

## **Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang**

<b>Teenuse nimetus</b>	Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord
<b>Taotluse number</b>	978

### **1. Lühikokkuvõte taotlusest**

Eesti Oftalmoloogide Selts taotleb teenuse koodiga 365R „Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord“ koosseisu uute toimeainete – aflibertsept ja ranibizumab lisamist ja seeläbi teenuse piirhinna muutmist. Seejuures teenuse rakendustingimusi soovitakse uute toimeainete osas täiendada alljärgnevalt:

(38) Ravi bevatsizumabiga lõpetatakse või asendatakse aflibertsepti või ranibizumabiga, kui 3 järjestikuse süstega ravitoime puudub või tekib ravimiga seotud põletik, või kui patsient ei saa kasutada bevatsizumabi kõrvaltoimete või vastunäidustuste tõttu.

Taotleja hinnangul on eeltoodud kriteeriumile vastavaid patsiente umbes 15% kõigist ravi saajatest ning mõningatel juhtudel on osutunud efektiivseks teise anti-VEGF ravimi kasutamine.

Käesoleval ajal kuulub Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu teenus koodiga 365R „Anti-VEGF ravim silmasiseseks süsteks, üks manustamiskord“ alljärgnevate rakendustingimustega:

(36) Koodiga 365R tähistatud ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle patsiendilt, kes vajab neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK 10 kood H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi, diabeetilise retinopaatia või korioidaalse neovaskularisatsiooniga müoopia ravi.

(37) Ravi alustamiseks anti-VEGF ravimiga (kood 365R) peavad olema täidetud järgmised tingimused:

- 1) diagnoos on pandud optilise koherentstomograafia ja/või fluorestsiiangiograafia meetodil ning kliiniliste tunnuste järgi;
- 2) *visus* 0,1 või parem;
- 3) *visus* alla 0,1, kui haiguse sümptomid on kestnud vähem kui kolm kuud või kui tegemist on paremini nägeva silmaga.

(38) Tasu maksmise ülevõtmine anti-VEGF ravimi eest lõpetatakse patsientidel, kellel kolme järjestikuse süstega ravitoime puudub või tekib ravimiga seotud põletik.

Teenuse 365R piirhind on 21,32 €. Teenuse hinnakujundusel on lähtutud standardraviks oleva ranibizumabiga efektiivsusest ja ohutusest võrdväärse, kuid hinnalt kordades odavama bevatsizumabi hinnast.

Samuti kuulub Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu teenus koodiga 366R “Silmasisene süst hormoonpreparaadiga, üks manustamiskord” piirhinnaga 184,35 € alljärgnevate kohaldamistingimustega:

(39) Koodiga 366R tähistatud tervishoiuteenust rakendatakse silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi ja diabeetilise retinopaatia raviks juhul, kui ravi kolme järjestikuse anti-VEGF ravimi süstiga ei ole olnud efektiivne või kui patsient ei saa kasutada anti-VEGF ravi kõrvaltoimete või vastunäidustuse tõttu, ning uveidi raviks.

(40) Koodiga 366R tähistatud tervishoiuteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus või keskhaiglas.

Lisaks kuulub teenuste 365R ja 366R raames ravimi silmasiseseks manustamiseks tervishoiuteenuste loetellu teenus koodiga 7471 „Intravitreaalne ravimi manustamine” piirhinnaga 51,45 €.

Neovaskulaarne (märg) maakula ealine degeneratsioon (RHK 10 kood H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboos, diabeetiline retinopaatia ja korioidaalse neovaskularisatsiooniga müopia on ravimite Lucentis (ranibizumab) ja Eylea (aflibertsept) registreeritud näidustusteks.

Avastin (bevatsizumab) on algselt mõeldud soolevähi süsteemseks raviks. Samas, tema kordades odavama hinna tõttu võrreldes ranibizumabiga, on ta kogu maailmas laialdaselt kasutusel ka oftalmoloogias.

Kõigi eeltoodud patoloogiate korral on rahvusvaheliste ravijuhiste järgi standardraviks anti-VEGF ravi ranibizumabi või aflibertseptiga. Samas tõdetakse, et off-label näidustusel on praktikas laialdaselt kasutusel, just oma oluliselt soodsama hinna tõttu, bevatsizumab.

Ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsust ja võimalikke kõrvaltoimeid võrreldi kahes suures mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus CATT (USA, 2011) ja IVAN (Ühendkuningriik, 2012). Uuringute tulemused näitasid, et ranibizumab ja bevatsizumab on oma efektiivsusest ja ohutusest võrreldavad.

Aflibertsepti ja ranibizumabi efektiivsust võrreldi kahes randomiseeritud mitmekeskuselises topeltpimedas võrdleva raviga uuringus VIEW1 ja VIEW2. Mõlema uuringu tulemused näitasid, et aflibertsept ja ranibizumab on oma efektiivsusest võrdväärsed.

Nii taotluses esitatud materjalide kui ka taotlusele antud meditsiinilise tõendus põhise hinnangu alusel on probleemiks, et võrdlevaid uuringuid, mis käsitleksid ranibizumabi ja aflibertsepti kasutamist pärast bevatsizumabi nn teise rea ravina, on väga vähe või puuduvad üldse. Olemasolevad uuringud on kehva kvaliteediga – peamiselt juhtkontroll-edasivaatavad uuringud, puuduvad randomiseeritud topeltpimedad uuringud.

Eelnevast lähtuvalt ei ole siiani veenvalt tõestatud ranibizumabi ja aflibertsepti kasutamise efektiivsus teise rea ravimina pärast bevatsizumabi. Küll aga on erinevates uuringutes ja kliinilises praktikas tõdetud, et põhimõtteliselt ühelt anti-VEGF ravimilt teisele ümberlülitudes on võimalik saada raviefekti paranemist.

## **2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus**

Käesoleval ajal on teenuse koodiga 365R hind 21,32 €, mis on arvatud anti-VEGF ravimi bevatsizumab ühekordsest annusest – 1,25 mg. Teenuse koodiga 366R hind on 184,35 €. Lisaks tasutakse tervishoiuteenuste loetelu alusel mõlema eeltoodud teenuse kasutamise korral silmasisese süste eest teenuse koodiga 7271 „Intravitreaalne ravimi manustamine” alusel 51,45 €.

2015. aastal haigekassale esitatud suuremate hulгимüügiettevõtete hulгимüügihindade infost lähtuvalt on taotluses kõne all olevate ravimpreparaatide hulгимüügihinnad koos käibemaksuga ravi-asutustele alljärgnevad:

toimeaine ranibizumab - Lucentis 10mg/ml 0,23 ml - 1026,12 €;

toimeaine aflibertsept - Eylea 40mg/ml 0,1 ml – 894,23 €.

### **3. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega**

#### **3.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega**

Lähtudes taotleja poolt esitatud uuringute tulemustest ja taotlusele antud meditsiinilise tõendus põhise hinnangust on toimeained bevatsizumab ja ranibizumab oma efektiivsuseselt ning kõrvaltoimete profiililt sarnased. Samuti on uuringute tulemusel hinnatud efektiivsuseselt võrdseks toimeained ranibizumab ja aflibertsept. Uuringud, mis kinnitaksid veenvalt ranibizumabi ja aflibertsepti kasutamise efektiivsust patsientidel, kellel eelnev ravi bevatsizumabiga on ebaõnnestunud, siiani publitseeritud ei ole. Retrospektiivsetest jälgimisuuringutest saadav teave ei ole kaalult võrdväärne prospektiivsest randomiseeritud pimeuuringust saadava teabega. Ka taotletavate ravimite toimemehhanism on bevatsizumabile väga sarnane.

Eeltoodust lähtuvalt on kulutõhususe hindamisel põhjendatud lihtne kuluminimeerimise analüüs.

Alljärgnevalt on teenuse 365R hinnale toimeaine bevatsizumab 1,25mg hinnale võrdluseks lisatud taotleja poolt esitatud võrreldavate anti-VEGF ravimite hinnad haiglaapteegile:

Teenuse kood / toimeaine	Ravimpreparaat	Annuseid viaalis	Annuse maksumus (€)
365R/Bevatsizumab	Avastin 1,25mg/0,05ml	-	21,32
Ranibizumab	Lucentis 2,3mg/0,23ml	1	1026,12
Aflibertsept	Eylea 40mg/ml 0,1ml	1	894,23

Hinnavõrdlusest selgub, et taotletava toimeaine ranibizumab ühe manustamiskorra hind on üle 48 korra kõrgem ning toimeaine aflibertsept ühe manustamiskorra hind on üle 42 korda kõrgem käesoleval ajal teenuse 365R raames kompenseeritava toimeaine bevatsizumab ühe manustamiskorra hinnast.

#### **3.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused**

Ei ole kohaldatavad

#### **3.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega**

Vt punkt 3.1

#### **3.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta**

Ranibizumabi ja aflibertsepti kulutõhusust võrreldes bevatsizumabiga hinnatud ei ole.

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

Bevatsizumabi ja ranibizumabi manustatakse sarnase manustamisskeemi alusel - 1. aastal keskmiselt 8 süsti, 2. aastal 2-3 süsti ja 3. aastal 1-2 süsti. Aflibertsepti manustatakse mõnevõrra harvem – kuni 5 korda aastas.

Taotleja hinnangul on uuringutele tuginedes ranibizumabi või aflibertseptiga ravi vajavaid patsiente umbes 15% kõigist koodi 365R kasutavate patsientide arvust.

Tervishoiuteenuste kasutusstatistikast lähtuvalt kasutati 2014. aastal teenust 365R kokku 6885 korda 2381 patsiendi raviks.

Võttes aluseks seniste uuringute tulemused eelnevale anti-VEGF ravile resistentsete patsientide arvu osas ning 2014. aastal teenuse 365R kasutajate arv, on võimalik ranibizumabi ja aflibertsepti kompenseerimisest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele alljärgnev:

teenuse 365R kasutus 2014. aastal	6885
Sellest ranibizumabi ja aflibertsepti kasutajaid	1032
Lisakulu (€)	968 898

Näidustus	Silmasiseste süstete arv			
	1. aastal	2. aastal	3. aastal	4. aastal
DME	175	250	300	330
PM	75	100	125	150
Süste kokku	250	350	425	480
Lisakulu ravikindlustuse eelarvele (€)	256 530,00	359 142,00	436 101,00	492 537,60

## 5. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Toimeainete ranibizumab ja aflibertsept lisamise korral teenuse koodiga 365R koosseisu tuleb teenuse rakendustingimusi täiendada vähemalt alljärgnevalt:

- ravi bevatsizumabiga lõpetatakse või asendatakse aflibertsepti või ranibizumabiga, kui 3 järjestikuse süstega ravitoime puudub või tekib ravimiga seotud põletik, või kui patsient ei saa kasutada bevatsizumabi kõrvaltoimete või vastunäidustuste tõttu.

## 6. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Teenus koodiga 365R „Silmasisene süst anti-VEGF ravimiga, 1 manustamiskord	Soovitakse teenuse koosseisu uute toimeainete – aflibertsept ja ranibizumab lisamist ja seeläbi teenuse piirhinna muutmist.
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Oftalmoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Ranibizumabile ja aflibertseptile alternatiiviks on hetkel teenuse 365R kaudu kompenseeritav bevacizumab ning teenuse 366R kaudu hüvitatav silmasisene hormoonsüst (toimeained triamtsinoloon ja deksametasoon)	

<b>Kulutõhusus</b>	Võrdlusuuringuid, mis käsitleksid ranibizumabi ja aflibertsepti kasutamist pärast bevatsizumabi 2. rea ravina, on väga vähe või puuduvad üldse. Seega ei ole hinnatav ka kulutõhusus. Samas toimeaine ranibizumab ühe manustamiskorra hind on üle 48 korda kõrgem ning toimeaine aflibertsept ühe manustamiskorra hind on üle 42 korda kõrgem käesoleval ajal teenuse 365R raames kompenseeritava toimeaine bevatsizumab ühe manustamiskorra hinnast	
<b>Omaosalus</b>	Ei ole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	Anti-VEGF ravi bevatsizumabiga on tervishoiuteenuste loetelu kaudu kompenseeritav	
<b>Teenuse piirhind</b>	21,32 €	Teenuse piirhinna muutmine ei ole põhjendatud
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Toimeainete ranibizumab ja aflibertsept lisamise korral teenuse koodiga 365R koosseisu tuleb teenuse rakendus-tingimusi täiendada vähemalt alljärgnevalt: ravi bevatsizumabiga lõpetatakse või asendatakse aflibertsepti või ranibizumabiga, kui 3 järjestikuse süstega ravitoime puudub või tekib ravimiga seotud põletik, või kui patsient ei saa kasutada bevatsizumabi kõrvaltoimete või vastunäidustuste tõttu.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravi-kindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Ranibizumabi ja aflibertsepti kasutamisest tulenev lisakulu 2014. aasta teenuse 365R kasutusmahu juures võib ulatuda kuni 968 898 €.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Anti-VEGF ravimid on teenuse 365R raames käsitletavate patoloogiate ravis tõendatud efektiivsusega. Off-label näidustusel on maailmas ja Eestis laialdaselt kasutatav bevatsizumab, mis on standardraviks oleva ranibizumabiga tõendatult sama efektiivuse ja kõrvaltoimete profiiliga. Samas on ta kordades odavam kui ranibizumab ja aflibertsept. Uuringud, mis kinnitaksid veenvalt ranibizumabi ja aflibertsepti kasutamise efektiivsust patsientidel kellel eelnev ravi bevatsizumabiga on ebaõnnestunud, siiani publitseeritud ei ole.	

## 7. Kasutatud kirjandus

Taotluses viidatud materjalid