

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	PCSK9* monokloonsete antikehade ehk PCSK9 inhibiitorite kasutamine perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientide ravis (*Subtilisiini ja keksiini sarnase proproteiini konverteas 9)
Taotluse number	1246
Kuupäev	Juuni 2018

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kardioloogide Selts taotleb Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu täiendamise kaudu PCSK9 inhibiitorite (evolokumab ja alirokumab) kasutuselevõttu perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kel maksimaalses talutavas doosis statiinraviga koos või ilma esetimiibi lisamiseta ei ole LDL-kolesterooli väärtus langenud ravi eesmärkväärtuseni vastavalt kehtivale ravijuhisele. PCSK9 inhibiitorid on monoklonaalsed antikehad, mis on subktaanses süstevormis 1- 2 korda kuus manustamiseks.

Evolokumabi müügiloahoidja (MLH) taotles oma ravimi lisamist soodusravimite loetellu 2017. aastal. Seega on haigekassa evolokumabi varasemalt hinnanud (november 2017.a nr 3-14/2069-7). Toona otsustas ravimikomisjon, et ei soovita spetsialiseeritud kasutajaskonda ning patsientide arvu suurt ebakindlust arvestades taotlust rahuldada, kuid soovib kaaluda ravimi rahastamist tervishoiuteenuste loetelu kaudu.

Perekondliku hüpekolesteroleemia (PH) on kõrge või väga kõrge kardiovaskulaarse tüsistuste riskiga haigus. PH esinemissagedus ning ateroskleroosi agressiivsus sõltub sellest, kas haigus on homotsügootne (HoPH) või heterotsügootne (HePH). Haigust diagnoositakse rahvusvaheliselt aktsepteeritud Dutch Lipid Clinic kriteeriumite alusel¹. HoPH on väga harva esinev haigus – ühel inimesel 300 000-st. HoPH korral esineb kardiovaskulaarseid tüsistusi juba elu esimesel dekaadil ning tavaliselt jääb taotleja hinnangul eluiga selle haiguse puhul alla 30 eluaasta.

HePH on sagedasem, 1: 200–500-st. Hiljutine metaanalüüs ligi 2,5 miljoni uuritava hulgas näitas HePH esinemissageduseks 1:250², Euroopa populatsioonis 1:217³. HePH puhul on kardiovaskulaarhaigustesse haigestumus oluliselt kõrgem võrreldes geenimutatsiooni mitte kandvate sugulastega. Ilma kolesterooli langetava ravita on varane suremus väga kõrge – enne 60. eluaastat on meeste ja naiste suremus vastavalt 50% ja 15%. Kolesteroolitaseme langetamiseks soovitatakse kasutada statiine koos esetimiibiga ning lipoproteiini afereesi. EAS soovib LDL-C eesmärktasemeteks alla 3,5 mmol/l lastel, alla 2,5 mmol/l täiskasvanutel ning alla 1,8 mmol/l täiskasvanutel, kellel on väljakujunenud südame-veresoonkonna haigus. HePH puhul jääb erinevate (sh. ka evolokumabi müügiloahoidja poolt viidatud) uuringute andmetel LDL-C taseme sihtväärtus intensiivse ravi foonil saavutamata 41-89% patsientidest.

1.2. Taotletav teenus

Taotletakse kahe omavahel alternatiivse ravimi alirokumabi ja evolokumabi kasutuselevõttu. Evolokumab on näidustatud esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) või segatüüpi düslipideemia raviks täiskasvanutel koos dieediga kombinatsioonis statiini või statiini ja teise vere lipiidisisaldust langetava ravimiga patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli sihtväärtust või üksikravimina või kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud. Samuti on evolokumab näidustatud homosügootse päriliku hüperkolesteroleemia raviks täiskasvanutel ning noorukitel vanuses 12 aastat ja üle selle kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega.

Alirokumab on näidustatud esmase hüperkolesteroleemia (heterosügootne pärilik ja mittepärilik) või segatüüpi düslipideemia raviks täiskasvanutel koos dieediga kombinatsioonis statiini või statiini ja teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega patsientidel, kellel statiini maksimaalse talutava annusega ei saavutata LDL-kolesterooli sihtväärtust või üksikravimina või kombinatsioonis teiste vere lipiidisisaldust langetavate ravimitega patsientidel, kes ei talu ravi statiinidega või kellele statiinid on vastunäidustatud.

Alirokumabi toimet südame-veresoonkonna haigestumusele ja elulemusele ei ole kindlaks tehtud.

Teadaolevalt on avaldatud ühe randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga III faasi uuringu (FOURIER) tulemused⁴, milles hinnati evolokumabi lisamist raviskeemi patsientidel, kellel oli anamneesis südame-veresoonkonna haigus (infarkt, insult) ning LDL-C vähemalt 1,8 mmol/l. Patsiente oli evolokumabi rühmas 13 784 ning kontrollrühmas 13 780. Jälgimisaja mediaaniks kujunes 26 kuud. Selle aja jooksul ilmnis evolokumabiga statistiliselt oluliselt vähem juhtumeid esmase tulemusnäitaja osas (komposiitnäitaja, mille hulka kuulusid kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse angiini tõttu või revaskulariseerimine (9,8% vs 11,3%; HR 0.85 CI: 0.79–0.92)). Sekundaarsete tulemusnäitajatena esines evolokumabi grupis vähem müokardi infarkti (3,4% vs 4,6%; HR 0.73 CI: 0.65–0.82) ja insulti (1,5% vs 1,9%; HR 0.79 CI: 0.66–0.95). Samal ajal jäi evolokumabi grupis kardiovaskulaarsete surmade hulk (1,8% vs 1,7%; HR 1.05 CI: 0.88–1.25) ning mistahes põhjusega surmade hulk (3,2% vs 3,1%; HR 1.04 CI: 0.91–1.19) kontrollgrupiga võrrelduna statistiliselt samaks. Ühtlasi ei vähendanud evolokumab kardiovaskulaarset suremust ega hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu (2,9% vs 3,0%; HR 0.98 CI: 0.86–1.13).

Alirokumabiga läbi viidud uuringute seni avaldatud tulemustes on analüüsitud vaid ravimi mõju patsientide vere lipiidiprofiili muutustele ning mõju haigestumusele ning suremusele on teadmata. Mõlema ravimiga läbi viidud uuringutes on esmaseks tulemusnäitajaks võetud LDL-kolesterooli langus kas 24. või 12. nädalaks pärast ravi alustamist. Selle alusel ei saa evolokumabi ja alirokumabi efektiivsust oluliselt eristada, kuna LDL-kolesterooli suhteline langus jääb erinevates uuringutes (müügiloal näidatud annuses kasutamisel) vahemikku -39% kuni -61% võrreldes platseeboga (alirokumab: -39,1% kuni -57,9%; evolokumab: -43% kuni -61%).

Euroopa kardioloogide Seltsi ja Euroopa Ateroskleroosi Ühingu düslipideemia ravijuhis⁵ siivtab PCSK9 inhibiitoreid kaaluda väga kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel, kellel kõrgdoosis

statiinravi esetimiibiga ei taga LDL-kolesterooli eesmärkväärtuse saavutamist, või kellele on statiinravi vastunäidustatud.

1.3. Alternatiiv

Alterantiiviks võib Eestis lugeda lipiidafereesi. Lipiidafereesi protseduur koosneb 2 veeni punkteerimisest, patsiendi ühendamisest afereesi seadme külge ja järgnevast vere pumpamisest läbi LDL-kolesteroolifiltri, mis kestab sõltuvalt patsiendist, haiguse raskusastmest ja filtri parameetritest 2–4 tundi.

Taotleja andmetel on Eestis on seda raviprotseduuri teostatud ainult väga vähestele haigetele, alates 2003.a. on seda Eestis saanud ca 20 patsienti. Haigekassa andmetel on afereesiprotseduuri kodeeritud (Terapeutiline plasmavahetus (7760) ja Hemosorbtsioon (7747)) raviarvetel 2017. aastal kahel isikul kokku 13 ravijuhul, kusjuures teesnusekordi oli 51, mis viitab kasutusagedusele iga kahe nädala järel.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravi PCSK9 inhibiitoritega peaks olema eluaegne. Soovituslikud annused kummagi ravimiga on järgmised:

- Alirokumab, doosides 75 mg 2 x kuus või 150 mg 2 x kuus
- Evolokumab, doosides 420 mg 1 x kuus või 140 mg 2 x kuus

Mülemad ravimid on saadaval pen-süstlites, mis võimaldab patsientidel pärast vastavat ettevalmistust manustada ravimit endale iseseisvalt. Mõlema ravimi müügilohajad on esitanud haigekassale oma hinnapakumised, mille järgi ühe kuu ravi maksab raviasutusele alirokumabiga ■■■■■€ ning evolokumabiga ■■■■■ €. Alirokumabi MLH on hinda põhjendanud kuluneutraalsuse tasemega võrreldes lipiidafereesi maksumusega (koodid 7760 + 7747 kaks korda kuus; kokku 1536,52 €). Selle loogika alusel tooks evolokumabi kasutuselevõtt ühe patsiendi kohta kolmekordse kulude kokkuhoiu.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Šotimaa (SMC)⁶ leidis, et kuigi statiinravi vähendab LDL-C taset veres ning seejuures ka südame-veresoonkonna haigestumuse ja suremuse tõenäosust, puuduvad arvestatavad tõendid, et evolokumabi LDL-C taset vähendava toimega kaasneks haigestumuse ja surma riski vähenemine. Kokkuvõtteks leiti, et evolokumab ei ole kehvem kui seal sarnastel näidustustel hiljuti kasutusele võetud alirocumab. Kohaseks võrdluseks peeti ka senise lipiide langetava ravi jätkamist ilma evolokumabita. Kuigi pikaajaline eeldatav mõju südame-veresoonkonna haigestumusele ja suremusele võrdluses senise lipiide langetava raviga on tuletatud peamiselt evolokumabi lisamisega saavutatud 12-nädala LDL-C taseme muutuse põhjal, hinnati evolokumabi kasutuselevõtt lisatuna senisele lipiide langetavale ravile konfidentsiaalselt kokkulepitud hinnatasemel mõistlikuks. Evolokumabi on lubatud kastuda 140 mg iga kahe nädala järel kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel

- heterosügootse päriliku hüperkolesteroleemiaga (HePH), kelle LDL-C \leq 5,0 mmol/l primaarses preventsionis või
- HePH patsientidel, kelle LDL-C \leq 3,5 mmol/l sekundaarses preventsionis või

- eelneva südame-veresoonkonna haigestumisega patsientidel, kelle LDL-C $\leq 4,0$ mmol/l või
- kestva polüvaskulaarse haigusega patsientidel, kelle LDL-C $\leq 3,5$ mmol/l.

Evolokumabi ei kasutata homosügootse pärililiku hüperkolesteroleemia korral.

Alirokumab⁷ on võetud kasutusel järgmisete piiragutega:

- Patsientidel HePH-ga, kellel LDL-C $\geq 5,0$ mmol/L, esimeses preventisioonis või
- Patsientidel HePH-ga, kellel LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L, sekundaarses preventisioonis või
- Patsientidel, kelle on kõrgeenenud risk kardiovaskulaarseteks haigusteks eelnevate kardiovaskulaarsete haigestumiste tõttu ja LDL-C $\geq 4,0$ mmol/L või
- Patsientidel, kellel on püsiv polüvaskulaarne haigus ning LDL-C $\geq 3,5$ mmol/L.

Inglismaa (NICE)^{8,9} on evolokumabi kasutamiskriteeriumid seadnud sarnaselt Šotimaale.

Iirimaa (NCPE)¹⁰ leidis, et LDL-C tase pole usaldusväärne südame-veresoonkonna efekti surrogaatmarker. Sõltuvalt patsientide segmentidest (pärilik või mittepärilik hüperkolesteroleemia, statiin taluv või mittetaluv patsient, primaarne või sekundaarne preventisioon) leiti taotleja esitatud mudelit kohandades erinevate patsientide segmentide (LDL-C $\leq 3,5$ mmol/l) puhul saadav elulemuskasu evolokumabi lisamisega (vs mitte lisamisega) senisele liipiide langetavale ravile oleks 0,27 – 0,38 QALY, millega kaasnev täiendkulu tõhususe määr ICERQALY oleks 205 000 – 299 000 €. Evolokumabi kulutõhusust hinnati samade patsientide segmentide puhul ka võrdluses esetimiibiga, ning saadi elulemuskasuks 0,17 – 0,25 QALY ning ICERQALY suuruseks 286 000 – 453 000 €. Iirimaal pakutava hinnaga oluks ühe kuu ravimi (2 × 140 mg süstel) hulгимүүги ostuhind 440,23 €.

Alirocumabi¹¹ ei pidanud NCPE kulutõhusaks ning ei soovitanud kasutusele võtta.

Austraalia (PBAC)¹² hindas evolokumabi nii heterosügootse kui homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia puhul. Leiti, et avaldatud kirjandus toetab hüpoteesi, et LDL taseme langetamine vähendab kardiovaskulaarset riski, seega evolokumabi tugevam toime LDL taseme vähendamisel võrrelduna esetimiibi ja platseeboga võib vähendada haigestumist, kuid ei ole selge, kui palju. Hinnangus toodi välja, et ei Framinghami ega teiste riskiklassifikaatorite matriksid ei ole kohaldatavad perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidele. Rõhutati, et mudelarvutuse tulemused on väga ebakindlad tulenevalt kardiovaskulaarsete riskide ja LDL taseme vahelise sõltuvuse ebakindlusest. HePH patsientidel kasutamise osas peeti kulutõhusust vastuvõetamatuks. Avaldati lootust, et seda ebakindlust vähendaks andmed suuremuse kohta. Hinnangu koostamise ajaks ei olnud FOURIER uringu tulemusi veel avaldatud. Hinnangus anti soovitus piirata olemasolevate andmete põhjal patsientide ringi vaid homosügootse perekondliku hüperkolesteroleemia patsientidega, kuna selles rühmas on vajadus täiendavate ravivõimaluste järele kõige suurem. Alirocumabi ei ole PBAC-i poolt hinnatud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Evolokumabi MLH poolt esitatud kulutõhususe analüüsi on haigekassa hinnanud oma varasemas eksperthinnangus soodusravimite loetelu taotluse menetluses (november 2017.a nr 3-14/2069-7).

Evolokumabi MLH esitas omapoolse farmakoökoonoomilise analüüsi, milles lähtus ennustatavast eluea mediaani tõusust 1,4 aastat patsiendi kohta. MLH leidis ICER_{LYG} väärtuseks 37 612 €.

MLH on täpsustanud, et ei taotle evolokumabi võimaldamist patsientidele sekundaarses preventsionis ning on seetõttu mudelis elimineerinud võimaluse võrrelda evolokumabi esetimiibiga, mis on sekundaarses preventsionis patsientidele kättesaadav soodusmääraga 75% ja 90% ning esmases preventsionis soodusmääraga 50%. Mudelis on võimalik raviskeemi evolokumab + senine lipiide langetav ravi võrrelda senise lipiide langetava raviga. Kuigi see võrdlus on Eesti tingimustes kohane esmases preventsionis, peaks siiski arvestama, et esetimiib on esmases preventsionis kättesaadav 50% soodusmääraga (vältimatu omaosalus patsiendile 136,24 € aastas. Haigekassa tegi mudelis mõned parandused soodustuse arvutamise meetodikas ja viis mudelisse sisse taotluses näidatud jaehinna (Repatha 140 mg/ml evolokumab 1,0 ml N1 [redacted] €). Selle tulemusel näitas mudel ICERLYG väärtuseks 46 530 €.

Ühegi evolokumabiga läbi viidud pimendatud uuringuga polnud soodusravimi taotluse esitamise ajaks näidatud selle efekti südame-veresoonkonna haigestumusele ega elulemusele. Pärast seda – 17. märtsil 2017 on avaldatud randomiseeritud topeltpimendatud platseebokontrolliga uuringu (FOURIER) tulemused¹³, milles hinnati evolokumabi lisamist raviskeemi patsientidel, kellel oli anamneesis südame-veresoonkonna haigus (infarkt, insult) ning LDL-C vähemalt 1,8 mmol/l. Patsiente oli evolokumabi rühmas 13 784 ning kontrollrühmas 13 780. Jälgimisaja mediaaniks kujunes 26 kuud. Selle aja jooksul ilmnis evolokumabiga statistiliselt oluliselt vähem juhtumeid esmase tulemusnäitaja osas (komposiitnäitaja, mille hulka kuulusid kardiovaskulaarne surm, müokardiinfarkt, insult, hospitaliseerimine ebastabiilse angiini tõttu või revaskulariseerimine (9,8% vs 11,3%; HR 0.85 CI: 0.79–0.92)). Sekundaarsete tulemusnäitajatena esines evolokumabi grupis vähem müokardi infarkti (3,4% vs 4,6%; HR 0.73 CI: 0.65–0.82) ja insulti (1,5% vs 1,9%; HR 0.79 CI: 0.66–0.95). Samal ajal jäi evolokumabi grupis kardiovaskulaarsete surmade hulk (1,8% vs 1,7%; HR 1.05 CI: 0.88–1.25) ning mistahes põhjusega surmade hulk (3,2% vs 3,1%; HR 1.04 CI: 0.91–1.19) kontrollgrupiga võrrelduna statistiliselt samaks. Ühtlasi ei vähendanud evolokumab kardiovaskulaarset suremust või hospitaliseerimisi südamepuudulikkuse tõttu (2,9% vs 3,0%; HR 0.98 CI: 0.86–1.13).

MLH mudel põhineb eeldusel, et südame-veresoonkonna haigusjuhtude määra suhteline vähenemine LDL-kolesterooli sisalduse languse kohta 1 mmol/l võrra on järgnev:

Haigusjuht	Suhteline määr (rate ratio (95%CI))
Väljakujunenud südame-veresoonkonna haigus (<i>established cardiovascular disease</i>)	0,71 (0,58...0,87)
Äge koronaarsündroom	0,71 (0,58...0,87)
Revaskularisatsioon	0,66 (0,60...0,73)
Isheemiline insult	0,69 (0,50...0,95)
Südamepuudulikkus	0,71 (0,58...0,87)
Südame isheemiatõvest tingitud surm	0,80 (0,74...0,87)
Surmlõppega insult	1,04 (0,77...1,44)

Uuringus FOURIER ilmnis evolokumabi rühmas ligi kuu aja jooksul ravi algusest LDL-C taseme püsiv langus 1,45 mmol/l võrra, kuid suhtelise riski vähenemine ei küündinud mudelis eeldatud 1 mmol/l võrra languse kohta eeldatud tasemeteni järgmistes tulemusnäitajates: isheemiline insult, revaskulariseerimiste hulk ning südame isheemiatõvest põhjustatud surm. MLH on oma selgituses rõhutanud, et arvestades lipiide langetava ravi mõju viivitusega avaldumist, ei saanudki FOURIERi tulemused olla nii head, kui seda on pikema jälgimisajaga uuringud (CTTC

metanalüüsi kaasatud statiinravi uuringud mediaankestusega 4,8 aastat). Haigekassa nõustub, et efektiivsusandmete kvantitatiivne võrdlemine erinevate uuringute vahel ei pruugi olla nii lihtsalt teostatav.

MLH väidab, et evolokumabist saadav elulemuskasu hakkab avalduma alles siis kui ravim on saanud organismis mõnda aega oma toimet avaldada. Väite toetuseks on viidatud 7 aastat kestnud IMPROVE-IT uuringule, kus hinnati esetimiibi simvastatiinile lisamise efekti vähemalt 50-aastastel patsientidel, kellel oli anamneesis vähemalt üks hospitaliseerimine ägeda koronaarsündroomi tõttu ning kelle LDL-kolesterooli tase veres oli enam kui 1,3 mmol/L. Esmase tulemusnäitaja (komposiitnäitaja, mis koosnes järgnevast: surmaga mitte lõppenud müokardiinfarkt, hospitaliseerimine ebastabiilse angiini tõttu või südamelihase revaskulariseerimine või surmaga mitte lõppenud insult) osas ilmnes statistiliselt oluline erinevus. 7 aasta jooksul oli esmase tulemusnäitaja levimus 32.7% simvastatiin–esetimiib grupis ning 34.7% simvastatiin-monoteraapia grupis (absoluutse riski vähenemine 2.0 protsendipunkti; HR, 0.936; 95% usaldusintervall, 0.89 to 0.99; P=0.016). Kaplan-Meieri graafikul ilmnes püsiv erinevus gruppide vahel esmase tulemusnäitaja osas alles 2.-3. aastal.

Uuringus oli raporteeritud kolmanda järgu tulemusnäitajatena (kõik eraldi) surm mistahes põhjusel, kardiovaskulaarne surm ning surm südame-isheemiatõve tõttu. Üheski kolmest otseseld elulemusnäitajaid käsitletud tulemusnäitajast olulist erinevust ei leitud.

Haigekassa hinnangul toetab MLH toodud paralleel pigem haigekassa seisukohta, et kuigi efektiivsem LDL-C-d langetav ravi võib kaasa tuua teatud surrogaatnäitajate mõningase paranemise, ei saa selle põhjal ka pikemas perspektiivis ilma konkreetse tõendusmaterjalita eeldada elulemuse paranemist konkreetse ravimiga, kuna on reaalne võimalus, et ravimi pikaajalise kasutamisega võivad kaasneda ka hilised kõrvaltoimed. Seepärast ei näe haigekassa hetkel olemasolevate uuringute valguses põhjust oma seisukohta evolokumabi kulutõhususe analüüsi põhialuste osas muuta ning leiab jätkuvalt, et mudel, mis olemasoleva tõendusmatrjali kõrval eeldab üldise elulemuse paranemist, on liialt optimistlik, et selle najal ravimile põhjendatud hinnataset kujundada.

Kuna FOURIER uuring, kus võrreldi evolokumabi platseeboga statiinravi taustal ei kinnita üheselt MLH eeldust, et efektiivse LDL-C taset langetava evolokumab-ravi foonil vähenev kardiovaskulaarne haigestumus korreleeruks suremusega, ei saa haigekassa ühe parameetrina elulemuskasu eeldavat kulutõhususe mudelanalüüsi usaldusväärseks pidada.

Haigekassa seadis mudelis evolokumabi kasutamisega kaasneva lisakulu nulliks ning lasi mudelil seejärel leida evolokumabi hinna kuluneutraalse taseme, arvestades kõiki muid mudelisse integreeritud efektiivsusandmeid peale üldelulemuse paranemise (insultide, infarktide, revaskulariseerimiste jt protseduurude vähenemised evolokumabiga). Seeläbi näitas mudel evolokumabi ühe pakendi kuluneutraalseks hinnatasemeks ■■■■■ €, ehk 93,7% alla küsitava jaehinna. Kuluneutraalne tase tooks kaasa soodusravimite eelarvele lisakulu 10 000 – 15 000 € aastas, kuid seevastu kaasneks mudeli järgi samaväärne kokkuhoid eriarstiabi kuludelt. On selge et, insultide, infarktide, hospitaliseerimiste ja revaskulariseerimiste vähenemine toob lisaks kulude kokkuhoiule kaasa ka patsientide elukvaliteedi paranemist, kuid esitatud mudel seda efekti ei arvesta.

Kuigi alirokumabi MLH on ravimi hinda põhjendanud selle kuluneutraalsuse tasemega (võrdluses lipiidafereesiga), on taotleja edastanud MLH- poolse nägemuse alirokumabi kulutõhususest (ilma arvutusmudelita). MLH on leidnud eeldatavaks ühe patsiendielulemuskasuks 1,99 aastat või ■■■■■

ning lisakuluks 70 080 €. Seega kujuneks ICER_{QALY} väärtuseks MLH nägemuses võrdluses mitteravimisega 34 958 €. Haigekassa ei saa mudelit hinnata, kuid arvestades lähteandmete ebaküpsust (andmed suremuse kohta uuringutes puuduvad), näib eeldatud elulemuskasu olevat veelgi ebakindlam kui evolokumabi puhul, mis muudab saadud tulemuse ebausaldusväärseks.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hindab potentsiaalseks patsientide hulgaks esimesel aastal 100, mis tõuseks neljandaks aastaks 150-ni. Evolokumabi MLH on oma eelnevas soodusravimi taotluses hinnanud potentsiaalseks patsientide arvuks esimesel viiel aastal vastavalt 120, 160, 180 190 ja 200.

Kui arvestada patsientide arvuks 100-200, oleks alirokumabi maksimaalne rahaline kulu pakutud hinna juures [redacted] = 1 843 824 € (3 687 648 €). Evolokumabi kulu oleks samadel tingimustel 618 396 € (1 236 792 €).

2017. aastal sai lipiidaferesi 2 patsienti, kelle otsene kulu vastavate teenustega oli ravikindlustusele 38 248 €. Haigekassa pole kindel, kas PCSK9 inhibiitorite kasutuselevõtt kaotaks vajaduse lipiidaferesi järele.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Ei kohaldu.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimite kasutamisele on võimalik seada objektiivsed kriteeriumid ja tingimused.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotletavate ravimite kasutamisele on võimalik seada objektiivsed kriteeriumid ja tingimused.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus		
Ettepaneku esitaja		
Teenuse alternatiivid		
Kulutõhusus	MLH-de poolt leituna 37 612 €/QALY (evolokumab) ja 34 958 €/QALY (alirokumab)	Tegelikult väga ebakindel, kuna ükski senine uuring pole näidanud ravimite kasutamise kaasnevat otsest elulemuskasu
Omaosalus	jah/ei	

Vajadus	patsientide arv Eestis: 100-200	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 1200-2400	
Teenuse piirhind	30 päeva ravi	Ravitsükli hind on ühe ravimi puhul kordades soodsam, kui teise puhul.
Kohaldamise tingimused	jah	Väärkasutamise vältimiseks tuleb selged patsientide kriteeriumid kokku leppida
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	618 396 € - 3 687 648 €	(vt. käesoleva hinnangu p 4.1)
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kardioloogide Selts taotleb PCSK9 inhibiitorite (evolokumab ja alirocumab) kasutuselevõttu perekondliku hüperkolesteroleemiaga patsientidel, kel maksimaalses talutavas doosis statiinraviga koos või ilma esetimiibi lisamiseta ei ole LDL-kolesterooli väärtus langenud ravi eesmärkväärtuseni vastavalt kehtivale ravijuhisele. Ravimid langetavad efektiivselt LDL-kolesterooli taset, kuid senised (lühiajalised) kliinilised uuringud ei ole näidanud võimalikku kaasnevat pikaajalist elulemuskasu ega võimalikke hiliseid kõrvaltoimeid.	

6. Kasutatud kirjandus

¹ <http://www.eks.ee/docs/pics/FH%20diagnoosimise%20skoor%20EKS.pdf>

² Akioyamen L et al. Estimating the prevalence of heterozygous familial hypercholesterolaemia: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open, 2017, Sep 1;7(9); e01646

³ Benn M et al. Familial hypercholesterolemia in the Danish general population: prevalence, coronary artery disease, and cholesterol-lowering medication. J. Clin. Endocrinol. Metab, 2012; 97: 3956-3964

⁴ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664#t=articleResults>

⁵ <https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/39/2999/2414995>

⁶

https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/evolocumab_Repatha_Resubmission_FINAL_Jan_2017_for_website.pdf

⁷

https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1228/alirocumab_praluent_final_july_2016_amended_040816_for_website.pdf

⁸ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/chapter/1-Recommendations>

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta394/resources/evolocumab-for-treating-primary-hypercholesterolaemia-and-mixed-dyslipidaemia-pdf-82602910172869>

¹⁰ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/10/Evolocumab-Website-Summary.pdf>

¹¹ <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2015/11/Alirocumab-Summary-Final.pdf>

¹² <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2016-03/files/evolocumab-psd-march-2016.pdf>

¹³ <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1615664#t=articleResults>