

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Sclerosis multiplex'i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur
Taotluse number	1295
Kuupäev	05.2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb uue teenuse „Sclerosis multiplex'i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Haigekassa soodusravimite loetelu kaudu on sclerosis multiplexi raviks kättesaadavad beetainterferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid ja dimetüülfumaraat.

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on sclerosis multiplexi raviks kättesaadavad järgmised teenused:

234R „Sclerosis multiplex'i baasravi tsütostaatikumidega, üks manustamiskord“

346R „Sclerosis multiplex'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, 4-nädalane ravikuur“, mis võimaldab kasutada toimeaineid natalizumab ja fingolimood.

349R „Sclerosis multiplex'i ravi alemtuzumabiga, üks vial (12 mg)“

Teenustele kehtivad järgnevad rakendustingimused:

Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 346R) ja ravi alemtuzumabiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 349R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon, glatirameeratsetaat teriflunomiid või dimetüülfumaraat);

2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist.

Koodiga 346R tähistatud ravimiteenuse korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas kuni kolmteist 4-nädalast ravikuuri aastas kindlustatud isiku kohta tulenevalt 4-nädalaste ravikuuride hulgast, mille vältel kindlustatud isik on ravi saanud.

Haigekassa võtab ravi eest alemtuzumabiga (kood 349R) tasu maksmise kohustuse üle haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas kindlustatud isiku esimesel raviaastal kuni viiel järjestikusel päeval saadud ravi eest (5 vial), teisel aastal kuni kolmel järjestikusel päeval saadud ravi eest (3 vial) ning järgnevatel aastatel haiguse aktiivsuse taastumise korral vastavalt vajadusele aastas kuni kolmel järjestikusel päeval saadud ravi eest.

Taotletav preparaat on näidustatud sclerosis multiplex'i ägenemistega kulgevate vormide raviks ning primaarselt progresseeruva sclerosis multiplex'i raviks. Esimese vormi raviks on patsientidele haigekassa poolt rahastatud mitmed ravivõimalused (sodusravimid ja teenused 234R, 346R ja 349R), kuid primaarselt progresseeruva vormi osas ravi puudub. Viimase vormiga patsiente on 10-15% kõigist sclerosis multiplexiga patsientidest. Okrelizumab on

esimene ja seni ainus toimeaine, mis on näidanud efektiivsust primaarselt progresseeruva sclerosis multiplexi ravis.

Ägenemistega kulgeva sclerosis multiplexi patsientidel läbi viidud kolmanda faasi randomiseeritud uuringud OPERA I ja II¹ võrdlesid okrelizumabi beeta-1a-interferooniga. Aastas esinevate haiguse ägenemiste määr oli okrelizumabi patsientide hulgas madalam kui beeta-1a-interferooni patsientide hulgas nii uuringu OPERA I (0,16 vs 0,29; P<0,001) kui ka uuringu OPERA II (0,16 vs 0,29; P<0,001) andmetel. Kahe uuringu koondanalüüs näitas, et patsientide hulk, kellel puue 12 nädala jooksul (9,1% vs 13,6%; P<0,001) ja 24 nädala jooksul (6,9% vs 10,5%; P<0,001) süvenes, oli madalam okrelizumabi grupis.

Primaarselt progresseeruva sclerosis multiplexi patsientidel läbi viidud uuring ORATORIO² võrdles okrelizumabi platseeboga, uuringusse olid kaasatud 18-55 aastased patsiendid, kelle puude skoor (EDSS) jäi vahemikku 3.0 - 6.5 ning funktsionaalsete süsteemide skoor oli vähemalt 2.0. Uuringu andmetel oli patsientide hulk, kellel puue 12 nädala jooksul (32,9% vs 39,3%; P=0,03) ja 24 nädala jooksul (29,6% vs 35,7%; P=0,04) süvenes, madalam okrelizumabi grupis. Ajaline 25 jala (7,62 meetrit) läbimise jõudlus halvenes 120 ravinädalaks 38,9% okrelizumabi grupis ja 55,1% platseebo grupis.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja andmetel on ravimi Ocrevus 30mg/ml 10ml ametlik hind koos käibemaksuga 6 540€, tootja pakub ravimit püsiallahindlusega, mille korral on ühe pakendi maksumuseks [redacted]€.

Ravimi algannus 600 mg manustatakse kahe eraldi intravenoosse infusioonina: esimene 300 mg, millele 2 nädalat hiljem järgneb teine 300 mg infusioon. Järgnevad annused manustatakse ühe 600 mg intravenoosse infusioonina iga 6 kuu järel.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Okrelizumabi kulutõhusust võrreldes beeta-1a-interferooniga sclerosis multiplexi ägenemistega kulgeva vormi ravis on hinnatud Ameerika Ühendriikide tervishoiu rahastaja perspektiivist lähtuvalt. Teostatud majandusmudel põhines OPERA uuringutel ning selle ajahorisondiks oli 20 aastat. Okrelizumabiga säästeti mudeli andmetel 63 822\$ ning sellega võideti 0,046 täiendavat eluaastat ja 0,556 täiendavat kvaliteetset eluaastat³.

Austraalia (PBAC)

Ägenemistega kulgeva⁴ sclerosis multiplexi raviks soovib PBAC okrelizumabi kasutamist, soovitus põhineb kuluminimiseerimise analüüsil võrreldes fingolimoodiga. Leiti, et okrelizumab on efektiivsuse ja ohutuse osas samaväärne alemtuzumabi, natalizumabi ja fingolimoodiga.

¹ Hauser SL et al (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. N Engl J Med 376: 221-34.

² Montalban X et al (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med 376; 209-20.

³ Yang H et al (2017). Cost-effectiveness analysis of ocrelizumab versus subcutaneous interferon beta-1a for the treatment of relapsing multiple sclerosis. J Med Econ 20(10):1056-1065.

⁴ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-07/files/ocrelizumab-psd-july-2017.pdf>

Primaarselt progresseeruva⁵ sclerosis multiplexi raviks ei soovita PBAC okrelizumabi kasutamist tuleneval tagasihoidlikust efektiivsusest ja kõrgest ning ebakindlast kulutõhususe näitajast. Puudusena toodi välja, et okrelizumabi efektiivsus vanematel kui 55 aastastel patsientidel või patsientidel, kelle puude skoor (EDSS) on suurem kui 6.5, pole teada. Leiti, et tulenevalt eelnevast on kulutõhususe näitaja alahinnatud, kuna okrelizumab on kogu sihtgrupil tõenäoliselt vähem efektiivsem kui ONTARIO uuringus. Okrelizumabi ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks võrreldes parima toetava raviga saadi 105 000 – 200 000\$.

Kanada (CADTH)

Ägenemistega kulgeva⁶ sclerosis multiplexi raviks soovitab CADTH ocrelizumabi kasutamist, juhul kui hinda langetatakse vähemalt 50%, mis tagaks sobiva kulutõhususe taseme ehk alla 50 000\$. Tootja oli esitanud kulutõhususe analüüsi, mis võrdles okrelizumabi kõigi Kanadas rahastatud preparaatidega (alemtuzumab, natalizumab, interferoonid, glatirameeratsetaat, dimetüülfumaraat, teriflunomiid, fingolimood ja daklizumab).

Primaarselt progresseeruva⁷ sclerosis multiplexi raviks soovitab CADTH ocrelizumabi kasutamist, järgmistel tingimustel: ravi alustatakse 18-55 aastastel patsientidel; diagnoos on kinnitatud McDonald 2010 kriteeriumite põhjal ja puude skoor (EDSS) jääb vahemikku 3.0-6.5; funktsionaalsete süsteemide skoor on vähemalt 2.0; haigus on kestnud vähem kui 15 aastat neil, kelle EDSS skoor on üle 5.0 või vähem kui 10 aastat neil, kelle EDSS skoor on alla 5.0. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kelle EDSS skoor on 7.0 või kõrgem. Kompenseerimise eelduseks on ka hinnalangus. Tootja poolt esitatud mudeli andmetel võidetakse okrelizumabiga võrreldes parima toetava raviga 0,72 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning sellega kaasneb täiendav kulu 206 957\$, mis teeb ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks 285 741\$. CADTH leidis, et tegelik kvaliteetse eluaasta maksumus on 588 143\$, mis eeldab taotlejalt 82% hinnalangust.

Ühendkuningriigi (NICE) ja Šotimaa (SMC) hinnangud on pooleli ja avaldatakse eeldatavasti 2018 aasta teises pooles.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ägenemistega kulgeva sclerosis multiplexi korral on okrelizumabi alternatiiviks teised bioloogilised toimeained: fingolimood, natalizumab ja alemtuzumab. Kuna alemtuzumabi annustamine on teistest toimeainetest väga erineva skeemiga (5 päeva esimesel aastal, 3 päeva teisel aastal ja vajadusel 3 päeva aastast järgmistel aastatel) siis võrdleb haigekassa ravi maksumust ainult fingolimoodi ja natalizumabiga. Tabelis 1 on näha, et okrelizumab on samas hinnaklassis toimeainetega natalizumab ja fingolimood.

⁵ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/ocrelizumab-psd-november-2017.pdf>

⁶ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf

⁷ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0542_cdr_complete_Ocrevus_PPMS_Apr_30_18_e.pdf

Tabel 1. Kulu ühe patsiendi aastaseks raviks alternatiivsete ravimite kasutamisel

Toimeaine	Hind	Aasta maksumus
fingolimood, natalizumab (346R)	1 282,13	16 667,69
okrelizumab 300mg		

Primaarselt progresseeruva sclerosis multiplexi korral on okrelizumabi alternatiiviks parim toetav ravi ehk sümptomite nagu valu, spastilisus, väsimus, depression ja põiepidamatus leevendamine. Haigekassale pole teada mitu eluaastat okrelizumabiga võrreldes parima toetava raviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eesti oludes arvutada.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul asendab okrelizumabi lisamine loetellu osaliselt teenuse 346R kasutamist, kuid kuna katmata ravivajadus on suur, siis teenuse 346R kasutajate arv ei vähene ning lisaks lisanduvad ka primaarselt progresseeruva sclerosis multiplexiga patsiendid. Taotleja hinnangul peaks arvestama 10 lisanduva patsiendiga aastas.

Tabel 2. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

	aasta t^* 2019	aasta $t+1$ 2020	aasta $t+2$ 2021	aasta $t+3$ 2022
Patsiente	10	20	30	40
Maht (mg)	12000	24000	36000	48000
Lisakulu (€)				

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ravim kuulub tervishoiuteenuste loetellu, patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ägenemistega kulgeva sclerosis multiplexi korral peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimi või okrelizumabiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 346R) ja ravi alemtuzumabiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 349R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste (v.a. primaarselt progresseeruv vorm) koosinemise korral:

- 1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon, glatirameeratsetaat teriflunomiid või dimetüülfumaraat);
- 2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist.

Tulenevalt primaarselt progresseeruva sclerosis multiplexiga patsientidel läbi viidud uuringusse kaasatud sihtgrupist ning Kanada ekspertide seatud piirangutest tuleks antud vormi korral seada järgnevad piirangud: Primaarselt progresseeruva sclerosis multiplex'i vormi korral alustatakse ravi 18-55 aastastel patsientidel, kelle diagnoos on kinnitatud McDonald 2010 kriteeriumite põhjal ja puude skoor (EDSS) jääb vahemikku 3.0-6.5 ning funktsionaalsete süsteemide skoor on vähemalt 2.0. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kelle EDSS skoor on 7.0 või kõrgem.

Koodiga 346R tähistatud ravimiteenuse korral võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas kuni kolmteist 4-nädalast ravikuuri aastas kindlustatud isiku kohta tulenevalt 4-nädalaste ravikuuride hulgast, mille vältel kindlustatud isik on ravi saanud. Koodiga 346R tähistatud tervishoiuteenuse korral rakendatakse koefitsenti 6,5 juhul, kui toimeainena kasutatakse okrelizumabi.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Sclerosis multiplex'i ravi okrelizumabiga, 6-kuuline ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teenus 346R ja 349R	Ägenemistega kulgeva sclerosis multiplexi korral on okrelizumabi alternatiiviks toimeained: fingolimood, natalizumab ja alemtuzumab. Primaarselt progresseeruva sclerosis multiplexi korral on okrelizumabi alternatiiviks parim toetav ravi, efektiivsed alternatiivid puuduvad.
Kulutõhusus	Okrelizumabravi on samas hinnaklassis teenusega 346R (natalizumab, fingolimood). Ägenemistega kulgeva vormi korral võib okrelizumabi seega kulutõhusaks lugeda, primaarselt progresseeruva vormi korral pole kulutõhusus Eesti oludes teada.	
Omaosalus	Ravimi lisamisel tervishoiuteenuste loetellu, patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Lisanduvate patsientide arv aastas ca 10 (primaarselt progresseeruva vormiga)	

	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 2-3	
Teenuse piirhind	Teenuse 346R hetkel kehtiv piirhind 1282,13€ võimaldaks kasutada ka okrelizumabi	
Kohaldamise tingimused	<p>Ägenemistega kulgeva sclerosis multiplexi korral peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:</p> <p>Ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimi või okrelizumabiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 346R) ja ravi alemtuzumabiga sclerosis multiplex'i (RHK 10 kood G35) korral (kood 349R) alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendil järgmiste tingimuste (v.a. primaarselt progresseeruv vorm) koosinemise korral:</p> <p>1) eelnevalt ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga (beetainterferoon, glatirameeratsetaat teriflunomiid või dimetüülfumaraat);</p> <p>2) vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist neuroloogilist puuet põhjustanud ägenemist.</p> <p>Primaarselt progresseeruva sclerosis multiplex'i vormi korral alustatakse ravi 18-55 aastastel patsientidel, kelle diagnoos on kinnitatud McDonald 2010 kriteeriumite põhjal ja puude skoor (EDSS) jääb vahemikku 3.0-6.5 ning funktsionaalsete süsteemide skoor on vähemalt 2.0. Ravi tuleb lõpetada patsientidel, kelle EDSS skoor on 7.0 või kõrgem.</p> <p>Koodiga 346R tähistatud tervishoiuteenuse korral rakendatakse koefitsenti 6,5 juhul, kui toimeainena kasutatakse okrelizumabi.</p>	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	10 uue patsiendi korral [REDACTED] €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse uue toimeaine lisamist teenuste loetellu sclerosis multiplexi ägenemistega kulgeva vormi ja	

	<p>primaarselt progresseeruva vormi raviks. Esimese vormi korral on toimeaine alternatiiviks teenus 346R ja 349R, teise vormi korral efektiivsed alternatiivid puuduvad. Ravi maksumus on samas hinnaklassis teenuse 346R maksumusega. Ägenemistega kulgeva vormi korral võib toimeainet kulutõhusaks lugeda, primaarselt progresseeruva vormi korral pole kulutõhusus teada.</p>	
--	---	--