

### **Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang**

<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse autoimmuunse ägeda neuroloogilise seisundi ravi rituksimabiga, 1 annus
<b>Taotluse number</b>	1270

Hetkel on teenuse 217R rakendustingimused sõnastatud järgnevalt:

Koodiga 217R tähistatud ravimiteenuse eest võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle:

1. kuni 12 korral kolme aasta jooksul alates esimese ravikuuri algusest kindlustatud isiku kohta (RHK 10 kood G70);
2. ühel korral kalendriaastas kindlustatud isiku kohta (RHK 10 kood G04.8).

Kliinilises praktikas on ilmnunud vajadus kasutada autoimmuunse entsefaliidi puhul ravimit sama skeemi järgi, kui myasthenia gravis'e puhul. Esitatud taotluse eesmärk on diagnoosi G04.8 (muu entsefaliit, müeliit ja entsefalomüeliit) puhul võimaldada kasutada rituksimabi samadel alustel, kui diagnoosigrupi G70 (raskekujuline müasteenia e lihasejõuetus ja muud müoneuraalsed haigusseisundid) puhul.

Maailmas on kirjeldatud rituksimabi kasutamist 168 MG patsiendil<sup>1</sup>, järgmistel näidustustel:

1. Sagedased (1-2 aastat) intensiivravi või müasteenilise kriisi ravi vajavad patsiendid ja/või
2. Püsiv raske neuroloogiline leid MGFA skaalal III-V klass

Kliinilises praktikas on leidnud kinnitust, et autoimmuunse entsefaliidi puhul võib piisava ravitulemuse saavutamiseks olla vajalik kasutada rituksimabi sama skeemi alusel, nagu MG puhul.

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

Tulenevalt taotluses esitatud teenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldusest koosneb teenusega seotud kulu peamiselt ravimi maksumusest. Tegemist on veeninfusioonraviga, mille manustamine võib toimuda nii päevastatsionaari kui ka statsionaari tingimustes. Ravimi manustamiseks vajaliku kanüüli paigaldamine ja infusioonisüsteemiga ühendamine toimub protseduuride toas või päevaravi palatis. Ravimi infusioon ja patsiendi jälgimine toimuvad palatis. Infusiooni lõpetamise järgselt jälgitakse patsienti 1...2 tunni jooksul võimaliku varast tüüpi ülitundlikkusreaktsiooni suhtes. Käepärast peavad olema esmaabivahendid (adrenaliin, antihistamiinikumid, kortikosteroidid, kopsude kunstlik ventilatsioon).

Ritüksimab-i ravikuur koosneb neljast veeninfusioonist annuses 375 mg/m<sup>2</sup> kehapiina kohta, manustatuna nädalase intervalliga. Keskmise 70 kg kaaluva ja 175 cm pika

<sup>1</sup> <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25308632>

inimesele (1,84 m<sup>2</sup>) ühel infusioonil manustatava rituksimab-i annus on  $1,84 \times 375 = 690$  mg.

Ühe 500 mg viaali hind haiglale on 1606,03 eurot ja kahe 100 mg viaali hind 645,20 eurot. Ravimi ühe ravikuuri maksumus on seega  $4 \times (1606,03 + 645,20) = 9004,92$  eurot.

## **2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega.**

### **2.1. Teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega.**

Müasteenilise kriisi ravis on kasutusel immunoglobuliinravi ja plasmavahetus. Immunoglobuliinide ühe ravikuuri kogumaksumus on taotleja hinnangul 2515 EUR ja plasmavahetuse kuuri puhul 2727 EUR.

### **2.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused.**

Puuduvad

### **2.3. Tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega.**

Ravimiomaduste kokkuvõttes ei ole rituksimabi näidustusena MG-d ega autoimmunist entsefaliiti kirjeldatud ning topeltipimedaid randomiseeritud kontrollkatseid pole MG ravis rituksimabiga teadaolevalt kirjeldatud. Rituksimabi on seni MG ravis uuritud üksnes vaatlusuuringutes üksikute haigusjuhtude kirjeldusena või väikese patsientide arvuga randomiseerimata uuringutes. Euroopa ravijuhend 2010. aastast<sup>2</sup> märgib leukotsüütide vastaste antikehade nagu rituksimabi kasutamist paljulubava ravimeetmena MG korral, kuid otsesed soovitusel puuduvad tõendite vähesuse tõttu.

Rituksimab-i ravi kohaldataks vaid ravirefraktaarsetele haigetele, kelle puhul korduv immunoglobuliinravi ja/või plasmavahetus ei anna püsivat remissiooni, seega patsientidel, kelle puhul alternatiivne efektiivne raviviis puudub. Sellest tulenevalt saab rituksimab-i ravi tulemusi ja kulusid võrrelda vaid samade patsientide kuluga enne rituksimab-i ravi.

Teadaolevalt suurima osalejate arvuga vaatlusuuringus (Sun, F et al, 2014)<sup>3</sup> näidati 22 refraktaarsest patsiendist koosnevas valimis 16 patsiendil (73%) täielikku remissiooni või minimaalsete sümptomite püsivust jälgimisaja 1,5 aasta jooksul. Selleks kasutati 22 patsiendil kokku 55 ravikuuri rituksimabiga (keskmiselt 2,5 kuuri patsiendi kohta). Eesti oludes oleks sellest tulenevalt ravimikulu ravitava patsiendi kohta aastas ( $2,5 \times 9004,92\text{€} / 1,5 \text{ a.} =$ ) 15 008,2 €

### **2.4. Kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta.**

**Kanada** – Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment (CADTH) peab rituksimab-i ravi refraktaarse MuSK+ MG puhul potentsiaalselt efektiivseks ja ohutuks, kuid tunnustab sellekohaste tõendite piiratust. Ka ei anta otsest soovitusel kulutõhususe osas vaid mõondakse, et seoses plasmafereesi ja immunoglobuliinravi vajaduse vähenemisega võib rituksimabi kasutamine anda mõningast kulude kokkuhoidu.<sup>4</sup>

<sup>2</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2010.03019.x/full>

<sup>3</sup> <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mus.23951/full>

<sup>4</sup> <https://www.cadth.ca/rituximab-musk-antibody-positive-myasthenia-gravis-review-clinical-effectiveness-safety-and-cost>

Ludvig Puusepa nimeline Neuroloogide ja Neurokirurgide Selts on 2015. aastal edastanud haigekassale kahe refraktaarse MG patsiendi aastase ravi kulud, mis ühel juhul oli 90 490,19 EUR, ning teisel juhul 71 399,4 EUR kolme aasta jooksul (23 799,8 € aastas).

Kui kõrvutada näidatud kulusid ühe patsiendi kuludega rituksimabile, võib rituksimabi kasutamine olla ravirefraktaarsete patsientide puhul soodsam kui seni kasutatavad alternatiivid.

**3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele.**

Kliinilises praktikas on pts arvuks kujunenud 5-7 patsienti aastas. See arv oluliselt ei muutu.

**4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega.**

Teenusega on seotud neuroloogia eriala. Teenuse rakendustingimuste muutmisel ei pea lisavahendeid planeerima, kuna tegelikus praktikas rakendatakse nimetatud teenust vastavalt vajadusele. tuleb planeerida täiendavad vahendid piirkondlike ja keskaiglate ravi rahastamises.

**5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud.**

Väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine on võimalik, kui ravi kasutada mitterefraktaarsetel patsientidel.

**6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.**

Teenus on patsiendile, kellel jätkuvad baasravi foonil (kortikosteroid koos asatiopriiniga) müasteenilised kriisid (ägenemised), mis vajavad plasmavahetust ja/või immuunoglobuliinravi vähemalt 2 korda aastas ja/või nende füüsiline puue ägenemiste vahelisel perioodil vastab MGFA skaalal (Task Force, 2000) III-V klassi raskusastmele

**7. Kokkuvõte.**

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Refraktaarse autoimmuunse ägeda neuroloogilise seisundi ravi rituksimabiga, 1 annus (rakendustingimuste muutmine)	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Haigekassa	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Intensiivravi, juhitud hingamine, Immunoglobuliinravi, plasmavahetus	
<b>Kulutõhusus</b>	Lisakulu ei ole oodata	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Kuni 7 patsienti aastas	
<b>Teenuse piirhind</b>	1 ravikuuri maksumus oleks 9004,92 eurot	

<b>Kohaldamise tingimused</b>	kuni 12 korral kolme aasta jooksul alates esimese ravikuuri algusest kindlustatud isiku kohta (RHK 10 kood G70 ja G04.8);	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu ei ole oodata	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Rituksimabi kasutamine toob ravirefraktaarse autoimmuunse entsefaliidi ravis (sarnaselt <i>Myasthenia gravis</i> 'e harvaesinevate refraktaarsete vormidega) kaasa vajaduse vähenemise intensiivravi, plasmavahetuse ja immunoglobuliinravi järele.	