

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine
<b>Taotluse number</b>	934

Eesti hematoloogide selts (EHS) taotleb bortesomiibi kasutamist säilitusravis müeloomi või plasmotsütoomi patsientidel, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine. Taotleja väitel on bortesomiibil ka vastav näidustus, kuid hindamise hetkel bortesomiibil säilitusravi näidustus puudus. Taotleja sõnutsi käesoleval hetkel siirdatud patsientidel säilitusravi ei tehta. Haigekassa (EHK) poolt on tagatud rahastus säilitusraviks (sõltumata siirdamisest) talidomiidiga.

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

Taotluses toodud teenuse hinna põhjendus on adekvaatne. See sisaldab endas taotletava ravimi kulu e. 52 süste kulu kokku 2 aasta jooksul. Lisanduvad kulud ravimi manustamisele, mis toimub ambulatoorselt vastuvõtu ajal.

### 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

#### 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Käesoleval hetkel kompenseeritakse säilitusraviks talidomiidi nii siirdatud kui mittesiirdatud patsientidele.

Skeemi lühend	Talidomiid p.o.	Bortesomiib i.v.
Kirjeldus	Talidomiidi 50mg päevas 2 aasta jooksul*	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala kahe aasta jooksul. Kokku 52 süstet.
Maksumus	100% soodusretseptiga kulu EHK-le 0,041€/mg x 50mg x 730 päeva e. 1497€	357,95€/mg x 2,34mg x 52 süstet e. 43555€

\*Mõlemat ravimit võib kasutada ka tabelis toodust lühema aja vältel vastavalt vajadusele.

\*\*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 bortesomiibi maksumus endiselt kordades kõrgemaks hetkel rahastatavast talidomiidist.

#### 2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Puuduvad

### 2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Taotlus põhineb ühel uuringul (HOVON 65), milles võrreldi omavahel müeloomiga patsiente (n=827), kellel oli plaanitud teostada autoloogne siirdamine. Ühes grupis said haiged induktsioonravis vinkristiini, doksorubitsiini ja deksametasooni (VAD skeem) ja teises grupis induktsioonravis bortesomiibi koos doksorubitsiini ja deksametasooniga (PAD skeem). Järgnes kõrgdoosis keemiravi melfalaaniga ning siirdamine. Pärast seda hakkas esimene grupp haigeid saama säilitusravis talidomiidi ning teine grupp bortesomiibi. Säilitusravi kestis mõlemas grupis 2 aastat.

Progressioonivaba elulemus bortesomiibi grupis oli 35 kuud ja talidomiidi grupis 28 kuud (p=0,002). Üldelulemuse mediaan ei olnud 66 kuu järel määratav. 5 aasta elulemus oli 55% VAD grupis ja 61% PAD grupis – primaaranalüüsi kohaselt HR=0.81 (95% CI, 0,63 kuni 1,05; p=0,11. Pärast multivariantset analüüsi saavutati piiripealne statistiline erinevus (HR, 0.77; 95% CI, 0,60 kuni 1,00; p=0,049).

Viidatud uuringu andmetel on säilitusravi tulemuslikkust iseseisvalt raske hinnata, kuna induktsioonravi oli grupiti oluliselt erinev. Talidomiid säilitusravi saajatel kasutati induktsioonravis VAD skeemi, mida peetakse tagasihoidlikumate efektiivsusnäitajatega skeemiks. Ka uuringus saavutati ravivastus vähemal haigetel VAD grupis.

Kui vaadelda ravivastuse paranemist ainult säilitusravi ajal, siis VAD grupis paranes see 24%-l haigetest ja PAD grupis 23%-l haigetest e. võrdses ulatuses.

Säilitusravi ajal katkestas ravi toksilisuse tõttu enam patsiente talidomiidi grupis võrrelduna bortesomiibiga (30% vs 11%, p<0,001). Samas kokkuvõttes langes toksilisuse tõttu uuringust välja sarnane hulk patsiente (26,3% VAD grupist ja 24,4% PAD grupist).

Meditsiinilise hinnangu andja tõdeb, et vajadus säilitusravi järele on olemas, sest on mõistlik eeldada, et üldine elulemus seeläbi paraneb. Kasutada võib kõiki kolme alternatiivi vastavalt kohalikele võimalustele (vrd nt NCCN 2013. juhend).

Ülevaade olulisematest ravijuhistest:

ESMO (European Society for Medical Oncology) juhised<sup>1</sup> aastast 2013 ei soovita säilitusravi vanematele patsientidele. Siirdatud patsientide säilitusraviks soovitatakse kasutada talidomiidi või lenalidomiidi, mille puhul on siiski tõestamata üldelulemust parandav toime.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network, v. 2.2014) juhised<sup>2</sup> soovivad säilitusravis võrdse eelistusena kasutada kõiki kolme uut ravimit (bortesomiib, talidomiid, lenalidomiid).

Käesoleval hetkel kättesaadavate teadusandmete põhjal pole võimalik üheselt öelda, kas parema üldelulemuse ja/või elukvaliteedi tagab säilitusravi talidomiidiga või bortesomiibiga. Seetõttu tuleb kulutõhususe hindamisel lähtuda ravi maksumuse võrdlemisest.

### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

NICE (UK)<sup>3</sup> – bortesomiibi hindamine säilitusravis on alustatud 2011. Hindamise oodatav lõpuaeg ei ole teada.

pCODR (Kanada)<sup>4</sup> – bortesomiibi hinnati 2013. aastal ja otsustati mitte toetada selle kasutamist säilitusravis. Põhjendusena toodi esile, et hetkel olemasoleva tõendusmaterjali alusel on bortesomiibi täiendav kliiniline kasu ja kulutõhusus standardraviga (jälgimine või talidomiid

<sup>1</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)

<sup>2</sup> [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/myeloma.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/myeloma.pdf)

<sup>3</sup> <http://guidance.nice.org.uk/TA/Wave0/636>

<sup>4</sup> <http://www.pcodr.ca/idc/groups/pcodr/documents/pcodrdocument/pcodr-velcademm-fn-rec.pdf>

või lenalidomiid) võrreldes ebaselge. Kanada hindajad baseerusid mh ka samadele tõendusmaterjalidele, mis on käesoleva taotlusega esitatud.

Tartu Ülikooli Tervishoiu Instituut<sup>5</sup> on hinnanud müeloomi ravis kasutatavate raviskeemide efektiivsust, ohutust ja kulutõhusust 2014. a. Valminud raportis järeldatakse, et säilitusravi osas ei ole teadaolevalt teostatud ega avaldatud kliinilisi uuringuid uute toimeainete omavahelise efektiivsuse ja kulutõhususe kohta. Varasemates uuringutes, mil induktsioonraviks ei kasutatud uusi raviskeeme, on võrreldes jälgimisega säilitusravi talidomiidi või lenalidomiidiga suurendanud üldise elulemuse määra 8–27% võrra. Raporti koostajad ei tee soovitusi säilitusravi praeguse rahastuse muutmiseks.

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

Taotleja hinnangul vajaks ravi esimesel aastal 17 patsienti ja tulenevalt säilitusravi 2 aastases kestusest edaspidi keskmiselt 34 patsienti aastas. Pärast taotluse esitamist toimunud koosolekul (04.09.2013) avaldas EHS arvamust, et patsientide hulka on võimalik veelgi kitsendada.

Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti x 26 süstet aastas x 2,34mg\* x 357,95€/mg e. 740 441 €.

Alternatiivse talidomiidi korral oleks vastav kulu 34 x 365 päeva x 50mg x 0,041€/mg e. 25 441 €.

Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu 740 441/25441 e. 29 korda suurem.

Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega 740 441 € - 25 441 € e. 715 000 €.

\*Arvestusliku keskmise patsiendi annus on 2,34mg. Selle saamiseks 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.

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 ambulatoorse 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.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Kohaldamise tingimuseks on vajalik seada: *Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.*

7. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

---

<sup>5</sup> [http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5684/7/TTH07\\_M%C3%BCloom\\_2014.pdf](http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/5684/7/TTH07_M%C3%BCloom_2014.pdf)

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti hematoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
<b>Kulutõhusus</b>	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus säilitusravis ei ole tõestatud ning ravi on ca 29 korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	
<b>Omaosalus</b>	Ei kohaldu	
<b>Vajadus</b>	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid
<b>Teenuse piirhind</b>	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks €1252,84	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	715 000 € võrreldes talidomiidiga.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt 29 korda talidomiidist kulukam.	

## 2015. aasta täiendused:

2015. aastal uusi kliinilisi tõendusmaterjale antud taotluse toetamiseks esitatud ei ole. Samuti puudub ka 2015. aasta hinnangu andmise hetkel bortesomiibiil säilitusravi näidustus. 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	Talidomiid p.o.	Bortesomiib i.v.
Kirjeldus	Talidomiidi 50mg päevas 2 aasta jooksul*	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala kahe aasta jooksul. Kokku 52 süstet.
Maksumus	0,2771 €/mg x 50mg x 730 päeva e. 10 114€	357,95€/mg x 2,34mg x 52 süstet e. 43555€

\*Mõlemat ravimit võib kasutada ka tabelis toodust lühema aja vältel vastavalt vajadusele.

\*\*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.

Vastavalt tuleb ümber arvestada ka lisakulu:

Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti x 26 süstet aastas x 2,34mg\* x 357,95€/mg e. 740 441 €.

Alternatiivse talidomiidi korral oleks vastav kulu 34 x 365 päeva x 50mg x 0,2771 €/mg e. 171 941 €.

Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu 740 441/171 941 e. 4,3 korda suurem.

Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega 740 441 € - 171 941 € e. 568 500 €.

## 2015 a Kokkuvõte

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti hematoloogide selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
<b>Kulutõhusus</b>	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus säilitusravis ei ole tõestatud ning ravi on 4,3 korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	
<b>Omaosalus</b>	Ei kohaldu	
<b>Vajadus</b>	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid
<b>Teenuse piirhind</b>	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks €1252,84	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	568 500 € võrreldes talidomiidiga.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt 4,3 korda talidomiidist kulukam.	

## 2016. aasta täiendused

2016. aastal taotleja poolt esitatud lisaandmed ei sisalda infot, mis otseselt võrdleks bortesomiibi ja talidomiidi säilitusravi efektiivsust ning ohutust. Samuti puudub ka 2016. aasta hinnangu andmise hetkel bortesomiibiil säilitusravi näidustus. NCCN ja ESMO ravijuhiste seisukohtades muutusi ei ole toimunud. Seega punktides 2.3-2.4 muutusi ei ole.

Haigekassa palus taotlejal esitada lisainformatsiooni kliinilistest uuringutest, mille tulemusi on avaldatud hiljem, või kinnitada, et asjakohast infot lisandunud ei ole. Taotleja nendib vastuses, et otseseid võrdlusi, kus patsientide ravitulemusi oleks hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamise

järgselt võrreldud bortesomiibi (taotletav ravi) ja talidomiidiga (Eestis kättesaadav ravi), teadaolevalt lisandunud ei ole. Taotleja on vastuses viidanud talidomiidi puuduliku ohutuse näitamiseks uuringutele kus võrreldi: talidomiidi säilitusravi vs jälgimine<sup>678</sup> ning vinkristiin-doksorubitsiin-deksametasoon vs talidomiid-doksorubitsiin-deksametasoon enne siirdmist ning vastavalt alfa-interferoon vs talidomiid säilitusravi<sup>9</sup>. Bortesomiibi paremuse näitamiseks viitas taotleja kolme uuringut hõlmavale meta-analüüsile, milles võrreldi piiratud kestusega ravi vs. jätkuv ravi<sup>10</sup>, ning uuringule, kus võrreldi bortesomiib säilitusravi vs. jälgimine<sup>11</sup>. Meta-analüüsi kolmest uuringust kaks käsitles ilma siirdamise näidustusega patsiente.

Eesti Müeloomiliit on esitanud omapoolse nägemuse patsientide ja nende hooldajate kogemusest bortesomiibi võimaliku kasutuselevõtu kohta siirdamiskäitlusega müeloomipatsientide 1. raviliinis ning säilitusravis. Müeloomiliit leiab, et, võrreldes hetkel kasutusel oleva talidomiidiga, on bortesomiibist saadav kasu suurem ning selle talutavus parem. Müeloomiliit on oma seisukoha kujundanud lähtuvalt oma arvamuses viidatud teaduspublikatsioonidest, millest üksi ei käsitle uuringuid vereloometüvirakkude siirdamise järgse säilitusravi osas.

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:

Skeemi lühend	Talidomiid p.o.	Bortesomiib i.v.
Kirjeldus	Talidomiidi 50mg päevas 2 aasta jooksul*	Bortesomiib 1,3mg/m <sup>2</sup> e. 2,34mg** arvestusliku keskmise patsiendi kohta üle nädala kahe aasta jooksul. Kokku 52 süstet.
Maksumus	100% soodusretseptiga kulu EHK-le 531,19€ × 13 retsepti = 6 905,47 €	218€/mg × 2,34mg × 52 süstet = 26 526€

\*Mõlemat ravimit võib kasutada ka tabelis toodust lühema aja vältel vastavalt vajadusele.

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

<sup>6</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587317/>

<sup>7</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16525139>

<sup>8</sup> <http://www.bloodjournal.org/content/119/1/7.long?sso-checked=true>

<sup>9</sup> <http://www.bloodjournal.org/content/115/6/1113.long?sso-checked=true>

<sup>10</sup> <http://jco.ascopubs.org/content/33/30/3459.long>

<sup>11</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674665/>

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

Vastavalt tuleb ümber arvestada ka lisakulu:

Taotletava bortesomiibravi korral oleks kulu tervishoiuteenuste eelarvele seega: 34 patsienti × 26 süstet aastas × 2,34mg\* × 218€/mg e. 450 946 €.

Alternatiivse talidomiidi korral oleks kulu soodusravimite eelarvele 34 × 13 retsepti × 531,19 € / 2 e. 117 393 €.

Seega on taotletava teenuse korral ravimikulu 450 946/117 393 e. 3,8 korda suurem.

Taotluse rahuldamise korral oleks lisakulu seega 450 946 € – 117 393 € e. 333 553 €.

\*Arvestusliku keskmise patsiendi annus on 2,34mg. Selle saamiseks 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.

2016. a Kokkuvõte



	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
<b>Kulutõhusus</b>	Tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes, kuna ravimi paremus säilitusravis ei ole tõestatud ning ravi on 3,8 korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	
<b>Omaosalus</b>	Ei kohaldu	
<b>Vajadus</b>	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid
<b>Teenuse piirhind</b>	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks 763€	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	333 553 € võrreldes talidomiidiga.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt 3,8 korda talidomiidist kulukam.	

### 2017. aasta täiendused.

Taotleja on avaldanud soovi menetluse jätkamiseks. Muutunud on NCCN hulgemüeloomi ravijuhised ning valminud on Tartu Ülikoolilt tellitud hulgemüeloomi raviskeemide efektiivsuse ja kulutõhususe hindamise raport. Talidomiidi hind pole muutunud (50mg kapslid N28 hind 266,23 €), Bortesomiibi hind pole muutunud (3,5mg viaal N1 hind raviasutusele 763 €; 218 €/mg). Jätkuvalt puudub bortesomiibil näidustus selle kasutamiseks säilitusravis.

NCCN ravijuhistes<sup>1</sup> on 2017. aastal eemaldatud säilitusravist järgmised raviskeemid:

- Talidomiid
- Bortesomiib/prednisoon (kategooria 2B)

- Bortesomiib/talidomiid (kategooria 2B)
- Interferoon (kategooria 2B)
- Deksametasoon (kategooria 2B)
- Prednisoon (kategooria 2B)
- Talidomiid/prednisoon (kategooria 2B)

Soovitustes on:

- Bortesomiib
- Lenalidomiid (kategooria 1)

**ESMO ravijuhised<sup>2</sup>**, mida on uuendatud jaanuaris 2017, peab pärast tüvirakkude siirdamist säilitusravis kohaseks lenalidomiidi.

**Tervishoiutehnoloogia hindamise raport TTH27<sup>3</sup>** sedastas, et teadaolevalt ei ole avaldatud randomiseeritud-kontrollitud uuringuid, mis käesolevalt käsitletava taotluse peamise küsimuse (Milline on bortesomiibi säilitusravi kliiniline efektiivsus ja kulutõhusus pärast autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist võrreldes talidomiidi säilitusraviga?) kontekstis võrdleksid bortesomiibi säilitusravi talidomiidi säilitusraviga sarnase induktsioonravi baasil. Seega puudub otsene tõendus ravimite (talidomiid vs bortesomiib) efektiivsuse võimalikust erinevusest säilitusravi patsientidel.

Kulutõhususe arvutuse baasstsenaariumis lähtutakse raportis nn konservatiivsest eeldusest, mille järgi on PFSi mediaan ilma säilitusravita 20 kuud, bortesomiib pikendab seda 7 kuu võrra ning talidomiid ligikaudu 4 kuu võrra. Teaduskirjanduse põhjal pikendavad võrreldes säilitusravi puudumisega bortesomiibi sisaldavad raviskeemid säilitusravis PFSi mediaani 7–15 kuu võrra ning talidomiidi sisaldavad skeemid 8–12 kuu võrra. Üldise elulemuse varieeruvus on koondhinnangu andmiseks liialt suur. Tõendus bortesomiibi ja talidomiidi efektiivsuse kohta säilitusravis on ebapiisav ning selget üldise elulemuse paranemist ei saa täheldada ei bortesomiibi ega talidomiidi säilitusravi kasutamisel hoolimata PFSi paranemisest.

Elukvaliteedi osas on raportis täheldatud, et randomiseeritud uuringutes pole talidomiidi, bortesomiibi ja lenalidomiidi sisaldavate skeemide vahel kliiniliselt olulisi elukvaliteedi erinevusi leitud. Kõik käsitletud ravimid toovad kaasa elukvaliteedi paranemise, mis kestab kuni haiguse progresseerumiseni. Kulutõhususe uuringute põhjal jääb elukvaliteet ASCT järel või stabiilse seisundi korral vahemikku 0,7–0,8, haiguse progresseerudes aga kahaneb hinnanguliselt 0,65-ni. Ükski avaldatud kulutõhususe uuring ei ole käsitletud bortesomiibi või talidomiidi säilitusravi.

Raportis on tehtud kulutõhususe analüüs võttes arvesse hetkel Eestis kehtivaid avalikke hindasid ning eeldust, et bortesomiibi kasutamine säilitusravis pikendab patsiendi progressioonivaba perioodi 3 kuu võrra võrreldes talidomiidiga, millega kaasneb sel perioodil parem arvestuslik elukvaliteet.

Selle põhjal kujuneb täiendkulu tõhususe määraks (ICER QALY) 186 263 €. Lisakulu talidomiidi asendamisel säilitusravis bortesomiibiga oleks tegelike hindade põhjal ravikindlustusele 619 324 €.

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Müeloomi või plasmotsütoomi säilitusravikuur patsientidele, kellel on teostatud autoloogne hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamine	Bortesomiib on rahastatud siirdatavate haigete induktsioonraviks ja 2. rea raviks
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Talidomiid, jälgimine ilma säilitusravita	
<b>Kulutõhusus</b>	Kui ka eeldada optimistlikult 3 kuu võrra pikemat PFS bortesomiibi kasutamisel <sup>3</sup> , ei ole tegemist kulutõhuse sekkumisega talidomiidi sisaldavate raviskeemidega võrreldes ning ravi on 3,8 korda kulukam hetkel kompenseeritava talidomiidiga võrreldes.	ICER QALY 186 263 €.
<b>Omaosalus</b>	Ei kohaldu	
<b>Vajadus</b>	Täiendav vajadus säilitusravi osas on küsitav.	Säilitusravis on rahastatud talidomiid
<b>Teenuse piirhind</b>	Kui seda väljendada 1 süsti hinnana (3,5mg viaal), siis oleks teenuse hinnaks 763€	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Säilitusravi peale autoloogset hemopoeetiliste tüvirakkude siirdamist kahe aasta jooksul mitte rohkem kui 52 süstet.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	619 324 € võrreldes talidomiidiga.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletava teenuse, bortesomiibi säilitusravi, korral ei ole veenvalt tõestatud selle paremust võrreldes alternatiivse talidomiidiga. Taotletav teenus on vähemalt 3,8 korda talidomiidist kulukam.	

## Kasutatud kirjandus

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

<sup>2</sup> <http://www.esmo.org/Guidelines/Haematological-Malignancies/Multiple-Myeloma>

<sup>3</sup> [http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6705/6/TTH27\\_hulgimyeloom.pdf](http://rahvatervis.ut.ee/bitstream/1/6705/6/TTH27_hulgimyeloom.pdf)