

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Gaucher` tõve 1. tüüpi ensüümasendusravi 1TÜ või miglustaatravi 4,78mg või eliglustaatravi 0,81mg
Taotluse number	1158
Kuupäev	2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 332R „Gaucher` tõve 1. tüüpi ensüümasendusravi 1TÜ või miglustaatravi 4,78mg“ täiendamist preparaadiga eliglustaat 0,81mg teenuse piirhinda muutmata. Gaucher` tõbi on harvaesinev retsessiivselt pärilik ainevahetuse häire, mis tekib ensüümi, happelise beeta–glükosidaasi puudulikkusest, mille tulemusena glükosüültseramiidi lõhustamine glükoosiks ja tseramiidiks on ebapiisav. Kõige sagedasemad haiguse ilmingud on organmegaalia, hematoloogilised muutused ja luuhaigus. Patsientidel areneb välja maksa ja põrna suurenemine, tombotsüütide arvu vähenemine, aneemia ja luustiku muutused. Gaucher` tõve loomulik kulg on progresseeruv koos erinevate organite pöördumatu kahjustusega. 1. tüüpi Gaucher` tõbi on mitte-neuroloogiline, kõige sagedasem Gaucher` tõve tüüpidest ja see võib esmaselt avalduda nii lapse- kui täiskasvanueas.

1.2. Taotletav teenus

Eliglustaat (Cerdelga) on ravimi omaduste kokkuvõtte¹ kohaselt näidustatud 1. tüüpi Gaucher` tõve pikaajaliseks raviks täiskasvanud patsientidel, kellel ensüümi CYP2D6 aktiivsus on madal, keskmine või kõrge. Eliglustaat on selektiivse toimega glükosüültseramiidi süntaasi inhibiitor, mis ei mõjuta soolestiku ensüüme ning sobib kasutamiseks esimese valiku ravimina. Siiski arvestades pikaajalist kogemust ja head raviefekti ensüümasendusraviga, on ta taotleja hinnangul eeskätt suukaudne alternatiiv eelnevalt ensüümasendusraviga stabiliseeritud patsientidele.

1.3. Alternatiiv

Gaucher` tõve ravi eesmärk on tasakaalu saavutamine glükosüültseramiidi sünteesi ja lõhustamise vahel ning selleks kasutatakse kahte ravimeetodit: ensüümasendusravi (*enzyme replacement therapy*, ERT) või glükosüültseramiidi sünteesi pärssimist (*substrate reduction therapy*, SRT). Standardraviks on õigeaegselt alustatud ensüümasendusravi toimeainetega velaglütseraas või imiglütseraas. Ravi alustamine ja annustamine on individuaalne ja sõltub haiguse sümptomitest ja patsiendi kehakaalust. Ensüümasendusravi on enamikul 1 tüüpi Gaucher` tõvega patsientidel väga hea raviefektiga, kuid nõuab eluaegset pühendumist infusioonravile, mida manustatakse haiglatingimustes tavaliselt iga kahe nädala tagant.

Patsientidele, kellele ensüümasendusravi ei sobi, on alternatiiviks suukaudse glükosüültseramiidi süntaasi inhibiitori miglustaadi kasutamine. Miglustaat on näidustatud täiskasvanud patsientide kerge või mõõduka 1. tüüpi Gaucher` tõve puhul. Euroopa Raviamet hindab miglustaadi efektiivsust mõõdukaks² ning uuringute andmetel³ kaasneb ravimiga enam kõrvaltoimeid (treemor, kõhulahtisus, kaalukaotus). Meditsiinilise ekspert leiab, et võttes arvesse teostatud uuringud, efektiivsuse ja kõrvaltoimed, on eliglustaat eelistatum miglustaatravi ees.

Rahvusvaheline konsensusdokument 2011. aastast⁴ toob Gaucher' tõve standardravina välja ensüümasendusravi, kuid viitab ka eliglustaadile kui uuringutes olevale potentsiaalselt efektiivsele ravimile. Eliglustaat sai müügiloa 2015. aastal ja ravijuhendites teadaolevalt ei kajastu.

Eliglustaadi efektiivsusandmed pärinevad eliglustaadi ja imiglütseraasi samaväärsuse (*non-inferiority*) uuringust ENCORE⁵, mis oli III faasi randomiseeritud, avatud, aktiivse kontrollrühmaga uuring, kuhu kaasati ensüümasendusravilt üle toodud 1. tüüpi Gaucher' tõvega 159 patsienti, kelle seisund oli varem ERT-ga stabiliseeritud. Kõikide selles uuringus hinnatud annuste koondandmete põhjal oli eliglustaat haiguse stabiilsena hoidmisel imiglütseraasiga samaväärne. Pärast 12-kuulist ravi oli eliglustaadi rühmas esmase liitlumisnäitaja (põrna maht, hemoglobiinitaseme, maksa maht, trombotsüütide arv) saavutanud patsientide osakaal 85% võrreldes 94% imiglütseraasi rühmas. Gruppidevaheline erinevus oli -8,8% (95% usaldusvahemik -17,6 kuni 4,2), seejuures usaldusvahemiku alumine piir -17,6% jäi eeldefineeritud mitte-halvemuse lävendi (25%) piiresse. Rühmade vahel haiguse nelja üksikparameetri osas kliiniliselt olulisi erinevusi ei olnud. 12. ravikuuks oli eliglustaatravi grupis stabiilse põrna mahuga patsientide osakaal 95,8%, stabiilse hemoglobiini patsientide osakaal 94,9%, stabiilse maksa mahuga patsientide osakaal 96% ja stabiilse trombotsüütide arvuga patsientide osakaal 92,9%. Patsientidel, kes jätkasid ravi imiglütseraadiga olid vastavad näitajad 100%, välja arvatud maksa mahu muutus, kus stabiilseks jäi 93,6% patsientidest. Avatud pikaajalisel raviperioodil (uuringu jätkufaas) püsis stabiilsuse liitlumisnäitajale vastanud, täielike andmetega patsientide osakaal pärast 2 aastat 84,6% (n=136), pärast 3 aastat 84,4% (n=109) ja pärast 4 aastat 91,1% (n=45). Haiguse üksikparameetrid - põrnaruumala, maksaruumala, hemoglobiinitasemed ja trombotsüütide arv püsisid 4 aasta jooksul stabiilsed.

Ravinaiivsete 1. tüübiga patsientide eliglustaatravi kohta on andmeid publitseeritud ühe ravirühmaga avatud mitmekeskuselises II faasi uuringust 26 patsiendiga ning randomiseeritud, topeltpimedast, platseebokontrolliga, mitmekeskuseliset III faasi uuringust 40 patsiendiga (ENGAGE). ENGAGE uuringu esmane tulemusnäitaja oli põrna ruumala muutus: -28% eliglustaadiga vs +2% platseeborgupis, ($p < 0,0001$).

Seejuures eliglustaadi efektiivsusandmed võrdlusravimiga uuringust ravinaiivsete patsientidega või patsientidega, kes ERT ravi ei talu, puuduvad. Teadaolevalt puuduvad ka otsesed võrdlusuuringud velaglütseraasi või miglustaadiga.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimi pakendi 84 mg N56 kõvakapslid maksumuseks haiglaapteegile on [REDACTED] eurot. Soovituslik eliglustaadi annus on 84 mg ööpäevas madala CYP2D6 ensüümi aktiivsusega patsientidel ning 84 mg x2 ööpäevas keskmise ja kõrge CYP2D6 aktiivsusega patsientidel, aastaseks ravikuluks patsiendi kohta kujuneb vastavalt 6,5 originaalpakendit maksumusega [REDACTED] eurot või 13 originaalpakendit maksumusega [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Austraalia (PBAC)⁶: eliglustaadi hüvitamise osas ei langetatud positiivset otsust tulenevalt asjaolust, et otsese võrdlusuuringu ENCORE tulemustest lähtuvalt ei saanud eksperdid kliiniliselt olulist halvemust välistada. Eksperdid leidsid, et uuringus eeldefineeritud kliiniliselt olulise mitte-halvemuse lävendil 25% ei ole kliinilist alust ning et lävendi valikut ei ole rahuldavalt põhjendatud. Oletati, et kui ENCORE uuringu tulemuste analüüs oleks põhinenud ravikavatsuslikul

analüüsimetodil (mitte protokollijärgsel), oleks tõenäoliselt eliglustaadi halvemus võinud saada kinnitust. Eksperdid olid seisukohal, et kliinilised andmed ei toetanud väited eliglustaadi samaväärses efektiivsuses ja ohutuses võrreldes imiglütseraasiga. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei aktsepteeritud esitatud kulumineerimise analüüsi.

Austraalia ekspertide poolt tõstatatud küsitavusi ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas palus haigekassa kommenteerida meditsiinilisel eksperdil. Tema seisukoht oli järgmine: Euroopa Ravimiamet on ravimile müügiloo andmise protsessis ravimi efektiivsust hinnanud ning leidnud, et eliglustaati võib pidada imiglütseraasile alternatiivseks raviks stabiliseeritud patsientidel, kuna üle 80% patsientidest jäid uuringus stabiilseks, sõltumata raviviisist. Ekspert toetab oma hinnangus Euroopa Ravimiameti arvamust. Ohutuse osas, ENCORE uuringus oli eliglustaadi grupis kõrvaltoimeid rohkem kui imiglütseraasi grupis (92% vs. 79%), kuid kõrvaltoimete hindamisel tuleb silmas pidada, et see ei ole lõplikult objektiivne, sest patsiendid olid juba varasemalt imiglütseraasi ravil ja raviga kaasnevaid esmaseid kõrvaltoimeid ei olnud antud uuringus võimalik hinnata. Eliglustaadi grupis oli enamik kõrvaltoimed kas kerge või keskmise raskusastmega. Registreeriti 11 tõsist kõrvaltoimet 11/106 patsiendist (10%), kuid ükski neist ei olnud otseselt seotud eliglustaatraviga. Ekspert oli seisukohal, et eliglustaadi kõrvaltoimed ei põhjusta patsientidele ohtu, kuid nendest tuleb patsiente informeerida.

Inglismaa (NICE)⁷: ravimi hüvitamist soovitatakse võttes arvesse müügilooahoidja poolt pakutud allahindlust. Analüüsis leiti, et ravim kulusid säästev võrreldes imiglütseraasi ja velaglütseraasiga. Kuigi eksperdid tõdesid, et eliglustaadi näol on tegu efektiivse raviga, juhiti tähelepanu, et pikaajalised efektiivsuse võrdlusandmed ERT-ga on ebakindlad.

Šotimaa (SMC)⁸: ravimi hüvitamist soovitatakse, võttes seejuures arvesse ravimi müügilooahoidjaga saavutatud konfidentsiaalset hinnakokkulepet, mis parandab ravimi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele. Taotleja poolt esitatud kulutõhususe analüüsis (eliglustaat vs ERT) ERT-ga stabiliseeritud patsientidel ja ravinaiivsetel patsientidel leiti, et eliglustaat on dominantne (efektiivsem ja odavam). Ekspertide hinnangul oli analüüsiga seotud mitmeid küsitavusi. Näiteks eeldust, et pikaajalise suukaudse raviga kaasneb märkimisväärne tervisekasu (ja võit kvaliteedile kohandatud eluaastates) eliglustaadi grupis, ei peetud usutavaks. Samuti juhiti tähelepanu, et ravimi võrdlevate efektiivsus- ja ohutusandmete osas on andmeid piiratud. Tulenevalt ravi orbravimi staatusest aktsepteeriti majandusanalüüsis siiski tavapärasest suuremat ebakindlust.

Iirimaa (NCPE)⁹: eliglustaadi hüvitamist soovitatakse vaid tingimusel, et ravimi kulutõhusus paraneb võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Ekspertide hinnangul oli usaldusväärne kulutõhususe näitaja ICER_{QALY} 2,4 mln € (võrreldes imiglütseraasiga) ja 2 mln € (võrreldes velaglütseraasiga).

Kanada (CADTH)¹⁰: ravimi hüvitamist soovitatakse sarnasel viisil teiste ERT ravidega, seejuures peab eliglustaat-ravi maksumus olema samaväärne alternatiividega. Kulutõhususe analüüsis võrdluses ERT-ga oli ravim vähem efektiivne ja kallim ERT-ga stabiliseeritud patsientidel ja ravinaiivsetel patsientidel võrdluses imiglütseraasiga.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Tuginedes kliinilise uuringu andmetele, mille kohaselt on eliglustaat samaväärne ensüümasendusraviga, on kohane läbi viia kulumineerimise analüüs. ERT on kompenseeritud tervishoiuteenuste loetelus piirhinnaga 3,97 eur/Ü. Kui keskmiseks annuseks arvestada 40Ü/kg/2

nädala järel, siis ühe 70kg-se patsiendi aastane vajadus oleks: $40\text{Ü/kg} * 70\text{ kg} * 26\text{ korda} = 72\ 800\ \text{Ü}$ ehk 289 016 eurot, arvestades lisaks infusioonravi protseduuriga kaasneva teenuse (tervishoiuteenused päevaravis, kood 3075) kogukulu 1348 eurot, on keskmise patsiendi aastane ERT maksumus 290 364 eurot. Arvestades, et ravi maksumus patsiendi kohta sõltub tema kehakaalust, haiguse progressioonist ning ravisoostumusest, analüüsis haigekassa patsientide reaalelu kasutajate andmeid (ajavahemikul 2014 – 31.08.2016 ravi saanud patsientide raviarveid) ning lähtus täisaasta vältel ravi saanud patsientide raviannustest. Kokku kaasati analüüsi 4 sellise patsiendi andmed, millest nähtus, et ühe aasta keskmine ensüümasendusravi annus oli 56 900 Ü maksumusega 225 893 eurot, arvestades lisaks teenuse 3075 maksumusega (keskmiselt 17,5 protseduuri aastas) 907 eurot, kujunes ühe reaalelu patsiendi aastaseks ERT maksumuseks 226 800 eurot.

Ravimi müügiloahoidja andmetel on eliglustaadi ravisoostumus USA-s käimasoleva programmi avaldamata andmetel (haigekassal puudub võimalus andmete õigsust kontrollida) 84% ehk aastane eliglustaat-ravi maksumus reaalelu patsiendil oleks [redacted] eurot (arvestatud päevannusega 84 mg x 2, sest tuginedes rahvusvahelistele eksperthinnangutele^{8,9} on keskmise või kõrge CYP2D6 ensüümi aktiivsusega patsiente 1. tüübiga patsientidest 90-96%).

Reaalelu andmetele tugineva kuluminimeerimisanalüüsi tulemusel eliglustaat-raviga võrreldes ERT-ga lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja tuginedes varasemale kogemusele lüisosomaalsete salvestushaiguste diagnoosimisega on prognoosinud, et uusi patsiente lisandub 1 viie kuni kümne aasta järel. Haigekassa raviarvete statistika andmetel on viimasel kolmel aastal teenust saanud vastavalt 5, 4 ja 4 patsienti. Väidetavalt on 1 patsient tänaseks surnud, seega on hetkel Eestis ensüümasendusravil 3 patsienti. Miglustaati ei ole haigekassale teadaolevalt Eestis kasutatud. Taotleja hinnangul võiksid 3 patsienti sobida raviks eliglustaadiga: 2 tulenevalt ravisoostumuse probleemidest ERT-ga ning 1 patsient tulenevalt suukaudse ravi mugavusest (tegu on väikelapse emaga). Kui eeldada, et Eesti patsientide ravisoostumus eliglustaadiga on sarnane USA reaalelu andmetele, siis patsientide raviga ei kaasne lisakulu ning eliglustaadi rahastamine eelarvele on kuluneutraalne.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole kohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Enne ravi alustamist tuleb määrata patsiendi CYP2D6 genotüüp, et kindlaks teha CYP2D6 aktiivsus ning veendumaks, et ravi eliglustaadiga on võimalik. Kuna eliglustaati metaboliseerib eelkõige CYP2D6 ja vähemal määral CYP3A4, siis ei tohi seda kasutada patsientidel, kellel CYP2D6 aktiivsus on ülitugev või määratlemata. Testimist korraldab ravimi tootja: vereproov saadetakse testimisele LabCorp EU laborisse tootja kulul.

Eluglustaat-ravi puhul on väga oluline põhjalik patsiendi nõustamine annustamise, kõrval-, ja koostoimete osas (sh tuleb patsiendile anda ravimi hoiatuskaart) ning patsiendi motiveeritus/võimekus ravi igapäevaselt rakendada ja ravipäevikus dokumenteerida. Kui patsient ei ole võimeline ravimit iga päev mitme aasta vältel regulaarselt kasutama, siis ravi ei ole tulemuslik. Taotleja on kirjeldatud ravisoostumuse probleemidest ERT-ga 2 patsiendil, kellest ühele ei ole andnud tulemust ka annustamiskeemi kohandamine (infusioon iga 4 nädala järel). Taotleja hinnangul on patsientide eliglustaat-ravile ülemineku tõenäosus pigem väike, sest ERT foonil on patsientide elukvaliteet hea, patsiendid ei tunne ennast haigena, mistõttu nende

haigusteadlikkus on kehvem. Haigekassa hinnangul, kui patsiendid ei ole motiveeritud jälgima täpset raviskeemi (ei tunne ennast haigena) ja haiglast kaasa antud ravimeid ei tarvita, siis on tegu ebaefektiivse raviga, millega kaasneb põhjendamatu rahaline kulu ravikindlustuse eelarvele.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Teenuse 332R kohaldamise tingimusi tuleks koostöös erialaseltisiga täpsustada eliglustaatravi alustamise (nt. varasemalt ERT ravil olnud stabiilsed patsiendid) ja jätkamise kriteeriumidega (nt. seisundi stabiilsuse hindamine vähemalt iga 6 kuu tagant). Samuti tuleks analüüsida täiendavaid võimalusi, kuidas tagada eliglustaadi optimaalne kasutus.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Gaucher` tõve 1. tüübi ensüümasendusravi 1TÜ või miglustaatravi 4,78mg või eliglustaatravi 0,84 mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	ensüümasendusravi	
Kulutõhusus	Reaalelu andmetele tugineva kuluminimeerimisanalüüsi tulemusel eliglustaatraviga võrreldes ERT-ga lisakulu ravikindlustuse eelarvele ei teki.	
Omaosalus	ei	
Vajadus	patsientide arv Eestis: kuni 3 patsienti, kes hetkel on ensüümasendusravil, uusid patsiente lisandub 1 viie kuni kümne aasta järel	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 6,5-13 OP patsiendi kohta	
Teenuse piirhind		
Kohaldamise tingimused	Vt. punkt 4.4	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Kuluneutraalne	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 332R „Gaucher` tõve 1. tüübi ensüümasendusravi 1TÜ või miglustaatravi 4,78mg“ täiendamist preparaadiga eliglustaat 0,81mg teenuse piirhinda muutmata. Kliinilise uuringuga on tõestatud eliglustaadi mittehõlvumus võrreldes esnüümasendusraviga. Kuluminimeerimise analüüsi tulemusel reaalelu andmetel lisakulu eelarvele ei kaasne.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003724/WC500182387.pdf

² http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000435/WC500046724.pdf

³ Bennett LL and Turcotte K. Eliglustat tartrate for the treatment of adults with type 1 Gaucher disease. *Drug Des Devel Ther.* 2015; 9: 4639–4647. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4554398/>

⁴ Mistry PK et al. Consensus Conference: A reappraisal of Gaucher disease - diagnosis and disease management algorithms. *Am J Hematol.* 2011 Jan; 86(1): 110–115. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3058841/>

⁵ Cox TM et al. Eliglustat compared with imiglucerase in patients with Gaucher's disease type 1 stabilised on enzyme replacement therapy: a phase 3, randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2015 Jun 13; vol 385(9985):2355-62.

⁶ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/eliglustat-psd-july-2015.pdf>

⁷ <https://www.nice.org.uk/guidance/hst5/resources/eliglustat-for-treating-type-1-gaucher-disease-pdf-1394902566853>

⁸ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/3100/eliglustat_cerdelga_final_nov_2017_website.pdf

⁹ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2018/04/Summary.pdf>

¹⁰ https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0511_complete_Cerdelga_Jul_28_17_e.pdf