

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

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

Eesti Hematoloogide Selts taotleb teenuse 332R „Gaucher` tõve 1. tüüpi ensüümasendusravi 1TÜ või miglustaatravi 4,78mg“ täiendamist preparaadiga eliglustaat 0,81 mg teenuse piirhinda muutmata.

Gaucher` tõbi on harvaesinev retsessiivselt pärilik ainevahetuse häire, mis tekib ensüümi, happelise beeta-glükosidaasi puudulikkusest, mille tulemusena glükosüülteramiidi lõhustamine glükoosiks ja tseramiidiks on ebapiisav. Kõige sagedasemad haiguse ilmingud on organomegalia, 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.

Taotletav ravim

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 glükosüülteramiidi 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.

Alternatiivid

Gaucher` tõve ravi eesmärk on tasakaalu saavutamine glükosüülteramiidi sünteesi ja lõhustamise vahel ning selleks kasutatakse kahte ravimeetodit: ensüümasendusravi (ERT, *enzyme replacement therapy*) või glükosüülteramiidi sünteesi pärssimist (SRT, *substrate reduction therapy*). 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 glükosüülteramiidi 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, kaalu kaotus). Meditsiinilise ekspert

leaiab, 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 müügiloo 2015. aastal ja ravijuhendites 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 ensüümasendusraviga 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, hemoglobiinitase, 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. Siiski oli 12. ravikuuks 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.

Teadaolevalt otsesed võrdlusuuringud miglustaadiga puuduvad.

2. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus

Ravimi pakendi 84 mg N56 kõvakapslid maksumuseks haiglaapteegile on ■■■■ eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

Rahvusvaheliste ekspertide hinnang

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. Ekspertid 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 analüüsimeetodil (mitte protokollijärgsel), oleks tõenäoliselt eliglustaadi halvemus võinud saada kinnitust. Ekspertid olid seisukohal, et kliinilised andmed ei toetanud väited eliglustaadi samaväärsusest efektiivsusest ja ohutusest võrreldes imiglütseraasiga. Eeltoodud põhjustest lähtuvalt ei aktsepteeritud esitatud kuluminimeerimise analüüsi.

Austraalia ekspertide poolt tõstatatud küsitavusi ravimi efektiivsuse ja ohutuse osas palus haigekassa kommenteerida meditsiinilisel eksperdil. Tema seisukoht oli järgmine: Euroopa Raviamet 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 Raviameti 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 raskustega. 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: hinnang on koostamisel, planeeritud avaldamistähtaeg on detsember 2016.

Kulutõhusus Eestis

Tuginedes kliinilise uuringu andmetele, mille kohaselt on eliglustaat samaväärne ensüümasendusraviga, on kohane läbi viia kuluminimeerimise analüüs. Ensüümasendusravi on kompenseeritud tervishoiuteenuste loetelus piirhinnaga 3,96 eur/Ü. Ravi maksumus sõltub patsiendi kehakaalust, haiguse progressioonist ning ravisoostumusest. Kui keskmiseks annuseks arvestada 40Ü/kg/2 nädala järel, siis ühe 70kg-se patsiendi aastane vajadus oleks: 40Ü/kg * 70 kg* 26 korda = 72 800 Ü ehk 288 288 eurot, arvestades lisaks infusioonravi protseduuriga kaasneva teenuse (tervishoiuteenused päevaravis, kood 3075) kogukulu 1 216 eurot, on keskmise patsiendi aastane ensüümasendusravi maksumus ravikindlustusele 289 504 eurot.

Et teenus hakkaks asendama kuni 3 patsiendi ensüümasendusravi, tegi haigekassa väljavõtte raviarvetest, mille põhjal võib oletada, et kasutatav raviannus patsientidel, kes võivad tõenäoliselt olla ravi vahetajad, on ca. 4800 Ü nelja nädala jooksul, mis teeb aastase ravi maksumuseks 4800 Ü * 3,96 eurot * 13 korda + 1216 eurot (maksimaalselt) = 248 320 eurot.

Soovituslik eliglustaadi annus on 84 mg ööpäevas madala CYP2D6 aktiivsusega patsientidel ning 84 mg x2 ööpäevas kõrge ja keskmise CYP2D6 aktiivsusega patsientidel, aastaseks ravikuluks patsiendi kohta kujuneb vastavalt ■ originaalpakendit maksumusega ■ eurot või ■ originaalpakendit maksumusega ■ eurot.

Kuluminimeerimisanalüüsi tulemusel kaasneb madala CYP2D6 aktiivsusega patsiendi raviga aastas 99 093 euro suurune sääst, kuid kõrge ja keskmise CYP2D6 aktiivsusega patsientide raviga võib tekkida kuni 51 134 euro suurune lisakulu. Et tervishoiuteenuste loetelu kaudu on patsientidele kättesaadav samaväärne alternatiiv, peab lisakulu ravikindlustuse eelarvele olema välistatud, st. eliglustaadi 1 originaalpakendi maksumus ei tohi ületada 19 101,56 eurot. Eeldusel, et teenuse 332R piirhinda ei muudeta, peaks toimeaine eliglustaat olema teenuses märgitud annusena 0,98 mg.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

Taotleja tuginedes varasemale kogemusele lüsosomaalsete salvestushaiguste diagnoosimisega on prognoosinud, et uusi patsiente lisandub 1 viie kuni kümne aasta järel.

Haigekassa raviarvete statistika andmetel sai 2015.a teenust 332R kokku 5 patsienti, ensüümasendusraviks kulus kokku 215 602 ühikut kogumaksumuses 843 481 eurot.

Taotleja väitel saavad hetkel kõik patsiendid ensüümasendusravi, miglustaati ei ole Eestis kasutatud. Taotleja hinnangul võiksid 3 patsienti sobida raviks eliglustaadiga: kaks tulenevalt ravisoostumuse probleemidest ensüümasendusraviga ning üks patsient tulenevalt suukaudse ravi mugavusest (tegu on väikelapse emaga).

Teenuse mõju ravikindlustuse eelarvele ja võrdlus alternatiividega

Sõltuvalt sellest, millise CYP2D6 aktiivsusega on 3 patsiendi näol tegemist, võib kaasneda sääst 297 280 eurot või lisakulu aastas kuni 150 402 eurot. Lisakulu välistamiseks on vajalik täiendava allahindluse saavutamine. Kaaluda võib ka stsenaariumit, mille korral patsientide vereproovid, kelle osas ravivahetust plaanitakse, saadetakse koheselt tootja kulul CYP2D6 aktiivsuse testimisele, mis võimaldaks haigekassal kuluminimeerimise analüüsis lähtuda täpsetest eliglustaadi võrdlusannustest (84 mg vs 168 mg päevas).

Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud

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

Ravi edukuse eelduseks kvaliteetne eriarsti visiit, mille käigus selgitatakse välja ravi käigus tekkinud kõrvaltoimed ja toimub objektiivne ravivastuse hindamine. Väga oluline on põhjalik patsiendi nõustamine ravimi annustamise, koostoimete (eriti ravimite osas, mis mõjutavad CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsust) ja kõrvaltoimete osas. Vastavalt nõuetele tuleb patsiendile väljastada Eesti Ravimiameti poolt heaks kiidetud ravimi kaart. Patsient peab olema nõus võtma iga päev ravimit suu kaudu ja ei tohi teha iseseisvaid ravipause. Patsient peab aru saama ravimi doseerimisest ja mäletama, kas võttis ravimit või ei, samuti olema võimeline täitma ravipäevikut. Kui patsiendi isikupära ei võimalda ravimit võtta regulaarselt iga päev mitme aasta vältel, siis ravi ei ole tulemuslik. Raviarst peab enne ravi alustamist veenduma, kas patsient on võimeline eliglustaat-ravi edukalt järgima. Lähtudes taotleja poolt kirjeldatud ravisoostumuse probleemidest ensüümasendusraviga kahel patsiendil, kellest ühele ei ole andnud tulemust ka annustamisskeemi kohandamine (infusioon iga 4 nädala järel), on küsitav, kas need patsiendid on piisavalt motiveeritud jälgima täpset raviskeemi ja seda igapäevaselt korrektselt dokumenteerima.

Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste

Teenuse 332R kohaldamise tingimusi vaja muuta ei ole.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgit used
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	Et tervishoiuteenuste loetelu kaudu on patsientidele kättesaadav samaväärne alternatiiv – ensüümasendusravi, hinnati kulutõhusust kuluminimeerimise teel. Eliglustaadiga võrreldes ensüümasendusraviga võib kaasneda kuni 50 134 eurone lisakulu, mille vältimiseks on vajalik täiendava hinnalanguse saavutamise (ravimi maksumus ei tohi ületada 19 102 eurot).	
Omaosalus	ei ole kohaldatav	
Vajadus	kuni 3 patsienti, kes hetkel on ensüümasendusravil uusi patsiente lisandub 1 viie kuni kümne aasta järel	
Teenuse piirhind	3,96 eurot	
Kohaldamise tingimused	ei vaja muutmist	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Sõltuvalt sellest, millise CYP2D6 aktiivsusega on 3 patsiendi näol tegemist, võib kaasneda sääst 297 280 eurot või lisakulu aastas kuni 150 402 eurot.	
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 mittehaldvus võrreldes ensüümasendusraviga. Kuluminimeerimise analüüsi tulemusel kaasneb madala CYP2D6 aktiivsusega patsiendi raviga aastas 99 093 euro suurune sääst, kuid kõrge ja keskmise CYP2D6 aktiivsusega patsientide raviga võib tekkida kuni 51 134 euro suurune lisakulu, kokku 3 patsiendi puhul kuni 150 402 euro suurune lisakulu. Et teenuse 332R piirhind peaks jääma muutmata, peaks toimeaine eliglustaat olema teenuses märgitud annusena 0,98 mg.	

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/indevelopment/gid-gaucherdiseasetype1eliglustatid709>