

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	KNS lümfoomi immunokemoterapia ravikuur
Taotluse number	1350
Kuupäev	05.2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „KNS lümfoomi immunokemoterapia ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Kesknärvisüsteemi (KNS) lümfoom on harvaesinev mitte-Hodgkini lümfoomi ekstranodaalne vorm, mis lokaliseerub ajus, ajukelmetel, silmas ja/või seljaajus ilma süsteemse haaratuseta. 90- 95% juhtudest on tegemist diffuse B-suurrakklümfoomiga, teiste mitte- Hodgkini lümfoomide alatüüpide esinemissagedus on harv, üliharvadel juhtudel võib tegemist olla ka Hodgkini lümfoomiga.¹ KNS lümfoomid moodustavad 1% kõikidest mitte-Hodgkini lümfoomidest ja 3% kõikidest ajukasvajatest.²

Eesti Hematoloogide Seltsi hinnangul ei kirjelda Mitte-Hodgkini lümfoomi keemiaravi teenus 308R KNS lümfoomide ravi, mis oma lokalisatsiooni tõttu erinevad teise lokalisatsiooniga lümfoomide ravist oluliselt nii kasutatavate ravimite kui ka nende annuste poolest. KNS lümfoomi praegune ravi põhineb kõrgdoosis metotreksaadil ja tsütarabiinil, viimastele taotletakse rituksimabi ja tiotepa lisamist. KNS lümfoomi ravi sisaldab endas induktsiooni ja konsolidatsioonifaasi. Käeoleva taotluse sisuks on induktsioonraviks kasutatav immunokemoterapia.

NCCN ravijuhend³ soovib primaarse KNS lümfoomi induktsioonraviks kliinilises uuringus osalemist, kõrgdoosis metotreksaati sisaldavat skeemi või aju radioterapiat, viimast juhul kui patsient pole süsteemse keemiaravi kandidaat. Konsolideerivaks raviks soovitatakse kõrgdoosis kemoterapiat koos tüvirakkude siirdamisega, kõrgdoosis tsütarabiini ja etoposiidi kombinatsiooni, aju radioterapiat või kõrgdoosis metotreksaati kuni aasta aega järjest. Kõik soovitusel on kategooria 2A tasemega. KNS lümfoomi induktsioonravi kõrgdoosis metotreksaadi, tsütarabiini ning rituksimabi ja tiotepa kombinatsiooniga on mainitud Belgia ravijuhendis.¹

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu rahastab haigekassa mitte-Hodgkini lümfoomi diffuusne B-suurrakkvormi raviks teenust 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, milles on diffuusne B-suurrakklümfoomi raviks kirjeldatud järgnevad raviskeemid:

- esimese valiku ravi: CHOP või CHOP analoogi kombinatsioon;
- esimese valiku ravi: tsütostaatilise ravi kombinatsioon rituksimabiga;

¹ De Wilde V et al (2016). BHS guidelines for primary central nervous system lymphoma. (Belg J Hematol 2016;7(2):69-78.

² Fox CP et al (2018). Guidelines for the diagnosis and management of primary central nervous system diffuse large B-cell lymphoma. British Journal of Haematology 184, 3, 348-363.

³ NCCN (2019). Central Nervous System Cancers.

- esimese valiku ravi: EPOCH skeemi kombinatsioon rituksimabiga;
- teise valiku ravi: rituksimab kombinatsioonis keemiaraviga (DHAP; ICE; GDP) ja rituksimab kombinatsioonis bendamustiiniga;
- kolmanda valiku ravi: piksantroon

Teise faasi randomiseeritud uuringus⁴ said KNS lümfoomiga patsiendid neli induktsioonravikuuri metotreksaadi ja tsütarabiini kombinatsiooni (grupp A) või metotreksaadi, tsütarabiini ja rituksimabi kombinatsiooni (grupp B) või metotreksaadi, tsütarabiini, rituksimabi ja tiotepa kombinatsiooni (grupp C). Patsiendid, kes saavutasid ravivastuse või stabiilse seisundi, randomiseeriti seejärel saama konsolideerivat ravi, kas aju radioterapiat või autoloogset tüvirakkude siirdamist. 30 kuulise jälgimisaja mediaani järgselt oli grupis A täieliku remissiooni tase 23%, grupis B 30% ja grupis C 49% ning üldise ravivastuse määr vastavalt 53%, 74% ja 87%. Grupp C oli oluliselt aktiivsem kui grupp A (P=0,00001) või grupp B (P=0,053). Kahe aasta progressioonivaba elulemuse tase oli grupis A 36%, grupis B 46% ja grupis C 61% ning üldise elulemuse tase vastavalt 42%, 56% ja 69%.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Tabel 1. Taotletud ravikuuri maksumus vastavalt haiglate hankehindadele (v.a. tiotepa, mille hinnainfo pärineb taotlusest):

Toimeaine	1 mg hind	annus (mg)	maksumus (€)	maksumus* (€)
metotreksaat	0,085	6300	535,5	535,5
tsütarabiin	0,024	14400	344,16	344,16
rituksimab	1,823	1350	2461,46	2461,46
tiotepa	10,997	54	593,83	1099,69
kuuri maksumus			3934,95	4440,81

*sisaldab tiotepa maksumust arvestades, et viaali jagamine pole võimalik

Patsiendid saavad kokku 4 ravikuuri 21 päevase vahega, mis teeb ühe patsiendi ravi maksumuseks 15 739,79 – 17 763,22 eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt pole teised riigid taotletavale ravikuurile hinnanguid andnud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotletavale kuurile on alternatiiviks hetkel kasutatav teenus 308R „Mitte-Hodgkini lümfoomi kemoterapiakuur“, mille raames kasutatakse KNS lümfoomi induktsioonraviks kõrgdoosis tsütarabiini ja metotreksaadi kombinatsiooni. Viimast teostatakse taotleja andmetel keskmiselt 8 ravikuuri patsiendi kohta, samas soovitab ravijuhend¹ 4-6 ravikuuri ning võrdlusuuringus⁴ on tsütarabiini ja metotreksaadi kombinatsiooni kasutatud 4 ravikuuri patsiendi kohta.

⁴ Ferreri AJM et al (2016). Chemoimmunotherapy with methotrexate, cytarabine, thiotepa, and rituximab (MATRix regimen) in patients with primary CNS lymphoma: results of the first randomisation of the International Extranodal Lymphoma Study Group-32 (IELSG32) phase 2 trial. *Lancet Haematol* 3: e217–27.

Tabel 2. Kulu ühe patsiendi raviks erinevate ravikuuride kasutamisel

Skeem	Ühe ravikuuri maksumus (€)	Ravi kestus (kuuride arv)	Ravi maksumus (€)
308R	1 355,93	4 - 8	5 423,72 - 10 847,44
R-MTX-AraC-Tiotepa*	4 440,81	4	17 763,22

*taotletav kombinatsioon

Ravi maksumus taotletava teenusega on 39-70% (sõltub teenuse 308R ravikuuride arvust) kallim, kui haigekassa poolt hetkel rahastatud teenusega 308R.

Olemasolevate andmete põhjal pole võimalik kindlapõhjalist lihtsustatud kulutõhususe analüüsi teostada, seega pole taotletava ravikuuri kulutõhusus Eesti oludes teada.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Eesti Hematoloogide Selts prognoosib lähtuvalt senisest kliinilisest praktikast, et taotletavat ravikuuri vajavate patsientide arv on 10 patsienti aastas.

Tabel 2. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ja lisakulu ravimile.

aasta t* 2020	
Patsiente	10
Maht (kuuride arv)	40
Kulu (€)	177 632,20
Lisakulu (€) (8 kuuri teenusega 308R)	69 157,80
Lisakulu (€) (4 kuuri teenusega 308R)	123 395,00

Lisakulu suurus sõltub sellest, mitut teenuse 308R kuuri taotletav teenus asendab.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ravim kuulub tervishoiuteenuste loetellu, patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Loetellu lisamise korral peaksid teenusele kehtima järgmised rakendustingimused:

Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle ravinaiivsete KNS lümfoomiga patsientide 4 ravikuuri eest.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	KNS lümfoomi immunokemoterapia ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 308R	
Kulutõhusus	Olemasolevate andmete põhjal pole võimalik kindlapõhjalist lihtsustatud kulutõhususe analüüsi teostada, seega pole taotletava ravikuuri kulutõhusus Eesti oludes teada.	
Omaosalus	Teenuse lisamise korral loetellu patsiendipoolne omaosalus puudub	
Vajadus	10 patsienti 4 ravikuuri patsiendi kohta	
Teenuse piirhind	4440,81 eurot	
Kohaldamise tingimused	Haigekassa võtab tasu maksmise kohustuse üle ravinaiivsete KNS lümfoomiga patsientide 4 ravikuuri eest.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	69 157,80 - 123 395,00 eurot	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletav ravikuur on KNS lümfoomi ravis efektiivsem praegu kasutusel olevast alternatiivist (metotreksaadi ja tsütarabiini kombinatsioonist), seda aga madala tõendus põhiseadega (II faasi) uuringu andmetel, mille andmed on veel ebaküpsed (üldise elulemuse mediaan pole veel teada). Olemasolevate andmete põhjal pole taotletava ravikuuri kulutõhusust Eesti oludes võimalik hinnata.	