

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi hiidrakulise arteriidi korral, neljanädalane ravikuur
Taotluse number	1565
Kuupäev	märts 2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse (kood 247R „Bioloogiline ravi hiidrakulise arteriidi korral, neljanädalane ravikuur“) kohaldamise tingimuste muutmist. Eesmärk on kaotada bioloogilise ravimi totsilizumabi kasutamisel manustamise kordade piirang kuni 13 korda patsiendi kohta hiidrakulise arteriidi näidustusel. Ravimiteenus lisati loetellu 2019. a.

Taotleja kirjelduse järgi on hiidrakuline arteriit (RHK-10 järgi M31.5; M31.6) harvaesinev kõrge põletikulise aktiivsusega krooniline haigus, mis haarab suuri ja keskmiseid artereid. Haiguse kõige tõsisemateks tüsistusteks ebapiisava ravi korral on aordi aneurüsm, aordidissektsioon ja pimedaks jäämine. Patsiendil esinevad üldised haiguse sümptomid pärsvad tema elukvaliteeti ja töövõimet.

Hiidrakulise arteriidi patogeneesis on keskne roll interleukiin 6 (IL-6) vahendatud põletikuprotsessil.^{1,2} Käesolevalt on hiidrakulise arteriidi ainsaks ravivõimaluseks kõrges annuses glükokortikoidid, mis pole alati piisavalt efektiivsed ning millega esineb kõrge tüsistuste risk.^{3,4}

Euroopa Ravimiameti ravimi omaduste kokkuvõtte alusel on alates septembrist 2017 ravimpreparaat RoActemra (totsilizumab) süstelahus süstlis 162 mg näidustatud hiidrakulise arteriidi raviks täiskasvanud patsientidel.⁵

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati 2017. a mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud võrdlusgrupiga III faasi uuringus (GiACTA).^{6,7} Leiti, et iganädalasel totsilizumabi kasutamisel saavutas haiguse püsiva remissiooni 52. nädalaks 56% patsientidest ja 53% patsientidest üle nädala manustatava totsilizumabi rühmas, võrreldes 14% patsientidega 26-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmas ja 18% patsientidega 52-nädalase prednisolooni annuse langetamisega platseebo rühmas.

2021. a publitseeriti GiACTA⁸ uuringu II osa (jätku-uuring) ehk pikaajalise avatud totsilizumabi ravi efekti hindamise uuring. Eesmärgiks oli hinnata raviefektiivsuse püsimist ja ravi vajadust peale 52 nädalat kestnud ravi, glükokortikoidide kumulatiivset annust ning ravimi pikaajalist kliinilist ohutust. Uuringu tulemused näitasid, et esimesel raviaastal totsilizumabiga remissiooni saavutanud patsientidest 42% püsivad järgneva 2 aasta jooksul totsilizumabi ja glükokortikoidi ravi vabas remissioonis. Patsiendid, kellel esines 2 aastase jälgimisperioodi ajal tagasilöökk ja haiguse ägenemine, saavutasid kiiresti remissiooni totsilizumabiga ravi uuesti alustamisel (totsilizumabi monoterapiaga 15 päeva jooksul; totsilizumabi ja glükokortikoidi kombinatsiooniga 16 päeva jooksul võrreldes 54 päevaga glükokortikoidi monoterapiaga). Lisaks leiti, et totsilizumabi kasutamisel vajavad patsiendid glükokortikoidi madalamas annuses.

Keskmine aeg haiguse ägenemiseni peale raviga saavutatud kliinilist remissiooni oli 576 päeva iganädalase ja 454 ülenädalase totsilizumabi manustamise grupis võrreldes 202 päevaga platseebo grupis.

BSR (The British Society for Rheumatology) hiidrakulise arteriidi uuendatud ravijuhend⁹ (aastast 2020) soovib kõrges annuses (40-60 mg/päevas) glükokortikoidi kasutamist ja korduva ägenemise või ebaõnnestunud glükokortikoidide annuse vähendamise korral metotreksaadi või totsilizumabi lisamist raviskeemi.

EULAR (European League against Rheumatism) uuendatud ravijuhend¹⁰ (aastast 2018) soovib ägenenud hiidrakulise arteriidi raviks kasutada kõrges annuses (maksimaalselt 60 mg/päevas) glükokortikoidi (soovituse tugevus C ja tõenduspõhisus 4) ning haiguse kontrolli alla saades jätkata glükokortikoidi annusega 15–20 mg/päevas 2-3 kuu jooksul ning hiljem 1 aasta \leq 5 mg/päevas. Täiendavat ravi (totsilizumab, metotreksaat) kasutada patsientidel, kellel on refraktaarne või retsideeruv hiidrakuline artriit või patsiendid, kellel on tekkinud haigusest tingitud tüsistus/tervisekahjustus.

Totsilizumabi kasutamist hiidrakulise artriidi raviks pole haigekassale teadaolevalt veel Eesti ravijuhendites käsitletud. Totsilizumab sai hiidrakulise arteriidi näidustusel Euroopa Liidus müügiloa septembris 2017, kuid BSR ja EULAR ravijuhendid pärinevad vastavalt aastast 2010 (uuendus 2020) ja 2009 (uuendus 2018).

2. Taodeldava tervishoiuteenuse kulud

Totsilizumabi manustatakse hiidrakulise arteriidi näidustusel 162 mg üks kord nädalas nahaaluse süstena. Totsilizumabi 4-nädalase ravikuuri (RoActemra 162 mg süstelahus süstlis, 4 süstlit) ravimiteenuse hind on 1103,91 eurot. Ühe patsiendi 52-nädalase ravi (13 manustamise korda) maksumus on **14 350,83 eurot**.

Taotleja hinnangul on Eestis ravi saanud patsientidest 28% saavutanud haiguse remissiooni 13 manustamise korraga, 33% patsientidest vajavad haiguse remissiooni saavutamiseks ja tüsistuste vältimiseks pikemat ravi kui 13 manustamise korda. 17% patsientidest on ravi katkestanud kõrvaltoimete tõttu.

Eesti Haigekassa andmetel on ravi saanud isikuid 18 ning teenusele kulunud summa **180 931€** (2022 a seisuga).

Taotleja info kohaselt jagunevad patsiendid järgmiselt:

- 5 patsienti on saavutanud 13 manustamise korraga haiguse remissiooni
- 1 patsient on saavutanud 15 manustamise korraga haiguse remissiooni
- 4 patsienti on saavutanud 18 manustamiskorraga haiguse remissiooni
- 1 patsient on saanud ravi 21 manustamise korda ning vajab ravi jätkamist kõrge haiguse tüsistuste riski tõttu
- 3 patsienti on ravi katkestanud kõrvaltoimete tõttu
- 1 patsient saab ravi vähendatud manustamise sagedusega kõrvaltoimete tõttu
- 3 patsiendil on ravi äsja alustatud või käimas

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE¹¹ (Inglismaa) (avaldatud 2018) soovib totsilizumabi hüvitamist, kui seda kasutatakse koos glükokortikoididega nende annust vähendades (ja monoravina pärast glükokortikoidide manustamise lõpetamist), vaid taastekkinud või refraktaarse hiidrakulise arteriidi korral, kui patsienti ei ole veel ravitud totsilizumabiga ja ravi kestab maksimaalselt ühe aasta ning ravimitootja tagab ravimi kättesaadavuse kokku lepitud allahindlusega.

NICE seadis nimetatud piirangud, sest üldpopulatsioonis ei olnud totsilizumabi kasutamine kulutõhus, kuid taastekkinud või refraktaarse haigusega patsientidel oli totsilizumab, kui seda

kasutatakse maksimaalselt üks aasta, vaid glükokortikoidide kasutamisega võrreldes kulutõhus, ICER_{QALY}=28 182 eurot (24 977 £).

NICE tõi välja, et glükokortikoidide annuse langetamine 52 nädala jooksul GiACTA uuringus ei peegelda Inglismaa tegelikku kliinilist praktikat (18-24 kuud) ning see võib uuringus saadud tulemusi totalsilizumabi paremuse suunas kallutada. Lisaks leiti, et kuna totalsilizumabiga samaaegselt tuleb siiski kasutada glükokortikoidide, siis pole selge, mil määral vähenevad totalsilizumabi kasutamisel glükokortikoididega seotud kõrvaltoimed.

SMC¹² (Šotimaa) (avaldatud august 2018) soovitusel on sarnased Inglismaale. Šotimaa toob välja, et taastekkinud või refraktaarse haigusega patsientidel oli totalsilizumab, kui seda kasutatakse maksimaalselt üks aasta, vaid glükokortikoidide kasutamisega võrreldes kulutõhus, ICER_{QALY}=27 492.22 eurot (24,561 £).

CADTH (Kanada)¹³ (avaldatud aprill 2018) soovitusel on sarnased eelmistele.

3.2. Kulutõhusus Eestis

2018. a aktsepteeris Ravimikomisjon ravimi rahastust tingimusel, et ravi ei osutu pikemaks kui 13 manustamise korda patsiendi kohta. Tootja ei ole esitanud täiendavat majandusanalüüsi ja samuti ei ole haigekassale teadaolevaid kulutõhususe raporteid avaldatud. Tagamaks samaväärset kulutõhusust olukorras, kus ravikordade arv ei ole piiratud, peab langema teenuse hind, et lisakulu ei kaasneks.

Võttes arvesse seda, et vähemalt 13 manustamise korda on Eestis saanud 18-st patsiendist 11 ning kui mitme manustamise korraga on patsiendid saavutanud remissiooni, saab teha kalkulatsioonid: $(13+15+18+21)/4 = 16,75$. Ümardatult 17 korda vajaksid praeguste andemete põhjal keskmiselt patsiendid ravikordi remissiooni saavutamiseks.

Ühe raviteenuse korra hind on 1103,91€ ning haigekassa on arvestanud, et on nõus rahastama 13 manustamise korda patsiendi kohta ($13 \times 1103,91€ = 14\ 351€$). Kolme aasta peale on Eestis teenust kasutanud 18 patsienti. Keskmiselt vajaksid patsiendid remissiooni saavutamiseks 17 manustamise korda, mille hind oleks **18 766€** ($17 \times 1103,91€$). Kui haigekassa oleks nõus teenust rahastama, siis peaks uue teenuse hind olema hetkel olevast teenuse hinnast soodsam ehk **844,17 €** ($14\ 350,83€/17$). Hinnalangus oleks 259,74€, mis on **23,5%** ($1103,91€ - 844,17€$). Tegelikuses ei oska keegi prognoosida täpset patsientide arvu aastas ning kui pikalt nad teenust vajaksid. Lisakulu võib osutada prognoositust suuremaks. Kui hinda langetada haigekassa soovitatud hinnatasemele (844,17 €), ei kaasneks tõenäoliselt muudatusega lisakulu. Samas EURIPID-i¹⁴ andmetele tuginedes (31.01.2023 seisuga) peaks hinnalangus olema veelgi suurem. 13 Euroopa riigis ravimi hulgimüügi sisseostuhind madalam kui Eestis. Nendeks riikideks on Poola, Ungari, Bulgaaria, Kreeka, Slovakkia, Prantsusmaa, Sloveenia, Tšehhi, Leedu, Itaalia, Belgia, Austria, Hispaania. Eestis on teenuse CIP hind 1006,37€, võrreldes Ida-Euroopa hindadega, kus ravimi CIP hind jääb vahemikku 582-720€. Saavutamaks teiste Euroopa riikidega võrreldavat hinnataset, oleks põhjendatud ravikuuri teenuse hind **641,35 €**, mille saavutamiseks tuleks langetada praeguse teenuse hinda umbes **42%**.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Alates 2019. aastast lisandus tervishoiuteenuste loetellu bioloogiline ravi hiidrakulise arteriidi näidustusel, neljanädalane ravikuur (247R). Hetkel on teenust saanud 18 patsienti, haigekassa kulu 180, 931€. Haigekassa rahastab 13 manustamise korda ühe patsiendi kohta (neljanädalase ravikuuri maksumus 1103,91€).

Eesti Reumatoloogia Seltsi andmete põhjal ei ole 13 manustamise kordade arv piisav, praeguste andmete kohaselt on keskmise manustamise korra vajadus patsiendi kohta 17. Seega neli

manustamise korda rohkem kui hetkel rahastatud. Tuginedes Eesti Haigekassa 2020-2022 aasta statistikale, vajab aastas ravi keskmiselt 10 patsienti.

Kui teenuse hind ei muutu ning teenust kasutatakse keskmiselt 17 korda, kaasneks haigekassale 10 patsiendi korral lisakulu **44 156€** aastas. Teenuse hinna langetamisel 23,5% oleks muudatus kuluneutraalne. Kui teenuse hind langeks 42% vastavalt EURIPID-i andmetele kaasneks haigekassa eelarvele sääst **34 479€**. Kuna teenust vajavate patsientide ning teenuse kordade arvu on keeruline ennustada, jääb täpne lisakulu mõju ebaselgeks.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul, kui taotlus rahuldada, siis 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

Kohaldamise tingimused on vajalikud. Kui totalsilzumabi müügiloahoidjaga jõutakse hinnaläbirääkimistel kokkuleppele, tuleks teenuse 247R rakendustingimustest eemaldada 13 manustamise korra piirang. Otsustamist vajab, kas piirang üldse ära kaotada või leppida kokku uus manustamise kordade arv, mis tagaks kuluneutraalsuse muudatuse osas.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi hiidrakulise arteriidi korral, neljanädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Reumatoloogia Selts	
Teenuse alternatiivid	Jah	Ravi glükokortikoididega, vajadusel metotreksaadiga
Kulutõhusus	Kulutõhusus pole teada	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Täpne vajadus ei ole teada, kuid keskmiselt 10 patsienti aastas vajaksid teenust 17 korda	
Teenuse piirhind	1 ravikuuri maksumus: 1103,91 eurot	
Kohaldamise tingimused	Kohaldamise tingimused on vajalikud. Kui totalsilzumabi müügiloahoidjaga jõutakse hinnaläbirääkimistel kokkuleppele, tuleks teenuse	

	247R rakendustingimustest eemaldada 13 manustamise korra piirang. Jäeb lahtiseks, kas piirang üldse ära kaotada või leppida kokku uus manustamise kordade arv, mis tagaks kuluneutraalsuse muudatuse osas.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kui ravimi teenuse hind langeb 23,5% siis lisakulu ei kaasne. Arvestades teiste riikide hindu oleks õiglase hinnatase 42% madalam.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Reumatoloogia Selts taotleb teenuse „Bioloogiline ravi hiidrakulise arteriidi korral, neljanädalane ravikuur“ kohaldamise tingimuste muutmist. Soovitakse kaotada teenuse rakendustingimustest 13 korra kasutamise piirang, kuna osa hiidrakulise artriidiga patsientidest vajavad teenust pikemalt. Kui olemasolev teenuse hind ei muutu tooks teenuse kasutamise kordade piirangu ära kaotamine aastas lisakulu 44 156€ . Saavutamaks teiste Euroopa riikidega võrreldavat tosilizumabi hinnataset, oleks põhjendatud teenuse hinna langus 42% , sellisel juhul kaasneks muudatusega sääst 34 479€ . Kuna teenust vajavate patsientide ning teenuse kordade arvu on keeruline ennustada, jääb täpne eelarve mõju siiski ebaselgeks.	

¹ Emilie, D. et al. Production of interleukin 6 by granulomas of giant cell arteritis. Human Immunology, 1994; 39, 17-24.

² Roche, N. E. et al. Correlation of interleukin-6 production and disease activity in polymyalgia rheumatica and giant cell arteritis. Arthritis & Rheumatology, 1993; 36, 1286-1294.

³ Dasgupta B, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. Rheumatology, 2010; 49, 1594-1597.

⁴ Mukthiyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. Annals of the Rheumatic Diseases, 2009; 68(3), 318-323.

⁵ http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000955/WC500054890.pdf (külastatud 06.03.2023)

⁶ <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa1613849> (külastatud 06.03.2023)

⁷ <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01791153?term=NCT01791153&rank=1> (külastatud 06.03.2023)

⁸ Stone JH, Han J, Aringer M, et al. Long-term effect of tocilizumab in patients with giant cell arteritis: open-label extension phase of the Giant Cell Arteritis Actemra (GiACTA) trial.

⁹ <https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/3/e1/5714024?login=false> (külastatud 06.03.2023)

¹⁰ <https://ard.bmj.com/content/annrheumdis/79/1/19.full.pdf> (külastatud 06.03.2023)

¹¹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta518/resources/tocilizumab-for-treating-giant-cell-arteritis-pdf-82606786726597> (külastatud 06.03.2023)

¹² <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/tocilizumab-roactemra-fullsubmission-smc2014/> (külastatud 06.03.2023)

¹³ <https://www.cadth.ca/tocilizumab-3> (külastatud 06.03.2023)

¹⁴ <https://database.euripid.eu/> (külastatud 06.03.2023)