

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Asatsitidiini kasutuse laiendamine
Taotluse number	1472
Kuupäev	2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg“ kasutuse laiendamist **ägeda müeloidse leukeemia raviks patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav**. Samasisulist ettepanekut (taotlus nr 1369) hindas haigekassa¹ ja haiglaravimite komisjon² 2019. aastal. Peamised muudatused käesolevas hinnangus võrreldes 2019. antud hinnanguga on toodud kursiivis. *Komisjon ei pidanud taotluse rahuldamist kliinilisi ja majanduslikke aspekte kaaludes põhjendatuks ning soovitas haigekassal jätkata hinnaläbirääkimisi soodsama hinna saavutamiseks. Taotleja soovib kordushindamist võttes arvesse, et ravimi patendiaeg on möödunud ning turul on soodsamad geneerilised alternatiivid. Seega näidustuse laiendamise ja patsientide arvu suurenemisega kaasneva lisakulu minimeeriks teenuse 361R hinna langus ja kokkuhoid tänase sihtgrupi pealt. Taotleja selgitab, et tegu on võrdlemisi väikese haigete hulgaga, kellele praegu puudub rahvusvahelistes ravijuhistes soovitatud tänapäevane ravivariant. Komisjon leidis, et asatsitidiini kliiniline ebakindlus on suur, sest taotletaval sihtrühmal ei ole tehtud veenvat uuringut, kuid asatsitidiiniga uute kliiniliste uuringute teostamist peab taotleja väga ebatõenäoliseks. Arvestades, et tegu on patendi kaotanud ravimiga, kaldub haigekassa nõustuma taotleja arvamusega.*

Äge müeloidne leukeemia (*acute myeloid leukaemia*, AML, C92) on agressiivne pahaloomuline vereloome kasvaja, mille põhjuseks on ebaküpsete müeloblastide kontrollimatu ja suurenenud tootmine luuüdis ja/või mujal kudedes ning normaalsete vererakkude tootmise blokeerimine ning muutused perifeerses veres (leukotsütoos, aneemia, trombotsütopeenia, leukopeenia). Ravimata haigus progresseerub kiiresti ning lõppeb patsiendi surmaga. 5 aasta üldine elulemus >65-aastaste vanusegrupis on 5%. Patsientide keskmine elulemus on 2-8 kuud. Taotleja selgituste kohaselt on taotletaval sihtgrupil alternatiivsed ravimeetodid seotud pikema haiglaravi kestusega või on eakatel vähemefektiivsed võrreldes asatsitidiiniga. Asatsitidiin on taotluse andmetel nii patsientide elulemust kui ka elukvaliteeti parandav, seejuures ravimi efektiivsus on suurem, kui blastide hulk luuüdis on 20-30% (võrreldes suurema blastide hulgaga). *Taotleja selgituste kohaselt klassifitseeritakse tänapäeval kõik juhud blastide hulgaga >20% kui AML, seejuures ilma täpsema jaotuseta sõltuvalt blastide hulgast. Põhiuuringute teostamisel oli AML klassifikatsiooni piir 30% juures.*

1.2. Taotletav teenus

Asatsitidiin (preparaadid Vidaza, *Azacitidine Accord*, *Azacitidine Mylan*) on ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel näidustatud AML raviks täiskasvanud patsientidel, kellele ei ole võimalik siirata vereloome tüvirakke ja kes on vastavalt Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsioonile 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga või blastide osakaaluga luuüdis > 30%. Teenuse 361R raames on asatsitidiin kättesaadav täiskasvanud patsientidele,

kellele ei ole võimalik siirata vereloome tüvirakke ning kelle seisund vastab rahvusvahelise prognostilise skoori süsteemi IPSS kohaselt teise kesktaseme või kõrge riskiga müelodüsplastilisele sündroomile (MDS).

Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust on AML näidustusel hinnatud kahes rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud, kontrollitud, avatud, paralleelrühmadega III faasi uuringus:

1) Fenaux et al 2009³ uuringusse kaasati 358 patsienti, lisaks AML (blastide osakaaluga 21%-30) patsientidele veel 2. kesktaseme ja kõrge riskiga MDS vastavalt IPSS skoorile (täna EHK poolt rahastatud sihtgrupp) ning modifitseerunud krooniline müelomonotsütleukeemiaga (mCMML) patsiendid. Uuringus leiti, et asatsitidiini lisamisel parimale toetavale ravile võrreldes uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (parim toetav ravi, BSC; tsütarabiin väikeses annuses + BSC, või standardne sissejuhataav keemiaravi + BSC) võidetakse täiendavalt 9,4 elukuud (24,46 kuud vs 15,02 kuud; HR= 0,58; 95% CI 0,43-0,77; p=0,0001). Samuti uuringu jätkuanalüüsis (Fenaux et al 2010)⁴ AML sihtgrupis (n= 113) leiti asatsitidiiniga 8,5-kuuline elulemuse kasu võrreldes tavaraviskeemiga (24,5 kuud vs 16,0 kuud; HR= 0,47; 95% CI, 0,28-0,79; p=0,005), Elulemus oli statistiliselt oluliselt parem ka neil AML patsientidel, kellele ei olnud intensiivne keemiaravi näidustatud (24,5 kuud vs 16,4 kuud; HR=0,44 CI 0,25-0,77; p=0,004). Asatsitidiin oli AML sihtgrupi uuringus seotud ka lühema haiglaraviga (p=0,0001). Väärrib märkimist, et kirjeldatud põhiuuring oli 2011. aastal taotluse nr 783 „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 ravikuur“ aluseks, kuid teenust taotleti, hinnati ja rahuldati vaid MDS (D46) näidustuse võtmes.

2) Dombret et al 2015 (AZA-AML-001)⁵ uuringusse kaasati 488 ≥ 65 -aastast patsienti, kellel oli äsja diagnoositud esmane või teisene AML, blaste luuüdis $> 30\%$ ja vereloome tüvirakkude siirdamine ei olnud näidustatud ning kes olid eelneva spetsiifilise ravita. Asatsitidiin + BSC (n = 241) võrreldi uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga (BSC, n = 45; tsütarabiin madalas annuses + BSC, n = 158 või intensiivne tavakeemiaravi tsütarabiini ja antratsükliiniga + BSC, n = 44). Elulemuse mediaan asatsitidiiniga oli 10,4 kuud vs. tavaraviskeemiga 6,5 kuud, erinevus 3,8 kuud oli statistiliselt mitteoluline (HR= 0,85; 95% CI 0,69-1,03; p=0,1009), ühe aasta elulemuse määr vastavalt 46,5% vs 34,3%. Asatsitidiiniga ravitud patsientide elulemus oli 2,1 - 4,8 kuud (statistiliselt mitteoluliselt) pikem võrreldes vastavalt BSC (5,8 kuud vs 3,7 kuud) või madalaannuselise tsütarabiin + BSC (11,2 kuud vs 6,4 kuud) ning sarnane võrreldes skeemiga intensiivne keemiaravi + BSC. Suure tsütogeneetilise riskiga patsientidel (samuti eelnevalt määratletud alarühm), kes said asatsitidiini võrreldes tavaraviskeemiga, oli üldelulemuse mediaan 3,2 kuu võrra statistiliselt oluliselt pikem (6,4 kuud vs 3,2 kuud; p= 0,0185). *Uuringus oli liiga vähe uuritavaid statistiliselt olulise erinevuse tõestamiseks, kuid komisjoni hinnangul² on uuringuga tõendatud soodne trend.*

Austria asatsitidiini registri uuringus(2014)⁶, kuhu kaasati patsiente nii retro- kui prospektiivselt, hinnati asatsitidiini efektiivsust ja ohutust 302 patsiendil, sh oli kaasatud 172 patsienti, kelle blastide arv oli $>30\%$. Kõigi patsientide ravivastuse kestvuse mediaan oli 3,4 kuud ning elulemuse mediaan 9,6 kuud. Tulemused ei sõltunud patsientide blastide osakaalust luuüdis.

AML ravi ülevaateartiklis (2020)⁷ juhitakse tähelepanu, et AML patsientide, kes ei ole intensiivse keemiaravi kandidaadid, optimaalne ravivalik on hoolimata viimaste aastate uutest ravivõimalustest, endiselt väljakutseterohke. Eksisteerib vajadus täiendavate uuringute järele, tegemaks kindlaks kõige efektiivsemad ja parima taluvusega ravimeetodid ning nende järjestus. Seejuures on oluliseks ravieesmärgiks patsientide elukvaliteedi parandamine.

European LeukemiaNet (ELN)⁸ – rahvusvaheliste ekspertide paneel soovib patsientidel, kes ei ole intensiivse kemoterapia kandidaadid, kasutada asatsitidiini, detsitabiini või madalas doosis tsütarabiini kuni haiguse progressioonini. Patsientidele, kes ei talu ühtegi antileukeemilist ravimit või kes ei soovi ravi, on näidustatud BSC (sh. hüdroksuurea). AML patsientide, kes on halvas üldseisundis ja/või vanemaealised, ravi on mitterahuldav, mistõttu soovitatakse tugevalt nende patsientide kaasamist kliinilistesse uuringutesse.

NCCN ravijuhis⁹ soovib patsientide, kes ei ole intensiivse keemiaravi kandidaadid ja kellel ei ole mutatsioone, millele on olemas sihtmärkravi (nn. *actionable mutations*), raviks eelistada *venetoklaksi kombinatsioonis asatsitidiini või detsitabiiniga (1 kategooria soovitus*)*. Asatsitidiini või detsitabiini monoravi soovitakse 2A[†] kategooria soovitusena.

1.3. Alternatiiv

AML patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi pole rakendatav, on alternatiiviks **madalas doosis tsütarabiin** (teenuse 305R raames) ning parim toetav ravi - asendusülekanded verekomponentidega, antibakteriaalne, antifungaalne, antiviraalne ravi. Rahvusvaheliselt kasutatakse ka detsitabiini, kuid ravimi rahastamise osas ei ole Eestis langetatud positiivset otsust¹⁰. FDA poolt on NCCN ravijuhendi⁹ andmetel heaks kiidetud veel venetoklaks kombinatsioonis asatsitidiini, detsitabiini või madalas doosis tsütarabiiniga äsja diagnoositud AML-ga patsientidele, kes ≥ 75 aastased või kellel kaasuvate haiguste tõttu ei ole intensiivne keemiaravi näidustatud.

Teenuse 305R piirhinna arvestuses ei ole ühtegi ravikuuri, mis vastaks täpselt taotleja poolt kirjeldatule. Olemas on ravikuur tsütarabiin > 60 aastastele, kus tsütarabiini kogumuseks ravitsükli jooksul on 900 mg maksumusega 16,07 eurot. Tuginedes taotleja poolt kirjeldatud skeemile, mida kasutati ka AZA-AML-001 uuringus (20 mg 2x päevas nahaaluse süstena 10 päeva jooksul 28-päevase tsükliga), maksaks üks ravitsükkel (400 mg) 7,14 eurot. Uuringutes kasutati madalas doosis tsütarabiini 4-4,5 tsükli, seega jääb võrdlusravi maksumus vahemikku 29-32 eurot.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Asatsitidiini 28-päevase ravitsükli soovituslik annus on 75 mg/m² keha pindala kohta, mida süstitakse subkutaanselt üks kord päevas 7 päeva jooksul, millele järgneb 21-päevane paus. Asatsitidiini maksumus geneeriliste ravimite esindajate soodsaima hinnapakumise kohaselt on ■■■ eurot 1 mg kohta. Võrreldes 2019. a menetlusega on hind langenud 29%. Arvestades keskmiseks kehapindalaks 1,8 m², kulub ühel manustamiskorral 135 mg asatsitidiini maksumusega ■■■ eurot ning ravitsükli kogumaksumus on ■■■ eurot. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on soovitatav on ravida patsiente vähemalt 6 tsükli. Uuringutes manustati asatsitidiini keskmiselt 6 - 9 tsükli, selle maksumus on ■■■ – ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Asatsitidiini kulutõhusust AML näidustusel on rahvusvaheliselt sarnaselt kliinilistele uuringutele hinnatud kahes eraldi sihtgrupis: 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga ning blastide osakaaluga luuüdis > 30%.

* Based upon high-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

† Based upon lower-level evidence, there is uniform NCCN consensus that the intervention is appropriate.

MDS, CMLL või AML (20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga)

Ühendkuningriik (NICE) 2011¹¹ - asatsitidiini hüvitamist soovitatakse tingimusel, et taotleja tagab ravimi kättesaadavuse kokkulepitud allahindlusega, mis arvestades lisaks, et ravimit hinnati elulõpu ravis elu pikendavaks, toob ravimi kulutõhususe aktsepteeritavale tasemele. Ekspertid leidsid, et asatsitidiin muudab müelodüsplastiliste sündroomide ravi oluliselt. Ravimi kulutõhusust majandusanalüüsis mõjutasid peamiselt ekstrapoleeritud elulemuskasu ja ravimi maksumus, tervisega seotud elukvaliteet tulemusi oluliselt ei mõjutanud.

Šotimaa (SMC)¹²: asatsitidiini hüvitamist soovitatakse tingimusel, et taotleja tagab ravimi kättesaadavuse kokkulepitud allahindlusega, mis toob ravimi kulutõhususe aktsepteeritavale tasemele. Ravimiga võidetakse analüüsi kohaselt 1,09 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY) ja kulutõhusus on $ICER_{QALY}=51\,275\ \text{£}$ (ca 59 574 €) tulemus arvestab konfidentsiaalset allahindlust). Kuigi majandusanalüüsis oli mitmeid küsitavusi, leiti kokkuvõttes, arvestades lisaks ravimi orbravimi staatust ja ravimiga saavutatavat elulemuskasu, et ravim on kulutõhus.

Austraalia (PBAC)¹³: ravimi hüvitamist soovitati kolmandal hindamisel. Ravimi kulutõhusus on peale täiendavat allahindlust kõrge, jäädes vahemikku 45 000- 75 000 \$ QALY kohta, kuid siiski aktsepteeritavas suurusjärgus arvestades uuringutes tõendatud elulemuskasu ja katmata ravivajaduse olemasolu. Seejuures tõdeti, et majandusanalüüsi ülesehitusega on seotud mitmeid kitsaskohti, kulutõhusust mõjutasid oluliselt tervisekasu väärtused (mis olid ebakindlad ning mis teevad tulemuse väga ebakindlaks) ning ravimi maksumus (sh ravi kestus ja viaalijagamise küsimus). Ekspertid juhtisid tähelepanu, et on arvestatav risk ravimi liigkasutamiseks vanematel AML-ga patsientidel, kellel blastide osakaal luuüdis > 30% ja kellel efektiivne ravi puudub.

AML blastide osakaaluga luuüdis > 30% ja ≥ 65 eluaastat

Ühendkuningriik (NICE 2016)¹⁴ - asatsitidiini hüvitamist ei soovitata. Ravimiga uuringus saavutatud elulemuskasu võrreldes tavaraviskeemidega oli statistiliselt mitteoluline, kuigi tõdeti, et järgnevad raviread võisid mõjutada seda tulemust. Lisaks leiti, et on ebaselge, mil määral asatsitidiin on efektiivsem kui iga tavaraviskeem (BSC; madalas doosis keemiaravi + BSC; intensiivne keemiaravi + BSC) eraldi võrrelduna. Ravimi kasutamine ei too kaasa olulist muutust (nn. *step-change*) AML ravis ning ravim ei vastanud elulõpuravis elu pikendavale kriteeriumile. Taotleja baasstsenaariumis oli ravimi kulutõhusus, $ICER_{QALY}$ võrreldes tavaraviskeemidega 20 648 £ (ca 23 990 €), kuid ekspertide hinnangul peeti usaldusväärseks kulutõhususe näitajaks pigem 240 000 £ (ca 278 843 €), kuigi ka selle tulemusega oli seotud arvestatav ebakindlus.

Šotimaa (SMC)¹⁵: ravimi hüvitamist ei soovitata, sest seda ei ole taotletud.

3.2 Kulutõhusus Eestis

Vidaza müügiloahoidja (MLH) on haigekassale 2019. aastal esitanud Markovi mudelil põhineva analüüsi, milles võrreldakse asatsitidiini kulutõhusust võrreldes tavaraviskeemidega eluea horisondis (10 aastat). Ravimi efektiivsusandmed pärinevad peamiselt uuringust AZA-AML-001 (st. AML patsiendid, kelle blaste luuüdis > 30%). Mudelis on ravimi kulusid ja tulusid diskonteeritud 3,5% (mudelis ei olnud võimalik 5% valida, kuid diskoneerimise määr ei mõjutanud tulemusi oluliselt). Tegu on NICE-le hindamiseks koostatud mudeliga, milles ainsa kohandusena on ravimi hind asendatud Eestis kehtivaga. Analüüsis leiti, et asatsitidiiniga võidetakse (*arvestades*

2019. a kehtinud asatsitidiini hinda) võrreldes uurija poolt valitud raviskeemiga 0,278 eluaastat ja 0,186 QALY-t, $ICER_{QALY}=29\ 959\ \text{£}$ (34 808 €)[‡].

Alagrupis, kus asatsitidiini efektiivsust võrreldi patsientidega, kes said ravi madalas doosis tsütarabiiniga (st. enim taotletava sihtgrupiga võrreldav sihtgrupp), võideti asatsitidiiniga **0,273 eluaastat ja 0,175 QALY-t**. Kohandades asatsitidiini maksumuse antud alagrupis soodsaima geneerilise ravimi hinnatasemele, kujuneb kulutõhususeks $ICER_{QALY} = 37\ 775\ \text{£}$ (43 889 €). Tundlikkuse analüüsis jäi ravimi kulutõhusus alagrupianalüüsis vahemikku 19 602 – 92 266 £ (22 774 – 107 199 €). Kui mudelis täiendavalt arvestada, et ravimikadu (wastage) ei esine, sest ka teenuse 361R maksumus on kalkuleeritud mg-põhisena, mitte viaalipõhisena (so 100 mg), kujuneb asatsitidiini kulutõhususeks võrreldes madalas doosis tsütarabiiniga $ICER_{QALY} = 8809\ \text{£}$ (10 235 €) Tundlikkuse analüüsis oli ravimi kulutõhusus vahemikus dominante – 26 982 £ (dominante – 31 349 €). Tulemust mõjutasid enim üldelulemuse määr (uuringus leiti statistiliselt mitteoluline elulemuskasu), asatsitidiini maksumus ja võrdlusravimi administreerimise kulu. On küsitav, kuivõrd võrreldavad Eesti tavapraktikaga on UK andmed ravimite manustamise teenuse kulude ja mahu osas. Siiski on märkimisväärne, et need kulud erinevad uuritavates gruppides üle kolme korra ja seda asatsitidiini kasuks. Võrreldes kulutõhususe analüüsi tulemusi NICE hinnangus¹⁴ kajastatuga, jääb silma, et kui taotleja hinnangul oli baasstsenaariumis ravimi kulutõhususeks 20 648 £ (võrreldavas suurusjärgus Eestile esitatud tulemusega), pidasid eksperdid usaldusväärseks üle 10x kõrgemat tulemust - 240 000 £. Eeltoodust lähtuvalt on haigekassa hinnangul asatsitidiini kulutõhusus taotletaval sihtgrupil ebakindel (tulemus varieerub suurtes piirides).

Haigekassale ei ole esitatud kulutõhususe analüüsi, mis käsitleks 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML patsiente. Samas arvestades, et MDS näidustusel asatsitidiini kompenseerimise hindamisel oli põhiuuringuks sama uuring (Fenaux et al 2009), mille AML alagrupianalüüsis (Fenaux et al 2010) leiti võrreldav statistiliselt oluline elulemuskasu, on tõenäoline, et kulutõhusus antud sihtgrupil on sarnane MDS omaga.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

AML esmasjuhtude esinemissagedus 100 000 inimese kohta aastas on taotleja andmetel üldpopulatsioonis 3,7 ja > 65 eluaastaste vanusegrupis 13,7. Seega oletatav AML esinemissagedus >65-aastaste vanusegrupis on 20-25 esmasjuhtu aastas. Ca. 25% nendele patsientidele on oma hea üldseisundi tõttu otstarbekas rakendada intensiivkeemiaravi ja 10-15% patsientidest on võimalik vaid parim toetav ravi. Seda arvestades on taotleja raviks sobivaid patsiente prognoosinud aastas 10-15. Ravi teenusega 305R „Ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuur“ on aastatel 2017-2020 saanud 53-71 patsienti aastas.

Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks see 15 patsiendi ravi rahastamisel lisakulu ravikindlustuse eelarvele [redacted] - [redacted] eurot. Kui arvestada, et teenuse 361R laiendamisel väheneks teenuse 305R kasutus (kodeeritakse tsütarabiini kasutamisel), tähendaks see teisalt ka $15 \cdot 1429,57 \cdot 4,5 = 96\ 495,98$ euro suurust kokkuhoidu, ehk lisakulu tekiks kokkuvõttes [redacted] – [redacted] eurot. Tuleb arvestada, et teenuse 305R maksumus võib ajas muutuda ning sellest lähtuvalt võib muutuda ka lisakulu prognoos. Lisaks, teenuse 361R hinna kohandamisel soodsaima geneerilise ravimi hinnatasemele tähendaks 259 638 mg kasutamisel aastas (2020. a andmed) võrreldes 2021. aastal kehtiva hinnaga (1 mg 3,1913 eurot) kokkuhoidu

[‡] Eesti Panga 27.05.2021 päevakursi alusel 1£ = 1,16 €

███ eurot. Seega kõiki neid erinevaid aspekte koos hinnates on põhimõtteliselt võimalik hüvitamise tingimusi laiendada ilma lisakuluta.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispriirangutest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tasu maksmise ülevõtmine lõpetatakse patsientide eest, kellel pärast nelja ravitsükli ei ole saavutatud ravivastust.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Asatsitidiini kasutuse laiendamine	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	madalas doosis tsütarabiin (teenuse 305R raames) ning parim toetav ravi.	
Kulutõhusus	AML, blastide luuüdis > 30%: alagrupis, kus asatsitidiini efektiivsust võrreldi patsientidega, kes said ravi madalas doosis tsütarabiiniga (st. enim taotletava sihtgrupiga võrreldav sihtgrupp), võideti asatsitidiiniga 0,273 eluaastat ja 0,175 QALY-t, $ICER_{QALY} = 43\,889 \text{ €}$ (ravimkadu arvestamata 10\,235 €). Tundlikkuse analüüsid jäi ravimi kulutõhusus alagrupianalüüsis vahemikku dominantne – 107\,199 €. Kulutõhusus 20%-30% blastidega AML patsientidel on tõenäoliselt võrreldava MDS-ga.	
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 10-15 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 6-9 (pt kohta)	
Teenuse piirhind	███	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punkt 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Tuginedes uuringutes kasutatud keskmisele kuuride arvule (6-9), tähendaks see 15 patsiendi ravi rahastamisel lisakulu ███ - ███ eurot. Kui arvestada, et tsütarabiini kasutamisel kodeeritakse teenust 305R, tähendaks see 15 patsiendi korral 96\,496 euro suurust kokkuhoidu, ehk lisakulu tekiks kokkuvõttes ███ - ███ eurot. Teenuse 361R hinna kohandamisel soodsaima geneerilise ravimi hinnatasemele tähendaks täiendavat kokkuhoidu ███ eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1 mg“ kasutuse laiendamist ägeda müeloidse leukeemia raviks (AML) patsientidele, kellel intensiivne keemiaravi ja vereloome tüvirakkude siirdamine pole vanuse (>65 eluaasta) või kaasuvate haiguste tõttu rakendatav. Asatsitidiini efektiivsust ja ohutust on AML näidustusel hinnatud 2 III faasi uuringus. Esimeses uuringus, kuhu kaasati 20%-30% blastide ja multilineaarse düsplaasiaga AML patsiendid, leiti, et asatsitidiini lisamisel	

parimale toetavale ravile võrreldes uurija poolt eelnevalt valitud tavaraviskeemiga võidetakse täiendavalt 9,4 elukuud. Teises uuringus, kuhu kaasati patsiendid > 30% blastide osakaal luuüdis statistiliselt olulist elulemuskasu ei leitud. Asatsidiiniga võrreldes madalas doosis tsütarabiiniga võideti 0,175 kvaliteedile kohandatud eluaastat (QALY), kulutõhusus $ICER_{QALY} = 43\ 889\ €$ (ravimkadu arvestamata 10 235 €). Tundlikkuse analüüsis jäi ravimi kulutõhusus alagrupianalüüsis vahemikku dominantne – 107 199 €. Kulutõhusus 20%-30% blastidega AML patsientidel on tõenäoliselt võrreldava MDS-ga. Tänapäeval klassifitseeritakse kõik juhud blastide hulgaga >20% kui AML, seejuures ilma täpsema jaotuseta sõltuvalt blastide hulgast. 15 patsiendi ravi rahastamine tähendaks eelarvemõju [redacted] - [redacted] eurot. Kui arvestada, et seeläbi väheneks tsütarabiini kasutamine (teenus 305R), oleks lisakulu kokkuvõttes [redacted] [redacted] eurot. Teenuse 361R hinna kohandamisel soodsaime geneerilise ravimi hinnatasemele tähendaks kokkuhoidu [redacted] eurot. Seega kõiki neid erinevaid aspekte koos hinnates on põhimõtteliselt võimalik hüvitamise tingimusi laiendada ilma lisakuluta.

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmise-2013-2021#tab-2019>
- ² https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/Ravimid/Haiglaravimite_komisjon_19.06.2019_avalik.pdf
- ³ Fenaux P et al. Efficacy of azacitidine compared with that of conventional care regimens in the treatment of higher-risk myelodysplastic syndromes: a randomised, open-label, phase III study. *Lancet Oncol.* 2009 March ; 10(3): 223–232. doi:10.1016/S1470-2045(09)70003-8.
- ⁴ Fenaux P et al. Azacitidine Prolongs Overall Survival Compared With Conventional Care Regimens in Elderly Patients With Low Bone Marrow Blast Count Acute Myeloid Leukemia. 2010 *J Clin Oncol* v28, no 4:562-569.
- ⁵ Dombret H et al. International phase 3 study of azacitidine vs conventional care regimens in older patients with newly diagnosed AML with >30% blasts. *Blood*, 16 July 2015, volume 126, number 3, 291-299
- ⁶ L. Pleyer et al., Azacitidine in 302 patients with WHO-defined acute myeloid leukemia: results from the Austrian Azacitidine Registry of the AGMT-Study Group, *Ann. Hematol.* 93 (2014) 1825–1838.
- ⁷ Griffiths EA et al. Advances in non intensive chemotherapy treatment options for adults diagnosed with acute myeloid leukemia *Leukemia Research* 91 (2020) 106339
- ⁸ Döhner H et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an international expert panel. *BLOOD*, 26 January 2017 v129, no 4
- ⁹ NCCN Clinical practice guidelines in oncology: Acute myeloid leukemia version 3.2021 (March 2021) https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/aml.pdf
- ¹⁰ Taotlus nr 983 <https://www.haigekassa.ee/partnerile/raviasutusele/tervishoiuteenuste-loetelu/loetelu-muutmise-2013-2019#tab-2013-2014>
- ¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta218/resources/azacitidine-for-the-treatment-of-myelodysplastic-syndromes-chronic-myelomonocytic-leukaemia-and-acute-myeloid-leukaemia-pdf-82600256379589>
- ¹² https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1286/azacitidine_vidaza_resubmission_final_august_2011_for_website.pdf
- ¹³ http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2009-07/Azacitidine_VIDAZA_Celgene_PBAC_PSD_5-3_2009-07_FINAL_merged.pdf
- ¹⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta399/resources/azacitidine-for-treating-acute-myeloid-leukaemia-with-more-than-30-bone-marrow-blasts-pdf-82602918570949>
- ¹⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/azacitidine-vidaza-nonsubmission-117516/>