

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi Sclerosis multiplex'i korral, 4-nädalane kuur
Taotluse number	971

Lühikokkuvõte taotlusest

Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb uue teenuse „Sclerosis multiplex'i ravi alemtuzumabiga“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu või olemasoleva teenuse 346R „Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, 4-nädalane ravikuur“ tingimuste muutmist nii, et see teenus võimaldaks toimeainena kasutada ka alemtuzumabi. Hetkel võimaldab teenus 346R kasutada toimeaineid natalizumab ja fingolimood järgnevatel tingimustel: Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 346R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon- või glatirameeratsetaat);

2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist.

Koodiga 346R tähistatud ravimite korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas kuni kolmteist 4-nädalast ravikuuri aastas kindlustatud isiku kohta tulenevalt 4-nädalaste ravikuuride hulgast, mille vältel kindlustatud isik on ravi saanud.

Sclerosis Multiplex (SM) on kesknärvisüsteemi krooniline autoimmuunne põletikuline haigus, mis põhjustab puude teket ja süvenemist. Puude raskus on haiguse heterogeensusest tingitult väga varieeruv ning haiguse alguses pole võimalik ennustada selle kulgu. SM'i ravis eristatakse peamiselt kolme raviviisi: ägenemiste ravi, haiguse kulgu mõjutav ravi ning sümptomaatiline ravi¹. Alemtuzumab kuulub haiguse kulgu mõjuvate ravimite hulka.

Interferoonide, glatirameeri, natalizumabi ja fingolimoodiga võrreldes on alemtuzumabi kasutamine taotleja hinnangul patsientidele mugavam, kuna seda manustatakse veenisistest infusioonide kuuridena: esimesel aastal 12 mg/päev 5 järjestikusel päeval, teisel aastal 3 järjestikusel päeval. Ägenemiste esinemisel saab ka järgmistel aastatel ravi korrata (3 järjestikusel päeval üks kord aastas). Jätku-uuringu andmetel enamusel patsientidest (>80%) jääb haigus 3...5 a. perioodis inaktiivseks ning täiendavaid ravikuure vajavad vaid alla 20% patsientidest.

¹ Tremlett H (2010). New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology 74(24):2004-15.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Taotluse andmetel on ravimi Lemtrada (alemtuzumab) ühe viaali (12mg) hind koos käibemaksuga 7 964 eurot. Esimesel raviaastal kulub ühele patsiendile 5 viaali, teisel aastal 3 viaali ja järgmisel kolmel aastal ei kulu 80% patsientidest ühtegi viaali.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Hetkel on tervishoiuteenuste loetelus teenus 346R „Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, 4-nädalane ravikuur“ piirhinnaga 1297,12eurot, antud teenus võimaldab kasutada toimeaineid natalizumab ja fingolimood.

Tabel 1. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Ravim	natalizumab ja fingolimood	alemtuzumab
Esimese aasta kulu EHK-le (€)	16 862,56	39 820
Teise aasta kulu EHK-le (€)	16 862,56	23 892
Kolmanda aasta kulu EHK-le (€)	16 862,56	9 939*
Neljanda aasta kulu EHK-le (€)	16 862,56	
Viienda aasta kulu EHK-le (€)	16 862,56	
Kokku kulu EHK-le (€)	84 312,8	73 651

*antud summa on arvatud lähtuvalt taotleja poolt kasutatud CARE-MSI ja CARE-MSII uuringutest, mille põhjal vajavad kolmandal aastal täiendavat ravikuuri 20% patsientidest, neljandal aastal 14,6% patsientidest ning viiendal aastal 7% patsientidest.

Taotleja on toonud välja ka raviga kaasnevad kulud uuringutele ja ravimitele (EHK poolt ümber arvatud vastavalt hetkel kehtivatele tervishoiuteenuste hindadele), mis alemtuzumabiga on 861,62€, natalizumabiga on 4634,6€ ning fingolimoodiga on 177,48€.

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

Alemtuzumabi uuringud on tehtud võrdluses interferooniga, nii eelnevalt ravimata (CARE-MSI²) kui ebapiisava ravivastusega (pärast vähemalt 6-kuulist ravi interferooni või glatirameeratsetaadiga, CARE-MSII³) patsientidel. Haiguse ägenemiste arvu vähendas alemtuzumab uuringutes 49-55% võrreldes interferooniga ning puude süvenemist pidurdas 30-42% võrreldes interferooniga.

²Cohen JA, Coles AJ, et al (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 380(9856): 1819-1828.

³Coles AJ, Twyman CL, et al (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. The Lancet 380(9856): 1829-1839.

Alemtuzumabi on võrreldud natalizumabi ja fingolimoodiga ainult ühes kaudses võrdluses (metaanalüüs CADTH⁴), mis uuris omavahel interferoone, glatirameeratsetaati, dimetüülfumaraati, teriflunomiidi, natalizumabi, fingolimoodi ning alemtuzumabi. Antud võrdluse põhjal olid neist toimeainetest efektiivseimad alemtuzumab ja natalizumab, mis mõlemad vähendasid haiguse ägenemiste arvu võrreldes platseebo ja teiste ravimitega enim, puude püsiva progresseerumise riski vähendamise osas oli alemtuzumab natalizumabist efektiivsem.

Alemtuzumabi kasutamisel pole täheldatud Natalizumabi kasutamisega probleemiks olevat kõrvaltoimet PML (progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia).

Ühendkuningriik (NICE)- Ühendkuningriigis soovitatakse alemtuzumabi ühe variandina täiskasvanutele aktiivse SM-i raviks. Kliinilise efektiivsuse hindamisel tugineti samadele uuringutele, mis on ka antud taotlusega esitatud - CARE-MSI, CARE-MSII ja CAMMS-223. Kulutõhususe näitamiseks oli UK-s esitatud Markovi mudel, mis võrdles alemtuzumabi ja teiste SM ravimite efektiivsust. Kasutades kaudse uuringu andmeid domineeris alemtuzumab fingolimoodi ja natalizumabi üle (rohkem QALY-sid ja madalamad kulud). Antud hinnangu järgi on alemtuzumabi suurimaks miinuseks võimalikud rasked kõrvaltoimed- idiopaatiline trombotsütopeeniline purpura, neerupuudulikkus, kilpnäärme haigused ja surm. NICE järeldas, et alemtuzumab on vähemalt sama efektiivne kui natalizumab ja fingolimood⁵.

Šotimaa (SMC)- hetkel hindamisel, tähtaeg 14.07.14

Kanada (CADTH)- hetkel hindamisel, tähtaeg august 2014⁶

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Teenuse kulutõhusust on hinnatud CADTH⁴ uuringus, kus leiti interferoonide, glatirameeratsetaadi, dimetüülfumaraadi, teriflunomiidi, natalizumabi, fingolimoodi ning alemtuzumabiga võidetud kvaliteetsete eluaastate arv võrreldes platseeboga. Lähtuvalt sellest arvutati erinevused alternatiivsete preparaatide vahel ja leiti, et alemtuzumabiga võidetakse võrreldes fingolimoodiga 0,337 QALY-t ning võrreldes natalizumabiga 0,179 QALY-t.

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

Arvestades SMi levimust lähipiirkonnas, sealhulgas Soomes, oletab taotleja, et antud haiguse esinemissagedus on Eestis umbes 100-110/100 000 elaniku kohta ehk meil on

⁴CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health) (2013). „Therapeutic Review. Comparative Clinical and Cost-Effectiveness of Drug Therapies for Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis“. Volume 1, Issue 2B.

⁵ <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14523/67737/67737.pdf>

⁶ http://www.cadth.ca/media/cdr/tracking/cdr_SR0355_Lemtrada.pdf

umbes 1300-1500 SM põdevat inimest. Diagnoosimise hetkel kulgeb ~85-90%-l patsientidest haigus ägenemiste ja remissioonidega. 25 aasta pärast on ~ 90% patsientidest muutunud haigus sekundaarse progresseerumisega SM-ks ja kuni 15%-l patsientidest on primaarselt progresseeruv haigus. Kokku ägenemiste ja remissioonidega kulgev SM on umbes 55%-l patsientidest. Esmalt ravitakse patsiente interferoonidega või/ja glatirameeratsetaadiga. Esimese valiku ravimeid kasutab ~550 patsienti, teise valiku ravimeid (kui SM jääb aktiivseks vaatamata ravile esimese valiku ravimitega) vajab kokku arvestuslikult umbes 100 patsienti. Arvestades, et hetkel rahastatakse kahte teise valiku ravimit (natalizumab ja fingolimood), oleks alemtuzumabile planeeritav patsientide arv esimesel kompenseerimise aastal 20 patsienti. Järgmistel aastatel ilma ravimi vajaduse suurendamiseta (täiendavate ravikuuride vajadus väheneb) võiks lisanduda ~8 kuni 10 uut patsienti, jõudes viiendal aastal 60 patsiendini. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on antud prognoos oletuslik ning ülehinnatud. Haigekassa andmetel oli teenuse 346R kasutajaid 2013. aastal 20, seega võib seda prognoosi pidada realistlikuks.

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

	aasta <i>t</i> * 2015	aasta <i>t</i> +1 2016	aasta <i>t</i> +2 2017	aasta <i>t</i> +3 2018
Patsiente	20	28	40	50
Maht	100 viaali	100 viaali	96 viaali	101 viaali
Kulu, €	796 400	796 400	764 544	804 364

**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

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

Teenust hakatakse kasutama piirkondlike ja keskhaiglate neuroloogia osakondades. Teenus on teostatav päevastatsionaaris tilkinfusioonina. Kuna alemtuzumabi manustamise skeem erineb täielikult hetkel teenusega 346R kasutavate ravimite omast, siis tuleks antud ravimi rahastamiseks luua tervishoiuteenuste loetelus uus kood. Antud teenuse rahaline maht peaks vastavalt punktis 3 toodud summadele kasvama, kuid samavõrra väheneks teenuse 346R rahaline maht.

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.

Alemtuzumabi kasutamisele peaksid kehtima samad piirangud kui on hetkel teenusel 346R:

Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon- või glatirameeratsetaat);

2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist.

Haigekassa võtab alemtuzumabi eest tasu maksmise kohustuse üle haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas esimesel raviaastal kuni 5 järjestikusel päeval saadud ravi eest, teisel aastal kuni 3 järjestikusel päeval saadud ravi eest.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi Sclerosis multiplex'i korral, 4-nädalane kuur	Alemtuzumabi kasutamiseks on vajalik uus kood Tervishoiuteenuste loetelus, kuna manustamisskeem erineb oluliselt hetkel teenusega 346R kasutatavate ravimite omast.
Ettepaneku esitaja	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
Teenuse alternatiivid	teenus 346R „Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, 4-nädalane ravikuur“	
Kulutõhusus	Eeldades alemtuzumabi samaväärsust natalizumabi ja fingolimoodiga tuleb rakendada kuluminimeerimist ja selle tulemusena saab öelda, et alemtuzumab on samaväärne ja mitte kulukam e. kulutõhus Eesti oludes.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Taotleja hinnangul võib potentsiaalseid kasutajaid olla järgmisel aastal umbes 20.	
Teenuse piirhind	Teenusele tuleb vastavalt mg hinnale kehtestada piirhind 1mg 663,7€.	

Kohaldamise tingimused	<p>Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosesinemise korral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon- või glatirameeratsetaat); 2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist. <p>Haigekassa võtab alemtuzumabi eest tasu maksmise kohustuse üle haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas esimesel raviaastal kuni 5 järjestikusel päeval saadud ravi eest, teisel aastal kuni 3 järjestikusel päeval saadud ravi eest.</p>	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu puudub.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Alemtuzumabi puhul on tegemist natalizumabi ja fingolimoodiga samaväärse alternatiiviga, mis on ravikindlustusele mõnevõrra soodsam.	