

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

|                        |   |
|------------------------|---|
| <b>Teenuse nimetus</b> | Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga |
| <b>Taotluse number</b> | 1057  |

### **Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Endokrinoloogia selts taotleb uue teenuse „Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine pegvisomant (kasvuhormooni antagonist) kasutamist akromegaaliat põdevatel patsientidel, kellel pole somatostatiini analoogi kasutamisega saavutatud raviefekti või on see olnud vastunäidustatud. Hetkel kompenseerib haigekassa akromegaalia raviks kirurgilist ja/või radioterapiat, soodusravimite loetelu kaudu dopamiinretseptorite agonisti bromokriptiin, erandkorras kompenseerimise mehhanismi alusel kabergoliini ning kui vaatamata viimastele pole kasvuhormooni ja/või insuliinilaadse kasvufaktori-I (IGF-1) tasemed allunud ravile või patsientidele pole võimalik kirurgilist ravi ja/või radioterapiat teostada teenust 339R „Akromegaalia hormoonravi pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“, mis võimaldab kasutada toimeaineid lanreotiid ja oktreotiid LAR. Koodiga 339R tähistatud ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle maksimaalselt 13 korra eest patsiendi kohta aastas, tingimusel, et pikatoimelisele ravile eelneb ravi lühitoimeliste somatostatiini analoogidega. Taotletakse pegvisomandi kasutamist patsientidele, kelle IGF-1 väärtus on >130% eakohasest normist, kuna selline lävend on olnud kasutuses ravimiga seotud kliinilistes uuringutes.

Akromegaalia on harva esinev haigus, mille põhjuseks on kasvuhormooni liigne sekretsioon hüpofüüsi kasvaja poolt. Liiga palju kasvuhormooni põhjustab lisaks insuliinilaadse kasvufaktori-I (IGF-1) taseme tõusu. Pikaajaline kasvuhormooni ja IGF-1 tase põhjustab 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 võrdselt<sup>1</sup>.

Kontrollimata haiguse korral on patsientidel oluliselt suurem risk surra südame/ajuveresoonkonna haigustesse, hingamisteede haigustesse ning haigestuda diabeeti. Akromegaalia patsientidel on üldsuresuse 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 normaliseerimitakse eakohasesse normi<sup>2</sup>.

Ravijuhendid soovitavad akromegaalia medikamentoosseks raviks esmavalikuna (tagasihoidlik IGF-1 tõus, kerged kasvuhormooni liia sümptomid) dopamiini agoniste

<sup>1</sup> <http://www.orpha.net>

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

bromokriptiini või kabergoliini, seejärel (mõõdukad kuni rasked sümptomid) somatostatiini analooge (lanreotiid, oktreotiid) või pegvisomanti. Somatostatiini analoogidega ebapiisava efekti saamisel nende kombineerimist pegvisomandi või kabergoliiniga<sup>3,4</sup>.

## 1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Taotluse andmetel on ravimi Somavert (pegvisomant) 1 mg hind koos käibemaksuga ■ eurot, sõltumata pakendi suurusest. Vastavalt pikaajalisele jälgimisuuringule ACROSTUDY on monoterapia korral patsiendi keskmine päevane annus 18mg ning kombineeritud ravi korral 77mg nädalas. Ravimi esmakordsel manustamisel lisandub 80mg küllastusannus.

## 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 1140,93 eurot, antud teenus lubab kasutada toimeaineid lanreotiid ja oktreotiid LAR.

Tabel. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

| Ravim                              | 339R   | pegvisomant monoterapia | pegvisomant lisatuna 339R-le* |
|------------------------------------|--------|-------------------------|-------------------------------|
| Esimese aasta kulu EHK-le (€)      | 14 832 | ■                       | ■                             |
| Järgnevate aastate kulu EHK-le (€) | 14 832 | ■                       | ■                             |

\*ei sisalda 339R hinda

### 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

Pegvisomandi monoterapia kohta on tehtud ainult üks topeltpime randomiseeritud platseebo kontrolliga uuring, mille kohaselt normaliseeris pegvisomant IGF-1 taset 20mg annuse korral 82% patsientidel ning 15mg annuse korral 75% patsientidel (versus platseebo 10%), samas tõstis pegvisomant kasvuhormooni taset ning ei omanud mõju kasvaja suurusele. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid viimase 12 nädala jooksul saanud pikatoimelist somatostatiini analoogi<sup>5</sup>. Võrdlusuuringuid olemasoleva teenuse raames 339R kasutatava toimeainega lanreotiid või oktreotiid patsientidel, kes pole

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

<sup>4</sup> 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.

<sup>5</sup> Trainer PJ et al (2000). Treatment of acromegaly with the growth hormone-receptor antagonist pegvisomant. N Engl J Med 342, 1171-1177.

saavutanud ravivastust varasema raviga teostatud ei ole. Avatud randomiseeritud uuring, mis võrdles pegvisomanti pikatoimelise oktreotiidiga patsientidel, kes polnud varasemalt saanud radioterapiat ega medikamentoosset ravi, leidis, et võrreldavad preparaadid on efektiivsusele IGF-1 tasemele samaväärsed. Leiti, et patsientidel, kellel esialgne IGF-1 tase oli kõrgem oli pegvisomant tõhusam<sup>6</sup>. Uuritud on ka pikatoimelise somatostatiini analoogi ja pegvisomandi kombinatsiooniteraapia efektiivsust. Viimases lisati 6 kuud somatostatiini analoogiga ravi saanud patsientidele, kellel oli kõrge IGF-1 tase või madal elukvaliteet, kord nädalas pegvisomant. Kombinatsiooniteraapia oli efektiivne 97% patsientidest<sup>7</sup>. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on kombinatsioonteraapia efektiivsust ja ohutust seni ebapiisavalt hinnatud, lisaks on see seotud suurema maksatoksilisuse riskiga.

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. Kasvuhormooni liigne sekretsioon pegvisomandi ravi korral ei vähene<sup>3,4</sup>.

Kaks avatud prospektiivset uuringut võrdlesid somatostatiini analoogi ja selle kombinatsiooni kabergoliiniga efektiivsust patsientidel, kes polnud akromegaaliat saanud kontrolli alla ainult somatostatiini analoogi kasutamisega. Uuringute tulemusel langes kombinatsioonravi saanud patsientide grupis IGF-1 tase ning kasvuhormooni tase statistiliselt oluliselt suuremal määral kui monoterapiat saanud patsientidel. Samas tõdeti, et see oli efektiivsem patsientidel, kellel olid monoterapia ajal kergelt-mõõdukalt kõrgemad IGF-1 ja kasvuhormooni tasemed<sup>8,9</sup>.

Šotimaa (SMC)- Pärast teistkordset taotlust ei soovitata akromegaalia raviks patsientidele, kes pole saanud haigust kontrolli alla operatsiooni ja/või radioterapiaga ning kelle ravivastus somatostatiini analoogidele on olnud ebapiisav või talumatu. Toodi välja, et pegvisomant vähendab küll märkimisväärselt IGF-1 taset, kuid pole kulutõhus<sup>10</sup>.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Pegvisomandi efektiivsust pole võrreldud olemasoleva teenuse 339R raames (hetkel kättesaadav viimane ravivalik) kasutatavate toimeainetega lanreotiid või oktreotiid (ega nende kombinatsiooniga kabergoliiniga) patsientidel, kes pole saanud ravivastust varasema raviga.

Ühendkuningriigis on teostatud efektiivsuse ja kulutõhususe uuring pegvisomandi kohta. Efektiivsuse osas kaasati üks randomiseeritud platseebo kontrolliga uuring ning 17 mitte

<sup>6</sup> Chigo E (2009). Comparison of pegvisomant and long-acting octreotide in patients with acromegaly naïve to radiation and medical therapy. *J Endocrinol Invest* 32(11):924-33.

<sup>7</sup> Neggers SJ et al (2014). Long-term efficacy and safety of pegvisomant in combination with long-acting somatostatin analogs in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 99(10):3644-52.

<sup>8</sup> Mattar P et al (2010). Short- and long-term efficacy of combined cabergoline and octreotide treatment in controlling igf-I levels in acromegaly. *Neuroendocrinology* 92(2):120-7.

<sup>9</sup> Jallad RS (2009). Optimizing medical therapy of acromegaly: beneficial effects of cabergoline in patients uncontrolled with long-acting release octreotide. *Neuroendocrinology* 90(1):82-92.

<sup>10</sup>[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Pegvisomant\\_Somavert\\_174\\_for\\_the\\_treatment\\_of\\_patients\\_with\\_acromegaly/Pegvisomant\\_Somavert](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Pegvisomant_Somavert_174_for_the_treatment_of_patients_with_acromegaly/Pegvisomant_Somavert)

randomiseeritud uuringut. Kulutõhususe osas kaasati Walesi (Welsh Medicines Partnership) hinnang tootja (Pfizer) esitatud mudelile, mis võrdles pegvisomanti standardraviga (somatostatiini analoogid). Uuring leidis, et ravimi pikaajalise efekti, elukvaliteedi ning patsientide ohutuse kohta on andmeid vähe. Arvestades 20 aastase ajahorisondiga oli täiendkulutõhususe määr ühe lisanduva QALY kohta 81 000£ ja ühe LYG kohta 212 000£<sup>11</sup>.

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

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

|                           | aasta <i>t</i> * 2016 | aasta <i>t</i> +1 2017 | aasta <i>t</i> +2 2018 | aasta <i>t</i> +3 2019 |
|---------------------------|-----------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| <b>Patsiente</b>          | 15                    | 17                     | 19                     | 21                     |
| monoteraapia              | 7                     | 8                      | 9                      | 10                     |
| kombinatsioon<br>teraapia | 8                     | 9                      | 10                     | 11                     |
| <b>Maht (mg)</b>          | 79 222                | 88 756                 | 99 330                 | 109 904                |
| <b>Kulu, €</b>            | ■                     | ■                      | ■                      | ■                      |
| <b>Lisakulu</b>           | ■                     | ■                      | ■                      | ■                      |

\**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

7 patsiendi korral väheneks teenuse 339R kasutamine  $1140,93 \cdot 13 \cdot 7 = 103\,824,63\text{€}$

Patsientide arvu prognoos põhineb hetkel Eestis ravil olevate patsientide andmetel.

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

Teenust hakataks taotleja hinnangul kasutama regionaal- või keskhaiglas, kus on olemas endokrinoloogia osakond või endokrinoloogia voodikohad. Samas on tegu süstiga, mida taotluse andmetel võib patsient ka iseseisvalt süstida. Seega võiks teenust osutada ambulatoorsena.

**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.**

Pegvisomandi kasutamisele peaksid kehtima järgnevad piirangud:

patsientidele, kelle ravitulemus operatsiooni ja/või kiiritusraviga ei ole olnud tervistav ning kellel konsiiliumi hinnangul pole ravi somatostatiini analoogidega (SSA) andnud

<sup>11</sup>Moore DJ et al (2009). Clinical effectiveness and cost-effectiveness of pegvisomant for the treatment of acromegaly: a systematic review and economic evaluation. BMC Endocrine Disorders 9:20.

tulemuseks IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist).

## 7. Kokkuvõte

|  | Vastus   | Selgitused |
|--|--|------------|
| <b>Teenuse nimetus</b>   | Akromegaalia ravi kasvuhormooni antagonistiga  |            |
| <b>Ettepaneku esitaja</b>  | Eesti Endokrinoloogia selts  |            |
| <b>Teenuse alternatiivid</b>   | Teenus 339R monoteerapiana või koos erandkorras kompenseeritava kabergoliiniga   |            |
| <b>Kulutõhusus</b>   | Ravimi kulutõhusus pole teada, kuna ühtegi otsest võrdlusuuringut, mis võrdleks pegvisomanti olemasoleva teenuse raames 339R kasutatava toimeainega lanreotiid või oktreotiid patsientidel, kes pole saavutanud ravivastust varasema raviga teostatud ei ole.  |            |
| <b>Omaosalus</b>   | Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.   |            |
| <b>Vajadus</b>   | Taotleja hinnangul on potentsiaalsete patsientide arv 15-20.   |            |
| <b>Teenuse piirhind</b>  |  |            |
| <b>Kohaldamise tingimused</b>  | patsientidele, kelle ravitulemus operatsiooni ja/või kiiritusraviga ei ole olnud tervistav ning kellel konsiiliumi hinnangul pole ravi somatostatiini analoogidega (SSA) andnud tulemuseks IGF-1 (insuliinisarnane kasvufaktor) piisavat vähenemist (IGF-1 sisaldus püsib >130% eakohasest normist). |            |
| <b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b> | Lisakulu oleks kompenseerimise korral esimesel aastal ████████€.   |            |

|  |  |  |
|--|--|--|
| <b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b> | Ravimi efektiivsus võrreldes olemasolevate (haigekassa poolt kompenseeritavate) akromegaalia ravimitega pole teada, tulenevalt sellest pole teada ka ravimi kulutõhusus. |  |
|--|--|--|