

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur
Taotluse number	1411
Kuupäev	Juuni 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue ravimiteenuse „Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur“ loetellu lisamist.

Astma on krooniline haigus, mida põhjustab mitmekomponendiline põletik hingamisteedes, mis tingib hingamisteede ahenemist. Astma ravi eesmärgiks saavutada hea kontroll haiguse üle ehk vähendada astma sümptomeid ning vältida ägenemisi. Raske astma korral on kaasuvad haigused stabiilsed ja kontrollitud ning raviks on tarvitatud ravimeid GINA ravijuhise¹ 4.-5. astme ravi kohaselt etteantud maksimaalsetes annustes, piisava ravisoostumusega ning korrektse inhalatsioonitehnikaga, kuid haigus ei ole siiski piisavalt kontrollitud. Senised astma bioloogilised ravimid on suunatud kitsamalt kas immunoglobuliin E (IgE) neutraliseerimisele või siis IL-5 vastu. Dupilumab on täishumaanne IgG4 klassi kuuluv monoklonaalne antikeha, mis blokeerib nii IL-4 kui IL-13 signaaliedastust. Ta on teistest astma korral kasutatavatest monoklonaalsetest antikehadest laiemas spektriga sobides ravima nii allergilist, kui mitteallergilist eosinofiilset astmat kui ka nende segavorme (kõik koos 2. tüüpi astmat). GINA ravijuhendi kohaselt on teist tüüpi põletikulise protsessiga tegu, kui kõrges annuses inhaleeritavat glükokortikosteroidi (IKS) või regulaarselt suukaudset glükokortikosteroidi (OKS) kasutaval astmapatsiendil esinevad eosinofiilse või allergilise haiguse tunnused (vähemalt üks järgnevaist): eosinofiilide hulk veres on ≥ 150 rakku/ μ l ja/või lämmastikmonooksiidi (NO) sisaldus väljahingatavas õhus, FeNO ≥ 20 ppb ja/või eosinofiilide hulk rögas $>2\%$ ja/või astma on kliiniliselt allergiast lähtuv ja/või astma vajab säilitusravi OKS-ga. Kuigi kõrgenenud eosinofiilide tase on iseloomulik ka eosinofiilsele astmale, siis kõrgenenud FeNo on spetsiifilisem just põletikulisele astmale².

1.2. Taotletav teenus

Dupilumab (Dupixent) on näidustatud täiendava ravimina säilitusraviks raske 2. tüüpi põletikulise astma korral, mida iseloomustab eosinofiilide arvu suurenemine veres ja/või väljahingatava õhu fraktsioneeritud lämmastikoksiidi (FeNO) sisalduse suurenemine, täiskasvanutel ja vähemalt 12-aastastel noorukitel, kellel ravivastus suure annuses inhaleeritavatele kortikosteroididele koos teiste säilitusravi ravimitega on ebapiisav. Dupilumabi manustatakse nahaaluse süstena. 24 - 52 nädalat kestnud kliiniliste uuringute (DRI12544, QUEST ja VENTURE) andmetel vähendab ravi dupilumabiga raske 2. tüüpi põletikulise astmaga patsientidel oluliselt astma ägenemisi (sh hospitaliseerimisi), parandab kopsufunktsiooni (forsseeritud esimese sekundi

ekspiratoorset mahtu, FEV₁ ja elukvaliteeti ning võimaldab vähendada kasutatavate OKS annust (koos sellega ka viimaste kõrvaltoimeid ning ravi tüsistusi). Kuigi dupilumab osutus efektiivseks kõikides uuritud patsientide alagruppides, siis olulisemad tulemused saavutati (sh. ägenemised vähenesid enam) uuritavatel, kellel 2. tüüpi põletiku biomarkerite, nt eosinofiilide sisaldus veres või FeNO, lähteväärtus oli kõrgem. Otseseid võrdlusuuringuid dupilumabi ja teiste monoklonaalsete antikehade vahel astma ravis haigekassale teadaolevalt avaldatud ei ole. Publitseeritud võrgustik metaanalüüsid^{3,4,5} on dupilumab võrreldes teiste bioloogiliste preparaatidega näidanud vähemalt samaväärset efektiivsust kopsufunktsiooni ja elukvaliteedi parandamisel ning astma ägenemiste vähendamisel.

European Respiratory Society/American Thoracic Society raske astma ravijuhend (2019)⁶: dupilumab on soovitatud raske eosinofiilse astmaga täiskasvanud patsientidel ja glükokortikosteroididest sõltuva raske astma korral vaatamata eosinofiilide arvule (soovituse tugevus – tingimuslik, tõenduspõhisuse tase - madal). Anti-IL5 ravi soovitatakse lisaraviks täiskasvanud patsientidele, kellel on eosinofiilse fenotüübiga raske kontrollimata astma või kellel on glükokortikosteroididest sõltuv raske astma (soovituse tugevus – tingimuslik, tõenduspõhisuse tase – sõltub konkreetsest preparaadist).

GINA (2020)¹: ravijuhis soovitab bioloogilise ravi valikul arvestada järgmiseid aspekte: kohalikud rahastustingimused, astma vastust ennustavad faktorid, ravi maksumus, manustamissagedus, manustamisviis (intravenoosne i.v või subkutaanne s.c, võimalus iseseisvaks manustamiseks), patsiendi eelistus. Ravijuhend soovitab kõiki astma raviskeemi lisatavaid bioloogilisi preparaate tõenduspõhisuse tasemel A:

anti-IL-4R α ravi (dupilumab s/c) vanuses ≥ 12 a. raske 2. tüüpi või säilitusravi OKS-ga vajava astma korral;

anti-IL5/5R ravi (mepolizumab s/c vanuses ≥ 6 a.; reslizumab i/v vanuses ≥ 18 a. või benralizumab s/c vanuses ≥ 12 a) raske eosinofiilse astma korral, mis ei ole kontrolli all GINA 4.-5. astme raviga; anti-IgE ravi (omalizumab) vanuses ≥ 6 a keskmise või raske astma korral, mis ei ole kontrolli alla GINA 4-5 astme raviga.

Ravijuhend viitab tungivale vajadusele otsuste uuringute osas, mis võrdleksid bioloogilisi ravimeid patsientidel, kellele on näidustatud mitu erinevat bioloogilist ravimit.

1.3. Alternatiiv

Raske eosinofiilse astma raviks on kättesaadavad mepolizumab, reslizumab ja benralizumab teenuskoodiga 242R ning raske allergilise astma raviks omalizumab teenuskoodiga 345R. Reslizumabil ja omalizumabil sõltub ravimikogus kehakaalust, reslizumabi manustatakse intravenoosselt, omalizumabi subkutaanselt. Benralizumabil ja mepolizumabil on fikseeritud ravidosis, manustamine subkutaanne ning ravim on Eestis saadaval ka pen-süstlis (patsiendi poolt iseseisvalt manustatav).

2. Taotletava tervishoiuteenusu kulud

Ühe dupilumabiga eeltäidetud (300 mg või 200 mg) süstla hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on [REDACTED] eurot. Dupilumabi soovitatav algannus suukaudset glükokortikosteroidravi saavatel raske astmaga patsientidel ning raske astma ja kaasuva mõõduka kuni raske atoopilise dermatiidiga patsientidel või kaasuva ninapolüpoosiga raske kroonilise rinosinusiidiga täiskasvanutel on 600 mg (kaks 300 mg süsti), millele järgneb 300 mg igal teisel nädalal. Kõikidele teistele patsientidele on algannus 400 mg (kaks 200 mg süsti), millele järgneb 200 mg igal teisel nädalal. Dupilumab on ette nähtud pikaajaliseks raviks. Ravi jätkamise vajadust

tuleb kaaluda vähemalt üks kord aastas, tuginedes arsti hinnangule patsiendi astma üle kontrolli saavutamise taseme kohta.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)²: lõplik hinnang on veel koostamisel, kuid esialgses hinnangu kavandis dupilumabi hüvitamist ei soovitata. Eksperdid tõdesid, et dupilumab aitab ennetada ägenemist raske 2. tüüpi põletikulise astmaga patsientidel võrreldes standardraviga, kuid kulutõhusus võrreldes standardraviga või alternatiivsete bioloogiliste ravimitega (benralizumab, mepolizumab, reslizumab) oli ebasoodne ja ebakindel. Hinnangus juhiti tähelepanu, et dupilumabi kliiniline efektiivsuse andmed patsientidel, kellele teised bioloogilised ravimid ei ole näidustatud, tuginevad QUEST uuringu alagrupi analüüsil 29 patsiendiga. Dupilumab võrreldes platseeboga vähendas alagrupi patsientidel tõsiste ägenemiste arvu, kuid eksperdid pidasid tulemust ebakindlaks.

Rootsi (TLV)⁷: dupilumabi hüvitamist soovitatakse astmaga patsientidele, kellel ravivastus suures annuses IKS-le koos teise säilitusravi ravimiga on ebapiisav täiendavatel tingimustel: patsientidele, kellel on kõrgeenenud eosinofiilide hulk perifeerses veres ja kõrgeenenud lämmastikmonooksiidi sisaldus väljahingatavas õhus või kes kasutavad kõrges doosis OKS, mis suurendavad kõrvaltoimete riski või kui OKS on vastunäidustatud. Mepolizumabi ja dupilumabi efektiivsust pidasid eksperdid võrreldavaks, seejuures dupilumab on soodsam. Dupilumabi peeti omalizumabist soodsamaks ja efektiivsemaks. Dupilumabi kulutõhusus võrreldes standardraviga patsientidel, kellel on samaaegselt kõrgeenenud eosinofiilide ja FeNO tase oli SEK 390,000 kvaliteedile kohandatud eluaasta (QALY) kohta (ca 36 970 eurot Eesti Panga 25.05.20 päevakursi alusel).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Arvestades metanalüüsidest tuvastatud asjaolu, et raske astma ravi kasutatavaid bioloogilisi ravimeid võib pidada efektiivsuselt sarnasteks, on haigekassa hinnangul kohaseks analüüsi liigiks kuluminimeerimine. Kuna nii mepolizumabi, benralizumabi kui ka dupilumabi saab patsient kodus manustada, siis on põhjendatud keskenduda vaid ravimite maksumuste võrdlusele. Ühe patsiendi aastase ravi maksumus dupilumabiga on $\blacksquare \times 26 = \blacksquare$ eurot, esimesel aastal arvestades kahekordset alustusannust \blacksquare eurot. Teenuse 242R (4-nädalane ravi) maksumus on 974,35 eurot, aastase ravi maksumus 12 666,55 eurot. Seega kehtivate hindade korral on aastase ravi maksumused võrreldavad ning lisakulu dupilumabi rahastamisega ei kaasne. Positiivse rahastamisotsuse korral tuleb tagada, et lisakulu eelarvele välistatud ka juhul, kui teenuse 242R hind peaks uuel aastal langema.

Lisaks, kui patsiendil on ravi alustamisel eosinofiilide arv perifeerses veres < 300 rakku/ μ l (mepolizumab, benralizumab) või < 400 rakku/ μ l (reslizumab), võtab haigekassa tasu maksmise kohustuse üle edasise ravi eest tingimusel, et ekspertkomisjoni hinnangul on astma ravi tulemused kolme kuu möödumisel ravi alustamisest mepolizumabi või benralizumabiga või 16 nädala möödumisel ravi alustamisest reslizumabiga kliiniliselt oluliselt paranenud. Arvestades, et ka dupilumabiga saavutati paremaid tulemusi just kõrgema eosinofiilide arvuga patsientidel, on põhjendatud sarnase kokkuleppe rakendamine ka taotletava ravimi osas.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Astma diagnoosiga väljaastetud soodusretseptide analüüsile⁸ (okt 2015 – sept 2017 andmed) tuginedes on Eestis ligikaudu 545 patsienti, kes kasutavad suures annuses IKS ja LABA ning lisaks kolmandat astmat kontrollivat ravimit ja/või olulises koguses OKS (vähemalt 180-päevaseks tarvitamiseks aastas) ja/või olulises koguses SABA. Neid patsiente võib seetõttu vaadelda kui võimalikke kontrollimata raske astmaga patsiente. Siiski paljudel patsientidel (ca 80-85%) ei ole taotleja selgituste kohaselt tegemist tõelise raske astmaga, vaid nn. alaravitud astmaga, millel võivad olla erinevad põhjused: ebaõige diagnoos või ebaõigesti määratud astma fenotüüp, takistused astma ravis (halb kooperatsioon, ebaõige inhalatsioonitehnika), astma vallandajate ebaõnnestunud vältimine, olulised kaasuvad haigused, mis raskendavad astmat või vähendavad ravimite tomivust jne. Lisaks, paljud patsiendid ei jõua erinevatel põhjustel raske astmaga tegelevate spetsialistideni, bioloogiline astmaravi on vastunäidustatud või patsient ei soovi seda või saab bioloogilist ravi ravimiüriingus. Taotleja hinnangul on bioloogilist ravi vajavate patsientide, kelle haigus ei ole maksimaalses annuses tavaraviga kontrolli all, tõenäoliseks arvuks 80 patsienti. Seda sihtgrupp ei suurendaks dubilumabi lisamine raviteenuste hulka. 2019. aastal sai astma bioloogilist ravi 62 isikut: anti-interleukiin-5-ga (242R) 37 ja omalizumabiga (345R) 29 isikut. Seega on katmata veel ca 18 patsiendi ravivajadus.

Taotleja prognoosib, et järgneval neljal aastal lisanduks dupilumab-ravile igal aastal 5 uut patsienti, esimesel aastal kokku ravil 7 patsienti (2 patsienti vahetaksid olemasolevat ravi), teisel 12, kolmandal 17 ning neljandal 22 patsienti. Arvestades, et lisakulu dupilumabiga peab olema välistatud, ei ole täpne patsientide arvu prognoos määravaks.

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

Lisaks 242R rakendustingimustele peab patsiendil olema 2. tüüpi põletikust tingitud astma (FeNO sisaldus väljahingatavas õhus on olnud vähemalt 25 ppb eelneva 12 kuu jooksul või eosinofiilide arv perifeerses veres on olnud vähemalt 150 rakku/ μ L eelneva 12 kuu jooksul). Raviefekti hindamine peaks toimuma 12 nädala/3 kuu möödumisel. Madalama eosinofiilidega patsientide ravi alustamise osas on vajalik kehtestada sarnane rahastustingimus, mis kehtib anti-IL5/5R osas.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi interleukiin (IL)-4/IL-13 signaaliülekanne pärssiva IL-4 retseptori α -ahela vastase antikehaga 2. tüüpi põletikuga astma korral, 4-nädalane ravikuur	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kospsuarstide Selts	
Teenuse alternatiivid	Peamiselt 242R – mepolizumab, benralizumab, reslizumab Vähesel määral 345R - omalizumab	

Kulutõhusus	Kuluminimeerimisanalüüsi tulemusel aastase dupilumab-raviga võrreldes teenuse 242R aastase maksumusega lisakulu ei teki. Oluline on saavutada madalama eosinofiilide tasemega patsientide osas täiendav kokkulepe.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	7-22 patsienti (1.-4.a) teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 26x	
Teenuse piirhind	███ eurot	
Kohaldamise tingimused	Jah	vt. punkt 4.4
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu peab olema välistatud.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kopsuarstide Selts taotleb täiendava ravivõimaluse lisamist raske teist tüüpi põletikulise astmaga patsientide raviks. Võrreldes rahastatud bioloogiliste astma ravimitega on dupilumab kaudsel võrdlusel sarnase efektiivsuse ja maksumusega. Eeldusel, et ravimi müügiloahoidjaga saavutatakse täiendav kokkulepe ja võrdlusravimite hinnad oluliselt ei muutu, lisakulu eelarvele ei teki, kuid laieneks raske astma ravimite valik.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma and management and prevention. 2020. https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf

² <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta10276/documents/129>

³ Iftikhar IH, et al. Comparative Efficacy of Anti IL-4, IL-5 and IL-13 Drugs for Treatment of Eosinophilic Asthma: A Network Meta-analysis. Lung 2018;196:517-30.

⁴ Edris A, et al. Monoclonal antibodies in type 2 asthma: a systematic review and network meta-analysis. Respir Res 2019;20

⁵ Tice JA, et al. Biologic Therapies for Treatment of Asthma Associated with Type 2 Inflammation: Effectiveness, Value, and Value-Based Price Benchmarks. Draft Evidence Reports. The Institute for Clinical and Economic Review (ICER) 2018;September 24, 2018:1-124.

⁶ Holguin F, et al. Management of Severe Asthma: a European Respiratory Society/American Thoracic Society Guideline. Eur Respir J 2019.

(<https://erj.ersjournals.com/content/early/2019/09/19/13993003.00588-2019>)

⁷ https://www.tlv.se/download/18.6ddff38416f1a7ef2ed17ae1/1576843541393/bes_191212_underlag_dupixent.pdf

⁸ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2018/1301_taotlus_avalikustamiseks.pdf