

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300 mg
Taotluse number	1275
Kuupäev	2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300 mg” lisamist loetellu patsientidele, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele see on vastunäidustatud.

Atoopiline dermatiit (RHK-10 järgi L20, edaspidi AD) on krooniline retsidiveeruv põletikuline nahahaigus, mida iseloomustab piinavalt sügelev lööve ja tugev nahakuivus, sageli ka teised atoopia ilmingud (konjunktiviit, riniit, astma). Taotleja andmetel leevendab dupilumab nahasümptomeid, pärsib haiguse aktiivsust, vähendab ärevust ja depressiooni ning parandab elukvaliteeti. AD ravi on eluaegne.

1.2. Taotletav ravim

Dupilumab (Dupixent) on ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt näidustatud mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on süsteemse ravi kandidaadid. Ravimit võib kasutada koos paiksete kortikosteroididega või ilma. Kasutada võib paikseid kaltsineuriini inhibiitoreid, kuid seda tuleks teha ainult probleemsetel kehaosadel, nt nägu, kael, kergesti hõõrduvad ja hauduvad nahapiirkonnad ning genitaalid. Dupilumabi manustatakse nahaaluse süstina reide, kõhtu või õlavarde. Teenuse osutamine peaks esmaselt toimuma ambulatoorselt eriarsti vastuvõtu raames, seejärel jätkab patsient iseseisvalt süstimisega.

Dupilumabi efektiivsust ja ohutust on hinnatud 4 topeltpimemeetodil platseebokontrolliga uuringus mõõduka kuni raske AD patsientidel, kellel oli ebapiisav ravivastus varasemale paiksele ravile: SOLO 1 ja 2 monoterapiiana (st. paikne põletikuvastne ravi ning süsteemsed glükokortikoidid ja immunosupressandid ei olnud lubatud) ning koos samaaegse paikse kortikosteroidraviga (LIBERTY AD CAFE ja LIBERTY AD CHRONOS). Kolm uuringut olid 16-nädalased ning LIBERTY AD CHRONOS 52-nädalane. LIBERTY AD CAFE uuringus ja LIBERTY AD CHRONOS alagrupianalüüsis (taotlusele vastav populatsioon) oli täiendavaks tingimuseks, et ravivastus tsüklosporiinile on ebapiisav, tsüklosporiin on osutunud talumatuks, oli ametlikult vastunäidustatud või meditsiiniliselt ebasoovitav. LIBERTY AD CAFE uuringus oli patsientide, kelle EASI-skoor paranes 16. nädalaks lähteväärtusega võrreldes vähemalt 75% (EASI-75), osakaal 62,6% dupilumabiga iga 2 nädala järel ravitud patsientidest. vs platseebogrupis 29,6% ($p < 0,0001$). LIBERTY AD CHRONOS *CAFE-like* patsientide alarühmas saavutas 52. nädalaks EASI-75 tulemusnäitaja 52,4% dupilumabiga ravitud patsientidest ning 18,6% platseebot saanud patsientidest, sügeluse NRS protsentuaalne muutus lähteväärtusega võrreldes oli 52. nädalal vastavalt 54,8% ja 30,9%.

EDF 2018. a ravijuhend¹ kirjeldab dupilumabi kui ohutut ja efektiivset ravialternatiivi, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja muu süsteemne ravi pole soovitatav (tugev soovitus, 1a)*. Dupilumabi soovitatakse kombineerida baaskreemide ja lokaalse põletikuvastase raviga (2b)*.

1.3. Alternatiiv

AD ravi hõlmab ägeda perioodi ravi vastavalt kliinilise pildi raskusastmele ning pikaajalist proaktiivset ravi uute ägenemiste ärahoidmiseks. Pikaajalises ravis kasutatakse naha baaskreeme ning paikseid põletikuvastaseid ravimeid - kortikosteroidide (TCS) või kaltsineuriiniinhibiitoreid (nt. takroliimuse salv). Süsteemseid kortikosteroide manustatakse ainult ägenemistel ja lühiajaliselt (kuni 1 nädal). Ravis kasutatakse ka valgusravi (UVB, UVA1, PUVA). Raske standardravile allumatu AD juhtudel kasutatakse EDF 2018. a ravijuhendi¹ andmetel süsteemset immunosupressiivset ravi tsüklosporiiniga (omab ametlikku raske AD näidustust), tsüklosporiini ebaefektiivsuse või vastunäidustuse korral on *off-label* kasutusel asatiopriin (1b,A) mükofenoolhape (4,C) või metotreksaat (4,C). Nimetatud raviviiside näol on ravijuhendi kohaselt tegu väljakujunenud ja laialdaselt kasutusel olevate ravimeetoditega. Traditsioonilisi bioloogilisi toimeaineid (rituksimab, omalizumab, ustekinumab) ei soovitata. (4, C), kuid mepolizumabi võib proovida valitud juhtudel, kui ravivastust standardravile ei ole saavutatud (-, D).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Soovituslik dupilumabi annustamisskeem on järgmine: algannus 600 mg (kaks 300 mg süsti), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal, st teenust kasutakse esimesel aastal 27 korda, järgnevatel 26 korda. Vastavalt ravimi müügiloahoidja hinnapakumisele maksaks dupilumab 300mg N2 [redacted] eurot. Keskmise 4-nädalase ravi maksumus (arvutatuna esimese kahe aasta keskmisena) [redacted] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist eksperthinnangut veel avaldatud, kuid hindamine on käsil Inglismaa (NICE)² (eeldatavasti avaldatakse augustis 2018), Šotimaa (SMC)³ ja Kanada (CADTH)⁴ ekspertidel.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja (MLH) esindaja esitas haigekassale Rootsi TLV-le esitatud, kuid Eesti oludele kohandatud kulukasulikkuse analüüsi, milles võrreldakse dupilumabi koos paikse raviga võrreldes toetava raviga (paikne ravi, UV-teraapia, päästeravi, edaspidi SC) eluea perspektiivis. Mudelis kasutatud efektiivsusandmed pärinevad CAFE ja CHRONOS CAFE-like alagrupi uuringutest: raske AD patsiendid (IGA 4), kelle pikaajaline süsteemne ravi metotreksaadi, tsüklosporiini või asatiopriiniga ei ole olnud efektiivne, talumatute kõrvaltoimetega või on olnud meditsiiniliselt vastunäidustatud. MLH analüüsi tulemusel võidetakse 1,36 kvaliteedile

*Ravijuhendis tähistatakse soovitusel tugevust ja tõendus põhise taset järgmiselt:

Table 2 Classification of strength of recommendation

Recommendation strength	Evidence grade
A	1a, 1b
B	2a, 2b, 3a, 3b
C	4
D	Expert opinion

kohandatud eluaastat (QALY) ning ravimi täiendkulu tõhususe määr QALY kohta võrreldes toetava raviga on $ICER_{QALY} = 29\,549$ eurot.

Mudelis on ravimiga seotud kõrvaltoimete (süstekoha reaktsioonid, allergiline konjunktiviit, infektsioosne konjunktiviit ja herpes) kulud jäetud nulliks, kuigi nende esinemissagedus on kõrgem dupilumabi grupis ehk kulude arvestamata jätmine peegeldab ravimi kulutõhusust MLH jaoks tõenäoliselt mõnevõrra soodsamas valguses.

Haigekassa viis omalt poolt läbi konservatiivsema kordusanalüüsi muutes analüüsi sisendeid järgmiselt:

- teenuste hinnad uuendati lähtudes 01.04.2018 kehtivatest hindadest;
- patsiendi baaskreemi koguse ja kulu arvutustes tugineti teise väga raske nahahaiguse, raske ihtüoosi kasutusstatistikale - patsiendi kohta nädalas baaskreemi kulu 2,11 eurot SC grupis ning dupilumabi grupis poole väiksem kulu - 1,06 eurot;
- 2017. a raviarvete statistika andmetel sai põhidiagnoosiga L20 haiglaravi (teenus 2065 sisehaiguste voodipäev) 82 isikut, kellel oli kokku 89 raviarvet 481 ravipäevaga ehk nendest andmetest võiks järeldada, et keskmiselt hospitaliseeritakse patsient 1x aastas, keskmine ravipäevade arv ravijuhu kohta 5,4;
- 2017.a raviarvete statistika andmetel on teenust 3075 põhidiagnoosiga L20 kodeeritud vaid 3-le isikule kokku 3 korda, seega on alust arvata, et PUVA ravi kulud ravile mittereageerijate seas on ülehinnatud, mistõttu vähendati mudelis aastast ravipäevade arvu 60-lt 30-le;
- 20-aastane ajahorisont, sest analüüsi aluseks olevad uuringud olid maksimaalselt 52-nädalased, mis tähendab, et uuringute tulemusi on modelleeritud väga pikale ajaperioodile, mis suurendab andmetega seotud ebakindlust.

Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse dupilumabiga võrreldes toetava raviga 1,21 QALY-t, $ICER_{QALY} = 44\,479$ eurot. Arvestades, et ravi näol on tegu pikaajalise kroonilise haiguse raviga (ei ole elulõpuravi) ning potentsiaalset patsientide arvu, ei saa tulemust pidada kulutõhusaks. Saavutamaks kulutõhususe taset $ICER_{QALY} = 20\,000$ eurot, on vajalik täiendava allahindluse saavutamine - 36%.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tervishoiuteenuste loetelu kaudu bioloogiline ravi AD näidustusel hetkel kättesaadav ei ole, mis tähendab, et patsiendid lisanduksid ravile täiendavalt. Taotleja andmetel on arenenud riikides AD levimus laste seas 10-30% ja täiskasvanute hulgas 2-10%. Kanada Dermatoloogia Assotsiatsiooni⁵ andmetel ei saa 10% täiskasvanutest paikse raviga piisavat ravivastust ja vajavad fototeraapiat ja/või süsteemset ravi immunosuppressantidega (tsüklosporiin A, metotreksaat, asatiopriin, mükofenoolhape). Taotluse andmetel on Eestis 42 uuringute SOLO1 ja SOLO2 raames dupilumabiga ravitud patsienti, kes vajavad dupilumabiga ravi jätkamist (seejuures osad patsiendid osalevad tõenäoliselt ka jätku-uuringus, kuid uuringu kestus ja patsientide arv ei ole haigekassale teada) ning igal aastal võiks ravile lisanduda umbes 10 uut patsienti. Nelja aasta eelarvemõjuks kujuneks 42-72 patsiendi korral [redacted] – [redacted] eurot (täpsem info tabelis 1).

Tabel 1

Aasta	Isikute arv	Teenuse osutamise kordade arv aastas**	Eelarvemõju (€)
1.a	42	1092	
2.a	52	1232	
3.a	62	1492	
4.a	72	1752	

** arvutatud eeldusega, et ravil olevad patsiendid saavad ravi 26 x aastas ja lisanduvad patsiendid 14 x aastas (sh küllastusannus topelt).

Bioloogilise raviga võib tõenäoliselt väheneda statsionaarse ravi ja valgusteraapia vajadus. Taotleja väitel vajavad patsiendid ägenemiste korral statsionaarset ravi mitmel korral aastas, mis kestab kuni 10 päeva ägenemise kohta, st. rahaline kulu sisehaiguste voodipäevade (TTL kood 2065) eest $108,34 \text{ eurot} * 10 \text{ päeva} * 2 = 2\,166,80 \text{ eurot}$. 2017. a raviarvete statistika andmetel vajas põhidiagnoosiga L20 patsient haiglaravi keskmiselt 1 x aastas, keskmine ravipäevade arv ravijuhu kohta oli 5,4 ehk rahaline kulu $108,34 \text{ eurot} * 5,4 \text{ päeva} * 1 = 585,52 \text{ eurot}$.

Valgusravi kitsakimbu UVB või UVA1-ga tehakse väidetavalt 3-5 korda nädalas 6-12 nädalat (3035, õe iseseisev vastuvõtt) - kulu keskmiselt (arvestatud 4 x nädalas 9 nädalat) 406,8 eurot ning PUVA 3-5 korda nädalas 6-12 nädalat (3075, päevaravi) - kulu keskmiselt (arvestatud 4 x nädalas 9 nädalat) 1865,88 eurot. Arvestades, et dupilumabiga maksab patsiendi aastane ravi (arvutatud esimese kahe aasta keskmisena) [redacted] eurot, on rahaline kokkuhoid teiste ravimeetodite kasutuse vähenemise arvelt pigem tagasihoidlik.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud - teenuse väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimi rakendustingimustest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tuleks kaaluda järgmiste kohaldamise tingimuste kehtestamist: ravi võib alustada dermatoveneroloogidest koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel raske atoopilise dermatiidiga (SCORAD >50) patsiendile, kellel lokaalne ravi steroididega ja/või kaltsineuriini inhibiitoritega on 4-8 nädala jooksul ebaefektiivne või lokaalse ravi lõpetamisel ägeneb haigus uuesti ja süsteemne ravi (tsüklosporiin, fototeraapia, mükofenoolhape, asatiopriin ja metotreksaat) 8-12 nädalat osutub ebaefektiivseks, esineb nimetatud ravimeetodite talumatus või vastunäidustused kasutamiseks. Arvestades, et raviteenuse osutamise kogemus on olemas regionaal- ja keskhaiglates ning ravi kallidust, on põhjendatud ka järgmine piirang: haigekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle juhul, kui tervishoiuteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud kesk- ja piirkondlikus haiglas. Teenust saaksid sel juhul osutada ka võrgustunud haiglad. Lisaks tuleks sätestada ravi lõpetamise kriteeriumid. Ravimi omaduste kokkuvõtte andmetel tuleb kaaluda ravi katkestamist patsientidel, kellel pärast 16-nädalast ravi ei ole ilmnenud (vähemalt osalist) ravivastust. Lisaks tuleks analüüsida võimalusi, kuidas parandada bioloogilisele ravile eelneva immuunosupressiivse ravi kättesaadavust.

5. Kokkuvõte		
	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	„Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300 mg ”	
Ettepaneku esitaja	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts	
Teenuse alternatiivid	immunosupressiivne ravi, baaskreemid, valgusravi, parim toetav ravi	
Kulutõhusus	Kordusanalüüsi tulemusel võidetakse dupilumabiga võrreldes toetava raviga 1,21 QALY-t, ICER _{QALY} =44 479 eurot.	
Omaosalus	Ei ole kohaldatav	
Vajadus	Esimesel aastal 42 pt, igal aastal täiendavalt 10 uut patsienti (taotleja prognoos)	
Teenuse piirhind	4-nädalase ravikuuri maksumus [redacted] eurot.	
Kohaldamise tingimused	Põhjendatud, vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Nelja aasta eelarvemõjukuks kujuneks 42-72 patsiendi korral [redacted] eurot	
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Naha- ja Suguhaiguste Arstide Selts taotleb uue teenuse „Haigust modifitseeriv bioloogiline ravi dupilumabiga raske atoopilise dermatiidi korral, 300 mg” lisamist loetellu patsientidele, kes ei allu süsteemsele konventsionaalsele ravile või kellele see on vastunäidustatud. Dupilumab vähendab nahasümptomeid, pärsib haiguse aktiivsust ning vähendab ärevust ja depressiooni ning parandab elukvaliteeti. Ravimi efektiivsusandmeid pimekontrollitud randomiseeritud uuringutest on 52 nädala kohta. EDF 2018. a ravijuhend kirjeldab dupilumabi, kui ohutut ja efektiivset ravialternatiivi, kui lokaalne ravi on ebaefektiivne ja muu süsteemne ravi pole soovitatav. Dupilumabi kulutõhusus haigekassa poolt läbi viidud konservatiivses analüüsis võrdluses parima toetava raviga on ICER _{QALY} =44 479. Arvestades, et ravi näol on tegu pikaajalise kroonilise haiguse raviga (ei ole elulõpuravi) ning potentsiaalset patsientide arvu, ei saa tulemust pidada kulutõhusaks. Saavutamaks kulutõhususe taset ICER _{QALY} =20 000 eurot, on vajalik täiendava allahindluse saavutamine - 36%. Ravimi rahastamisega kaasneb eelarvemõju 42-72 patsiendi (1. – 4. aasta prognoos) korral [redacted] eurot. Arvestades bioloogilise ravi kallist maksumust, tuleks analüüsida võimalusi parandamiseks konventsionaalsete ravimite kättesaadavust ning sõnastada koostöös erialaseltsiga ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid.	

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ EDF-Guidelines for Treatment of Atopic Eczema (Atopic Dermatitis) part I and II (updated 24.01.2018)
- ² <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10218>
- ³ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/dupilumab-dupixent-fullsubmission-smc2011/>
- ⁴ <https://www.cadth.ca/dupilumab>
- ⁵ Lynde CW et al. A Treatment Algorithm for Moderate to Severe Atopic Dermatitis in Adults. J Cutan Med Surg. 2018, Vol 22(1) 78-88.