ole hetkel veenvalt tõendatud. Krisotiniibi ei saa pidada kulutõhusaks ravimeetodiks pakutud hinnatasemel. Keskmise ravikestuse korral (8 kuud) maksab ühe patsiendi ravi [redacted] eurot.	

## 2017. aasta täiendused.

Täiendavat tõendusmaterjali (originaaluuringuid, süstemaatilisi ülevaateid, metanalüüse vms), võrreldes eelmise aastaga, taotlusele lisatud ei ole.

Valminud on Tartu Ülikoolilt tellitud Tervisetehnoloogia hindamise raport TTH28 „Kopsukasvajate kemoterapia kliiniline tõenduspõhisus ja kulutõhusus“, kus muu hulgas on võetud kokku senine kättesaadav tõendusmaterjal krisotiniibi kohta ning koostatud uus Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe hinnang.

Nii ESMO kui NCCN ravijuhised soovivad krisotiniibi kasutada ALK translokatsiooniga kopsukasvaja ravis krisotiniibi juba esimeses reas.

TTH raportis<sup>1</sup> sedastati, et krisotiniibi kasutamine ALK-positiivse mitte-väikerakk kopsuvähiga haigetel nii esimese kui teise rea ravina pärast platinapõhist keemiaravi pikendab võrreldes standardraviga progressioonivaba elulemust kuni 3 kuu võrra.

Tuginedes Iirimaa hinnangule eeldatakse raportis krisotiniibist tulenevaks tervisevõiduks 0,252 QALY ning lisakulu avalike hindade alusel võrreldes tsisplatiin+gemtsitabiiniga 48 400 €. Ravi kestuseks krisotiniibiga on arvestatud 11 kuud (uringu PROFILE 1014 alusel). Seega oleks krisotiniibi ICER QALY väärtus Eesti tingimustes 192 000 €. Raportis on sarnaselt teistele uutele ravimitele läbi viidud ka tundlikkusanalüüs stsenaariumiga, kui krisotiniib oleks 1/3 võrra odavam (ühe patsiendi ravimi maksumuseks 36 700 €). Sel juhul oleks ICER QALY 120 000 €.

Arvestades, et aastas on Eestis 5 kuni 10 ALK-positiivset haiget ja täiendavad ravimikulud on 30 000–48 000 € iga haige kohta, oleks täiendavad iga-aastased kogukulud krisotiniibi kasutusele võtmisel suurusjärgus 150 000–480 000 €.

Krisotiniibi kasutamise eelduseks on ALK-testimine ja need kulud jääks olemata, kui krisotiniibi ei kompenseerita. ALK-positiivsete kopsukasvajate esinemissagedus on väike, kuid krisotiniibi potentsiaalseks sihtrühmaks sobivaid kopsuvähi haigeid (adenokartsinoomiga) on Eestis aastas kuni 200 ja arvestada tuleb nende kõigi testimisega.

NICE raporti hinnangul [66] maksab ühe haige ALK-testimine 200 eurot (153 £) ja sel hinnatasemel oleks 200 haige testimise kogukulu umbes 40 000 eurot aastas. Selle maksumuse ülekandmine Eestisse võib alahinnata tegelikke testimise kulusid, sest ei ole teada, kas antud hinnang sisaldab testimise valideerimise ja kvaliteedi kontrolli maksumust.

### 2017. aasta kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Kopsukasvajate kemoterapiakuur, ravimi krisotiniib (Xalkor) lisamine	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoteraapia Ühing	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Dotsetakseel teenuses 309R	
<b>Kulutõhusus</b>	ICER <sub>QALY</sub> 120 000 -192 000 €	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Kuni 6 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 kuu ravi maksumus [redacted] €.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Täiskasvanutele varem ravitud anaplastilise lümfoomkineaaspositiivse (ALK-positiivse) kaugelearenenud mitte-väikeserakulise kopsuvähi II rea raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	[redacted] €, millele lisandub ALK fusiooni geenitestiga seotud kulu	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Krisotiniib annab eeldatavalt 0,252 QALY võrra täiendavat kliinilist kasu võrreldes hetkel rahastatava keemiaraviga. Üldise elulemuse paranemine ei ole hetkel veenvalt tõendatud. Krisotiniibi ei saa pidada kulutõhusaks ravimeetodiks pakutud hinnatasemel. Keskmise ravikestuse korral (11 kuud) maksab ühe patsiendi ravi [redacted] €.	

<sup>1</sup> <http://rahvatervis.ut.ee/tth>