

## 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>	929

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Eesmärgiks on müeloomi või plasmotsütoomi patsientidel, kellel autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine ei ole näidustatud, võtta esmasliini ravina kasutusele bortesomiib koos melfalaani ja prednisolooniga. Käesoleval hetkel on mittesiirdatavate patsientide esmavaliku ravina kompenseeritavad (kompleksteenuse 317R hinna arvestuse aluseks) melfalaani, prednisolooni ja talidomiidi sisaldavad raviskeemid (MPT 100, MPT 200). Bortesomiibi kasutamist rahastab haigekassa käesolevalt neil patsientidel, kellel planeeritakse tüvirakkude siirdamist ning haiguse retsidiivi korral.

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

Taotluses toodud teenuse hinna põhjendus on adekvaatne. See sisaldab endas taotletava ravimi kulu igas tsüklis ja lisaks retseptiga väljastatavate retseptiravimite kulusid.

### 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

#### 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Käesoleval hetkel on antud näidustusel kompenseeritavad erinevad talidomiidi sisaldavad skeemid. Võrdluseks on sobivad raviskeemid, mis sisaldavad melfalaani ja prednisolooni ning lisaks vastavalt talidomiidi (MPT) või bortesomiibi (VMP).

Skeemi lühend	MPT200/MPT100	VMP
Kirjeldus	Talidomiidi 150mg* päevas igas tsüklis e. 6 nädala jooksul. Arvestuslik ravi kestvus 9 tsüklit. Lisaks melfalaani ja prednisooni igas tsüklis	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg*** arvestusliku keskmise patsiendi kohta igas tsüklis vastavalt annustamisjuhendile. Arvestuslik ravi kestvus 9 tsüklit e. kokku 52 süstet. Lisaks melfalaani ja prednisooni.
Märkused	Melfalaan ja prednisoon retseptiga**.	Melfalaan ja prednisoon retseptiga**.
Maksumus	0,041€/mg x 150mg x 42 päevane tsükkel x 9 tsüklit e. 2325€	357,95€/mg x 2,34mg x 52 süstet e. 43555€

\*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 juures on melfalaani ja prednisooni annused võrdsed, siis võib need maksumuse arvestusest välja taandada.

\*\*\* 2,34mg kasutamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

Bortesomiibi müügiloahoidja on teinud ka täiendava konfidentsiaalse hinnapakumise madalamal tasemel. Seda arvestades jääb VMP skeemi maksumus endiselt kordades kõrgemaks hetkel rahastatavast MPT skeemist.

## 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Tasuda tuleb nii taotletava skeemi kui alternatiivse skeemi korral võrdselt retseptiravimite omaosalus.

## 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Taotleja tugineb VISTA uuringule, milles võrreldi bortesomiibi lisamise mõju melfalaanile ja prednisoloonile. Üldelulemus paranes bortesomiibi grupis 13,3 kuu võrra. Samas märgib taotleja ja ka meditsiinilise eksperthinnangu andja, et käesoleval hetkel on Eestis taotluses kirjeldatud patsientidel esmavaliku raviks melfalaan ja prednisoloon koos talidomiidiga, mitte melfalaan ja prednisoloon nagu VISTA uuringu võrdlusharus. Haigekassa järelepärimisele otseste võrdlusuuringute kohta vastati, et taotleja ei ole teadlik topeltpimedast randomiseeritud uuringust, kus võrreldakse MP raviskeemi kombinatsioonis omavahel talidomiidi (MPT) ja bortesomiibi (MPV). Meditsiinilise hinnangu andja tõdeb samuti, et bortesomiibi ja talidomiidi sisaldavaid skeeme omavahel uuringutes võrreldud ei ole. Seega pole ka VISTA uuring antud taotluse kontekstis otseste järelduste tegemisel bortesomiibi ja talidomiidi omavahelise võrdluse kohta iseseisvana arvestatav.

Taotleja on VISTA uuringus nähtud bortesomiibi tulemusi elulemuse osas võrrelnud talidomiidi uuringute meta-analüüsi tulemustega. Selliselt tehtud kaudne võrdlus ei ole sobiv ravimite omavahelise erinevuse väljatoomiseks, kuna see eirab tõsiasja, et erinevatesse uuringutesse kaasatud patsiendid (ja seega ka baasrisk) võivad olla väga erinevad, samuti on erinev jälgimisaeg jne. Korreksem oleks võrrelda ja statistiliselt analüüsida näiteks uuringutes nähtud šansside või riskide suhteid (vt ka PBAC hinnang punktis 2.4).

Taotleja viitab ka talidomiidi toksilisusele, kuid ei too välja, kuidas see erineb võrdluses bortesomiibiga. Taotlusele lisatud uuringutes on 3. või 4. astme kõrvaltoimete arv suurem melfalaan-prednisoonist nii talidomiidi kui bortesomiibi kasutamisel.

Kokkuvõttes ei ole käesoleval hetkel veenvaid materjale, mille alusel saaks hinnata bortesomiibi efektiivsemaks või ohutumaks võrrelduna talidomiidiga patsientidel, kes vajavad esmavaliku ravi, kuid kellel ei ole siirdamine planeeritud (vt ka p 2.4 teiste riikide hinnangutest).

Seega on kohaldatav kuluminimeerimise analüüs, mille korral võrreldakse vaadeldavate ravimite kasutamise kulusid. Taotletava ravimi kasutamisel on ravimikulud 18,7 korda kõrgemad kui hetkel rahastatava talidomiidi kasutamisel.

## 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

NICE (UK)<sup>1</sup>. Hindas samasisulist taotlust (bortesomiib vs talidomiid mittesiirdatavate haigete induktsioonravis). 2011. a. on ta andnud hindamise tulemusena soovitusena kasutada esmavalikuna talidomiidi. Bortesomiibi kasutada vaid patsientidel, kel talidomiidi suhtes esineb vastunäidustusi või seda ei talu. Hinnangu kohaselt saavutatakse talidomiidiga täiendavat kasu patsientidel 1,21 QALY (kvaliteediga kohandatud eluaastad) ning bortesomiibiga 1,19 QALY ulatuses, seejuures on talidomiidi maksumus odavam.

SMC (Šotimaa)<sup>2</sup> on hinnanud bortesomiibi 2009. a. ja selle tulemusena soovib seda kõnealusel patsientide populatsioonil kasutada 2. rea ravina.

PBAC (Austraalia)<sup>3</sup> on hinnanud bortesomiibi kõnealusel näidustusel viimati 2010. a. ja taotluse tagasi lükanud. Austraalias esitatud taotluses võrreldi VISTA uuringust saadud tulemusi kaudsel meetodil 5 erineva talidomiidi uuringuga, mis olid läbi viidud sarnastel patsientidel (Hulin 2009, Palumbo 2008, Wijermans 2008, Facon 2007, Gulbrandsen 2008). Kokkuvõttes järeldas PBAC, et erinevad võrdlused, mida nende uuringute baasil saab teha ei võimalda kokkuvõttes kinnitada taotleja väidet, et bortesomiib on talidomiidist efektiivsem. Kõrvaltoimete osas märgiti, et need on kahel ravimil kvalitatiivselt erinevad, kuid ei leitud, et bortesomiibi ohutus ületaks talidomiidi oma.

Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut<sup>4</sup> on hinnanud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust 2014. a. Valminud raportis soovitatakse siirdamiseks mittesobivate patsientide induktsioonil esmavalikuna kasutada MPT-skeemi, mille järel kasutatakse retsidiivi korral bortesomiibi sisaldavat skeemi. Praegune müeloomtõve ravi rahastus on soovitusena kooskõlas.

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

Taotleja hinnangul vajaks ravi keskmiselt 27 patsienti aastas. Taotletava VMP skeemi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega 27\*43555€ e. 1175985€. Alternatiivse MPT200 skeemi korral oleks vastav kulu 27\*2325€ e. 62775€. Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele seega 1175985€ - 62775€ e. 1113210€.

Kaasneb ka kulu ambulatoorsete ravimite eelarvele, kuid see ei erine kummagi alternatiivi korral e. pole käsitletav lisakuluna.

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

Teenust osutatakse hematoloogia erialal. Punktis 3 toodud lisakulu võrra tuleks suurendada hematoloogia eriala statsionaarse lepingu rahalist mahtu. Märkimisväärset seost teiste erialadega pole.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline kummagi alternatiivi korral.

---

<sup>1</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13515/55420/55420.pdf>

<sup>2</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/bortesomib\\_\\_Velcade\\_\\_2nd\\_Resubmission\\_\\_FINAL\\_Oct\\_2009\\_Revisioned\\_031109\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/bortesomib__Velcade__2nd_Resubmission__FINAL_Oct_2009_Revisioned_031109_for_website.pdf)

<sup>3</sup> <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-bortesomib-mar10>

<sup>4</sup> [http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5684/3/TTH07\\_M%c3%bceloom\\_veebruuar2014.pdf](http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5684/3/TTH07_M%c3%bceloom_veebruuar2014.pdf)

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.  
Kohaldamise tingimuseks on vajalik seada: *mittesiirdatavate patsientide esmavaliku raviks*

7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoetiliste tüvirakkude siirdamine, 1 ravikuur	Varasemalt on taotletud sarnast teenust ka siirdamisele minevatele patsientide esmavaliku raviks.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti hematoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Talidomiidi sisaldavad raviskeemid	
<b>Kulutõhusus</b>	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus ei ole tõestatud ning ravi on ca 18,7 korda kulukam hetkel rahastatava talidomiidiga võrreldes.	
<b>Omaosalus</b>	Retseptiga välja kirjutatavate kaasnevate ravimite puhul tuleb tasuda omaosalus 1,27€ iga retsepti kohta.	Omaosalus on sama mõlema vaadeldava alternatiivi korral.
<b>Vajadus</b>	Ebaselge, kuna alternatiivne ja sarnaste efektiivsus- ning ohutusnäitajatega ravi on hetkel kättesaadav.	
<b>Teenuse piirhind</b>	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks €1252,84	Ravimi manustamiskordade arv erinevates tsüklites on erinev. Ei ole otstarbekas kuuri hinda kehtestada ka korraga 54 nädalale.
<b>Kohaldamise tingimused</b>	mittesiirdatavate patsientide esmavaliku raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	1113210€	Ravimi müügiloahoidja on teinud täiendava konfidentsiaalse hinnapakkumise, mille korral on lisakulu väiksem.

<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava teenuse (VMP) korral ei ole veenvalt tõestatud paremust ei üldelulemuse ega talutavuse osas võrreldes hetkel rahastatava alternatiivse teenusega (MPT). Taotletav teenus on ca 18,7 korda alternatiivist kulukam. Kuivõrd samaväärne ravi on hetkel kättesaadav, jääb ka vajadus uue teenuse järele ebaselgeks.	
--	--	--

## 2015. aasta täiendused:

2015. aastal uusi arvesse võetavaid kliinilisi tõendusmaterjale antud taotluse toetamiseks esitatud ei ole. Eesti müeloomiliit viitab oma e-kirjas haigekassale (07. aprill 2015) erinevatele kaudsetele võrdlustele, mis müeloomiliidu hinnangul näitavad bortesomiibi sisaldava induktsioonravi eeliseid praegu rahastatava MPT induktsioonraviga võrreldes. Kõik esitatavad võrdlused kannatavad tüüpiliste kaudsete võrdluste puuduste all. Jätkuvalt ei ole võimalik teha kauguleulatuvaid järeldusi elulemuse erinevuste kohta (MPT vs MPB), mis pärinevad erinevatest uuringutest, milles tavaliselt võrdlusraviks kummagi puhul on olnud MP raviskeem. Korreksem oleks kaudses võrdluses nn *time to event* tüüpi tulemusnäitajate korral (näiteks PFS, OS) omavahel võrrelda tulemusnäitajate saavutamise riskisuhteid (Hazard ratio). Selline analüüs täpselt taotlust puudutavas küsimuses on läbi viidud PBAC poolt Austraalias. Järeldatud on, et esitatud kliiniliste uuringute andmestik ei toeta seisukohta, et bortesomiib oleks efektiivsem talidomiidist induktsioonravis ning bortesomiibi kõrgem hind talidomiidi ees ei ole põhjendatud<sup>5</sup>.

NCCN ja ESMO ravijuhiste seisukohtades muutusi ei ole toimunud. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.

2016. aastast alates on tõenäoline võrdlusravimi talidomiidi maksumuse tõus. Seega on muutuseid punktides 2.1. ja 3.

Esitame alljärgnevalt uue kulukalkulatsiooni arvestades haigekassale teadolevat talidomiidi hinda alates 2016. aastast:

Skeemi lühend	MPT200/MPT100	VMP
Kirjeldus	Talidomiidi 150 mg* päevas igas tsüklis e. 6 nädala jooksul. Arvestuslik ravi kestvus 9 tsüklit. Lisaks melfalaani ja prednisooni igas tsüklis	Bortesomiib 1,3 mg/m <sup>2</sup> e. 2,34 mg*** arvestusliku keskmise patsiendi kohta igas tsüklis vastavalt annustamisjuhendile. Arvestuslik ravi kestvus 9 tsüklit e. kokku 52 süstet. Lisaks melfalaani ja prednisooni.
Märkused	Melfalaan ja prednisoon retseptiga**.	Melfalaan ja prednisoon retseptiga**.
Maksumus	0,2771 €/mg x 150 mg x 42 päevane tsükel x 9 tsüklit e. 15 712 €.	357,95 €/mg x 2,34 mg x 52 süstet e. 43 555 €

<sup>5</sup> <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/pbac-psd-Bortezomib-jul09>

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

\*\* Kuivõrd kummagi alternatiivi juures on melfalaani ja prednisooni annused võrdsed, siis võib need maksumuse arvestusest välja taandada.

\*\*\* 2,34 mg kasutamiseks tuleb avada 3 1mg-st viaali või 1 3,5mg-ne viaal. Seega tekib ülejääk, mida ei pruugi olla võimalik järgmistel haigetel kasutada. Järelikult on kulu praktikas tõenäoliselt suurem.

Vastavalt tuleb ümber arvestada ka lisakulu:

Taotleja hinnangul vajaks ravi keskmiselt 27 patsienti aastas. Taotletava VMP skeemi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega 27 x 43 555 € e. 1 175 985 €. Alternatiivse MPT150 skeemi korral oleks vastav kulu 27 x 15 712 € e. 424 224 €. Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele seega 1 175 985 € - 424 224 € e. 751 761 €.

### 2015 a Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur patsientidele, kellel ei ole näidustatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine, 1 ravikuur	Varasemalt on taotletud sarnast teenust ka siirdamisele minevatele patsientide esmavaliku raviks.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti hematoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Talidomiidi sisaldavad raviskeemid	
<b>Kulutõhusus</b>	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus ei ole tõestatud ning ravi on ca 2,8 korda kulukam hetkel rahastatava talidomiidiga võrreldes.	
<b>Omaosalus</b>	Retseptiga välja kirjutatavate kaasnevate ravimite puhul tuleb tasuda omaosalus 1,27€ iga retsepti kohta.	Omaosalus on sama mõlema vaadeldava alternatiivi korral.
<b>Vajadus</b>	Ebaselge, kuna alternatiivne ja sarnaste efektiivsus- ning ohutusnäitajatega ravi on hetkel kättesaadav.	

<b>Teenuse piirhind</b>	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg vial), siis oleks teenuse hinnaks 1 252,84 €	Ravimi manustamiskordade arv erinevates tsüklites on erinev. Ei ole otstarbekas kuuri hinda kehtestada ka korraga 54 nädalale.
<b>Kohaldamise tingimused</b>	mittesiirdatavate patsientide esmavaliku raviks	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	751 761 €	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava teenuse (MPB) korral ei ole veenvalt tõestatud paremust ei üldelulemuse ega talutavuse osas võrreldes hetkel rahastatava alternatiivse teenusega (MPT). Taotletav teenus on ca 2,8 korda alternatiivist kulukam. Kuivõrd samaväärne ravi on hetkel kättesaadav, jääb ka vajadus uue teenuse järele ebaselgeks.	