

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil
Taotluse number	1092

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb teenuse „Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Parkinsoni tõbi (RHK-10 kood G20) on levinud neurodegeneratiivne haigus, mida iseloomustavad nii motoorsed (bradükineesia, jäikus, treemor) kui mittemotoorsed sümptomid (ärevus, meeleolu kõikumised, valu, uneprobleemid). Haigus on ajas progresseeruv ning sellega kaasneb elukvaliteedi järk-järguline halvenemine. Teenuse sihtgrupiks on kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsiendid, kellel suukaudsed medikamentoossed ravivõimalused on ammendunud, eelkõige levodopa-ravi kõrvaltoimena tekkinud motoorsete *on-off* fluktuatsioonide korral.

Taotletav ravim

Apomorfiin (APO-go, Dacepton) on näidustatud motoorsete fluktuatsioonide (*on/off*-nähtus) ravi Parkinsoni tõvega patsientidel, mille raviks ei piisa Parkinsoni tõve vastasest suukaudsest ravimisest. Patsiendid, kellel on esinenud apomorfiinravi algusstaadiumis hea *on*-perioodi ravivastus, aga kelle üldine motoorne kontroll jääb perioodiliste süstidega mitterahuldavaks või kes vajavad sagedast süstimist (enam kui 10 ööpäevas), võib suunata püsivale subkutaansele infusioonravile minipumba ja/või süstlapumbaga (edaspidi: *pumpravi*).

Alternatiivid

Alternatiivseteks ravimeetoditeks on tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavad teenused 487R „Ravi levodopa/karbidopa intestinaalgeeliga, 1-nädalane ravikuur“, ja 1A2131 „peaaju süvastimulatsioon“.

Levodopa/karbidopa intestinaalgeel (intraduodenaalne levodopa, manustatakse läbi gastrostoomi peensoolde, edaspidi: *LKIG*) lisandus loetellu 2015.a ning on kompenseeritav, kui piirkondliku või keskhaigla ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad vähemalt kaks neuroloogi ja üks neurokirurg, on hinnanud ravi alustamise vastavaks järgmistele kriteeriumidele:

- 1) patsiendil esineb vaatamata optimaalsele suukaudsele ravile raskekujuline motoorikahäire kestvate või sagedaste motoorsete fluktuatsioonidega (MDS-UPDRS III *off*-perioodis >45 punkti, *off*-perioodi kestus >25% ärkvelolekuajast);
- 2) patsiendile on kirurgiline ravi vastunäidustatud;
- 3) patsient reageerib ravile levodopa/karbidopa intestinaalgeeliga hästi (ajutise sondi kasutamisel väheneb *off*-perioodi kestus >50%, MDS-UPDRS III *on*-perioodis ≤20 punkti).

Peaaju süvastimulatsiooni (*deep brain stimulation*, edaspidi: *DBS*) ajusiseste elektroodide paigaldamise eelduseks on haiguse kestus vähemalt 5 aastat ja haigusest tingitud motoorikahäired alluvad levodopa toimele, kuid vaatamata adekvaatsele medikamentoossele ravile esinevad levodopa-ravist tingitud väljendunud motoorsed fluktuatsioonid või oluline motoorikahäirete süvenemine levodopa *off*-perioodis põhjustab sügava haiguspuude

olemasolu (UPDRS mootorika hindamise skaala vähemalt >30/108 levodopa off-perioodis ja 30/108 levodopa on-perioodis) või rasked levodopa on-perioodi düskineesiad ja esineb raske medikamentoossele ravile allumatu treemor.

Euroopa EFNS-MDS/ES ravijuhend¹ annab järgmised soovitusel hilise Parkinsoni tõvega patsientide raviks: DBS on efektiivne mootorsete fluktuatsioonide, düskineesiate (sh. bifaasiliste) ning ettearvamatu on-off korral, võimaldab vähendada dopaminergilist raviannust (soovituste tugevus A), kuid seoses kõrvaltoimete riskiga, on ravi soovitatud alla 70-aastastele patsientidele, kellel ei esine tõsiseid psühhiaatrilisi või kognitiivseid probleeme. Tõsiste mootorsete fluktuatsioonide korral on näidustatud veel apomorfiini süstid (A), pumpravi (C) ja LKIG (C). Pumpravi ja LKIG võimaldavad vähendada levodopa annust (C).

Kaks pumpravi kirjandusülevaadet (2013², 2014³) juhtisid tähelepanu, et pumpravi ei soovitata kasutada patsientidel, kellel esinevad tõsised kompleksed düskineesiad (eriti bifaasilised), kes on sügavalt dementsed või kellel on teiste dopaminergiliste ravimitega esinenud tõsiseid neuropsühhiaatrilisi kõrvaltoimeid, kuid apomorfiinipumba kasutamise eeliseks on väheinvasiivne protseduur ja überpööratavus.

2013. a avaldati rahvusvahelise ekspertgrupi poolt koostatud kirjandusülevaade⁴, milles leiti, et parim tõendusmaterjal ravi efektiivsusest mootorsete fluktuatsioonide, düskineesiate kestvuse ja tõsiduse ning treemori vähendamise osas on olemas DBS puhul. Pumpravi on tõenäoliselt efektiivne päevaste mootorsete fluktuatsioonide vähendamisel. LKIG kohta võrreldes pumpraviga on rohkem uuringuandmeid ja on usutav, et LKIG aitab vähendada päevaseid off-perioode ja päevaseid mootorseid fluktuatsioone, andmed mõju kohta düskineesiate osas on sarnaselt pumpraviga varieeruvad ning vaja on täiendavaid uuringuid.

Põhjalike järelduste tegemiseks, kas üks raviviis on parem kui teine, on vaja randomiseeritud kontrollitud võrdlusuuringuid pumpravi, LKIG ja DBS vahel. Käesoleval hetkel ühtegi sellist uuringut haigekassale teadaolevalt avaldatud ei ole. Otsus sobivaima ravi valikul sõltub individuaalse patsiendi eripärast arvestades vastunäidustusi ja kõrvaltoimeid, raviarsti kogemusest ning patsiendi eelistusest. Ekspertid³ on seisukohal et pumpravi on eeliseid, aga ka puuduseid ning tulenevalt ebapiisavast tõendusmaterjalist, ei saa teha konkreetseid soovitusi, millist raviviisi kolmest eelistada.

2. Teenuse hinna põhjendatus

Apomorfiini infusioonilahuse 10 mg/ml 5 ml N5 haiglaapteegi sisseostuhind koos ravimipumba ja infusioonivoolikutega koos 9% käibemaksuga on taotleja poolt esitatud andmetel ■■■ eurot. Hind sisaldab personaalset meditsiinilist telefonikonsultatsiooni tugiteenusena. Täpsustamist vajab, kuidas on tagatud ravimipumba regulaarne hooldus ja vajadusel välja vahetamine. Esmane pumba paigaldamine, annuse tiitrimine ja patsiendikoolitus toimub taotleja kirjeldusel statsionaarses neuroloogiaosakonnas ca 5 päeva jooksul, millest tulenevalt kaasneb ravi alustamisega ühekordne täiendav teenus: neuroloogia osakonna voodipäev (teenuse kood 2029) maksumusega 93,57 eurot ning patsiendile statsionaarse ravi omaosaluse tasu (voodipäevatasu piirmäär) 2,50 eurot päeva kohta. Kahes kirjandusülevaates^{1,2} on välja toonud, et kuigi klassikaliselt toimub ravi alustamine statsionaarses osakonnas, on ravi alustamine haigla päevaraviosakonnas samaväärselt efektiivne. Päevaravi (teenuse kood 3075) maksumus on 43,96 eurot. Ambulatoorsete visiitide sagedus on iga 3 kuu järel, pumba paigaldamise järgselt sagedamini, vastavalt vajadusele.

3. Kulutõhususe analüüs

Rootsi (TLV)⁵ eksperdid soovivad apomorfiini rahastamist. Eksperdid leidsid, et pumpravi laiendab kaugelearenenud Parkinsoni tõvega patsientide ravivalikut, on odavam kui ravi LKIG-ga ning seetõttu aktsepteerinud, et hinnangu andmise hetkel puudusid otsesed võrdlusuuringud raviviiside vahel.

Tulenevalt otseste randomiseeritud võrdlusuuringute puudumisest alternatiividega ning lähtudes ravijuhistes ja kirjandusülevaadetes viidatud kolme ravialternatiivi võrreldavale efektiivsule, on põhjendatud kuluminimeerimisanalüüsi läbiviimine.

Apomorfiini annus on individuaalne, sõltudes haiguse raskusastmest ja motoorsete fluktuatsioonide ööpäevasest sagedusest. Keskmise ööpäevane annus taotleja andmetel ööpäevas on 50-75 mg apomorfiini, soovitatav maksimaalne annus on 100 mg.

Tabel 1. Ravikulude võrdlus

Ravimeetod	1-aastase ravi maksumus (€)	4-aastase ravi maksumus (€)
Pumpravi*	15 328,40	61 313,62
LKIG	29 629,08	118 516,32
DBS**	22 689,10	35 862,68

*arvestatud keskmise ööpäevase annusega 75 mg

**eeldusel, et ca. 4 aasta tagant tuleb osa stimulaatorist välja vahetada

Võrreldes ühe patsiendi esimese aasta ravikuludid, tekib apomorfiinipumba kasutamisega võrreldes LKIG ja DBS-ga sääst: pumpravi on vastavalt 14 301 eurot ja 7 361 eurot soodsam. Võrreldes ühe patsiendi 4 aasta ravikuludid kokku, tekib LKIG-ga võrreldes 57 203 eurot sääst, võrreldes peajuu süvastimulatsiooniga 25 451 eurot lisakulu.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Taotleja prognoosib esimeseks kompenseerimisaastaks 20, teiseks 30 ja edaspidi 40 patsienti. Kui patsiendid tulevad pumpravile LKIG patsientide arvelt, siis lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki, pigem on oodata säästu. Täiendav kulu võib tekkida nende patsientide arvelt, kes ei ole siiani olnud raviks DBS või LKIG-ga sobivad, seega lisanduvad ravile täiendavalt. Haigekassal puudub info selliste patsientide täpse arvu kohta.

Võrreldes DBS-ga esimesel kasutusaastal ravikindlustuse eelarvele lisakulu ei teki. 4-kasutusaastal 20 patsiendi puhul võib tekkida kuni 509 019 euro suurune lisakulu.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine on vähe tõenäoline, kuna preparaadi manustamine eeldab invasiivseid protseduure, mida selge vajaduseta ette ei võeta. Ravisoostumuse tagamiseks on pumpravi kasutamine põhjendatud kognitiivselt adekvaatsel ja motiveeritud patsiendil, seejuures on väga oluline ka lähedaste koolitamine ja kaasamine raviprotsessi.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Pumpravi on näidustatud Parkinsoni tõve (RHK-10 järgi G20) raviks, kui piirkondliku või keskhaigla ekspertkomisjon, kuhu kuuluvad vähemalt kaks neuroloogi ja üks neurokirurg, on hinnanud ravi alustamise vastavaks kindlatele kriteeriumidele. Koostöös erialaseltiga tuleks sõnastada UPDRS skaala väärtustele tuginev analoogne piirang nagu seda on kehtestatud LKIG ja DBS puhul. Kirjandusülevaate² andmetel tuleks patsientidel, kes ei ole enne pumpraviga alustamist apomorfiini süsteravi saanud, enne püsiinfusiooni paigaldamist läbi viia akuutne apomorfiini test subkutaanse boolussüstidega² ravi efektiivsuse ja taluvuse testimiseks. Tulenevalt pumpravi kallimast maksumusest tuleks kaaluda, kas kirurgiline ravi peaks olema pumpravi sihtrümal vastunäidustatud või mitte.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Parkinsoni tõve ravi apomorfiini lahusega subkutaanse püsiinfusiooni-pumba abil	Apomorfiini püsiinfusioonipumba kasutamiseks on vajalik uus kood TTL-s.
Ettepaneku esitaja	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
Teenuse alternatiivid	487R: Ravi levodopa/karbidopa intestinaalgeeliga, 1-nädalane ravikuur (LKIG) ja 1A2131: peaaju süvastimulatsioon (DBS)	
Kulutõhusus	Eeldades apomorfiini samaväärsust alternatiividega tuleb rakendada kuluminimeerimisanalüüsi. Võrreldes ühe patsiendi esimese aasta ravikuludid, tekib apomorfiinipumba kasutamisega võrreldes LKIG ja DBS-ga sääst: pumpravi on vastavalt 14 301 eurot ja 7 361 eurot soodsam. Võrreldes ühe patsiendi 4 aasta ravikuludid kokku, tekib LKIG-ga võrreldes 57 203 eurot sääst, võrreldes peaaju süvastimulatsiooniga 25 451 eurot lisakulu.	
Omaosalus	Ei ole asjakohane Ravi alustamisel statsionaaris kaasneb voodipäeva tasu 5 x 2,5 eurot päeva eest.	
Vajadus	Esimesel aastal 20 patsienti, teisel aastal 30 ning edaspidi 40 patsienti	Taotleja hinnang
Teenuse piirhind	■ eurot	1 originaalpakendi (10 mg/ml 5 ml N5) maksumus
Kohaldamise tingimused	Kokku leppida koostöös erialaseltiga	

Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kui patsiendid tulevad pumparavile LKIG patsientide arvelt, siis lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki, pigem on oodata säästu. Täiendav kulu võib tekkida nende patsientide arvelt, kes ei ole siiani olnud raviks DBS või IKIG-ga sobivad, seega lisanduvad ravile täiendavalt. Haigekassal puudub info selliste patsientide täpse arvu kohta. Võrreldes DBS-ga esimesel kasutusaastal ravikindlustuse eelarvele lisakulu ei teki. 4-kasutusaastal 20 patsiendi puhul võib tekkida kuni 509 019 euro suurune lisakulu.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Apomorfiini püsiinfusioon on näidustatud mootorsete fluktuatsioonidega (on/off-nähtus) Parkinsoni tõvega patsientidel, kui raviks ei piisa Parkinsoni tõve vastasest suukaudsest ravist. Alternatiivsete meetoditena on kasutusel levodopa/karbidopa intestinaalgeel ja peaaju süvastimulatsioon. Tulenevalt otseste randomiseeritud võrdlusuuringute puudumisest alternatiividega ning lähtudes ravijuhistes ja kirjandusülevaadetes viidatud kolme ravialternatiivi võrreldavale efektiivsusele, on põhjendatud kuluminimeerimisanalüüsi läbiviimine. Pumpravi on esimesel aastal soodsam kui LKIG/DBS, kuid 4. aastal kallim kui DBS. Seega võrreldes LKIG-ga lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki. Lisakulu tekib võrreldes DBS-ga, mistõttu tuleks kaaluda täiendava rakendustingimuse sätestamist, et DBS peab olema vastunäidustatud.	

6. Kasutatud kirjandus

¹Ferreira JJ. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *European Journal of Neurology* 2013, 20: 5–15. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x/pdf>

²Grandas F. Subcutaneous infusions of apomorphine: a reappraisal of its therapeutic efficacy in advanced Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2013 (12), 1343–1353.

³Wenzel et al. The role of subcutaneous infusion of apomorphine in Parkinson's disease. *Expert Rev. Neurother.* 2014 (7), 833–843.

⁴Volkman J et al. Selecting deep brain stimulation or infusion therapies in advanced Parkinson's disease: an evidence-based review. *J Neurol.* 2013; 260(11): 2701–2714.

⁵ http://www.tlv.se/Upload/Beslut_2010/bes100326-apo-go-pumpfill.pdf