

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	<i>Sclerosis multiplex</i> 'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, neljanädalane ravikuur
<b>Taotluse number</b>	1607
<b>Kuupäev</b>	mai 2024

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb Tervisekassa tervishoiuteenuste nimekirjas oleva teenuse 346R sihtgrupi laiendamist *sclerosis multiplex*'i (SM) ägenemistega kulgevate vormide raviks. Teenusekood 346R võimaldab ravimite okrelizumab, natalizumab ja fingolimood kasutamist.

Hetkel alustatakse ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga (teenusekood 346R) diagnoosi G35 korral vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel tingimusel, et varem on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga ning vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist ägenemist. Taotletakse kahe peamiselt kasutatava ravimi okrelizumabi ja natalizumabi rakendustingimuste muutmist ravimite näidustusele vastavaks.

*Sclerosis multiplex* (SM) ehk hulgiskleroos on kesknärvisüsteemi krooniline progresseeruv autoimmuunne põletikuline haigus, mille korral organismi immuunsüsteem ründab ja kahjustab närvikiudusid katvat müeliinkihti. Põletik kahjustab närvikiudusid ning viib erinevate neuroloogiliste sümptomite tekke ja inimese invaliidistumiseni. Sümptomid võivad olla väga erinevad. Enim on kirjeldatud tundlikkuse-, nägemise-, liikumis- ja tasakaaluhäireid, väsimust, valu, lihaskrampid ja -krampe. Hulgiskleroosi jagatakse ägenemiste ja remissioonidega kulgevaks hulgiskleroosiks (RRSM), sekundaarselt progresseeruvaks hulgiskleroosiks (SPSM) ning primaarseks progresseeruvaks hulgiskleroosiks (PPSM). 85%-l patsientidest diagnoositakse ägenemiste ja remissioonidega vorm (RRSM), millele on iseloomulikud perioodilised haigusnähtude süvenemised ja taandumised. Umbes 10-15% patsientidest on haigus algusest peale püsivalt progresseeruv ilma ägenemisteta (PPSM). Käesolev taotlus on keskendunud ägenemiste ja remissioonidega vormile (RRSM).

#### 1.2. Taotletav teenus

Teenusekood 346R võimaldab kasutada ravimeid okrelizumab, natalizumab või fingolimood. **Okrelizumab** (Ocrevus) on CD-20 monoklonaalne antikeha, mis on näidustatud *sclerosis multiplex*'i ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud aktiivne haigus. Taotletakse rakendustingimuste muutmist näidustusele vastavaks.

**Natalizumab** (Tysabri) on rekombinantne humaniseeritud anti- $\alpha$ 4-integriini antikeha, mis on ravimi omaduste kokkuvõtte alusel näidustatud haigust modifitseeriva monoterapiana täiskasvanutele väga aktiivse, retsiveeruva kuluga *sclerosis multiplex*'i (RRMS) raviks järgmistes patsiendirühmades:

- patsiendid, kelle haigus on väga aktiivne vaatamata täielikule ja adekvaatsele ravikuurile vähemalt ühe haigust modifitseeriva ravimiga;
- patsiendid, kellel on kiiresti välja kujunenud raske RRMS, nt kaks või enam töövõimetust põhjustavat ägenemist aastas ja üks või enam gadoliinium-kontrasteeruvat kollet aju magnetresonantsomograafial (MRT) või oluliselt enam T2 kahjustuskoldeid võrreldes varasema hiljutise MRT-ülevõttega. Taotletakse rakendustingimuste muutmist näidustusele vastavaks.

Okrelizumabi varase kasutamise seotud efektiivsust ja ohutust on uuritud kahes identses III faasi mitmekeskuselises randomiseeritud paralleelrühmaga uuringus **OPERA I** ja **OPERA II**<sup>1</sup>. Uuringusse kaasati patsiendid vanuses 18-55 aastat, kellel oli diagnoositud haigus McDonalds' kriteeriumite järgi, EDSS skaala\* skoor vahemikus 0-5,5, vähemalt 2 kliinilist ägenemist viimase kahe aasta jooksul (kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud). Kahe uuringu peale kokku randomiseeriti 1656 patsienti (N=821 OPERA I; N=835 OPERA II) suhtes 1:1 saama okrelizumabi (OKR) või beeta-1a-interferooni (INF). Uuringu topeltpime periood kestis 96 nädalat, millele järgnes avatud disainiga pikaajaline jätkuperiood, mille alguses võisid topeltpimedas perioodis INF saanud patsiendid minna üle OKR-ravile. Tänapäevaks on raporteeritud 10 aasta jälgimise andmed. Põhiuuringu esmane tulemusnäitaja oli aastale kohandatud ägenemiste määr (*annualized relapse rate*, ARR) 96.nädalal. Aastale kohandatud ägenemiste määr oli mõlemas uuringus oluliselt madalam okrelizumabi rühmades. Mõlemas uuringus oli ARR vastavalt 0,16 (0,12-0,2) OKR rühmas vs 0,29 (0,24-0,36) INF rühmas; 46-47% ägenemiste määra suhteline vähenemine OKR rühmades, p=0,001.

IIIb faasi uuring **ENSEMBLE**<sup>2</sup> oli prospektiivne avatud disainiga võrdlusrühmata uuring, milles hinnati okrelizumabi efektiivsust ja ohutust varase RRMS-iga patsientidel. Uuringusse kaasati 678 varases staadiumis RRMS patsienti vanuses 18-55 aastat, kellel oli diagnoositud haigus McDonalds' kriteeriumite järgi ning haiguse kestvus alla 3 aasta ning kes ei olnud varasemalt SM ravi saanud, EDSS skaala skoor  $\leq 3,5$  ning kellel oli eelneva aasta jooksul esinenud vähemalt üks kliiniline ägenemine, mis oli kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud. Uuringu raviperiood kestis 192 nädalat, mille jooksul said patsiendid 600mg okrelizumabi infusiooni iga 24 tunni järel. Raviperioodile järgnenud jälgimisperiood kestis vähemalt 48 nädalat. Peamised tulemusnäitajad olid aeg 24. ja 48.nädala jooksul kinnitatud puude süvenemiseni (24W/48W-CDP); 24. ja 48. nädala jooksul kinnitatud puude süvenemisega patsientide osakaal; kinnitatud puude vähenemisega patsientide osakaal (CDI), EDSS skoori muutus erinevatel ajahetkedel; aeg esimese protokollis defineeritud haiguse aktiivsuse ilminguni; aeg esimese ägenemiseni ning aastale kohandatud ägenemiste määr (ARR). 4-aastase ravi järel oli 66,4% patsientidest haiguse aktiivsuse ilminguteta, sh 77,9% kliinilise aktiivsuse ja 85% MRT aktiivsuse tunnusteta. 24.nädalal oli puude süvenemiseta 84,1% patsientidest ja 48.nädalal 85% patsientidest. Aastale kohandatud ägenemise määr oli 0,020 (95% UV 0,015-0,027), mis vastab ühele ägenemisele ~50 aasta järel. Meditsiiniline ekspert on välja toonud, et ENSEMBLE uuringus kirjeldatud haiguse progressioonita patsientide osakaal (84,1%) on kooskõlas OPERA I ja OPERA II uuringute varase

---

\* *Expanded Disability Status Scale*

RMS alagrupis eelnevalt ravimata patsientidel kirjeldatuga: 79% patsientidest ei esinenud 9-aastase raviperioodi jooksul 24 jooksul kinnitatud puude süvenemist.

Lisaks on taotleja esitanud retrospektiivse kohortanalüüsi<sup>3</sup>, mille andmed põhinesid US Commercial, Medicaid ja Medicare andmebaaside umbisikustatud elektroonsete terviselugude andmetel. Valimisse kaasati 1101 patsiendi andmed, kes olid saanud SM esmadiagnoosi 2016. aastal või hiljem; alustasid okrelizumab-ravi mistahes ajal peale diagnoosi saamist; olid vähemalt 12 kuud enne diagnoosi pidevalt kindlustatud ning kes olid esimese haigust modifitseeriva ravi alustamisel 18-64 aasta vanused. Valimisse kaasatud patsiendid jagati kahte kohorti vastavalt sellele, kas nad said okrelizumabi (OCR) esimeses või teises või enamas ravireas (1L OCR ja 2L+ OCR), ning sobitati 1:1 üldise jälgimisaja põhjal. Tulemustest selgus, et patsientidel, kes alustasid okrelizumab-ravi esimese rea ravina, oli aeg esimese ägenemisega seotud sündmuse (EOAR) tekkeni oluliselt pikem ja aastale kohandatud EOAR-de määr madalam kui teises ja enamas raviliinis okrelizumabi saanud patsientidel ( $p < 0,05$ ). Muuhulgas leiti, et okrelizumabi varase alustamisega kaasnes vähem hospitaliseerimisi ning haiguse kulgu modifitseeriva raviga mitte seotud kulud olid madalamad.

Natalizumabi efektiivsuse ja ohutuse kohta on esitatud kaks kliinilist uuringut, millest toob peamiselt esile III faasi kahe-aastase jälgimisajaga kliinilise uuringu **AFFIRM**<sup>4</sup>, milles randomiseeriti RRRSM-iga patsiendid suhtes 2:1 saama natalizumabi või platseebot. 2-aastase jälgimisperioodi lõpetasid 575 natalizumabi ning 281 platseeborühma patsienti. Esmane tulemusnäitaja esimesel aastal oli kliiniliste ägenemiste sagedus ning teisel aastal puude püsiva progresseerumise kumulatiivne tõenäosus, mida määratleti kui EDSS-i skoori tõusu 1,0 ja rohkem kui algtaase oli 1,0 või skoori tõusu vähemalt 1,5 kui algtaase oli 0, mis püsis 12 nädalat. Peale ühe aastast ravi vähendas natalizumab ägenemiste sagedust 0,26 ägenemisele aastas võrreldes 0,81 ägenemisega platseeborühmas ( $p < 0,001$ ), 68% ägenemiste vähenemine natalizumabi rühmas säilis kahe aastase perioodi vältel. Natalizumab vähendas puude raskuse progresseerumist mõõdetuna EDSS skaalal 54% (24 nädala kinnitus;  $p < 0,001$ ) ja kiiresti süveneva retsidiveeruva kuluga patsientide alarühmas 64% (24 nädala kinnitus;  $p < 0,008$ ).

#### Rahvusvaheliste ravijuhiste soovitus

NHS 2023. uuendatud ravijuhistes<sup>5</sup> on soovitatud esimese rea ravina kahe aasta jooksul esinenud vähemalt kahe ägenemise korral kõrge efektiivsusega ravimitest ofatumumabi ja okrelizumabi kasutamist. Väga kiiresti areneva tõsise haiguse korral soovitatakse HE ravimitest alemtuzumabi või okrelizumabi, kladribiini, natalizumabi või ofatumumabi.

ECTRIMS/EAN<sup>6</sup> 2018.a ravijuhises on toodud välja tugeva soovitusena alustada aktiivse kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud RRMS korral varakult haigust modifitseeriva ravimiga. Ravijuhend ei too konkreetse esmavaliku ravimi soovitusi, kuid konsensuse alusel on kirjeldatud laia valikuvõimalust erinevate ravimite vahel (interferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid, dimetüülfumaraat, kladribiin, fingolimood, daklizumab, natalizumab, okrelizumab ja alemtuzumab), mille valik sõltub patsiendi seisundist ja komorbiidsusest, haiguse tõsidusest ja aktiivsusest, ravimi ohutusprofiilist ning ravimite kättesaadavusest.

### 1.3. Alternatiiv

SM ägenemistega kulgeva vormi korral kasutatavad ravimid jagatakse madala ja kõrge efektiivsusega ravimiteks. Madalama efektiivsusega ravimitest on esimeses ravireas kättesaadavad beetainterferoonid, glatirameeratsetaat, teriflunomiid ning dimetüülfumaraat. Kõrge efektiivsusega ravimiteks loetakse natalizumabi, fingolimoodi, okrelizumabi, ofatumumabi, alemtuzumabi ning kladribiini. Kõik mainitud HE ravimid on Eesti patsientidele kättesaadavad, enamuse neist kolmandas ravireas. Teenuse 346R raames, milles sisaldub ravi okrelizumabi, natalizumabi või fingolimoodiga, saab ravi alustada konsiiliumi otsusel patsientidel, keda on ravitud vähemalt kahe esmavaliku ravimiga ning vaatamata eelnevale ravile on viimase aasta jooksul esinenud vähemalt kaks olulist ägenemist. Teenuse 349R raames on kättesaadav alemtuzumab samadel tingimustel. Manustamise erinevusest tingituna erinevad kahe teenuse rakendustingimused tervishoiuteenuste loetelus. Ofatumumab on samuti rahastatud kolmandas ravireas soodusravimite loetelu kaudu. Alates 2024. aasta jaanuarist on suukaudne kõrge efektiivsusega toimeaine kladribiin kättesaadav esimese valiku ravina kliiniliselt või pildidiagnostika abil määratletud äärmiselt aktiivse retsidiividega kulgeva hulgiskleroosi raviks täiskasvanutel. Tervisekassa statistikale tuginedes kasutatakse viimastel aastatel SM ravis üha enam ka näidustuseväliselt (*off-label*) toimeainet rituksimab. Rituksimabi kasutamist SM ravis on välja toodud nii Soome kui Rootsi ravijuhendites.

RIFUND-MS uuringu tulemused näitasid, et rituksimab on võrreldes dimetüülfumaraadiga efektiivsem retsidiivide ärahoidmisel RRSM patsientidel (HR 0,19 UV 0,06-0,62 p=0,006). Ravijuhendid ja uuringute tulemused viitavad, et rituksimab võib olla väärtuslik ravivõimalus varases staadiumis SM korral. Muuhulgas paistab silma Rootsi ulatusliku rituksimabi kasutamise poolest – retrospektiivsete uuringute andmetel on rituksimabi kasutatud ligikaudu pooltel juhtudest haigust modifitseeriva ravina RRSM patsientidel<sup>7:8</sup>. Rituksimabi kasutamine Eesti praktikas on välja toodud tabelis 1.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Okrelizumabi manustatakse esimesel kuul kahel korral 300mg annusena, edaspidi 6 kuu intervallidega korruga 600mg. Ühe patsiendi raviks kulub aastas 4 viaali okrelizumabi. Ühe viaali jaehind on Tervisekassale 4144,27€. Toimeaine okrelizumab kasutamisel kodeeritakse teenust 346R raviarvele 6,5 korda korruga, mis vastab 600mg annusele. Ühele kindlustatule võib okrelizumabi manustada kuni kaks korda 12 kuu jooksul.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)<sup>9</sup> soovib okrelizumabi rahastamist RRSM korral teises ravireas patsientidele, kellele alemtuzumab on vastunäidustatud või ei sobi. Positiivse rahastusotsuse eelduseks oli ravimi konfidentsiaalne allahindlus. Natalizumabi<sup>10</sup> on soovitatud ainult kiiresti areneva RRSM korral esimeses ravireas.

Šotimaa (SMC)<sup>11</sup> soovib okrelizumabi rahastamist RRSM korral teises ravireas patsientidele, kellele alemtuzumab on vastunäidustatud või ei sobi. Natalizumabi<sup>12</sup> on soovitatud monoterapiiana väga aktiivse ja kiiresti areneva RRSM patsientidel.

Irimaal (NCPE)<sup>13</sup> hinnati okrelizumabi esialgu 2018.a augustis ning siis ravimi rahastamist RRSM patsientidele ei soovitatud, kuna kulutõhusus oli võrreldes kasutatavate ravimitega

ebasoodne. Konfidentsiaalse allahindluse tulemusena rahuldati taotlus 2019.a oktoobris. Natalizumab on kiiresti areneva RRSM patsientidel soovitatud.

Kanada (CADTH)<sup>14</sup> soovib okrelizumabi rahastamist RRSM näidustusel aktiivse haigusega patsientidel tingimusel, et ravimi hind langeb vähemalt 50% ning patsient on pidevalt SM eksperdi poolt jälgitud. Natalizumab<sup>15</sup> on monoterapiana RRSM patsientidel soovitatud.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja ei ole käesoleva taotlusega esitanud täiendavat kulutõhususe analüüsi. Taotlusega on esitatud 2023.aastal avaldatud raport „*Sclerosis multiplex*’iga seotud majandusliku ja haiguskoormuse hindamine Eestis“, mille eesmärk on näidata ühiskonna ja riigi üleüldiste kulude arvestamist ja kulutuste vähenemist riigile, kui teha kõrge efektiivsusega ravi kättesaadavaks varasemas faasis. Alates 2024. aastast on Eestis soodusravimite loetelu kaudu kättesaadav kladribiin konsiiliumi otsuse alusel ägenemiste kulgeva hulgiskleroosi raviks, mida ainuüksi 1.kvartali jooksul alates ravimi kättesaadavaks tegemisest esimeses ravireas on kasutanud 61 patsienti (tabel 1). Tuginedes Tervisekassa statistikale on viimastel aastatel üha enam kasutatud toimeainet rituksimab, mis on hinna poolest tunduvalt soodsam kui müügiloaga kasutatavad HE ravimid. Seda on kasutanud 2023. aastal 37 isikut ning 2024. a esimese kvartali jooksul 28 isikut, kellest 19 patsienti on saanud seda esimeses ravireas. Sellest tulenevalt on kõrge efektiivsusega ravimeid kasutanud esimeses ravireas ainuüksi 2024. a esimesel kvartalil 80 SM patsienti.

**Tabel 1. Kõrge efektiivsusega SM ravimeid (diagnoos G35) kasutanud patsientide arv aastatel 2021-2024 (1.kvartal)**

Teenus/ravim	2021 a.	2022 a.	2023 a.	2024 a. I kvartal
346R	176	169	163	107
349R	9	6	3	3
kladribiin	17	22	15	
				61
276R	2	11	37	28
<b>Kokku</b>	<b>195</b>	<b>202</b>	<b>215</b>	<b>199</b>

346R - *Sclerosis multiplex*’i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, neljanädalane ravikuur

349R - *Sclerosis multiplex*’i ravi alemtuzumabiga, üks viaal (12 mg)

276R – Rituksimab 10mg i/v

Seega, tuginedes juba kättesaadavatele kõrge efektiivsusega SM ravimitele, peab Tervisekassa põhjendatuks lihtsustatud kuluminimeerimise analüüsi, milles võrreldakse ühe patsiendi aastase ravi maksumust soodusravimite loetelu kaudu 1. ravireas rahastatava kladribiiniga. HE ravimite erinevaid raviskeeme arvestades on optimaalseks kulude võrdlemiseks kasutatud 10 aastast ajahorisonti (tabel 2).

**Tabel 2. Kõrge efektiivsusega SM ravimite aastase maksumuse võrdlus 10 aastase ajahorisondi korral ühele patsiendile**

Toimeaine	1.aasta	2.aasta	3.aasta	4.aasta	5.aasta	6.aasta	7.aasta	8.aasta	9.aasta	10.aasta	Kokku
kladribiin	21 383,83 €	21 383,83 €	-	-	21 383,83 €	21 383,83 €	-	-	21 383,83 €	21 383,83 €	128 302,98 €
ofatumumab	15 589,95 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	12 471,96 €	127 837,59 €
okrelizumab	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	16 244,41 €	162 444,10 €
natalizumab											
alemtuzumab	31 288,40 €	18 773,04 €	18 773,04 €	5 068,72 €*	-	-	-	-	-	-	73 903,20 €
rituksimab**	419 €	279€	279€	279€	279€	279€	279€	279€	279€	279€	2 930 €

\* Põhineb 12-aastase jälgimisajaga uuringu andmetel, mille kohaselt 73% alemtuzumabi saanud patsientidest ei saanud rohkem kui 3 ravikuuri<sup>16</sup>

\*\* Raviannused põhinevad Rootsi SM ravijuhendil<sup>17</sup>

Analüüsi tulemusel selgub, et taotletava ravimiteenuse 10 aastase ravi maksumus jääb ligikaudu 34 010€ kallimaks kui kladribiinil. Analüüsi on kaasatud ka näidustuseväliselt kasutatav rituksimab, mille hind on omakorda mitmeid kordi soodsam alternatiividest.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

##### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on esitanud patsientide prognoosi järgneviks neljaks aastaks nii natalizumabi kui okrelizumabi korral (tabel 3). Meditsiinilise eksperdi sõnul on taotluses esitatud prognoos ülehinnatud, kuna ei ole alust arvata, et hetkel ravi saavate patsientide hulgas oleks nii suur ravi vahetuse vajadus. Uute patsientide arvelt võiks taotleja hinnangul lisanduda okrelizumabi-ravile igal aastal ligikaudu 10 patsienti. Arvestades, et 2024. aastast on esimese rea ravis rahastatud toimeaine kladribiin, ei ole patsientide arvu ja lisakulu prognoosimine informatiivne, kuivõrd uued patsiendid jaguneksid alternatiivsete ravivõimaluste vahel ära.

**Tabel 3. Taotleja poolt esitatud patsientide prognoos järgneviks neljaks aastaks**

Ravim, näidustus	Patsientide arv 2025. a	Patsientide arv 2026. a	Patsientide arv 2027. a	Patsientide arv 2028. a
<u>Natalizumab</u> - <i>monoteraapia</i> na väga aktiivse, retsidiveeruva kuluga SM raviks	40	40	30	20
<u>Okrelizumab</u> - <i>sclerosis multiplex'i</i> ägenemistega kulgevate vormide raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on kliiniliselt või pildiagnostika abil määratletud aktiivne haigus	208	238	268	298

##### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei ole kohaldatav.

##### 4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

##### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Kuluneutraalsuse saavutamisel võrdluses soodusravimite loetelu kaudu kättesaadava kladriibiiniga peaksid teenusele kehtima kladriibiini väljakirjutamise tingimusele sarnased rakendustingimused. Täpsed rakendustingimused kooskõlastatakse taotluse esitanud erialaseltsiga.

## 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	<i>Sclerosis multiplex</i> 'i ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga, neljanädalane ravikuur	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Esimese rea ravis on RRM-s patsientidele kättesaadav kõrge efektiivsusega ravim kladriibiin soodusravimite loetelu kaudu. Esimeses reas kasutatakse üha enam näidustuseväliselt rituksimabi, mis on sarnase efektiivsusega, kuid alternatiividest oluliselt soodsam.	
<b>Kulutõhusus</b>	Kuluminimeerimine võrreldes 1.ravireas kättesaadava kladriibiiniga, mille kohaselt jääb teenuse 346R maksumus 10 aastase ajahorisondi korral ligikaudu 34 010 eurot kallimaks.	
<b>Omaosalus</b>	Ei ole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	2024. aastast on esimese rea ravina kättesaadav soodusravimite loetelu kaudu kõrge efektiivsusega ravim kladriibiin ning praktikas kasutatakse viimastel aastatel üha enam näidustuseväliselt rituksimabi. Sellest tingituna võib hinnata vajadust väheseks. Alternatiivsete ravivalikute lisandumine kuluneutraalse hinna saavutamisel laiendab arstide ravivalikut võttes arvesse ravimite näidustusi ja patsientide iseärasusi ning haiguse kulgu.	
<b>Teenuse piirhind</b>	Teenuse 346R hetkel kehtiv piirhind on 1249,57€.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ägenemistega kulgeva <i>sclerosis multiplex</i> 'i korral peaksid kehtima tingimus: <i>Sclerosis multiplex</i> 'i (RHK-10 kood G35) ravi leukotsüütide migratsiooni pärssiva ravimiga alustatakse vähemalt kolmest neuroloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel.  Koodiga 346R tähistatud tervishoiuteenuse korral rakendatakse koefitsienti 6,5 juhul, kui toimeainena kasutatakse okrelizumabi.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Arvestades, et 2024.aastast on esimese rea ravis rahastatud toimeaine kladriibiin, ei ole patsientide arvu ja lisakulu prognoosimine informatiivne, kui võrd jaguneksid uued patsiendid alternatiivsete ravivõimaluste vahel ära.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts taotleb teenuse 346R sihtgrupi laiendamist <i>sclerosis multiplex</i> 'i (SM) ägenemistega kulgevate vormide ravis. Taotluses keskendutakse peamiselt kasutatavate ravimite okrelizumabi ja natalizumabi rakendustingimuste muutmisele ettepanekuna teha ravimid kättesaadavaks RRSM patsientidele esimeses ravireas. Tervisekassa läbiviidud kuluminimeerimise analüüsi tulemusel jääb 10 aastase ravi maksumus võrdlusravimist ligikaudu 34 010 eurot kallimaks. Patsientide arvu ja lisakulu prognoosimine ei ole informatiivne eeldusel, et saavutatakse võrreldes kladriibiini maksumusega kuluneutraalsus.	

## 6. Kasutatud kirjandus

- 
- <sup>1</sup> Hauser S.L et al (2016). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1601277>
- <sup>2</sup> Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Ocrelizumab in Participants With Early Stage Relapsing Remitting Multiple Sclerosis (RRMS) <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03085810>
- <sup>3</sup> Geiger jt (2023). Real-World Clinical and Economic Outcomes Among Persons With Multiple Sclerosis Initiating First- Versus Second- or Later-Line Treatment with Ocrelizumab. <https://link.springer.com/article/10.1007/s40120-023-00523-3>
- <sup>4</sup> Polman et al. (2006). A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Natalizumab for Relapsing Multiple Sclerosis <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa044397>
- <sup>5</sup> NHS guidelines: Treatment Algorithm for Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies (updated 20.06.2023). <https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2024/03/treatment-algorithm-for-multiple-sclerosis-disease-modifying-therapies-july-23.pdf>
- <sup>6</sup>ECTRIMS/EAN guideline (2018) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29353550/>
- <sup>7</sup> Berntsson et al. (2018) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29797711/>
- <sup>8</sup> Hellgren et al. (2020). <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ane.13225>
- <sup>9</sup> NICE <https://www.nice.org.uk/guidance/ta533/resources/ocrelizumab-for-treating-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82606899260869>
- <sup>10</sup> NICE natalizumab <https://www.nice.org.uk/guidance/ta127/resources/natalizumab-for-the-treatment-of-adults-with-highly-active-relapsingremitting-multiple-sclerosis-pdf-82598138383813>
- <sup>11</sup> SMC <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3966/ocrelizumab-ocrevus-rrms-resub-final-nov-2018-amended-051218-for-website.pdf>
- <sup>12</sup> SMC natalizumab [https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2028/natalizumab\\_300mg\\_concentrate\\_for\\_solution\\_for\\_infusion\\_tysabri\\_resubmission\\_final\\_august\\_2007\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/media/2028/natalizumab_300mg_concentrate_for_solution_for_infusion_tysabri_resubmission_final_august_2007_for_website.pdf)
- <sup>13</sup> NCPE <https://www.ncpe.ie/ocrelizumab-ocrevus-for-rms/>
- <sup>14</sup> CADTH [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519\\_Ocrevus\\_RMS\\_complete\\_Nov-23-17.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0519_Ocrevus_RMS_complete_Nov-23-17.pdf)
- <sup>15</sup> CADTH <https://www.cadth.ca/natalizumab-1>
- <sup>16</sup> Steingo jt. (2020). Long-term efficacy and safety of alemtuzumab in patients with RRMS: 12-year follow-up of CAMMS223. [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578137/pdf/415\\_2020\\_Article\\_9983.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7578137/pdf/415_2020_Article_9983.pdf)
- <sup>17</sup> Swedish MS guideline (2023). <https://www.mssallskapet.se/wp-content/uploads/2023/04/SMSS-Nationella-riktlinjer-for-var-d-vid-multipel-skleros-230412.pdf>