

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi eculizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord
Taotluse number	1232
Kuupäev	04.2018

1. Lühikokkuvõte taotlusest

Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue teenuse „Bioloogiline ravi eculizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine eculizumab kasutamist atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga (aHUS) patsientidel.

aHUS-i korral on tegemist harvaesineva geneetilise haigusega, mille levimuseks on 1 - 9 /1 000 000¹ ning millele on iseloomulik mikroangiopaatilise hemolüütilise aneemia, trombotsütopeenia ja ägeda neerupuudulikkuse samaaegne esinemine. Neerukahjustus on progresseeruv ja viib suure tõenäosusega lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, mis toob kaasa pideva dialüüsi ja/või neeru siirdamise vajaduse. Lisaks põhjustab haigus teiste organite nagu aju, seedetrakt, maks, kopsud ja/või süda kahjustusi². aHUS globaalsesse registrisse³ on kantud 16 riigist kokku 516 patsienti, kellest 315 on täiskasvanud ja 201 alla 18 aastased.

Esmavaliku raviks aHUS-i korral on 2011. a kasutusel olev eculizumab, mis parandab verenäitajaid ning stabiliseerib ja parandab neerufunktsiooni. Aastaid oli standardraviks terapeutiline plasmavahetus, millega mõningatel juhtudel on saavutatud remissioon, kuid enamasti järgneb sellele haiguse taasägenemine ning neeru ja teiste organite kahjustuse progresseerumine. Kroonilise neeruhaiguse lõppstaadiumi korral teostatud neerusiirdamise juhtudel on haiguse taastekke tõenäosus ca 50%. Teatud juhtudel võib vajalik olla nii neeru kui ka maksa siirdamine, mida soovitatakse juhul kui eculizumab pole kättesaadav, aga ka sellele järgneb suure tõenäosusega haiguse taastekke. Eculizumab on näidanud efektiivsust esmadiagnostitud aHUS ravis, aga ka transplantatsiooni järgse aHUS taastekke ennetamises ja ravis^{2,4}.

Eculizumabiga pole teostatud ühtegi randomiseeritud kontrollitud uuringut, läbi viidud uuringud on kas prospektiivsed kohortuuringud või haigusjuhupõhised ülevaated.

¹ <http://www.orpha.net>

² National Organization for Rare Disorders: <https://rarediseases.org/rare-diseases/atypical-hemolytic-uremic-syndrome/>

³ Licht C et al (2015). The global aHUS registry: methodology and initial patient characteristics. BMC Nephrology 16:207.

⁴ Bernhard SK et al (2014). Current treatment of atypical hemolytic uremic syndrome. Intractable & Rare Diseases Research 3(2):34-45.

Kahes prospektiivses kohortuuringus said kokku 37 patsienti vanuses 12 a ja enam ekulizumabi. Esimeses uuringus (C08-002 A/B) osales 17 neerukahjustuse ja trombotsütopeeniaga patsienti ning teises uuringus (C08-003 A/B) 20 neerukahjustuse ja mitte rohkem kui 25% plasmavahetuse foonil vähenenud trombotsüütide arvuga patsienti. Esmane tulemusnäitaja oli esimeses uuringus trombotsüütide arvu muutus ning teises trombotsüütiliste mikroangiopaatiate vaba seisund. 26 ravinädala tulemusel tõusis esimeses uuringus trombotsüütide arv statistiliselt olulisel määral ning teise uuringu kohaselt oli 80% patsientidest trombotsüütiliste mikroangiopaatiate vaba seisund. Uuringud tuvastasid, et sekkumisel haiguse varajasemas faasis olid tulemused GFR osas paremad. Ekulizumabi seostati ka patsientide elukvaliteedi paranemisega (EQ-5D)⁵. Samade uuringute jätkuanalüüsil kahe aasta pärast (esimeses uuringus osalenute ekulizumab ravi mediaan oli 100 nädalat ja teises uuringus 114 nädalat) tuvastati, et eelnevalt saavutatud ravitulemused säilisid⁶. Kontrollgrupita II faasi uuringus⁷ said 41 täiskasvanud patsienti ekulizumabi, esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes saavutavad täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse 26. ravinädalaks. Esmase tulemusnäitaja saavutas 73% patsientidest. 24 patsienti 41-st said enne ravi algust dialüüsravi, 20 neist olid selle 26-ndaks ravinädalaks lõpetanud. Üksikjuhtumite ülevaate andmetel, milles kirjeldati 24 natiivneeru või siirdatud neeruga (10) patsientide ravi ekulizumabiga, tuvastati, et 21 oli raviefekt positiivne- 8 patsiendil paranes neerufunktsioon osaliselt ning 10 täielikult⁸.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Soliris (ekulizumab) 10mg/ml 30ml (300mg) pakendi ametlik hind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Märtsis 2018 tehtud pakkumise kohaselt oleks hind [redacted] eurot.

Tabel 1. Ekulizumabi annus aHUS-i ravis (spc).

Patsiendi kehakaal	Algetapp	Säilitusravi
> 40 kg	900 mg nädalas x 4	1200 mg 5. nädalal; seejärel 1200 mg iga 2 nädala järel
30 kuni 40 kg	600 mg nädalas x 2	900 mg 3. nädalal; seejärel 900 mg iga 2 nädala järel
20 kuni 30 kg	600 mg nädalas x 2	600 mg 3. nädalal; seejärel 600 mg iga 2 nädala järel
10 kuni 20 kg	600 mg nädalas x 1	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 2 nädala järel
5 kuni 10 kg	300 mg nädalas x 1	300 mg 2. nädalal; seejärel 300 mg iga 3 nädala järel

Soliris' e ravi on SPC andmetel soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaeg, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud.

⁵ Legendre CM et al (2013). Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. *N Engl J Med* 368:2169-218.

⁶ Licht C et al (2015). Efficacy and safety of eculizumab in atypical hemolytic uremic syndrome from 2-year extensions of phase 2 studies. *Kidney Int* 87(5): 1061–1073.

⁷ Fakhouri F et al (2013). Eculizumab (ECU) Inhibits Thrombotic Microangiopathy (TMA) and Improves Renal Function in Adult Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) Patients (Pts). *J Am Soc Nephrol* 24: 49A-50A.

⁸ Zuber J et al (2012). Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. *Nature Reviews Nephrology* 8, 643-657

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Hollandis teostatud kulutõhususe uuring⁹ võrdles omavahel lõppstaadiumis neerupuudulikkusega aHUS patsientide ravivõimaluste järgnevaid alternatiive: dialüüsravi, neeru siirdamist, neeru siirdamist koos ekulizumabi kasutamisega aHUS-i taastekkel (3 kuud), neeru siirdamist koos ekulizumabi induktsioonraviga (12 kuud profülaktikat) ja neeru siirdamist koos elukestva ekulizumabi profülaktikaga. Eeldati, et haiguse taastekke tõenäosus esimese transplantatsiooni aasta jooksul on 28,4%.

Tabel 2. Hollandi kulutõhususe uuringu andmetel võidetud kvaliteetsete eluaastate hulk (QALY-d), ravi maksumus ja kulutõhusus.

Ravimeetod	QALY-d	Maksumus (€)	ICER (€)
Dialüüsravi	3,73	406 897	halvem
Neeru siirdamine	8,34	402 412	N/A
Neeru siirdamine koos ekulizumabi kasutamisega aHUS-i taastekkel (3 kuud)	9,55	425 097	18 748€ võrreldes ainult neeru siirdamisega
Neeru siirdamine koos ekulizumabi induktsioonraviga (12 kuud profülaktikat)	9,53	918 347	halvem
Neeru siirdamine koos elukestva ekulizumabi profülaktikaga	9,36	5 441 576	halvem

NICE (UK)¹⁰ nõustus, et ekulizumab omab olulist väärtust aHUS ravis ning soovib selle kasutamist vaatamata väga kõrgele hinnale selle ametlikul näidustusel tingimustel, et ravi koordineerimine käib läbi ekspertkeskuse ning luuakse kõikide patsientide monitoorimise süsteem, millega registreeritakse doosid ja ravikestus. NICE leidis, et kliinilise tõendus põhise poole pealt on ravimi limiteeringuks randomiseeritud kliiniliste uuringute puudumine. Tõdeti, et ravimomaduste kokkuvõtte kohaselt tuleks ravi kasutada kuni elulõpuni, kuid kliiniliste ekspertide hinnangul tuleks ravi mingi hetk lõpetada, seetõttu on vajalikud pikaajalisuse uuringud selgitamiseks välja ravi kestuse ja doosi. Taotleja oli esitanud eelarve mõju analüüsi ja kulu-tagajärgede mudeli. NICE hinnangul võidetakse ekulizumab raviga võrreldes standardraviga 10,14 täiendavat kvaliteetset eluaastat (qaly), mis oli poole vähem kui eeldas taotleja.

PBAC (Austraalia)¹¹ soovib ekulizumabi kasutamist patsientidele, kellel on akuutne aHUS, mis pole veel progresseerunud lõpp staadiumi neerupuudulikkuseks ehk kes pole rohkem kui 4 kuud dialüüsraivil olnud ning patsientidele, kes saavad pidevat dialüüsravi ning kellel on neeruväline trombootiline mikroangiopaatia. Peale 12 kuulist esialgset ravi

⁹ Van den Brand JAJG et al (2017). Cost-effectiveness of eculizumab treatment after kidney transplantation in patients with atypical haemolytic uraemic syndrome. *Nephrol Dial Transplant* 32: i115–i122

¹⁰ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/resources/eculizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-1394895848389>

¹¹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-08/eculizumab-psd-07-2014.pdf>

ekulizumabiga võivad patsiendid ravi jätkata ainult siis, kui neil on jätkuv ravivastus ja piiratud elundireserv (tõsine kardiomiopaatia, neuroloogiline kahjustus, gastrointestinaalne kahjustus, kopsukahjustus või 4/5 astme neeruhaigus).

CADTH (Kanada)¹² ei soovita ekulizumabi kasutamist aHUS-i korral tulenevalt nõrgast tõenduspõhisusest (kontrollgrupiga ja pikaajaliste uuringute puudumine) ja kallist hinnast (lisakulu aastas 500 000-600 000\$). Taotleja oli esitanud kulutõhususe analüüsi, mis võrdles ekulizumabi kombinatsioonis toetava raviga (va plasmavahetus) ainult toetava raviga (sh plasmavahetus) ühe aastase perioodi jooksul. Antud hinnang jäi endiseks ka pärast täiendavat taotlust¹³.

SMC (Šotimaa)¹⁴ ei soovita ekulizumabi kasutamist aHUS näidustusel tulenevalt sellest, et ravimi maksumus (340 200£) pole kooskõlas sellest saadava kasuga. Leiti, et esitatud majandusmudel pole kohane ning sellel on mitmeid piiranguid nagu efekti (võrdlusgrupita uuringu andmed) ekstrapoleerimine pikalt üle uuringu kestuse, ravimi maksumuse alahindamine (polnud lähtunud täiskasvanud patsiendi doosist) ning eeldus, et ekulizumabi saavad patsiendid elavad täie tervise juures (elukvaliteedi väärtus 1).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Haigekassale pole teada mitu eluaastat ekulizumabiraviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eesti oludes arvutada.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Tabel 3. Ühe patsiendi aastane kulu ekulizumabiga esimesel ja järgnevatel aastatel

Kehakaal	Aasta	mg	viaale	kordi (maht)	Lisakulu (€)	Lisakulu (€)
> 40 kg	1. raviaasta	32400	108	28		
	järgnevad aastad	31200	104	26		
30 kuni 40 kg	1. raviaasta	23700	79	27		
	järgnevad aastad	23400	78	26		
20 kuni 30 kg	1. raviaasta	16200	54	27		
	järgnevad aastad	15600	52	26		
10 kuni 20 kg	1. raviaasta	8400	28	27		
	järgnevad aastad	7800	26	26		
5 kuni 10 kg	1. raviaasta	5400	18	18		
	järgnevad aastad	5100	17	17		

¹² https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf

¹³ <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/cdr-advice-Soliris-aHUS-June-2-2015.pdf>

¹⁴ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1597/eculizumab_solirus_final_january_2016_for_website.pdf

Ravimi müügiloahoidja on teinud pakkumise tagada [REDACTED] [REDACTED] juhul kui patsiendi ravi kestab rohkem kui 12 kuud ning [REDACTED] kui patsiendi ravi kestab rohkem kui 6 kuud.

Eesti Nefroloogide Seltsi andmetel on Eestis üks aHUS diagnoosiga täiskasvanud patsient. Hetkel saab patsient dialüüsravi (teenus 7709) aastas kokku summas 33 400€ ning vajab neeru siirdamist. Taotleja hinnangul vajab patsient lisaks neeru siirdamisele pikaajalist ravi ekulizumabiga. Lisaks ekulizumabi maksumusele lisanduks antud patsiendi korral ka neerusiirdamise maksumus, mis haigekassa andmebaasi andmetel maksab keskmiselt 12 000€.

Tabel 4. Eesti patsiendi ravi maksumus erinevate ravimeetoditega

Ravimeetod	Maksumus (€)
Dialüüsravi (12 kuud)	33 400,00
Neeru siirdamine	12 000,00
Ravi ekulizumabiga (12 kuud)	[REDACTED]

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

Ravimeitenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas.

Ravimeitenusega ravi alustamise ning katkestamise otsustab nefroloogidest moodustatud ekspertkomisjon. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.

Täpsemad ravi alustamise, lõpetamise ja taasalustamise kriteeriumid selguvad koostöös Eesti Nefroloogide Seltsiga.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi ekulizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord	

Ettepaneku esitaja	Eesti Nefrooloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	Teatud uuringute hinnangul on ekulizumabile alternatiiviks neeru siirdamine, samas esineb risk haiguse taastekkeks	
Kulutõhusus	Haigekassale pole teada mitu eluaastat ekulizumabraviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eesti oludes arvutada.	
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	patsientide arv Eestis hetkel 1	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 26-28 täiskasvanud patsiendi korral	
Teenuse piirhind	███ € viaal	
Kohaldamise tingimused	Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas. Ravimiteenusega ravi alustamise ning katkestamise otsustab nefrooloogidest moodustatud ekspertkomisjon. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.	Täpsemad ravi alustamise, lõpetamise ja taasalustamise kriieriumid selguvad koostöös Eesti Nefrooloogide Seltsiga.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Lisakulu oleks ühe täiskasvanud patsiendi aastase ravi korral ███ - ███ €. Alla 40kg patsiendi korral sõltuvalt kehakaalust ███ - ███ €.	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Taotletakse uue ravimi lisamist tervishoiuteenuste loetellu geneetilise harvaesineva haiguse aHUS raviks. Haigus viib suure tõenäosusega lõppstaadiumi neerupuudulikkuseni, mis toob kaasa pideva dialüüsi ja/või neeru siirdamise vajaduse. Lisaks põhjustab haigus teiste organite nagu aju, seedetrakt, maks, kopsud ja/või süda kahjustusi. Taotletav ravim parandab neerufunktsiooni ja patsientide üldist prognoosi. Ravimi profülaktika koos neeru siirdamisega vähendab haiguse taastekke võimalust.	Ravimi rahastamisega kaasneks oluline mõju haigekassa eelarvele, ravimi maksumus on oluliselt kõrgem kui teiste harvaesinevate haiguste korral, ravimi kulutõhusus Eesti oludes pole teada.

