

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1058

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Endokrinoloogia selts taotleb uue teenuse „Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine pasireotiid kasutamist akromegaaliat põdevatel patsientidel, kelle haigus ei allu ravile esimese põlvkonna somatostatiini analoogiga, see tähendab, et vaatamata maksimaalse annuse kasutamisele on IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor) väärtus >130% eakohasest normist.

Hetkel kompenseerib haigekassa akromegaalia raviks kirurgilist ja/või radioteraapiat, soodusravimite loetelu kaudu dopamiinretseptorite agonisti bromokriptiin ning erandkorras kompenseerimise mehhanismi alusel kabergoliini. Juhul kui vaatamata viimastele pole kasvuhormooni ja/või insuliinilaadse kasvufaktori-1 (IGF-1) tasemed allunud ravile või patsientidele pole võimalik kirurgilist ravi ja/või radioteraapiat teostada on ravikindlustatutele kättesaadav teenus 339R „Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“, mis võimaldab kasutada toimeaineid lanreotiid ja oktreotiid LAR. Koodiga 339R tähistatud ravimiteenus eest võtab haigekassa tasu maksimise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas, tingimusel, et pikatoimelisele ravile eelneb ravi lühitoimeliste somatostatiini analoogidega. Alates 2016 aasta algusest kompenseerib haigekassa akromegaalia ravi teenusega 204R „Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga, 1 mg“. Teenust 204R kasutatakse juhul kui ravi somatostatiini analoogidega ehk teenusega 339R pole ekspertkomisjoni hinnangul andnud tulemuseks IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist). Koodiga 204R tähistatud ravi lõpetatakse, kui 12 nädala möödumisel ravi alustamisest pole raviefekti saavutatud.

Akromegaalia on harvaesinev haigus, mille põhjuseks on kasvuhormooni liigne sekretsioon hüpofüüsi kasvaja poolt. Liiga palju kasvuhormooni põhjustab omakorda insuliinilaadse kasvufaktori-1 (IGF-1) taseme tõusu. Pikaajaline kasvuhormooni ja IGF-1 kõrge tase põhjustavad keha kasvu ning metaboolseid häireid. Haiguse levimus Euroopas on harvaesinevate haiguste andmebaasi andmetel 1 : 250 000 kuni 1 : 100 000. Keskmine vanus haiguse avaldumise ajal on 40–50 aastat, haigust esineb nii meestel kui naistel võrdselt¹.

Kontrollimata haiguse korral on patsientidel oluliselt suurem risk surra südame/ajuveresoonkonna haigustesse, hingamisteede haigustesse ning haigestuda

¹ <http://www.orphane.net>

diabeeti. Akromegaalia patsientidel on üldsuremuse risk 2–3 korda kõrgem ning elukvaliteet oluliselt madalam. Suremuse langus üldpopulatsiooni tasemele on võimalik kui raviga saavutatakse kasvuhormooni tase alla 2-2,5 µg/liitris ja/või IGF-1 tase normaliseeritakse eakohasesse normi².

Ravijuhendid soovitavad akromegaalia medikamentoosseks raviks esmavalikuna (tagasihoidlik IGF-1 tõus, kerged kasvuhormooni liia sümptomid) dopamiini agoniste bromokriptiini või kabergoliini, seejärel (mõõdukad kuni rasked sümptomid) somatostatiini analooge (lanreotiid, oktreotiid) või pegvisomanti. Somatostatiini analoogidega ebapiisava efekti saamisel nende kombineerimist pegvisomandi või kabergoliiniga. Pasireotiid on juhendis ära mainitud kui uus somatostatiini analoog^{3,4}.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Signifor (pasireotiid) 40 mg ja 60 mg annuse hind koos käibemaksuga [redacted] eurot, tootja on valmis hinnaläbirääkimisteks. Vastavalt euroopa ravimiameti andmetele kasutatakse pasireotiidi akromegaalia raviks 40mg või 60mg üks kord iga nelja nädala tagant.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel on tervishoiuteenuste loetelus teenus 339R „Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“ piirhinnaga 1 113,87 eurot, antud teenus lubab kasutada toimeaineid lanreotiid ja oktreotiid LAR. Juhul kui viimasega raviefekti ei saavutata on kättesaadav teenus 204R „Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga, 1 mg“ piirhinnaga 5,85 eurot, mis lubab kasutada toimeainet pegvisomant.

Tabel 1. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	339R	204R	pasireotiid*
Ühe aasta kulu EHK-le (€)	14 480,31	38 902,5	[redacted]

*eeldusel, et patsient saab pasireotiidi terve aasta ehk 13 korda

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Pasireotiidi efektiivsust on hinnatud prospektiivses topelt-pimedas randomiseeritud uuringus⁵, mis võrdles pasireotiidi kasutamist oktreotiidi kasutamisega. Kokku kaasati

² Sherlock M et al (2010). Mortality in Patients with Pituitary Disease. *Endocr Rev* 31(3):301-42.

³ Katznelson L et al (2014). Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 99:3933.

⁴ Katznelson L et al (2011). American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of acromegaly-2011 update. *Endocr Pract* 17 Suppl 4:1-44.

⁵ Colao A et al (2013). Pasireotide Versus Octreotide in Acromegaly: A Head-to-Head Superiority Study. *J Clin Endocrinol Metab* 99(3):791-9.

uuringusse 358 patsienti, kellele oli teostatud hüpofüüsi operatsioon, aga mitte farmakoloogilist ravi või kellel oli magnetresonants uuringu andmetel nähtav hüpofüüsi kasvaja. Uuringu tulemusel saavutasid biokeemilise kontrolli haiguse üle statistiliselt enam pasireotiidi kasutajaid kui oktreotiidi kasutajaid (31,3% vs 19,2%), pasireotiidi grupis saavutas normaalse IGF-1 taseme statistiliselt enam patsiente kui oktreotiidi grupis (38,6% vs 23,6%) ning pasireotiidi grupis saavutas kasvuhormooni taseme <2,5 µg/liitris enam patsiente kui oktreotiidi grupis (48,3% vs 51,6%). Hüperglükeemia esinemine oli sagedasem pasireotiidi grupis (57,3% vs 21,7%).

Teine avatud randomiseeritud uuring⁶ võrdles pasireotiidi efektiivsust patsientidel (kokku 198), kes polnud kuue kuu või enama jooksul saanud akromegaaliat kontrolli alla pikatoimelise oktreotiidi või lanreotiidi kasutamisega. Patsiendid randomiseeriti saama pasireotiidi annuses 40mg, annuses 60mg või jätkama oktreotiidi või lanreotiidiga. 24-ndaks nädalaks saavutas biokeemilise kontrolli 10 (15%) pasireotiidi annuses 40mg saanud patsienti, 13 (20%) pasireotiidi annuses 60mg saanud patsienti ning mitte ükski oktreotiidi või lanreotiidiga jätkanud patsientidest. Hüperglükeemia esinemine oli sagedasem pasireotiidi grupis (33% pasireotiidi 40mg, 31% pasireotiidi 60mg vs 14% kontroll grupis).

Taotleja andmetel on pasireotiidi alternatiiviks kasvuhormooni antagonistiga pegvisomandi kasutamine, kuid otsesed võrdusuuringud viimasega puuduvad. Ravijuhendite andmetel on pegvisomant väga efektiivne IGF-1 taseme alandaja ka patsientidel, kes pole saanud ravivastust teiste ravimeetoditega. Lisaks aitab see saavutada diabeediga patsientide glükeemilist kontrolli. Pegvisomant ei mõjuta kasvaja suurust ega kasvuhormooni sekretsiooni^{3,4}. Pegvisomant normaliseerib IGF-1 taseme 75-82% patsientidest⁷. Kliinilised näitajad, mis räägivad pasireotiidi kasutamise poolt on taotleja hinnangul suur tuumor, mille edasine kasv võiks ohustada nägemist ning patsiendi raskused igapäevase süsteravi läbiviimisel.

Austraalia (PBAC)⁸- Soovitab pasireotiidi kasutamist akromegaalia raviks teises ravireas pärast ebapiisavat ravivastust maksimaalses annuses kasutatud teiste somatostatiini analoogidega (oktreotiid ja lanreotiid). Teise ravirea piirang lisati tulenevalt pasireotiidi raviga kaasnevast kõrgendatud hüperglükeemia ja diabeedi ohust.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Kulutõhususe kohta pole teostatud ühtegi uuringut.

⁶ Gadelha MR (2014). Pasireotide versus continued treatment with octreotide or lanreotide in patients with inadequately controlled acromegaly (PAOLA): a randomised, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2(11):875-84.

⁷ Trainer PJ et al (2000). Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. *N Engl J Med* 342, 1171-1177.

⁸ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-11/files/pasireotide-psd-november-2015.pdf>

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

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

	aasta <i>t</i> * 2017	aasta <i>t</i> +1 2018	aasta <i>t</i> +2 2019	aasta <i>t</i> +3 2020
Patsiente	9	6	10	9
3 korda	6	2	4	2
13 korda	3	4	6	7
Maht	57	58	90	97
Kulu, €				
Lisakulu				

**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Patsientide arvu prognoos põhineb hetkel Eestis ravil olevate patsientide andmetel. Taotleja eeldab, et 9 patsienti alustab raviga, kolme kuu pärast hinnatakse efektiivsust ning selleks ajaks on ravivastuse saavutanud 3 patsienti, kes jätkavad raviga.

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

Teenust hakatakse kasutama regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas endokrinoloogia osakond või endokrinoloogia voodikohad.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Pasireotiidi kasutamisele peaksid kehtima järgnevad piirangud:

patsientidele, kelle ravitulemus operatsiooni ja/või kiiritusraviga ei ole olnud tervistav ning kellel konsiiliumi hinnangul pole ravi I. põlvkonna pikatoimeliste somatostatiini analoogidega (SSA) andnud tulemuseks IGF-1(insuliinisarnane kasvufaktor) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist).

Ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas tingimusel, et eelneb ravi teenusega 339R ning teenus 204R on tulenevalt kasvaja suurusest meditsiiniliselt sobimatu.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur	

Ettepaneku esitaja	Eesti Endokrinoloogia selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 339R ja teenus 204R.	
Kulutõhusus	Pole teada.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Taotleja hinnangul on potentsiaalsete patsientide arv 9.	
Teenuse piirhind	███ €	
Kohaldamise tingimused	Patsientidele, kelle ravitulemus operatsiooni ja/või kiiritusraviga ei ole olnud tervistav ning kellel konsiiliumi hinnangul pole ravi I. põlvkonna pikatoimeliste somatostatiini analoogidega (SSA) andnud tulemuseks IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist). Ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas tingimusel, et eelneb ravi teenusega 339R ning teenus 204R on tulenevalt kasvaja suurusest meditsiiniliselt sobimatu.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu oleks esimesel aastal ca ███.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Pasireotiidi efektiivsus akromegaalia ravis on võrreldes teenuse 339R raames kasutatavate preparaatidega mõõdukas. Efektiivsus võrreldes kasvuhormooni antagonistiga pegvisomandiga (204R) pole teada. Pasireotiid on vajalik eelkõige patsientidele, kellel kasvaja suuruse tõttu pole võimalik teenust 204R kasutada. Antud toimeaine kompenseerimiseks oleks vajalik riskijagamise skeem, mis tagaks, et haigekassa tasub ainult patsientide eest, kes saavutavad kolme kuu jooksul ravivastuse.	

2017 Tulenevalt erialaselt soovist taotluse „Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“ menetluse jätkumine

Ravimi müügilahoidja keeldus 2016 aastal riskijagamise kokkuleppe sõlmimisest ning tegi käesoleval aastal uue hinnapakumise, mille korral on ravimi Signifor (pasireotiid) 20 mg, 40 mg ja 60 mg annuse hind koos käibemaksuga 15,72% odavam eelnevalt pakutud hinnast ehk [redacted] eurot. Nimetatud hinna juures on ravi pasireotiidiga soodsam pegvisomandi ravist (teenus 204R), samas ei maanda antud pakkumine aga riski, et ravikindlustus peab maksma ka patsientide eest, kes realselt ravivastust ei saavuta.

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Akromegaalia hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Endokrinoloogia selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 339R ja teenus 204R.	
Kulutõhusus	Soodsam teenusest 204R	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Taotleja hinnangul on potentsiaalsete patsientide arv 9.	
Teenuse piirhind	[redacted] €	
Kohaldamise tingimused	Patsientidele, kelle ravitulemus operatsiooni ja/või kiiritusraviga ei ole olnud tervistav ning kellel konsiiliumi hinnangul pole ravi I. põlvkonna pikatoimeliste somatostatiini analoogidega (SSA) andnud tulemuseks IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist). Ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas tingimusel, et eelneb ravi teenusega 339R ning teenus 204R on tulenevalt kasvaja suurusest meditsiiniliselt sobimatu.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu oleks esimesel aastal ca [redacted].	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Pasireotiidi efektiivsus akromegaalia ravis on võrreldes teenuse 339R raames kasutatavate preparaatidega mõõdukas. Efektiivsus võrreldes kasvuhormooni antagonisti pegvisomandiga (204R) pole teada. Pasireotiid on vajalik eelkõige patsientidele, kellel kasvaja suuruse tõttu pole võimalik teenust 204R kasutada.	Ravimi müügiloahoidja tegi hinnapakkumise, mille korral on ravim, tasudes ka nende patsientide eest, kes ravivastust ei saavuta, kokkuvõttes soodsam teenusest 204R.
--	---	--