

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ravi anifrolumabiga, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1487
Kuupäev	08.2022

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Reumatoloogia Selts taotleb süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) näidustusel anifrolumabi lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu.

SLE on harvaesinev krooniline põletikuline sidekoehaigus, mille patogenees ei ole tänaseni lõpuni selge. Tegemist on kurnava haigusega, mis haarab liigeseid, neerusid, serooskelmeid ja veresoonte seinu. SLE esineb sagedamini naistel kui meestel (9:1). SLE levimuse andmed on kõrge geograafilise varieeruvusega – Eestis on hinnatud haiguse levimuseks 39-48 juhtu 100 000 elaniku kohta (2006-2010 aastatel). SLE haigete suremus on tavarahvastikuga võrreldes 3 korda suurem, sagedasemateks surmapõhjusteks on kardiovaskulaarne haigus, aktiivne luupus, infektsioon ja maliigne haigus. Haiguse ravitaktika sõltub haiguse aktiivsusest ja organhaaratusest. Väga varieeruva kuluga multisüsteemse haiguse ja heterogeense immunoloogilise profiili tõttu ei ole täna olemas ühtset kõigile SLE patsientidele sobivat ravimit. Enamik seni kasutatavatest SLE ravimitest on laia toimega immunosupressandid, mille kasutamisega kaasneb kõrge kõrvaltoimete risk. Hetkel olemasoleva raviga saavutatakse haiguse remissioon või madalam haiguse aktiivsus 25-40% patsientidest. Seetõttu on hädavajalik uute, spetsiifilisemate ja soodsama kõrvaltoimete profiiliga ravimite kasutuselevõtt SLE raviks. Üheks keskseks teguriks SLE patogeneesis peetakse I tüüpi interferooni, mistõttu on sellest saanud oluline SLE ravi sihtmärk.

Taotletav preparaat Saphnelo (anifrolumab) on näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel esineb standardravile vaatamata mõõdukas kuni raske aktiivne autoantikehade positiivse leiuga süsteemne erütematoosne luupus. Anifrolumab on inimese immunoglobuliin G1 kapa monoklonaalne antikeha, mis seondub suure spetsiifilisuse ja afiinsusega I tüüpi interferooni retseptori alaühikuga 1 (IFNAR1). Selline seondumine inhibeerib I tüüpi interferooni signaaliülekanne, blokeerides seeläbi I tüüpi interferoonide (IFN) bioloogilise aktiivsuse. Anifrolumab indutseerib ka IFNAR1 internalisatsiooni, vähendades seeläbi retseptoriga seondumiseks rakupinnal olevat IFNAR1 hulka. Retseptori vahendatud I tüüpi IFN-i signaaliülekanne blokeerimine pärsib IFN-le reageerivate geenide ekspressiooni ning ka järgnevat põletikulisi ja immunoloogilisi protsesse. I tüüpi IFN-i inhibeerimine blokeerib plasmarakkude diferentseerumise ja normaliseerib perifeersete T-rakkude alamrühmi, taastades tasakaalu omandatud ja kaasasündinud immuunsuse vahel, mis on SLE korral häiritud¹.

¹ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saphnelo-epar-product-information_et.pdf

Anifrolumabi ohutust ja efektiivsust on uuritud kahes kolmanda faasi topelt-pimedas randomiseeritud kontrollitud uuringus TULIP-1² ja TULIP-2³. Uuringutesse kaasati täiskasvanud mõõduka kuni raske SLE-ga patsiendid, kes olid seropositiivsed (ANA ja/või anti-dsDNA ja/või anti-Smith) ja olid ravil rohkem kui ühe järgmise SLE ravimiga – prednisoloon või ekvivalent, malaariavastased ravimid, asatiopriin, misoribiin, mükofenolaatmofetiil või mükofenoolhape, metotreksaat. TULIP-1 uuringusse kaasati 457 patsienti, kes randomiseeriti 2:1:2 saama intravenoosselt koos standardraviga 300 mg anifrolumabi, 150 mg anifrolumabi või platseebot iga 4 nädala tagant kuni 48 nädalat. TULIP-2 uuringusse kaasati 362 patsienti, kes randomiseeriti 1:1 saama intravenoosselt koos standardraviga 300 mg anifrolumab või platseebot iga 4 nädala tagant kuni 48 nädalat. Mõlemas uuringus stratifitseeriti patsiendid randomiseerimisel vastavalt SLEDAI-2K skoori (<10 või >10), algtaseme glükokortikoidi annuse (<10 mg päevas või ≥10 mg päevas prednisolooni või ekvivalenti) ja tüüp I interferoonijälje (kõrge või madal) järgi.

TULIP-1 uuringu esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaalude erinevus 52. nädalal 300 mg anifrolumabi ja platseebo rühmades, kes saavutasid ravivastuse *SLE responder index-4* (SRI-4) järgi. SRI-4 koosneb kolmest erinevast rahvusvaheliselt valideeritud küsimustikust: *SELENA-SLE Disease Activity Index* (SELENA-SLEDAI), *Physician Global Assessment* (PGA) ja *British Isles Lupus Assessment Group* (BILAG). Leiti, et **statistiliselt oluline erinevus SRI-4 ravivastuses** 300 mg anifrolumabi ja platseebo rühma vahel **puudus** – tulemused vastavalt 36% vs 40%, erinevus -4,2%; 95% UV (-14,2 kuni 5,8), p=0,41. Ka sekundaarsetes tulemusnäitajates statistiliselt olulised erinevused puudusid. TULIP-1 uuringu korral viidi läbi ka *post-hoc* analüüs, sest pärast andmete lahti võtmist selgus, et mõnede ravimite reeglite implementeerimine efektiivsus tulemusnäitajate definitsioonides olid protokolliga järgi ebakorrapärased, eriti need, mis olid seotud mittesteroidsete põletikuvastaste ravimite (MSPVA) kasutamisega. Kohandatud reeglite rakendamisel piiratud ravimite kasutamise kohta vähenes ravile mittealluvate patsientide arv kõikides gruppides, kuid statistiliselt olulist erinevust tulemusnäitajate saavutamises gruppide vahel siiski esile ei tulnud. Ainus erinevus anifrolumabi kasuks oli püsiva glükokortikosteroidi annuse vähendamises nädalaks 52 (**erinevus 16,7%**; 95% UV (3,5-29,8), p=0,013) ja luupuse nahaahaaratuse raskusastme (CLASI) alanemises ≥50% nädalaks 12 (**erinevus 18,7%**, 95% UV (1,4-36,0), p=0,034).

TULIP-2 uuringu esmaseks tulemusnäitajaks oli kahe rühma erinevus patsientide osakaalus, kellel oli 52. nädalal BICLA ravivastus, mida defineeriti kui:

- kõigi raske (BILAG-2004 A) või mõõdukalt raske (BILAG-2004 B) haiguse aktiivsuse vähenemine (BILAG-2004 B, C, või vastavalt D ja C või D) algtasemest ja ühtegi haiguse süvenemist teistes elundisüsteemides (süvenemine on defineeritud kui ≥1 uut BILAG-2004 A kirjet või ≥2 uut BILAG-2004 B juhtumit);
- haiguse aktiivsus ei süvene, mis määratleti SLEDAI- 2K skoori (ei suurene algväärtusest) ja PGA skoori järgi (tõus algväärtusest mitte rohkem, kui 0,3 punkti);
- ei katkestatud uuringut ja ei tarvitatud ravimeid, mis olid protokolliga järgi keelatud.

² Fure R. A. et al. (2019). Type I interferon inhibitor anifrolumab in active systemic lupus erythematosus (TULIP-1): a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Rheumatology*, 1: e208-219.

³ Morand E.F et al. (2020). Trial of Anifrolumab in Active Systemic Lupus Erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 382:211-221.

TULIP-2 uuring näitas, et patsientide osakaal, kellel esines **BICLA ravivastus** oli anifrolumabi ja platseebo rühmas vastavalt 47,8% vs 31,5% – **erinevus 16,3%**; 95% UV (**6,3-26,3**); p=0,001.

TULIP-2 sekundaarsete tulemusnäitajate statistiliselt olulised tulemused olid järgmised:

- BICLA ravivastus 52. nädalal kõrge interferoonijäljega patsientidel – anifrolumab vs platseebo vastavalt 48% vs 30,7%, **erinevus 17,3%**; 95% UV (**6,5-28,2**), p=0,002;
- Patsientide osakaal, kellel uuringu eelselt oli suukaudse glükokortikosteroidi päevane annus vähemalt 10 mg ja kes saavutasid püsiva annuse vähenemise 7,5 mg-ni päevas või vähem ning saavutatud annuse langus kestis 40. nädalast 52. nädalani – anifrolumab vs platseebo vastavalt 51,5% vs 30,2%, **erinevus 21,2%**; 95% UV (**6,8-35,7**), p=0,01;
- CLASI skoori 50% või rohkem vähenemine 12. nädalaks patsientidel, kellel on naha erütematoosne luupus ja kelle CLASI algväärtuse skoor oli 10 või rohkem – anifrolumab vs platseebo vastavalt 49% vs 25%, **erinevus 24%**; 95% UV (**4,3-43,6**), p=0,04;

Raskeid kõrvaltoimeid esines TULIP-1 ja TULIP-2 uuringus anifrolumabi ja platseebo rühmas vastavalt 14% ja 16% ning 8,3% ja 17% patsientidest. Anifrolumabi saanud SLE haigetel oli kõrgem herpes zoster infektsioonide esinemissagedus. Samuti esines anifrolumabi rühmas rohkem ülemiste hingamisteede infektsioone.

Anifrolumabi efektiivsus on SLE ravis tulenevalt TULIP-1 ja TULIP-2 uuringu tulemustest pigem tagasihoidlik.

Euroopa Reumavastase Liiga (EULAR) 2019. aasta SLE ravijuhend veel anifrolumabi kasutamist ei käsitle, kuna ravimil puudus siis veel vastav näidustus. Ravijuhend soovib standardravile puuduva ravivastuse korral (püsivalt aktiivne haigus, mis ei võimalda GKS annuse langetamist ja/või sagedased haiguse ägenemised) kaaluda belimumabi raviskeemi lisamist (soovituse tugevus A, tõendus põhjus 1a). Samuti rituksimabi, kui patsiendil on organkahjustusega standardravile refraktaarne või talumatu haigus (soovituse tugevus C, tõendus põhjus 2b).

Nii belimumab kui ka rituksimab on täna SLE patsientidele soodustatud. Belimumab on kättesaadav läbi ravimiteenuse 393R „Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi belimumabiga, üks manustamiskord“, teenuse piirhinnaks 136,21 eurot. Rituksimab on kättesaadav teenuse 276R „Ritüksimab i.v. 10 mg“ kaudu, teenuse piirhinnaks 5,56 eurot.

Anifrolumabi rituksimabi või belimumabiga otseselt võrreldud ei ole. Seetõttu puudub teadmine, kas anifrolumabi kasutamine on SLE ravis efektiivsem kui rituksimabi või belimumabi kasutamine.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravim Saphnelo infusioonilahuse kontsentratsioon 300 mg N1 maksab ■■■ eurot. Anifrolumabi manustatakse 300 mg intravenoosse infusioonina iga 4 nädala järel maksimaalselt kuni 13 korda aastas. Ravi pikkus sõltub haiguse kliinilisest pildist. TULIP-1 ja TULIP-2 uuringutes kestis ravi 52 nädalat ehk ühe aasta. Andmed pikema kasutamisaaja kohta puuduvad. Taotleja sõnul võib osade patsientide ravi kesta kuni 2 aastat ning osadel eluaeg.

Ühe patsiendi ravi anifrolumabiga maksab maksimaalse annustamise korral ■■■ eurot. Sellele lisandub juurde ravimi manustamise kulu. Manustamiskulukuks on arvestatud päevaravi kulu – tervishoiuteenus 3075 piirhinnaga 66,37 eurot. Seega ühe patsiendi aastane ravi anifrolumabiga maksab haigekassale kokku ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)⁴ ei anna soovitusi anifrolumabi kasutamise kohta SLE ravis, sest ravimi müügiloa hoidja ei esitanud selle hindamiseks vajalikke tõendeid. Müügilohoidja leidis, et tõenäoliselt pole piisavalt tõendeid, et pidada anifrolumabi kasutamist SLE korral NHS-i vaatest kuluefektiivseks.

Teiste riikide hinnanguid anifrolumabi kasutamise kohta SLE ravis haigekassal leida ei õnnestunud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esitas kulutõhususe analüüsi, kus võrreldi omavahel anifrolumabi ja belimumabi efektiivsust. Anifrolumabi kliinilised tulemused pärinesid TULIP uuringutest. Belimumabi andmed põhinesid kaudsel ravivõrdlusel anifrolumabiga. Kaudseks võrdluseks kasutati simuleeritud ravivõrdluse (*simulated treatment comparison*, STC) meetodikat. Mudelina kasutati Monte Carlo semi-Markov struktuuri, mis simuleerib individuaalseid patsiente. Tsükli pikkuseks valiti 1 aasta. Iga patsiendi kohta sisestati mudelisse baasnäitajad, mida uuendati kord aastas kuni surmani või mudeli maksimaalse ajahorisondini. Ajahorisont valiti mudelis eluaegne. Mudeli kulud ja kasud olid diskonteeritud 5% määraga aastas. Leiti, et anifrolumabiga võidetakse võrreldes s.c belimumabiga ■■■ QALY ja ICER QALY on ■■■ eurot.

Esimeseks tähelepanekuks mudelis on s.c belimumabi kasutamine. Teenuse 393R „Süsteemse erütematoosse luupuse bioloogiline ravi belimumabiga, üks manustamiskord“ hind on arvatud i.v belimumabi kasutamise järgi. On eeldatud, et üks keskmine patsient vajab i.v belimumabi 750 mg iga 4 nädala tagant, mille kulu on 136,21 eurot. Teenuse piirhind arvutati teenuse loomisel lähtuvalt rituksimabi ekvivalentsest kulust, sest puudus teadmine, kas belimumab on rituksimabist SLE korral parem või mitte. Haigekassa tegi mudelis korrektuurid ja võrdles anifrolumabi ravi i.v belimumabi raviga – tulemuseks ICER QALY ■■■ eurot. Kuna rituksimabi hind on tänaseks veel langenud, korrigeeritakse uuesti ka belimumabi teenuse hinda. Rituksimabi üks ravikuur SLE korral on 1000 mg rituksimabi manustatuna 2 korral 2 nädalase vahega. Tavaliselt vajab SLE patsient 1 ravikuuri aastas. 276R teenuse järgi maksab 1000 mg rituksimabi haigekassale tänase hinna juures 556 eurot ning aastane ravi seega 1112 eurot. Selle järgi peaks 4-nädalane ravi i.v belimumabiga täna maksma 136,21 euro asemel 85,54 eurot. Antud hinna juures sai haigekassa anifrolumabi ICER QALY väärtuseks ■■■ eurot.

Lisaks on haigekassal veel tähelepanekuid:

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta793/resources/anifrolumab-for-treating-active-autoantibodypositive-systemic-lupus-erythematosus-terminated-appraisal-pdf-82611615622597>

- TULIP-1 ja TULIP-2 uuringutes hinnati patsientide ravivastust anifrolumabiga 52. nädalal ehk ühe aasta möödudes ravi algusest, pikemaid jälgimisandmeid täna avaldatud ei ole. Seetõttu puudub tegelikult teadmine, kui kaua anifrolumabiga saadav ravivastus kestab. Mudelis on oletatud, et kõik patsiendid, kes ravivastuse anifrolumabiga esimesel aastal said, püsivad ravil terve elu. Päriselu andmed võivad olla teistsugused. Kuna anifrolumabi pikaajalised ravitulemused on väga ebakindlad, võiks hinnata ka lühema ajahorisondi mõju anifrolumabi kulutõhususele.
- Mudelis on kasutatud anifrolumabi efektiivsusandmetena TULIP-1 ja TULIP-2 uuringute koondandmeid. Samas leiti TULIP-1 uuringus, et statistiliselt oluline erinevus SRI-4 ravivastuses anifrolumabi ja platseebo rühma vahel puudus. Samuti puudusid statistiliselt olulised erinevused sekundaarsetes tulemusnäitajates. Seetõttu võiks hinnata, kuidas mõjutab anifrolumabi kulutõhusust ainult TULIP-2 uuringu andmete kasutamine.

Neid tähelepanekuid ning belimumabi uut teenuse hinda arvestades sai haigekassa anifrolumabi ICER QALY väärtuseks 5-aastase ajahorisondi korral ■■■ eurot ja 10-aastase ajahorisondi korral ■■■ eurot.

Tulemused näitavad, et anifrolumabi kulutõhusus on võrreldes belimumabiga väga ebakindel. Veelgi ebakindlamaks muudab tulemused asjaolu, et anifrolumabi ja belimumabi võrreldakse kaudsel teel, sest otsesed võrdlusuuringud nende vahel puuduvad. Samuti jääb teadmatuks, kas ja kui palju on anifrolumab parem rituksimabi kasutamisest SLE ravis.

Haigekassa viis lisaks läbi ka kulude otsevõrdluse:

Toimeaine	Ravimi/teenuse hind	Annustamine	Aastane ravikulu
anifrolumab	■■■ €	300 mg iga 4 nädala tagant	■■■ €
belimumab, teenus 393R*	85,54 €	10 mg/kg iga 4 nädala tagant	1 112,00 €
rituksimab, teenus 276R	5,56 €	1000 mg 2 korda 2 nädalase vahega	1 112,00 €

*alates 01.01.2023

Anifrolumabi kasutamine on rituksimabist ja belimumabist ca ■■■ korda kallim.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoos anifrolumabi kasutamise kohta on järgmine:

	1. aasta	2. aasta	3. aasta	4. aasta
Patsientide arv	10	10	15	15
Ravikordade arv	100	100	150	150
Lisakulu haigekassale	■■■ €	■■■ €	■■■ €	■■■ €

Taotleja sõnul on prognoos hinnanguline ja lähtub Eesti Reumatoloogia Seltsi arvamusest.

Anifrolumabiga kaasnevad kulud võib pidada lisakuluks, sest see on üks uus ravivõimalus SLE ravis. Kuigi selle näidustus sarnaneb belimumabiga (va luupusnefriidi näidustus), leiab taotleja, et nende toimemehhanismid on erinevad ning seetõttu ei välista anifrolumabi kasutamine otseselt belimumabi kasutamist või vastupidi.

Meditsiinilise eksperdi arvates on patsientide prognoos adekvaatselt hinnatud. Küll aga tõi ta välja, et teenuse osutamise mahud jagunevad tõenäoliselt veidi teistmoodi kui taotleja seda oli leidnud – 40% AS Ida- Tallinna Keskhaigla, 25% SA Põhja- Eesti Regionaalhaigla, 25% SA Tartu Ülikooli Kliinikum, 10% SA Pärnu Haigla.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole põhjendatud.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui teenuse kasutamisel peetakse kinni rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks –

Kohaldamise tingimused on vajalikud. Taotleja pakub välja, et ravi anifrolumabiga peaks teostama bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskuses ning raviotsus peaks toimuma reumatoloogilise konsiiliumi käigus. Haigekassa hinnangul võiks teenuse kasutamise piirata vastavalt ravimi maksimaalsele kasutamisele 13 korraga aastas.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Süsteemse erütematoosse luupuse (SLE) ravi anifrolumabiga, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Reumatoloogia Selts	
Teenuse alternatiivid	Belimumab (teenus 393R) ja rituksimab (teenus 276R)	
Kulutõhusus	Kulutõhusus väga ebakindel, haigekassa sai kordusanalüüsil ICER QALY 5-aastase ja 10-aastase ajahorisondi korral vastavalt ■ ja ■ eurot.	
Omaosalus	Pole vajalik	
Vajadus	Täpne patsientide prognoos jääb ebakindlaks. Seltsi hinnangul vajaks aastas ravi 10-15 patsienti.	
Teenuse piirhind	■ eurot	
Kohaldamise tingimused	Ravi anifrolumabiga teostatakse bioloogilise ravi kogemusega reumatoloogia keskuses, raviotsus	

	peaks toimuma reumatoloogilise konsiiliumi käigus. Teenuse kasutamine piirata 13 korruga aastas.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■ eurot	Ebakindel, sest pole täpselt teada, kui kaua ühe patsiendi ravi kestab ning palju patsiente ravi teenusega tegelikult vajab.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Taotletakse anifrolumabi lisamist süsteemse erütematoosse luupuse näidustusel Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu. Anifrolumabi soovitakse kasutada patsientidel, kelle ravi standardraviga pole andnud piisavat raviefekti. Anifrolumabi ohutust ja efektiivsust on uuritud kahes III faasi uuringus TULIP-1 ja TULIP-2. TULIP-1 uuringus erinevust anifrolumabi ja platseebogrupi vahel ei leitud. TULIP-2 uuringus leiti, et erinevus BICLA ravivastuses anifrolumabi ja platseebo rühma vahel oli 16,3%; 95% UV (6,3-26,3); p=0,001. Väiksed erinevused anifrolumabi kasuks olid ka teisestes tulemusnäitajates. Anifrolumabi alternatiiviks peetakse belimumabi ja rituksimabi, mille ravi on haigekassa poolt hüvitatud. Anifrolumabi nendega otseselt võrreldud ei ole. Seetõttu puudub teadmine, kas anifrolumabi kasutamine on SLE ravis efektiivsem kui rituksimabi või belimumabi kasutamine. Samas on anifrolumabi ravi haigekassale ca ■ korda kallim.</p>	