

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveiidi korral, 4-nädalane ravikuur.
<b>Taotluse number</b>	1154

### **1. Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Oftalmoloogide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveiidi korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist loetellu.

Uveit kuulub silmasiseste põletikuliste haiguste rühma, mis on ca. 10%-15% nägemiskaotuse põhjustest arenenud maailmas. Mitteinfektsioosne uveit võib olla silmamanifestatsioon kuni 30 erinevale autoimmuunhaigusele. Uveidist põhjustatud tüsistused on järgmised: katarakt, glaukoom ja tsüstoidne makuli ödeem. Inteermediaalse, tagumise ja panuveiidiga patsientidel on suurem risk tüsistuste tekkeks ja nägemise kadumisele.

#### Taotletav ravim

Adalimumab (Humira) on Euroopa Komisjoni ravimiregistri<sup>1</sup> andmetel näidustatud mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes ei ole saanud raviefekti kortikosteroididega, on kortikosteroid-sõltuvad või kellel on kortikosteroidravi vastunäidustatud. Ravimi ametlik näidustus on hinnangu koostamise ajal avaldatud vaid inglisekeelsena: *Humira is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients who have had an inadequate response to corticosteroids, in patients in need of corticosteroid-sparing, or in whom corticosteroid treatment is inappropriate.* Humira ravimi omaduste kokkuvõtte veel antud näidustuse osas informatsiooni ei kajasta. Adalimumab on esimene bioloogiline ravim, mis on ametlikult näidustustatud uveidi korral.

Ravi eesmärgiks adalimumabiga on nägemisteravuse säilitamine ja paranemine. Adalimumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud kahes rahvusvahelises topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus, mõlemad kestvusega 80 nädalat, glükokortikosteroidide kasutataval mitte-infektsioosse intermediaalse, tagumise või panuveidi patsientidel (seejuures VISUAL 1<sup>2</sup> uuringusse kaasati ägeda uveiidiga patsiendid, VISUAL 2<sup>3</sup> uuringusse mitte ägedas faasis patsiendid). Mõlema uuringu esmaseks tulemus näitajaks oli aeg ravi katkestamiseni (st. haiguse ägenemine, nägemise halvenemine uuringus defineeritud kindlate kriteeriumite alusel vähemalt 1 silmas). Mõlemas uuringus esines adalimumabi grupis statistiliselt oluliselt vähem ravi katkestamisi (esimeses uuringus HR=0,50; P<0.001 ja teises HR=0,57, P=0,004). Ägeda faasi patsientide uuringus oli keskmine aeg ravikatkestamiseni 13 nädalat platseebo ja 24 nädalat adalimumabi grupis, mitte ägeda faasi patsientide uuringus vastavalt 8,3 kuud ja üle 18 kuu. Oluline on märkida, et antud uuringuid veel ametlikult publitseeritud ei ole, uuringuandmed pärinevad taotleja ja ravimi müügiloahoidja poolt esitatud materjalidel.

### Alternatiivid

Mitteinfektsioosse uveiidi ravis kasutatakse esmavalikuna glükokortikosteroidide (prednisoloon), teise valikuna immunosuppressante (tsüklosporiin, asatiopriin, metotreksaat, kloorambutsiil) ning bioloogiline ravim leiab kasutust kolmanda valikuna, millele kliiniliselt alternatiivsed ravimid puuduvad. Ameerika ravijuhend<sup>4</sup> kirjeldab infliksimabi ja adalimumabi kui potentsiaalselt efektiivseid ravimeid raskete põletikuliste silmahaiguste raviks patsientidel, kellel varasem ravi antimetaboliidi või kaltsineuriini inhibiitoriga on ebaõnnestunud või ei ole näidustatud. Seejuures mainiti, et infliksimabi on uveiidi näidustusel rohkem uuritud, kuid ravimeid peetakse avaldatud kliiniliste andmete põhjal samaväärseteks ja puuduvad andmed, mis annaksid soovitusi, millist toimeainet kasutada bioloogilises esimese valikuna. Seega võib kohaseks võrdlusravimiks pidada infliksimabi.

Tervishoiuteenuste loetelus on teenus 366R „Silmasisene süst hormoonpreparaadiga, üks manustamiskord“ (toimeained triamtsinoloon, deksametasoon), mida haigekassa rahastab muuhulgas uveiidi raviks, kuid haigekassal puuduvad andmed, mil määral kasutatakse teenust mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveiidi korral.

## **2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus**

Soovituslik adalimumabi annustamisskeem uveiidi korral on järgmine: 80 mg algannusena ja edasi 40 mg üle nädala. Tulenevalt ravimi müügiloahoidja poolsest esialgsest kulujagamise ettepanekust kujuneks 4-nädalase ravikuuri (80 mg) maksumuseks ■■■ eurot. Ühe patsiendi aastase ravi maksumuseks kujuneks 13 ravikuuri korral ■■■ eurot.

## **3. Kulutõhususe analüüs**

Haigekassale teadaolevalt teiste riikide pädevate asutuste hinnanguid ei ole veel avaldatud. Inglismaa ekspertide (NICE) hinnang on planeeritud avaldada juulis 2017<sup>5</sup>.

### Kulutõhusus Eestis

Kui lähtuda eeldusest, et adalimumabi samaväärseks alternatiiviks on infliksimab, oleks kohane läbi viia kuluminimeerimise analüüs, kuid haigekassal puuduvad andmed infliksimabi annustamisskeemi kohta uveiidi korral. Arvestades asjaolu, et adalimumabi 4-nädalane annustamisskeem uveiidi korral on näiteks poole madalama toimeaine kogusega võrreldes supuratiivse hidradeniidiga, võib oletada, et ka infliksimabiga on uveiidi raviks kasutatavad annused madalamad kui teenustes 390R, 391R ja 392R arvestatud. Eeltoodust lähtuvalt ei ole ravimi kulutõhusust võimalik hinnata enne kui meditsiiniline eksperthinnang on valminud.

## **4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos**

Kuna autoimmuunhaigusega kaasnev uveiid on tavaline, võib oletada, et paljud patsiendid keda ravitakse TNF-alfa inhibiitoritega muude haigusseisundite puhul (reumatoidartriit, anküloseeriv spondüliit), on saanud leevendust ka kaasuva uveiidi puhul. Taotleja on prognoosinud teenust vajavate patsientide arvaks 10-15.

### Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Lähtudes aastase ravi maksumusest patsiendi kohta ja prognoositud patsientide arvust kujuneks ravi maksumuseks esimesel aastal ■■■ eurot. Tulenevalt asjaolust, et kolmandas ravireas ravialternatiivid puuduvad, kujuneks lisakuluks eelarvele ■■■.

### Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine, kui peetakse kinni teenuse rakendustingimustest, ei ole tõenäoline.

### Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Ravi adalimumabiga tuleks alustada patsientidel, kes ei ole saanud raviefekti kortikosteroididega, on kortikosteroid-sõltuvad või kellel on kortikosteroidravi vastunäidustatud ning kellele on teise valikuna immunosupressandid osutunud ebaefektiivseks või vastunäidustatud. Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.

## **Täiendatud hinnang (juuni 2017)**

### Taotletav ravim

Ravim on saanud ametliku näidustuse: mitteinfektsioosse intermediaalse, posterioorse ja panuveiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle ravivastus kortikosteroididele on ebapiisav, kes vajavad kortikosteroidi annuse vähendamist või kellele kortikosteroidravi on sobimatu. Ravimi uveiidi näidustusel registreerimise aluseks olevad uuringud VISUAL 1<sup>6</sup> ja 2<sup>7</sup> on tänaseks publitseeritud.

Ravimi omaduste kokkuvõttes on tähelepanu juhitud, et ainult adalimumab-ravi alustamise kogemus on vähene. Ravi ravi võib alustada kombinatsioonis kortikosteroidide ja/või teiste mittebioloogiliste immunomoduleerivate ravimitega. Samaaegselt kasutatavate kortikosteroidide annust võib järk-järgult vähendada vastavalt kliinilisele praktikale, alustades kaks nädalat pärast adalimumab-ravi alustamist.

### **2. Teenuse kulude (hinna) põhjendus**

Adalimumabi soovitatav annus uveiidiga täiskasvanud patsientidele on 80 mg algannusena, millele järgneb 40 mg manustamine üle nädala, alustades üks nädal pärast algannuse manustamist ehk esimeseks 4-nädalaseks ravikuuriks vajaminev kogus on 160 mg, järgnevateks kuurideks 80 mg. Ravimitootja poolse hinnapakumise kohaselt kujuneb 4-nädalase ravikuuri (80 mg) maksumuseks ■■■■ eurot, seejuures on müügiloahoidja kinnitanud valmisolekut ■■■■. Võrreldes eelmise aasta pakumisega on ravikuuri maksumus ■■■■ eurot kallim.

### **3. Kulutõhususe analüüs**

Haigekassale teadaolevalt teiste riikide pädevate asutuste hinnanguid endiselt veel avaldatud ei ole.

### Kulutõhusus Eestis

Meditsiinilise eksperdi selgituste kohaselt manustatakse võrdlusravimit infliksimab uveiidi korral 5 mg/kg kohta 0, 2 ja 6 nädalal ning edasi jätkatakse ravi 8 nädala tagant. Kui uveiid ei ole ägenenud 6 kuu jooksul on vajalik infliximab infusioonravi jätkamine 10-12 nädala järel. Vähesese ravitoime või uveiidi ägenemise korral võib doosi tõsta 10mg-le/kg kohta. See ühtib infliksimabi annustamise skeemidega teenuses 222R „1. valiku bioloogiline haigust modifitseeriv ravim Crohni tõve ja haavandilise koliidi korral, 4-nädalane ravikuur“ ning 223R „1. valiku bioloogiline haigust

modifitseeriv ravim psoriaasi korral, 4-nädalane ravikuur“ Mõlemad teenused on tervishoiuteenuste loetelus 2017. aastal maksumusega 812,47 eurot.

Hinnavõrdluses infliksimabiga on adalimumab soodsam, kuid arvestades, et tõenäoliselt bioloogiliste ravimite hinnad odavnevad veelgi, tuleb positiivse hüvitamisotsuse korral tagada, et lisakulu võrreldes infliksimabiga on välistatud.

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

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

Lähtudes aastase ravi maksumusest patsiendi kohta ja prognoositud patsientide arvust esimesel aastal kujuneks ravi maksumuseks esimesel aastal:  $13 * \blacksquare * 10 = \blacksquare$  eurot. Tulenevalt asjaolust, et kolmandas ravireas ravialternatiivid puuduvad, kujuneks lisakuluks eelarvele  $\blacksquare$  eurot.

#### 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveidi korral, 4-nädalane ravikuur.	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Oftalmoloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	3. ravireas on alternatiiviks infliksimab, kuid kumbki preparaat ei ole hetkel uveidi näidustusel rahastatud	
<b>Kulutõhusus</b>	Võrreldes hetkel kehtivate hindadega on 4-nädalane ravi adalimumabiga soodsam võrreldes infliksimabiga.	
<b>Omaosalus</b>	Ei ole kohaldatav.	
<b>Vajadus</b>	10-15 patsienti	
<b>Teenuse piirhind</b>	4-nädalase ravikuuri maksumus	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ravi adalimumabiga tuleks alustada patsientidel, kes ei ole saanud raviefekti kortikosteroididega, on kortikosteroid-sõltuvad või kellel on kortikosteroidravi vastunäidustatud ning kellele on teise valikuna immunosuppressandid on osutunud ebaefektiivseks või vastunäidustatud. Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus haiglas ja keskhaiglas.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastaks kokku</b>	Tervishoiuteenuste loetelu kaudu bioloogilist ravi mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveidi korral hüvitatud ei ole, seega kõik patsiendid lisanduvad 3. rea ravile täiendavalt. Positiivse rahastamisotsuse korral, tekib lisakulu esimesel aastal $\blacksquare$ eurot.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Oftalmoloogide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi adalimumabiga täiskasvanute mitteinfektsioosse intermediaalse,-tagumise,- ja panuveidi korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist loetellu. Ravimit taotletakse 3. raviritta, kus käesoleval hetkel alternatiivid puuduvad. Prognoositud 10 patsiendi korral oleks lisakulu eelarvele 1. aastal $\blacksquare$ eurot.	

## 6. Kasutatud kirjandus

---

<sup>1</sup> <http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/h256.htm>

<sup>2</sup> Jaffe GJ et al. Adalimumab in Patients With Active, Non-infectious Uveitis Requiring High-dose Corticosteroids: the VISUAL-1 Trial. *Ann Rheum Dis* 2015;74:849-850 doi:10.1136/annrheumdis-2015-eular.2799 [http://ard.bmj.com/content/74/Suppl\\_2/849.2](http://ard.bmj.com/content/74/Suppl_2/849.2)

<sup>3</sup> Nguyen QD et al. Adalimumab in Patients With Inactive Non-Infectious Uveitis Requiring Systemic Treatment. Presented at the Annual Congress of the American College of Rheumatology, Nov 6-11, 2015, San Francisco, California

<sup>4</sup> Levy-Clarke G. et al. Expert Panel Recommendations for the Use of Anti-Tumor Necrosis Factor Biologic Agents in Patients with Ocular Inflammatory Disorders. *Ophthalmology* 2014;121:785-796 <sup>a</sup> 2014 by the American Academy of Ophthalmology

<sup>5</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10007>

<sup>6</sup> Jaffe GJ et al. Adalimumab in Patients with Active Noninfectious Uveitis. *N Engl J Med* 2016;375:932-43.

DOI: 10.1056/NEJMoa1509852

<sup>7</sup> Nguyen QD et al. Adalimumab for prevention of uveitic flare in patients with inactive non-infectious uveitis controlled by corticosteroids (VISUAL II): a multicentre, double-masked, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Published Online August 16, 2016 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31339-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31339-3)