

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Inimese protrombiini kompleks 500 toimeühikut
Taotluse number	1117

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Erakorralise Meditsiini Arstide Selts taotleb teenuse 4093 „Inimese protrombiini kompleks 500 toimeühikut“ täiendamist nii, et seda saaks osutada ka eluohtliku massiivse verejooksuga kulgevate RHK 10 seisundite K22.6, K22.8, K25.0, K26.0, K27.0, K28.0, K62.5, K92.2, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9 korral. Täiendavalt osutatakse teenust omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) elupäästvate protseduuride (tsentraalveeni kanüleerimine, erakorraline hemodialüüs/diafiltratsioon, pleuraõõne punktsioon/ dreneerimine, perikardiõõne punktsioon/dreneerimine) teostamiseks.

Hetkel võib teenust 4093 osutada omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) RHK 10 seisundite I60, I61, I62, S06, H43.1 korral või omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide (RHK 10 kood D68.4) hüübivuse kiireks taastamiseks erakorralise kirurgia näidustusel.

Uued diagnoosid, mida soovitakse lisada on järgmised:

K22.6 Gastro-ösofageaalne käristus-verejooksu sündroom

K22.8 Söögitoru teisiti täpsustamata verejooks e hemorraagia

K25.0 Maohaavand, äge hemorraagiaga e verejooksuga

K26.0 Kaksteistsõrmikuhaavand, äge hemorraagiaga e verejooksuga

K27.0 Täpsustamata paikmega peptiline e seedehaavand, äge hemorraagiaga e verejooksuga

K28.0 Mao-peensoole haavand, äge hemorraagiaga e verejooksuga

K62.5 Päraku või pärasoole verejooks e hemorraagia

K92.2 Täpsustamata gastrointestinaalne verejooks

R04.0 Ninaverejooks

R04.1 Kurguverejooks

R04.8 Teisiti täpsustamata kopsuverejooks

R04.9 Täpsustamata verejooks hingamisteedest

Trombembolsete tüsistuste ärahoidmise eesmärgil teostatava profülaktilise ravi korral vitamiin K antagonistiga (varfariin) ei püsi vere INR väärtus (liigse või puuduliku hüübivuse näitaja) normi piires ning nende kasutamine toob kaasa märkimisväärse hemorraagiliste tüsistuste ohu. Vastavalt varfariini ravimi omaduste kokkuvõttele¹ on peamiseks tüsistuseks verejooks, mis esineb 1-10% patsientidest. Verejookse täheldatakse ligikaudu 8% patsientidest, kes on aasta jooksul varfariini kasutanud, 1% juhtudest on verejooks tõsine (intrakraniaalne, retroperitoneaalne, hospitaliseerimist/vereülekannet

¹ http://koodikeskus.sam.ee/Data/SPC/SPC_1008335.pdf

nõudev), 0,25% fataalne. Tõsise verejooksuga patsientide raviks on näidustatud inimese protrombiini kompleksi kasutamine.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Teenuse 4093 hind jääks endiseks- 301,27 eurot 500 toimeühikut.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Tabel. Kulu alternatiivsete ravivõimaluste kasutamisel.

	Nimi	Hind	Üks kasutuskord*
Teenus 4093	Inimese protrombiini kompleks (500TÜ)	301,27	1 054,4
Teenus 4011	Vereplasma (üks doos 200-300 ml)	35,23	181,5
Teenus 4091	Rekombinantne aktiveeritud VII hüübimisfaktor (1mg)	839,48	12 088,5

*arvutatud lähtudes haigekassa statistikast

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Praegused ravivalikud omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide verejooksude peatamiseks on värskest külmutatud plasma, vitamiin K, rekombinantne aktiveeritud faktor VII ja protrombiinkompleksi kontsentraat.

Suukaudne vitamiin K langetab 24 tunni jooksul oluliselt tõusnud INR taset ning on eelistatud viis asümptomaatilistel juhtudel. Kui vajatakse kiiremat efekti on soovituslik intravenoosne vitamiin K preparaat, mille toime saavutatakse 2 tunniga, kuid selle probleemiks on INR liigne langetamine, mis võib viia trombemboolsete tüsistusteni. Lisaks on seda seostatud anafülaktiliste reaktsioonidega.

Värskest külmutatud plasmal on üpris kiire toime, see on kergelt kättesaadav ning odav, kuid hõlmab suure hulga plasma manustamist, mille tõttu kestab infusioon kauem ja toime saavutatakse aeglasemalt. Koagulatsiooni normaliseerimiseks on tihti vaja suurt hulka plasmat (2-4l) ning selle manustamine võtab aega 3-6 tundi, see toob aga kaasa mahu ülekoormuse ja kahjustab südame funktsiooni. Limiteeringuteks on veel koagulatsiooni faktorite varieeruv kontsentratsioon, veregrupi sobitamise vajadus, sulatamise vajadus ja trombemboolia risk.

Protrombiini kompleksi kontsentraat on viiruslikult inaktiveeritud produkt, mis sisaldab kontsenteeritud vitamiin K sõltuvaid koagulatsiooni faktoreid. See sisaldab hüübivus faktoreid 25 korda kontsenteeritumal kujul kui plasma. Kiireloomulistes olukordades loetakse protrombiini kompleksi eelistatuimaks meetodiks, kuna see nõuab väiksema mahu manustamist, langetab kiiremini INR väärtust ning on seotud vähemate kõrvaltoimetega.

Veel üheks võimaluseks on rekombinantse faktor VII kasutamine, kuid see pole võrreldes värskelt külmutatud plasma ja protrombiini kompleksiga näidanud kliinilist paranemist (puuduvad otsesed võrdlusuuringud). Lisaks maksab see palju ning vajalikud on korduvad doosid².

Prospektiivne kohort uuring võrdles protrombiini kompleksi ja külmutatud plasma kasutamist varfariinist tingitud hüübimisteguri vaegusega patsientide (20 kummaski grupis) gastrointestinaalsete hemorraagide korral. Teiseks ja kuuendaks tunniks oli protrombiini kompleks INR väärtust langetanud statistiliselt enam kui külmutatud plasma (teisel tunnil INR: 1.53 vs 4.50, kuuendal tunnil INR: 1.52 vs 2.41). Külmutatud plasmat saanud patsientidest 7 kogesid aktiivset verejooksu, protrombiini kompleksi saanutest mitte üksi. Erakorralise meditsiini osakonnas viibimise aeg oli protrombiini kompleksi saanud patsientidel lühem (1,62 vs 3,46 päeva)³.

Retrospektiivse elektrooniliste ravikaartide ülevaatus käigus võrreldi värskelt külmutatud plasma, protrombiini kompleksi ja rekombinantse faktor VII toimet sisemiste verejooksude korral. Selle tulemusel leiti, et kõige aeglasem meetod kolmest oli värskelt külmutatud plasma, teised meetodid olid kaks korda kiiremad. Faktor VII-ga kaasnes aga võrreldes protrombiini kompleksiga suurem risk trombemboolia tekkeks⁴.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Ühendkuningriigis on hinnatud protrombiini kompleksi kulutõhusust omandatud hüübimisteguri (varfariinist) vaegusega patsientide erakorraliste verejooksude peatamiseks võrreldes värskelt külmutatud plasmaga. Leiti et koljusisese verejooksu korral on ühe kvaliteetse eluaasta maksumus protrombiini kompleksiga 1 600£ (lisandub 2,1 QALY), gastrointestinaalse verejooksu korral on 2 900£ (lisandub 0,14 QALY) ning retorperitoneaalse verejooksu korral 800£ (lisandub 0,71 QALY). Järeldati, et NHS seisukohast on protrombiini kompleks kulutõhus⁵.

Arvestades Eestis kehtivaid teenuse hindu, asjaolu, et erakorralise meditsiini osakonnas viibimise aeg on protrombiini kompleksi saanud patsientidel lühem³ ning Ühendkuningriigi uuringu lisanduvate kvaliteetse eluaastate hulka⁵ arvutasime protrombiini kulutõhususe Eestis:

$$ICER_{QALY}=[(1054,4+123,5)-(181,5+263,5)]/2,1=349€$$

$$ICER_{QALY}=[(1054,4+123,5)-(181,5+263,5)]/0,14=5234€$$

$$ICER_{QALY}=[(1054,4+123,5)-(181,5+263,5)]/0,71=1032€$$

² Thigpen JL & Limdi NA (2013). Reversal of Oral Anticoagulation. *Pharmacotherapy* 3(11): 1199–1213.

³ Karaca MA et al (2014). Use and effectiveness of prothrombin complex concentrates vs fresh frozen plasma in gastrointestinal hemorrhage due to warfarin usage in the ED. *Am J Emerg Med* 32(6):660-4.

⁴ Woo CH et al (2014). Rapid Warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: a comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. *World Neurosurg* 81(1):110-5.

⁵ Guest JF et al (2010). Modeling the Cost-Effectiveness of Prothrombin Complex Concentrate Compared With Fresh Frozen Plasma in Emergency Warfarin Reversal in the United Kingdom. *Clin Ther* 32:2478–2493.

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

Taotleja põhineb patsientide arvu prognoosis ravimiameti statistika andmetele, mille kohaselt kasutas varfariini 2013 aastal ca 0,8% Eesti elanikkonnast ehk ca 10 800 inimest. Võttes arvesse tõsiste verejooksude esinemise tõenäosust (ca 1% kasutajatest), siis oleks eeldatav patsientide arv, kes vajaksid inimese protrombiini kompleksi ca 108 patsienti aastas. Seega on Eesti Erakorralise Meditsiini Arstide Seltsi hinnangul tulenevalt teenuse tingimuste muudatusest potentsiaalne patsientide arv aastas 100 ning ühele patsiendile kulub keskmiselt 4 viaali. Ravimi kasutuskordade arv patsiendi kohta aastas on eeldatavasti üks.

Teenust 4093 kasutati 2014 aastal 40 patsiendil, keskmine viaalide arv kasutuskorra kohta oli 3,5 viaali (1750 RÜ). Seega arvestades taotleja prognoosi on lisanduvaid patsiente 60.

Tabel. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta 2016
Patsiente	100
Maht (viaali)	400
Kulu, €	120 508
Lisakulu, €	78 330

Haigekassa andmetel oli varfariini kasutajaid 2014 aastal 15 203, arvestades, et 1% vajab protrombiini kompleksi oleks potentsiaalsete kasutajate arv 152. Seega võib taotleja prognoos osutada alaläviseks.

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

Teenuse tingimuste muutmine ei too kaasa muutusi praktikas.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Koodiga 4093 tähistatud teenust osutatakse omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) RHK 10 seisundite I60, I61, I62, S06, H43.1 korral või omandatud hüübimisteguri vaegusega patsientide (RHK 10 kood D68.4) hüübivuse kiireks taastamiseks erakorralise kirurgia või eluohtliku massiivse verejooksuga kulgevate RHK 10 seisundite K22.6, K22.8, K25.0, K26.0, K27.0, K28.0, K62.5, K92.2, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9 korral.

Täiendavalt osutatakse teenust omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) elupäästvate protseduuride (tsentraalveeni kanüleerimine, erakorraline

hemodialüüs/diafiltratsioon, pleuraõõne punktsioon/dreneerimine, perikardiõõne punktsioon/dreneerimine) teostamiseks.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Inimese protrombiini kompleks 500 toimeühikut	Antud teenus on juba tervishoiuteenuste loetelus koodiga 4093
Ettepaneku esitaja	Eesti Erakorralise Meditsiini Arstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Värskelt külmutatud plasma ja rekombinantne aktiveeritud VII hüübimisfaktor.	
Kulutõhusus	Protrombiini kompleks on Eesti oludes kulutõhusus.	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Ravi vajavate patsientide arv on 100, lisanduvaid patsiente on 60.	
Teenuse piirhind	Jääb samaks- 301,27 eurot 500 toimeühikut	
Kohaldamise tingimused	Kriteeriumitesse lisatakse eluohtliku massiivse verejooksuga kulgevate RHK 10 seisundite K22.6, K22.8, K25.0, K26.0, K27.0, K28.0, K62.5, K92.2, R04.0, R04.1, R04.8, R04.9 korral. Täiendavalt osutatakse teenust omandatud hüübimisteguri vaegusega patsiendile (RHK 10 kood D68.4) elupäästvate protseduuride (tsentraalveeni kanüleerimine, erakorraline hemodialüüs/diafiltratsioon, pleuraõõne punktsioon/ dreneerimine, perikardiõõne punktsioon/dreneerimine) teostamiseks.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	78 330€	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Protrombiini kompleks on massiivse verejooksu korral elupäästev ja kiiresti toimiv preparaat, seega on muudatuste sisseviimine tervishoiuteenuste loetellu põhjendatud.	
--	---	--