

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni ravi glükarpidaasiga 1000 TÜ
Taotluse number	977

Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni ravi glükarpidaasiga (1000TÜ) rahastamist. Kõrgdoosis metotreksaadi kasutatakse laialdaselt mitmete pahaloomuliste kasvajate ja autoimmuunhaiguste ravis, kuid antud ravim on seotud mitmete kõrvaltoimetega, millest kõige olulisem on neerufunktsiooni halvenemine. Vaatamata mitmetele meetmetele, et ennetada metotreksaadi toksilist toimet tekib mõnedel patsientidel neerutoksilisus, mis viib metotreksaadi aeglustunud eliminatsioonile ning toksilise plasmakontsentratsiooni tekkele. Viimane on potentsiaalselt eluohtlik seisund, mis võib viia pöördumatu neerukahjustuseni ja halvemal juhul patsiendi surmani. Glükarpidaas on rekombinantne bakteriaalne ensüüm, mis kiiresti hüdrolüüsib metotreksaadi inaktiivseteks metaboliitideks.

Käesolevalt rahastab haigekassa toksilise metotreksaadi kontsentratsiooni ohjamiseks hemodialüüsi ja hemofiltratsiooni. Harvadel juhtudel nendest ravivõtetest ei piisa ja haiglad on kasutanud ka omavahendite arvelt ostetud glükarpidaasi. Haigekassa pöördus ka Terviseameti poole ettepanekuga arvata glükarpidaas riikliku antidootide varu hulka, kuid ettepanekust keelduti (19.05.2014 nr 1.3-7/2692-3) viidates asjaolule, et ägedaid mürgistusi kirjanduses kirjeldatud praktiliselt ei ole ja probleemi lahendamiseks on olemas soodsamaid võimalusi.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus

Taotluse andmetel on ühe glükarpidaasi (1000TÜ) viaali maksumuseks koos käibemaksuga 7894 eurot. Keskmiselt kulub ühe patsiendi peale 5 viaali (vajab täpsustamist), seega ühe patsiendi ravi maksab 39 470 eurot.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Alternatiiviks on hemodialüüsi kasutamine, mis pole aga sama efektiivne ja ei pruugi alati patsiendi elu päästa. Hemodialüüsi seanss on tervishoiuteenuste loetelus koodiga 7709 ning selle hinnaks on 206,56 eurot, metotreksaadi eliminatsiooniks võib vaja minna korduvaid seansse.

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

Ravi glükarpidaasiga vähendab 15 minutiga metotreksaadi taset vereplasmas $\geq 97\%$ võrra^{1,2,3}. Alternatiivne hemodialüüs nõuab dialüüsi kateetri paigaldamist ning pikaajalist või korduvat kasutamist, mis aga võib patsientidel põhjustada hilinevad metotreksaadi eliminatsiooni ning seega raviga seotud haigestumist. Kuigi hemodialüüs eemaldab suurema osa ringlevast metotreksaadist on selle tehnikaga seostatud dialüüsi järgset plasmakontsentratsiooni tõusu⁴. Meditsiiniline ekspert leidis samuti, et alternatiivina on kõige efektiivsemaks osutunud hemodialüüs, millega on võimalik vähendada metotreksaadi kontsentratsiooni 50 – 70% võrra baasväärtusest koos neerufunktsiooni taastumisega⁵. Vaatamata suhtelisele efektiivsusele on dialüüsil rida kõrvaltoimeid nagu suurenenud infektsiooni- ja veritsusohu, hüpotensioon, elektrolüütide tasakaalu häired. Lisaks viitab ekspert sellele, et glükarpidaasi kasutamist metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni korral eeldatakse ka Eestis kasutusel olevas NOPHO (Nordic Organization of Pediatric Hematology and Oncology) ALL-2008 raviprotokollis, mille alusel ravitakse lapsea ja noorte täiskasvanute ägedaid leukeemiaid.

Läbi pole viidud ühtegi kliinilist uuringut, mis võrdleks glükarpidaasi efektiivsust ja ohtust alternatiivsete meetoditega. Meditsiinilise eksperdi hinnangul arvestades antud näidustust, kliinilist konteksti ja seisundi harva esinemist on randomiseeritud kontrollitud uuringute läbi viimine komplitseeritud.

Haigekassale on kättesaadav ainult üks sõltumatu efektiivsuse ja kulutõhususe hinnang glükarpidaasi kohta, mis on tehtud Ühendkuningriigi ekspertide poolt:

The North of England Specialised Commissioning Group (UK)-

Glükarpidaas ravi kompenseeritakse Põhja-Inglismaal täiskasvanutele ja lastele, kes saavad kõrgdoosis ravi metotreksaadiga (doosid $> 1 \text{ g/m}^2$) ja kellel tekib pärast ravi alustamist oluline neerufunktsiooni halvenemine, toksiline metotreksaadi plasmakontsentratsioon ning kellel vaatamata standardsetele abinõudele on oht eluohtliku metotreksaadist tingitud toksilisuse tekkeks. Ennustatav patsientide arv Põhja-Inglismaal on alla viie patsiendi aastas. Alternatiivseid ravimeid pole, võimalik vahend on veel hemodialüüs, aga see eeldab pikaajalist või korduvat läbiviimist ja pole sama efektiivne. Inglismaal maksab ühe alla 40kg kaaluva patsiendi ravi 18 000£ ja 40-80kg kaaluva patsiendi ravi 36 000£⁶.

¹ Buchen et al (2005). Carboxypeptidase g2 rescue in patients with methotrexate intoxication and renal failure. Br J cancer 92:480-7.

² Schwartz et al (2007). Glycarpidase intervention in adult and elderly cancer patients with renal dysfunction and delayed methotrexate elimination after high-dose methotrexate therapy. Oncologist 12(11):1299-308

³ Wideman et al (2010). Glycarpidase, leucovorin and thymidine for high-dose methotrexate induced renal dysfunction: clinical and pharmacologic factors affecting outcome. J Clin Oncol 28(25):3979-86.

⁴ Hammor YA, Hasan Y (2013). Prevention and management of high dose methotrexate toxicity. Journal of Cancer Science & Therapy 5, 106-112.

⁵ Widemann BC, Adamson PC (2006). Understanding and managing methotrexate nephrotoxicity. Oncologist. 11: 694-703

⁶ <http://www.yhscg.nhs.uk/Downloads/Policy/0312%20Glucarpidase%20for%20Renal%20Dysfunction.docx>

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Otseseid võrdlusuuringuid, mis võrdleks glükarpidaasi efektiivsust ja ohutust alternatiivsete meetoditega nagu seda on hemodialüüs või hemofiltratsioon läbi viidud pole ning seetõttu pole võimalik kulutõhusust arvutada. Haigekassale pole kättesaadav ka ühtegi kulutõhususe uuringut metotreksaadi toksilisuse ravi või glükarpidaasi kohta.

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

Taotleja prognoosib Eestis teenust vajavate patsientide arvuks, kellel on reaalselt võimalik teenust osutada taotletud näidustuse- Metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni ravi lõikes, 2-3 patsienti aastas ning see arv püsib muutumatuna järgmised neli aastat. Ravimit manustatakse 50 TÜ/kg kohta, reeglina piisab ühest manustamiskorrast. Arvestades, et mõningatel juhtudel on tegemist lastega, siis keskmine ühe patsiendi raviannus on 5000 TÜ (5 viaali). Seega on aastane teenuse maht 15 viaali. Taotleja prognoosi arvesse võttes on lisakulu järgneval aastal 118 410 eurot ning see püsib muutumatuna järgmised neli aastat.

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

Teenust osutavate erialade (hematoloogia ja onkoloogia) rahaline maht suureneb vastavalt punktis 3 toodud summale. Täpne jaotus erialade vahel on teadmata. Teenus on teostatav statsionaarse ravina. Teenuse osutamine ei pikenda/koorma ravijärjekordasid, sest teenust vajavad patsiendid on metotreksaadi ravi saamise tõttu niigi jälgimise all. Taotleja hinnangul peaksid teenust osutama Põhja-Eesti Regionaalhaigla, Tartu Ülikooli Kliinikum ning Tallinna Lastehaigla.

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 ravimit kerge neerupuudulikkusega patsientidel, kui aitaks ka hemodialüüs.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Tulenevalt taotlusest oleks otstarbekas seada kasutamisele järgmised tingimused:

Teenust tohib kasutada patsientidel, kellel tekib pärast ravi alustamist metotreksaadiga oluline (vajab täpsustamist) neerufunktsiooni halvenemine, toksiline metotreksaadi plasmakontsentratsioon ning kellel vaatamata standardabinõudele (hüdratatsioon, uriini alkaniseerimine, hemodialüüsi kasutamine) on oht eluohtliku metotreksaadist tingitud toksilisuse tekkeks.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Metotreksaadi toksilise plasmakontsentratsiooni ravi glükarpidaasiga 1000 TÜ	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Alternatiivseid ravimeid pole, kasutatakse veel hemodialüüsi, kuid see meetod pole sama efektiivne ega kiire.	
Kulutõhusus	Pole võimalik arvutada.	Puuduvad võrdlevad efektiivsusuuringud
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Antud teenust vajaks aastas 2-3 patsienti.	
Teenuse piirhind	Ühe patsiendi ravi maksumus on 39 470 eurot	
Kohaldamise tingimused	Teenust tohib kasutada patsientidel, kellel tekib pärast ravi alustamist metotreksaadiga oluline neerufunktsiooni halvenemine, toksiline metotreksaadi plasmakontsentratsioon ning kellel vaatamata standard abinõudele (hüdratatsioon, uriini alkaniseerimine, hemodialüüsi kasutamine) on oht eluohtliku metotreksaadist tingitud toksilisuse tekkeks.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Aastane lisakulu on 118 410 eurot ning see peaks püsima muutumatuna järgmise nelja aasta jooksul.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Glükarpidaas on efektiivne ja kiire moodus eluohtliku metotreksaadi plasmakontsentratsiooni elimineerimiseks. Teatud patsientidel alternatiivne ravivõimalus puudub ja tegemist on seega potentsiaalselt elupäästva ravimiga.	