

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“
Taotluse number	1301
Kuupäev	juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kopsuarstide Selts taotleb teenuse 242R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“ raames kasutatavate bioloogiliste ravimite valiku laiendamist preparaadiga benralizumab. Lisaks soovitakse laiendada teenuse 242R kättesaadavust ka nendele raske eosinofiilse astmaga patsientidele, kelle perifeerses veres mõõdetud eosinofiilide tase on madalam kui 300 rakku/ μ l, (ja kõik teised 242R rakendustingimused on täidetud), kuid kellel on sellegipoolest haigus kontrollimata – st. vaatamata pidevale kõrges annuses baasravile toimub astma ägenemine, mille raviks kasutatakse suukaudseid glükokortikosteroide (SKS) ja lühitoimelisi β 2-agoniste (SABA).

1.2. Taotletav teenus

Benralizumab (Fasenra) on IL-5 retseptori α monoklonaalne antikeha, mis on näidustatud täiskasvanutele täiendavaks säilitusraviks raske eosinofiilse astma korral, mis ei allu piisavalt ravile hoolimata inhaleeritavate kortikosteroidide (IKS) ja pikatoimeliste beeta-agonistide suurest annusest (LABA)¹. Ravimi kliinilise efektiivsuse ja ohutuse andmed tuginevad III faasi platseebokontrolliga 48 -56 nädalastele uuringutele SIROCCO ja CALIMA. Uuringute esmane tulemusnäitaja - kliiniliselt oluliste astma ägenemiste aastane hulk patsientidel, kelle ravieelne vere eosinofiilide hulk oli \geq 300 rakku/ μ l ja kes võtsid suure annuses IKS-i ja LABA annuseid - vähenes benralizumabi ametlikule näidustusele vastavas ravigrupis (Q8W) võrreldes platseeboga SIROCCO uuringus 51% (kordajate suhte 0,49 [95% CI 0,37-0,64]; $p < 0,0001$) ja CALIMA uuringus 28% (kordajate suhte 0,72 [95% CI 0,54-0,95], $p = 0,019$). Benralizumabi Q8W rühma kliiniliselt oluliste ägenemiste aastane hulk oli võrreldes platseebogrupiga oli 40% väiksem ka perifeerse vere eosinofiilide tasemega < 300 rakku/ μ l patsientidel CALIMA uuringus (kordajate suhte 0,60 [95% CI 0,42-0,86]; $p = 0,0048$), SIROCCO uuringus ei olnud tulemus statistiliselt oluline (uuring ei olnud piisavalt võimas määratlemaks erinevust ravitulemustes). Kokkuvõttes, kliiniliste uuringute andmetel on benralizumabi näol tegemist astma ägenemisi vähendava, elukvaliteeti ja kopsufunktsiooni parandava, sümptomaatikat (viled, kiuned, köha, hingamisraskused) ja SKS kasutust vähendava ning vähe kõrvaltoimeid põhjustava raviga.

1.3. Alternatiiv

GINA ravijuhistes (2018)² on bioloogilise ravi (sh. benralizumab) lisamine kõige raskematel haigetel näidustatud ravi 5. astmes, kui kogu eelnev kontrolliv ravi on juba rakendatud. 2017. aastal on raske eosinofiilse astma raviks olnud kättesaadav mepolizumab teenuskoodiga 227R ja alates 2018. aastast on samaks otstarbeks kättesaadavad mepolizumab ja reslizumab ühtse teenuskoodiga 242R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur“. Erinevus ravimite vahel seisneb ravimidoosis (benralizumabil ja mepolizumabil on fikseeritud ravidoos,

reslizumabil sõltub ravimikogus kehakaalust) ning manustamisviisis (benralizumab ja mepolizumab subkutaanse, reslizumab intravenoosse süstena). Alternatiiviks osadele patsientidele võib pidada veel ka teenust 345R „Bioloogiline ravi omalizumabiga astma korral, 1 mg“. Seejuures otsesed võrdlusuuringud ravimite vahel puuduvad, kuid metaanalüüsi³ andmetel võib ravimeid pidada samaväärseteks.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Benralizumabi soovitatav annus on 30 mg subkutaanse süstina manustatuna tervishoiutöötaja poolt käsivarre ülaosasse, reie või kõhupiirkonda, esimesed kolm annust manustatakse iga 4 nädala tagant, seejärel iga 8 nädala tagant. Ravim on mõeldud pikaajaliseks raviks, ravi jätkamise otsus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas haiguse raskusastme, ägenemise kontrollitavuse ja vere eosinofiilide arvukuse põhjal. Üks ravimiannus (30 mg) maksab ravimi müügilooahoidja hinnapakumise kohaselt [redacted] eurot. Esimesel aastal manustatakse ravimit keskmiselt 8 korda, järgnevatel aastatel keskmiselt 6,5 korda.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist eksperthinnangut veel publitseeritud: Inglismaa (NICE)⁴: hinnang on koostamisel, eeldatav avaldamise aeg on september 2018; Kanada (CADTH)⁵: hinnang koostamisel, eeldatav avaldamise aeg on august 2018.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Arvestades asjaolu, et raske astma ravis kasutatavaid bioloogilisi ravimeid võib pidada efektiivsuselt ja ohutusprofiililt sarnasteks, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine. Ühe patsiendi aastane ravi benralizumabiga maksab [redacted] eurot, mis on teenuse 242R aastastest maksumust [redacted] eurot soodsam kui teenuse kehtiv hind. Arvestades, et katmata ravivajadust antud sihtgrupil ei ole, tuleb ravimi positiivse rahastamisotsuse korral tagada, et ka järgmisel aastal arvestades võimalikke alternatiivsete raviviiside hinnamuutuseid, on lisakulu eelarvele välistatud.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul võiks ravil benralizumabiga 2019. a olla 15 patsienti, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres >300 rakku/ μ l ja 5 patsienti, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku/ μ l; teisel aastal vastavalt 30 ja 10 patsienti ning kolmandal 50 ja 15 patsienti. Meditsiiniline ekspert on hinnanud prognoosi õigeks ja asjakohaseks.

Arvestades, et patsientide sihtgrupis, kellel eosinofiilide arv perifeerses veres >300 rakku/ μ l, katmata ravivajadust ei ole, on oluline tagada kuluneutraalsus võrreldes kättesaadavate alternatiividega.

Patsientidele, kellel eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku/ μ l, kuid astma on kontrollimata, hetkel bioloogiline ravi kättesaadav ei ole. CALIMA ja SIROCCO uuringutes puudus sissearvamise kriteeriumide hulgas eosinofiilide arvu piirang, mistõttu võib pidada tõenäoliseks, et perifeerse vere eosinofiilide arvu jaotus nimetatud uuringutes olnud haigetel sarnaneb üldastmapopulatsioonis olevale jaotusele: <150 rakku/ μ l 14% ja 150-299 rakku/ μ l 19%. Seega perifeerse vere eosinofiilide arvuga <300 rakku/ μ l patsiente oleks ligikaudu 33% kõigist raske kontrollimatu ja suure ravikoormusega astmaga patsientidest. Kliiniliste uuringute andmetel

võimaldab suurem perifeerse vere eosinofiilide hulk ravielsetes vereanalüüsides prognoosida mõnevõrra paremat ravivastust, uuringute andmetel saab patsientidest, kellel on <300 rakku/ μ l benralizumab-ravist kasu umbes 30%. Kui ilmneb, et madalama eosinofiilide arvuga patsiendil ei ole kolme ravikuu vältel astma ravi tulemused kliiniliselt oluliselt paranenud, siis ravi lõpetatakse. 5- 15 patsiendi aastane ravi tähendaks lisakulu eelarvele [redacted] - [redacted] eurot. Arvestades lisaks [redacted] - 5 patsiendi korral [redacted] eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine ei ole tõenäoline, kui peetakse kinni teenuse rakendustingimustest, mille kohaselt on bioloogilise ravi alustamine võimalik vaid patsientidel, kellel on ära kasutatud konventsionaalse ravi maksimaalsed võimalused.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Benralizumabile peaksid positiivse hüvitamisotsuse korral rakenduma samad rakendustingimused mis mepolizumabile sihtgrupis, kellel eosinofiilide arv perifeerses veres >300 rakku/ μ l. Lisaks, kui patsiendil on ravi alustamisel eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku/ μ l, siis võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle [redacted] eest tingimusel, et vähemalt kolmest pulmonoloogist või kliinilisest immunoloogist-allergoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul on astma ravi tulemused [redacted] benralizumab'iga kliiniliselt oluliselt paranenud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravielse perioodiga. Arvestades, et uuringud veenavad ka mepolizumabi kasutamist patsientidel, kelle perifeerse vere eosinofiilide arv on \geq 150 rakku/ μ l, tuleks analüüsida võimalusi mepolizumabi kättesaadavaks tegemiseks patsientidel, kelle eosinofiilide arv on <300 rakku/ μ l.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kospsuarstide Selts	
Teenuse alternatiivid	jah – 242R (osadel patsientidel ka 345R omalizumab).	
Kulutõhusus	Kuluminimeerimisanalüüsi tulemusel aastase benralizumab-raviga võrreldes teenusega 242R mepolizumabiga lisakulu ei teki, Arvestades, et katmata ravivajadus antud sihtgrupil ei ole, tuleb ravimi positiivse rahastamisotsuse korral tagada, et ka järgmisel aastal arvestades võimalikke alternatiivsete raviviiside hinnamuutuseid, on lisakulu eelarvele välistatud.	

Omaosalus	Ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: 2019.a ravil benralizumabiga olla 15 patsienti, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres >300 rakku/ μ l ja 5 patsienti, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku/ μ l, teisel aastal vastavalt 30 ja 10 patsienti ning kolmandal 40 ja 15 patsienti. teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: keskmiselt 6,5x pt kohta	Taotleja prognoos
Teenuse piirhind	4-nädalane ravi: [redacted] eurot, mida võib teenuse osutamisel kodeerida hulgaga 2	
Kohaldamise tingimused	Jah	vt. punkt 4.4
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu patsientide sihtgrupis, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres >300 rakku/ μ l, peab olema välistatud. Sihtgrupi laiendamisel tekib lisakulu 1.aastal [redacted] eurot.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kopsuarstide Selts taotleb täiendava ravivõimaluse lisamist raske eosinofiilse astmaga patsientide raviks. Võrreldes rahastatud anti-interleukiin-5-ga on ravim sarnase efektiivsuse ja maksumusega. Taotluse raames soovitakse ravimi kättesaadavaks tegemist ka patsientidele, kelle eosinofiilide arv perifeerses veres <300 rakku, kuid kelle haigus on kontrollimata. Lisakulu sihtgrupi laiendamisest esimesel aastal kaasneks [redacted] eurot, neljandal aastal (15 patsienti) kuni [redacted] eurot.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/004433/WC500245331.pdf

² Global Strategy for Asthma Management and Prevention. GINA 2018 <http://ginasthma.org/2018-gina-report-global-strategy-for-asthma-management-and-prevention/>

³ Cabon Y et al. Comparison of anti-interleukin-5 therapies in patients with severe asthma: Global and indirect meta-analyses of randomized placebo-controlled trials. *Clinical & Experimental Allergy*, 2017 (47) 129–138. doi: 10.1111/cea.12853

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10192>

⁵ <https://www.cadth.ca/benralizumab>