

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	„Bioloogiline ravi mepolizumab’iga hüpereosinofiilise sündroomi (HES) korral, 4-nädalane ravikuur“
<b>Taotluse number</b>	1530
<b>Kuupäev</b>	November 2023

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kopsuarstide Selts koos kaastaotleja Eesti Reumatoloogia Seltsiga taotleb teenuse „Bioloogiline ravi mepolizumab’iga hüpereosinofiilise sündroomi (HES) korral, 4-nädalane ravikuur“ lisamist teenuste loetellu. Hüpereosinofiilne sündroom (HES) moodustab grupi haruldasi haigusi, mida üheskoos iseloomustab eosinofiilide hulga tõus perifeerses veres ja/või kudedes. Haiguse kliiniline pilt on väga erinev, kuid sagedamini esineb naha-, kopsu-, seedetrakti- ja kardiovaskulaarsüsteemi kahjustusi<sup>1,2</sup>. HES on defineeritud kui järgnev kombinatsioon: püsiv hüpereosinofiilia (omakorda defineeritud kui perifeerse vere eosinofiilide hulk >1500 rakku/ $\mu$ L) + eosinofiilia sekundaarsete põhjuste (näit. parasitaarsete või viirusinfektsioonide) puudumine + eosinofiiliast tingitud organkahjustuse või - düsfunktsiooni ilmingute olemasolu. HES-ga patsientide ravi eesmärk on vere ja kudede eosinofiilide taseme pikaajaline vähendamine, et vältida lõpporganite kahjustusi. HES-i standardravi koosneb glükokortikosteroididest ja tsütotoksilistest/immunosupressiivsetest ravimitest, välja arvatud imatiniibi suhtes tundlikud HES-i variandid. HES on haruldane haigus, selle haigestumus on ca 0,2-0,4/100 000 inimaasta kohta ning levimus 0,3-6,3 juhtu 100 000 elaniku kohta<sup>3</sup>.

#### 1.2. Taotletav teenus

Mepolizumab (Nucala) on humaniseeritud monoklonaalne antikeha immunoglobuliin G<sub>1</sub> klassist (IgG<sub>1</sub> $\kappa$ ), millel on suur affiinsus ja spetsiifilisus inimese interleukiin-5 (IL-5) suhtes ning millega neutraliseeritakse IL-5 toime. Lõpptulemuseks on olulise patogeneetilise raja katkestamine HES-ga patsientidel. Ravimi SPC järgi on see näidustatud täiendava ravina täiskasvanud patsientidele, kellel on ebapiisavalt kontrollitud hüpereosinofiilne sündroom (HES) ilma tuvastatava mittehematoloogilise sekundaarse põhjusteta<sup>4</sup>.

Ravim lisatakse standardravile ühekordse subkutaanselt manustatud 300mg annusena täiskasvanutel ja noortel  $\geq 12$  patsientidel. 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 HES patsientidel on tõestatud uuringus 200622. See oli randomiseeritud, topeltpime, platseebokontrolliga 32-nädalane uuring, milles hinnati 108  $\geq 12$ -aastast patsienti, kellel oli HES. Patsiendid said 300mg mepolizumab’i või platseebot subkutaanselt üks kord iga 4 nädala järel jätkates samal ajal HES standardravi. Kokku raporteeriti

32-nädalase raviperioodi jooksul 65 HES-i ägenemist. 300mg mepolizumab'iga ravitud patsientidel esines võrreldes platseboga 50% vähem HES-i ägenemisi või uuringust väljalangemisi; vastavalt 28% versus 56% OR 0,28; 95% CI: 0,12-0,64)<sup>5</sup> (vt. järgnev tabel)<sup>4</sup>.

**Tabel 7: Primaarse tulemusnäitaja/analüüsi tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis (uuring 200622).**

	<b>Mepolizumab 300 mg N= 54</b>	<b>Platseebo N= 54</b>
<b>Patsientide osakaal, kellel esines HES-puhanguid</b>		
Patsiendid, kellel esines $\geq 1$ HES-puhang või kes loobusid uuringust (%)	15 (28)	30 (56)
Patsiendid, kellel oli $\geq 1$ HES-puhang (%)	14 (26)	28 (52)
Patsiendid, kellel ei olnud HES-puhangut ja kes loobusid (%)	1 (2)	2 (4)
Tõenäosuse suhe (95% CI)	0,28 (0,12; 0,64)	
CMH p-väärtus	0,002	

CMH =Cochran-Mantel-Haenszel

Tabel 1. Nucala ravimite omaduste kokkuvõttest<sup>4</sup>.

Lisaks patsientidel, kes said 300mg mepolizumab'i üks kord iga 4 nädala järel, oli võrreldes platseboga oluliselt pikem aeg esimese HES-puhangu või ägenemise tekkimiseni. Mepolizumab'iga ravitud patsientidel oli esimese HES-puhangu tekkerisk raviperioodi jooksul 66% madalam võrreldes platseboga<sup>5</sup>.

Avatud uuringus 205203, mis oli uuringu 200622 20-nädalane avatud pikendusuuring, tõestati HES-puhangute vähenemist mepolizumab'i kasutanud patsientidel<sup>6</sup>.

### 1.3. Alternatiiv

HES-le pühendatud ravijuhised puuduvad, olemas on dokument „*World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management*“<sup>7</sup>. Esmavalikuna tuuakse välja süsteemselt manustatavad glükokortikosteroidid. Teiseseks valikuks hüdroksüurea, imatiniib, interferoon- $\alpha$ , allogeenne hematopoetiliste tüvirakkude siirdamine; anti-interleukiin-5 või anti-interleukiini-5-retseptor. WHO 2019. aasta dokumendis on mepolizumabi mainitud kliiniliste ravimuuringute kontekstis.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotletav tervishoiuteenus on mepolizumab'i (Nucala) kolmekordne annus 3x100mg (300mg korruga, sõltumata kehakaalust) subkutaanse süstina iga 4 nädala tagant. Tegemist on püsiraviga. Hetkel kehtiva tervishoiuteenuste loetelu põhjal on teenuse 242R hinnaks ■■■■■€ ning üks manustamiskord patsiendi kohta oleks ■■■■■€. 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, 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)<sup>8</sup>:** NICE ei ole esitanud eksperthinnangut mepolizumab'i kasutamise hüvitamise kohta HES täiskasvanud patsientidel Inglismaal, sest ravimitootja pole esitanud vajalikke andmeid hinnangu tegemiseks. Ravimitootja teatas, 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 ning võrrelnud mepolizumab'i hetkel kehtiva standarddraviga. 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 värskelt 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 oleks [redacted] € ja ühe patsiendi kohta [redacted] €. Kumulatiivselt 4 aastaga oleks lisakulu kokku [redacted] €.

Tervisekassa näeb selles tulemusel tugevat üldistust, kuna maha on arvestatud kõik standarddravi kulud. Mepolizumab on lisanduv raviteenus standarddravile, seega arvatavasti standarddravi kulud vaid mingil määral vähenevad. Kui arvestada, et standarddravi 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 seejuures 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 positiivse lahendamise korral kaaluda mepolizumab'i (koos uuendustega) soodusravimite nimekirja kandmist.

Kuluneutraalsuse saavutamiseks oleks vajalik täiendav hinnalangus ■■■■■% ulatuses, sõltuvalt 242R teenust kasutavate astma patsientide arvust järgmistel aastatel, mepolizumab'i osakaalust nende seas ning samuti asjaolust, kui palju EGPA/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. 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

Mepolizumabi võib soodustusega HES raviks ordineerida patsientidele vanuses alates 12. eluaastast pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediatritest, hematoloogidest, onkoloogidest, kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest või gastroenteroloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Mepolizumab on ette nähtud ainult subkutaanses süstimiseks ning 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 arsti hinnangul kindlaks tehtud 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
<b>Teenuse nimetus</b>	„Bioloogiline ravi mepolizumab'iga hüper eosinofiilise sündroomi (HES) korral, 4-nädalane ravikuur“	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Kopsuarstide Selts ja Eesti Reumatoloogia Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Antieosinofiilse toimega (IL-5 antikeha) alternatiivi HES patsientidel hetkel ei ole.	
<b>Kulutõhusus</b>	Taotleja ei ole esitanud kulutõhususe analüüsi	
<b>Omaosalus</b>	ei ole kohaldatav	
<b>Vajadus</b>	Esimesel aastal 10 patsienti, teisel aastal 13 patsienti, kolmandal aastal 15 ja neljandal aastal 17 patsienti Koos EGPA patsientidega tuleb vastavalt 1. aastal – 16, 2.aastal – 20, 3.aastal – 23, 4.aasta – 26	

<b>Teenuse piirhind</b>	2024. aastal 1 vial (██████€), üks manustamiskord ██████€.	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Mepolizumab'i tohib HES raviks ordineerida patsientidele vanuses alates 12. eluaastast pulmonoloogidest, reumatoloogidest, pediatritest, hematoloogidest, onkoloogidest, kliinilistest immunoloogidest-allergoloogidest või gastroenteroloogidest koosneva vähemalt kolmeliikmelise ekspertkomisjoni otsuse alusel. Täpsed rakendustingimused tuleb kooskõlastada erialaspetsialistidega.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	██████€ (esimesel aastal) ██████€ (4 aastat kokku)	EGPA + HES patsiendid
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Kopsuarstide Selts ja Eesti Reumatoloogia Selts taotlevad teenuse „Bioloogiline ravi mepolizumab’iga HES (hüper eosinofiilne sündroom) 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

<sup>1</sup> Ogbogu PU, Bochner BS, Butterfield JH, Gleich GJ, Huss-Marp J, Kahn JE, Leiferman KM, Nutman TB, Pfab F, Ring J, Rothenberg ME, Roufosse F, Sajous MH, Sheikh J, Simon D, Simon HU, Stein ML, Wardlaw A, Weller PF, Klion AD. Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124(6): 1319-1325 e1313. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19910029>

<sup>2</sup> Curtis C, Ogbogu P. Hypereosinophilic Syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2016; 50(2): 240-251. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26475367>

<sup>3</sup> Morishita KA, Wagner-Weiner L, Yen EY, Sivaraman V, James KE, Gerstbacher D, Szymanski AM, O’Neil KM, Cabral DA, Childhood A, Rheumatology Research Alliance Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis W. Consensus Treatment Plans for Severe Pediatric Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2022; 74(9): 1550-1558. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33675161>

<sup>4</sup> Nucala. Ravimi opmaduste kokkuvõte. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nucala-epar-product-information_et.pdf)

<sup>5</sup> Roufosse F, Kahn JE, Rothenberg ME, Wardlaw AJ, Klion AD, Kirby SY, Gilson MJ, Bentley JH, Bradford ES, Yancey SW, Steinfeld J, Gleich GJ, group HESMs. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146(6): 1397-1405. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32956756>

<sup>6</sup> Gleich GJ, Roufosse F, Chupp G, Faguer S, Walz B, Reiter A, Yancey SW, Bentley JH, Steinfeld J, Group HESMS. Safety and Efficacy of Mepolizumab in Hypereosinophilic Syndrome: An Open-Label Extension Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 9(12): 4431-4440 e4431.

<sup>7</sup> Shomali W, Gotlib J. World Health Organization-defined eosinophilic disorders: 2019 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol* 2019; 94(10): 1149-1167. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31423623>

<sup>8</sup> NICE guidance: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta846/chapter/Advice>