

## KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

<b>Teenuse nimetus</b>	Dabigatraani toime spetsiifiline blokeerimine idarutsizumabiga (Praxbind)
<b>Taotluse number</b>	1299
<b>Kuupäev</b>	juuni 2018

### 1. Lühikokkuvõtte taotlusest

#### 1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Anestesioloogide Selts taotleb uue teenuse „Dabigatraani toime spetsiifiline blokeerimine idarutsizumabiga (Praxbind)“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Ravimi kasutamise eesmärk on dabigatraanravil oleva patsiendi vere hüübivuse taastamine eluohtliku verejooksu seiskamiseks või erakorralise protseduuri läbiviimiseks.

Ravimi omaduste kokkuvõtte<sup>1</sup> alusel on Praxbind (idarutsizumab) spetsiifiline dabigatraani toimet blokeeriv ravim, mis on näidustatud Pradaxaga (dabigatraaneteksilaat) ravitud täiskasvanud patsientidele, kui on vajalik dabigatraani hüübimisvastase toime kiire tühistamine:

- erakorralise operatsiooni/vältimatu protseduuri tegemise vajadusel;
- eluohtliku või ravile allumatu verejooksu korral.

Eesti Anestesioloogide Selts taotleb teenuse lisamist loetellu ravimi ametlikul näidustusel.

#### 1.2. Taotletav teenus

Idarutsizumab (Praxbind) on humaniseeritud monoklonaalse antikeha fragment (Fab), mis seondub dabigatraani ja selle metaboliitidega kõrge afiinsuse ja spetsiifilisusega ning neutraliseerib nende hüübimisvastase toime.<sup>1,2</sup>

Ravimi efektiivsust ja ohutust hinnati avatud disainiga mitterandomiseeritud kontrollrühmata III faasi uuringus (RE-VERSE AD)<sup>2</sup>. Uuringu eesmärgiks oli määrata, kas 5 g idarutsizumabi intravenoosne manustamine on võimeline tühistama dabigatraani hüübimisvastase toime patsientidel, kel on kontrollimatu verejooks (grupp A) või kes vajavad erakorralist operatsiooni/protseduuri (grupp B).

Uuringusse RE-VERSE AD kaasati 503 täiskasvanud patsienti:

- Grupp A: 301 patsienti, kel esines kontrollimatu või eluohtlik verejooks;
- Grupp B: 202 patsienti, kes vajasid operatsiooni või muud invasiivset protseduuri, mida polnud võimalik edasi lükata vähemalt 8 tunni võrra ning milleks oli vajalik normaalne hemostaas.

Uuringus puudus kontrollrühm, kuna peeti ebaetiliseks piirata eluohtliku verejooksuga patsientide ligipääsu ainsale spetsiifilisele dabigatraani antidoodile. Samuti ei kaalutud võrdlust protrombiini kompleksi kontsentratsiooniga (PCC), kuna PCC efekti pole veel süstemaatiliselt hinnatud ja seda ei saa uuringu kavandi koostajate hinnangul pidada standardraviks.<sup>3</sup>

Kõikidele patsientidele manustati intravenoosselt 5 g idarutsizumabi. Esmane tulemusnäitaja oli dabigatraani hüübimisvastase toime maksimaalne protsentuaalne tühistamine 4 tunni jooksul pärast idarutsizumabi manustamist, mille hindamisel tugineti lahjendatud trombiini ajale (dTT) või ekariini hüübimisajale (ECT), mis korreleeruvad lineaarselt dabigatraani

konsentratsiooniga. Toime täielikuks tühistamiseks loeti olukorda, kui dTT või ECT oli vähenenud normi tasemele.

Hüübimisvastase toime maksimaalse protsentuaalse tühistamise mediaan oli 100% (95% UI, 100-100). Toime tühistamine oli kiire ega sõltunud vanusest, soost, neerufunktsioonist ega dabigatraani algkonsentratsioonist.

Teiste tulemusnäitajate hinnati kliinilisi tulemusnäitajaid, sh hemostaasi taastamist. Gruppi A kuulunud 134 patsiendil, kel oli võimalik hinnata veritsuse peatumist, oli hemostaasi saavutamise mediaan pärast idarutsizumabi manustamist 2,5 tundi (95% UI, 2,2-3,9). Gruppi B kuulunud 197 patsiendist, kel viidi läbi operatsioon/protseuur, hinnati hemostaasi normaalseks 93,4%-l.

Ameerika Kardioloogia Kolledži (ACC) eksperdid<sup>4</sup> ja Euroopa Kardioloogide Selts (ESC)<sup>5</sup> soovivad suure või eluohtliku verejooksu korral idarutsizumabi esimese ravivalikuna dabigatraani hüübimisvastase toime tühistamiseks.

Kanada Kardiovaskulaarselts soovib kasutada idarutsizumabi kontrollimatu või eluohtliku verejooksuga ja erakorralist operatsiooni vajavatel patsientidel (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhisis).<sup>6</sup>

Kanada intrakraniaalse hemorraagia ravijuhend soovib manustada idarutsizumabi dabigatraanravil olevatele intrakraniaalse hemorraagiaga patsientidele neerupuudulikkuse korral või kui normaalse neerufunktsiooniga patsiendil on dabigatraani viimasest manustamisest möödunud dabigatraani 3-5 kordse poolväärtusaja pikkune aeg (tugev soovitus, mõõduka kvaliteediga tõendus põhisis).<sup>7</sup>

### 1.3. Alternatiiv

Taotleja toob taotletava teenuse alternatiividena välja tervishoiuteenuste loetelu teenused 4093 „Inimese protrombiini kompleks“, 4091 „Rekombinantne aktiveeritud VII hüübimisfaktor“ ja 7746 „Pidev hemodialüüs või hemodiafiltratsioon (1 ööpäev)“. Taotleja on märkinud, et protrombiini kompleksi ja aktiveeritud VII hüübimisfaktori (rFVIIa) kasutamise kohta dabigatraani toime tühistamiseks puuduvad kliinilised uuringud ning püsiv veno-venoosne hemodiafiltratsioon on aeganõudev ja dialüüsikateetri asetamisega kaasneb kõrge veritsusrisk.

Prekliinilised uuringud, väikesed kliinilised uuringud ja haigusjuhu kirjeldused viitavad, et PCC ja aktiveeritud PCC (aPCC) võivad annusest sõltuvalt olla võimelised dabigatraani hüübimisvastase toime tühistamiseks.<sup>8</sup>

ACC eksperdid toovad välja, et kui idarutsizumab pole kättesaadav, võib hüübimise taastamiseks kasutada PCC-d või aPCC-d doosis 50 TÛ/kg (maksimaalne doos 4000 TÛ-d). Dabigatraani väga kõrge kontsentratsiooni korral soovitatakse kasutada hemodialüüsi, iseäranis neerupuudulikkuse korral. Kui ravim manustati viimase 2-4 tunni jooksul, võib kasutada ka aktiveeritud sütt (50 g).<sup>4</sup>

ESC ravijuhendi järgi võib tõsise verejooksu korral kaaluda ka PCC manustamist, kui spetsiifiline antidoot pole kättesaadav.<sup>5</sup>

Suurbritannia hematoloogide ravijuhend<sup>9</sup> 2012. aastast, kui idarutsizumab ei olnud veel saadaval, soovib eluohtliku verejooksu korral kaaluda PCC, aPCC ja rFVIIa kasutamist, kuigi nende efekt dabigatraani hüübimisvastase toime tühistamisel ja verejooksu peatamisel inimestel on mittetäielik ja ebaselge (tõendus põhisisuse aste 2C).

SMC-d konsulteerinud kliinilised eksperdid andsid teada erinevate alternatiivsete raviviiside kasutamisest, märkides, et õigustus nende kasutamiseks on väga limiteeritud (tihti kasutamine väljaspool ametlikku näidustust). Raviviiside hulka kuuluvad vere mahu suurendajad, vereülekanne, traneksaamhape, hüübimisfaktorite kontsentraadid ja hemodialüüs.<sup>10</sup>

## 2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Idarutsizumabi soovitatav annus on 5 g. Ravimpreparaati Praxbind (2 x 2,5 g/50 ml) manustatakse intravenoosselt kahe 5- kuni 10-minutilise järjestikuse infusioonina või boolussüstina.

Praxbindi veel ühe 5 g annuse manustamist võib kaaluda järgmistel juhtudel:

- kliiniliselt olulise veritsuse taasteke, millega kaasneb hüübimisaja pikenemine;
- kui verejooksu kordumine võib olla eluohtlik ja kui täheldatakse pikenenud hüübimisaega;
- kui patsient, kelle hüübimisaeg on pikenenud, vajab veel ühte erakorralist operatsiooni/kiireloomulist protseduuri.<sup>1</sup>

Uuringus RE-VERSE AD sai 503 patsiendist rohkem kui ühe 5 g doosi idarutsizumabi 9 patsienti (1,8%), mistõttu võib järeldada, et üldiselt on vajalik vaid üks 5 g doos.

Praxbindi (2 x 2,5 g/50 ml) hind haiglaapteegile on XXXXXXXXXX eurot.

## 3. Kulutõhususe analüüs

### 3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

NICE avaldas 2016. aasta mais idarutsizumabi kohta kokkuvõtte<sup>11</sup>, mis tugineb RE-VERSE AD uuringu vaheanalüüsile. Kokkuvõttes tuuakse välja, et kontrollgrupi puudumine uuringus muudab raskeks idarutsizumabi kliinilise kasu hindamise. Lisaks märgitakse, et RE-VERSE AD uuringu esmane tulemusnäitaja on sobiv näitamaks idarutsizumabi võimet tühistada dabigatraani efekti, kuid tegemist on kliinilise efektiivsuse surrogaatmarkeriga ning tulemuse kliiniline kasu sõltub iga individuaalse patsiendi kliinilisest seisundist, haiguse või verejooksu tõsidusest ning viimase asukohast. NICE'i hinnangul on idarutsizumab oluline ravivalik patsientidele, kel on eluohtlik verejooks ja kes vajavad kiireloomulist veritsusriskiga seotud operatsiooni, ning idarutsizumabi kasutamise vajadus tuleb iga patsiendi puhul otsustada individuaalselt, võttes arvesse patsiendi akuutset tervises seisundit ja kaasnevaid haiguseid.

SMC<sup>10</sup> toetab idarutsizumabi hüvitamist. Ravimitootja esitas SMC-le idarutsizumabi kasutamisega seotud kulude kohta lihtsa kuluanalüüsi, võrreldes seda teiste hulgas PCC, aPCC, dialüüsi ja ravimata jätmisega. Ravimitootja tõi välja, et kuna puuduvad selged andmed nii idarutsizumabi kui ka väljaspool ametlikku näidustust kasutatava (*off-label use*) ravi kliinilise kasu kohta, siis pole võimalik teha kaudset võrdlust olemasoleva raviga, mistõttu pole võimalik läbi viia standardset farmakoökonomilist hindamist. Lisaks ravimi kuludele arvestati analüüsis kulude hulka haiglavisiidid, testid ja protseduurid, vereülekanded ja verepreparaadid, kirurgilised protseduurid ja muud protseduurid nagu dialüüs. Hetkel kättesaadavat ravi kasutades oli ühe haigusjuhu hinnanguline maksumus 6534 eurot (5776 £) ja idarutsizumabi kasutamisel 7423 eurot (6562 £), kaalutud keskmine lisakulu idarutsizumabi kasutamisel oli 889 eurot (786 £). Lisakulu on tingitud idarutsizumabi maksumusest, samal ajal väheneb teatud ressursside kasutamine (eeldati, et väheneb aPCC ja PCC kasutamine, haiglaravil ja intensiivravi osakonnas viibimine).

SMC toob esitatud analüüsi puudusena välja, et pole hinnatud idarutsizumabi mõju patsiendi ravitulemusele. SMC-d konsulteerinud ekspertide hinnangul vähendab ravi idarutsizumabiga tõenäoliselt suuremat ja haigestumust võrreldes standardraviga, kuid selle kasu suuruse hindamine on keeruline tingituna kõnealuse kliinilise situatsiooni harvast esinemisest ja patsientide võrdlevate ravitulemuste andmete puudumisest. Ekspertid märkisid, et kuigi idarutsizumab tühistab dabigatraani hüübimisvastase toime, määrab patsiendi ravi tulemi suuresti verejooksu algpõhjus. Sensitiivsusanalüüs suurendas patsientide hulka, kes ei saanud

mingit ravi, ja vähendas aPCC-d saavate patsientide arvu 40% võrra, mis suurendas lisakulu 946 euroni (836 £.). SMC-d konsulteerinud eksperdid arvasid, et idarutsizumab on terapeutiline edasimineku ja kuigi pole oodata selle tihedat kasutamist, on selle kättesaadavus potentsiaalselt väärtuslik suure verejooksu ennetamiseks. Vaatamata idarutsizumabi kasutamisel tekkivale lisakulule ja seda õigustava ravi kasu hindava analüüsi puudumisele, jõudis SMC järeldusele, et idarutsizumab on kasulik ravivalik limiteeritud arvule patsientidele.

Ka CADTH'i koostatud ülevaates<sup>12</sup> tuuakse hindamise piirangutena välja, et idarutsizumabi kasutamine eluohtlikes kliinilistes olukordades välistab võrdleva uuringu läbiviimise ning sellele lisandub surrogaat-tulemusnäitaja kasutamine esmase tulemusnäitajana, mistõttu on raske viia kirjeldavaid tulemusi kliinilisse praktikasse. Samuti ei leitud tõendeid selle kohta, et idarutsizumab vähendaks selle patsiendipopulatsiooni sõltuvust muudest kliinilistest sekkumistest. CADTH soovitude järgi peab idarutsizumabi kasutamise üle otsustamisel arvestama patsientide kliinilise seisundiga, mõjuga hüübimisprofiilile ja potentsiaalse kliinilise kasuga.

### 3.2. Kulutõhusus Eestis

Tulenevalt otseste võrdlusuuringute puudumisest idarutsizumabi ja PCC efektiivsuse kohta, viis haigekassa läbi kulumineerimise analüüsi otseste kulude kohta idarutsizumabi vs PCC kasutamisel, eeldades, et saadav kasu kummagi ravimeetodi kasutamisel on võrdne. Taotleja ja ka kirjanduse andmetel<sup>4</sup> on protrombiini kompleksi annus 50 TÜ/kg. 75 kg kaaluva patsiendi ravimi kulu on  $75 \cdot 50 = 3750$  TÜ-d. Tervishoiuteenuste loetelus on teenus 4093 „Inimese protrombiini kompleks“ 500 TÜ - 276,39 eurot. Keskmise patsiendi ravi maksaks antud juhul  $(3750/500) \cdot 276,39 \approx 2073$  eurot. Idarutsizumabi ühekordne annus maksab [redacted] eurot, seega on **lisakulu [redacted] eurot.**

Arvestades alternatiivsete ravimeetodite olemasolu, pole haigekassa hinnangul lisakulu põhjendatud. Ravimi rahastust võib pidada põhjendatuks kuluneutraalsuse korral.

## 4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

### 4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Haigekassa statistika järgi kasutas 2017. aastal Pradaxat 5205 patsienti. RE-LY uuringu põhjal on eluohtliku verejooksu määr aastas 150 mg doosis dabigatraani kasutavatel patsientidel 1,45% ja annuses 110 mg kasutavatel patsientidel 1,22% (kokku keskmiselt 1,335%)<sup>13</sup>, aastane erakorraliste operatsioonide määr dabigatraani kasutavate patsientide hulgas on 1,5%.<sup>2</sup> Kuna enamik patsiente kasutab Pradaxat annuses 110 või 150 mg, siis võib lihtsustatult ütelda, et idarutsizumabi vajadus võib Eestis ühe aasta jooksul eluohtliku verejooksu tõttu olla 70 patsiendil ja erakorralise operatsiooni/protseduuri tõttu 78 patsiendil, kokku 148 patsiendil.

Taotleja prognoosib, et idarutsizumabi vajadus Eestis järgneva nelja aasta jooksul on kuni 10 patsiendil aastas. Taotleja andmetel kasutati 2017. aastal Praxbindi Eestis ravimitootja kulul 5 korda ja taotleja hinnangul on vähe tõenäoline, et juhtude arv ületaks järgmistel aastatel oluliselt 10 juhtu. Eeldatav aastane kulu ravimile on sel juhul [redacted] eurot. Lisakulu võrreldes PCC kasutamisega aastas prognoositud 10 patsiendi kohta kokku on [redacted] eurot.

Patsientide arvuga ja seega ka lisakuluga on siiski seotud teatav ebakindlus, sest ravimi tervishoiuteenuste loetelu kaudu kättesaadavaks muutumisel võib suureneda ka selle kasutamine.

### 4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

### 4.3. Teenuse vääri- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Praxbind toimib spetsiifiliselt ainult Pradaxasse ja seetõttu võib esineda väärkasutamist teistest otsestest suukaudsetest antikoagulantidest (DOAC) tingitud verejooksude puhul.

#### 4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Idarutsizumabi kompenseerimisel tuleks haigekassa hinnangul seada tingimus, mille kohaselt on lubatud teenuse kasutamine vaid dabigatraanravi saavatel patsientidel eluohtliku või ravile allumatu verejooksu või erakorralise operatsiooni või vältimatu protseduuri tegemise vajadusel. Meditsiiniline ekspert soovitab piirata teenuse kasutamist piirkondlike ja keskhaiglatega. Meditsiiniline ekspert on viidanud ka juhendile, mis annab suuniseid idarutsizumabi näidustatuse üle otsustamiseks ning üle- ja väärkasutamise vältimiseks.<sup>14</sup> Koostöös Eesti Anestesioloogide Seltsiga tuleb välja töötada täpsemad kohaldamise tingimused, et vältida teenuse väär- või liigkasutamist.

### 5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
<b>Teenuse nimetus</b>	Dabigatraani toime spetsiifiline blokeerimine idarutsizumabiga (Praxbind)	
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Anestesioloogide Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	jah	PCC, rekombinantne aktiveeritud VII hüübimisfaktor, hemodialüüs.
<b>Kulutõhusus</b>	Lisakulu ■■■■■ eurot juhtumi kohta	
<b>Omaosalus</b>	ei	
<b>Vajadus</b>	patsientide arv Eestis: kuni 10 aastat	Oht ravimi laialdasemaks kasutamiseks
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 10	
<b>Teenuse piirhind</b>	■■■■■ eurot	
<b>Kohaldamise tingimused</b>	jah	Näidustatud kasutamiseks vaid dabigatraanravi saavatel patsientidel eluohtliku või ravile allumatu verejooksu või erakorralise operatsiooni või vältimatu protseduuri tegemise vajadusel

<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	███ eurot	Lisakulu võib suurenda patsientide arvu kasvu korral.
<b>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</b>	Eesti Anestesioloogide Selts taotleb uue teenuse „Dabigatraani toime spetsiifiline blokeerimine idarutsizumabiga“ lisamist loetellu. Teenus on näidustatud dabigatraanravi saavatele patsientidele, kellel on eluohtliku või ravile allumatu verejooksu või eluohtliku operatsiooni/protseduuri tõttu vajalik dabigatraani toime tühistamine. Ravimi efektiivsusandmed pärinevad III faasi kontroll-rühmata uuringust ja otsesed võrdlusuuringud alternatiivse/standardraviga puuduvad. Avaldatud andmete põhjal ei ole võimalik läbi viia kulukasulikkuse analüüsi. Lisakulu võrreldes PCC kasutamisega on ███ eurot ühe juhtumi kohta ja aastas prognoositud 10 patsiendi kohta ███ eurot. Puuduvad selged andmed nii idarutsizumabi kasutamisel saadava kliinilise kasu kui ka kaasnevate tervishoiuteenuste kulude erinevuse kohta võrreldes alternatiivsete ravivõimalustega.	

## 6. Kasutatud kirjandus

<sup>1</sup> Praxbind SPC: [http://www.ema.europa.eu/docs/et\\_EE/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003986/WC500197462.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/et_EE/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003986/WC500197462.pdf) (külastatud 02.03.2018)

<sup>2</sup> Pollack CV et al. Idarutsizumab for Dabigatran Reversal – Full Cohort Analysis. The New England Journal of Medicine, 2017, Aug; 377(5), 431-441.

<sup>3</sup> Pollack CV Jr, Reilly PA, Bernstein R, et al. Design and rationale for RE-VERSE AD: a phase 3 study of idarutsizumab, a specific reversal agent for dabigatran. Thrombosis and Haemostasis, 2015, Jul; 114(1), 198-205.

<sup>4</sup> Tomaselli GF et al. 2017 ACC expert consensus decision pathway on management of bleeding in patients on oral anticoagulants: a report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. Journal of the American College of Cardiology, 2017, Dec; 70(24), 3042–3067.

<sup>5</sup> Kirchhof P et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. European Heart Journal, 2016, Oct; 37(38), 2893-2962.

<sup>6</sup> Macle L et al. 2016 Focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. Canadian Journal of Cardiology, 2016, Oct; 32(10), 1170-1185.

<sup>7</sup> Frontera JA et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and Society of Critical Care Medicine. Neurocritical Care. 2016, Feb; 24(1), 6-46.

<sup>8</sup> Grottke O et al. Efficacy of prothrombin complex concentrates for the emergency reversal of dabigatran-induced anticoagulation. Critical Care, 2016, Apr; 20(1), 115.

<sup>9</sup> Makris M et al. Guideline on the management of bleeding in patients on antithrombotic agents. British Journal of Haematology, 2012, Nov; 160, 35-46 (Epub).

<sup>10</sup> [http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idarutsizumab\\_Praxbind\\_FINAL\\_August\\_2016\\_for\\_website.pdf](http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/idarutsizumab_Praxbind_FINAL_August_2016_for_website.pdf)

<sup>11</sup> <https://www.nice.org.uk/advice/esnm73/resources/reversal-of-the-anticoagulant-effect-of-dabigatran-idarutsizumab-pdf-1502681164008901> (külastatud 02.03.2018).

<sup>12</sup> [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442166/pdf/Bookshelf\\_NBK442166.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442166/pdf/Bookshelf_NBK442166.pdf) (külastatud 02.03.2018)

<sup>13</sup> Connolly, S. J. et al. Dabigatran versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation. New England Journal of Medicine, 2009, Sep; 361(12), 1139-1151.

<sup>14</sup> Ageno, W. et al. Managing reversal of direct oral anticoagulants in emergency situations Anticoagulation Education Task Force White Paper. Thrombosis & Haemostasis, 2016; 116: