

Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku kriteeriumitele vastavuse hinnang

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Pahaloomulise kasvajaga seotud luukoe kahjustuse ravi bisfosfonaatide või monoklonaalsete antiikehadega; (ravimi denosumab lisamine teenusesse)
Taotluse number	870

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb teenuse 337R piirhinna tõstmist viisil, mis võimaldaks 30%-l juhtudest kasutada metastaatiliste kasvajate korral luutüsistuste vältimiseks uut ravimit denosumabi. Käesolevalt on teenuse hinna kujundamisel lähtutud 70%-l juhtudest pamidronaadi ja 30% juhtudest zoledronaadi kasutamisest.

Taotleja hinnangul on heatasemelistes ja suuremahulistes randomiseeritud kontrollitud võrdlusuuringutes veenvalt tõestust leidnud denosumabi paremus zoledroonhappega võrreldes nii efektiivsuse kui ohutuse osas, mis peaks vähendama luustikuga seotud haigusjuhtumite (spontaansed murrud, seljaaju kompressioon, vajadus palliatiivseks kiiritus- ja kirurgiliseks raviks) teket.

31.12.2013. a. on taotleja täiendavalt toonud välja, et denosumabi järele on alternatiivide puudumise tõttu täiendav ravivajadus ka neerupuudulikkusega patsientidel.

2. Teenuse hinna põhjendatus

2014. a. kehtib koodile 337R piirhind €166,61. Selle kujundamisel on arvestatud zoledroonhappe osakaalu 30% ulatuses ja pamidronaadi osakaaluks 70%. Zoledroonhappe hind on 1 manustamiskorra e. 4mg kohta käesolevaks hetkeks langenud tasemele €68 eurot. Pamidronaadi hind on €93,18 ühe manustamiskorra e. 90mg kohta. Seega võib prognoosida koodi 337R u. kahekordset hinnalangust 2015. aastal. Lisaks vajab taotlejaga eraldi arutelu küsimus, kui põhjendatud on käesolevalt pamidroonhappe kasutamine, sest selle maksumus on zoledroonhapest kõrgem.

Taotletakse denosumabi lisamist hinnaarvestusse 30% osakaaluga pamidronaadi arvelt hinnaga €333,31 ühe manustamiskorra e. 120mg kohta.

3. Kulutõhususe analüüs

ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2011. a. märtsis välja antud ravijuhised¹ rinnavähiga patsientide luutüsistuste ravi osas järeldavad, et ei ole piisavalt tõendeid, et üks luukudet modifitseeriv aine (denosumab või bisfosfonaat) oleks efektiivsem kui teine. Neerupuudulikkusega patsientide ravimisel zoledroonhappega soovitatakse ravimi annust vastavalt neerupuudulikkuse astmele kohandada ja vajadusel teha ravipaus, kuni kreatiiniini

¹ http://www.asco.org/sites/www.asco.org/files/full_bma_gline_u5209.pdf

kliirensi mõningase taastumiseni. Juhised ei anna selget soovitus kasutada neerupuudulikkusega patsientidel denosumabi zoledronaadi asemel, kuigi on soovitude andmisel arvesse võtnud ka taotleja poolt 2014. aastal täiendava tõendusmaterjalina esitatud Stopeck et al., 2010 uuringu.

NCCN (National Comprehensive Cancer Network) v3 2014. ravijuhised² soovivad rinnavähi korral pamidronaadi, zoledronaadi või denosumabi kasutamist ilma eelistuseta. Eesnäärme vähi ravijuhised³ (v2.2014) korral soovitatakse zoledronaadi või denosumabi kasutamist. Fizzazi et al., 2011 uuringu põhjal järeldati seejuures, et kuigi denosumab lükkab esimese skeletitüsistuse tekke aega 3,6 kuu võrra edasi, ei erine skeletitüsistuste koguhulk lõppkokkuvõttes. Samuti ei ole vahet oluliste skeletitüsistuste osas, seega ei pea paika taotleja väide, et denosumabi abil võiks väheneda vajadus radioterapia, kirurgia vms osas. Müeloomi korral soovivad juhised luutüsistuste vältimiseks kasutada eelistusi väljatoomata pamidronaadi või zoledronaadi. Neerupuudulikkusega patsientide ravi ei ole ühegi paikme puhul eraldi käsitletud, kuid antud on soovitusi zoledronaadi annustamise korrigeerimise osas sellistel patsientidel. Eesnäärme vähi juhendis tuuakse välja, et nii zoledronaati kui denosumabi ei soovitata kasutada väljendunud neerupuudulikkusega patsientidel (kreatiniini kliirens alla 30 ml/min).

ESMO (European Society of Medical Oncology) juhised rinnavähi osas aastast 2012⁴ soovivad kasutada bisfosfonaate või denosumabi, tuues välja, et valik sõltub ravimi kättesaadavusest, patsiendi eelistustest ja võimalikest vastunäidustustest (näiteks neerupuudulikkus). Juhised eesnäärme kasvaja osas aastast 2013⁵ soovivad luumetastaaside raviks kasutada nii zoledronaati kui denosumabi, tuues välja ka denosumabi eelise luutüsistuste tekke edasilükkamise osas tuginedes Fizzazi et al. 2011 uuringule.

PBAC (Austraalia) hinnangu⁶ kohaselt soovitatakse denosumabi kasutada rinna- ja eesnäärmevähi korral tulenevalt aktsepteeritavast kulutõhususest. Tõdeti, et denosumab on zoledroonhapest efektiivsem skeletitüsistuste osas, kuigi erinevust haiguse progressiooni ega patsientide elulemuse osas ei ole näidatud. Valu ja elukvaliteeti kirjeldavate tulemusnäitajate osas oli erinevus väike ja statistiliselt ebaoluline. Kulutõhusus saavutati peamiselt tänu denosumabi madalamatele manustamiskuludele.

NICE (UK) hinnangu⁷ kohaselt on denosumab soovitatud ühe ravivõimalusena soliidtuumoriga patsientidele (v.a. eesnäärme kasvaja), kellel sobiks kasutamiseks ka bisfosfonaadid ning tingimusel, et ravimi müügiloahoidja tagab kokkulepitud ulatuses allahindluse. Rinnavähi näidustuse korral tagas allahindlus denosumabi kasutamise korral tagasihoidlikumad kulud võrreldes alternatiivse zoledroonhappe kasutamisega. Tõdeti, et ravimil on kliinilise efektiivsuse osas eelis, kuid valu, elulemuse ja elukvaliteedi osas kindlaid erinevusi välja tuua ei saa.

² http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf

³ http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate.pdf

⁴ http://annonc.oxfordjournals.org/content/23/suppl_7/vii11.full.pdf+html

⁵ http://annonc.oxfordjournals.org/content/24/suppl_6/vi106.full.pdf+html

⁶ <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-denosumab-july11>

⁷ <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13939/61129/61129.pdf>

CDEC⁸ (Kanada) soovib denosumabi kompenseerida eesnäärme kasvaja korral nendes omavalitsustes, kus ka zoledroonhape on rahastatud. Leiti, et kahes uuringus osutus denosumab paremaks ja ühes vähemalt samaväärseks zoledroonhappega võrreldes arvestades luudega seotud sündmuste vähenemist kajastavat komposiitulumusnäitajat. Ravim osutus Kanada tingimustes kulutõhusaks.

Ülaltoodut arvestades võib olla suhteliselt kindel, et denosumab ei ole halvem bisfosfonaatidest. On viiteid, et denosumabi kasutamisel on mõne kasvaja paikme korral pikenenud aeg esimese luutüsistuse tekkeni ehkki kokkuvõttes luutüsistusega patsientide arv ei erinenud zoledronaadiga võrreldes (NCCN eesnäärmevähi ravi juhend). Samuti ei ole näidatud, et denosumab aitaks vähendada ressursikulu luutüsistuste tõttu tehtavatele radioterapiale või kirurgilistele protseduuridele. Antud näidustusel kasutatavate ravimite puhul ei ole peamiseks eesmärgiks elulemuse pikendamine või vähi progressiooni edasilükkamine. Seda olulisemaks muutuvad muud eesmärgid nagu valu vähendamine või elukvaliteedi parandamine, kuid antud näitajate osas ei ole eeliseid suudetud veenvalt näidata. Samuti oleks huvipakkuv tulemusnäitaja sekkumist ja ressursikulu eeldatavate tüsistuste vähenemine, aga ka selles osas pole eeliseid selgelt esile toodud.

Ülaltoodut arvestades on kohaldatavaks analüüsiliigiks kulumineerimine ja võrdlusravimiks zoledronaat kui bisfosfonaatide klassi odavaim esindaja.

Zoledronaadi ühe manustamiskorra maksumus on u. 68€ ning denosumabi ühe manustamiskorra maksumus oleks taotleja andmetel €333,31. Denosumab on seega 4,9 korda zoledronaadist kulukam. Ravimi müügiloahoidja esindaja on taotlejale teada andnud (ning haigekassale edastanud) oma 20.11.2012 kirjas ka täiendavast soodsamast hinnapakumise. Ka see hinnapakumine on zoledronaadist oluliselt kallim.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

2013. a. kasutati teenuskoodi 337R 921-1 patsiendil kokku 3808 korral. Keskmise kasutuskordade arv patsiendi kohta oli seega 4,13. Teenuse piirhinnaks oli 2013. a. 166,61 €. Haigekassa kulu oli (teenusepõhiselt) 607 185 €.

Tulenevalt zoledroonhappe olulisest odavnemisest ei pruugi olla põhjendatud teenuskoodi hinnakujunduses enam pamidroonhappega arvestamine. Zoledroonhappe ametlik näidustus katab ära kõik kasvaja paikmed erinevalt pamidroonhapest, tsiteeritud ravijuhendid ei too välja ühtegi patsiendipopulatsiooni, kellele oleks näidustatud ainult pamidroonhappe ning zoledroonhappe on odavam. Seega kui 2015. a. kehtiks 337R teenuskoodile ainult zoledroonhappe baasil kujundatud hind (68 €), ning kasutus oleks samasugune kui 2013. a., siis oleks ravikindlustuse kulud 2015. a. teenuse 337R kohta 68 € x 3808 kasutuskorda e. 258 944 €. Sääst oleks seega 607 185 – 258 944 e. 348 241 €.

Kui 337 teenuskoodi hinnas oleks taotletav ravim denosumab arvesse võetud 30% osakaaluga ja 70% moodustaks zoledroonhappe, kujunekse teenuse hinnaks (0,3 x 333,31) + (0,7 x 68) e. 147,59 €. Seega oleks arvestuslik lisakulu denosumabi lisamisest arvestades 2013. a. kasutusandmeid (3808 x 147,59) – (3808 x 68) e. 303 079 €.

⁸ http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Xgeva_Nov-18-11_e.pdf

Juhul kui denosumab lisatakse teenuse hinnaarvestusse ainult väga piiratud patsientide raviks, siis sõltub koodi uus maksumus ja lisakulu selliste patsientide arvu prognoosist. Taotleja sõnutsi ei ole Eestis registrit, mille põhjal tuua välja patsientide arv.

5. Kokkuvõte:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pahaloomulise kasvajaga seotud luukoe kahjustuse ravi bisfosfonaatide või monoklonaalsete antikehadega; (ravimi denosumab lisamine teenusesse)	Hetkel on teenuse hinda arvestatud selle järgi, et 30% juhtudest kasutatakse zoledroonhapet ja 70% juhtudest pamidroonhapet. Varasemalt on taotleja korduvalt taotlenud zoledroonhappe osakaalu tõstmist.
Ettepaneku esitaja	Eesti Onkoterapia Ühing	
Teenuse alternatiivid	Rahastatavad on hetkel samaväärsed bisfosfonaadid pamidronaat ja zoledronaat.	
Kulutõhusus	Denosumab ei paranda patsientide elulemust. Andmed elukvaliteedi parandamise kohta on vastukäivad ja paremal juhul on elukvaliteedieelis marginaalse tähtsusega. Denosumab on 4,9 korda ravikindlustusele kulukam kui alternatiivne zoledroonhape e. tegemist ei ole kulutõhusa sekkumisega.	
Omaosalus	Ei ole mõistlik kehtestada	
Vajadus	Vajadus tagasihoidlik	Täiendavalt tuleb taotlejaga selgitada kas eksisteerib reaalne vajadus neerupuudulikkusega patsientide osas ja miks nende puhul ei ole võimalik kasutada muudetud annustamisega zoledroonhapet (nagu soovitab ravimiomaduste kokkuvõte).
Teenuse piirhind	€147,59 (70% zoledroonhape + 30% denosumab)	Pamidroonhape teenuse hinna arvestusest välja jätmise tuleb läbi rääkida taotlejaga.
Kohaldamise tingimused	-	Taotlejaga arutada neerupuudulikkusega patsientide sihtrühma piirangut.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu on ca 303 079 € aastas 2013.a kasutusandmete alusel.	Tulenevalt geneerilise zoledronaadi turuletulekust tekib sääst isegi denosumabi heakskiitmise korral.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotlus ei veena denosumabi kulutõhususe osas. Lisakasu on vähene võrreldes lisakuluga. Ka rahvusvahelised ravijuhised näevad denosumabi koos bisfosfonaatidega samaväärsena.	