

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Refraktaarse myasthenia gravise (MG) ravi rituksimabiga
Taotluse number	1093

Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb 2013.a esitatud taotluse „Refraktaarse myasthenia gravise (MG) ravi rituksimabiga“ tervishoiuteenuste loetellu lisamist. Käesolevalt Eesti Haigekassa rituksimabi kasutamist myasthenia gravise ravis ei kompenseeri.

Müasteenia (Myasthenia gravise, MG) levimus maailmas on 20-50 patsienti 100 000 elaniku kohta. Hinnanguliselt on Eestis 144 MG diagnoosiga patsienti. MG iseloomustab fluktuueeruv kulg. MG iseloomulikuks jooneks on koormusest sõltuv skeletilihaste nõrkuse teke. MG kulgeb ägenemiste (müasteeniliste kriisidega) ja remissioonidega. 85% patsientidest esinevad atsetüülkoliinireseptorite (AChR) vastased antikehad, AChR negatiivsetest haigetest umbes 15% esinevad teise sünaptilise antigeeni vastased antikehad (MUSK). Enamus MG patsiente vajab terve elu immunomoduleerivat/tsütostaatilist ravi, lisaks sümptomaatilist ravi. Ligi 85% patsientidest saavutatakse taotleja hinnangul seni kasutatava raviga kontroll haiguse fluktuatsioonide – ägenemiste ehk müasteeniliste kriiside üle. Müasteeniline kriis on lihasnõrkuse süvenemine, mis sageli põhjustab hingamispuudulikkust ning vajab intensiivravi. Müasteenilise kriisi raviks kasutatakse immunoglobuliine ja plasmavahetust.

Maailmas on kirjeldatud rituksimabi kasutamist 168 MG patsiendil¹, järgmistel näidustustel:

1. Sagedased (1-2 aastas) intensiivravi või müasteenilise kriisi ravi vajavad patsiendid ja/või
2. Püsiv raske neuroloogiline leid MGFA skaalal III-V klass

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus.

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest. Tegemist on veeninfusioonraviga, mille manustamine võib toimuda nii päevastatsionaari kui ka statsionaari tingimustes. Ravimi manustamiseks vajaliku kanüüli paigaldamine ja infusioonisüsteemiga ühendamine toimub protseduuride toas või päevaravi palatis. Ravimi infusioon ja patsiendi jälgimine toimuvad palatis. Infusiooni lõpetamise järgselt jälgitakse patsienti 1...2 tunni jooksul võimaliku varast tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni suhtes. Käepärast peavad olema esmaabivahendid (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, kopsude kunstlik ventilatsioon).

Rituksimab-i ravikuur koosneb neljast veeninfusioonist annuses 375 mg/m² kehapiinna kohta, manustatuna nädalase intervalliga. Keskmise 70 kg kaaluva ja 175 cm pika inimesele (1,84 m²) ühel infusioonil manustatava rituksimab-i annus on 1,84 x 375 = 690 mg.

¹ <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308632>

Ühe 500 mg viaali hind haiglale on 1606,03 eurot ja kahe 100 mg viaali hind 645,20 eurot. Ravimi ühe ravikuuri maksumus on seega $4 \times (1606,03 + 645,20) = 9004,92$ eurot.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.

2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.

Müasteenilise kriisi ravis on kasutusel immunoglobuliinravi ja plasmavahetus. Immunoglobuliinide ühe ravikuuri kogumaksumus on taotleja hinnangul 2515 EUR ja plasmavahetuse kuuri puhul 2727 EUR.

2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.

Puuduvad

2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.

Ravimiomaduste kokkuvõttes ei ole rituksimabi näidustusena MG-d kirjeldatud ning topeltpimedaid randomiseeritud kontrollkatseid pole MG ravis rituksimabiga teadaolevalt kirjeldatud. Rituksimabi on seni MG ravis uuritud üksnes vaatlusuuringutes üksikute haigusjuhtude kirjeldusena või väikese patsientide arvuga randomiseerimata uuringutes. Euroopa ravijuhend 2010. aastast² märgib leukotsüütide vastaste antikehade nagu rituksimabi kasutamist paljulubava ravimeetmena MG korral, kuid otsesed soovitusel puuduvad tõendite vähesuse tõttu.

Taotleja soovib rituksimab-i ravi kohaldada vaid ravirefraktaarsetele haigetele, kelle puhul korduv immunoglobuliinravi ja/või plasmavahetus ei anna püsivat remissiooni, seega patsientidel, kelle puhul alternatiivne efektiivne raviviis puudub. Sellest tulenevalt saab rituksimab-i ravi tulemusi ja kulusid võrrelda vaid samade patsientide kuluga enne rituksimab-i ravi.

Teadaolevalt suurima osalejate arvuga vaatlusuuringus (Sun, F et al, 2014)³ näidati 22 refraktaarsest patsiendist koosnevas valimis 16 patsiendil (73%) täielikku remissiooni või minimaalsete sümptomite püsivust jälgimisaja 1,5 aasta jooksul. Selleks kasutati 22 patsiendil kokku 55 ravikuuri rituksimabiga (keskmiselt 2,5 kuuri patsiendi kohta). Eesti oludes oleks sellest tulenevalt ravimikulu ravitava patsiendi kohta aastas ($2,5 \times 9004,92 \text{€} / 1,5 \text{ a.} =$) 15 008,2 €

2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.

Kanada – Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CADTH) peab rituksimab-i ravi refraktaarse MuSK+ MG puhul potentsiaalselt efektiivseks ja ohutuks, kuid tunnistab sellekohaste tõendite piiratust. Ka ei anta otsest soovitusel kulutõhususe osas vaid mööndakse, et seoses plasmafereesi ja immunoglobuliinravi vajaduse vähenemisega võib rituximabi kasutamine anda mõningast kulude kokkuhoidu.⁴

² <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x/full>

³ <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.23951/full>

⁴ <https://www.cadth.ca/rituximab-musk-antibody-positive-myasthenia-gravis-review-clinical-effectiveness-safety-and-cost>

Taotleja on taotlusele lisanud kahe refraktaarse MG patsiendi aastase ravi kulud, mis ühel juhul oli 90 490,19 EUR, ning teisel juhul 71 399,4 EUR kolme aasta jooksul (23 799,8 € aastas).

Kui kõrvutada näidatud kulusid ühe patsiendi kuludega rituksimabile, võib rituksimabi kasutamine olla ravirefraktaarse patsientide puhul soodsam kui seni kasutatavad alternatiivid.

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

Taotleja on hinnanud keskmiseks ravivajaduseks 1-3 patsienti aastas. Arvestades keskmiseks ravivajaduseks 2,5 kuuri/1,5 aastat = 1,67 kuuri patsiendi kohta aastas, kujuneb ravimikuluks 25 063,7– 75 191,1 €

Teenuse osutamisega kaasnevad teenused:

Laboratoorsed testid	Kood	Hind	Taotletav teenus;	
			Kogus	Hind
Uriin testibaga	66207	1,79	4	7,16
Hemogramm viieosalise				
Leukogrammiga	66202	2,94	4	10,48
Kreatiniin	66102	1,37	4	4,64
ALAT	66106	1,46	4	5,00
CRV	66112	2,05	4	7,36
SR	66200	1,79	4	5,88
Glükoos	66101	1,40	4	4,76
Spetsiifiliste antikehade				
kompleksne samastamine				
(ANCA)	66716	40,34	2	80,68

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

Teenusega on seotud neuroloogia eriala. Teenuse rahastamisel tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskhaiglate ravi rahastamises.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.

Väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ravi kasutada mitterefraktaarsetel patsientidel.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Teenus on patsiendile, kellel jätkuvad baasravi foonil (kortikosteroid koos asatiopriiniga) müasteenilised kriisid (ägenemised), mis vajavad plasmavahetust ja/või immuunoglobuliinravi vähemalt 2 korda aastas ja/või nende füüsiline puue ägenemiste vahelisel perioodil vastab MGFA skaalal (Task Force, 2000) III-V klassi raskusastmele

7. Kokkuvõte.

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Refraktaarse myasthenia gravis'e ravi rituksimabiga (uus teenus)	
Ettepaneku esitaja	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
Teenuse alternatiivid	Intensiivravi, juhitud hingamine, Immunoglobuliinravi, plasmavahetus	
Kulutõhusus	Lisakulu ei ole oodata	
Omaosalus	Puudub	
Vajadus	Kuni 3 patsienti aastas	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus oleks 9004,92 eurot	
Kohaldamise tingimused	Baasravi foonil (kortikosteroid koos azatiopriiniga) jätkuvad müasteenilised kriisid, mis vajavad plasmavahetust ja/või immuunoglobuliinravi vähemalt 2 korda aastas ja/või nende füüsiline puue ägenemiste vahelisel perioodil vastab MGFA skaalal (Task Force, 2000) III-V klassi raskusastmele	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu ei ole oodata	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Rituksimabi kasutamine võib Myasthenia gravis'e harvaesinevate refraktaarsete vormide korral tuua kaasa vajaduse vähenemise intensiivravi, plasmavahetuse ja immuunoglobuliinravi järele.	