

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 vial
Taotluse number	1453
Kuupäev	juuni 2021

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi lisamist olemasolevasse ravimiteenusesse, mis võimaldaks kasutada bioloogilist ravi ravulizumabiga (Ultomiris) paroksüsmaalse öise ehk nokturnaalse hemoglobinuuria (PNH) näidustusel. Taotluse eesmärgiks on asendada täiskasvanud PNH-ga patsientide ravis ekulizumab ravulizumabiga. PNH on harvikaigus, mille levimus on 12- 15,9:1000000 ja esmashaigestumus 5,7 1 milj inimaasta kohta. Peamiselt haigestuvad (nooremas) keskeas inimesed kerge naiste ülekaaluga, harva võib haigus esineda teismeeas. PNH tekkimise aluseks somaatilised mutatsioonid vereloome tüvirakkude PIGA geenis. Mutatsioonide tagajärjel arenevad erütrotsüüdid ja valgevererakud, mille membraanil puuduvad CD55 ja CD59 molekulid, mistõttu rakud muutuvad kaitsetuks komplemendi lüütilise toime suhtes. Komplemendi- süsteemi poolt indutseeritud intravaskulaarne hemolüüs toimub krooniliselt, kuid võib ägeneda koekahjustuse (trauma, operatsioon) või infektsiooni tagajärjel. Enamasti, aga mitte alati esineb hemolüütiline aneemia, hemoglobinuuria, 40%-l juhtudest tromboos, mis on ka peamise surma põhjus, neerupuudulikkus, lihasdüstooniast tingituna neelamishäired, kõhuvalu, erektsioonihäired.

Ravulizumab on monoklonaalne antikeha IgG2/4K, mis seondub spetsiifiliselt komplemendi valguga C5, inhibeerides selle lõhustumist C5a-ks (proinflammatoorne anafülatoksiin) ja C5b-ks (komplemendi terminaalset kompleksi algatav alaühik [C5b...9]) ning takistades C5b...9 tekkimist. Ravulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsoneerimiseks ja immuunkomplekside kõrvaldamiseks.

1.2. Taotletav teenus

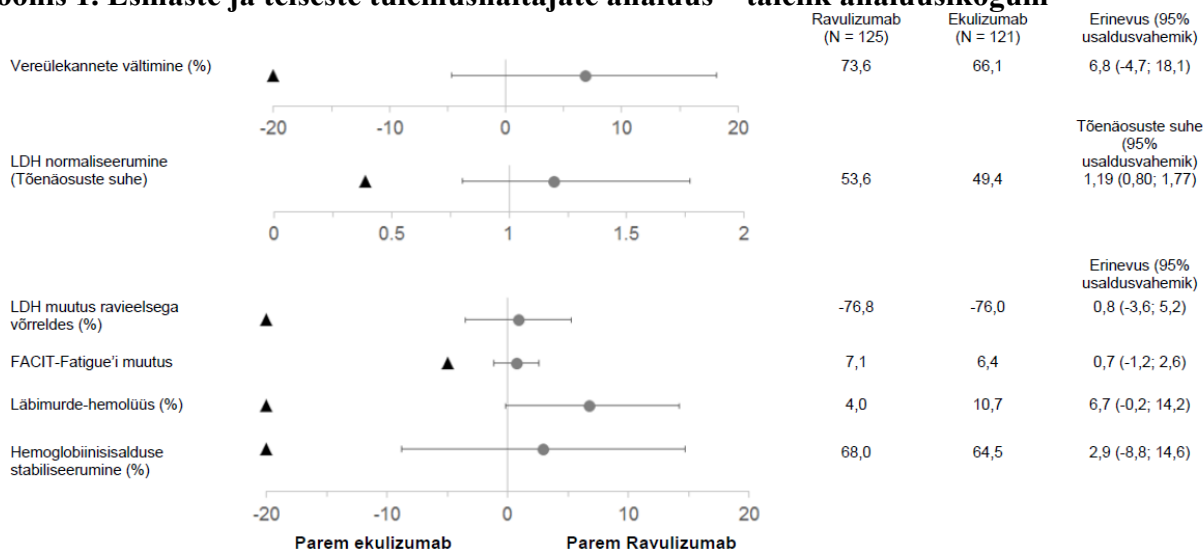
Ravulizumab on näidustatud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks hemolüüsiga patsientidel, kelle kliiniline sümptom (kliinilised sümptomid) näitas(id) haiguse kõrget aktiivsust ning patsientidel, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed.

Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust on uuritud mitmekeskuselises, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus¹ 246 patsiendil, keda ei olnud enne uuringusse kaasamist komplemendi inhibiitoriga ravitud. Uuringu eesmärk oli hinnata ravulizumabi mittehalvemust (*noninferiority*) ekulizumabi suhtes C5 inhibiitor-naivsete PNH patsientidel. Uuringusse kaasamiseks pidi patsientidel olema väga aktiivne haigus, mida määratleti LDH sisaldusena skriinimisel $\geq 1,5 \times$ normi ülempiirist koos ühe või mitme järgmise paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga seotud tunnuse või sümptomi esinemisega 3 kuu jooksul enne skriinimist: väsimus, hemoglobinuuria, kõhuvalu, õhupuudus (düsnoe), aneemia (hemoglobiin < 10 g/dl),

varem esinenud suurem veresoonte kahjustus (sh tromboos), düsfaagia või erektsioonihäire; või saadud paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria tõttu erütrotsüütide massi (pRBC) ülekandeid. Mõlemas ravirühmas oli rohkem kui 80% patsientidest saanud uuringusse kaasamisele eelneva 12 kuu jooksul vereülekandeid. Enamik komplemendi inhibiitoriga varem ravimata patsientide uuringus osalejatest olid ravieelselt väga hemolüütilised; 86,2%-l kaasatud patsientidest oli kõrge LDH sisaldus $\geq 3 \times$ ülempiirist, mis on paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral intravaskulaarse hemolüüsi otsene näitaja.

Esmased tulemusnäitajad olid vereülekande vältimine ja hemolüüs otseselt mõõdetud LDH sisalduste normaliseerumisena (LDH sisaldused $\leq 1 \times$ normi ülempiirist; LDH normi ülempiir on 246 Ü/l). Põhilised teised tulemusnäitajad olid LDH sisalduste muutus protsentides ravieelsetega võrreldes, elukvaliteedi muutus (FACIT-Fatigue), läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal ja hemoglobiinisalduse stabiliseerumisega patsientide osakaal.

Joonis 1. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs – täielik analüüsikogum



Märkus: must kolmnurk näitab mittehalvemuse protsenti ja hallid punktid näitavad hinnangulisi punkte

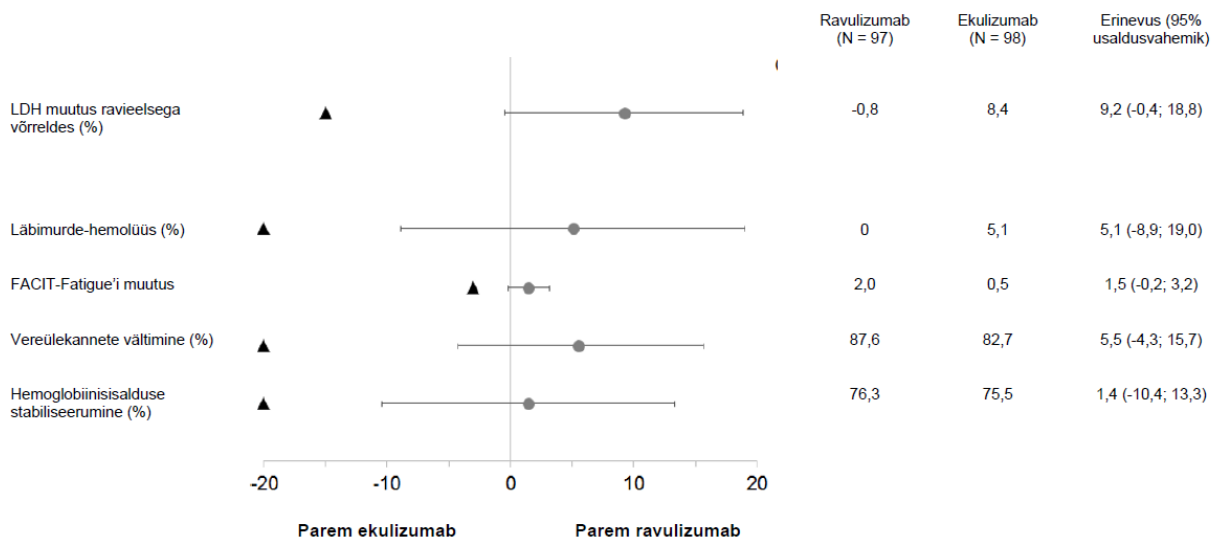
Märkus: LDH = laktaatdehüdrgenaas; CI = usaldusvahemik; FACIT = kroonilise haiguse ravi funktsionaalne hindamine.

Seega kinnitati ravulizumabi mittehalvemus ekulizumabist mõõdetud tulemusnäitajate osas.

Ekulizumabiga varem ravitud patsientide uuring oli 26-nädalane mitmekeskuseline, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuring² 195 paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsiendil, kes olid olnud pärast ravi ekulizumabiga vähemalt 6 kuud kliiniliselt stabiilsed (LDH $\leq 1,5 \times$ normi ülempiirist).

Esmane tulemusnäitaja oli hemolüüs, mida mõõdeti LDH sisalduse muutusena protsentides ravieelsega võrreldes. Teised tulemusnäitajad olid läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal, elukvaliteet (FACIT-Fatigue), vereülekannete vältimine (*transfusion avoidance*, TA) ja stabiliseerunud hemoglobiinisaldusega patsientide osakaal.

Joonis 2. Esmaste ja teiseste tulemusnäitajate analüüs – täielik analüüsikogum



Märkus: must kolmnurk näitab mittehalvemuse protsente ja hall punkt näitab hinnangulisi punkte.

Märkus: LDH = laktaatdehüdrogenaas; CI = usaldusvahemik.

Seega kinnitati ravulizumabi mittehalvemus ekulizumabist mõõdetud tulemusnäitajate osas.

1.3. Alternatiiv

Enne komplemendi inhibiitorite kasutuselevõttu oli kasutusel sümptomaatiline ravi: aneemia raviks kasutati erütrotsüütide ülekandeid, trombofiilia korral antikoagulante ning vereloome puudulikkuse vähendamiseks immuunsupressiivset ravi ja rasketel juhtudel allogeenset vereloome tüvirakkude siirdamist.

Alates 2019. aastast on Eesti kättesaadav ravi ekulizumabiga teenuse 396R „paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ekulizumabiga, üks viaal“ raames. Haigekassa võtab koodiga 396R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria korral ravivastuse püsimisel maksimaalselt 72 korra eest aastas patsiendi kohta tingimusel, et ravi alustamise üle on otsustanud hematoloogidest koosnev eksperdikomisjon. Tänu pikemale poolestusajale on ravulizumabi manustamise sagedus oluliselt harvem kui ekulizumabi manustamise puhul (infusioonid iga 8 nädala järel vs 2 nädala järel). Taotleja toob välja, et samuti väheneb eriarsti vastuvõttude ja vereanalüüside tegemise sagedus ning kuigi ravulizumabi infusioon kestab kauem kui ekulizumabi manustamine (2,5 h vs 0,5 h) eelistavad patsiendid ravulizumabi. Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu koostanud ekspert toob välja, et kuigi taotluse eesmärk on täiskasvanute puhul ekulizumabi ravi välja vahetada ravulizumabi vastu, peaks siiski ka täiskasvanutele säilima võimalus kasutada ekulizumabi, et preparaati oleks võimalik taluvuse ja/või efektiivsuse probleemide korral välja vahetada.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele³ manustatakse ravulizumabi lähtuvalt patsiendi kehakaalust. Säilitusannuseid tuleb täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) manustada üks kord iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat pärast küllastusannuse manustamist. Annustamise ajakava võib vahel muuta ± 7 päeva võrra ettenähtud infusiooni päevast (välja arvatud ravulizumabi esimese säilitusannuse puhul, kuid järgmine annus tuleb manustada algse ajakava järgi).

Ekulizumabi kasutamisel ravulizumabile üleviidavatel patsientidel tuleb manustada ravulizumabi küllastusannus 2 nädala möödumisel ekulizumabi viimasest infusioonist ja manustada seejärel säilitusannused iga 8 nädala järel alates 2 nädala möödumisest küllastusannuse manustamisest.

Tabel 1. Ravulizumabi annustamisskeem kehakaalu põhjal

Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)*	Manustamise intervall
≥ 40 kuni < 60	2400	3000	Iga 8 nädala tagant
≥ 60 kuni < 100	2700	3300	Iga 8 nädala tagant
≥ 100	3000	3600	Iga 8 nädala tagant

* Säilitusannus manustatakse 2 nädalat pärast küllastusannust

Ravulizumabi kasutamist paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientidel kehakaaluga alla 40 kg ei ole uuritud.

Puuduvad kogemused ravulizumabiga samaaegselt PE/PI (plasmaferees või plasmavahetus või värskelt külmutatud plasma infusioon) kasutamise kohta. PE/PI manustamine võib vähendada ravulizumabi seerumitasemeid.

Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria on krooniline haigus ja ravi ravulizumabiga on soovitatav jätkata patsiendi kogu elu jooksul, välja arvatud, kui on näidustatud ravi lõpetamine ravulizumabiga.

Ravimi müügiloa hoidja pakub ravimi Ultomiris 300mg N1 avalikuks hulгимüügi ostuhinnaks 4 638,00 € ning ■■■, mis tagab ravimile hinna ■■■ € (sisaldab hulгимüügi juurdehindlust ning käibemaksu). Lisaks tagab müügiloa hoidja ekulizumabilt ravulizumabile üleminevatel patsientidele ■■■. Euripid andmetel on ravimi hind teistes riikides kõrgem, kui Eestile pakutud konfidentsiaalne hinnatase, samas ei ole teada, millised konfidentsiaalseid kokkuleppeid on sõlmitud teistes riikides.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁴: soovib ravulizumabi ühe valikuna paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks, kellel esineb hemolüüs, mille kliinilised sümptomid viitavad haiguse suurele aktiivsusele või patsientidele, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed ning ravimitootja tagab konfidentsiaalse allahindluse. NICE põhjendab otsust sellega, et ravulizumab on efektiivsuselt ekulizumabiga samaväärne ning maksab vähem kui ekulizumab.

Šotimaa (SMC)⁵: soovib ravulizumabi paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga täiskasvanud patsientide raviks, kellel esineb hemolüüs, mille kliinilised sümptomid viitavad haiguse suurele aktiivsusele või patsientidele, kes on pärast ravi ekulizumabiga vähemalt viimase 6 kuu jooksul kliiniliselt stabiilsed. Patsient peab olema ravitud riikliku PNH teenistuse nõuannete alusel. Soovitus kehtib konfidentsiaalse allahindluse korral, mis parandab ravulizumabi kulutõhusust.

Austraalia (PBAC)⁶: ei soovita ravulizumabi paroksüsmaalse öise hemoglobinuuriaga patsientide raviks. Austraalias esitas ravimitootja kulukasulikkuse analüüsi võrdluses ekulizumabiga ning kulukasulikkuse analüüsi võrdluses prima toetava raviga. PBAC leidis, et taotluses esitatud kliinilised tõendid näitasid, et ravulizumab ei ole lühiajaliselt tõenäoliselt kehvem kui ekulizumab, kuid pikaajaliste uuringute puudumise tõttu pole kindel, kas ravulizumabi kasutamine patsiendi eluiga oluliselt pikendab. Samuti leidis PBAC taotleja esitatud majandusmudelid mitmeid puudusi ning pidas eelarvemõju väga ebakindlaks.

Kanada (CADTH)⁷: esitatud taotlus ravulizumabi hindamiseks on tagasi võetud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on eelarvemõju analüüsi võrreldes ravulizumabi kulusid praegu kasutusel oleva ekulizumabi kuludega. MLH on võrrelnud kulusid nii esimesel kui teisel aastal patsientidel, kes kaaluvad >40 kg ning saavad ravi ekulizumabiga patsientidega, kes kaaluvad ≥60<100kg ning alustavad ravi ravulizumabiga või lähevad ekulizumab-ravilt üle ravulizumabile.

Esimesel aastal on ravi ravulizumabiga ■■■ € kallim kui ravi ekulizumabiga. Ekulizumabilt ravulizumabile üleminevate patsientide puhul on lisakulu esimesel aastal ■■■ €. Teisel aastal on ravi ravulizumabiga ■■■ € soodsam kui ravi ekulizumabiga. Kahe aasta peale tekib ravulizumabi kasutamisel kokkuhoid ■■■ €, kui patsient on vahetanud ekulizumabi ravulizumabi vastu ning lisakulu ■■■ € patsientide puhul, kes ei ole varem ravi ekulizumabiga saanud.

MLH ei ole kalkulatsioonides arvestanud, et ekulizumabi kasutamisele PNH näidustusel on kehtestatud rakendustingimus, mis lubab ekulizumabi kodeerida ravivastuse püsimisel maksimaalselt 72 korra eest aastasi patsiendi kohta. Arvestades teenuse 396R rakendustingimusi kujuneb ravulizumab ekulizumabist kallimaks nii esimesel kui ka teisel aastal. Kahe aasta kumulatiivne lisakulu on ■■■ € patsientide puhul, kes on varem ravi ekulizumabiga saanud ning ■■■ € patsientide puhul, keda ei ole ekulizumabiga ravitud. Analüüsis ei ole arvestatud >100 kg kaaluvate patsientide raviga. Selliste patsientide ravi puhul ulatub kahe aasta kumulatiivne lisakulu ■■■ €.

Keskmise 70kg kaaluva patsiendi aastane ravi ekulizumabiga maksab nii esimesel kui teisel aastal maksimaalselt ■■■ eurot. Sellise patsiendi ravi ravulizumabiga maksab esimesel aastal ■■■- ■■■ eurot ning edaspidi ■■■ eurot aastas.

Lisaks on haigekassale teadaolevalt peatselt turule jõudmas ekulizumabi biosimilarid, mis võivad kaasa tuua teenuse 396R piirhinna olulise odavnemise.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja sõnul on praegu Eestis teadaolevalt PNH diagnoosiga 9 isikut, kellest neli saavad ravi komplemendi inhibiitoriga. Neljast patsiendist kaks saavad ravimuuringu raames ravi ravulizumabiga. Ülejäänud viis patsienti on diagnoositud viimastel aastatel, neil on kliiniliselt mitteaktiivne haigus ja väike PNH kloon ning praegu ravi ei vaja. Kuna PNH on progresseeruv haigus, siis võivad taotleja hinnangul mitteaktiivsed juhud hakata aja möödudes ravi vajama. Taotleja prognoosib kokkuvõttes, et esimesel aastal vajab ravi ravulizumabiga 4 patsienti, teisel aastal 5 patsienti ning kolmandal ja neljandal aastal 6 patsienti. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste kasutamise statistika näitab, et 2020. aastal on PNH näidustusel ravi ekulizumabiga saanud 4 patsienti ning 2021. aastal 3 patsienti. Lähtudes eeldusest, et esimesel aastal lähevad 2 patsienti ekulizumabilt üle ravulizumabile ning kaks patsienti, kes on ravimuuringu raames juba ravulizumabi saanud jätkavad ravulizumabiga haigekassa kulul, tekib lisakulu haigekassa eelarvele esimesel aastal ■■■ eurot (patsiendid kehakaaluga 70 kg).

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Tuleks kehtestada ekulizumabile kehtivate tingimustega sarnased rakendustingimused.

Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
Teenuse nimetus	Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ravulizumabiga või ekulizumabiga, 1 viaal
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts
Teenuse alternatiivid	Ravi ekulizumabiga teenuse 396R „Paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi ekulizumabiga, üks viaal“ raames.
Kulutõhusus	<p>Esitatud on kulumineerimise analüüs. Ravimi müügiloa hoidja kalkulatsioonide kohaselt tekib kahe aasta kohta ravulizumabi kasutamisel kokkuhoid ■■■ €, kui patsient on vahetanud ekulizumabi ravulizumabi vastu ning lisakulu ■■■ € patsientide puhul, kes ei ole varem ravi ekulizumabiga saanud.</p> <p>Haigekassa hindab, et arvestades kehtivaid teenuse 396R rakendustingimusi tekib kahe aasta kohta kumulatiivne lisakulu ■■■ € patsientide puhul, kes on varem ravi ekulizumabiga saanud ning ■■■ € patsientide puhul, keda ei ole varem ekulizumabiga ravitud.</p>
Omaosalus	Ei
Vajadus	<p>taotleja prognoosib 4 patsienti esimesel aastal, 5 patsienti teisel aastal ning 6 patsienti kolmandal ja neljandal aastal</p> <p>teenuse osutamise kordade (st viaalide) arv aastas kokku sõltub kehakaalust, 70 kg kaaluva patsiendi puhul on vaja esimesel aastal manustada 86 viaali ravimit ning teisel aastal 66 viaali ravimit. 4 patsiendi korral seega 344 viaali esimesel aastal ning edaspidi 264 viaali aastas.</p>
Teenuse piirhind	■■■ €
Kohaldamise tingimused	Sarnased ekulizumabiga, st ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas juhul, kui diagnoos on kinnitatud piirkondlikus haiglas. Ravi alustamise üle peab otsustama hematoloogidest koosnev eksperdikomisjon.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse	Esimesel aastal on lisakulu ■■■ eurot (2 patsienti vahetavad ekulizumabi ravulizumabi vastu ning 2 patsienti jätkavad ravulizumabi ravi haigekassa kulul).

<p>eelarvele aastas kokku</p>	
<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi lisamist olemasolevasse ravimiteenusesse, mis võimaldaks kasutada bioloogilist ravilizumabiga (Ultomiris) paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria raviks täiskasvanud patsientidel.</p> <p>Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust PNH ravis varem komplemendi inhibiitoriga ravimata patsientidel on uuritud mitmekeskuselises, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus, milles tõendati ravulizumabi mittehalvemus ekulizumabist nii esmastes (vereülekande vältimine ja hemolüüs otseselt mõõdetud LDH sisalduste normaliseerumisena) kui ka teistes (LDH sisalduste muutus protsentides ravieelsetega võrreldes, elukvaliteedi muutus, läbimurde-hemolüüsiga patsientide osakaal ja hemoglobiinisisalduse stabiliseerumisega patsientide osakaal) tulemusnäitajates. Mittehalvemust ekulizumabist tõendati ka 26-nädalases mitmekeskuselises, avatud, randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga III faasi uuringus, kuhu olid kaasatud varem ekulizumabiga ravitud ning vähemalt 6 kuud kliiniliselt stabiilsed PNH patsiendid. Kokkuvõttes võib ravulizumabi pidada ekulizumabiga sarnase efektiivsuse ja ohutusega ravimiks, kuid uuringud on olnud lühiajalised ning mõõdetud pole ravulizumabi mõju elulemusele.</p> <p>Arvestades ekulizumabi ravimteenusele kehtivaid rakendustingimusi ning müügiloa hoidjaga sõlmitud kokkulepet kujuneb taotleja prognoositud patsientide arvu ning sihtrühma juures ravulizumabi hüvitamisest lisakulu esimeseks aastaks ■■■ eurot. Lisaks, kuna peatselt on oodata turule ekulizumabi biosimilare, siis kujuneb lisakulu mõne aja pärast veelgi suuremaks.</p> <p>Kuigi ravulizumabi eeliseks on harvem manustamine, siis arvestades samaväärset efektiivsust/ohutust ekulizumabiga, ei saa haigekassa pidada ravulizumabi hüvitamist pakutud hinna juures põhjendatuks.</p>

5. Kasutatud kirjandus

¹ Jong Wook Lee et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in adult patients with PNH naive to complement inhibitors: the 301 study. Blood (2019) 133 (6): 530–539 <https://doi.org/10.1182/blood-2018-09-876136>

² Austin G. Kulasekararaj et al. Ravulizumab (ALXN1210) vs eculizumab in C5-inhibitor-experienced adult patients with PNH: the 302 study. Blood. 2019 Feb 7; 133(6): 540–549.

³ Ravimi omaduste kokkuvõte

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta698/resources/ravulizumab-for-treating-paroxysmal-nocturnal-haemoglobinuria-pdf-82609447238341>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2305/>

⁶ https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2020-07/files_batch_2/ravulizumab-psd-july-2020.pdf

⁷ <https://www.cadth.ca/ravulizumab>