

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala®) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45)
Taotluse number	1135

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Kopsuarstide Selts taotleb teenuse „Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45)“ lisamist loetellu.

Taotletav ravim

Mepolizumab on ravimi omaduste kokkuvõtte¹ andmetel näidustatud raske refraktaarse eosinofiilse astma täiendavaks raviks täiskasvanud patsientidel.

Ravim lisatakse püsiravile n.ö. viimases ravi etapis, kui eelnev astmeline (maksimaalne) ravi on kasutusele võetud. Kliiniliste uuringutega on tõestatud, et võrreldes platseeboga on mepolizumab efektiivne vähendamaks kliiniliselt olulisi ägenemisi. Meditsiiniline ekspert on toonud peamiseks oodatavaks ravitulemuseks mepolizumabiga ägenemiste esinemissageduse languse ja suukaudse glükokortikosteroidi kasutamise vajaduse vähenemine.

Alternatiivid

Hetkel ei ole ükski teine ravim näidustatud spetsiaalselt raske refraktaarse eosinofiilse astma raviks. Rahvusvahelised ravijuhised (GINA², NICE³) soovivad bioloogilist ravi kasutada täiendava ravina maksimaalsele konventsionaalsele ravile, milleks on : inhaleeritav kõrges doosi glükokortikosteroid, pikatoimeline beeta-2 agonist, antileukotrieen, teofüllüüni preparaati ja suukaudne süsteemne glükokortikosteroid (GKS). Süsteemne GKS peaks olema kasutusel lühiaegselt ägenemiste raviks.

Alternatiiviks osadele patsientidele võib pidada teenust 345R „bioloogiline ravi omalizumabiga astma korral, 1 mg“. Kuigi kumbki ravim on seotud erineva rajaga astma patogeneesis, esineb teatud kattuvust patsientide osas, sest allergilise astmaga patsientidel võib olla üheaegselt nii kõrge IgE, kui eosinofiilide arv. Praktikas sõltub arsti valik kahe ravimi vahel astmaatiku fenotüübist: valdavalt eosinofiilse sümptomaatikaga (sinusiit ja polüpoos) valikuks mepolizumab ning domineerivalt astmaatikutel IgE vahendatud sümptomitega (ekseem ja urtikaaria) omalizumab.

2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus

Mepolizumabi soovitatav annus on 100 mg (1 viaal, sõltumata kehakaalust) subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel maksumusega ■■■ eurot. Ravi jätkamise vajadust tuleb hinnata 3 kuu möödumisel ravi alustamisest ja see põhineb arsti poolt patsiendi haiguse raskusele ja ägenemiste üle saavutatud kontrolli tasemele antud hinnangul.

3. Kulutõhususe analüüs

Rahvusvaheliste ekspertide hinnang

Haigekassale teadaolevalt ei ole käesolevaks hetkeks teiste pädevate asutuste hinnanguid ravimi kohta publitseeritud. Kanadas⁴ on hinnang koostamisel, Inglismaal on avaldatud hinnangu vaheraport.

Inglismaa (NICE)³: publitseeritud vaheraporti andmetel ei soovitata mepolizumabi hüvitamist. Mepolizumabi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta võrreldes standardraviga (inhaleeritav GKS + suukaudne hooravi GKS-ga) oli ekspertide hinnangul $ICER_{QALY} = 72\ 500\text{€}$, st. mitte-kulutõhus. Ekspertide hinnangul oli analüüs seotud järgmiste andmete ebakindlusega: pikaajaline ägenemiste sagedus mepolizumab-raviga, suremuse määr, tervisekasu väärtus. Nimetatud andmete kohandamine mõjutab kulutõhusust veelgi ebasoodsamas suunas. Kui arvestada klinitsistide poolt kirjeldatud mepolizumab-ravi eesmärki vähendada suukaudse säilitava GKS vajadust, paraneks kulutõhusus, kuid ekspertidel puudusid väite tõestuseks objektiivsed andmed.

Kulutõhusus Eestis

Haigekassa hinnangul on kohane võrrelda mepolizumab-ravi maksumust raske refraktaarse astma teise bioloogilise ravi, omalizumabi maksumusega. Omalizumabi sobiv annus ja manustamise sagedus määratakse enne ravi alustamist mõõdetud IgE algväärtuse (RÜ/ml) ja kehakaalu (kg) põhjal. Nende tulemuste põhjal võidakse iga manustamiskorra puhul vajada omalizumabi annuses 75 - 600 mg. 2015.a haigekassa raviarvete statistikast nähtub, et kokku kasutati eelmisel aastal 29 patsiendi raviks 140 583 mg omalizumabi, kaasates analüüsi vaid täiskasvanud patsiendid, kasutati omalizumabi kokku 121 683 mg ehk keskmiselt 4507 mg patsiendi kohta aastas. Täiskasvanud patsiendi aastase omalizumab-ravi maksumuseks kujuneb seega $4507 * 2,74 = 12\ 349$ eurot, mepolizumab-ravi maksumuseks $\blacksquare * 13 = \blacksquare$ eurot. Mepolizumab-raviga kaasneb seega \blacksquare euro suurune lisakulu aastas. Kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus \blacksquare % ulatuses.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Ravi omalizumabiga sai haigekassa statistika andmetel 2015. a 29 patsienti (27 täiskasvanut). Lähtudes taotleja lisaselgitustest, et ca 40-60% osas omalizumabi ja mepolizumabi näidustused kattuvad, võiksid teoreetiliselt vähemalt ca.10 patsienti sobida raviks mepolizumabiga. NICE'i³ ekspertide hinnangul ei ole piisavalt andmeid, millele tuginedes soovitada mepolizumab-ravi patsientidele, kes on eelnevalt olnud omalizumab-ravil. Eesti meditsiinilise eksperdi hinnangul ei ole efektiivse omalizumab-ravi korral ravimi vahetus vajalik, kuid ekspert leidis, et patsientidel, kellel omalizumab ravi ei ole osutunud efektiivseks (pärast neljandat süstet ravi lõpetatakse) või takistavad kõrvaltoimed ravi jätkamist, võiks sobiva näidustuse korral olla võimalus jätkata ravi mepolizumabiga, sest viimane võib osutada kliiniliselt efektiivsemaks.

Taotleja prognoosib bioloogilist ravi (omalizumab ja mepolizumab) saavate patsientide koguarvuks 33, seejuures mepolizumab-raviks sobivate patsientide arvuks järgneval neljal aastal 10-17 patsienti. Võttes arvesse järgmiseid asjaolusid, 2015. aastal oli omalizumab-ravil 29 patsienti, tõenäoliselt lisanduksid ravile veel 10 patsienti, kes hetkel osalevad mepolizumabi kliinilises uuringus (rahastatakse kuni 2017-ni.) ning tõenäosust, et on patsiente, kellel ei ole

omalizumab-ravi osutunud efektiivseks, kuid kes võiksid potentsiaalselt sobida raviks mepolizumabiga, on võimalik, et ravi vajavate patsientide hulk on prognoositust suurem.

Kui eeldada, et enamikel omalizumab-ravil patsientidest on ravi efektiivne ja et mepolizumab-ravi alustaksid peamiselt hetkel kliinilise uuringu raames mepolizumab-ravi saavad patsiendid, võiks mepolizumab-raviks sobivate patsientide arv olla kuni 15. See tooks lisakulu aastas: ■ * 15 = ■ eurot.

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni teenuse kohaldamise tingimustest, mille kohaselt on bioloogilise ravi alustamine võimalik vaid patsientidel, kellel on ära kasutatud konventsionaalse ravi maksimaalsed võimalused.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Tulenevalt asjaolust, et omalizumabi ja mepolizumabi näidustusega patsientide sihtgrupp osaliselt kattub, võiks haigekassa hinnangul positiivse hüvitamisotsuse korral kaaluda taotletava teenuse ja juba olemasoleva teenuse 345R ühildamist ühe teenuse koodi alla. Võrdlusena on tabelis 1 toodud kehtiva teenuse 345R kohaldamise tingimused (vasak tulp) ning taotleja poolt esitatud mepolizumabi kohaldamise tingimused (parem tulp).

Tabel 1. Omalizumabi ja mepolizumabi kohaldamise tingimuste võrdlus

345R omalizumab	Taotleja poolt esitatud mepolizumab-ravi rakendustingimused
(34) Ravi koodiga 345R tähistatud ravimiteenusega alustatakse kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:	Koodiga „XXXX“ tähistatud ravimiteenust „bioloogiline ravi mepolizumabiga raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45)“ alustatakse kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva konsiiliumi otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:
1) patsiendil on IgE vahendatud astma ning üldIgE tase on üle 76 RÜ/ml; pediaatrilistel patsientidel (6–12-aastased) IgE tasemega alla 200 RÜ/ml on püsiv <i>in vitro</i> reaktiivsus (RAST) aastaringsele allergeenile;	<u>1) Patsiendil on eosinofiilide arv perifeerses veres ravi alustamisel ≥ 300 rakku/μl või on esinenud >450 rakku/μl eelneva 12 kuu jooksul ning NO sisaldus väljahingatavas õhus on olnud kõrgem kui 50 ppb eelneva 12 kuu jooksul;</u>
2) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele suures annuses inhaleeritava glükokortikosteroidi (GKS) ja pikatoimelise β_2 -agonisti kasutamisele;	2) astma on puudulikult kontrollitud vaatamata püsiravile suures annuses (<u>so budesoniidi ekvivalent 1600 μg/päevas</u>) inhaleeritava glükokortikosteroidi (GKS) ja pikatoimelise β_2 -agonisti kooskasutamisele;
3) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktis 2 nimetatud ravile antileukotrieenide lisamisega. Lisaraviga saavutatud efekt või selle puudumine on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;	3) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktis 2 nimetatud ravile antileukotrieenide lisamisega <u>püsiraviskeemi</u> . Lisaraviga saavutatud efekt, selle puudumine või <u>ravimi talumatus</u> on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
4) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktis 2 nimetatud ravile pikatoimeliste teofülliinipreparaatide lisamisega (<u>välja arvatud alla 19-aastased patsiendid</u>). Lisaraviga saavutatud raviefekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi	4) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktides 2 ja 3 nimetatud püsiravile pikatoimeliste teofülliinipreparaatide lisamisega. Lisaraviga

haigusloos;	saavutatud raviefekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
5) patsient, kes vajab regulaarset süsteemset GKS-ravi või korduvaid pikaajalisi GKS-ravi kuure, mis võivad põhjustada püsivaid tõsiseid kõrvaltoimeid, samuti patsient, kellele süsteemne GKS-ravi on kaasuvate haiguste tõttu absoluutselt vastunäidustatud (nt raskekujuline osteoporoos, diabeet, paranematud peptilised haavandid), või patsient, kellel on olnud kolm või enam raskekujulist astma ägenemist, millest vähemalt ühe puhul haige pöördus tervishoiuteenuse osutaja poole ja ülejäänud kahe puhul oli vajalik ravi muutmine;	5) astma kontroll on jäänud puudulikuks punktides 2, 3 ja 4 nimetatud püsiravile pikatoimelise antikolinergilise aine (tiotropiumbromiid „soft mist“ inhalaatoris) lisamisega. Lisaraviga saavutatud raviefekt, selle puudumine või ravimi talumatus on dokumenteeritud patsiendi haigusloos;
6) kopsufunktsiooni näitaja FEV1 <80% normist;	6) patsient, kellel on viimase 12 kuu jooksul esinenud kaks või enam ägenemist, või üks raskekujuline hospitaliseerimisega ägenemine, ja kellel on dokumenteeritud kasusaamine süsteemsetest GKS'st;
7) patsient on haigust vallandavat tegurit (allergeen) võimalikult vältinud või selle mõju vähendanud;	7) patsient, kellel on sõltuvus süsteemsetest GKS'st;
8) patsient ei suitseta;	
9) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud.	8) patsient on ettekirjutatud astma raviskeemi järginud
(35) Ravi omalizumabiga (kood 345R) lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole ekspertkomisjoni hinnangul astma ravi tulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.	Ravi mepolizumabiga lõpetatakse, kui <u>3 kuu möödumisel</u> ravi alustamisest ei ole eriarstide konsiiliumi hinnangul astma ravi tulemused kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45)	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kopsuarstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Bioloogilist ravi soovitatakse kasutada täiendava ravina maksimaalsele konventsionaalsele ravile, milleks on : inhaleeritav kõrges doosi glükokortikosteroid, pikatoimeline beeta-2 agonist, antileukotrieen, teofüllini preparaat ja suukaudne süsteemne glükokortikosteroid. Süsteemne GKS peaks olema kasutusel lühiaegselt ägenemiste raviks. Alternatiiviks osadele patsientidele võib pidada teenust 345R „bioloogiline ravi omalizumabiga astma korral, 1 mg“.	
Kulutõhusus	Võrreldes omalizumabiga, kaasneb mepolizumab-raviga ■ euro suurune lisakulu patsiendi kohta aastas. Kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik täiendav hinnalangus ■% ulatuses.	
Omaosalus	ei ole kohaldatav	
Vajadus	Taotleja prognoos astma bioloogiliseks raviks (omalizumab + mepolizumab) 33 patsienti, mepolizumab-raviks 10-17 patsienti järgmisel neljal aastal. EHK hinnangul võib tegelik vajadus bioloogiliseks raviks olla suurem, kuni 40 patsienti. Esimesel aastal mepolizumab-ravi vajadus kuni 15 patsienti.	
Teenuse piirhind	Täiendava mepolizumab-ravi hinnalanguse korral piirhinda muuta ei ole vaja, kuid võiks kaaluda teenuse hinna kajastamist mepolizumabi 4-nädalase ravina (1 viaal, 100 mg)	
Kohaldamise tingimused	Vajalik on sätestada nii ravi alustamise kui lõpetamise täpsed kriteeriumid ning kaaluda võimalust ühildada astma bioloogiline ravi omalizumabi ja mepolizumabiga ühe teenuse koodi alla.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Võrreldes omalizumabiga kaaneks 15 patsiendi mepolizumab-raviga ■ euro suurune lisakulu aastas.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kopsuarstide Selts taotleb teenuse „Bioloogiline ravi mepolizumabiga (Nucala) raske püsiva eosinofiilse astma korral (RHK 10 kood J45)“ lisamist loetellu patsientidel, kellel konventsionaalne ravi ei ole olnud tulemuslik. Võrreldes omalizumabiga, kaasneb mepolizumab-raviga ■ euro suurune lisakulu patsiendi kohta aastas. 15 patsiendi mepolizumab-raviga kaasneb ■ euro suurune lisakulu aastas. Kuluneutraalsuse saavutamiseks on vajalik täiendav mepolizumabi hinnalangus ■% ulatuses.	

6. Kasutatud kirjandus

¹http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003860/WC500198037.pdf

² www.ginasthma.org

³ <https://www.nice.org.uk/guidance/GID-TAG519/documents/appraisal-consultation-document>

⁴ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/tracking/cdr_SR0461_Nucala.pdf