

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Bioloogiline ravi eculizumabiga atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord
<b>Taotluse number</b>	1232
<b>Kuupäev</b>	06.2017

### 1. Lühikokkuvõtte 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 / 1 000 000<sup>1</sup> 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 kahjustusi<sup>2</sup>.

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<sup>2,3</sup>.

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

Kahes prospektiivses kohortuuringus said kokku 37 patsienti vanuses 12 a ja enam eculizumabi. Esimeses uuringus osales 17 neerukahjustuse ja trombotsütopeeniaga patsienti ning teises uuringus 20 neerukahjustuse ja mitte rohkem kui 25% plasmavahetuse foonil vähenenud trombotsüütide arvuga patsienti. Esmane ravitulemus oli esimeses uuringus trombotsüütide arvu muutus ning teises trombotsüütide mikroangiopaatiate vaba seisund.

<sup>1</sup> <http://www.orpha.net>

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

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

26 ravinädala tulemusel tõusis esimeses uuringus trombotsüütide arv statistiliselt olulisel määral ning teise uuringu kohaselt oli 80% patsientidest trombotsüütide mikroangiopaatiate vaba seisund. Uuringud tuvastasid, et sekkumisel haiguse varajasemas faasis olid tulemused GFR osas paremad. Ekulizumabi seostati ka patsientide elukvaliteedi paranemisega (EQ-5D)<sup>4</sup>. Samade uuringute jätkuanalüüsil kahe aasta pärast (esimeses uuringus osalenu te ekulizumabi ravi mediaan oli 100 nädalat ja teises uuringus 114 nädalat) tuvastati, et eelnevalt saavutatud ravitulemused säilisid<sup>5</sup>. 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 täielikult<sup>6</sup>.

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Müügiloahoidja andmetel on ravimi Soliris (ekulizumab) 10mg/ml 30ml (300mg) pakendi hind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Vastavalt ravimi omaduste kokkuvõttele kasutatakse ekulizumabi aHUS-i raviks esimese 4 nädala jooksul üks kord nädalas 900 mg, viiendal nädalal 1200 mg ning seejärel 1200 mg iga 14 ± 2 päeva järel. Soliris'e ravi on soovitatav jätkata kogu patsiendi eluaeg, välja arvatud juhul, kui ravi lõpetamine on kliiniliselt näidustatud.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Hollandis teostatud kulutõhususe uuring<sup>7</sup> 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 1.** 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

<sup>4</sup> Legendre CM et al (2013). Terminal Complement Inhibitor Eculizumab in Atypical Hemolytic–Uremic Syndrome. N Engl J Med 368:2169-218.

<sup>5</sup> 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.

<sup>6</sup> Zuber J et al (2012). Use of eculizumab for atypical haemolytic uraemic syndrome and C3 glomerulopathies. Nature Reviews Nephrology 8, 643-657

<sup>7</sup> 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

NICE (UK)<sup>8</sup> 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 tõenduspõhisuse poole pealt on ravimi limiteeringuks randomiseeritud kliiniliste uuringute puudumine. Tõdeti, et ravimiomaduste 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)<sup>9</sup> 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 ekulizumabiga võivad patsiendid ravi jätkata ainult siis, kui neil on jätkuv ravivastus ja piiratud elundireserv (tõsine kardiomüopaatia, neuroloogiline kahjustus, gastrointestinaalne kahjustus, kopsukahjustus või 4/5 astme neeruhaigus).

CADTH (Kanada)<sup>10</sup> 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 taotlust<sup>11</sup>.

SMC (Šotimaa)<sup>12</sup> 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 ekulizumabraviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eesti oludes arvutada.

---

<sup>8</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/hst1/resources/eculizumab-for-treating-atypical-haemolytic-uraemic-syndrome-pdf-1394895848389>

<sup>9</sup> <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2014-08/eculizumab-psd-07-2014.pdf>

<sup>10</sup> [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Soliris-aHUS\\_July-23-13.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_Soliris-aHUS_July-23-13.pdf)

<sup>11</sup> <https://cadth.ca/sites/default/files/cdr/advice/cdr-advice-Soliris-aHUS-June-2-2015.pdf>

<sup>12</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/767\\_12\\_eculizumab\\_Soliris/eculizumab\\_Soliris\\_aHUS](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/767_12_eculizumab_Soliris/eculizumab_Soliris_aHUS)

#### 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

**Tabel 2.** Ühe täiskasvanud patsiendi aastane kulu ekulizumabiga esimesel ja järgnevatel aastatel

	<b>esimene raviaasta</b>	<b>kõik järgnevad raviaastad</b>
mg	32400	31200
viaale	108	104
kordi (maht)	28	24
<b>Kulu (€)</b>	■	■

Eesti Nefroloogide Seltsi andmetel on Eestis üks aHUS diagnoosiga täiskasvanud patsient ning üks aHUS kahtlusega laps. Hetkel saab täiskasvanud 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€.

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:

Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas.

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

#### 5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

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

<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Nefroloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Teatud uuringute hinnangul on ekulizumabile alternatiiviks neeru siirdamine, samas esineb risk haiguse taastekkeks	
<b>Kulutõhusus</b>	Haigekassale pole teada mitu eluaastat ekulizumabraviga võidetakse ning mitu aastat tuleks ravi osutada, seetõttu pole ka võimalik kulutõhusust Eestis oludes arvutada.	
<b>Omaosalus</b>	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis 1-2	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 24-28	
<b>Teenuse piirhind</b>	███€ viaal	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	Ravimiteenust rakendatakse haiglate loetelus nimetatud piirkondlikus ja keskhaiglas. Ravimiteenusega ravi alustamise ning katkestamise otsustab nefroloogidest moodustatud ekspertkomisjon. Ravi alustatakse patsiendil, kellel puuduvad vastunäidustused bioloogiliseks raviks.	
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Lisakulu oleks ühe patsiendi aastase ravi korral ███ - ███€	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	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 neerufunktiooni 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 Eestis oludes pole teada