

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral
<b>Taotluse number</b>	1152

### **1. Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral” lisamist loetellu.

Supuratiivne hidradeniit (*Hidradenitis suppurativa*, edaspidi HS, RHK-10 järgi L73.2) on krooniline, retsidiveeruv higinäärmeid haarav põletikuline nahahaigus. Haigusega kaasneb valu, mis teiste põletikuliste nahahaigustega (akne, atoopiline dermatiit, psoriaas) võrreldes on oluliselt tugevamini väljendunud. HS mõjutab patsientide elukvaliteeti, paljud haigestest põevad depressiooni, rasvumustõbe, metaboolset sündroomi, Crohn'i tõbe. HS komplikatsioonideks on haiguskollete armistumisega kaasnevad kontraktuurind, risk lamerakulise nahavähi tekkeks ja krooniline lümfödeem. Haigusega on leitud seoseid suitsetamise ja ülekaaluga.

#### Taotletav ravim

Adalimumab (Humira) on ravimi omaduste kokkuvõtte<sup>1</sup> kohaselt näidustatud aktiivse mõõduka kuni raske hidradenitis suppurativa (acne inversa) raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei allu konventsionaalsele süsteemsele HS ravile. On soovitatav, et patsient kasutaks Humira ravi ajal igapäevaselt paikset antiseptikumi HS lööbe puhastamiseks.

Humira ravi ohutust ja tõhusust hinnati kahes juhuslikustatud topelpimedas platseebo kontrollgrupiga uuringus ja avatud disainiga jätku-uuringus mõõduka kuni raske hidradeniidiga täiskasvanud patsientidel, kellel esines vähemalt HS 3-kuulise süsteemse antibiootikumravi talumatus, vastunäidustus või puudulik ravivastus. Esmase tulemusnäitajana hinnati 12. ravinädalal ravivastuse (HiSCR)- vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi suureneha abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes – saavutamist. Adalimumabi grupis saavutas ravivastuse statistiliselt oluliselt rohkem patsiente võrreldes platseeboga: PIONEER I uuringus vastavalt 42% vs 26%,  $p=0.003$  ning PIONEER II uuringus 59% vs 28%,  $p<0.001$ . Seejuures sai ravivastuse ca. neljandik platseebot saanud patsientidest. Patsientide hulgas, kellel esines 12. nädalal vähemalt osaline ravivastus ning kes said jätkuvalt adalimumab ravi, oli ravivastuse määr 48. nädalal 64,3%. Statistiliselt oluliselt paranes ka patsientide elukvaliteet (HRQoL) ja vähenes kliiniliselt oluline nahavalu (näitaja oli statistiliselt oluline PIONEER II uuringus). Pikaajalised adalimumabravi efektiivsusanded puuduvad.

#### Alternatiivid

Mõõduka ja raske haigusvormi korral kasutatakse süsteemset antibakteriaalset ravi (klindamütsiin). Tõsiste ägenemiste ning ravile halvasti alluvate sõlmekeste ja siinustraktide raviks kasutatakse koldesiseseid triamtsinolooni süste. Vajadusel kombineeritakse ravi põletikuvastaste preparaatidega - prednisoloon, dapsoon (ei ole Eestis registreeritud, kasutatakse erialaselt taotluse alusel), tsüklosporiin, atsitreiin - ning kirurgiliste ravimeetoditega (üksikute lesioonide või kogu piirkonna laialdane ekstsissioon koos nahaplastikaga või ilma; deroofting ja

CO2 laserravi, viimast kahte Eestis ei kompenseerita). Lisaks juhtis meditsiiniline ekspert tähelepanu, et Euroopa ravijuhiste soovivad kasutada veel paikset resortsinoolkreemi, p.o. tetratsükliini, rifampitsiini, tsinkglükonaati ning infliksimabi, kuid need ei ole Eestis kättesaadavad. Meditsiiniline ekspert juhtis oma hinnangus tähelepanu, et Eestis on probleemiks konventsionaalsete ravimite kättesaadavus, seejuures näiteks atsitretiini puhul takistuseks kõrgema soodusmäära puudumine HS näidustusel.

Inglismaa ekspertide (NICE) hinnangul<sup>2</sup> HS raviks standardravi puudub ja ükski ravimeetod ei võimalda pikaajalist kontrolli haiguse üle. Kõigi HS ravis kasutatavate ravimite katkestamisel enamikul patsientidest haigus ägeneb mõne aja möödudes, mistõttu tuleb medikamentooset ravi teha pikaajaliselt või läbi viia kirurgiline ravi.

Kui konventsionaalsed ravimid on osutunud ebaefektiivseteks, siis on näidustatud bioloogiline ravi. Kuigi adalimumab on Euroopa Liidus ainus HS näidustusel ametlikult registreeritud bioloogiline ravim, soovivad Euroopa ravijuhised<sup>3,4</sup> mõõduka kuni raske HS raviks kasutada ka infliksimabi. Otsesed võrdlusuuringud erinevate bioloogiliste ravimitega HS näidustusel puuduvad.

## 2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus

Soovituslik adalimumabi annustamisskeem on järgmine: 160 mg algannusena 1. päeval (manustatuna nelja 40 mg süstena ühel päeval või kahe 40 mg süstena päevas kahel järjestikusel päeval), järgnevalt kahe nädala pärast 80 mg 15. päeval (manustatuna kahe 40 mg süstena ühel päeval). Kaks nädalat hiljem (29. päeval) tuleb jätkata annusega 40 mg igal nädalal. Tulenevalt ravimi müügiloahoidja poolsest esialgsest kulujagamise ettepanekust ■■■■ kujuneks 4-nädalase ravikuuri (160 mg) maksumuseks ■■■■ eurot. Ühe patsiendi aastase ravi maksumuseks kujuneks 13 ravikuuri korral ■■■■ eurot.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### Rahvusvaheliste ekspertide hinnang

**Inglismaa** (NICE)<sup>2</sup>: lõpphinnang on veel koostamisel hindamisel, kuid eelraporti kohaselt soovitatakse adalimumabi hüvitamist aktiivse mõõduka kuni raske HS raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei allu konventsionaalsele süsteemsele HS ravile. Hüvitamise eelduseks on riski- ja kulujagamise kokkulepe. Ravivastust hinnatakse 12. nädalal ning ravi jätkatakse vaid järgmistel tingimustel: peab olema vähemalt 25% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus ning samal ajal ei tohi suureneha abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk. Ekspertid olid seisukohal, et adalimumabiga kaasneb võrreldes platseeboga tõendatud kasu võrreldes platseeboga, kuid puuduvad andmed ravi pikaajalise efektiivsuse osas.

Hinnangus käsitleti võrdlusravina parimat toetava ravi, sest infliksimab ei ole ametlikult HS raviks näidustatud ning tema kasutamine ei ole tavapraktika. Markovi mudelil põhinevas kulutõhususe analüüsis leiti, et adalimumabi täiendkulu tõhususe määr kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta ICER<sub>QALY</sub> jääb vahemikku 28 500 - 33 200 £, kuid on tõenäoliselt madalam.

**Šotimaa** (SMC)<sup>5</sup>: hüvitamise osas langetati positiivne otsus. Taotleja esitas Markovi mudelil baseeruva kulukasulikkuse analüüsi, milles võrreldi adalimumabi standardraviga. Baasstsenaariumi analüüsis leiti, et adalimumabiga kaasneb täiendavalt 0,98 QALY-t (tulenevalt elukvaliteedi tõusust, elulemuskasu ei prognoositud) ning ICER<sub>QALY</sub> = 22 519£. Analüüsis leiti, et

bioloogiline ravi aitab vähendada kirurgiliste protseduuride arvu. Sensitiivsusanalüüsis leiti, et ICER<sub>QALY</sub> väärtus on mõnevõrra kõrgem, kui mudelist vähendada ravikatkestajate hulka (nii 12. kui 48. nädalal), muuta tervisestaatustega (health state) seotud ressursikulu, kasutades lühemat ajahorisonti (20 a) või kasutades vaid PIONEER II andmeid. Lisaks juhiti tähelepanu, et tavapraktikas on tõenäoliselt patsiendid refraktoorsemad kui uuringutesse kaasatud patsiendid ning, et kliinilisi andmeid adalimumabravi efektiivsusest peale 36 nädalat on piiratud hulgal. Hoolimata eeltoodud märkustest leidsid eksperdid, et ravimi hüvitamine on majanduslikult põhjendatud.

**Kanada (CADTH)**<sup>6</sup> – ekspertkomitee soovib ravimi hüvitamist HS näidustusel järgmiste rakendustingimustega: aktiivse mõõduka kuni raske HS raviks täiskasvanud patsientidel, kellel on abstsesside ja noodulite arvuks vähemalt 3; lesioonid vähemalt 2 erineval anatoomilisel piirkonnal, vähemalt üks lesioonidest peab vastama Hurley Stage II või III-le ning eelnev 90-päevane suukaudne antibiootikumravi ei ole olnud tulemuslik (piisava ravivastuseta). Ravimit võivad välja kirjutada HS ravikogemusega arstid. Ravi tuleb lõpetada peale 12. nädalat, kui ei ole saavutatud ravivastust st. peab olema tõendatud vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi olla suurenenud abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes.

Taotleja esitas Markovi mudelil baseeruva lähtuva kulukasulikkuse analüüsi, milles võrreldi adalimumab + toetusravi toetusraviga. Taotleja leidis analüüsis, et ICER<sub>QALY</sub>=62 794\$. Ekspertide hinnangul oli analüüsiga seotud oluline ebakindlus (tervisestaatuste definitsioonid ja üleminekud peale ravi katkestamist, tervisestaatustega seotud ressursikulu, ravisoostumuse määrad, ravikatkestamise kriteeriumid) ja kordusanalüüsi tulemustel leiti, et ICER<sub>QALY</sub>=377 516\$. Positiivse otsuse tingimuseks on arvestatava (vähemalt 90%) täiendava allahindluse saavutamine, mille tulemusel saavutataks aktsepteeritav kulutõhususe määr ICER<sub>QALY</sub>=40 297\$.

### Kulutõhusus Eestis

Taotleja ei ole esitanud haigekassale kulukasulikkuse analüüsi võrreldes standardraviga.

Lähtudes Euroopa S1 ravijuhises<sup>3</sup> toodud soovitustest konventsionaalse ravi ebaõnnestumise korral kasutada bioloogilist ravi, infliksimabi või adalimumabi, on kohane läbi viia kuluminimeerimise analüüs.

Ravijuhises on toodud infliksimabi annustamisskeemiks 5 mg/kg nädalatel 0, 2, 6 ning seejärel iga 8 nädala tagant. See ühtib infliksimabi annustamise skeemidega Crohni tõve, haavandilise koliidi ja psoriaasi korral, seega on kohane lähtuda teenuste 391R „Bioloogiline ravi infliksimabiga Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 1 manustamiskord“ ja 392R „Bioloogiline ravi infliksimabiga psoriaasi korral, 1 manustamiskord“ aastasest keskmisest maksumusega patsiendi kohta. Mõlemad teenused on tervishoiuteenuste loetelus maksumusega 1 543,44 eurot 1 manustamiskord. Esimesel aastal arvestades tihedama annustamisega ravi algusel, kujuneb ravikuuride arvuks eelduslikult 8,5, teisel aastal 6,5, aastase ravi maksumuseks vastavalt 13 119,24 ja 10 032,36 eurot.

Analüüsist nähtub, et aastane ravi adalimumabiga on võrreldes infliksimabiga esimesel aastal ■■■ eurot ja teisel ■■■ eurot kallim.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja poolt esitatud andmetel põeb haigust ca. 1% elanikkonnast (sh. II staadium 28% patsientidest ja III staadium 4% patsientidest). Meditsiinilise eksperdi andmetel on aastatel 2006-2015 haigekassa raviarvetel esitatud HS esmadiagnoosina keskmiselt 223 patsiendil aastas (sh esineb langustendents), mis teeks II-III staadiumiga patsientide arvuks 71 aastas. Neist hinnanguliselt 50-70% võiks eksperdi hinnangul abi saada atsitreiinravist ja ülejäänuil (24-36 patsienti aastas) võiks vaja minna bioloogilist ravi. Kirjeldatud prognoosi pidas ekspert siiski pigem üleläviseks, mistõttu prognoosi 15-25 patsienti aastas võib tema hinnangul pidada realistlikuks.

##### Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu on bioloogiline ravi hetkel kättesaadav reumatoidartriidi, anküloseeriva spondüliidi, psoriaatilise artropaatia, juveniilse idiopaatilise artriidi, luupuse, Crohni tõve, haavandilise koliidi, psoriaasi, astma ja sclerosis multiplex'i korral. HS näidustuse korral bioloogiline ravi kättesaadav ei ole, mis tähendab, et patsiendid lisanduksid ravile täiendavalt.

Lähtudes patsientide prognoosist esimesel aastal 15 patsienti, kaasneks adalimumabiga lisakulu eelarvele ■■■ eurot. Võrdlusena, infliksimabiga maksaks esimene aasta ravikindlustusele 196 788,60 eurot, teine aasta 150 485,40, st. välditav lisakulu soodsama bioloogilise ravimi kompenseerimisel oleks esimesel aastal ■■■ eurot ning järgmisel ■■■ eurot.

Kliiniliste uuringute põhjal kuni 58% patsientidest ei saavuta 12. nädalal ravivastust, st. 9 patsiendi 3 kuu ravi toob kaasa põhjendamatu kulu eelarvele ■■■ eurot. Mistõttu on põhjendatud täiendav riskijagamine tootjaga, mille kohaselt võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle vaid sel juhul, kui 12. nädalal on saavutatud ravivastus. Kuigi ravivastuse hindamise kriteeriumid olid uuringutes küllaltki selgelt defineeritud, on küsitav, kas need on praktikas üheselt tõlgendatavad ning ravidokumentatsioonis kontrollitavad.

##### Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimi ametlikust näidustusest (aktiivse mõõduka kuni raske hidradenitis suppurativa raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei allu konventsionaalsele süsteemsele HS ravile) ning kui ravi jätkatakse peale 12 nädalat patsientidel, kes ei ole saavutanud ravivastust.

##### Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Ravi võib alustada dermatoveneroloogidest koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel mõõduka kuni raske (Hurley II ja III staadium) hidradenitis suppurativa (acne inversa) korral patsiendile, kellel on haigus resistentne senistele konventsionaalsetele ravimeetoditele *või esineb konventsionaalsete ravimite talumatus (kaldkirjas soovitus MTH-st).*

Ravimi omaduste kokkuvõttes on toodud suunis, kui patsiendi seisund 12 nädala jooksul ei parane, tuleb ravi jätkamist hoolikalt kaaluda. Erinevad rahvusvahelised eksperdid on oma hinnangutes seadnud ravimile ravi lõpetamise kriteeriumid lähtuvalt ravivastusest 12. nädalal: näiteks, et ravi tuleb lõpetada peale 12. nädalat, kui ei ole saavutatud ravivastust st. peab olema tõendatud vähemalt 50% vähenemine abstsesside ja põletikuliste sõlmede arvus, samal ajal ei tohi olla suurenenud abstsesside arv ning eritisega fistulite hulk algtasemega võrreldes.

Eeltoodust lähtuvalt küsis haigekassa meditsiinilise eksperdi seisukohta küsimustes, kas sarnaste kohaldamise tingimuste sätestamine oleks Eesti kontekstis mõistlik ja praktikas rakendatav. Ekspert on seisukohal, et ravi jätkamise kriteeriumina võiks kaaluda ravivastuse (HiSCR) saavutamist vähemalt 25% ulatuses 16. ravinädalaks (Euroopa ravijuhistele toetavas HS tõenduspõhise käsitluse soovitusel on ravivastuse (HiSCR) hindamise ajaks seatud 16 nädalat, aga pole paika pandud paranemise protsenti). HiSCR pole täna dermatoveneroloogide seas igapäevases kasutuses, aga haiguse aktiivsuse hindamise instrumendina on see vajadusel juurutatav.

## 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	„Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral”	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	patsientidel, kes ei allu konventsionaalsele süsteemsele HS ravile on alternatiiviks infliksimab, parim toetav ravi ning teataval määral ka kirurgilised protseduurid	
<b>Kulutõhusus</b>	kuluminimeerimise analüüsi tulemus: aastane ravi adalimumabiga on võrreldes infliksimabiga esimesel aastal ■■■ eurot ja teisel aastal ■■■ eurot kallim.	
<b>Omaosalus</b>	Ei ole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	15-25 (taotleja ja meditsiinilise eksperdi prognoos)	
<b>Teenuse piirhind</b>	4-nädalase ravikuuri maksumus ■■■ eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ravi võib alustada dermatoveneroloogidest koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel patsiendile mõõduka kuni raske (Hurley II ja III staadium) hidradenitis suppurativa (acne inversa) korral ning kellel on haigus resistentne senistele konventsionaalsetele ravimeetoditele. Täiendavalt tuleks koostöös erialaseltsiga kokku leppida ravivastuse hindamise selged kriteeriumid ja ravinädal, millal hindamine läbi viiakse. Vajalik on täiendav riskijagamine tootjaga, mille kohaselt võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle vaid sel juhul, kui on saavutatud ravivastus. Kuigi ravivastuse hindamise kriteeriumid olid uuringutes küllaltki selgelt defineeritud, on küsitav, kas need on praktikas üheselt tõlgendatavad ning kontrollitavad.	

<p><b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b></p>	<p>HS näidustuse korral bioloogiline ravi kättesaadav ei ole, mis tähendab, et patsiendid lisanduksid ravile täiendavalt. Lähtudes patsientide prognoosist esimesel aastal 15 patsienti, kaasneks adalimumabiga lisakulu eelarvele ■■■ eurot. Võrdluseks, infliksimabiga maksaks esimene aasta ravikindlustusele 196 788,60 eurot, teine aasta 150 485,40, st. välditav lisakulu soodsama bioloogilise ravimi kompenseerimisel oleks esimesel aastal ■■■ eurot ning järgmisel ■■■ eurot.</p>	
<p><b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b></p>	<p>Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi adalimumabiga supuratiivse hidradeniidi korral” lisamist loetellu. Aastane ravi adalimumabiga on võrreldes infliksimabiga esimesel aastal ■■■ eurot ja teisel aastal ■■■ eurot kallim. HS näidustuse korral bioloogiline ravi kättesaadav ei ole, mis tähendab, et patsiendid lisanduksid ravile täiendavalt. Lähtudes patsientide prognoosist esimesel aastal 15 patsienti, kaasneks adalimumabiga lisakulu eelarvele ■■■ eurot. Võrdluseks, infliksimabiga maksaks esimene aasta ravikindlustusele 196 788,60 eurot, teine aasta 150 485,40, st. välditav lisakulu soodsama bioloogilise ravimi kompenseerimisel oleks esimesel aastal ■■■ eurot ning järgmisel ■■■ eurot. Arvestades bioloogilise ravi kallist maksumust, tuleks analüüsida võimalusi parandamiseks konventsionaalsete ravimite kättesaadavust ning sõnastada koostöös erialaseltsiga ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.</p>	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000481/WC500050870.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000481/WC500050870.pdf)

<sup>2</sup> <http://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-tag520>

<sup>3</sup> Zouboulis CC et al. European S1 guideline for the treatment of hidradenitis suppurativa/acne inversa

<sup>4</sup> Nast A. et al. Guideline on Hidradenitis suppurativa Developed by the Guideline Subcommittee of the European Dermatology Forum. Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2015 Volume 29, Issue 4, pages 619–644, April 2015.

<sup>5</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab\\_\\_Humira\\_\\_FINAL\\_April\\_2016\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/adalimumab__Humira__FINAL_April_2016_for_website.pdf)

<sup>6</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455\\_complete\\_Humira-HS\\_May-24-16\\_e.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0455_complete_Humira-HS_May-24-16_e.pdf)