

Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg
Taotluse number	1062

Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts taotleb ravimi omalizumab kasutamist kroonilise spontaanse urtikaariaga patsientidel, kellel ei ole võimalik saavutada urtikaaria remissiooni teiste ravimite kasutamisel.

Teenust võib rakendada patsientidel, kellel krooniline spontaanne urtikaaria on diagnoositud vastava pädevusega ravisutuse poolt ning kellel puudub piisav ravivastus eelnevale ravile. Ravi käigus tehakse üks subkutaanne süst neljanädalase intervalli järealt.

Vastavalt EAACI ravijuhisele on urtikaaria ravis esmavalikuks igapäevaselt standarddoosis võetavad teise põlvkonna (H₁) antihistamiinikumid. Patsientidel, kes ei saavuta standarddoosiga kahe nädala jooksul ravivastust võib doosi tõsta kuni neljakordseks ning kui ka siis sümptomid ei taandu on soovituslik kasutada omalizumabi, tsüklosporiin A-d või leukotrieenretseptori agonisti¹. Süsteemsete kortikosteroidide kasutamine on näidustatud vaid lühiajaliseks raviks ägenemiste korral (kuni 10 päeva)¹. EAACI täiendas oma ravijuhendit, kuid muutusi soovituslikus ravijärjekorras see ei sisaldanud².

Varasema ravijuhendi kohaselt järgnes H₁-antihistamiinikumi standarddoosile ja neljakordsele doosile leukotrieenretseptori agonisti lisamine raviskeemi või H₁-antihistamiinikumi vahetamine ning neljandas raviastmes tsüklosporiin A, Omalizumabi, Dapsooni või H₂-antihistamiinikumi lisamine³. Kuigi otseseid võrdlusuuringuid pole läbi viidud, ei loeta kahte viimast enam standardraviks¹.

Otseseid võrdlusuuringuid omalizumabi, tsüklosporiin A ja leukotrieenretseptori agonisti vahel kroonilise urtikaariaga patsientidel läbi viidud ei ole.

Omalizumabi kompenseeritakse Eestis hetkel teenusega 345R astma raviks.

1. Teenuse kulude (hinna) põhjendus;

Toimeaine omalizumab on hetkel Tervishoiuteenuste nimekirjas astma raviks 1 mg hinnaga 2,74€. Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral maksab sama palju. Ühe täiskasvanud patsiendi keskmine raviannus on 300mg ning sellest tulenevale oleks ühe raviprotseduuri hind $300\text{mg} \times 2.74\text{€} = 822\text{€}$. Ühele patsiendile

¹ Maurer M, Magerl M, Metz M, Zuberbier T (2013). Revisions to the international guidelines on the diagnosis and therapy of chronic urticaria. J Dtsch Dermatol Ges 11: p. 971–978.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24034140>

² Zuberbier T et al. (2014). The EAACI/GA2LEN/EDF/WAO Guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and Update. Allergy 69: 868–887.

³ Zuberbier T (2012) A summary of the New International EAACI/GA²LEN/EDF/WAO Guidelines in Urticaria.

arvestab taotleja keskmiselt 6 raviprotseduuri neljanädalase intervalli järelt aastas, meditsiiniline ekspert toob välja, et pärast ravi lõpetamist haigusnähud taastuvad, seega peab antud ravi olema pidev.

2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Kroonilise urtikaaria puhul kasutatavad ravimid on kantud Eesti Haigekassa soodusravimite loetellu 50% soodustusmääraga: antihistamiinikumid (toimeained: desloratadiin, ebastiin, levotsetirisiin, loratadiin, tsetirisiin), leukotrieenireseptorite antagonist (toimeaine: montelukast), tsüklosporiin A ja süsteemsed glükokortikosteroidid (toimeained: prednisoloon, metüülprednisoloon, deksametasoon, triamtsinoloon). Taotleja hinnangul ravimkasutuses suurenenud kulutusi ette ei ole näha, pigem on eeldada omalizumabi foonil ja järgselt soodusravimite kasutamise vähenemist.

Tabel 1. Urtikaaria ravis kasutatavate ravimite võrdlus⁴

Ravim	Efektiivsus	Ohutus	Tõenduspõhisus	Hind	Soovituse tugevus
teise põlvkonna antihistamiinikumid	Kõrge	Väga hea	Kõrge	Madal	Tugev
teise põlvkonna antihistamiinikumid kuni 4 kordses doosis	Kõrge	Hea	Mõõdukas	Madal	Nõrk
Suukaudsed glükokortikosteroidid lühiajaliseks kasutamiseks	Kõrge	Mõõdukas	Madal	Madal	Nõrk
leukotrieenireseptorite antagonistid	Madal	Hea	Madal	Mõõdukas	Nõrk
tsüklosporiin	Kõrge	Mõõdukas	Mõõdukas	Kõrge	Nõrk
omalizumab	Kõrge	Hea	Kõrge	Väga kõrge	Nõrk

Vastavalt EAACI ravijuhendile¹ on nii omalizumab, leukotrieenireseptorite antagonistid (montelukast) kui ka tsüklosporiin A näidustatud urtikaaria ravis kolmandas raviastmes.

Tabel 2. Kolmandas raviastmes soovitatavate ravimite hinnavõrdlus

Toimeaine	Omalizumab	tsüklosporiin A*	montelukast*
Doos	300mg	Max 350mg	10mg
Kasutamine	Üks süst iga nelja nädala järelt, kuni 6 korda aastas	Iga päev 3,5 kapslit kuni 6 kuud	Üks tablett päevas terve aasta

⁴ Asero R, Tedeschi A, Cugno M (2013). Treatment of refractory chronic urticaria: current and future therapeutic options. Am J Clin Dermatol 14(6):481-8.

Preparaat	XOLAIR	SANDIMMUN NEORAL või EQUORAL 100 MG, pehmekapsel, 50TK	MONTELUKAST ACCORD vms 10mg tbl, 28TK
Hind, €	822	95,39	9,92
Ühe patsiendi aastase ravi maksumus HK-le (€)	4932	604,5	56

*toimeained on soodusravimite loetelus 50% soodusmääraga

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu urtikaaria näidustusel, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne. Taotleja hinnangul vähenevad kulutused regulaarselt ja/või ägenemiste korral kasutatavatele soodusravimitele.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Tuginedes Meditsiinilise Tõenduspõhisuse hinnangule:

Omalizumabi kohta tehtud uuringud on peegeldanud ravimi head efektiivsust, mis väljendub ISS (sügeluse tugevuse skoor 0-21) ja UAS7 (urtikaaria aktiivsuse skoor 0-42) olulises paranemises, remissiooni saavutanute suures hulgas võrreldes platseeboga^{5,6,7,8,9}. Tegemist on efektiivse, kiirelt toimiva ravimiga kroonilise spontaanset urtikaaria ravis. Parimad ravitulemused on saavutatud 300 mg omalizumabi manustamisel 4 nädala järel.

Omalizumabravi oluliseks puuduseks on asjaolu, mida kõigis uuringutes kirjeldatakse, et jälgimisperiodil, peale ravi lõpetamist, haigusnähud taastuvad, küll mitte ravieelsele, aga platseeboga samaväärsele tasemele⁶.

Alternatiiviks olevad leukotrieenireseptori antagonistid on ohutud ravimid kroonilise spontaanset urtikaaria ravis, kuid uuringute andmetel pole need piisavalt efektiivsed³.

Teine alternatiiv tsüklosporiin A on osutunud efektiivseks kroonilise urtikaaria puhul doosis 3-5 mg/kg, kestvusega 3-6 kuud^{1,3,10}. Efektiivsuse kõrval kaasub raviga oluline

⁵ Saini S, Rosen KE, Hsieh HJ, Wong D, Conner E, Kaplan A, et al. A randomized, placebo-controlled, dose-ranging study of single-dose omalizumab in patients with H1-antihistamine-refractory chronic idiopathic urticaria. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: p. 567-573

⁶ Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ, Saini S, Grattan C, Giménez-Arnau A, et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med*. 2013; 368: p. 924-935.

⁷ Kaplan A, Ledford D, Ashby M, Canvin J, Zazzali JL, Conner E, et al. Omalizumab in patients with symptomatic chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite standard combination therapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013; 132: p. 101-109.

⁸ Maurer M, Altrichter S, Bieber T, Biedermann T, Bräutigam M, Seyfried S, et al. Efficacy and safety of omalizumab in patients with chronic urticaria who exhibit IgE againsts thyroperoxidase. *J Allergy Clin Immunol*. 2011; 128: p. 202-209.

⁹ Bernstein JA, Saini SS, Maurer M et al. Efficacy Of Omalizumab In Patients With Chronic Idiopathic/Spontaneous Urticaria With Different Background Therapy: Post Hoc Analysis Of Asteria I, Asteria II, and Glacial Studies (poster). American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI) 2013 Annual Meeting March 2, 2013.

¹⁰ Vena GA, Gassano N, Colombo D, Peruzzi E, Pigatto P, Neo-I-30 Study Group. Cyclosporin in chronic idiopathic urticaria: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol*, 2006; 55: 705-9.

kõrvaltoimete risk, mis nõuab vererõhu, neeru- ja maksafunktsiooni jälgimist. Ravimi plussiks on immuunsupressiivne, haiguse kulgu mõjutav toime, mistõttu on võimalik saavutada kestab efekti ka peale ravi lõpetamist. Osadel juhtudel võib vajalikuks osutuda mitu aastat kestab säilitusravi (kuni 5-7 a.) madalas doosis tsüklosporiin A - ga, 1,5-2 mg/kg¹¹. Kõrvaltoimete profiil, eriti kui arvestada, et urtikaaria ise pole eluohtlik ega organeid kahjustav haigus, on ravimi piiratud kasutamise põhjuseks.

Šotimaa (SMC¹²)- Soovib omalizumabi kasutamist kroonilise spontaanse urtikaaria korral patsientidele, kes pole H₁ antihistamiinikumide, leukotrieenretseptorite antagonistide ja H₂ antihistamiinikumide kombinatsioonraviga saavutanud ravivastust. Antud soovitus kehtib koos patsientide juurdepääsu skeemiga (Patient Access Scheme), mis parandab ravimi kulutõhusust.

Ühendkuningriik (NICE¹³)- Soovib omalizumabi kasutamist lisaravimina kroonilise spontaanse urtikaaria korral 12 aastastele ja vanematele patsientidele järgmistel tingimustel:

- haiguse raskus on hinnatud objektiivselt, näiteks on urtikaaria nädalane aktiivsuskoor 28 või rohkem;
- patsient pole saanud ravivastust standardraviga: H₁ antihistamiinikumide ja leukotrieenretseptori antagonistidega;
- omalizumab ravi lõpetatakse neljanda doosi saamisega juhul kui ravivastust pole saavutatud;
- omalizumab ravi lõpetatakse ravivastuse saavutamisel 6-nda doosiga, hinnatakse kas haigus on saavutanud remissiooni ning alustatakse uuesti vaid haiguse uue ägenemise korral;
- omalizumab ravi osutavad ainult dermatoloogid, immunoloogid ning allergoloogid;
- tootja tagab allahindluse, mis lepiti kokku patsientide juurdepääsu skeemiga.

Tootja esitatud majandusmudel hindas omalizumabi kulukasulikkust patsientidel, kes pole saanud ravivastust kombineerides H₁ antihistamiinikume, H₂ antihistamiinikume ja leukotrieenretseptori antagonistide ning võrdles seda patsientidega, kes ei saa pärast rohkem ravimeid. Kulukasulikkuse määr ICER baasstsenaariumi korral oli 28 000£/QALY, kuid see alahindas NICE hinnangul standardravi saavate patsientide ravivastust.

¹¹ Kessel A, Toubi E, Cyclosporin in severe chronic urticaria: the option for long-term therapy. Allergy. 2010;65:1478-82.

¹² http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1017_14_omalizumab_Xolair/omalizumab_Xolair

¹³ <http://www.nice.org.uk/guidance/ta339/resources/guidance-omalizumab-for-previously-treated-chronic-spontaneous-urticaria-pdf>

Kanada (CADTH¹⁴)- Soovitab omalizumabi kasutamist kroonilise spontaanse urtikaaria korral täiskasvanud ja teismelistele patsientidele, kes ei saavuta ravivastust H₁ antihistamiinikumide kasutamisel, järgmistel tingimustel:

- patsiendil on mõõdukas kuni raske krooniline idiopaatiline urtikaaria vaatamata kättesaadavate suukaudsete preparaatide kasutamisele;
- oluline hinnaalandus tootja poolt;
- esialgne 6-kuuline ravikuur.

Arvestades Kanadas kehtivat viaali hinda oli ICER QALY kohta üle 120 000\$ võrreldes omalizumabi koos standardraviga ainult standardravi kasutamisega, seega ei loetud seda kulutõhusaks.

2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Otseseid võrdlusuuringuid omalizumabi, tsüklosporiin A ja leukotrieenretseptori agonisti vahel kroonilise urtikaariaga patsientidel läbi viidud ei ole. Puuduvad ka uuringud omalizumabi kulutõhususe kohta kroonilise spontaanse urtikaaria raviks ning seetõttu pole võimalik kulutõhusust arvutada.

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

Rahvusvahelistele uuringutele tuginedes esineb krooniline urtikaaria elu jooksul hinnanguliselt 0.5-1.0% üldrahvastikust ning selle kõige sagedasem vorm on krooniline spontaanse urtikaaria, sellest lähtuvalt eeldab taotleja, et Eestis võiks kroonilise spontaanse urtikaariaga patsiente olla 500-5000. Valdav osa antud patsientide kaebustest on esmavaliku ravimitega kontrollitavad.

Puudub statistika urtikaaria esinemissageduse kohta Eestis ning veel vähem on teada kroonilise urtikaaria vormi kohta, mis esmavaliku ravimitele ei allu. Teenuse taotleja lähtub patsientide arvu prognoosis hetkel talle teadaolevatest potentsiaalselt ravi vajavate patsientide arvust ning tuginedes ka teiste riikide andmetele eeldab, et patsientide arv on aastas keskmiselt 15-20. Kuna käesoleval hetkel nimetatud teenust ei ole ning patsiendid antud ravi ei saa, on esimestel aastatel teenust vajavate patsientide arv suurem. Seega on prognoosi alused ja sellest tulenevalt ka prognoos ise äärmiselt ebakindel.

Ühele patsiendile arvestab taotleja keskmiselt 6 raviprotseduuri neljanädalase intervalli järelt aastas.

Lähtuvalt taotleja prognoosist on patsientide arv ja lisakulu järgmine:

	aasta <i>t</i>* 2016	aasta <i>t</i>+1 2017	aasta <i>t</i> +2 2018	aasta <i>t</i> +3 2019
Patsiente	16	16	18	18
Lisakulu, €	78 912	78 912	88 776	88 776

**t*- taotluse menetlemisele järgnev aasta

¹⁴ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0398_Xolair-CIU_May-11-15.pdf

Haiguse levimusandmetele tuginedes eeldab taotleja mõningast haigete üldarvu juurdekasvu.

4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;

Teenust hakatakse kasutama regionaal- ja keskhaiglates immunoloogia/allergoloogia, dermatoloogia ja pediatria osakondades. Teenust osutavate erialade ambulatoorne rahaline maht peab vastavalt punktis 3 toodud summadele kasvama. Täpne jaotus erialade vahel on teadmata ning raskelt ennustatav. Teenus on teostatav ambulatoorse ravina, eriarsti vastuvõtu raames.

5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

Väär- ja liigkasutamiseks võib lugeda juhtumeid, kus teenust kasutatakse patsientidel väljaspool rakendustingimustega seatud piiranguid.

6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.

Taotleja hinnangul peaks antud teenust kasutama regionaal- või keskhaiglates ning selle kasutamisele tuleks seada järgnevad tingimused:

Ravi omalizumabiga alustatakse Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi poolt moodustatud vähemalt kahe erineva kesk- ja regionaalhaigla spetsialistidest (allergoloog-immunoloogidest, laste-allergoloogidest ja dermatoloogidest) koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:

1. ravi alustatakse patsientidel, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.
2. krooniline spontaanse urtikaaria on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele antihistamiinikumi kasutamisele kuni neljakordses annuses
3. patsient on ettekirjutatud raviskeemi järginud.

Ravi omalizumabiga lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole ekspertkomisjoni hinnangul kroonilise urtikaaria ravi tulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse sümptomite sagedust ja raskust, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust, ravimikasutust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.

Meditiinilise eksperdi hinnangul võiks kaaluda kohaldamise tingimustesse ka eelneva leukotrieenireseptorite antagonistide ja/või tsüklosporiin A kasutamise (3 kuu jooksul) lisamist.

Haigekassa hinnangul on asjakohane ka Ühendkuningriigis kehtiv kriteerium, mille kohaselt omalizumab ravi lõpetatakse ravivastuse saavutamisel 6-nda doosiga, hinnatakse kas haigus on saavutanud remissiooni ning alustatakse uuesti vaid haiguse uue ägenemise korral.

7. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi omalizumabiga kroonilise spontaanse urtikaaria korral, 1 mg	Teistkordne taotlus

Ettepaneku esitaja	Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Soodusravimite loetelus: tsüklosporiin A ja montelukast	
Kulutõhusus	Võrdlusuuringud alternatiividega puuduvad, samuti puuduvad uuringud kulutõhususe kohta, seetõttu pole võimalik kulutõhusust hinnata.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu urtikaaria näidustusel, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	Lähtuvalt taotleja prognoosist on potentsiaalsete teenust vajavate patsientide arv Eestis umbes 15-20.	Prognoos on ebakindel
Teenuse piirhind	Juhul kui ravim lisada oleks piirhind 1mg 2,74€.	
Kohaldamise tingimused	<p>Juhul kui ravim lisada loetellu peaks sellele kehtima järgmised tingimused:</p> <p>Ravi omalizumabiga alustatakse Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsi poolt moodustatud vähemalt kahe erineva kesk- ja regionaalhaigla spetsialistidest (allergoloog-immunoloogidest, laste-allergoloogidest ja dermatoloogidest) koosneva ekspertkomisjoni otsusel järgmiste tingimuste koosinemise korral:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. ravi alustatakse patsientidel, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks. 2. krooniline spontaanne urtikaaria on puudulikult kontrollitud vaatamata pikaajalisele igapäevasele antihistamiinikumi kasutamisele kuni neljakordses annuses ja kuni 6 kuulisele tsüklosporiin A kasutamisele. 3. patsient on ettekirjutatud raviskeemi järginud. <p>Ravi omalizumabiga lõpetatakse, kui 16 nädala möödumisel ravi alustamisest ei ole ekspertkomisjoni hinnangul kroonilise urtikaaria ravi tulemused märkimisväärselt paranenud, võttes arvesse sümptomite sagedust ja raskust, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust, ravimikasutust ning muutust elukvaliteedis võrreldes ravieelse perioodiga.</p>	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Juhul kui ravim lisada loetellu oleks esimesel kompenseerimisaastal lisakulu ravikindlustuse eelarvele ca 78 912€.	

Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	<p>Omalizumabil võrdlusuuringud alternatiividega puuduvad, samuti pole tehtud uuringuid, mis oleks läbiviidud patsientidel, kellel tsüklosporiin A-d oleks eelnevalt proovitud. Läbi viidud uuringud viitavad omalizumabi toime kadumisele, pärast ravi lõppu. Alternatiivne ja soodsam ravi on olemas. Eelnevat arvestades ei saa öelda, et omalizumab oleks kulutõhus ravivõimalus urtikaaria korral. Omalizumabi kulutõhusust saab parandada vaid tootjaga kokkulepitava riski- ja kulujagamise skeemi abil.</p>	
--	---	--