

## **Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang**

<b>Teenuse nimetus</b>	Ägeda müeloidse leukeemia ravi detsitabiiniga eakatel patsientidel; Keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi ravi patsientidel, kellel pole võimalik allogeenne tüvirakkude siirdamine
<b>Taotluse number</b>	983

Eesti Hematoloogide Selts taotleb toimeaine detsitabiin lisamist tervishoiuteenuste loetellu ägeda müeloidse leukeemia (AML) raviks eakatele patsientidele ning keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi (MDS) raviks patsientidele, kellel pole võimalik teostada allogeenset tüvirakkude siirdamist.

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on taotletavatel näidustustel rahastatud teenused 305R „Ägeda müeloidse leukeemia kemoterapiakuur“ ning 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1mg“.

Euroopas kehtiva ravimiomaduste kokkuvõtte kohaselt on detsitabiin näidustatud 65-aastaste või vanemate patsientide raviks, kellel on Maailma Terviseorganisatsiooni (WHO) klassifikatsiooni kohaselt *de novo* või sekundaarselt diagnoositud äge müeloidne leukeemia (AML) ja kes ei ole standardse keemiaravi kandidaadid.

Taotluse andmetel on detsitabiin lisaks näidustatud keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomiga täiskasvanud patsientide raviks, kellel hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine ei ole võimalik. MDS-i näidustust Euroopa Raviamet detsitabiinile omistanud ei ole.

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

Taotluse andmetel on ühe viaali detsitabiini (50 mg) hulгимүүgi ostuhinnaks 1635 eurot, hulгимүүgi juurdehindluse ja 9% käibemaksu lisandumisel kujuneb lõplikuks hinnaks 1789,12 eurot. Mүүgiloa hoidja poolt välja toodud keskmiseks apteekide või haiglate ostuhinnaks on Euroopa Liidu riikides on 1335,69 eurot, hulгимүүgi juurdehindluse ja 9% käibemaksu lisandumisel kujuneb lõplikuks hinnaks 1462,87 eurot.

### **2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.**

#### **2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.**

Müelodüsplastilise sündroomi korral on alternatiiviks toimeaine asatsitidiin ning taotletakse detsitabiini kompenseerimist teise valiku raviks, kui asatsitidiin on vastunäidustatud või efekt puudub.

Ägeda müeloidse leukeemia korral on alternatiiviks parim toetav ravi ja keemiaravi. Uuringutes on parimaks toetusraviks kasutatud verekomponentide ülekandeid, antibakteriaalset ravi infektsioonide korral ning vereloome kasvufaktoreid ning tsütostaatilise ravina madalas doosis tsütarabiini.

2013. aastal teostati müelodüsplastilise sündroomi ravi asatsitidiiniga 15 patsiendile keskmiselt 5 ravikuuri, kus ühe ravikuuri keskmiseks maksumuseks oli 2 759 eurot.

#### **2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.**

Taotletaval teenusel puudub patsiendi omaosalus.

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

Meditasiinilise tõendus põhise hinnangu kohaselt müelodüsplaasia III faasi randomiseeritud uuringus kui ka ägeda müeloidse leukeemia (AML) III faasi randomiseeritud uuringus võrdlusgrupiga võrreldes üldises (mediaan)elulemuses statistilist olulist erinevust ei tekkinud (AML korral 7,7 kuud vs 5,0 kuud; HR 0,85, 95% CI 0,69-1,04,  $p=0,108$ ; müelodüsplaasia korral 10,1 kuud vs 8,5 kuud; HR 0,88, 95% CI 0,66-1,17,  $p=0,38$ ).

Kahes müelodüsplastilise sündroomi uuringus pikenes aeg AML-i tekke või surmani (8,8 kuud vs 6,1 kuud; HR 0,85, 95% CI 0,64-1,12,  $p=0,24$  ja 12,1 kuud vs 7,8 kuud,  $p=0,16$ ) kuid mõlemal juhul oli tegemist statistiliselt mitteolulise tulemusega.

Detsitabiini ja asatsitidiini kohta müelodüsplastilise sündroomi ravis võrdlevad kliinilised uuringud puuduvad, samuti ei ole taotleja ega meditsiinilise tõendus põhise hinnangu koostaja võrrelnud kahe toimeaine efektiivsust kaudsete andmete alusel.

Lübbert M. et al. MDS uuringusse kaasati patsiendid, kes olid saanud varasemat MDS ravi, kuid arvati välja need patsiendid, kes olid saanud ravi hüpometüleerivate preparaatidega (detsitabiin, asatsitidiin). Kantarjian H.M. uuringusse ei kaasatud patsiente, kes olid varasemalt intensiivset keemiaravi saanud, kuid puudub informatsioon teiste MDS ravimite kohta. Eeltoodust tulenevalt võib järeldada, et uuringu tulemused ei pruugi Eesti MDS patsientidegrupile ülekantavad olla, kuna taotletakse detsitabiini kompenseerimist neile patsientidele, kellel asatsitidiin on vastunäidustatud või vähese efektiga. Lisaks nähtub punktis 2.4. toodud USA kulutõhususe analüüsist, et asatsitidiin on oluliselt efektiivsem detsitabiinist ning puuduvad andmed selle kohta, et detsitabiin toimiks nendel patsientidel, kellel asatsitidiiniga pole vajalikku ravitulemust saavutatud.

### 2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

Haigekassale kättesaadavate teiste riikide kulutõhususe hinnanguid taotletava ravimi kohta:

#### Ameerika Ühendriigid:

AML korral võrreldi kulutõhususe analüüsis detsitabiini (koos prima toetusraviga) ja parimat toetusravi IPSS skooriga  $\geq 0,5$  patsientide grupil. Baas-stsenaariumi kohaselt leiti, et detsitabiiniga lisandus 0,276 aastat AML-vaba elulemusest ning 0,052 QALY-t. Täiendkulu tõhususe määr (ICER) lisandunud QALY kohta oli 5277 \$.

Sensitiivsusanalüüs näitas, et diskonteerimismäära tõstmisel 3%-lt 5%-le muutus ICER/QALY 24 356 \$, muutes mudeli ajahorisondi 5-lt aastalt 1-le oli ICER/QALY 804 319 \$ ning 3 aasta korral 108 181\$.<sup>1</sup>

Teises kulutõhususe analüüsis<sup>2</sup> võrreldi asatsitidiini ja detsitabiini MDS patsientidel 2-aastase ajahorisondiga Markovi mudelis.

- 1) Asatsitidiin-ravi maksis 150 322 \$ ja detsitabiin-ravi 166 212 \$,
- 2) asatsitidiiniga võideti 1,512 eluaastat ning detsitabiiniga 1,292 aastat,
- 3) asatsitidiiniga võideti 1,041 QALY-t ning detsitabiiniga 0,870 QALY-t,
- 4) asatsitidiini korral oli vereülekandest sõltumatuid patsiendi-kuid 8,328 ning detsitabiini korral 6,224,
- 5) patsientide osakaal, kellel suudeti vältida progressiooni müeloidseks leukeemiaks oli asatsitidiini korral 50,9% ning detsitabiini korral 28,5%.

Eeltoodust järeldati, et asatsitidiin-ravi on efektiivsem kui detsitabiin ning kulusäästev.

<sup>1</sup> <http://www.sciencedirect.com.ezproxy.utlib.ee/science/article/pii/S0149291810003899#>

<sup>2</sup> <http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=22012004257>

NICE tegi 2012. a. müügiloa hoidjale (Janssen) ettepaneku detsitabiini taotluse esitamiseks müeloidse leukeemia näidustusel. Janssen andis NICE-le teada, et nad ei suuda pakkuda NICE metodoloogiale vastavat tõendusmaterjali, kuna üks AML randomiseeritud kontrollitud uuring ei taga piisavalt andmeid teatud tulemusnäitajate osas. Samuti juhtis Janssen tähelepanu sellele, et majandusliku analüüsi koostamine on keeruline, kuna kliinilised tulemusnäitajate tõlgendamine on järgneva päästeravi tõttu raskendatud.<sup>3</sup>

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

Taotluse andmetel võiksid detsitabiin-ravi vajada 10-15 ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga patsienti, kellele pole võimalik intensiivset keemiaravi teostada ning 10 müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga patsienti, kellel asatsitidiin on vastunäidustatud või efekt puudub.

Esimese ravitsükli soovituslik algannus on 20 mg/m<sup>2</sup> kehapindala kohta, mida manustatakse 5 päeva jooksul, millele järgneb 23-päevane vaheaeg. Soovitav on patsienti ravida vähemalt 4 tsükliga, kuid täieliku või osalise remissiooni saavutamine võib võtta rohkem kui 4 tsüklit.

Arvestades patsiendi keskmiseks kehapindalaks 1,8 m<sup>2</sup>, on ühe manustamiskorra ravimikulu 36 mg ehk üks viaal (manustamiskõlblikuks muudetud intravenoosset infusioonilahust ei saa säilitada üle 24h).

Üks ravikuur maksab seega  $5 \times 1\,462,87 = 7\,314,35$  eurot. Minimaalselt manustatakse ühele patsiendile 4 kuuri, mistõttu on kulu patsiendi kohta 29 257,40 eurot.

25 patsiendi korral maksab detsitabiin-ravi 4 ravikuuriga 731 435 eurot. Taotluses on eeldatud, et ravi kestab kuni 9 kuuri, mille korral maksaks 25 patsiendi ravi üle 1,645 miljoni euro.

#### **Lisakulu arvutused:**

Müelodüsplastilise sündroomi korral maksab asatsitidiini 1 ravikuur 3144,20 eurot ning 2013.a teostati patsientidele keskmiselt 5 ravikuuri, seega maksab ühe patsiendi ravi aastas 15 721 eurot. Detsitabiini 1 ravikuur maksab 7 314,35 eurot ning 5 ravikuuri 36 572 eurot ehk võrreldes asatsitidiiniga toob ühe patsiendi ravi kaasa 20 850,75 euro suuruse lisakulu.

Ägeda müeloidse leukeemia korral said uuringu patsiendid tsütarabiini annuses 20mg/m<sup>2</sup> 10 päeva jooksul iga 4 nädala tagant. Teenuse 305R piirhinna arvestuses ei ole ühtegi ravikuuri, mis vastaks uuringus kasutatule. Olemas on ravikuur tsütarabiin > 60 aastastele, kus tsütarabiini koguanuseks ravikuuri jooksul on 900 mg ning see maksab 30,73 eurot. Eeldades, et ravi teostatakse 5 ravikuuri, oleks lisakulu 754 779 eurot.

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

Teenus on seotud hematoloogia erialaga. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid SA TÜK ja SA PERH ravi rahastamise ambulatoorse ja statsionaarse hematoloogia lepingutesse.

<sup>3</sup> <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14002/61852/61852.pdf>

### 5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni p.6 toodud rakendustingimustest.

### 6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Ravimile on vaja kehtestada järgmised rakendustingimused: „Müelodüsplastilise sündroomi teise valiku raviks, kui asatsiditiin on vastunäidustatud või efekt puudub“ ning „Ägeda müeloidse leukeemia ravi eakatel patsientidel, kellel intensiivset keemiaravi (daunorubitsiin ja tsütarabiin ning madalas doosis tsütarabiin) pole seisundi tõttu võimalik teostada“.

### 7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Ägeda müeloidse leukeemia ravi detsitabiiniga eakatel patsientidel; Keskmise ja kõrge riskiga müelodüsplastilise sündroomi ravi patsientidel, kellel pole võimalik allogeenne tüvirakkude siirdamine	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	teenused 305R „Ägeda müeloidse leukeemia kemoteraapiakuur“ 361R „Müelodüsplastilise sündroomi ravikuur asatsitidiiniga, 1mg“	
<b>Kulutõhusus</b>	Taotluses toodud andmete kohaselt ei ole võimalik öelda, milline on teenusest saadav lisakasu võrreldes alternatiividega. Arvestades taotletud detsitabiini kõrgemat maksumust saab järeldada, et detsitabiin ei ole kulutõhus ei müelodüsplastilise sündroomi ega ägeda müeloidse leukeemia korral.	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	10-15 ägeda müeloidse leukeemia diagnoosiga patsienti ning 10 müelodüsplastilise sündroomi diagnoosiga patsienti aastas minimaalselt 4 ravikuuri, maksimaalselt 9	
<b>Teenuse piirhind</b>	Ühe viaali (50 mg) hind 1 462,87 eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Müelodüsplastilise sündroomi teise valiku raviks, kui asatsiditiin on vastunäidustatud või efekt puudub; Ägeda müeloidse leukeemia ravi eakatel patsientidel, kellel intensiivne keemiaravi (daunorubitsiin ja tsütarabiin ning madalas doosis tsütarabiin) pole seisundi tõttu võimalik teostada	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	9 ravikuuri korral maksab 25 patsiendi ravi detsitabiiniga üle 1,645 miljoni euro	

<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Taotletav ravim ei ole efektiivsem võrreldes juba kompenseeritud ravimitega nii müelodüsplastilise sündroomi kui ka ägeda müeloidse leukeemia korral. Meditsiinilises tõendus põhise hinnangus käsitletud uuringud ei vasta taotluse aluseks olevale patsientide grupile ehk ei ole tõendatud, et detsitabiin oleks efektiivne patsientidel, kellel asatsitidiin on vastunäidustatud või väheefektiivne ning kellel intensiivset keemiaravi ei ole võimalik teostada. Ravi detsitabiiniga on mitmeid kordi kallim võrreldes juba kompenseeritud ravimeetoditega.	
---	--	--

## 8. Kasutatud kirjandus

Pan F, Peng S, Fleurence R, Linnehan J, Knopf K, Kim E. Economic Analysis of Decitabine Versus Best Supportive Care in the Treatment of Intermediate- and High-Risk Myelodysplastic Syndromes From a US Payer Perspective. *Clinical Therapeutics*. 2010;32(14):2444-2456.

<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.utlib.ee/science/article/pii/S0149291810003899#>

Gidwani R, Khan ZM, Fenaux P, Beach CL, Pashos CL. A cost-effectiveness analysis of using azacitidine vs. decitabine in treating patients with myelodysplastic syndromes.

<http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/ShowRecord.asp?ID=22012004257>