

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur pikatoimelise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori- lipegfilgrastim`iga, ühe päeva raviannus
<b>Taotluse number</b>	1005

### **Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Hematoloogide Selts taotleb tsütotoksilise keemiaravi tüsistusena tekkiva febrilise neutropeenia plaanilist profülaktikat pikatoimelise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori (G-CSF)- lipegfilgrastim`iga.

Ravi puhul manustatakse hematopoeetilist kasvufaktorit eesmärgiga lühendada juba tekkinud febrilise neutropeenia kestust ja raskusastet. Sellisel juhul on õigustatud lühikese toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktori manustamine üks kord päevas kuni leukotsüütide madalseisu ületamiseni.

Profülaktika puhul on tegemist erineva kasutusnäidustusega praegu tervishoiuteenuste loetelus sisalduvast teenusest 304R, mille nimetus on „Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus“.

Plaanilise profülaktika eesmärgiks on hematopoeetilise kasvufaktori ennetav manustamine, hoidmaks ära febrilise neutropeenia tekkeohtu ja lühendamaks luuüdi kahjustusest tingitud leukotsüütide madalseisu kestust. Profülaktika eesmärk on keemiaravi tüsistuste sihipärane ärahoidmine, et tagada keemiaravi õigeaegne manustamine annuseid vähendamata, eriti juhtudel, kui sellest sõltub tõendatult kasvajakavastase ravi tulemuslikkus. Plaaniline profülaktika võib olla primaarne või sekundaarne, sõltuvalt sellest, kas seda rakendatakse teadlikult alates esimesest keemiaravitsüklist, enne neutropeenia teket või pärast esimest febrilise neutropeenia episoodi, järgnevatel ravitsükklites.

Lipegfilgrastim (Lonquex) on uudne pikatoimeline rekombinantne G-CSF, mille toimeaineks on filgrastiimi glüko-PEGüleeritud (PEG; polüetüleenglükool) molekul. Glüko-PEGüleerimine pikendab filgrastiimi poolväärtusaega - seetõttu tuleb fikseeritud doos manustada subkutaanselt vaid üks kord kemoterapia tsükli jooksul.

Ravijuhiste (EORTC<sup>1</sup>, ESMO<sup>2</sup>) järgi on ennetav profülaktika näidustatud kui febrilise neutropeenia tõenäosus on rohkem kui 20%.

<sup>1</sup> Aapro MS, et al (2011). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 47:8-32.

<sup>2</sup> Crawford J, et al (2010). Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology 21: v248–v251.

## 1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Ravimi müügiloahoidja andmetel on toimeaine lipegfilgrastiim eeltäidetud süstla hulgihind koos käibemaksuga esimesel aastal ■■■■■€, teisel aastal ■■■■■€ ning kolmandal aastal ■■■■■€. Patsiendile on ravitsükli kohta vaja ühte subkutaanset süsti.

## 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

### 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Alternatiiviks on tervishoiuteenus 304R „Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus“, mille piirhind on 22,45eurot. Koodiga 304R tähistatud ravimiteenust on lubatud kasutada kümme korda ühe raviannuse kohta, kui patsiendile on näidustatud ravi pikatoimelise pegfilgrastiimiga. Sellisel juhul oleks selle maksumus  $10 \times 22,45 = 224,5$  eurot.

### 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

Lipegfilgrastiim on saanud turustamisloa 2013. aasta teisel poolel ning seetõttu pole antud preparaati ka mainitud hetkel kehtivates ravijuhistes. Vastavalt läbi viidud kolmanda faasi kliinilisele uuringule on lipegfilgrastiim ja pegfilgrastiim samaväärsed<sup>3</sup>. Hetkel kehtivate ravijuhiste (ESMO<sup>2</sup>, EORTC<sup>1</sup>) hinnangul on filgrastiim ja pegfilgrastiim kliiniliselt samaväärsed ning need soovivad febrilise neutropeenia profülaktika eesmärgil kasutada ükskõik kumba granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit. Seega võib kliiniliselt efektiivsusest kõig kolme alternatiivi pidada samaväärseks. Taotleja hinnangul, mis tugineb metaanalüüsil<sup>4</sup>, mida on rahastanud ja enne trükki minekut ka üle vaadanud pegfilgrastiimi tootja Amgen, on pegfilgrastiim efektiivsem lühitoimelisest filgrastiimist. Antud uuringus võrreldakse pegfilgrastiimi ja filgrastiimi 5 uuringu alusel, millest vaid üks näitab pegfilgrastiimi paremust.

Mitmed metaanalüüsid on vaieldnud pegfilgrastiimi suhtelise paremuse üle filgrastiimi ees, kuid neis on olnud limiteeritud arv uuringuid ning ühe uuringu, mis näitab pegfilgrastiimi paremust liialdane kaal teiste uuringute ees, mis näitavad kahe ravimi samaväärsust<sup>5</sup>.

Pegfilgrastiim pole kindlasti halvem kui filgrastiim, aga kas ta on ka parem ja kulutõhusam, seda ei saa läbiviidud uuringute põhjal eeldada, aga tundub ebatõenäoline, et olulised erinevused kahe ravimi vahel eksisteerivad<sup>6</sup>.

---

<sup>3</sup>Bondarenko I et al (2013). Efficacy and safety of lipegfilgrastim versus pegfilgrastim: a randomized, multicenter, active-control phase 3 trial in patients with breast cancer receiving doxorubicin/docetaxel chemotherapy. BMC cancer 13:38.6

<sup>4</sup>Cooper KL et al (2011). Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 11:404.

<sup>5</sup>Aapro M et al (2012). Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Oncol Pharm Pract 18:171-9.

### Šotimaa (SMC)

Lipegfilgrastiimi soovitatakse neutropeenia kestvuse vähendamiseks ja febrilise neutropeenia juhtude vähendamiseks täiskasvanutel patsientidel, kes saavad tsütotoksilist kemoterapiat pahaloomuliste kasvajate raviks. (erandiks krooniline müeloidne leukeemia ja müelodüsplastilised sündroomid). Positiivse kompenseerimisotsuse aluseks oli uuring, mis näitas lipegfilgrastiimi ja pegfilgrastiimi samaväärsust<sup>3</sup>. Taotleja oli esitanud kuluminimiseerimise mudeli võrreldes pegfilgrastiimiga, kulu ühe patsiendi peale 5,2 kemoterapia tsükli jooksul oli lipegfilgrastiimiga £3 390,71 ning pegfilgrastiimiga £3 569,18<sup>7</sup>.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Otsest kulutõhususe uuringut pole lipegfilgrastiimiga tehtud, aga kuna kliinilise uuringu andmete põhjal on tegemist pegfilgrastiimiga efektiivsuselt samaväärse preparaadiga<sup>3</sup>, kasutame pegfilgrastiimi kulutõhususe uuringuid.

Veenva tõendusmaterjali, et pegfilgrastiim on farmakoterapeutiliselt parem kui filgrastiim, puudumise tõttu leiti Euroopa riikides läbiviidud uuringus, et pegfilgrastiim muutub kulutõhusaks juhul kui ravi peaks kestma rohkem kui 12 päeva<sup>5</sup>, Eestis kehtivate hindade korral oleks ravi filgrastiimiga ka siis kui ravi kestab rohkem kui 12 päeva tunduvalt odavam kui ravi lipegfilgrastiimiga.

Ameerika Ühendriikides läbiviidud kulutõhususe analüüsi jaoks loodi Markovi mudel, mis võrdles kolme ravi võimalust: profülaktika puudumine; profülaktika filgrastiimiga manustatuna korra päevas 7-12 päeva jooksul pärast kemoterapiat; profülaktika pegfilgrastiimiga, manustatuna korra keemiaravitsükli kohta. Populatsioon koosnes patsientidest vanuses 18-65, kes hospitaliseeriti aastatel 1995-2003, kes said kemoterapiat ning kellel diagnoositi neutropeenia. Ajahorisondiks oli esimene kemoterapia tsükkel, mis kestis 21 päeva. Efektiivsust mõõdeti kvaliteedile kohandatud elupäevades. Limiteeritud andmed granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori mõju kohta patsientide elukvaliteedile või elulemusele pole näidanud olulist erinevust kahe ravimi vahel. Seetõttu on analüüsis eeldatud, et elukvaliteedi väärtused ei erine kolme ravi valiku vahel ning igasugune erinevus, mis esineb kvaliteedile kohandatud elupäevades tuleb ajast, mis veedeti igas tervises seisundis. Profülaktika korral pegfilgrastiimiga võrreldes profülaktika puudumisega võideti 0,0017QALYt ja säästeti 1128\$ ning profülaktika korral pegfilgrastiimiga võrreldes profülaktikaga filgrastiimiga võideti

---

<sup>6</sup> Klastersky J, Awada A (2011). Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? Crit Rev Oncol Hematol. 78:17-23.

<sup>7</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/908\\_13\\_lipegfilgrastim\\_Lonquex/lipegfilgrastim\\_Lonquex](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/908_13_lipegfilgrastim_Lonquex/lipegfilgrastim_Lonquex)

0,0007QALYt ja säästeti 2195\$ (kvaliteedile kohandatud elupäevad on teisendatud kvaliteedile kohandatud eluaastateks)<sup>8</sup>.

Kuna lipegfilgrastiim ja filgrastiim on samaväärsed toimega peaks rakendama kuluminimiseerimist, taotletav preparaat on aga tunduvalt kallim oma alternatiivist, seega pole lipegfilgrastiim Eesti oludes kulutõhus.

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

Enamasti tekib neutropeenia 6.–10. päeval pärast kemoterapiat, kui patsiendid on juba koju saadetud. Eesti Haigekassa andmetel viibis 2012. aastal hematoloogia või onkoloogia statsionaarsel ja päevastatsionaarsel ravil kokku 7527 patsienti, kellest tõenäoliselt enamus said ka kemoterapiat. Eesti Hematoloogide Seltsi prognoosi kohaselt lipegfilgrastiimi (Lonquex) lisamise korral Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu, oleks seda teenust vajavaid patsiente esimesel hüvitamisaastal hinnanguliselt ca 100, teisel aastal ca 150, kolmandal aastal ca 200 ning neljandal aastal ca 250. Eeldatud on, et taotletavat uut profülaktilist teenust kasutatakse keskmiselt 5 korda patsiendi kohta aastas ning teenuse maht on sellest tulenevalt esimesel aastal ca 500, teisel aastal ca 750, kolmandal aastal ca 1000 ning neljandal aastal ca 1250.

Tabel 1. Lisakulu arvestades taotleja prognoosi ja müügiloahoidja esitatud hindasid.

	Lisakulu aastal <i>t</i> * 2015, €	Lisakulu aastal <i>t</i> +1 2016, €	Lisakulu aastal <i>t</i> +2 2017, €	Lisakulu aastal <i>t</i> +3 2018, €
Taotletav teenus	██████	██████	██████	██████
Teenuse 304R vähenemine	- 112 250	- 168 375	- 224 500	- 280 625
Lisakulu (eelarvemõju)	██████	██████	██████	██████

\**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Haigekassa andmetel oli teenuse 304R kasutajaid 2013 aastal 1291, ning 2012 aastal 1070, patsientide arv suurenes ligikaudu 20%. Kui arvestada, et ligikaudu 13% vajavad antud teenust kauem kui 10 päeva, siis on tegelik patsientide arv suurem, kui taotleja poolt esitatud prognoosis. Vastavalt uuringute andmetele on lipegfilgrastiim, pegfilgrastiim ja filgrastiim samaväärsed, seega ei näe Haigekassa põhjust, miks ei võiks viimast kasutada ka profülaktika eesmärgil.

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

<sup>8</sup> Eldar-Lissai A et al (2008). Economic Analysis of Prophylactic Pegfilgrastim in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy. Value in Health 11, 172-179.

Teenust osutavate erialade (onkoloogia ja hematoloogia) rahaline maht peab vastavalt punktis 3 toodud summadele kasvama. Täpne jaotus erialade vahel on teadmata ning raskelt ennustatav. Teenus on teostatav statsionaarse või ambulatoorse ravina. Teenuse osutamine ei pikenda/koorma ravijärjekordasid, sest teenust vajavad patsiendid on radikaalravi järgselt niikuinii jälgimisel.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Väär- ja liigkasutamiseks võib lugeda juhtumeid, kus teenust kasutatakse patsientidel väljaspool rakendustingimustega seatud piiranguid. Peamiselt kehtib see siis, kui kasutada neil, kellel teadaolev febrilise neutropeenia oht on väike (alla 20%) ning ka eelnev febrilise neutropeenia episood puudub.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Tulenevalt taotlusest oleks otstarbekas seada kasutamisele järgmised tingimused:

- Febrilise neutropeenia teadaolev risk üle 20% ja/või eelnev febrilise neutropeenia episood keemiaravi tagajärjel
- Keemiaravi edasilükkamine või annuse vähendamine ohustab ravi tulemuslikkust
- Kaasuvad haigused suurendavad febrilise neutropeenia tekkeohtu
- Ravimi igapäevane manustamine on raskendatud või võimatu ning vajalike kontrollvisiitide ja vereanalüüside võimalus puudub.

7. **Kokkuvõte**

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Ravikuur pikatoimelise granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori- lipegfilgrastim`iga, ühe päeva raviannus	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Hematoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Teenus 304R „Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus“ võimaldab kasutada toimeainet filgrastiim.	
<b>Kulutõhusus</b>	Lipegfilgrastiim on samaväärne pegfilgrastiimiga ja olemasoleva alternatiivi filgrastiimiga, kuid märkimisväärselt kallim. Taotletav ravim pole Eesti oludes kulutõhus.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	Vastavalt taotleja prognoosile on patsiente, kes taotlevat teenust vajaks esimesel kompenseerimisaastal 100.	

<b>Teenuse piirhind</b>	Antud teenuse piirhinnaks peaks tulenevalt ravimi hinnast olema [REDACTED] €,	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Tulenevalt taotlusest oleks otstarbekas seada kasutamisele järgmised tingimused: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febriilse neutroopenia teadaolev risk üle 20% ja/või eelnev feбриilse neutroopenia episood keemiaravi tagajärjel</li> <li>• Keemiaravi edasilükkamine või annuse vähendamine ohustab ravi tulemuslikkust</li> <li>• Kaasuvad haigused suurendavad feбриilse neutroopenia tekkeohtu</li> <li>• Ravimi igapäevane manustamine on raskendatud või võimatu ning vajalike kontrollvisiitide ja vereanalüüside võimalus puudub.</li> </ul>	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Vastavalt taotleja prognoosile oleks esimesel kompenseerimisaastal lisakulu ravikindlustuse eelarvele [REDACTED] €.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Vastavalt ravijuhenditele ja erinevatele uuringutele on taotletav preparaati lipegfilgrastiim samaväärne pegfilgrastiimi ja seega ka olemasoleva ja hetkel rahastatava alternatiivse filgrastiimiga, selle ainukeseks eeliseks on ühekordne manustamine.	Mitte lisada tervishoiuteenuste loetellu.