

**Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku kriteeriumitele
vastavuse hinnang**
Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Ravi intravenoosse Blys blokaatori elimumabiga
Taotluse number	852

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Taotlus on menetluses kolmandat korda. Eesti Reumatoloogia Selts (edaspidi ERS) taotleb süsteemse erütematoosse luupuse (edaspidi SEL) bioloogilise ravimi belimumabi lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Hetkel on reumatoloogias bioloogilise ravi osutamiseks kehtiv kood 342R. Kuna ükski teenuses 342R nimetatud ravimitest ei ole ametlikult näidustatud SEL raviks ja toimeaine belimumab ei ole näidustatud ühegi koodis nimetatud haiguse raviks, siis taotletakse uue koodi lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Belimumab on näidustatud kasutamiseks täiendava ravina täiskasvanud patsientidel, kellel esineb aktiivne, autoantikehade positiivse leiuga SEL ning haiguse aktiivsus on standardravile (kortikosteroidid, antimalaaria, NSAID-id või immunosupressiivsed/ tsütotoksilised ravimid) vaatamata kõrge. Seejuures on belimumab vastunäidustatud raske nefriidi ja kesknärvisüsteemi haaratusega luupuse korral.

2014. aastal täiendas ERS taotlust, tehes ettepaneku lisada SEL diagnoosikood tervishoiuteenuse koodiga 347R “ANCA-ga assotsieerunud vaskuliitide (Wegeneri granulomatoos, mikrokoopiline polüangiit) ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur” koosseisu rakendades Ühendkuningriigi NHS juhises toodud ravi kohaldamise tingimusi.

Ritüksimabil puudub süsteemse erütematoosse luupuse raviks ametlik näidustus, kuid vaatamata sellele on ravi laialdaselt (sealhulgas ka Eestis) kasutusel ja ka erinevates SEL ravisoovitustes kirjas (EULAR¹ ja NHS² juhised). Ravimi eeliseks on, et seda tuleb belimumabist harvem manustada. Puuduseks on, et ravimiga on vähe uuringuid.

Ülevaade teiste riikide hinnangutest ravimi kohta:

Belimumab:

Kanada (CADTH)³ ei soovita belimumabi kasutamisenäidustuse järgsel näidustusel kasutada, kuna kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (BLISS-52 ja BLISS-76) näitas belimumab statistiliselt oluliselt paremat efektiivsust võrreldes standardraviga ainult 52. ravinädalal aga mitte enam 76. ravinädalal. Seega hinnati kliiniline tulemus ebaselgeks. Samuti ei olnud eeltoodust lähtuvalt võimalik adekvaatselt hinnata belimumabi kulutõhusust. Küll aga nenditi, et lisanduv kulu per QALY on ilmselt kõrgem kui tootja poolt esitatud \$ 112 883. Samuti ei ole teada belimumabi pikaajaline mõju haiguse aktiivsusele.

¹ <http://ard.bmj.com/content/67/2/195.full.pdf+html>

² <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/09/a13-psa.pdf>

³ http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Benlysta_April-27-12_e.pdf

Eeltoodule analoogsel põhjusel ei soovita belimumabi kasutamist ka Ühendkuningriigi NICE⁴ (oma esialgses hinnangus) ja Šotimaa SMC⁵.

Rituksimab

Toimeaine kasutamist soovitavad:

2012. aastal välja antud EULAR ja ERA-EDTA ühine juhise täiskasvanud ja pediaatriliste luupusnefriidiga patsientide käsitlemiseks;

2013. aastal välja antud Ühendkuningriigi NHS juhise „Rituksimabi kasutamine täiskasvanud SEL patsientide ravis“. Viidatud juhises olevad ravi alustamise kriteeriumid on võetud aluseks ka ERS poolt tehtud taotluses.

2. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;

Belimumabi soovitatav annustamisskeem on 10mg/kg kohta manustatuna 0, 14 ja 28 päeval ning seejärel 4-nädalaste intervallide järgi. Juhul kui 6 kuud kestnud raviga ei ole saavutatud paremat kontrolli haiguse üle, tuleb kaaluda belimumabravi lõpetamist.

Raviasutuste 2014. aastal esitatud hankehindade info preparaatide kohta on järgmine:

Ravimpreparaat	Originaali hankehind + KM (€)	1 mg hind (€)
Benlysta 120mg N1	73.20	0.61
Benlysta 400mg N1	243.50	0.61

Lähtuvalt belimumabi 1 mg hinnast ja reumatoloogide poolt kirjeldatud raviskeemist, maksab keskmise patsiendi (75 kg) üks ravikuur **457,50 €** ja aastane ravi **6 862,50 €** (15 korda 1. aastal) või **5 947,50** (13 korda igal järgneval aastal).

Rituksimabi üks ravikuur on 1000 mg rituksimabi manustatuna 2 korral 2 nädalase vahega. Tavaliselt vajab SEL patsient 1 ravikuuri aastas.

Lähtuvalt rituksimabi 1 mg hinnast (3,226 €) ja raviskeemist, maksab 1 patsiendi ravikuur ja eeldatav aastane ravi **6 452 €**.

3. Kulutõhususe hinnang

Andmed toimeainete belimumab ja rituksimab otsese võrdluse kohta puuduvad.

Kahes randomiseeritud kontrollitud uuringus (BLISS-52 ja BLISS-76) näitas belimumab statistiliselt oluliselt paremat efektiivsust võrreldes standardraviga ainult 52. ravinädalal aga mitte enam 76. ravinädalal.

Lähtuvalt pikaajalise raviefekti puudumisest ning lisanduvast lisakulust võib järeldada ravi belimumabiga ei ole kulutõhus.

Ravimi kasutamine toob kaasa küll lühiajaliselt elukvaliteedi paranemise, kuid puuduvad uuringud mis näitaksid belimumabi pikaajalist toimet SEL aktiivsusele. Eelnevast lähtuvalt pole võimalik arvutada ka täiendkulu lisandunud QALY kohta.

Rituksimabi kasutamist SEL näidustusel on hinnatud vaid 2 randomiseeritud kontrollitud uuringus.

⁴ <http://www.nice.org.uk/newsroom/pressreleases/SystemicLupusBelimumabFAD.jsp>

⁵ http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/DAD_belimumab_Benlysta_Final_March_2012_amedded_300312_for_website.pdf

Rituksimabi efektiivsust ja ohutust mõõduka kuni raske SEL-iga patsientidel hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises II/III faasi uuringus (EXPLORER). Kliinilist vastust hinnati 52. nädalal BILAG kriteeriumite järgi. Uuringu tulemused näitasid, et platseeboga võrreldes ei osutunud ravi rituksimabiga efektiivsemaks, seda nii täieliku kliinilise vastuse (rituksimab 12,4%, platseebo 15,9%), osalise kliinilise vastuse (rituksimab 17,2%, platseebo 12,5%) saavutanud kui ka kliinilist vastust mittesaavutanud (rituksimab 70,4%, platseebo 71,6%) patsientide osas. Samuti ei olnud erinevusi kõrvaltoimete esinemise sageduses.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga mitmekeskuselises III faasi uuringus (LUNAR) hinnati rituksimabi efektiivsust ja ohutust III ja IV astme luupusnefriidiga patsientidel. Uuringus ei saavutatud esmast eesmärki, milleks oli haiguse aktiivsuse vähenemine hinnatuna läbi neerufunktsiooni näitude paranemise. Uuringu tulemused näitasid, et platseeboga võrreldes ei osutunud ravi rituksimabiga efektiivsemaks, seda nii täieliku kliinilise vastuse (rituksimab 26,4%, platseebo 30,6%), osalise kliinilise vastuse (rituksimab 30,6%, platseebo 15,3%) saavutanud kui ka kliinilist vastust mittesaavutanud (rituksimab 41,3%, platseebo 54,2%) patsientide osas. Samuti ei olnud erinevusi kõrvaltoimete esinemise sageduses.

Mõlema uuringu osas on erialaeksperdid leidnud olulisi puudujääke uuringute disainis. Seetõttu, kuigi kumbki uuring ei olnud esmaste tulemusnäitajate osas edukas, leiavad eksperdid et rituksimabil võib olla kasulik toime SEL kontrollimisel.

Lisaks tuleb rõhutada, et eeltoodud uuringutesse värvatud patsiendid erinesid patsientide grupist, kellele rituksimabravi taotletakse. Uuringutes lisati *rituksimab* standardravile patsientidel, kes ei olnud ravirefraktaarsed ning välistati patsiendid, kellel standardravi (tsüklofosfamiid) ebaõnnestus.

Eeltoodust lähtuvalt on raskendatud ka *rituksimabi* kulutõhususe hindamine.

Lisaks on *rituksimabi* kasutamise osas SEL näidustusel publitseeritud registrite andmeid ja avatud disainiga uuringute tulemusi. Nende põhjal on järeldatud, et *rituksimab* on ravirefraktaarsetel patsientidel osutunud efektiivseks. Seejuures on ravivastused olnud võrreldavad kõrges annuses tsüklofosfamiidraviga saavutatuga. Seejuures on väga oluline, et SEL patsiendid on enamasti noored naised. Praegu on raske nefriidi korral ainukeseks ravivõimaluseks tsüklofosfamiid koos suurtes annustes glükokortikoididega. Probleemiks on tsüklofosfamiidi kasutamise tagajärjel tekkiv viljatus, mida rituksimabi kasutamisega võimaluse korral saaks vältida.

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

Belimumabravi vajavate patsientide arvuks on ERS hinnanud 15 patsienti 1. aastal. Kuna ravi belimumabiga on pidev kasvab patsientide arv 5. aastaks 30 patsiendini. Meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnagust lähtuvalt vajaks aastas ravi belimumabiga 25 – 45 patsienti. Eelnevast lähtuvalt on mõju ravikindlustuse eelarvele alljärgnev:

	Uusi patsiente	Juba ravi saavaid patsiente	Aastase ravi maksumus (€)
1. aastal	15	0	102 937,50
2. aastal	8	10	114 375,00
3. aastal	8	13	132 217,50
4. aastal	7	19	161 040,00

5. aastal	7	23	184 830,00
-----------	---	----	------------

Rituksimab ravi vajavate ravirefraktaarsete juhtude arvuks on erialaselts hinnanud 15 patsienti aastas, kellele lisandub igal järgneval aastal 6 patsienti. Eeltoodust lähtuvalt on lisakulu ravikindlustuse eelarvele 1. aastal **96 780 €**.

5. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Mõlema toimeaine korral on vajalik täpselt määratleda teenuse kohaldamise tingimused.

Toimeaine belimumab korral on, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnangust lähtuvalt, kohaldamise tingimused vähemalt alljärgnevad:

Ravi võimaldada täiskasvanud SEL haigetele, kellel on auto-antikehade positiivne haigus ja vaatamata standardravile (vähemalt 3 immuunomoduleerivat ravimit) on kõrge haiguse aktiivsus. Haigel ei ole rasket nefriiti ega kesknärvisüsteemi haaratusega luupust.

Teenuse on lubatud rakendada 1. aastal 15 ja järgnevatel aastatel 13 koodi kasutamise korda patsiendi kohta kalendriaastas.

Toimeaine rituksimab ravi rakendamise tingimused on alljärgnevad:

1. SEL on diagnoositud ACR (American College of Rheumatology) kriteeriumite alusel JA;
2. Haigus on aktiivne, mis on defineeritud BILAG või SLEDAI alusel; BILAG skooris on 1A või 2B taseme skoori; SLEDAI- 2K = >6 JA
3. Ebapiisav ravivastus või kõrvalnähud kahele või enamale standardsele immunosuppressandile (millest üks peab vastunäidustuste puudumisel olema tsüklofosfamiid) kombinatsioonis glükokortikosteroididega.

Ebapiisav ravivastus: ei ole saavutatud haiguse kontrolli defineerituna BILAG skooringuga (BILAG 1A või 1B) või haiguse kontrolliks on vajalik mitteaktsepteeritavalt kõrges annuses pikaajaline glükokortikosteroidravi.

Ravi rituximabiga lõpetatakse SEL diagnoosiga patsientidel järgnevatel näidustustel: SEL on remissioonis, defineerituna SLEDAI skooringuga (SLEDAI 0) ja on lõpetatud glükokortikosteroid ning immuunosupressiivne ravi.

6. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul:

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Ravi intravenoosse BLys blokaatori belimumabiga ning tervishoiuteenuse koodiga 347R “ANCA-ga assotsieerunud vaskuliitide (Wegeneri granulomatoos, mikroskoopiline polüangiit) ravi rituksimabiga, 4-nädalane ravikuur” koosseisu SEL diagnoosi lisamine	Soovituslik nimetus – Süsteemse erütematoosse luupuse ravi bioloogilise ravimiga belimumab
Ettepaneku esitaja	Eesti Reumatoloogia Selts	

Teenuse alternatiivid	Alternatiiv loetelus puudub	
Kulutõhusus	Lähtuvalt pikaajalise raviefekti puudumisest ning lisanduvast lisakulust võib järeldada ravi belimumabiga ei ole kulutõhus. Rituksimabi kulutõhusus ei ole hinnatav.	
Omaosalus	Ei ole kohaldatav	
Vajadus	Hetkel puudub SEL patsientide, kellel standardravi ei ole olnud edukas, ravis spetsiifiline bioloogiline ravim	
Teenuse piirhind	Belimumabi 1 ravikuuri hind 457,50 € , Ritüksimabi 1 ravikuuri hind 6 452 €	
Kohaldamise tingimused	<p>Toimeaine belimumab korral: Ravi võimaldada täiskasvanud SEL haigetele, kellel on autoantikehade positiivne haigus ja vaatamata standardravile (vähemalt 3 immuunomoduleerivat ravimit) on kõrge haiguse aktiivsus. Haigel ei ole rasket nefriiti ega kesknärvisüsteemi haaratusega luupust. Teenuse on lubatud rakendada 1. aastal 15 ja järgnevatel aastatel 13 koodi kasutamise korda patsiendi kohta kalendriaastas.</p> <p>Toimeaine ritüksimab korral: 1. SEL on diagnoositud ACR (American College of Rheumatology) kriteeriumite alusel JA; 2. Haigus on aktiivne, mis on defineeritud BILAG või SLEDAI alusel; BILAG skooris on 1A või 2B taseme skoori; SLEDAI- 2K = >6 JA 3. Ebapiisav ravivastus või kõrvalnähud kahele või enamale standardsele immunosupressandile (millest üks peab vastunäidustuste puudumisel olema tsüklofosfamiid) kombinatsioonis glükokortikosteroididega. <u>Ebapiisav ravivastus:</u> ei ole saavutatud haiguse kontrolli defineerituna BILAG skooringuga (BILAG 1A või 1B) või haiguse kontrolliks on vajalik mitteaktsepteeritavalt kõrges annuses pikaajaline glükokortikosteroidravi. Ravi ritüksimabiga lõpetatakse SEL diagnoosiga patsientidel järgnevatel näidustustel: SEL on remissioonis, defineerituna SLEDAI skooringuga (SLEDAI 0) ja on lõpetatud glükokortikosteroid ning immunosupressiivne ravi.</p>	
Muudatusest tulenev lisakuluravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Toimeainega belimumab 15 patsiendi ravi 1. aastal 102 937,50 € ning toimeainega ritüksimab 96 780 €.	Belimumabi kasutajate arvu on keeruline prognoosida, kuna ravimi pikaajalise kasutamise mõju on selgusetu.

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse uue teenusekoodi lisamist loetellu (belimumab) ja/või teenuse 347R koosseisu SEL diagnoosi lisamist, kuna SEL patsientidel puudub hetkel bioloogilise ravi võimalus. Samas veenvat tõendust, et taotletavad bioloogilised ravimid oleks standardravist efektiivsemad või efektiivsed ebaõnnestunud standardravi korral hetkel pole. Seega ei ole bioloogilised ravimid ka kulutõhusad. Võib eksisteerida vajadus täiendavate ravialternatiivide järele patsientidel, kellel standardravi on vastunäidustatud.	
--	---	--

7. Kasutatud kirjandus

1. Taotluses viidatud materjalid

2. National Institute for Health and Clinical Excellence koduleht

<http://www.nice.org.uk/>

3. Scottish Medicines Consortium koduleht

<http://www.scottishmedicines.org.uk/>

4. Canadian Agency for Drugs and Tehnologies in Health <http://www.cadth.ca/en>