

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Febriilse neutropeenia profülaktika pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufactoriga, üks annus.
<b>Taotluse number</b>	972

### **Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Onkoteraapia Ühing taotleb tsütotoksilise keemiaravi tüsistusena tekkiva febriilse neutropeenia plaanilist profülaktikat pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufactoriga pegfilgrastiim. Teenus eraldaks praegu eksisteerivast teenusest 304R (lühitoimeline filgrastiim) need patsiendid, kes tõenduspõhiste kriteeriumite alusel vajavad pikaajalist profülaktikat eluohtliku neutropeenia vältimiseks ning pakuks seda neile ühe subkutaanse süstina ravitsükli kohta ambulatoorselt, ilma kaasuva vajaduseta vererakkude arvu kontrollanalüüsideks ja arstivisiitide järele.

Ravi puhul manustatakse hematopoeetilist kasvufactorit eesmärgiga lühendada juba tekkinud febriilse neutropeenia kestust ja raskusastet. Sellisel juhul on jätkuvalt õigustatud lühikese toimeajaga hematopoeetilise kasvufactori manustamine üks kord päevas kuni leukotsüütide madalseisu ületamiseni.

Profülaktika puhul on tegemist erineva kasutusnäidustusega praegu tervishoiuteenuste loetelus sisalduvast teenusest 304R, mille nimetus on „Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva factoriga, ühe päeva raviannus“.

Plaanilise profülaktika eesmärgiks on hematopoeetilise kasvufactori ennetav manustamine, hoidmaks ära febriilse neutropeenia tekkeohtu ja lühendamaks luuüdi kahjustusest tingitud leukotsüütide madalseisu kestust seega tagada keemiaravi õigeaegne manustamine annuseid vähendamata, eriti juhtudel, kui sellest sõltub kasvavastase ravi tulemuslikkus. Plaaniline profülaktika võib olla primaarne või sekundaarne, sõltuvalt sellest, kas seda rakendatakse teadlikult alates esimesest keemiaravitsüklist, enne neutropeenia teket või pärast esimest febriilse neutropeenia episoodi, järgnevates ravitsükklites.

Ravijuhiste (EORTC<sup>1</sup>, ESMO<sup>2</sup>) järgi on ennetav profülaktika näidustatud kui febriilse neutropeenia tõenäosus on suurem kui 20%.

### **1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;**

Taotluse andmetel on ravimi Neulasta (pegfilgrastiim 10 mg/ml 0,6 ml N1) eeltäidetud süstla hulgihind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Patsiendile oleks ravitsükli kohta vaja ühte subkutaanset süsti.

<sup>1</sup> Apro MS, et al (2011). 2010 update of EORTC guidelines for the use of granulocyte colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphoproliferative disorders and solid tumours. Eur J Cancer 47:8-32.

<sup>2</sup> Crawford J, et al (2010). Hematopoietic growth factors: ESMO Clinical Practice Guidelines for the applications. Annals of Oncology 21: v248–v251.

## 2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

### 2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Alternatiiviks on tervishoiuteenus 304R „Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus“, mille piirhind on 22,45eurot. Koodiga 304R tähistatud ravimiteenust on lubatud kasutada kümme korda ühe raviannuse kohta, kui patsiendile on näidustatud ravi pikatoimelise pegfilgrastiimiga. Sellisel juhul oleks selle maksumus  $10 \times 22,45 = 224,5$  eurot.

### 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

Taotleja hinnangul, mis tugines suures osas metaanalüüsil<sup>3</sup>, mida on rahastanud ja enne trükki minekut ka üle vaadanud pegfilgrastiimi tootev ja turustav ettevõtte Amgen, on pegfilgrastiim efektiivsem lühitoimelisest filgrastiimist. Antud uuringus võrreldakse pegfilgrastiimi ja filgrastiimi 5 uuringu alusel, millest vaid üks näitab pegfilgrastiimi paremust, taotleja viitab ka teisele metaanalüüsile, mis võrdleb omavahel täpselt samu uuringuid<sup>4</sup>.

Hetkel kehtivate ravijuhiste (EORTC<sup>1</sup>, ESMO<sup>2</sup>) hinnangul on filgrastiim ja pegfilgrastiim kliiniliselt samaväärsed ning need soovivad febrilise neutropeenia profülaktika eesmärgil kasutada ükskõik kumba granulotsüütide kolooniaid stimuleerivat faktorit.

Mitmete metaanalüüside tulemustele tuginedes on vaieldud pegfilgrastiimi suhtelise paremuse üle filgrastiimi ees. Siiski on neis olnud limiteeritud arv uuringuid ning tulemused on suuresti olnud mõjutatud ühest uuringust, mis näitas pegfilgrastiimi paremust, kui teised uuringud on näidanud kahe ravimi samaväärsust<sup>5</sup>.

Pegfilgrastiim on filgrastiimiga samaväärne, aga kas ta on ka parem ja kulutõhusam, seda ei saa läbiviidud uuringute põhjal järeldada, aga tundub ebatõenäoline, et olulised erinevused kahe ravimi vahel eksisteerivad<sup>6</sup>.

### PBAC (Austraalia)

Alates 2002. aastast soovib PBAC pegfilgrastiimi samadel näidustustel kui filgrastiimi, kuluminimiseerimise baasil (seega ei eeldatud, et üks ravim oleks teisest

<sup>3</sup>Cooper KL et al (2011). Granulocyte colony-stimulating factors for febrile neutropenia prophylaxis following chemotherapy: systematic review and meta-analysis. BMC Cancer 11:404.

<sup>4</sup>Pinto L, et al (2007). Comparison of pegfilgrastim with filgrastim on febrile neutropenia, grade IV neutropenia and bone pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Curr Med Res Opin 23(9):2283-95.

<sup>5</sup>Aapro M et al (2012). Comparative cost-efficiency across the European G5 countries of various regimens of filgrastim, biosimilar filgrastim, and pegfilgrastim to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia. J Oncol Pharm Pract 18:171-9.

<sup>6</sup> Klastersky J, Awada A (2011). Prevention of febrile neutropenia in chemotherapy-treated cancer patients: Pegylated versus standard myeloid colony stimulating factors. Do we have a choice? Crit Rev Oncol Hematol. 78:17-23.

efektiivsem). Üks doos pegfilgrastiimi 6mg loeti samaväärseks filgrastiimiga 5µg/kg päevas kasutatuna 11.25 päeva jooksul.

Hiljem on lisatud pegfilgrastimile profülaktika näidustus rinnavähi, lümfoidse leukeemia, Hodgkini haiguse ja müeloomi patsientidele, kes saavad standard-doosis kemoterapiat ning kellel on olnud varasem feбриilse neutropeenia episood või pikaaegne tõsine neutropeenia (neutrofiile < 1 000 miljonit liitris), kellel on kliiniline õigustus jätkata ravi sama ravimi kombinatsiooniga, doosiga ja raviskeemiga ning kes on saanud kemoterapiaga hea ravivastuse. Profülaktika näidustuse lisamisel ei kaalutud alternatiive ega majanduslikke küsimusi<sup>7</sup>.

#### Šotimaa (SMC)

SMC soovib pegfilgrastiimi piiratud kasutamist neutropeenia kestvuse vähendamiseks ja feбриilse neutropeenia juhtude vähendamiseks patsientidel, kes saavad tsütotoksilist kemoterapiat. Pegfilgrastiim on püsiva toimekestvusega, mis võimaldab seda manustada korra kemoterapia tsükli jooksul<sup>8</sup>.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Veenva tõendusmaterjali, et pegfilgrastiim on farmakoterapeutiliselt parem kui filgrastiim, puudumise tõttu leiti Euroopa riikides läbiviidud uuringus, et pegfilgrastiim muutub kulutõhusaks juhul kui ravi peab kestma rohkem kui 12 päeva<sup>5</sup>, Eestis kehtivate hindade korral oleks ravi filgrastiimiga ka siis kui ravi kestab rohkem kui 12 päeva tunduvalt odavam kui ravi pegfilgrastiimiga.

Ameerika Ühendriikides läbiviidud kulutõhususe analüüsi jaoks loodi Markovi mudel, mis võrdles kolme ravi võimalust: profülaktika puudumine; profülaktika filgrastiimiga manustatuna korra päevas 7-12 päeva jooksul pärast kemoterapiat; profülaktika pegfilgrastiimiga, manustatuna korra keemiaravitsükli kohta. Uuringupatsiendid olid vanuses 18-65, kes hospitaliseeriti aastatel 1995-2003, kes said kemoterapiat ning kellel diagnoositi neutropeenia. Ajahorisondiks oli esimene kemoterapia tsükkel, mis kestis 21 päeva. Efektiivsust mõõdeti kvaliteedile kohandatud elupäevades. Limiteeritud andmed granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktori mõju kohta patsientide elukvaliteedile või elulemusele pole näidanud olulist erinevust kahe ravimi vahel. Seetõttu on analüüsis eeldatud, et elukvaliteedi väärtused ei erine kolme ravi valiku vahel ning igasugune erinevus, mis esineb kvaliteedile kohandatud elupäevades tuleb ajast, mis veedeti igas tervises seisundis. Profülaktika korral pegfilgrastiimiga võrreldes profülaktika puudumisega võideti 0,0017QALYt ja säästeti 1128\$ ning profülaktika korral pegfilgrastiimiga võrreldes profülaktikaga filgrastiimiga võideti 0,0007QALYt ja

---

<sup>7</sup> <http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbac-psd-pegfilgrastim-nov08>

<sup>8</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/Pegfilgrastim\\_Neulasta\\_174\\_/Pegfilgrastim\\_Neulasta](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/Pegfilgrastim_Neulasta_174_/Pegfilgrastim_Neulasta)

säästeti 2195\$ (kvaliteedile kohandatud elupäevad on teisendatud kvaliteedile kohandatud eluaastateks)<sup>9</sup>.

Kuna pegfilgrastiim ja filgrastiim on samaväärse toimega peaks rakendama kuluminimiseerimist, taotletav preparaat on aga tunduvalt kallim alternatiivsest filgrastiimist. Seega pole pegfilgrastiim Eesti oludes kulutõhus.

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

Teenust 304R on aastatel 2010, 2011 ja 2012 kasutatud vastavalt 5716 korda, 9427 korda ja 13530 korda. Vastavalt taotleja hinnangule on suur kasv kooskõlas keemiaravi lisandumise ja intensiivistumisega ning on põhjendatud eeldada kasvu jätkumist lähiaastatel keskmiselt 30% aastas. Hematopoeetiliste faktorite pikemaajalist manustamist vajavate patsientide osakaal on ligikaudu 13% patsientide üldarvust, need on patsiendid, kes vajavad teenust 304R  $\geq 10$  korda ning nende korral on taotleja hinnangul põhjendatud pika toimeajaga pegfilgrastiimi kasutamine lühikese toimeajaga ja iga päev manustatava filgrastiimi asemel. Lähtuvalt eelnevast prognoosib taotleja patsientide arvuks esimesel kompenseerimisaastal 160, teisel 210, kolmandal 270 ning neljandal 350 patsienti. Teenust 304R sisaldavate raviarvete arv ühe patsiendi kohta aastas on keskmiselt 3, sellest on eeldatud, et taotletavat uut profülaktilist teenust kasutatakse keskmiselt 4 korda patsiendi kohta aastas ning samavõrra väheneks teenuse 304R kasutamine (x10). Seega on prognoositav teenuse maht esimesel kompenseerimisaastal 640 korda, teisel 840 korda, kolmandal 1080 korda ning neljandal 1400 korda.

Tabel 1. Lisakulu arvestades taotleja prognoosi

	Lisakulu aastal $t^*$ 2015, €	Lisakulu aastal $t+1$ 2016, €	Lisakulu aastal $t+2$ 2017, €	Lisakulu aastal $t+3$ 2018, €
Taotletav teenus	██████	██████	██████	██████
Teenuse 304R vähenemine	- 144 000	- 188 000	- 242 000	- 314 000
Lisakulu (eelarvemõju)	██████	██████	██████	██████

\* $t$ - taotluse menetlemisele järgnev aasta

Taotleja hinnangul pole pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga plaanilise profülaktika otseõrdlus lühikese toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktori lühiajalise manustamisega ravi eesmärgil asjakohane, kuna tegemist on erinevate patsiendigruppide ja ravieesmärkidega.

<sup>9</sup> Eldar-Lissai A et al (2008). Economic Analysis of Prophylactic Pegfilgrastim in Adult Cancer Patients Receiving Chemotherapy. Value in Health 11, 172-179.

Haigekassa andmetel oli teenuse 304R kasutajaid 2013 aastal 1291, ning 2012 aastal 1070, patsientide arv suurenes ligikaudu 20%. Kui arvestada, et ligikaudu 13% vajavad antud teenust kauem kui 10 päeva, siis on tegelik patsientide arv suurem, kui taotleja poolt esitatud prognoosis. Vastavalt ravijuhendite ja ka uuringute andmetele on pegfilgrastiim ja filgrastiim samaväärsed, seega ei näe Haigekassa põhjust, miks ei võiks viimast kasutada ka profülaktika eesmärgil.

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

Teenust osutavate erialade (statsionaarne ja ambulatoorne onkoloogia ja hematoloogia) rahaline maht peab vastavalt punktis 3 toodud summadele kasvama. Täpne jaotus erialade vahel on teadmata ning raskelt ennustatav. Teenus on teostatav statsionaarse või ambulatoorse ravina. Teenuse osutajaks peaks olema Regionaalhaigla. Teenuse osutamine ei pikenda/koorma ravijärjekordasid, sest teenust vajavad patsiendid on radikaalravi järgselt niikuinii jälgimisel. Meditsiinilise eksperdi hinnangul peaks teenust osutama lisaks ka keskhaigla või onkoloogilist ja/või hematoloogilist praksist omav onkoloog ja/või hematoloog ning veel parem oleks patsient õpetada ennast ise süstima.

#### 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 pegfilgrastiimi neil, kellel teadaolev febrilise neutropeenia oht on väike (alla 20%) ning ka eelnev febrilise neutropeenia episood puudub.

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

Tulenevalt taotlusest oleks otstarbekas seada kasutamisele järgmised tingimused:

Manustada pika toimeajaga hematopoeetilist kasvufaktorit teatud kindlate kriteeriumite alusel kindlaksmääratud patsientidele:

- Febrilise neutropeenia teadaolev risk üle 20% ja/või eelnev febrilise neutropeenia episood keemiaravi tagajärjel;
- Keemiaravi edasilükkamine või annuse vähendamine ohustab ravi tulemuslikkust;
- Kaasuvad haigused suurendavad febrilise neutropeenia tekkeohtu;
- Ravimi igapäevane manustamine on raskendatud või võimatu ning vajalike kontrollvisiitide ja vereanalüüside võimalus puudub.

#### 7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Febrilise neutropeenia profülaktika pika toimeajaga hematopoeetilise kasvufaktoriga, üks annus.	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Onkoterapia Ühing	

<b>Teenuse alternatiivid</b>	Teenus 304R „Ravi granulotsüütide kolooniaid stimuleeriva faktoriga, ühe päeva raviannus“ võimaldab kasutada toimeainet filgrastiim.	
<b>Kulutõhusus</b>	Vastavalt ravijuhenditele ja erinevatele uuringutele on taotletav preparaat pegfilgrastiim samaväärne olemasoleva alternatiiviga filgrastiim, kuid märkimisväärselt kallim. Taotletav ravim pole Eesti oludes kulutõhus.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	Vastavalt taotleja prognoosile on patsiente, kes taotlevat teenust vajaks esimesel kompenseerimisaastal 160.	
<b>Teenuse piirhind</b>	Antud teenuse piirhinnaks peaks tulenevalt ravimi hinnast olema [redacted] eurot.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Manustada pika toimeajaga hematopoeetilist kasvufaktorit patsientidele kui: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Febriilse neutropeenia teadaolev risk üle 20% ja/või eelnev febrilise neutropeenia episood keemiaravi tagajärjel;</li> <li>• Keemiaravi edasilükkamine või annuse vähendamine ohustab ravi tulemuslikkust;</li> <li>• Kaasuvad haigused suurendavad febrilise neutropeenia tekkeohtu;</li> <li>• Ravimi igapäevane manustamine on raskendatud või võimatu ning vajalike kontrollvisiitide ja vereanalüüside võimalus puudub.</li> </ul>	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Vastavalt taotleja prognoosile oleks esimesel kompenseerimisaastal lisakulu ravikindlustuse eelarvele [redacted] €.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Vastavalt ravijuhenditele ja erinevatele uuringutele on taotletav preparaat pegfilgrastiim samaväärne olemasoleva alternatiiviga filgrastiim, selle ainukeseks eeliseks on ühekordne manustamine.	Mitte lisada tervishoiuteenuste loetellu.