

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

| | |
|------------------------|--|
| Teenuse nimetus | Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur |
| Taotluse number | 1300 |
| Kuupäev | 06.2018 |

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Endokrinoloogia Selts taotleb uue teenuse „Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine pasireotiidi kasutamist Cushingi haiguse korral patsientidel, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik. Ravi pasireotiidiga rakendatakse vaid patsientidel, kellel vaba kortisooli eritus ööpäevases uriinis püsib >150% normi ülapiirist.

Neerupealised toodavad kortisooli, mis aitab reguleerida veresuhkru taset ning keha reaktsiooni infektsioonidele ja stressile. Hüpfüüsi poolt vabastatav adrenokortikotroopne hormoon tõstab kortisooli produktsiooni ning korisooli üleproduktsioon põhjustab Cushingi sündroomi. Juhul kui adrenokortikotroopse hormooni liigset produktsiooni põhjustab hüpfüüsi kasvaja (healoomuline) nimetatakse seda Cushingi haiguseks. Sama põhjustab ka neerupealise adenoomi poolt toodetav liigne kortisool. Väga harva võib liigse kortisooli taseme tingida kasvaja ka mujal kui hüpfüüsis või neerupealistes. Nii Cushingi haigus kui ka Cushingi sündroom on enam levinud naiste seas. Kortisooli üleproduktsiooni sümptomiteks on diabeet, hüpertensioon, infektsioonid, psüühika häired (ärevus, depressioon), kaalu tõus, luumurrud, lihasnõrkus, väsimus ning hirsutism.¹ Harvaesinevate haiguste andmebaasi (*Orphanet*) andmetel on Cushingi haiguse levimuseks 1-9 : 100 000.

Rahvusvaheline ravijuhend² soovitab Cushingi haiguse esmavaliku raviks põhjustaja (kasvaja) kirurgilist eemaldamist. Patsientidele, kes pole kirurgilise raviga saavutanud raviefekti või kellel pole kirurgiline ravi võimalik soovitatakse kaaluda erinevate ravivõimaluste vahel nagu korduv operatsioon, radioteraapia, ravimid või bilateraalne adrenalektoomia (neerupealiste eemaldamine). Bilateraalset adrenalektoomiat soovitatakse elupäästva protseduurina patsientidele, kes ei saa haigust kontrolli alla ravimitega. Radioteraapiat soovitatakse juhul, kui on eelnevalt veendunud, et kortisooli taset on võimalik kontrollida ravimitega, kuna ravimeid tuleb kasutada kuni radioteraapia efekti saabumiseni. Radioteraapiat soovitatakse juhul kui tegemist on massi efektiga või invasiivse haigusega. Ravimitest on mainitud steroidogeneesi inhibiitoreid (ketokonasool, metürapoon, mitotaan, etomidaat), hüpfüüsi suunatud ravi (kabergoliin, pasireotiid) ning glükokortikoidide retseptoritesse toimivat ravi (mifepristoon). Ravijuhendi valmimise ajal oli uuring pikatoimelise pasireotiidiga Cushingi tõve näidustusel veel pooleli. Kabergoliiniga ühtegi

¹ Pluta RM et al (2011). Cushing Syndrome and Cushing Disease. The Journal of the American Medical Association (JAMA) 306 (24):2742.

² Nieman LK et al (2015). Treatment of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 100: 2807–2831.

suuremahulist kliinilist uuringut Cushingi näidustusel teostatud pole, enamasti on andmeid juhupõhiste ülevaadete kohta, lisaks puudub ametlik näidustus.

Hetkel kompenseerib haigekassa Cushingi haigus raviks kasvaja kirurgilist eemaldamist, neerupealiste kirurgilist eemaldamist, hüpofüüsi tuumori kiiritusravi ning erandkorras kompenseerimise mehhanismi alusel kabergoliini.

Kolmanda faasi kliinilises uuringus³ said patsiendid (150) Cushingi tõve raviks pikatoimelist pasireotiidi iga nelja nädala tagant annuses 10mg või 30mg kokku 12 kuud, kontrollgrupp puudus. Raviks klassifitseerusid patsiendid, kelle vaba kortisooli keskmine eritus ööpäevases uriinis oli 1,5 kuni 5 korda kõrgem normi ülempiirist, adrenokortikotroopse hormooni plasma kontsentratsioon oli normis või normist kõrgem ning tegemist oli hüpofüüsist lähtuva Cushingi tõvega (püsiva või korduva haigusega või uued patsiendid, kes polnud operatsiooniks sobilikud). Uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kes saavutasid seitsmendaks ravikuuks vaba kortisooli keskmise erituse ööpäevases uriinis, mis jäi normi piiresse. Pasireotiidi 10mg annuses saanud patsientidest saavutas esmase tulemusnäitaja 41,9% ning annuses 30mg saanutest 40,8%. Kõige sagedasemad kõrvaltoimed olid hüperglükeemia, kõhulahtisus, kolleotiaas, diabeet ja iiveldus.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Signifor (pasireotiid) 10 mg, 20 mg, 30 mg ja 40 mg annuse hind koos käibemaksuga [REDACTED] eurot. Pasireotiidi soovituslik algannus Cushingi tõve raviks on 10 mg sügava lihasesisese süstena iga 4 nädala järel. Patsienti tuleb hinnata kliinilise kasu kindlakstegemiseks esimese ravikuu järel ning perioodiliselt pärast seda. Annust võib tiitrida vastavalt ravivastusele ja taluvusele iga 2 kuni 4 kuu järel. Signifor'i maksimaalne annus Cushingi tõve korral on 40 mg iga 4 nädala järel. Kliinilise toime puudumisel tuleb kaaluda ravi katkestamist.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Kulutõhususe kohta pole teostatud ühtegi uuringut.

Kanada (CADTH)⁴ ei soovita pasireotiidi kasutamist Cushingi tõve raviks, antud juhul on soovitus põhinenud lühitoimelise pasireotiidiga läbiviidud uuringul. Hinnangu valmimise ajal (2015) oli uuring pikatoimelise pasireotiidiga Cushingi tõve näidustusel veel pooleli. Keeldumise põhjuseks oli see, et lühitoimelise pasireotiidiga oli raviefekt madal (0,6mg kautamisel ei saavutatud esmast tulemusnäitajat) ning tulenevalt igapäevasest kasutamisest ka suur katkestajate osakaal.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Cushingi haigusega patsientidel, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik taotletaval toimeainel Eestis rahastatavad alternatiivid puuduvad. Pole teada, kui kaua Cushingi haigusega patsiendid pasireotiidravi

³ Lacroix A et al (2018). Efficacy and safety of once-monthly pasireotide in Cushing's disease: a 12 month clinical trial. The Lancet Diabetes & Endocrinology vol 6, 1, 17–26.

⁴ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0372_Signifor_Feb-26-15.pdf

saades kauem elavad või kui palju nende elukvaliteet paraneb võrreldes ravi puudumisega. Tulenevalt eelnevast pole võimalik kulutõhusust Eesti oludes hinnata.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tabel 1. Taotleja esitatud patsientide arvu prognoos

| | aasta t^* 2019 | aasta $t+1$ 2020 | aasta $t+2$ 2021 | aasta $t+3$ 2022 |
|---------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| Patsiente | 1 | 2 | 3 | 4 |
| Maht (kordi) | 6 | 18 | 30 | 42 |
| Lisakulu (€) | | | | |

Kuna kliinilise uuringu andmetel saavad ravivastuse ca 41% patsientidest, siis tõenäoliselt olulist patsientide kuhjumist aastate jooksul ei toimu, kuna ravivastuse puudumisel ravi lõpetatakse.

Haigekassa andmebaasi andmetel on Eestis lähtuvalt 2017 aasta raviarvetest (arsti vastuvõtt, vereproovid jne.) hüpofüüsisist sõltuva Cushingi tõve diagnoosiga (E24.0) 19 patsienti, kahele neist oli teostatud kirurgilist ravi. Haigekassa hinnangul võivad need kaks patsienti olla potentsiaalsed pasireotiidi kasutajad, lisaks võib nende 19 patsiendi seas olla ka patsiente, kellele kirurgiline ravi on sobimatu.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Haigekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle kuni kolmeteistkümne 4-nädalase ravikuuri eest aastas kindlustatud isiku kohta tingimusel, et kahest endokrinoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul pole kirurgilise raviga saavutatud haiguse remissiooni või kirurgiline ravi pole tulenevalt kasvaja suurusest või asukohast teostatav. Ravi pasireotiidiga rakendatakse patsientidel, kellel vaba kortisooli eritus ööpäevases uriinis püsib >150% normi ülapiirist.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

| | Vastus | Selgitused |
|--|--|---|
| Teenuse nimetus | Cushingi haiguse hormoonravi 2. põlvkonna pikatoimelise somatostatiini analoogiga, 4-nädalane ravikuur | |
| Ettepaneku esitaja | Eesti Endokrinoloogia Selts | |
| Teenuse alternatiivid | Patsientidel, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik, taotletaval toimeainel Eestis rahastatavad alternatiivid puuduvad. | |
| Kulutõhusus | Pole teada, kui kaua Cushingi haigusega patsiendid pasireotiidravi saades kauem elavad või kui palju nende elukvaliteet paraneb võrreldes ravi puudumisega. Tulenevalt eelnevast pole võimalik kulutõhusust Eestis oludes hinnata. | |
| Omaosalus | Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. | |
| Vajadus | patsientide arv Eestis hetkel 1 teenuse osutamise kordade arv aastas maksimaalselt 13 | |
| Teenuse piirhind | ███€ | |
| Kohaldamise tingimused | Haigekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle kuni kolmeteistkümne 4-nädalase ravikuuri eest aastas kindlustatud isiku kohta tingimusel, et kahest endokrinoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul pole kirurgilise raviga saavutatud haiguse remissiooni või kirurgiline ravi pole tulenevalt kasvaja suurusest või asukohast teostatav. Ravi pasireotiidiga rakendatakse patsientidel, kellel vaba kortisooli eritus ööpäevases uriinis püsib >150% normi ülapiirist. | Koostöös seltsiga tuleb seada ravi lõpetamise kriteeriumid efekti puudumisel. |
| Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku | Lisakulu oleks esimesel aastal kuni ███€ ning neljandal aastal ███€ | |

| | | |
|--|---|--|
| Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta | Taotletakse uue ravimi lisamist tervishoiuteenuste loetellu Cushingi haiguse raviks patsientidele, kes ei ole saavutanud kirurgilise raviga haiguse remissiooni või kellel ei ole kirurgiline ravi võimalik. Antud patsientide sihtgrupil haigekassa poolt rahastatud alternatiivid puuduvad. Taotletava preparaadiga saavutavad raviefekti (kortisooli taseme normaliseerumise) 41% patsientidest. | |
|--|---|--|