

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilzomiibiga
Taotluse number	1099

Eesti Hematoloogide Selts (EHS) taotleb ravimi karfilsomiib lisamist tervishoiuteenuse 317R (müeloomi ja plasmotsütoomi kemoteraapiakuur) koosseisu, koos teenuse hinna vastavalt ümberarvestamisega. Alternatiivina soovitakse täiesti uue teenuse loomist. Ehkki ravimil puudub hindamise hetkel Euroopa müügiluba ja ametlikud näidustused on taotleja hinnangul ravim näidustatud müeloomi või plasmotsütoomiga patsientidele, kes on eelnevalt saanud bortesomiibi ja lenalidomiidiga monoterapiat. Samuti patsientidele, kes on eelnevalt saanud ravi bortesomiibiga või ravi bortesomiibiga on vastunäidustatud, kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga. Taotletavad näidustused ei kattu hindamise hetkel täielikult ka USA-s kinnitatud näidustustega.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Ravimi ühe viaali maksumus on taotluse andmetel 1360 eurot. Kui lisada hulгимүүgi juurdehindlus ja käibemaks, siis kujuneb viaali hinnaks haiglaapteegis 1 489 €. Taotleja ei ole välja toonud viaali suurust. Arvestame hindamisel, et viaali suurus on sama, mis USA-s e 60 mg.

Patsiendid, kes on varem saanud ravi vähemalt kahe ravimiga (sh bortesomiib ja lenalidomiid/talidomiid).

USA müügiluba andmetel on ühe ravitsükli pikkuseks 28 päeva. Ravimit manustatakse tsükli jooksul kokku 6-1 päeval. Algannus on 20 mg/m² e. keskmise patsiendi korral (kehapindala 1,8 m²) 36 mg. Kui algannus on talutav, siis võib annust tõsta 27 mg/m² e. keskmise patsiendi korral 48,6 mg-ni manustamiskorra kohta.

FDA andmetel on viaal ühekordseks kasutamiseks. Seega kulub ühel manustamiskorral alati terve viaal e. 60 mg ravimit.

Ühe tsükli maksumus on seega 6 x 1 489 € e 8 934 €. Taotlusele lisatud uuringu andmetel (Siegel et al., 2012) oli keskmine ravi kestus karfilsomiibiga 3,0 kuud. Seega on keskmise patsiendi ravi maksumuseks 3 x 8 934 € e. 26 802 €.

Premedikatsiooniks manustatakse esimese tsükli jooksul igal manustamiskorral intravenoosselt või suukaudu 4mg deksametasooni. Hiljem premedikatsioon vajadusel.

Patsiendid, kes on saanud eelnevalt ravi bortesomiibiga või kellel bortesomiib on vastunäidustatud, kombinatsioonis lenalidomiidi ja deksametasooniga.

USA müügiluba sellist näidustust ei kajasta. Taotleja hinnangul toetab sellist näidustust ASPIRE uuring (Stewart et al., 2014), millesse kaasati patsiendid, kes olid varasemalt saanud ravi 1-3 ravimiga ja kelle haigus oli sellele vaatamata progresseerunud. Uuringu täistekstist selgub, et keskmiselt olid uuringusse kaasatud patsiendid varasemalt saanud ravi 2,0 ravireas.

ASPIRE uuringus kasutati karfilsomiibi esimese 12 tsükli jooksul sarnaselt ülalkirjeldatud näidustusele. Tsükli 13-18 jooksul kasutati ravimit 4-l päeval tsükli kuue asemel. Paralleelselt kasutasid patsiendid lisaks lenalidomiidi annuses 25 mg päevas 21-l päeval tsükli.

Iga tsükli jooksul kasutasid patsiendid 4-l päeval ka 40 mg deksametasooni.

Esitatud ASPIRE uuringu publikatsioonist ei selgu üheselt ravi kestvus karfilsomiibiga. Uuringus oli karfilsomiibi grupis aeg järgmise ravini 17,3 kuud vs 12,1 kuud kontrollgrupis. Seega võib arvata, et enamus patsiente kasutasid karfilsomiibi kuni 18 tsükli jooksul. Seega kujuneb karfilsomiib ravi maksumuseks (12 tsükli x 6 manustamist x 1 489 €) + (6 tsükli x 4 manustamist x 1 489 €) e. 107 208 € + 35 736 € e kokku 142 944 €.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Käesoleval hetkel on läbi tervishoiuteenuste ja soodusravimite loetelu rahastatud ravi neljas erinevas ravireas, mis baseeruvad ravimitele bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid ja viimase reana tsüklofosfamiid või melfalaan koos või ilma steroidita. Lisaks taotletakse hetkel soodusravimina rahastust pomalidomiidile, mida on uuritud ravirefraktaarsetel patsientidel.

Esimese taotletud näidustuse puhul (paljudele ravimitele refraktaarne haigus) on paslik lugeda alternatiivseks raviks parimat toetusravi koos või ilma steroidi ja tsüklofosfamiidi/melfalaaniga. Selliselt võrreldakse karfilsomiibi ka hetkel käimasolevas FOCUS uuringus. Samuti võib alternatiiviks lugeda ka pomalidomiidi ehkki viimast hindamise hetkel ei rahastata.

Teise taotletud näidustuse korral on alternatiivseks raviks lenalidomiid (+ deksametasoon).

Esitame taotletavate ravikuuride maksumuse võrreldes alternatiividega ühe patsiendi kohta arvestades uuringutes nähtud keskmist ravi kestust. Kuivõrd steroidi võib kasutada iga toodud skeemi korral, siis lihtsustamise huvides on steroidi maksumus kui väheoluline komponent välja jäetud. Hindadena on arvestatud haiglaapteegis kehtivaid hindu koos käibemaksuga.

Ravikuuri kirjeldus	1 ravitsükli maksumus, €	Ravi kestus, kuudes	Ravi maksumus kokku, €
Karfilsomiib	8 934	3,0 (Siegel et al., 2012)	26 802
Karfilsomiib + lenalidomiid	8 934 või 5 956 sõltuvalt, kas ravi algus või lõpp karfilsomiibil, 253 € lenalidomiidil	18,0 karfilsomiibil ja 26 kuud lenalidomiidi jätkuravi ASPIRE uuringu andmetel	142 944 + 136 578 e 279 522 €
Lenalidomiid	5 253 €	17 kuud ASPIRE uuringu andmetel	89 301 €

Pomalidomiid	9 708 €	5,4 kuud uuringu MM-003 andmetel	52 423 €
Tsüklofosfamiid või melfalaan	66 € (tsüklofosfamiid)	600 mg/m ² 4 järjestikkust päeva (Lenhard et al., 1984, 1994)	66 €

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil kulutused puuduvad.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Esimese taotletud näidustuse korral hetkel võrdlusuuringud puuduvad. Käimas on FOCUS uuring, mis on esimene kolmanda faasi uuring antud näidustusel ja milles võrreldakse karfilsomiibi parima toetusraviga (mis võib sisaldada ka tsüklofosfamiidi). Selle tulemuste avaldamise järgselt on võimalik võrrelda tulemusi. Senini ei ole teada kas ja kui palju on karfilsomiib parem näiteks parimast toetusravist, mis võib sisaldada ka tsüklofosfamiidi ja mida haigekassa hetkel rahastab. Samuti puuduvad võrdlused pomalidomiidiga, mida samuti võib käsitleda alternatiivina, kuid millel puudub haigekassa rahastus.

Teise taotletud näidustuse korral võib alternatiiviks lugeda lenalidomiidi. Karfilsomiibi kombinatsiooni lenalidomiidiga on võrreldud lenalidomiidiga uuringus ASPIRE. Uuringu esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus ja teise tulemusnäitajana vaadeldi üldelulemust, ravivastuse saavutamist ja selle kestust, elukvaliteeti ja kõrvaltoimeid. Uuringus pikendas karfilsomiibi lisamine lenalidomiidile progressioonivaba elulemuse aega 17,6 kuult 26,3 kuuni (8,7 kuu võrra, $p=0,0001$). Üldelulemuse andmed ei olnud veel hinnatavad lühikese jälgimisperioodi tõttu ehkki märgatav oli trend karfilsomiibi paremusel osas. Elukvaliteet paranes karfilsomiibi grupis, kuid tulemus jäi veidi alla lävendi, mida eeldefineeriti kui kliiniliselt olulist erinevust.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Käesoleval hetkel ei ole avalikust domeenist kättesaadav veel ükskiulutõhususe hinnang karfilsomiibi kohta.

Taotletud esimesel näidustusel ei ole võimalik ravimiulutõhusust hinnata, kuna ravimit ei ole võrreldud veel ühegi alternatiiviga.

Taotletud teisel näidustusel võib lihtsustatudulutõhususe hinnangu anda kõrvtades ravimi kasutamisest saadavat lisandunud progressioonivaba elulemust lisakuludega.

$$ICER_{PFS \text{ karfilsomiib+lenalidomiid vs lenalidomiid}} = (279\,522 - 89\,301)/(8,7/12) = 262\,374 \text{ €}$$

Seega lisandunud progressioonivaba eluaasta maksumuseks on 262 374 €. Ei ole teada kui palju võrreldes progressioonivaba eluaastaga võrreldes lisanduks eluaastaid või kvaliteedikohaldatud eluaastaid. Kui neid oleks ligilähedaselt samas suurusjärgus, siis oleks ravimi hind kordades kallim sellest, mida tavapärast

võiks lugeda kulutõhusaks (lisandunud täiskvaliteetse eluaasta maksumus peaks jääma vahemikku 1-3 SKT elaniku kohta e. u kuni 45 tuhat €).

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

Taotleja hinnangul vajab ravi karfilsomiibiga 2 erinevat patsientide gruppi. Patsiente, kes progresseeruvad pärast kõiki hetkel kasutatavaid pöhiravimeid (bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid) ja kes vajaksid karfilsomiibi monoterapiat on taotleja hinnangul 25 aastas.

Teises grupis, kes on progresseerunud ja vajavad hetkel rahastatavale lenalidomiidile efektiivsuse tõstmiseks karfilsomiibi lisamist on patsiente taotleja hinnangul 30 patsienti aastas.

Seega hindab taotleja, et esimesel aastal vajab ravi 55 patsienti, teisel aastal saaks ravi 35 peamiselt uut patsienti 3. reana. Pole selge, mille arvelt hakkaks patsientide arv seejärel taas kasvama ulatudes 50 patsiendini aastas.

Kahe patsientide grupi summeerimise vajadus jääb ebaselgeks, kuna juhul kui karfilsomiibi kompenseerida 3. reas, siis puudub tõendusmaterjal, et progressioonijärgselt oleks mõistlik karfilsomiibiga jätkata veel lisaks 4. ravireas. Seega esineb praktikas vajadus mõlema näidustuse osas kasutamiseks ainult lühiajaliselt, sest edaspidi kui ravim on kasutatav 3. reas ei tohiks enam esineda vajadust selle järele 4. reas.

Kui kompenseerida karfilsomiibi 3. rea valikuna 30 patsiendile, siis sellega kaasneb esimesel aastal kulu suurusjärgus:

$30 \times 12 \text{ tsükli} \times 6 \text{ manustamist} \times 1\,489 \text{ €} = 3,2 \text{ milj €}.$

Et keskmine patsient saab ASPIRE uuringu andmetel 12 asemel 18 tsükli ravi, siis järgmisel aastal on ravi saavate patsientide arv suurem:

$3,2 \text{ milj €} \text{ uued ravi alustavad patsiendid} + (30 \times 6 \times 4 \times 1\,489 \text{€ eelmisel aastal ravi alustanud patsientide 6 viimast ravitsükli}) = 4,3 \text{ milj €}.$

Praktikas tekiks karfilsomiibi kasutus järk – järgult, sest kõik patsiendid ei alusta ravi esimese aasta jaanuaris. Samuti peab arvestama, et kõik patsiendid ei pruugi saada ravi 18 tsükli jooksul. Kokkuvõttes võib hinnata, et kulu stabiliseerub tasemel ca 3 milj € aastas.

Kuna sellele lisanduks lenalidomiidi kasutamine, siis tegu oleks täies ulatuses lisakuluga.

Kui kompenseerida karfilsomiibi 4. rea valikuna 25-le patsiendile siis sellega kaasneb aastane kulu suurusjärgus:

$25 \times 3 \text{ tsükli} \times 6 \text{ manustamist} \times 1\,489 \text{ €} = 670 \text{ tuhat €}.$

Arvestades, et progressioonijärgselt kasutatakse ka antud juhul parimat toetavat ravi, mis võib sisaldada tsüklofosfamiidi (e seda ei jäeta ära), siis tuleks ka see lugeda täielikult lisakuluks.

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

Karfilsomiibi kompenseerimisel tuleks ümber kalkuleerida teenuse 317R maksumus ja vastavalt suurendada hematoloogia erialal ostetava ambulatoorse ravijuhu keskmist maksumust.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Väär- ja liigkasutamine on võimalik juhul kui ravimit kasutada väljaspool heaks kiidetud näidustusi või juhul kui karfilsomiibiga jätkatakse pärast haiguse progressiooni karfilsomiibi foonil. Majanduslikud mõjud oleks ravimi maksumusest tulenevalt tõsised.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Optimaalne kasutus oleks tagatud juhul kui ravim oleks pikemas perspektiivis kompenseeritud kas ühel või teisel taotletud näidustusel, kuid mitte mõlemal.

7. Kokkuvõte

Karfilsomiib ei oma hindamise hetkel Euroopas müügiluba. USA-s on ravimi müügiloyal ravimi näidustuse osas mainitud, et karfilsomiibi võib kasutada patsientidel, kes on eelnevalt saanud ravi vähemalt kahe erineva ravimiga, millest üks on olnud bortesomiib ja teine mõni IMID klassi ravim (talidomiid, lenalidomiid). Müügiluba väljastati ravivastuse andmete alusel, kliinilist kasu pole käesolevaks hetkeks veel näidatud. 2010 aastal algas 3. faasi kliiniline uuring (FOCUS¹), mis kavakohaselt lõpeb 2015. a. lõpus. Uuringus võrreldakse esmakordselt karfilsomiibi elulemuskasu võrreldes parima toetusraviga. Seejärel tekib selgus ravimi lisakasu osas patsientidel, kes vajaksid ravimit 4. reas.

Karfilsomiibi lisamisel lenalidomiidile tõuseb ravi efektiivsus arvestades progressioonivaba elulemust. Mõju üldelulemusele ei ole hetkel selge. Juhul kui progressioonivaba elulemusega samas suurusjärgus pikeneks ka üldelulemus ei oleks ravimi maksumus ja selle kasutamisest tulenev lisakulu aktsepteeritavas tasakaalus.

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Müeloomi või plasmotsütoomi ravikuur carfilsomiibiga	Taotletakse teenuse 317R hinna muutmist
Ettepaneku esitaja	Eesti hematoloogide selts	
Teenuse alternatiivid	Sõltuvalt taotletud näidustusest kemoterapia või lenalidomiid steroidiga	

¹ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01302392?term=NCT01302392&rank=1>

Kulutõhusus	Esimese taotletud näidustuse osas pole võimalik arvutada, kuna ravimi lisakasu alternatiividega võrreldes on tõendamata. Teisel näidustusel pole võimalik kulutõhusust veel hinnata, kuna ravimi toime elulemusele pole veel selge.	
Omaosalus	Pole kohaldatav	
Vajadus	Vajadus tõendatult elu pikendavate ja kulutõhusate ravivõimaluste järele on alati olemas	
Teenuse piirhind	Taotluse heakskiitmisel tuleb arvutada ümber teenuse 317R piirhind, arvestades ravimi müügiloa hoidja hinnapakkumist	
Kohaldamise tingimused	Selguvad täpsemalt pärast ravimile müügiloa andmist, sest peavad kajastama ametlikke näidustusi.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca 3 miljonit €	Sellest esimesel taotletud näidustusel 670 tuhat €
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletud ravimi näol on tegemist müügiloata preparaadiga, mille puhul ei ole veel selge selle kasutamisest tekkiv lisakasu. Hetkel on käimas uuringud, mis lisakasu selgitada aitavad. Olemasolevate esialgsete andmete kohaselt ei ole ravim ka kulutõhus ehkki kulutõhususe hinnangu saab lõplikul kujul anda siis kui ravimist saadav lisakasu (eelkõige elu pikendava toime osas) on tõendatud.	