

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100mg“
Taotluse number	1633
Kuupäev	märts 2024

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

AztraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100mg“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. *Myasthenia gravis* (MG, diagnoosikood G70.0) on harvesinev autoimmuunne neuromuskulaarne ülekandehäire, mida iseloomustab lihaste väsimine ja nõrkus skeletilihastes, mis kontrollivad hingamist, neelamist ja keha liikumist. MG võib klassifitseerida okulaarseks või generaliseerunud MG-ks (gMG), kus mõjutatud on mitu lihasrühma. Klassifikatsioon põhineb peamiselt haaratud lihasrühmadel ja sümptomite raskusastmel V klassi kuulub eluohtlik müasteeniline kriis, mis põhjustab neelamis- või hingamisraskusi ja nõuab mehaanilist ventilatsiooni. Müasteenilist kriisi esineb 15–20%-l MG-ga patsientidest.¹ MG diagnoositakse sümptomite, haigusloo, füüsilise läbivaatuse, seroloogiliste testide ja elektrodiagnostiliste testide abil. Hinnanguliselt 76% kõigist MG juhtudest moodustab gMG. Umbes 80% gMG-ga patsientidest on atsetüülkoliini retseptori antikeha-positiivsed (AChR-Ab+).²

Klass	Kirjeldus
I	Silmalihaste nõrkus
II	Kerge nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IIa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüingealsed lihased
IIb	Mõjutatud on peamiselt orofarüingealsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
III	Mõõdukas nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IIIa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüingealsed lihased
IIIb	Mõjutatud on peamiselt orofarüingealsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
IV	Raske nõrkus, mis mõjutab muid lihaseid kui silmalihased; võib esineda ka mistahes raskusastmega silmalihaste nõrkust
IVa	Mõjutatud on peamiselt jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad; vähem mõjutatud võivad olla ka orofarüingealsed lihased
IVb	Mõjutatud on peamiselt orofarüingealsed lihased, hingamislihased või mõlemad; vähem või samaväärselt mõjutatud võivad olla ka jäsemete lihased, aksiaalsed lihased või mõlemad
V	Määratletakse vajadusega intubatsiooni järele (mehaanilise ventilatsiooniga või ilma), välja arvatud juhul, kui seda kasutatakse rutiinse operatsioonijärgse ravina. Ilma intubatsioonita toitmissondi kasutamine paigutab patsiendi IVb klassi.

Tabel 1. Müasteenia kliiniline klassifikatsioon MGFA (*Myasthenia gravis Foundation of America*) järgi.²

Sabre et al. uuringus on kirjeldatud MG epidemioloogiat Eestis. Leiti, et aastatel 2005 - 2014 oli Eestis 104 MG diagnoosiga patsienti. MG levimus oli 234,5 juhtu miljoni isiku kohta. Üldine naiste ja meeste suhe oli 2:1, 71,9% patsientidest olid AChR-Ab+ ja gMG esines 80,6%-l patsientidest.³ Tervisekassa andmetel on 2022. aastal kasutanud 38 patsienti ja 2023. aastal 41 patsienti ravimeid

sisaldavaid teenuseid. Ning müügistatistika andmetel kasutas 2022. aastal MG näidustusel hüvitatavaid ravimeid kokku 268 inimest.

1.2. Taotletav teenus

Taotletava teenuse „Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100 mg“ toimeaine ravulizumab (Ultomiris) on näidustatud lisaks tavaravile generaliseerunud müasteenia raviks täiskasvanud patsientidel, kes on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade (AChR) suhtes positiivsed. Ravulizumab on humaniseeritud monoklonaalne antikeha, mis inhibeerib kompleменти C5.⁴

Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust gMG-ga täiskasvanud patsientidel on tõestatud CHAMPION MG III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus. Uuring koosnes kahest osast - randomiseeritud kontrollrühmaga (175 patsienti, kellest 86 ravulizumabi ja 89 platseebo grupis) kestis 26 nädalat, ning seejärel võisid patsiendid siseneda avatud sildiga 34-nädalasse jätku-uuringusse (161 patsienti), kus kasutati mõlemas rühmas ravulizumabi. Immunosuppressantravi saavatel patsientidel lubati ravi kogu uuringu jooksul jätkata. Lisaks lubati kasutada patsiendi kliinilise seisundi halvenemise korral päästvat ravi (suures annuses kortikosteroidid, plasmavahetust või IVIg-d). Kokku kestis uuring 60 nädalat. Üldiselt olid patsiendid jaotunud uuringurühmadesse võrdselt. MG klass oli suuremal osakaalul kerge või mõõdukas ning mõningal määral kasutati rohkem immunosuppressantravi platseeborühmas.^{5,6}

Esmane tulemusnäitaja oli müasteenia igapäevaelu tegevuste (MG-ADL) üldskoori muutus võrreldes algtasemega uuringu 26. nädalal. MG-ADL üldskoori teadasaamiseks kasutati 8 küsimusega patsiendiküsimustikku, mille koguskoor jääb vahemikku 0 kuni 24. Skoor 0 tähistab normaalset toimetulekut ja skoor 24 tähistab haiguse olulist mõju igapäevaelule. Ravulizumab-ravi puhul esines statistiliselt suurem langus algtasemest MG-ADL-i üldskooris (-3,1 vs. -1,4; $p < 0,001$) ja QMG üldskooris (-2,8 vs. -0,8; $p < 0,001$) võrreldes platseeboga. Teiste tulemusnäitajate tulemused olid järgmised: QMG kliiniliselt olulise ravivastuse (vähemalt 5-punktiline paranemine) saavutanud patsientide osakaal oli ravulizumab rühmas 30,0% võrreldes 11,3%-ga platseeborühmas ($p = 0,0052$) ja MG-ADL kliiniliselt olulise ravivastusega (vähemalt 3-punktiline paranemine) vastavalt 56,7% ja 34,1% ($p = 0,0049$). Samuti näitas ravim head kliinilist efektiivsust ka jätku-uuringus. Topeltpimedas perioodi jooksul esines kliinilise seisundi halvenemist ravulizumabi rühmas 8 (9%) ja platseeborühmas 15 (17%) patsiendil ning jätku-uuringus ravulizumab-ravulizumab rühmas 8 (10%) ning platseebo-ravulizumab rühmas 4 (5%) patsiendil. Kõrvaltoimeid esines mõlemas ravirühmas sarnasel määral. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega (peavalu, kõhulahtisus, iiveldus). Võimalikuks keeruliseks tüsistuseks on meningokokkinfektsioon, mille puhul tuleb kõik patsiendid eelnevalt vaktsineerida.^{5,6}

1.3. Alternatiiv

Eestis gMG raviks 100% soodustatud hüvitatavad ravimid on püridostigmiin ja immunosuppressantidest asatiopriin ja prednisoloon. Lisaks on 50% soodustusega saadaval mõned täiendavad IST-d (mükofenolaatmofetiil, metotreksaat). Kirurgilistest ravivalikutest on kasutusel tümektoomia, mida on Sabre et al. andmetel kasutatud 38,9%-l MG-ga patsientidest.³ Tervishoiuteenuste statistika kohaselt on 2023. aastal kasutanud 39 patsienti IVIg, 13 patsienti rituksimabi, 10 patsienti metüülprednisolooni ning 9 patsienti albumiini lahust, kasutakse ka terapeutilist plasmavahetust (PLEX).

MGFA *International consensus guidance* (2021) ravijuhises ravulizumabile soovitus puudub. GMG raviks AChR-Ab+ patsientidel on soovitatud: ekulizumab (raske refraktaarse haiguse raviks), rituksimab ja metotreksaat.⁷ 2016. aasta juhises soovitatakse esiteks püridostigmiini, seejärel kortikosteroidid või immunosupressiivne ravi (steroidide sobimatuse korral NSIST-id - (asatiopriin, mükofenolaatmofetiil, metotreksaat, tsüklosporiin, takroliimus) ja refraktaarse haiguse korral i.v. immunoglobuliin, plasmaferees või plasmavahetus, tsüklofosfamiid, rituksimab (ainult ravile alluvad patsiendid).⁸

Võrgustik metanalüüs Sacca et al. hindas MG ravimite efektiivsust. Analüüsi kaasati 7 randomiseeritud platseebo-kontrollitud uuringut, mis hõlmasid kuut ravimit (ekulizumab, ravulizumab, efgartigimood, rozanolixizumab, zilucoplan ja rituksimab). Peamine tulemusnäitaja oli muutus MG-ADL skooris ning leiti, et kõigi uudsete ravimite (va rituksimab) efektiivsus oli statistiliselt oluliselt parem platseebost.⁹ Meditsiiniline ekspert on välja toonud, et ekulizumab on samuti C5 komplemendi inhibiitori ja näidustatud samasuguselt ravulisumabiga gMG-le, kuid lühema poolväärtusajaga (manustatakse tihedamalt).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja on edastanud Tervisekassale ravulizumabi viaalide hinnad:

	Hulgimüügi ostuhind	Kulu Tervisekassale
Ultomiris 300 mg N1		
Ultomiris 1100 mg N1		

Ravulizumabi ravi alustatakse küllastusannusega 2400–3000 mg (sõltuvalt kehakaalust), kaks nädalat pärast seda jätkatakse säilitusannustega 3000–3600 mg (sõltuvalt kehakaalust), mida manustatakse iga 8 nädala järel.⁴ Taotleja on edastanud ühe annuse maksumused vastavalt kaalukategooriale.

Annuse tüüp	Mg annuse kohta			Kulu annuse kohta		
	<60 kg	60 - 100 kg	≥100 kg	<60 kg	60 - 100 kg	≥100 kg
Küllastusannus	2400	2700	3600			
Säilitusannus	3000	3300	3600			

Ravulizumabi manustamiskulu on taotleja poolt välja toodud TTL koodina 3075 – tervishoiuteenused päevaravis (85,15€). Lisanduvad ka rutiinse ravi kulud ehk perearsti/neuroloogi vastuvõtt TTL kood 3004 (24,21€). Taotletav teenus on lisaravi standardravile ning võib mõningal määral vähendada selle kulusid. Ühe 60-100 kg kaaluva patsiendi aastane ravikulu ravulizumabiga esimesel aastal maksab kokku [redacted] eurot ning järgnevatel aastatel [redacted]. Ravi kestus on patsientidel eluaegne.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

CADTH (Kanada): CADTH ei andnud soovitusi hüvitada ravulizumabi gMG raviks. Seda seetõttu, et kliinilise uuringu CHAMPION andmetes on ebaselge, kas immunosupressiivne ravi oli uuringusse kaasamise ajal optimeeritud. CADTH eksperdid nõustusid, et rahuldumata ravivajadus on refraktaarsete patsientide seas, kuid teadusuuring seda segmenti eraldi ei uurinud. Lisaks sellele täheldati, et uuringus ei olnud kirjeldatud ravulizumabi efektiivsuse või kahjulikkuse kohta

võrreldes teiste kliinilises praktikas kasutatavate ravimitega, nagu rituksimab, IVIg ja plasmavahetus. Ebasobivaks hinnati ka seda, et esitatud analüüsis ei kasutatud neid ravimeid võrdlusravimitena, kuigi kliinilises praktikas seda tehakse. Baasstsenaariumi (ravulizumab + standardravi) oli ICER/QALY väärtus 3 715 084\$ ja QALY võit 0,69 aastat. CADTH hinnangul peaks Ultomiris hind langema 97%. Kanada eksperdid arutlesid ka ekulizumabi üle, mis kliinilisest aspektist samal kohal ravijärjestuses.¹⁰

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on edastanud Tervisekassale farmakoökonomilise analüüsi, milles on kasutatud 3-kuuliste tsüklitega Markovi mudelit ja hinnatud ravulizumabi + standardravi kulutõhusust võrreldes Eestis kehtiva standardraviga. Standardravi all pole arvestatud Eestis refraktaarse haiguse puhul kasutatavaid ravimeetodeid: IVIg, rituksimab ja plasmavahetus. REGAIN (ekulizumabi kliiniline uuring) uuringus on välja toodud, et IVIg ravi kasutatakse 50% patsientidel, kes on MG-ADL 8–9 staadiumis, ja 100% patsientidel, kes on MG-ADL ≥ 10 staadiumis.¹¹ IVIg ja PLEX kasutati mudelis ainult haiguse ägenemise puhul. Baasjuhtumi ajahorisont on 50 aastat (eluaegne ajahorisont) ning kulud ja tulud diskonteeritud määraga 5% aastas.

Patsientide algnäitajad on võetud CHAMPION kliinilisest uuringust ning mudeli patsientide kehakaalu-põhise jaotuse andmed on võetud UK patsientide reaalmaailma andmetest, mille edastas *Clinical Practice Research Datalink*. Mudeli tervisestaadiumid põhinevad MG-ADL skooridel, mis kajastavad haiguse kulgu ja ravi efektiivsust patsiendi eluea jooksul. Iga mudelitsükli jooksul võivad patsiendid kogeda kliinilisi sündmusi, mis on sõltuvad MG-ADL skoorist. Need hõlmasid haiguse ägenemist ja müasteenilist kriisi, hinnanguline määr ravulizumabi puhul 0,19 ja tavapärase ravi korral 0,53 aastas. Müasteenilise kriisi esinemise korral on patsiendil vastavas mudeli tsüklis suurenenud suremusrisk. Muul ajal on patsientide suremusrisk eeldatud samaväärseks üldelanikkonnaga. Mudelis kasutatud elukvaliteedi hindamiseks oli kasutatud CHAMPION uuringus EQ-5D küsimustikku, lisaks arvestati elukvaliteedi vähenemist kliiniliste sündmuste ja kõrvaltoimete esinemise korral. Üldiselt olid mudelis kasutatud sisendid õigustatud.

Baasjuhtumi analüüsi tulemused näitavad, et ravulizumab raviga saavutatakse 1,10 täiendavat kvaliteedi kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes standardraviga. Täiendkulu tõhususmäär (ICER) on 963 192 eurot QALY kohta.

Võttes arvesse mudeli baasstsenaariumit, peaks ravimi hind langema 80%, et see saavutaks Eesti tingimustes kulutõhusa taseme. Tervisekassa täheldas sarnaselt CADTH hinnangule, et taotletakse uut ravimteenust just ravirefraktaarsele patsientidele, kuid eelnevas teadusuuringus pole eraldi seda segmenti vaadeldud.⁷

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on patsientide prognoosi esitanud 2022. aasta müügistatistika andmetel (268 patsienti). Avaldatud kirjanduse põhjal esineb Eestis gMG umbes 81%-l patsientidel, 72%-l Eesti patsientidest on AChR-Ab+ ja Läti andmetel on 85%-l patsientidest haigus klassifitseeritud kui MGFA klass II kuni IV. Immunosupressiivsete ravimeetodite suhtes on refraktaarsed 10-30% patsientidest, mida on eeldanud Eesti neuroloogide seltsid. Seega võiks täiendavat ravi ravulizumabiga vajada 13-40 patsienti. Võttes arvesse ravimi SPC-järgset manustamist, on taotleja eeldanud, et esimesel raviaastal kasutatakse seega 7,25 annust ja alates teisest raviaastast 6,5 annust patsiendi kohta aastas. Prognoosis on arvestatud keskmiselt 6 annusega aastas, kuna kõik

patsiendid ei lisandu ravile aasta algusest ning osa patsiente katkestavad ravi. Ühe annuse kohta on keskmiselt arvestatud 33 teenusega, mis vastab keskmisele annusele 3300 mg ([REDACTED]). Eeldatav lisakulu Tervisekassale 1 patsiendi kohta aastas oleks [REDACTED] ja nelja järgneva aasta kohta oleks järgmine:

Aasta	Isikute arv	Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas	Teenuse osutamise kordade arv	Prognoositav lisakulu Tervisekassale
1. aasta	27	6	162	[REDACTED]
2. aasta	30	6	180	[REDACTED]
3. aasta	35	6	210	[REDACTED]
4. aasta	40	6	240	[REDACTED]
Kokku	132	-	792	[REDACTED]

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul.

	Vastus	
Teenuse nimetus	„Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100 mg“	
Ettepaneku esitaja	AstraZeneca OÜ	
Teenuse alternatiivid	Ravirefraktaarsetele patsientidele – rituksimab, IVIg, plasmavahetus	
Kulutõhusus	Ravulizumab + standardravi vs standardravi ICER/QALY = 963 192 € QALY = 1,10	
Omaosalus	Omaosalus ei ole ravimi hinna tõttu põhjendatud	
Vajadus	Täiendavat ravi vajavad standardravile refraktaarsed patsiendid ehk 13 – 40 patsienti	
Teenuse piirhind	1mg – [REDACTED] Ultomiris 300 mg N1 [REDACTED] Ultomiris 1100 mg N1 - [REDACTED]	
Kohaldamise tingimused	Ravulizumabi gMG ravis peaks kasutama näidustuse alusel ehk lisaks tavaravile generaliseerunud müasteenia raviks täiskasvanud patsientidel, kes on atsetüülkoliini retseptori vastaste antikehade (AChR) suhtes positiivsed.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1. aasta - [REDACTED] 2. aasta - [REDACTED] 3. aasta - [REDACTED] 4. aasta - [REDACTED]	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	AztraZeneca Eesti OÜ taotleb uue ravimteenuse „Generaliseerunud raskekujulise müasteenia ravi ravulizumabiga, 100mg“ lisamist Tervisekassa tervishoiuteenuste loetellu. Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust gMG-ga täiskasvanud patsientidel on tõestatud CHAMPION MG III faasi randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga, mitmekeskuselises uuringus. Teadusuuringus pole uuritud aga ravirefraktaarsete patsientide segmenti, millele taotleja lisaravi patsientide prognoosis on eeldanud. Taotleja poolt esitatud mudelis on esitatud mittetäielik standardravi Eestis. Baasjuhtumi analüüsi tulemused näitavad, et ravulizumab raviga saavutatakse 1,10 täiendavat kvaliteedi kohandatud eluaastat (QALY) võrreldes standardraviga. Täiendkulu tõhususmäär (ICER) on 963 192 eurot QALY kohta.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ D. A. Godoy, L. J. V. de Mello, L. Masotti, ja M. Di Napoli, „The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit“, *Arq. Neuropsiquiatr.*, kd 71, nr 9A, lk 627–639, sept 2013, doi: 10.1590/0004-282X20130108.
- ² T. M. Hendricks, M. T. Bhatti, D. O. Hodge, ja J. J. Chen, „Incidence, Epidemiology, and Transformation of Ocular Myasthenia Gravis: A Population-Based Study“, *Am. J. Ophthalmol.*, kd 205, lk 99–105, sept 2019, doi: 10.1016/j.ajo.2019.04.017.
- ³ L. Sabre, E. Westerberg, M. Liik, ja A. R. Punga, „Diversity in mental fatigue and social profile of patients with myasthenia gravis in two different Northern European countries“, *Brain Behav.*, kd 7, nr 4, lk e00653, märts 2017, doi: 10.1002/brb3.653.
- ⁴ lexion Europe SAS, „Ultomiris (ravulizumab) Ravimi omaduste kokkuvõte“. [Online]. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf
- ⁵ A. Meisel *et al.*, „Long-term efficacy and safety of ravulizumab in adults with anti-acetylcholine receptor antibody-positive generalized myasthenia gravis: results from the phase 3 CHAMPION MG open-label extension“, *J. Neurol.*, kd 270, nr 8, lk 3862–3875, aug 2023, doi: 10.1007/s00415-023-11699-x.
- ⁶ T. Vu *et al.*, „Efficacy and Safety of Ravulizumab, a Long-acting Terminal Complement Inhibitor, in Adults with Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Results from the Phase 3 CHAMPION MG Study (P1-1.Virtual)“, *Neurology*, kd 98, nr 18 Supplement, mai 2022, Vaadatud: 22. detsember 2022. [Online]. Available at: https://n.neurology.org/content/98/18_Supplement/791
- ⁷ P. Narayanaswami *et al.*, „International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update“, *Neurology*, vol. 96, no. 3, pp. 114–122, Jan. 2021, doi: 10.1212/WNL.00000000000011124.
- ⁸ D. B. Sanders *et al.*, „International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary“, *Neurology*, vol. 87, no. 4, pp. 419–425, Jul. 2016, doi: 10.1212/WNL.00000000000002790
- ⁹ F. Saccà, C. Pane, P. E. Espinosa, M. P. Sormani, ja A. Signori, „Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis“, *Eur. J. Neurol.*, kd 30, nr 12, lk 3854–3867, 2023, doi: 10.1111/ene.15872.
- ¹⁰ CADTH Reimbursement Recommendation Ravulizumab (Ultomiris): <https://www.cadth.ca/sites/default/files/DRR/2022/SR0700%20Ultomiris%20-%20Final%20CADTH%20Rec.pdf>
- ¹¹ J. F. Howard *et al.*, „Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study“, *Lancet Neurol*, vol. 16, no. 12, pp. 976–986, Dec. 2017, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30369-1.