

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, 1 ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1103

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) taotleb ravimi bortesomiib lisamist tervishoiuteenuse 317R (müeloomi ja plasmotsütoomi kemoteraapiakuur) koosseisus olevale MPT (melfalaan, prednisoloon, talidomiid) ja talidomiidi sisaldava säilitusravi raviskeemile, koos teenuse hinna vastavalt ümberarvestamisega.

Bortesomiib on hetkel esmaravis kompenseeritud patsientidel, kellel planeeritakse tüvirakkude siirdamist.

Taotletav ravimikombinatsioon ei ole hetkel Euroopa ravimiameti poolt heakskiitu saanud ega kajastu bortesomiibi müügiloal.

Samaaegselt on EHS esitanud taotluse, milles soovitakse samal patsiendigrupil talidomiid bortesomiibi vastu välja vahetada e kasutada MPT skeemi asemel MPB (melfalaan, prednisoloon, bortesomiib) skeemi.

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

Teenuse kulus kajastub ainult ravimikulu. Teenuse kulud koosnevad induktsioonravi kuludest, millele lisanduvad säilitusravi kulud.

### 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

#### 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Alternatiiviks on MPT raviskeem, millele järgneb säilitusravi talidomiidiga. Mõistlik oleks kulude kalkuleerimisel arvestada mitte hetkel kehtivat talidomiidi hinda vaid eeldatavalt aastal 2016 kehtima hakkavat talidomiidi hinda, mille kohta haigekassal on esialgne informatsioon juba olemas.

Tabelis on esitatud ühe keskmise patsiendi ravi kogukulud arvestades induktsioonravi ja kahe aasta pikkust säilitusravi.

	Kuuri kirjeldus	Ravikindlustuse kulu
MPT induktsioon	Talidomiidi 150mg* päevas igas tsükli e. 6 nädala jooksul. Arvestuslik ravi kestvus 9 tsükli. Lisaks melfalaani ja prednisooni igas tsükli**. Kokku 378 ravipäeva.	0,2771 €/mg x 150mg x 42 päevane tsükkel x 9 tsükli e 15 712 €
Talidomiid säilitusravi	50 mg/p igapäevaselt kokku 730 ravipäeva.	0,2771 €/mg x 50mg x 730 p e 10 114 €
<b>KOKKU MPT+T</b>		<b>25 826 €</b>

MPBT induktsioon	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg*** arvestusliku keskmise patsiendi kohta igas tsüklis vastavalt annustamisjuhendile. Arvestuslik ravi kestvus 9 kuuenädalast tsükli e. kokku 52 süstet.  Talidomiid 50 mg/p igapäevaselt kokku 378 päeva  Lisaks melfalaani ja prednisooni retseptiga	■ €/mg x x 52 süstet e 43 357 €  0,2771 €/mg x 50mg x 378 p e 5 237 €
Bortesomiib+talid omiid säilitusravi	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg*** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala e kokku 52 süstet.  Talidomiid 50 mg/p igapäevaselt. Kokku 730 ravipäeva.	■ €/mg x mg x 52 süstet e 43 357 €  0,2771 €/mg x 50mg x 730 p e 10 114 €
<b>KOKKU MPBT+BT</b>		<b>102 065 €</b>

\*2014. aastal kehtivas tervishoiuteenuste loetelus on kuuri 317R hinnaarvestuse aluseks raviskeemide MPT100 ja MPT200 võrdne kasutus. Kulu arvestuses kasutame seega annust 150mg.

\*\* Kuivõrd kummagi alternatiivi (MPT ja MPBT) juures on melfalaani ja prednisooni annused võrdsed, siis võib need maksumuse arvestusest välja taandada. Lisaks on need ravimid tasustatud soodusravimite eelarvest.

\*\*\* Tulenevalt asjaolust, et bortesomiibi ettevalmistatud süstelahus ei säili üle 8 tunni ei pruugi olla võimalik viaali ülejääki järgmisel patsiendil kasutada. Seega tuleks keskmise patsiendi kohta arvestada terve viaali e 3,5 mg bortesomiibiga, mis veelgi tõstab taotletud ravikuuri maksumust ja lisakulu.

Hinnavõrdlusest nähtub, et taotletav MPBT+BT raviskeem on alternatiivsest MPT+T raviskeemist 3,95 korda kallim.

## 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil kulutused puuduvad.

## 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Ühtegi kliinilist uuringut, milles oleks taotletud raviskeemi võrreldud hetkel rahastatavaga haigekassale teadaolevalt teostatud ei ole. Taotleja on esitanud kaudse võrdluse, mis siiski ei ole järelduste tegemiseks sobiv, kuna ei arvesta, et erinevates uuringutes võivad patsiendid ja nende käsitus oluliselt erineda.

Meditiiniline ekspert on avaldanud oma hinnangus arvamust, et „kaudse võrdluse alusel näidati VMP (e MPB) selget eelist kõikide tulemusnäitajate osas võrreldes MPT-ga, mis annab siiski kindluse, et MPV on oluliselt efektiivsem kui praegune standardravi MPT järgi“. Selline hinnang on vastuolus NCCN juhistes toodud hinnanguga, mille kohaselt „MPB skeemi eelisteks MPT ees on kiirem ja püsivam

täieliku ravivastuse saavutamine, kuid üldise ja progressioonivaba elulemuse osas erinevust ei ole“.

Isegi juhul kui eeldada, et MPB raviskeem on sama tulemuslik kliinilises praktikas kui hetkel rahastatav MPT raviskeem ei anna taotluse aluseks olev uuring (Palumbo et al., 2014) alust järeltada, et MPT skeemile bortesomiibi lisamine annaks iseenesest täiendavat elulemuskasu. See asjaolu tuleneb uuringudisainist, kus MPBT induktsioonravile järgnes pikk säilitusravi faas bortesomiibi ja talidomiidi kombinatsioonraviga, kuid võrdlusgrupp ei saanud mingisugust säilitusravi. Seega oleks informatiivsem võrdlusuuring, kus mõlemas grupis saaksid patsiendid säilitusravi.

Taotletud ravimikombinatsiooni ei mainita ei bortesomiibi ega talidomiidi müügiloal.

NCCN juhises<sup>1</sup> (v 4.2015 märts 2015) taotletud ravimikombinatsiooni mittesiirdatavate patsientide induktsioonravis ei mainita ei esmaselt soovitatavate ega teiseste valikute seas. Säilitusravi osas annab juhise võrdse eelistuse nii talidomiidile, lenalidomiidile kui bortesomiibile.

ESMO juhises<sup>2</sup> (2013) taotletud ravimikombinatsiooni mittesiirdatavate patsientide induktsioonravis ei mainita. Säilitusravi ei soovitata süstemaatiliselt rakendada.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Kulutõhususe uuringuid taotletava teenuse kohta kirjanduses ei leidu.

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

Lisakulu tekib tervishoiuteenuste osas. Igal aastal alustab ravi eelduslikult 27 patsienti. Esimesel aastal on kulud induktsioonravile ja järgneval kahel aastal säilitusravile. Esimesel aastal on lisakulu 888 tuhat €, mis stabiliseerub kolmandal aastal tasemel 2,06 milj € aastas.

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

Seos teiste erialadega puudub. Taotluse rahuldamise korral tuleb ümber arvestada teenuse 317R maksumus ja vastavalt suurendada hematoloogia eriala ambulatoorse ravijuhu keskmist maksumust.

---

<sup>1</sup> [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)

<sup>2</sup> [http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl\\_6/vi133.full.pdf+html](http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi133.full.pdf+html)

## 5. Teenuse vää- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Väär- ja liigkasutamine on võimalik juhul kui ravimit kasutada väljaspool heaks kiidetud näidustusi. Majanduslikud mõjud oleks ravimi maksumusest tulenevalt tõsised.

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

Optimaalse kasutamise tagamise võimalus on tagatav tänu haigekassa rutiinsetele kontrollimeetmetele (näiteks sihtvaliku alusel läbi viidav ravidokumentide kontroll).

## 7. Kokkuvõte

Taotletava raviskeemi suurem efektiivsus võrreldes hetkel haigekassa poolt rahastatava raviga ei ole tõendatud. Taotletavat skeemi ei mainita NCCN ega ESMO ravijuhendites ega ole seda hinnatud ka Euroopa Raviameti poolt. Raviskeem on vähemalt 3,95 korda kallim hetkel rahastatavast.

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, 1 ravikuur	Taotletakse teenuse 317R hinna muutmist
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti hematoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Hetkel rahastatav MPT raviskeem ja säilitusravi talidomiidiga	
<b>Kulutõhusus</b>	Ei ole kulutõhus, kuna on tõendamata paremus hetkel rahastatava alternatiivse ravi ees, kuid kulu patsiendi kohta on minimaalselt 3,95 korda suurem.	
<b>Omaosalus</b>	Pole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	Vajadus tõendatult alternatiividega võrreldes elu pikendavate ja kulutõhusate ravivõimaluste järele on alati olemas	
<b>Teenuse piirhind</b>	Taotluse heakskiitmisel tuleb arvutada ümber teenuse 317R piirhind.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Patsientidele heas üldseisundis, kellele ei ole vereloome tüvirakkude siirdamine näidustatud.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	2,06 miljonit € aastas (esimesel ja teisel aastal on kulu väiksem).	

<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava raviskeemi suurem efektiivsus võrreldes hetkel haigekassa poolt rahastatava raviga ei ole tõendatud. Taotletavat skeemi ei mainita NCCN ega ESMO ravijuhendites ega ole seda hinnatud ka Euroopa Ravimiameti poolt. Raviskeem on vähemalt 3,95 korda kallim hetkel rahastatavast.	
---	--	--

## **2016. aasta täiendused**

2015. aastal uusi kliinilisi tõendusmaterjale menetlusse lisandunud ei ole. Samuti pole taotletava ravimikombinatsiooniga täiendatud bortesomiibi müügiolal olevaid näidustusi. ESMO ravijuhendit uuendatud ei ole ning NCCN ravijuhendi uus versioon (V 3.2016) taotletud raviskeemi mittesiirdatavatele patsientidele jätkuvalt ei maini. Soovitus bortesomiibi kasutamiseks säilitusraviks on jäänud samaks. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.

Eesti Müeloomiliit on esitanud arvamuse bortesomiibi võimaliku kasutuselevõtu kohta siirdamisnäidustusega müeloomipatsientide 1. raviliinis ning säilitusravis. Eesti Müeloomiliit leiab, et bortesomiibi rahastamine on eelkõige vajalik MPV ja MPV + VT raviskeemides siirdamise näidustustusega müeloomipatsientidele. Võrreldes hetkel kasutusel oleva talidomiidiga hindab Eesti Müeloomiliit bortesomiibist saadavat kasu suuremaks ning selle talutavust paremaks. Eesti Müeloomiliit on oma seisukoha kujundanud lähtuvalt oma arvamuses viidatud teaduspublikatsioonidest, mis võrdlevad bortesomiib-melfalaan-prednisoon vs melfalaan.prednisoon<sup>3</sup>, induktsioonravi bortesomiib-melfalaan-prednisoon vs bortesomiib-talidomiid-prednisoon ning selle järgnev säilitusravi bortesomiib-talidomiid vs bortesomiib-prednisoon<sup>4</sup> siirdamisnäidustusega eelnevalt ravimata patsientide ravitulemusi, mis leidsid, et melfalaanil on oluline roll vanemate müeloomipatsientide esmasel ravis. Müeloomiliit viitab ka uuringule, mis näitab raskete kõrvaltoimete sagenemist bortesomiibi lisamisels MPT-VT ravile<sup>5</sup>, meta-analüüsile, mis hõlmab 6 uuringut, mis võrdles melfalaan-talidomiid-prednisoon vs melfalaan-prednisoon raviviise<sup>6</sup>. Müeloomiliit on viidanud ka retrospektiivsele *case-matched* uuringule, kus on otseselt võrreldud talidomiid-prednisoon-melfalaan vs bortesomiib-prednisoon-melfalaan<sup>7</sup>.

Käesoleva hinnangu koostamise hetkel on täiendamisel Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituudis 2014. a. valminud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsuse, ohutuse ja kulutõhususe hindamise raport.

2016. aasta alguses on talidomiid viidud tervishoiuteenuste loetelust soodusravimite loetellu, talidomiidi hind on tõusnud ning bortesomiibi hind langenud. Seega on muutuseid punktides 2.1., 2.2. ja 3.

Esitame alljärgnevalt uue kulukalkulatsiooni arvestades praegust talidomiidi ning bortesomiibi maksumust:

<sup>3</sup> <http://jco.ascopubs.org/content/31/4/448.long>

<sup>4</sup> <http://www.bloodjournal.org/content/124/12/1887.long?sso-checked=true>

<sup>5</sup> <http://jco.ascopubs.org/content/32/7/634.full>

<sup>6</sup> <http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/118/5/1239.full.pdf?sso-checked=1>

<sup>7</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajh.23641/pdf>

	Kuuri kirjeldus	Ravikindlustuse kulu
MPT induktsioon	Talidomiidi 150mg* päevas igas tsükli e. 6 nädala jooksul. Arvestuslik ravi kestvus 9 tsükli. Lisaks melfalaani ja prednisooni igas tsükli**. Kokku 378 ravipäeva.	0,1897 €/mg x 150mg x 42 päevane tsükkel x 9 tsükli e 10 756 €
Talidomiid säilitusravi	50 mg/p igapäevaselt kokku 730 ravipäeva.	0,1897 €/mg x 50mg x 730 p e 6 924 €
<b>KOKKU MPT+T</b>		<b>17 680 €</b>
MPBT induktsioon	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg*** arvestusliku keskmise patsiendi kohta igas tsükli vastavalt annustamisjuhendile. Arvestuslik ravi kestvus 9 kuuenädalast tsükli e. kokku 52 süstet.  Talidomiid 50 mg/p igapäevaselt kokku 378 päeva  Lisaks melfalaani ja prednisooni retseptiga	██████████ €/mg x ██████████ x 52 süstet e 26 526 €  0,1897 €/mg x 50mg x 378 p e 3 585 €
Bortesomiib+talidomiid säilitusravi	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg*** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala e kokku 52 süstet.  Talidomiid 50 mg/p igapäevaselt. Kokku 730 ravipäeva.	██████████ €/mg x ██████████ x 52 süstet e 26 526 €  0,1897 €/mg x 50mg x 730 p e 6 924 €
<b>KOKKU MPBT+BT</b>		<b>63 561 €</b>

\*2015. aastal kehtinud tervishoiuteenuste loetelus on kuuri 317R hinnaarvestuse aluseks raviskeemide MPT100 ja MPT200 võrdne kasutus. Kulu arvestuses kasutame seega annust 150mg.

\*\* Kuivõrd kummagi alternatiivi (MPT ja MPBT) juures on melfalaani ja prednisooni annused võrdsed, siis on need maksumuse arvestusest välja taandatud.

\*\*\* Tulenevalt asjaolust, et bortesomiibi ettevalmistatud süstelahus ei säili üle 8 tunni ei pruugi olla võimalik viaali ülejääki järgmisel patsiendil kasutada. Seega tuleks keskmise patsiendi kohta arvestada terve viaali e 3,5 mg bortesomiibiga, mis veelgi tõstab taotletud ravikuuri maksumust ja lisakulu.

Hinnavõrdlusest nähtub, et taotletav MPBT+BT raviskeem on alternatiivsest MPT+T raviskeemist 3,6 korda kallim.

Talidomiidi puhul peab patsient maksma 1,27 € 100% soodusretsepti omaosalust kahe kuu ravimi kohta. Bortesomiibi puhul patsiendil otsesest omaosalust ei ole, kuid patsient peab iga kahe nädala järel ravisutuses süstimas käima.

Vastavalt tuli korrigeerida ka lisakulu:

Igal aastal alustab ravi eelduslikult 27 patsienti. Esimesel aastal on kulud induktsioonravile ja järgneval kahel aastal säilitusravile. Esimesel aastal on lisakulu 523 tuhat €, mis stabiliseerub kolmandal aastal tasemel 1,23 milj € aastas.

2016. a kokkuvõtte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, 1 ravikuur	Taotletakse teenuse 317R hinna muutmist
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Hetkel rahastatav MPT raviskeem ja säilitusravi talidomiidiga	
<b>Kulutõhusus</b>	Ei ole kulutõhusus, kuna on tõendamata paremus hetkel rahastatava alternatiivse ravi ees, kuid kulu patsiendi kohta on minimaalselt 3,6 korda suurem.	
<b>Omaosalus</b>	Pole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	Vajadus tõendatult alternatiividega võrreldes elu pikendavate ja kulutõhusate ravivõimaluste järele on alati olemas	
<b>Teenuse piirhind</b>	Taotluse heakskiitmisel tuleb arvutada ümber teenuse 317R piirhind.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Patsientidele heas üldseisundis, kellele ei ole vereloome tüvirakkude siirdamine näidustatud.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	1,23 miljonit € aastas (esimesel ja teisel aastal on kulu väiksem).	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava raviskeemi suurem efektiivsus võrreldes hetkel haigekassa poolt rahastatava raviga ei ole tõendatud. Taotletavat skeemi ei mainita NCCN ega ESMO ravijuhendites ega ole seda hinnatud ka Euroopa Ravimiameti poolt. Raviskeem on vähemalt 3,6 korda kallim hetkel rahastatavast.	