

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Hüperurikeemia korrektsioon rasburikaasiga (rekombinantne uraatsüdaas) 1,5 mg (1 viaal)
Taotluse number	984

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb rasburikaasi kompenseerimist tuumorilüüsi sündroomist tingitud kusihappe taseme kontrollimiseks hematoloogiliste kasvajatega ja soliidtuumoritega lastel ja täiskasvanutel nii profülaktilisel kui ka ravi eesmärgil.

Tuumorilüüsi sündroom (TLS) on kiire ja massiivne kasvajarakkude lagunemine tsütotoksilise ravi toimet. TLS tekib kiirelt prolifereruvate kasvajate, suure tuumorimassiga kasvajate ja väga kemo (ja radio)sensitiivsete kasvajate korral tsütotoksilise ravi alustamisel. Sündroom kujutab endast suure hulga kasvajarakkude üheaegse lagunemise tagajärjel tekkivaid metaboolseid muutusi (hüperurikeemia, hüperkaleemia, hüperfosfateemia, hüpokaltseemia, jääkainete tõus), mis viivad organkahjustuste tekkele (neerupuudulikkus, südame rütmihäired, krambid) ja võivad olla eluohtlikud (suremus TLS'i korral on ca 18%¹). Teisalt põhjustab raske TLS viivitusi keemiaravis.

TLS'i korral esineb kaks või enam eelloetletud metaboolset häiret. Selle käsitluses eristatakse laboratoorset ja kliinilist TLS'i. Kliiniliseks TLS'ks areneb väike osa laboratoorsetest TLS'dest ning see varieerub diagnoositi. Näiteks ühes ülevaate uuringus² hinnati mitte Hodgkini lümfoomiga patsientidel laboratoorse TLS'i esinemissageduseks 42%, millest kliiniliseks kujunes 6%. Ühes teises retrospektiivses uuringus³ hinnati AML patsientidel laboratoorse TLS'i esinemissageduseks 12%, millest kliiniliseks kujunes 5%.

TLS'i tekke risk on suurim hematoloogiliste kasvajate korral (ALL, AML, mitteHodgkini lümfoom, KML, KLL), soliidtuumorite korral on TLS'i esinemise kõrge risk ca 1-5% juhtudel.⁴

TLS'i käsitluse põhistrateegiaks on profülaktika, et vähendada raskete tüsistuste tekkimist.

TLS'i üks väljund on hüperurikeemia ehk plasma kusihappe taseme tõus üle normväärtuse ($\geq 7,5$ mg/dL täiskasvanutel ja $\geq 6,5$ mg/dL lastel). See võib progresseeruda ägedaks neerupuudulikkuseks, mis on tõsine TLS'iga seotud komplikatsioon. Retrospektiivses uuringus⁵ hinnati hüperurikeemia ja TLS'i esinemise seost ägeda leukeemiaga (ALL, AML) ja mitte Hodgkini lümfoomiga patsientidel. Tulemusena selgus, et hüperurikeemia esinemissagedus oli sõltuvalt diagnoosist vahemikus 14,7-21,4% ja TLS'i esinemissagedus

¹ Annemans et al 2003

² Woßsmann W, Schrappe M, Meyer U, et al: Incidence of tumor lysis syndrome in children with advanced stage Burkitt's lymphoma/leukemia before and after introduction of prophylactic use of urate oxidase. Ann Hematol 82:160-165, 2003

³ Montesinos P, Martin G, Perez-Sirbent M: Identification of risk factors for tumour lysis syndrome in patients with acute myeloid leukemia: Development of a prognostic score. Blood 106: 1843a, 2005

⁴ Coiffier et al 2008, Guidelines for the Management of Pediatric and Adult Tumor Lysis Syndrome: An evidence-Based Review

⁵ Annemans et al 2003

vahemikus 3,4-6,1%. Hoolimata ülaltoodud faktidest ei ole tänaseks siiski teada milline kvantitatiivne seos on hüperurikeemia kontrollil TLS'i tüsistustega (nt. neerupuudulikkus). Kuivõrd TLS'i korral tekkinud neerupuudulikkus on multifaktoriaalne ning selle ravis kasutatakse lisaks adekvaatsele hüdratatsioonile/diureesile, elektrolüütide tasakaalu jälgimisele ja hüpertensiooni ohjamisele ka hüperurikeemia-, hüperfosfateemia kontrolli ning kusihappe soolade, ksantiini kristallide ja kaltsiumfosfaadi sadestumise vältimist neerukanalites.⁶

Taotletav ravim

Rasburikaas katalüüsib kusihappe oksüdatsiooni allantoiiniks, mis on vesilahustuv aine ning eritub kergesti neerude kaudu uriiniga. Rasburikaasi lahust manustatakse 30 minutilise intravenoosse infusioonina vahetult enne kemoterapia alustamist ning selle algfaasis, praeguseks ei ole piisavalt andmeid korduva ravikuuri soovitamiseks. Rasburikaasi soovituslik annus ravimiomaduste kokkuvõtte järgi on 0,20 mg/kg/päevas nii lastel kui ka täiskasvanutel ning ravikuuri pikkus võib olla kuni 7 päeva. Selle täpne kestus sõltub plasma kusihappe sisaldusest ja kliinilisest hinnangust.

On avaldatud ka mitmeid uuringuid rasburikaasi ühekordse fikseeritud annuse (0,05-0,2mg/kg) eduka kasutamise kohta.^{7 8} TLS'i profülaktikas ja ravis.

Alternatiivid

Taotleja andmetel kasutatakse Eestis kõikidel kasvaja haigetel keemiaravi alustamisel ravi/profülaktikat allopurinooliga lisaks intensiivsele intravenoossele hüdratatsioonile ning elektrolüütide korrigeerimisele, et vältida või korrigeerida hüperurikeemiat. Allopurinool vähendab kusihappe moodustumist, kuid ei mõjuta juba tekkinud kusihappe taset.

Taotluse sihtrühmaks on patsiendid, kellel risk ägeda TLS'i tekkeks on väga suur või on juba enne keemiaravi alustamist kujunenud välja hüperurikeemia ja/või äge neerude puudulikkus.

Eeltoodud on taotluses nõ. kõrge TLS'i riskiga patsiendid:

- ägeda lümfoblastse leukeemiaga (ALL),
- kõrgmaliigse mitte-Hodgkini lümfoomiga (Burkitti lümfoom, lümfoblastne lümfoom, difuussne B-suurrakklümfoom),
- kroonilise lümfoidse leukeemiaga (KLL),
- suure tuumorimassiga haiged, kellel on kiire tsütostaatilise ravi alustamise vajadus,
- kellel on eelnevalt kõrge kusihappe tase,
- kellel on eelnevalt neerupuudulikkus,
- kellel on adekvaatne hüdratatsioon komplitseeritud,
- kellel on spontaanne tuumorilüüsi sündroom.

Erinevad rahvusvahelised ravijuhised^{9, 10} defineerivad patsiendid TLS'i kõrg-, kesk- ja madala riski kategooriatesse tuumori tüübi-, tuumori massi või haiguse staadiumi-, neerufunktsiooni-, kusihappe algtaseme- ja rakendatava tsütotoksilise ravi järgi. Ühtset klassifikatsiooni ei ole ja juhised riskigruppidesse jaotamiseks ei ole identsed.

Ravisoovitused nimetatud juhistes on siiski kattuvad:

- madala riskiga patsientidel rakendatakse profülaktiliselt hüdratatsiooni
- keskmise riskiga patsientidel hüdratatsioon+allopurinool

⁶ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x/full#t5>

⁷ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23550846>

⁸ <http://jco.ascopubs.org/content/29/3/e67.full.pdf>

⁹ Coiffier et al JCO 2008

¹⁰ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2010.08143.x/full#t3>

- kõrgriskiga patsientidel hüdratatsioon+rasburikaas.

Kõrge TLS'i riskiga patsientidel on võrdlevalt hinnatud rasburikaasi ja allopurinooli kasutamist kahes uuringus.¹¹ Uuringu tulemusi hinnatakse lühiajalises perspektiivis (hüperurikeemia korrigeerimise kulunud aeg, kontsentratsiooni ja aja seos, ravivastuse saavutanute hulk). Uuringutest selgub, et rasburikaasiga saavutatakse kiirem ja ulatuslikum kusihappe taseme kontroll kui allopurinooliga. See väljendus nii hüperurikeemiaga patsientidel kui ka ravi alguses normaalse kusihappe tasemega patsientidel.

Goldman et al uuringus hinnati rasburikaasi ja allopurinooli toimet võrdlevalt lümfoomi või leukeemiat põdevatel kõrge TLS'i riskiga lastel (n=52). Uuringus langes rasburikaasi toimet kusihappe sisaldus neljandaks tunniks arvates manustamise hetkest 86% võrra, allopurinoolil 12% võrra. Hüperurikeemilistel patsientidel langes kusihappe tase normväärtuseni ($\leq 6,5$ mg/dL) nelja tunni jooksul kõikidel rasburikaasi saanud lastel (n=10), allopurinooli saanud lastel (n=5) saavutati normväärtus neljal lapsel viiest 24 tunni pärast.

Cortes et al uuringus hinnati pahaloomuliste hematoloogiliste haigustega täiskasvanutel, kellel esines kõrge risk tuumorilüüsi sündroomiks, kolme erineva raviskeemi kasutamist: rasburikaas 1-5 päeval, rasburikaas 1-3 päeval+allopurinool 3-5 päeval ning allopurinool 1-5 päeval. Plasma kusihappe taseme normväärtus saavutas 87% rasburikaasiga, 78% rasburikaasi+allopurinooliga ja 66% allopurinooliga. Rasburikaasi ja allopurinooli monoravide tulemuste vahe oli statistiliselt oluline tulemus nii kõrge TLS'i riskiga patsientidel (89% v 68%; P 0,012) kui ka eelneva hüperurikeemiaga patsientidel (90% v 53%; P 0,015). Kombinatsioonravi oli sama tõhus kui allopurinoolravi ehkki ravivastuse saavutamise aeg oli kiirem. Aeg plasma kusihappe taseme normaliseerumiseni oli 4 tundi rasburikaasi monoraviga, 4 tundi kombinatsioonraviga ja 27 tundi allopurinooliga. Ägeda neerupuudulikkusega patsientide hulk oli rasburikaasi ja allopurinooli monoravi gruppides 2% ja kombinatsioonravi grupis 5%.

Prospektiivsetest võrdlusuuringutest ei selgu tulemused kliinilise TLS'i esinemissagedusele või selle komplikatsioonidele nt. dialüüsi vajadus, TLS'ist tingitud suremus. Vajadusele, selgitada välja rasburikaasi mõju TLS'i haigestumisele ja suremusele, viitasid juba 2004a ka M. Cairo ja M. Bishop oma artiklis *Tumour lysis syndrome: new therapeutic strategies and classification*.¹²

On küll olemas üks retrospektiivne uuring¹³ B-rakulise lümfoomi ja leukeemiaga patsientidest, kellel kasutati profülaktilisel või ravi eesmärgil uraat oksüdaasi ning hinnati seejärel metaboolsete häirete esinemist. Tulemusena sedastati, et 8%¹ esines metaboolseid häireid ning 1,7%¹ oli vaja selle korrigeerimiseks kasutada dialüüsi. Samas uuringus tuuakse võrdluseks teised analoogse raviprotokolliga uuringud, kus uraat oksüdaasi asemel kasutati allopurinooli ning dialüüsi vajasid 16-23% patsientidest. Nimetatud võrdlusuuringute ühe täistekst on ka leitav ning sellest selgub, et dialüüsi vajas siiski 8% patsientidest.¹⁴

2. Teenuse hinna põhjendus

Fasturtec 1,5mg/1ml N3 maksimaalne hulgihind koos käibemaksuga on 334€. Kuna ravim on kallid, kasutajate arv suhteliselt väike, annustamine on kehakaalust sõltuv ning kasutajateks on nii täiskasvanud kui ka lapsed, siis ei ole mõistlik koostada nn. keskmist hinda. Ravimit tuleks kompenseerida viaali (1,5mg) hinna alusel.

¹¹ Goldman et al 2001 ja Cortes et al 2010

¹² <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2141.2004.05094.x/full>

¹³ Patte et al 2001

¹⁴ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2150418/pdf/brjcancer00088-0227.pdf>

Teenuse hinnaks kujuneks seega „rasburikaas 1,5mg 111,3€“

75kg patsiendi päevaseks ravimiannuseks on 15mg ja selle maksumus 1113€. Ravikuuri maksumus on sõltuvalt selle pikkusest (3-7 päeva) 3339-7791 €.

3. Kulutõhususe analüüs

Rasburikaasi ja allopurinooli kasutamist majanduslikust küljest hindavaid uuringuid on avaldatud napilt.

Eaddy et al 2010¹⁵ uuringus hinnati majanduslikult rasburikaasi ja allopurinooli kasutamist laste TLS'i ravis haiglate andmebaaside alusel USA's. Patsiendid jaotati eri ravi rühmadesse võimalikult võrdsete kriteeriumide alusel. Tulemuseks saadi, et intensiivravi vajadus oli rasburikaasi patsientidel lühem kui allopurinooli patsientidel (1.4 päeva versus 2.5 päeva; p = 0.0001). Ravi kogumaksumuses ning hospitaliseerimise ajas erinevust ei leitud.

Annemans et al 2003 üle Euroopalisel uuringus hinnati rasburikaasi kasutamise kulutõhusust nii TLS'i ennetamisel kui ka ravis võrreldes tavapärase ravistrateegiaga. Uuring viidi läbi nelja riigi (Belgia, Holland, Hispaania, UK) ALL, AML, NHL patsientide andmete põhjal. Hinnati hüperurikeemia ja TLS'i esinemissagedust ja nende seisundite kulud tervishoiusüsteemile. Seejärel eeldati, et rasburikaas väldib 100% hüperurikeemia juhtudest ja 90% TLS'i juhtudest ning eeldatava eluea pikkuse järgi arvutati välja täiendkulu tõhususe määr võidetud eluaasta kohta nii ennetavas- kui ka ravistrateegias.

Tulemuseks saadi, et ennetava strateegia korral täiskasvanutel on ICER per LYS 30 000€ ALL, 38 000€ NHL ja 93 000€ AML korral. Lastel on vastavad näitajad 1300€, 1300€ ja 2300€. Ravistrateegia rasburikaasiga oli lastel kulusäästev ning täiskasvanutel vahemikus kulusäästev kuni max 5000€ AML korral.

Kuna rasburikaasi efektiivsus HU ja TLS vältimisele oli hinnanguline, siis teostati selle kohta ka tundlikkusanalüüs. Mis põhimõtteliselt ei muutnud tulemusi lastel ja ravistrateegiaga täiskasvanutel. Uuringu nõrgaks küljeks võib hinnata seda, et ei ole üheselt öeldud, millega võrreldes on rasburikaas kulutõhus ehk mida sisaldab võrdluse aluseks olev tavaravi.

Kokkuvõtteks on olemasolev informatsioon rasburikaasi kulutõhususe kohta võrreldes allopurinooliga üsna puudulik. Eelnimetatud uuringute alusel saab oletada, et ravim võiks tõenäoliselt olla kulutõhus lastel TLS'i ravis.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja hinnangul vajaks Eestis ravimit 1-5 kõrge TLS'i riskiga patsienti aastas. MTH hinnangu andja dr. Laane hinnangul on taoline patsientide hulga prognoos liialt tagasihoidlik ning peaks olema ca 2 korda suurem.

Samuti tuleb meeles pidada, et taotlus ei sisalda andmeid soliidtuumoritega kasvajate kohta, kellel samuti võib olla vajadus antud ravimi järele.

Ühe täiskasvanud patsiendi ravikuuri maksumus on vahemikus 3339-7791 €. Lastel vastavalt 2 korda väiksem. Kui eeldada, et pooled hematoloogilistest kasutajatest on lapsed (väide MTH'st) ning lisada 2 soliidtuumoriga täiskasvanud patsienti, siis oleks maksimaalne kogukulu ravikindlustusele aastas ca 74 000€.

15

http://www.unboundmedicine.com/medline/citation/21116002/Economic_comparison_of_rasburicase_and_allopurinol_for_treatment_of_tumor_lysis_syndrome_in_pediatric_patients_

Ei ole teada milline on TLS'i tüsistustest tingitud kulu Eestis ja kui palju vähendaks seda rasburikaasi kasutuselevõtt. Sestap tuleks nimetatud 74 000€ lugeda täielikult lisakuluks.

4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse liigkasutamise vältimiseks tuleb kehtestada konkreetsed reeglid ravimi kasutamiseks s.h. ravi lõpetamiseks. Iga lisajuht maksab kuni 7800€.

4.3. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Kohaldamise tingimuste kehtestamine on kompenseerimisotsuse vajalik eeltingimus. Vt. ka p. 4.1.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Hüperurikeemia korrigeerimine rasburikaasiga (rekombinantne uraatoksüdaas) 1,5 mg (1 vial)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Alternatiiviks TLS'i profülaktilises käsituses kui ka ravis on allopurinool lisaks intensiivsele intravenoossele hüdratatsioonile ning elektrolütide korrigeerimisele.	Rasburikaasiga saavutatakse kiirem ja ulatuslikum ravivastus kui allopurinooliga.
Kulutõhusus	olemasolev informatsioon rasburikaasi kulutõhususe kohta võrreldes allopurinooliga on üsna puudulik. Olemasolevate uuringute alusel saab oletada, et ravim võiks tõenäoliselt olla kulutõhus lastel TLS'i ravis	Kulutõhususe uuringu teostamiseks on puudu andmed prospektiivsetest randomiseeritud uuringutest, mis hindaksid rasburikaasi tõhusust võrreldes allopurinooliga kliinilise TLS'i tekke ja selle tüsistuste osas.
Omaosalus	Ei ole asjakohane	
Vajadus	Vajadus sõltub kehtestatavatest kriteeriumitest. Selles osas on eriarvamused ka hematoloogia eriala sees.	Antud taotlus ei käsitle soliidtuumoritega patsiente, teenuse kompenseerimise korral tuleb arvestada ka nendega.

Teenuse piirhind	rasburikaas 1,5mg 111,3€	Kuna ravim on kallis, kasutajate arv suhteliselt väike, annustamine on kehakaalust sõltuv ning kasutajateks on nii täiskasvanud kui ka lapsed, siis ei ole mõistlik koostada nn. keskmist hinda. Ravimit tuleks kompenseerida viaali (1,5mg) hinna alusel.
Kohaldamise tingimused	On kindlasti vaja kokku leppida nii hematoloogia kui ka onkoloogia eriala esindajatega.	S.o nii ravi alustamise kui ka lõpetamise kriteeriumid.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Sõltub teenuse kasutamise kriteeriumitest. Esialgse hinnangu kohaselt oleks maksimaalne kogukulu ravikindlustusele aastas ca 74 000€.	Sisaldab 5 hematoloogilist täiskasvanut, 5 hematoloogilist last, 2 soliidtuumoriga täiskasvanut.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Rasburikaasi toime hüperurikeemia (HU) kontrolliks on allopurinooliga võrreldes kiirem ja ravivastuse saavutanute hulk on suurem nii kõrge TLS'i riskiga kui ka juba hüperurikeemilistel patsientidel. Ei ole siiski üheselt selge, milline seos on HU korrigeerimisel ja selle kiirusel kliinilise TLS'i tekkega ning selle võimalike komplikatsioonidega (neerupuudulikkus, surm). Iga HU patsient ei koge TLS'i. TLS'i korral tekkinud neerupuudulikkus on multifaktoriaalne ning ei sõltu ainult HU tasemest. Samuti ei pruugi TLS'ist tingitud surm põhineda neerupuudulikkusel. Kahjuks ei ole prospektiivsetes uuringutes ravimite toimet nimetatud faktoritele võrdlevalt hinnatud.	Kuna TLS'i korral korrigeeritakse häirunud metaboolseid näitajaid s.h. HU, siis olemasoleva info põhjal oleks rasburikaasi kasutamine näidustatud väljendunud HU korral, kuivõrd allopurinool juba tekkinud kusihappe taset ei mõjuta. MTH aspektist võiks hinnata ka uuringuid, kus võrreldakse üheannuselise rasburikaasi kasutamist 3-7 päevase kasutamisega.