

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Pemfiguse ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1344
Kuupäev	Mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue tervishoiuteenuse loomist „Pemfiguse ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur“ Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

Taotluse eesmärgiks on kanda Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu bioloogiline ravi rituksimabiga ravile allumatu ja refraktaarse pemfiguse raviks.

Pemfigus on potentsiaalselt eluohtlik haigus, mille ravis kasutatakse (toetudes taotluses viidatud kliinilistele uuringutele, metanalüüsidele ja rahvusvahelistele ravijuhistele) aina enam anti- CD20-monokonaalset antikeha rituksimabi. Eestis on kättesaadavad erinevate tootjate rituksimabi preparaadid, kuid vaid üks (Mabthera) omab näidustust pemfiguse raviks. Ülejäänud preparaatide puhul oleks tegemist pemfiguse ravis off-label kasutamisega

Pemfigus ehk villtõbi on potentsiaalselt eluohtlik autoimmuunne villiline naha ja limaskestade progresseeruv haigus ning enne süsteemse glükokortikoidravi võimalust suri enamik patsientidest kahe aasta jooksul pärast haiguse diagnoosimist. Haigust esineb harva, taotlejalt saadu info järgi diagnoositakse Kesk-Euroopas igal aastal miljoni elaniku kohta 2 uut pemfiguse juhtu, Euroopa Liidus on keskmine levimus 14 inimest 100 000 kohta. L10 diagnoosiga ravijuhtudel baseeruva statistika alusel on pemfigus põhidiagnoosina aastatel 2012-2018 märgitud 79-113 isikul aastas, ravijuhte on alates 2012. a algusest olnud 1583 (aastas keskmiselt 226 juhtu). TÜ Kliinikumis on 2013-2017 olnud statsionaarsel ravil 18 haiget diagnoosiga L10, ambulatoorselt jälgimisel 39.

Pemfigusel on mitmeid alavorme (nt *p. vulgaris*, *p. foliaceus*, *p. vegetans*, *p. paraneoplasticus*) ning haiguse raskuse hindamisel peetakse objektiivseimaks aktiivsuskooori PDAI (Pemphigus Disease Area Index Activity Score). PDAI väärtused ≥ 9 viitavad keskmise raskusega ja raskele pemfigusele. Haigus mõjutab oluliselt inimese elukvaliteeti ja töövõimet.

Haigus avaldub villide, erosioonide, koorikute ning naha irdumisena. Sageli kahjustuvad ka silmade, suu, seedetrakti ja/või anogenitaalpiirkonna limaskestad. Suur risk on sekundaarseteks infektsioonideks, sepsiseks, dehüdratsiooniks ning südamepuudulikkuseks.

Baasraviks on suukaudsed glükokortikosteroidid (prednisoloon), mis siiski alati monoterapiana ei anna remissiooni ja haiguse kontrolli all hoidmiseks on vajalik kasutada pikaajaliselt doose üle 10 mg päevas. Pikaajasel kortikosteroidravil on kõrvaltoimed (nt osteoporoos, katarakt, glaukoom, neerupealise puudlikkus, gastriit ja kõrgvererõhktõbi). Et minimeerida kortikoidravi annust, vajavad pemfiguse patsiendid sageli adjuvantravi immunosuppressantidega (asatiopriin,

mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, dapsoon, hüdroksüklorokviin), kuid nende kasutust piirab halb taluvus ja vähene efektiivsus. Kasutatud on ka intravenoosset immunoglobuliini (IVIG).

1.2. Taotletav teenus

Taotleja soovib, et rituksimab ravi võiks alustada neil pemfigust põdevatel patsientidel, kelle ravi mükofenolaadiga vähemalt 2-kuu vältel ei ole andnud soovitud raviefekti või on tekkinud ravi katkestamist sundivad kõrvaltoimed või mükofenolaadi kasutamine on vastunäidustatud.

Ravimit manustatakse kas 1000 mg kahepäevase vahetega või 4 x 375 mg/m² nädalaste vahedega. Haige premedikatsiooniks antakse enne infusiooni algust 1 g paratsetamooli ja 10 mg antihistamiinikumi, nt tsetiritsiini või loratadiini. Sarnaselt reumatoidartriidi raviskeemiga, soovatakse enne bioloogilist ravi infusioonina ka metüülprednisolooni 100 mg.

Ravim valmistatakse ette infusiooniks – määratud kogus rituksimabi kontsentrati süstitakse aseptiliselt apteegis või mujal meditsiinasutuse aseptika reegleid järgivates kohtades steriilset pürogeenivaba 0,9% naatriumkloriidi lahust või 5% glükoolilahust sisaldavasse infusioonikotti. Päevaravi- või statsionaarses osakonnas teostab öde määratud doosis rituksimabi infusiooni. Öde jälgib, et raviminfusioon kulgeks tõrgeteta ning kõrvaltoimeteta, vajadusel raviarsti kiire kättesaadavus ja elustamisvalmidus. Infusiooni lõppedes on vajalik patsienti jälgida veel 1-2 tunni jooksul kiiret tüüpi ülitundlikkusreaktsioonide riski tõttu. Pemfigusega haige jääb dermatoveneroloogi jälgimisele.

2018 aastal avaldatud ülevaates¹ tuuakse välja, et rituksimab on väga efektiivne erinevate pemfiguse vormide (*p. vulgaris*, *p. foliaceus*) ravis, eriti, kui haigus on olnud resistentne konventsionaalsele ravile. See väide põhineb 35-l allikal, kus kokku vaadeldi 474 villtõve juhtu. Kasutati kahte erinevat raviskeemi:

-- "Onkoloogiline raviskeem": 15 publikatsiooni, 375mg/m² rituksimabi 1x nädalas 4 korda ravikuuri jooksul. Ravi manustati traditsioonilisele ravile resistense pemfiguse korral. 59% patsientidest said lisaks kortikosteroid- ja immunosupressiivset ravi, 37,1% said lisaks ainult kortikosteroidravi, 3,9% said rituksimabi monoterapiat. Täieliku remissiooni saavutas 85% patsientidest, 28% säilitasid remissiooni ka ravita ja 15% patsientidest vajasis minimaalset ravi. Toodi ka välja, et efektiivseks täieliku remissiooni tekkeks läks vaja vähealt 3-4 infusiooni, 2 infusiooni efekt oli suhteliselt väike (33% täielikus remissioonis patsiente).

-- "Autoimmuunne raviskeem": 2 rituksimabi infusiooni doosiga kas 500mg või 1000mg infusioon 2 nädalase vahetega. Summarselt oli vaatluse all 283 patsienti 11 uuringus, 262 patsienti said ravi 1000 mg doosi skeemi alusel. 52% patsientidest said liskas ravi kortikosteroidi ja immunosupressandiga, 29% said lisaks ainult kortikosteroidravi, 19% said ainult rituksimabi. 49% patsientidest jäi pärast ravi lõppu ravivabalt täielikku remissiooni, 38% vajasis vaid minimaalset ravi ning 10% oli osaline remissioon.

Uuringus², mis haaras 22 pemfiguse diagnoosiga patsienti (17 ravimrefraktaarset ning 5 tõsiste vastunäidustustega glükokortikoidravile), kes olid saanud rituksimabravi, jälgiti 79 kuud. 21

¹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29064314>

² <https://stm.sciencemag.org/content/5/175/175ra30.long>

patsienti saavutasid 3. kuuks täieliku remissiooni, kuid 17 patsiendil tekkis ägenemine. Neist 7 (78%) patsiendil saavutati korduva rituksimab-raviga uus täielik remissioon. Uuringu lõpus oli 58% patsientidest täielikus remissioonis, sh 10 täielikult ravivabad ning 3 patsienti jätkasid prednisoloonravi <10 mg päevas; 9 patsiendil oli remissioon mittetäielik. Haiguse taasteke registreeriti 1-20% patsientidest 1 aasta ja 50% patsientidest 6 aasta järel pärast rituksimabi infusioone.

2015 aastal avaldatud metaanalüüsis³, mis kasutas 30 publikatsiooni, kirjeldati 578 pemfiguse (476 *p. vulgaris* ja 82 *p. foliaceus*) diagnoosiga patsiendi ravi rituksimabiga. Allikate hulgas oli 1 randomiseeritud uuring (kõrge vs madal rituksimabi doos) ning 3 võrdlusuuringut (kõrge vs madal doos ning rituksimab vs glükokortikoidravi). Ülejaanud 26 olid juhtuuringud. Leiti, et 76% patsientidest saavutas täieliku remissiooni keskmiselt 5,8 kuu jooksul. Remissioon kestis keskmiselt 14,5 kuud ning tõsiste kõrvaltoimete sagedus oli 3,3%. Relapside sagedus 6 kuu järel oli 2%, 12 kuu järel 14% ning kogu jälgimisaja jooksul 40.2%. Lisaks – 38,7% patsientidest ei vajanud enam ravi ning 38.8% patsientidest olid täielikus remissioonis vaid minimaalse ravimkoormuse juures. Relapse esines 40% rituksimab ravi saanutest ning keskmine aeg sümptomite taastekkeni 15,1 kuud arvestades ravi algusest. Samuti uuriti haiguse kulu sõltuvust manustatud rituksimabi doosist. Patsiendid jagati kahte rühma: kõrge doosiga ravitud (lümfoomi või reumaoidartriidi protokoll või 3-5 iganädalast infusiooni rituksimabi doosiga 375 mg/m² ja 4 iganädalast infusiooni doosiga 500 mg) ja madala doosiga ravitud (2 iganädalast infusiooni doosiga 375 mg/m² ja 2×500 mg infusiooni 15-päevase vahega). Suur rituksimabi annus seostus tugevalt pikema remissiooni ajaga võrreldes rituksimabi madalamas doosis saanud patsientidega (koefitsent 2,75 95% CI 1,19-4,75).

Briti Dermatoloogide Ühenduse ravijuhis⁴ aastast 2017 soovib rituksimabi esimese valiku ravivõimaluste seas (suukaudse prednisolooni, I.V. kortikosteroidi asatiopriini, mükofenolaadi ja nende kombinatsioonide kõrval) patsientidele, kes on refraktaarsed või ei talu konventsionaalseid kortikosteroide koos adjuvantse immunosupressiooniga. Samas nendib juhis, et NHS aktsepteerib seda alles kolmanda rea ravina, kus ravijuhise järgi asuvad ka tsüklofosfamiid, immunoabsorptsioon, metotreksaat, I.V. immunoglobuliin ning plasmaferees või plasmavahetus.

S2 (Euroopa Dermatoloogia Foorumi) ravijuhend⁵ soovib rituksimabi kolmandas reas pärast prednisolooni (1. rida), asatiopriini või mükofenolaate (2. rida). Alternatiiviks kolmandas reas loetakse I.V. immunoglobuliini ja immunoabsorptsiooni.

1.3. Alternatiiv

Taotletud sihtgrupis (patsiendid, kelle ravi mükofenolaadiga vähemalt 2-kuu vältel ei ole andnud soovitud raviefekti või on tekkinud ravi katkestamist sundivad kõrvaltoimed või mükofenolaadi kasutamine on vastunäidustatud) saab alternatiiviks lugeda intravenooset immunoglobuliini. Taotluses on näidatud alternatiivina ka mükofenolaati 2g/die või asatiopriini 1-3 mg/kg/die, kuid

³ <https://www.medicaljournals.se/acta/content/abstract/10.2340/00015555-2116>

⁴ <http://www.bad.org.uk/shared/get-file.ashx?id=5905&itemtype=document>

⁵

taotletud sihtgrupil on need ravimid ennast juba ammendanud või ei ole kõrvaltoimete tõttu kasutatavad.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Pemfiguse puhul on kasutatud erinevaid raviskeeme, kuid ravijuhised eelistavad skeemi, mille puhul infusioonina manustatakse kokku kaks doosi 1000 mg rituksimabi kahenädalase vahega või nelja nädala vältel kord nädalas 375 mg/m² (4 korda 500 mg)⁶. Ravi korratakse mitte varem kui 6-kuu möödudes. Taotleja hinnangul on tavaline intervall 12 kuud.

Ühe mg rituksimabi maksumus on hetkel tervishoiuteenuste loetelus 1,8233 €. Seega oleks kahe nädala ravimikulu 1 823,3 €, nelja nädala ravimi maksumus aga 3 646,6 €. Aastase ravi maksumus ühe patsiendi kohta oleks hetkel 3 646,6 - 7 293,2 €. Rituksimabile on turule jõudnud biosimilarid ning võib oodata selle jätkuvat hinnalangust. Võrdluseks mükofenolaatmofetiil kõrges doosis (2g päevas) püsiravi maksab aastas 2 500 €.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Teaduskirjanduses on avaldatud 2015. aastal üks rituksimabi kasutamise kuluanalüüs pemfiguse korral⁷, milles hinnati 89 patsiendi andmeid enne ja pärast rituksimabi ravile lülitamist. Leiti, et rituksimab tõi 30% kulude kokkuvõidu, peamiselt I.V. immunoglobuliinide kasutamise vähenemise arvelt.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Selgepõhjalist kulutõhususe analüüsi rituksimabi kasutuselevõtu kohta ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik koostada.

Haigekassa palus taotlejal esitada ülevaate ravikuludest nendel patsientidel, kelle senine ravi pole olnud ootuspärase tõhususega ning kel oleks taotluses nimetatud kriteeriumide alusel näidustatud ravi rituksimabiga. Taotleja on esitanud näited neljast SA TÜK patsiendist jälgimisperioodiga 1-7 aastat (kokku 15 patsient-aastat), kellest kolm on saanud korduvalt I.V. immunoglobuliinravi, kellest omakorda üks plasmafereesi. Viidatud patsientide raviarvete maksumus ühe aasta kohta per patsient oli 8 378 €, milles ei kajastu soodusravimite kulud. Taotletav ravi rituksimabiga maksab hetkel sõltuvalt patsiendi individuaalsest vajadusest 3646,6 – 7293,2 € (üks kuni kaks ravikuuri aastas). Sellele lisanduvad eriarstivisiitide, analüüside ning rituksimabi manustamise kulud – taotleja poolt koostatud loetelu alusel 268 – 1 072 € aastas, sõltuvalt kas rituksimabi manustatakse 4 või 2 korda kuus ning kas patsiendi individuaalne ravivajadus on 1 või 2 korda aastas. Maksimaalne kulu rituksimabiga oleks kõige kehvemal juhul 1 072 + 7 293 = 8 365 € aastas. Ravim vähendab pemfiguse sümptomeid ning parandab töövõimet, kuid tõstab päevaravi infusiooniga seoses kulusid võrreldes adjuvantsete tabletravidega

⁶ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3510419/>

⁷ https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.2310/7750.2014.14092?rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&journalCode=cmsa

Olemasolevate andmete alusel võib rituksimabi pidada pemfiguse ravis taotletud tingimustel tõenäoliselt kuluneutraalseks või kulusäästvaks (kõik patsiendid ei vaja ravi rituksimabiga 2 korda aastas).

Kuna diagnoosikood ei erista haiguse raskusastet, ei ole haigekassal raviarvete andmebaasist täpsemaid andmeid välja võtta.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulga baastasemeks 10 patsienti, millele võib igal aastal lisanduda 2 patsienti.

Seega oleks uue teenuse peale vaja planeerida esimesel aastal kuni 73 000 €. Pikemas perspektiivis oleks teenus aga suure tõenäosusega kulusäästev, kuna rituksimabi hind lähiaastatel tõenäoliselt langeb ning teenuse kasutamine vähendab kulu alternatiivsetele teenustele (plasmaferees, I.V. immunoglobuliin)

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ei kohaldu

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja on uuele teenusele välja pakkunud järgmised rakendustingimused:

Ritüksimab-ravi on näidustatud, kui on täidetud järgmised kriteeriumid:

- 1) Tegemist on keskmise raskusega või raske pemfigusega (PDAI ≥ 9) või haigus mõjutab oluliselt patsiendi elukvaliteeti DLQI ≥ 10 ;
- 2) Haiguse raviks ja ägenemiste vältimiseks vajatakse prednisolooni annuseid ≥ 10 mg/die pikema perioodi kui 12 nädala vältel;
- 3) Adjuvantravi asatiopriini või mükofenolaat mofetiiliga ei ole efektiivne, on vastunäidustatud või põhjustab kõrvaltoimeid;
- 4) Ravi alustamise otsustab vähemalt kahest dermatoloogist koosnev konsiilium.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Pemfiguse ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	

Teenuse alternatiivid	jah	I.V. immunoglobuliinid plasmaferees
Kulutõhusus	Ei ole võimalik arvutada. Tõenäoliselt on taotletav teenus kuluneutraalne või kulusäästev	Rituksimabile on tulnud turule biosimilarid. Lähitulevikus kulusääst tõenäoliselt suureneb
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis 10 patsienti (+2 igal aastal)	
Teenuse piirhind	3646,6 € neljanädalane ravikuur (max 2 korda aastas patsiendi kohta)	
Kohaldamise tingimused	jah	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Konkreetselt teenuse lisakulu kuni 70 000 €	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Taotletakse rituksimabi kasutuselevõttu raske pemfiguse raviks patsientidel kelle ravi mükofenolaadiga vähemalt 2-kuu vältel ei ole andnud soovitud raviefekti või on tekkinud ravi katkestamist sundivad kõrvaltoimed või mükofenolaadi kasutamine on vastunäidustatud.</p> <p>Taotletud sihtgrupil (mükofenolaat on ammendunud) pole kohase alternatiiviga otseseid võrdlusuuringuid läbi viidud. Võrreldes kortikosteroidraviga on rituksimab oluliselt efektiivsem.</p>	