

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	„Bioloogiline ravi mepolizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur”
Taotluse number	1528
Kuupäev	November 2023

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kopsuarstide Selts koos kaastaotleja Eesti Reumatoloogia Seltsiga taotleb teenuse „Bioloogiline ravi mepolizumabiga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur” lisamist loetellu. EGPA (varem Churg-Strauss'i sündroom) on multisüsteemne autoimmuunse vaskuliidi vorm, mida histoloogiliselt määratleb eosinofiiliderikas, nekrotiseeriv granulomatoosne põletik ja mis võib haarata paljusid organeid (näit. süda, perifeersed närvid, jne.), ent tabab peamiselt hingamisteid koos väikeste kuni keskmise suurusega arterite nekrotiseeriva vaskuliidiga. EGPA-d peetakse neutrofiilide tsütoplasmaatilise antigeenide vastaste antikehadega (ANCA) seotud vaskuliidiks (AAV), ANCA antikehi leitakse ca 40–60%-l EGPA-ga patsientidest^{1,2}. EGPA on haruldane haigus, selle levimus on 10,7–17,8 haiget miljoni elaniku kohta. Haiguse alguse mediaanvanus on 49–59 aastat³. Klassikaline haiguskulg järgib 3 etappi: astma ja riniit, kudedes eosinofiilia (sealhulgas eosinofiilne kopsupõletik) ja kopsuväline eosinofiilne haigus koos vaskuliidiga^{1,3}. EGPA diagnostilised kriteeriumid hõlmavad klassikalistest T2-põletiku elementidest perifeerse vere eosinofiiliat vähemalt 1000 rakku/ μ L, ninapolüüpe ja obstruktiivset hingamisteede haigust ning muudest kriteeriumitest ekstravaskulaarset eosinofiilset põletikku (biopsiamaterjalis)¹.

1.2. Taotletav teenus

Mepolizumab (Nucala) on humaniseeritud monoklonaalne antikeha immunoglobuliin G1 klassist (IgG1 κ), millel on suur afiinsus ja spetsiifilisus inimese interleukiin-5 (IL-5) suhtes ning millega neutraliseeritakse IL-5 toime. Ravi lõpptulemuseks on olulise patogeneetilise raja katkestamine EGPA-ga patsientidel⁴. Ravimi SPC järgi on see näidustatud täiendava ravina 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeruv või refraktaarne EGPA⁵.

Ravim lisatakse standardravile ning ühekordse annusena 300mg. Praegu on mepolizumab Tervisekassa poolt rahastatud tervishoiuteenuste loetelus koodiga 242R „Bioloogiline ravi anti-interleukiin-5-ga astma korral, neljanädalane ravikuur”, kasutatav ühekordne annus on 100mg.

Mepolizumab'i kliiniline efektiivsus EGPA patsientidel on tõestatud MIRRA-uuringus⁶. MIRRA-uuring (MEA115921) oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 52-nädalane 3. faasi kliiniline uuring, milles hinnati 136 EGPA-ga täiskasvanud patsienti, kellel esines retsidiivne või refraktaarne EGPA. Patsiendid said 300 mg mepolizumab'i või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel jätkates samal ajal EGPA standardravi. Võrreldes platseeboga saavutasid 300mg

mepolizumab'i saanud patsiendid oluliselt pikema remissiooniaja (tabel 1) ning oluliselt pikem oli aeg esimese retsidiivini ($p < 0,001$). Lisaks sellele vähenes ka glükokortikosteroidide kasutamine ⁶.

Tabel 6: Kaasnevate tulemusnäitajate analüüs

	Patsientide arv (%)	
	Platseebo N=68	Mepolizumab 300mg N=68
Akumuleeritud remissiooniaja kestus üle 52 nädala		
0	55 (81)	32 (47)
>0 kuni <12 nädalat	8 (12)	8 (12)
12 kuni <24 nädalat	3 (4)	9 (13)
24 kuni <36 nädalat	0	10 (15)
³ 36 nädalat	2 (3)	9 (13)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		5,91
95% CI	---	2,68; 13,03
p-väärtus	---	<0,001
Patsiendid, kes olid remissioonis 36. ja 48. nädalal.	2 (3)	22 (32)
Tõenäosuste suhe (mepolizumab/platseebo)		16,74
95% CI	---	3,61; 77,56
p-väärtus	---	<0,001

Tõenäosuse suhe >1 soosib mepolizumabi. Remissioon: BVAS=0 ja OCS annus ≤ 4mg/ööpäevas.

Tabel 1. Nucala ravimite omaduste kokkuvõttest ⁵.

Meditsiinilise eksperdi hinnangul saaks väita kontrollgrupi põhjal, kus 19% haigetest saavutasid remissiooni, et mingi osa 53%st mepolizumab'i grupi haigetest oleks ilmselt kontrollgrupiga sarnaselt saavutanud remissiooni ka mepolizumab'ita.

1.3. Alternatiiv

Antieosinofiilse toimega (IL-5 antikeha) alternatiivi ei ole. Meditsiiniline eksperdi hinnangul on teised IL-5 antikehad (reslizumab, benralizumab) pilootuuringutes näidanud mepolizumab'iga sarnaseid tulemusi, kuid randomiseeritud uuringuid ei ole veel publitseeritud. Taotluses on välja toodud, et standardina kasutatakse vanemaid madalamolekulaarseid immunosupressante ja haigust modifitseerivaid ravimeid, bioloogilistest ravimitest rituximab'i üksikuna või kombinatsioonis (omavahel ja sageli koos sGKS-ga).

- Tsüklofosfamiid, sGKS - kasutatakse peamiselt remissiooni induktsiooniks, vahel ka retsidiivide raviks.
- Rituximab - kasutatakse peamiselt remissiooni induktsiooniks, vahel ka retsidiivide raviks
- Metotreksaat, asatiopriin, mükofenolaatmofetiil - Kasutatakse peamiselt remissiooni säilitamiseks

EGPA'le otseselt pühendatud ravijuhised puuduvad, kuid avaldatud on AVV'le pühendatud juhtnöörid, kuna EGPA peetakse ANCA antikehadega seotud vaskuliidiks, siis AVV ravijuhise jälgimine on õigustatud. Ravijuhises on tingimuslikult soovitatud mepolizumab'i kasutamist remissiooni induktsiooniks ning soovitatud lisada standardravile retsidiivide korral. Samas on välja toodud, et eelistada tuleb standardravimeid mepolizumab'i ees raske aktiivse haiguse korral. Remissiooni säilitamiseks soovatakse raske EGPA patsientidel kasutada samuti standardravi, kuid mitteraske vormi puhul seisukohta pole võetud ⁷.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotletav tervishoiuteenus on mepolizumab'i (Nucala) kolmekordne annus 3x100mg (300mg korraga) subkutaanse süstina iga 4 nädala tagant. Tegemist on püsiraviga. Hetkel kehtiva

tervishoiuteenuste loetelu põhjal on teenuse 242R hinnaks [redacted] € ning üks manustamiskord patsiendi kohta maksab EGPA korral [redacted] €. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis on kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli paranemise kohta. Patsientidel, kellel tekivad EGPA eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust, kuna mepolizumab'i ei ole selles populatsioonis uuritud. Raviga lisanduvad administratiivsed kulud on võrdsed praegu tehtavate kuludega.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE) 8: NICE ei ole esitanud eksperthinnangut mepolizumab'i kasutamise hüvitamise kohta EPGA 6-aastastel ja vanematel patsientidel Inglismaal, sest ravimitootja pole esitanud vajalikke andmeid hinnangu tegemiseks. Ravimitootja on väitnud, et kuivõrd tegemist on haruldase haigusega, siis arvatavasti pole neil piisavalt tõestust selle kohta, et tehnoloogia oleks NHS arvates kulutõhus.

Samuti pole Tervisekassal võrdluseks võtta ka teiste riikide kulutõhususe hinnanguid, sest ka teised riigid pole saanud vajalikke andmeid hinnangu tegemiseks. **Kulutõhusus Eesti oludes on teadmata, kuna taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi.**

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on esitanud 4-aastase ajahorisondiga eelarve mõju analüüsi koos hüper eosinofiilse sündroomi (HES) patsientidega, kelle kohta on esitatud sarnane taotlus ning võrrelnud mepolizumab'i hetkel kehtiva standardraviga. Taotleja on esitanud patsientide prognoosi 4 aasta lõikes, mida on näha tabelis 2.

Aasta	EGPA	HES
	Isikute arv	Isikute arv (uued võivad olla varasemalt olemasoleva diagnoosiga kui ka värskest diagnoositud)
1. aasta (2024)	4 olemasolevat patsienti + 2 uut	6 olemasolevat patsienti + 4 uut
2. aasta (2025)	6 olemasolevat patsienti + 1 uus	10 olemasolevat patsienti + 3 uut
3. aasta (2026)	7 olemasolevat patsienti + 1 uus	13 olemasolevat patsienti + 2 uut
4. aasta (2027)	8 olemasolevat patsienti + 1 uus	15 olemasolevat patsienti + 2 uut

Tabel 2. EGPA ja HES patsientide prognoos

Taotleja poolt esitatud prognoosis on välja toodud ravimi keskmine kasutamine aastas: 6-7 korda esimesel raviaastal ning 13 korda teisel raviaastal. Eelarve mõju analüüsis on lisakulu välja toodud 13 manustamiskorraga aastas ning võttes arvesse administratiivsed kulud ja steroidiannuse vähenemist. Taotleja poolt saadud lisakulu EPGA ja HES patsientidega on [redacted] € ja ühe patsiendi kohta [redacted] €. Kumulatiivselt 4 aastaga oleks lisakulu kokku [redacted] €.

Tervisekassa näeb selles tulemusel tugevat üldistust, kuna maha on arvestatud kõik standardravi kulud. Mepolizumab on lisanduv ravim standardravile, seega arvatavasti standardravi kulud vaid mingil määral vähenevad. Kui arvestada, et standardravi kulutused jäävad samaks, siis oleks

lisakulu [redacted] € ja ühe patsiendi kohta [redacted] €. Kumulatiivselt 4 aastaga oleks lisakulu kokku [redacted] €.

Lõplik lisakulu esimesel aastal vastavate patsientide seas jääb vahemikku [redacted] €. Ning 4 aasta kumulatiivne lisakulu on arvatavasti vahemikus [redacted] €.

Taotleja pole esitanud kulutõhususe analüüsi ning võttes arvesse patsientide arvu prognoosi ja tehtavaid lisakulutusi, võib Tervisekassa sarnaselt NICE hinnangule väita, et kulutõhusus sellises kontekstis on suuresti ebakindel ning lisakulu oleks suhteliselt suur. Samas näeb Tervisekassa, et teenuse vajadus EPGA ja HES patsientide grupis on olemas. Ühtlasi on mepolizumab'i võimalik patsiendil ise kodustes tingimustes kasutada, seetõttu võiks taotluse positiivsel lahendamisel kaaluda mepolizumabi (koos uuendustega) soodusravimite nimekirja kandmist.

Kuluneutraalsuse saavutamiseks oleks vajalik täiendav hinnalangus [redacted] % ulatuses, mis sõltub 242R teenust kasutavate astma patsientide arvust järgmistel aastatel, mepolizumab'i osakaalust nende seas ning samuti asjaolust, kui palju EPGA/HES patsiente ravi katkestab või pause teeb.

4.2. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Teenuse väär – ja liigkasutamine ei ole tõenäoline, kuna ravi alustamise ja jätkamise vajadust hindab kolmeliikmeline kliiniliste ekspertide komisjon. EPGA otsesed ravijuhised puuduvad, kuid AAV'le pühendatud ravijuhistes on selgelt määratletud ravi alustamise kriteeriumid. Mepolizumab'i süstitakse esimesed 3 kuud tervishoiutöötaja poolt raviasutuses, edaspidi saab manustada patsient ise või abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning patsient või abistaja on omandanud süstimistehnika.

4.3. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Ravimit võib soodustusega EPGA raviks ordineerida pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest või kliinilistest immunoloogidest - allergoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Mepolizumab'i ravi alustamise kriteeriumid on välja toodud 2021. a AVV ravijuhises, kuna EPGA'le otseselt ravijuhist pole. Mepolizumab on ette nähtud ainult subkutaanseks süstimiseks 6-aastastele ja vanematele patsientidele, kellel on retsidiveeruv-remiteeruv või refraktaarne EPGA. Esimesed 3 kuud tehakse süsted tervishoiutöötaja poolt raviasutuses, edaspidi saab manustada patsient ise või abistaja, kui tervishoiutöötaja leiab, et see on sobiv ning patsient või abistaja on omandanud süstimistehnika. Ravi jätkamise vajadus tuleb üle vaadata vähemalt kord aastas, mis kindlaks tehtud arsti hinnangul patsiendi haiguse raskusastme ja sümptomite kontrolli paranemise kohta. Patsientidel, kellel tekivad HES-i eluohtlikud ilmingud, tuleb samuti hinnata ravi jätkamise vajadust. Täpsemad rakendustingimused tuleb kooskõlastada erialaspetsialistidega.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõtte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	„Bioloogiline ravi mepolizumabiga EPGA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur”	
Ettepaneku esitaja	Eesti Kopsuarstide Selts ja Eesti Reumatoloogia Selts	

Teenuse alternatiivid	Antieosinofiilse toimega (IL-5 antikeha) alternatiivi EGPA patsientidel hetkel ei ole.	
Kulutõhusus	Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi	
Omaosalus	ei ole kohaldatav	
Vajadus	Esimesel aastal 6 patsienti, teisel aastal 7 patsienti, kolmandal aastal 8 ja neljandal aastal 9 patsienti. Koos HES patsientidega tuleb vastavalt 1. aastal – 16, 2.aastal – 20, 3.aastal – 23, 4.aasta – 26	
Teenuse piirhind	2024. aastal 1 viaal (██████€), üks manustamiskord ██████€.	
Kohaldamise tingimused	Mepolizumab'i tohib EGPA raviks ordineerida pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediaatritest või kliinilistest immunoloogidest - allergoloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Täpsed rakendustingimused tuleb kooskõlastada erialaspetsialistidega.	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	██████€ (esimesel aastal) ██████€ (4 aastat kokku)	EGPA + HES patsiendid
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kopsuarstide Selts ja Eesti Reumatoloogia Selts taotlevad teenuse „Bioloogiline ravi mepolizumab'iga EGPA (eosinofiilne granulomatoos polüangiidiga) korral, 4-nädalane ravikuur” lisamist loetellu. Taotleja on esitanud ainult lisakulu analüüsi, mis jääks esimesel aastal vahemikku ██████€ - ██████€ ja 4 aasta lõikes ██████€. Kuluneutraalsuse saavutamiseks oleks vajalik täiendav hinnalangus ██████% ulatuses.	

6. Kasutatud allikad

¹ Grayson PC, Ponte C, Suppiah R, Robson JC, Craven A, Judge A, Khalid S, Hutchings A, Luqmani RA, Watts RA, Merkel PA, Group DS. 2022 American College of Rheumatology/European Alliance of Associations for Rheumatology Classification Criteria for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74(3): 386-392. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35106968>

² Sinico RA, Di Toma L, Maggiore U, Bottero P, Radice A, Tosoni C, Grasselli C, Pavone L, Gregorini G, Monti S, Frassi M, Vecchio F, Corace C, Venegoni E, Buzio C. Prevalence and clinical significance of antineutrophil cytoplasmic antibodies in Churg-Strauss syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52(9): 2926-2935. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16142760>

³ Furuta S, Iwamoto T, Nakajima H. Update on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Allergol Int* 2019; 68(4): 430-436. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31266709>

⁴ Moosig F, Gross WL, Herrmann K, Bremer JP, Hellmich B. Targeting interleukin-5 in refractory and relapsing Churg-Strauss syndrome. *Ann Intern Med* 2011; 155(5): 341-343. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21893636>

⁵ Nucala. Ravimi opmaduste kokkuvõtte. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_et.pdf

⁶ Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, Merkel PA, Moosig F, Specks U, Cid MC, Luqmani R, Brown J, Mallett S, Philipson R, Yancey SW, Steinfeld J, Weller PF, Gleich GJ, Team EMS. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. *N Engl J Med* 2017; 376(20): 1921-1932. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28514601>

⁷ Chung SA, Langford CA, Maz M, Abril A, Gorelik M, Guyatt G, Archer AM, Conn DL, Full KA, Grayson PC, Ibarra MF, Imundo LF, Kim S, Merkel PA, Rhee RL, Seo P, Stone JH, Sule S, Sundel RP, Vitobaldi OI, Warner A, Byram K, Dua AB, Husainat N, James KE, Kalot MA, Lin YC, Springer JM, Turgunbaev M, Villa-Forte A, Turner AS, Mustafa RA. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73(8): 1366-1383. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34235894>

⁸ NICE Guidance: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta845/chapter/Advice#information>