

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Dupuytreni kontraktuuri ravi Clostridium histolyticum'i kollageenaasiga 1 manustamiskord
Taotluse number	1134

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Traumatoloogide-Ortopeedide Selts taotleb uue tervishoiuteenuse „Dupuytreni kontraktuuri ravi Clostridium histolyticum'i kollageenaasiga, 1 manustamiskord“ lisamist loetellu. Tegemist on ambulatoorse mitte-kirurgilise protseduuriga, mille käigus manustatakse haiguskoldesse ravimblokaad.

Dupuytren'i kontraktuur on krooniline progressiivne haigus, mille puhul esineb käe sidekoe paksenemine ja kootumine, mis põhjustab sõrme(de) painutuskontraktuuri. Ilma ravita kontraktuur süveneb ja kaasneb käe funktsiooni langus, igapäevaeluga toimetuleku halvenemine ning elukvaliteedi langus.

Taotletav ravim

Clostridium histolyticum'i kollageenaas (ingl. k. - *Collagenase clostridium histolyticum*, edaspidi CCH; Xiapex) on ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt näidustatud:

- palpeeritava väädi Dupuytreni kontraktuuri raviks täiskasvanud patsientidel;
- Peyronie tõvega täiskasvanud meeste raviks, kellel on palpeeritav naast ja kurvatuuri deformatsioon ravi alguses vähemalt 30 kraadi.

Ravimi efektiivsust on uuritud võrreldes platseeboga, otsesed võrdlusuuringud teiste ravimeetoditega puuduvad. Põhiuuringute (CORD I¹ ja II²) esmaseks tulemusnäitajaks oli patsientide osakaal, kellel ca. 4 nädalat pärast viimast liigesele tehtud süstet vähenes valitud primaarse liigese (MP või PIP) kontraktuuri nurk kuni 5°-ni (või vähem) täissirutusest. CORD I uuringu CCH grupis oli selliseid patsiente 64%, platseebogrupis 7% (p<0,001) ning CORD II uuringus vastavalt 44% ja 5% (p<0,001). Uuringute põhjal saab järeldada, et CCH on efektiivsem kui platseebo. 5 aastases jälgimisuuringus CORDLESS³ leiti, et haiguse taasteke 5 aasta jooksul esines 47% patsientidest, kellest 17% vajasis seetõttu uut ravikuuri. CCH ravi on hästi talutav: kõrvaltoimed on peamiselt kerged kuni möödukad ning seotud süstekoha reaktsioonide või süstejärgsete manipulatsioonidega ning mööduvad iseeneslikult.

Alternatiivid

Alternatiivseks ravimeetodiks on Dupuytren'i kontraktuuri operatsioon (teenus koodiga 0N2105): väädi kirurgiline ravi (LF, väädi või osa väädist eemaldatakse täielikult) või peennõela fastsiotoomia (PNF, väädi lõhestatakse nõelatorgete abil). LF efektiivsus - kontraktuuri vähenemine 0 – 5 kraadini täissirutusest - on uuringute andmetel 47% PIP ja 94% MP liigeste puhul, PNF efektiivsus vastavalt 26% ja 55%. LF on hea pikaajalise efektiivsusega (haiguse taasteke esineb 10 – 21% patsientidest), kuid PNF ravi pikaajaline efektiivsus on madal (haiguse taasteke esineb 69-100% patsientidest). Operatsioon on eelistatud enamike patsientide puhul, kellel on võimalik läbi viia osaline või täielik fastsiotoomia. CCH oleks alternatiivne ravimeetod patsientidele, kellel

kirurgilise ravi läbiviimine ei ole olnud võimalik kaasuvate haiguste, patsiendi seisundi, kõrge operatsiooni riski, eelistuste jms tõttu.

2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus

CCH teenust osutatakse eriarsti visiidi käigus, esimese visiidi ajal teostatakse süste (soovituslik annus on 0,58 mg ühe süste kohta) palpeeritavasse Dupuytreni vääti ning teisel visiidil toimub sõrme sirutamine, et väädi katkemist hõlbustada. Et viaali jagamine ei ole võimalik, tuleb teenuse kuluks arvestada viaali (0,9 mg) maksumus ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

Rahvusvahelised eksperdid on hinnanud ravimi kulutõhusust järgmiselt.

Inglismaa (NICE)^{4,5}: CCH rahastamise osas ei langetatud positiivset otsust tulenevalt vajadusest täiendavate uuringute järele võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Antud seisukohta toetasid lisaks sõltumatule komiteele ka kliinilised eksperdid ja patsientide esindajad. Hinnangus leiti, et CCH on innovaatiline ja paljulubav ravimeetod, eriti just mõõduka raskusega haiguse puhul, kuid vaja on täiendavaid andmeid järgmiste tulemusnäitajate osas: ravi efektiivsus, haiguse taasteke, mõju elukvaliteedile. Patsiendid ja kliinilised eksperdid juhtisid tähelepanu, et käefunktsiooni taastamine on patsientidele olulisem kui kontraktuuri vähenemine. Patsientide alagrupis, kellel oli kuni 2 haaratud liigest ja haigus mõõdukas, oli täiendkulu tõhususe määr ühe kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta võrreldes PNF-ga vähemalt ICER_{QALY}= 31 100 £. Raskema haigusega patsientide alagrupis, kellel oli kuni 2 haaratud liigest, domineeris operatiivne ravi CCH üle.

Šotimaa (SMC)⁶: CCH hüvitamine on piiratud patsientidega, kellel haigus on mõõdukas, haaratud väät on palpeeritav, haaratud on kuni 2 liigest käe kohta ning kellele on näidustatud väädi osaline eemaldamine, kuid kellele PNF ei ole sobivaks ravialternatiiviks. Taotleja esitas eelkirjeldatud patsientide ravi kuluminimeerimise analüüsi, milles võrreldi omavahel CCH ja fastsiotoomia kulusid 1 aasta vältel. Analüüsi tulemusel leiti, et CCH kasutamisega tekib ravikindlustuse eelarvele sääst (775£ patsiendi kohta). Eksperdid leidsid, et võrdleva efektiivsuse andmed põhinevad kliiniliste uuringuandmete kaudsel võrdlusel ning analüüsi ei kaasatud ainult relevantse alagrupi (mõõduka raskusastmega patsiendid või patsiendid, kellel on haaratud kuni 2 liigest) andmeid, mistõttu võrdleva efektiivsuse osas on teatavaid küsitavusi, kuid siiski leiti, et taotletud sihtgrupil on ravimi hüvitamine majanduslikult põhjendatud.

Austraalia (PBAC)⁷: teistkordsel hindamisel soovitati CCH hüvitamist patsientidele, kellel on haaratud ≤ 2 vääti, kes ei ole võimelised asetama peopesa ja haaratud sõrme lamedalt (*flat*) lauale ja kellele on näidustatud kirurgiline ravi. Analüüsis leiti, et nii CCH kui kirurgilise raviga kaasnevad kulud on võrdsed, kuid raviefektiivsus on madalam ning haiguse taastekke ja kordusravi määr suurem CCH puhul, seejuures võrdleva ohutuse seisukohalt on CCH mitte-halfem ja tõenäoliselt parem kui kirurgiline ravi. Eksperdid leidsid, et analüüsis mõjutasid enim ravikulud järgmised asjaolud: keskmine CCH süstete arv liigese kohta, töövõimetuse ja patsiendi poolt tehtavate kuludega arvestamine ning taastekkinud kontraktuuri defineerimine. Eksperdid leidsid, et ravimi hüvitamiseks on vajalik riskijagamise kokkulepe, mille korral ravimitootja hüvitab kokkulepitud ravi maksumust ületava summa 100% ulatuses. Juhul, kui CCH reaalne ravipraktika ja –kulu erineb oluliselt planeeritust, peab ravimifirma esitama kordustaotluse tugevama kliinilise tõendusmaterjaliga (st. otsesed võrdlusuuringud operatiivse raviga).

Kulutõhusus Eestis

Lähtudes eeldustest, et CCH hakkaks asendama PNF protseduuri ning ravimeetodid on sarnase efektiivsusega, on kohane läbi viia kulumineerimise analüüs. Haigekassa täpsustas meditsiinilise eksperdiga PNF protseduuriga seonduvaid kulusid, millest nähtus, et mõlema protseduuriga kaasnev eriarsti visiitide ning taastusravi protseduuride arv on sarnane. PNF teostatakse lokaalanesteesiaga päevakirurgias ning protseduuri käigus on võimalik ravida nii palju vääte kui vaja, otsest piirangut kehtestatud ei ole. Tulenevalt reaalsete Eesti patsientide andmete puudumisest töövõimetuslehtede vormistamise osas: kas ja kui pikaks ajaks reaalset PNF järgselt töövõimetuslehti vormistatakse, ei arvestatud baasstsenaariumi analüüsis ajutise töövõimetuslehtede hüvitise kuludega.

Taotluse esitaja on CCH süstete arvu prognoosimisel eeldanud ühte süstet ühe väädi kohta samas paikmes. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt võib ühe ravivisiidi ajal süstida kuni kahte palpeeritavasse vääti, mis kahjustavad kahte liigest, või süstida kahte kohta ühes palpeeritavas väädis, mis kahjustab sama sõrme kahte liigest. Haigekassa lähtus analüüsis 1-2 süstist protseduuri kohta.

Võttes arvesse relevantseid teenuseid tervishoiuteenuste loetelus ning 2016. a kehtivaid hindu, leidis haigekassa, et ravijuhu maksumus CCH-ga on PNF-st ■■■ eurot kallim.

Tabel 1. Kulumineerimise analüüs

Teenuse nimetus	Teenuse kood	Teenuse maksumus 2016. a	Teenuse kordade arv PNF puhul	PNF maksumus (€)	CCH maksumus 1 süsti (€)	CCH maksumus 2 süsti (€)
Dupuytreni kontraktuuri operatsioon (PNF)	0N2105	216,67	1	216,67		
Ravi CCH-ga	n/a	■■■			■■■	■■■
Päevakirurgia	3076	57,78	1	57,78		
Kulu kokku:				274,45	■■■	■■■

Kui eeldada, et PNF protseduuri järgselt viibib 41% patsientidest (taotleja hinnang Rootsi andmetele tuginedes) haiguslehel kestvusega 3 nädalat (2-4 nädalat eksperdi hinnang, millest EHK tasub 13 päeva, 16,5€ päevas), kaasneks PNF raviga täiendav kulu 88 eurot. Sellisel juhul on ravijuhu maksumus CCH-ga PNF-st ■■■ eurot kallim.

Lisaks, senistest kliinilistest uuringutest saadud kogemused ravimi kasutamisega piirduvad kuni 3 süstega väädi kohta ja kuni 8 süstega kokku patsiendi kohta. CORD uuringute kirjelduses on öeldud, et patsiendid, kelle valitud liigeste kontraktuur vähenes 0-5°-ni, vajasis kahes uuringus keskmiselt 1,5 süstet liigeste kohta. CORD I uuringus esinesid ca. 38% patsientidest kontraktuurid mõlemas käes, kokku oli patsiendil keskmiselt 3+/-2,2 haaratud liigest. Kirjeldatud andmetest lähtuvalt võib patsient edukaks raviks vajada CCH protseduuri rohkem kui 1 kord ning lisakulu võrreldes PNF-ga on sellisel juhul veelgi suurem. Kuigi PNF protseduuri pikaajaline efektiivsus

võib olla mõnevõrra madalam võrreldes CCH-ga jääb ka kordusravi kulu arvestades ravi soodsamaks PNF-ga.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

2014. aastal osutati teenust ON2105 468 korda, 2015. aastal 416 korda. Taotleja on oma prognoosis lähtunud asjaolust, et 2014. aastal osutatud teenustest 146 osutati ITKs, PERH-is või TÜK-s ning et nendest asendamist uue teenusega vajaks järgmisel 4 aastal kuni 20% ehk 14-29 protseduuri. Meditsiiniline ekspert pooldab samuti raviasutuste valiku piiramist nimetatud kolme haiglaga, sest neis töötavad ortopeedid, kes on väidetavalt spetsialiseerunud käekirurgiale ja neil on detailisemad teadmised käe anatoomiast ja Dupytreini kontraktuuri patoanatomiaast.

Samas haigekassa 2015.a statistika andmetel on teenust ON2105 osutatud kokku 29 erinevas raviasutuses, seejuures enim LTKH-s ja Pärnu haiglas. Mistõttu on küsitav, kas ei võiks piisav Dupytreini kontraktuuri ravimise kogemus ja kvaliteet olla tagatud ka teistes raviasutustes. Kui lähtuda 2015. a osutatud teenuse koguarvust ja eeldusest, et viiendik patsientidest võiksid sobida raviks CCH-ga, kujuneks patsientide arvuks ca. 80. Lisaks on tõenäoline, et täiendavalt võivad lisanduda ravile patsiendid, kellele hetkel ei ole teenus ON2105 olnud näidustatud (tulenevalt tervislikust seisundist, kaasuvatest haigustest, verehüübimist mõjutavate ravimite tarvitamisest jms). Meditsiiniline ekspert on selliste patsiendi arvuks prognoosinud ca. 10% hetkel ravitavatest patsientidest. Seega teenust vajavate patsientide arv võib kokku olla kuni 120 patsienti. Siiski on tõenäoline, et esimesel aastal on teenust vajavate patsientide arv on madalam.

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Lähtudes punktis 3 leitud lisakulust ja patsientide arvust 80 võib põhjendamatu lisakulu eelarvele olla 54 466 - 130 887 eurot eurot. Juhul, kui osadele patsientidele on näidustatud CCH protseduuri kordamine on lisakulu eelarvele veelgi suurem.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Arvestades asjaolu, et CCH näol on tegu mitte-kirurgilise protseduuriga, on haigekassa hinnangul risk teenuse liigkasutamiseks. Sarnast muret on väljendanud ka Šotimaa eksperdid oma hinnangus. Austraalia eksperdid juhtisid oma hinnangus veel tähelepanu asjaolule, et CCH-d võidakse kasutada eesmärgiga lükata edasi kirurgilist ravi.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Taotleja on esitanud teenusele järgmised kohaldamise tingimused: ravi osutatakse primaarse haigestumisega patsiendile 1 sõrme väädil või patsiendile, kellel operatiivne ravi on vastunäidustatud kaasuvate haiguste või kõrge operatsiooni riski tõttu muudel tervislikel põhjustel. Ravi peab manustama arst, kes on saanud ravimi õigeaks manustamiseks vastava ettevalmistuse ning kellel müügiloahoidja on läbiviinud väljaõppe programmi, vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes ettenähtud riskijuhtimiskavale.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul võiks teenuse kasutamisele seada järgmised kriteeriumid: teenus on näidustatud vaid ühe üksiku väädi raviks, sõrme sirutuse defitsiit ei tohi olla rohkem kui 90 kraadi ja mitte vähem kui 30 kraadi ning kliinilisel uurimisel peab olema nn. "laua test" (ingl. *table top test*) postiiivne. Teenust võivad osutada vaid käekirurgilise spetsialisatsiooniga ortopeedid.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Dupuytreni kontraktuuri ravi Clostridium histolyticum'i kollageeniga 1 manustamiskord	
Ettepaneku esitaja	Eesti Traumatoloogide-Ortopeedide Selts	
Teenuse alternatiivid	Dupuytren'i kontraktuuri operatsioon (teenus koodiga 0N2105): väädi kirurgiline ravi (väädi või osa väädist eemaldatakse täielikult) või peennõela fastsiotomia (PNF). CCH oleks alternatiivne ravimeetod patsientidele, kellel kirurgilise ravi läbiviimine ei ole võimalik kaasuvate haiguste, patsiendi seisundi, kõrge operatsiooni riski jms tõttu.	Kirurgiline ravi on efektiivsem, kuid võrreldes PNF-ga on raviviisid võrreldava efektiivsusega, seejuures haiguse taastekke tõenäosus võib olla madalam CCH puhul võrreldes PNF-ga..
Kulutõhusus	Ühe patsiendi ravikord CCH-ga on PNF-st ■■■ eurot kallim. Arvestades võimalikku töövõimetushüvituse kulu PNF korral, oleks CCH ■■■ eurot kallim.	Kliiniliste uuringute andmetest lähtuvalt võib patsient edukaks raviks vajada CCH protseduuri rohkem kui 1 kord ning lisakulu võrreldes PNF-ga on sellisel juhul veelgi suurem.
Omaosalus	ei ole kohaldatav	
Vajadus	Taotleja hinnangul 14-29 protseduuri. 80-120, tõenäoliselt esimesel aastal mitte rohkem kui 80.	Lähtudes eeldusest, et 20% teenuse 0N2105 saajatest võiks olla näidustatud CCH protseduuriks ning et ca. 10% teenuse 0N2105 saajatest ei ole hetkel olnud sobivad kirurgiliseks või PNF raviks.
Teenuse piirhind	1 viaali maksumus ■■■ eurot	viaali ei ole võimalik jagada
Kohaldamise tingimused	Taotleja: Ravi osutatakse primaarse haigestumisega patsiendile 1 sõrme väädil või patsiendile, kellele operatiivne ravi on vastunäidustatud kaasuvate haiguste või kõrge operatsiooni riski tõttu muudel tervislikel põhjustel. Ravi peab manustama arst, kes on saanud ravimi õigeks manustamiseks vastava ettevalmistuse ning kellel müügilohoidja on läbiviinud väljaõppe programmi, vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttes ettenähtud riskijuhtimiskavale. Meditiinilise eksperdi hinnangul võiks teenuse kasutamisele seada järgmised kriteeriumid: teenus on näidustatud vaid ühe üksiku väädi raviks, sõrme sirutuse defitsiit ei tohi olla rohkem kui 90 kraadi ja mitte vähem kui 30 kraadi ning kliinilisel uurimisel peab olema nn. "laua test" (ingl. table top test) positiivne. Teenust võivad osutada vaid käekirurgilise spetsialisatsiooniga ortopeedid.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	54 466 - 130 887eurot	Juhul, kui osadele patsientidele on näidustatud CCH protseduuri kordamine on lisakulu eelarvele veelgi suurem.

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Traumatoloogide-Ortopeedide Selts taotleb uue tervishoiuteenuse „Dupuytreni kontraktuuri ravi Clostridium histolyticum'i kollagenaasiga (CCH), 1 manustamiskord“ lisamist loetellu. Tegemist on ambulatoorse mitte-kirurgilise protseduuriga, mille käigus manustatakse haiguskoldesse ravimblokaad. Kliiniliste uuringutega on tõestatud ravimi paremus võrreldes platseeboga, otsesed võrdlusuuringud teiste ravimeetoditega puuduvad. Patsiendid, kellele kirurgiline ravi ei ole näidustatud, sobivad raviks PNF või CCH-ga. Ravijuhu maksumus CCH-ga on PNF-st ■ eurot kallim. Seejuures patsiendile võib edukaks raviks olla näidustatud kordusravi protseduur(id), mis muudavad ravi CCH-ga ravikindlustusele veelgi kulukamaks. Põhjendamatu lisakulu eelarvele võib patsiendi puhul olla 54 466 - 130 887 eurot. Juhul, kui osadele patsientidele on näidustatud CCH protseduuri kordamine on lisakulu eelarvele veelgi suurem. Arvestades asjaolu, et CCH näol on tegu mitte-kirurgilise protseduuriga, on haigekassa hinnangul risk teenuse liigkasutamiseks. Teenusele tuleks sätestada kohaldamise tingimused, kuid nende kontrollimine võib osutuda praktikas keerukaks.
--	--

6. Kasutatud kirjandus

¹ Lawrence C. et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum for Dupuytren's Contracture; N Engl J Med 2009; 361:968-979 September 3.

² Gilpin D et al. Injectable Collagenase Clostridium Histolyticum: A New Nonsurgical Treatment for Dupuytren's Disease. J Hand Surg Am. 2010 Dec;35(12):2027-38.

³ Peimer CA et al. Dupuytren contracture recurrence following treatment with collagenase clostridium histolyticum (CORDLESS study): 5-year data. J Hand Surg Am 2015. (b) <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhssa.2015.04.036>

⁴<http://www.nice.org.uk/news/press-and-media/nice-proposes-further-research-for-dupuytren%E2%80%99s-contracture-treatment>

⁵ <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/GID-TAG364>

⁶http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_collagenase_Xiapex_RESUBMISSION_FINAL_April_2012_Amended_30.05.12.pdf

⁷ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-07/collagenase-psd-07-2014.pdf>