

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Silmasisene ranibizumabi süst enneaegsus retinopaatia raviks
Taotluse number	1407
Kuupäev	2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Oftamoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mille eesmärgiks on muuta ranibizumab (Lucentis) kättesaadavaks enneaegsusretinopaatia (*Retinopathy of Prematurity*, ROP) korral. Teenuse rahastamist taotletakse:

- I tsooni 2+, 3+ staadiumi ROP korral
- II tsooni 2+, 3+ staadiumi ROP korral
- APROP ehk agressiivse posterioosse enneaegsusretinopaatia korral.

Taotletav näidustus vastab ravimi Lucentis ametlikule näidustusele osaliselt – ranibizumab ei ole näidustatud II tsooni 2+ enneaegsusretinopaatia raviks¹, sest näidustuse aluseks olevasse uuringusse ei kaasatud selle diagnoosiga patsiente. ROP on silma võrkkesta vasoproliferatiivne haigus, mille suurimateks riskiteguriteks on lapse madal sünnikaal (alla 1500g) ja gestatsiooniaeg (sünd enne 32 täisrasedusnädalat). Retinopaatia on progresseeruv haigus, millel on 5 staadiumi:

- 1. staadium ja 2. staadium – veresoonteta ja veresoontega võrkkesta piiril areneb eraldusjoon
- 3. staadium – ebanormaalne veresoonte ja fibrooskoe areng
- 4. staadium – võrkkesta osaline irdumine
- 5. staadium – võrkkesta täielik irdumine ehk pime silm.

Kaasvalt võib patsientidel esineda Plus haigus, mille korral võrkkesta veresooned muutuvad looklevaks ja laienevad. See viitab haiguse agressiivsusele. Väga sügavalt enneaegsetel lastel võib esineda ka ROP alavorm APROP, mille korral on tegemist väga kiiresti progresseeruva Plus haigusega, mis ilma varajase ravita võib kiiresti viia pimedaks jäämiseni.

Tänased ROP ravijuhendid põhinevad ETROP (*Early Treatment for Retinopathy of Prematurity*)² uuringul. ROP raviga alustatakse siis, kui patsientidel on diagnoositud I tüüpi ROP ehk:

- I tsooni ROP (olenemata staadiumist) koos Plus haigusega
- I tsooni 3. staadiumi ROP ilma Plus haiguseta
- II tsooni 2. või 3. staadiumi ROP koos Plus haigusega.

Ravi esmavalikuks on silmapõhja laserravi (kättesaadav teenuse 7807 kaudu). Kui laserravi pole kättesaadav, kasutatakse alternatiivina ka silmapõhja külmutusravi ehk krüoteraapiat, kuid taotleja sõnul pole seda tänu laserravi tulekuga enam Eestis kasutatud. Agressiivse kuluga ROP ehk Plus

haigusega ROP korral kasutatakse toetava ravimeetodina anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor inhibitor*) ravimi silmasiseseid süste. Eestis kasutatakse selleks bevatsizumabi (Avastin), kuigi ametlik oftamoloogiline näidustus ravimil puudub³. Anti-VEGF ravimi silmasisesed süstid on kättesaadavad teenuse 365R kaudu patsientidele, kes vajavad ravi neovaskulaarse (märja) maakula ealise degeneratsiooni (RHK 10 kood H35.32), silma võrkkesta haruveeni või tsentraalveeni tromboosi ja diabeetilise retinopaatia või korioidaalse neovaskularisatsiooniga müoopia korral. Taotleja sõnul on seni ROP ravis kasutatud bevatsizumabi süste kodeeritud teenuse 7271 (intravitreaalne ravimi manustamine, piirhind 58,61 eurot) alla.

1.2. Taotletav teenus

Ranibizumab on inimesele omaseks muudetud rekombinantse monoklonaalse antikeha fragment, mis on suunatud inimese vaskulaarse endoteeli kasvufaktori A (VEGF-A) vastu ehk lühidalt on tegemist anti-VEGF ravimiga. Ranibizumabi ravi alustatakse ühekordse süstiga mõlemasse silma ning selle soovitatav annus on enneaegsetel imikutel 0,2 mg silma kohta. Haiguse ägenemisel võib ravi korrata 3 korda (kui ravi alustamisest pole möödunud rohkem kui kuus kuud), kuid kahe süsti manustamisel samasse silma peab süstimise vahele jääma 4-nädalane paus.

Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust ROP ravis on hinnati avatud, randomiseeritud ja kontrollitud III faasi kliinilise uuringus RAINBOW⁴. Uuringusse kaasati enneaegsed imikud, kelle sünnikaal oli alla 1,5 kg ning kellel oli diagnoositud bilateraalne I tsooni 1+, 2+, 3 või 3+ või II tsooni 3+ raskusastmega ROP või APROP. Uuringusse ei võetud imikuid, kellel oli diagnoositud II tsooni 2+ raskusastmega ROP, sest uuringu läbiviijate sõnul on nende patsientide ravi mõnes riigis vastuoluline (nt UK-s pole sellel näidustusel ravi alustamine kohustuslik). Kokku randomiseeriti uuringusse 225 enneaegset imikut, kes jagati (1:1:1) kolme ravigruppi. Esimest gruppi raviti ranibizumabi intravitreaalse süstiga mõlemasse silma annuses 0,2mg, teist gruppi raviti ranibizumabi intravitreaalse süstiga mõlemasse silma annuses 0,1mg ning kolmandat ehk võrdlusgruppi raviti laserraviga. Ranibizumabi ravi võis korrata 2 korda intervalliga minimaalselt 28 päeva. Laserravi grupis oli täiendav ravi lubatud kuni 11. päevani. Patsiente jälgiti kokku 24 nädalat ning uuringu peamiseks eesmärgiks oli näidata 0,2 mg ranibizumabi paremust ROPi ravis laserravi ees. Ravi loeti edukaks kui patsiendil polnud enam aktiivset retinopaatiat, puudusid ebasoodsad struktuursed muutused silmas ning puudus vajadus teise raviviisi järele 24. ravinädalal või selle jooksul.

Laserravi oli edukas 66%-l patsientidest, 0,1mg ranibizumabi ravi oli edukas 75%-l patsientidest ning 0,2mg ranibizumabi ravi oli edukas 80%-l patsientidest. Võrreldes omavahel I ja II tsooni ROP patsiente, leiti, et ravi tulemused olid paremad II tsooni patsientide hulgas – vastavalt 70%-l, 78%-l ja 88%-l patsientidest oli ravi edukas. Šansside suhe (OR) 0,2mg ranibizumabi ja laserravi rühma vahel oli 2.19 (95% UI 0.99–3.26, p=0.051), 0,1mg ranibizumabi ja laserravi rühma vahel OR=1.57 (95% UI 0.76–4.82) ja 0,2mg ranibizumabi ja 0,1mg ranibizumabi vahel OR=1.35 (95%UI 0.61-2.98). Ebasoodsaid struktuurseid muutusi esines peale ravi ühel patsiendil (1,4%) 0,2 mg ranibizumabi rühmast, viiel patsiendil 0,1 mg ranibizumabi rühmast (6,6%) ja seitsmel patsiendil (10%) laserravi rühmast. Surm ja kõrvaltoimed (tavalised ja rasked) jagunesid kolme rühma vahel ühtlaselt. Kokkuvõtvalt leidsid uuringu autorid, et 0,2mg ranibizumabi kasutamine ROP ravis on sama efektiivne ja ohutu kui laserravi või isegi parem ning ranibizumabiga seostati paremaid lühiajalisi tulemusi.

1.3. Alternatiiv

Ranibizumabi peamiseks alternatiivideks on bevatsizumab, mida on ROP ravis seni anti-VEGF ravimina kasutatud. Teiseks alternatiiviks on Eestis juba kättesaadav silmapõhja laserravi.

Bevatsizumabi kasutamine ROP ravis põhineb avatud, kontrollitud ja randomiseeritud II faasi kliinilisel uuringul BEAT-ROP⁵. Uuringu eesmärgiks oli hinnata bevatsizumabi silmasisese süsti mõju I ja II tsooni 3+ staadiumi ROP korral. Esmaseks tulemusnäitajaks valiti ROP kordumine ühes või mõlemas silmas, mis vajab kordusravi enne kui patsiendi postmenstruaalne vanus oli 54 nädalat. Bevatsizumabi toimet võrreldi laserraviga. Uuringu käigus selgus, et bevatsizumabi grupis kordus ROP neljal patsiendil (4%) ja laserravi grupis kordus ROP 19 patsiendil (22%). Statistiliselt oluline ravitulemus saadi I tsooni haiguse puhul ($p=0.003$), kuid mitte II tsooni korral ($p=0.27$). Kokkuvõtvalt leidsid uuringu läbiviijad, et bevatsizumabi monoteeraapia on efektiivne I tsooni 3+ staadiumi ROP korral. Lisaks näitas uuring, et bevatsizumabi ravi tulemusel silma võrkkesta perifeersete veresoonte areng jätkus, kuid laserravi hävitas need lõplikult.

Suuremahulisi uuringuid, mis võrdleksid omavahel ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsust ROP ravis hetkel veel läbiviidud ei ole. Samas leiab teaduskirjandusest väiksemate uuringute tulemusi, kus on omavahel võrreldud ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsust I tüüpi* ROP ravis. Erinevusi ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsuses nende uuringutega ei leitud^{6,7}.

Taotleja tõi välja, et VEGF poolt reguleeritud angiogenees on oluline ka paljude teiste kudede ja organite arengus. Kuna bevatsizumabi ravi korral on erinevates uuringutes kinnitunud VEGF taseme vähenemine võrrelduna laserravi patsientidega, võib see omada mõju ka teiste organsüsteemide arengule ja kognitiivsele võimekusele. RAINBOW uuringus leiti, et patsientide VEGF supressioon plasmas laserravist ei erinenud.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi müügiloahoidja sõnul maksab ranibizumabi üks pakend (Lucentis 10mg/ml 0.23ml 1TK) koos käibemaksuga ■■■ eurot. Taotleja sõnul vajavad patsiendid enamasti ravi ainult ühe korra ning mõlema silma raviks piisab ühest viaalst. Kuna ranibizumabi manustatakse silmasisese süstena, siis lisandub taotletud teenusele ka teenus „Intravitreaalne ravimi manustamine” (teenuse kood 7271), mille eest tasub haigekassa 58,61 eurot. Seetõttu oleks ravikulu ühe patsiendi kohta kokku ■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassa rahvusvahelisi kulutõhususe hinnanguid ei leidnud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi Lucentis müügiloahoidja haigekassale kulutõhususe analüüsi ei esitanud, sest patsientide arv on väga väike ning mudeli väljatöötamise kulud märkimisväärselt suuremad kui haigekassa aastane ravikulu ranibizumabile.

* I tsooni ROP (olenemata staadiumist) koos Plus haigusega; I tsooni 3. staadiumi ROP ilma Plus haigusega; II tsooni 2. või 3. staadiumi ROP koos Plus haigusega.

Ühe ranibizumabi viaaliga saab ravida ühe lapse kahte silma. Viaal on mõeldud ühekordseks kasutamiseks. Seega maksaks ühe patsiendi ROP ravi haigekassale vastavalt punktis 2 toodule ■■■ eurot.

Bevatsizumabi süstid on kättesaadavad teenuse 365R raames. Teenuse hind on hetkel 21,18 eurot, mis on arvatud anti-VEGF ravimi bevatsizumab ühekordsest annusest – 1,25 mg. Bevatsizumabi ühekordne annus silma kohta on ROP korral 0.625 mg. Kahe silma korral kulub bevatsizumabi 1,25mg ehk teenus 365R kataks ühe lapse kahe silma ravi. Seega maksaks patsiendi ROP ravi bevatsizumabiga haigekassale 21,18 eurot. Siia juurde lisandub intravitreaalse ravimi manustamise teenus ehk koos teenusega 7271 maksab ROP ravi bevatsizumabiga kokku 79,79 eurot.

Hinnavõrdlusest selgub, et ranibizumabi ühe manustamiskorra hind on ca ■■■ korda kõrgem kui bevatsizumabiga. Samas pole andmeid, mis viitaksid, et ranibizumabist saadav kasu oleks võrreldes bevatsizumabiga ROP ravis oluliselt parem. Suuremahulised võrdlusuuringud puuduvad ning väiksemate publikatsioonide andmetel peetakse pigem ranibizumabi ja bevatsizumabi toimet võrdväärseteks. Seetõttu leiab haigekassa, et praeguste andmete juures ei saa ranibizumabi kasutamist ROP ravis hinnata kulutõhusaks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja esitas ülevaate aastate lõikes ITK Silmakliinikus ROP ravi saanud patsientide arvust. 2016. a sai ravi 8 patsienti, 2017. a sai ravi 4 patsienti, 2018. a sai ravi 6 patsienti ning 2019. a sai ravi 3 patsienti. Taotleja sõnul vajab anti-VEGF ravi 80-100% lastest. Seega prognoositi, et igal aastal vajaks ranibizumabi ravi 3-5 ROP patsienti. Meditsiiniline ekspert lisas, et prognoositav patsientide arv võib olla tegelikkuses mõnevõrra suurem, sest patsientide andmed põhinevad ainult ITK Silmakliiniku statistikal. Osa ROP ravist toimub ka Tartu Ülikooli Kliinikumis.

Ranibizumabi ravi on enamasti ühekordne, kuid väga harvadel juhtudel võib patsient vajada ka korduvat intravitreaalset ranibizumabi süsti. RAINBOW uuringus on kirjeldatud, et 78% 0,2mg ranibizumabi patsientidest vajab silmasüsti vaid ühe korra. Seega võib eeldada, et korduvat ranibizumabi süsti võib vajada ca 22% ranibizumabi patsientidest ehk viiest patsiendist üks vajaks ranibizumabi korduvat süsti. Ravimi Lucentis SPC järgi võib ranibizumabi süsti teha kuni kolm korda. Võttes aluseks konservatiivse stsenaariumi, et viiest patsiendist üks patsient vajaks ranibizumabi süsti veel 2 korda, kuluks haigekassa hinnangul ROP raviks igal aastal ca 7 ranibizumabi viaali. Arvestades punktis 2 välja toodud kulu ühe patsiendi kohta, tasuks haigekassa igal aastal ranibizumabi ravi eest ■■■ eurot. Arvestades, et praegu on ROP ravis kasutatud bevatsizumabi süste kodeeritud teenuse 7271 alla (piirhind 58,61 eurot) alla, oleks uue teenusega kaasnev lisakulu ■■■ eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohased.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks – pole vajalikud.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Silmasisene ranibizumabi süst enneaegsus retinopaatia raviks	
Ettepaneku esitaja	Eesti Oftalmoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	laserravi, bevatsizumab	Bevatsizumabi kasutatakse „off-label“
Kulutõhusus	Ravimi müügiloahoidja haigekassale kulutõhususe analüüsi ei esitanud. Haigekassa arvutuste järgi on ranibizumabi ühe manustamiskorra hind ca ■■■ korda kõrgem kui bevatsizumabiga. Samas pole andmeid, mis viitaksid, et ranibizumabist saadav kasu ROP ravis oleks võrreldes bevatsizumabiga oluliselt parem. Suuremahulised võrdlusuuringud puuduvad ning väiksemate publikatsioonide andmetel peetakse pigem ranibizumabi ja bevatsizumabi toimet võrdväärseteks. Seetõttu leiab haigekassa, et praeguste andmete juures ei saa ranibizumabi kasutamist ROP ravis pidada kulutõhusaks.	
Omaosalus	Ei	
Vajadus	Taotleja hinnangul patsientide arv Eestis: 3-5	Meditsiinilise eksperdi hinnangul võib arv olla mõnevõrra suurem, sest patsientide arv on prognoositud ainult ITK Silmakliiniku patsientide alusel. Juurde lisanduvad Tartu Ülikooli Kliinikumi ROP patsiendid.
	Teenuse osutamise kordade arv aastas (patsiendi kohta): 1, vahel harva on vajalik ravi kordamine	Tuginedes RAINBOW uuringu tulemustele, võib EHK hinnangul üks patsient viiest vajada teenust maksimaalselt 3 korda ehk teenust tuleb võib olla aastas osutada kuni 7 korda. TÜK-i patsientide lisandumisel võib kordade arv olla mõnevõrra suurem.
Teenuse piirhind	■■■ eurot, 1 ravikuur ranibizumabiga	
Kohaldamise tingimused	Ei	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	■■■ eurot	

Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Eesti Oftamoloogide Selts taotleb uue teenuse lisamist tervishoiuteenuste loetellu, mille eesmärgiks on muuta ranibizumabi ravi kättesaadavaks enneaegsusretinopaatia (ROP) korral. Ranibizumabi efektiivsust ja ohutust ROP ravis on hinnatud ühes avatud III faasi RCT uuringus, mis näitas, et 0,2mg ranibizumabi kasutamine võib olla parem kui praegu esmavalikuna kasutusel olev laserravi. Laserravi rühmas oli ravi edukas 66%-l patsientidest ja 0,2mg ranibizumabi rühmas oli ravi edukas 80%-l patsientidest (OR võrreldes laserraviga 2.19, 95% UI 0.99–4.82, p=0.051). Praegu on ROP ravis ranibizumabi asemel „off-label“ kasutusel bevatsizumab. Selle kasutamine põhineb II faasi RCT uuringul, kus võrdlusraviks oli samuti laserravi. Uuringu läbiviijad, leidsid, et bevatsizumabi monoterapia on efektiivne I tsooni 3+ staadiumi ROP korral. Samas suuremahulisi RCT uuringuid, mis võrdleksid omavahel ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsust ROP ravis, hetkel veel läbiviidud ei ole. Küll aga leiab teaduskirjandusest publikatsioone, mis kirjeldavad, et ranibizumabi ja bevatsizumabi efektiivsus pigem ROP ravis ei erine. Võrreldes praegu kasutusel oleva bevatsizumabiga, on ranibizumabi raviteenuse hind ca ■ korda kõrgem. Kuna puuduvad andmed, mis viitaksid, et ranibizumabist saadav kasu oleks võrreldes bevatsizumabiga ROP ravis oluliselt parem, leiab haigekassa et praeguste andmete juures ei saa ranibizumabi kasutamist ROP ravis pidada kulutõhusaks. Hüvitamise korral oleks aastane lisakulu ravikindlustusele ■ eurot.</p>
---	---

6. Kasutatud kirjandus

- ¹ https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191021146167/anx_146167_et.pdf
- ² Good W. V. et al. (2003). Revised Indications for the Treatment of Retinopathy of Prematurity: Results of the Early Treatment for Retinopathy of Prematurity Randomized Trial. Archives of Ophthalmology, 121(12):1684–1694.
- ³ https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/avastin-epar-product-information_et.pdf
- ⁴ Stahl A. et al. (2019). Ranibizumab versus laser therapy for the treatment of very low birthweight infants with retinopathy of prematurity (RAINBOW): an open-label randomised controlled trial. The Lancet, 394:1551-1559.
- ⁵ Mintz-Hittner H.A. et al. (2011). Efficacy of Intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. The New England Journal of Medicine, 364(7): 603–615.
- ⁶ Erol M.K. et al. (2015). Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab treatment for retinopathy of prematurity. The Arquivos Brasileiros de Oftalmologia, 78(6):340-343. doi: 10.5935/0004-2749.20150090.
- ⁷ Kimyon S. Mete A. (2018). Comparison of Bevacizumab and Ranibizumab in the Treatment of Type 1 Retinopathy of Prematurity Affecting Zone 1. Ophthalmologica, 240(2):99-105. doi: 10.1159/000489023.