

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300 mg
Taotluse number	1396
Kuupäev	8. aprillil 2020

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Lanadelumabravi on näidustatud päriliku angioödeemi (*hereditary angioedema*, HAE) korduvate hoogude ärahoidmiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel (1).

Pikakaajaline profülaktiline ravi võib olla vajalik patsientidele, kellel HAE haigushoogudele suunatud ravi pole piisav. Profülaktilise ravi eesmärk on vähendada HAE atakkide sagedust, raskusastet ja kestust ning minimeerida mõju elukvaliteedile. Patsientide optimaalseks käsitlemiseks tuleb kaaluda sellise ravi kasu ja riske. Kuna profülaktiline ravi ei pruugi täielikult HAE atakke ära hoida, siis peab kõigile patsientidele olema tagatud ka hoopõhine ravi (2,3).

Taotluses pakutud kriteeriumid ravi alustamiseks: „*juhul kui patsiendil esineb enam kui üks haigushoog kuus või kui patsiendi haigushoog põhjustavad olulise elukvaliteedi languse*“ on Eesti oludes asjakohased ja põhjendatud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Angioödeem on äkilise algusega piirdunud turse naha alumistes kihtides ning naha ja limaskestade alustes kudedes; kõriturse kujunemisel on seisund eluohtlik. Angioödeem võib esineda kas isoleeritult või koos urtikaaria ja/või anafülaksiaga.

Angioödeem võib olla kas omandatud või pärilik. Taotluses kirjeldatud HAE iseloomustus on adekvaatne ja asjakohane.

3. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

Taotluses esitatud uuringud on asjakohased ning tulemused usaldusväärsed ja kliiniliselt olulised.

26 nädalat kestnud III faasi uuringusse (*Hereditary Angioedema Long-term Prophylaxis*, HELP) värvati 125 vähemalt 12-aastast HAE-1 ja HAE-2 patsienti, kellel oli enne uuringusse haaramist 4 nädala jooksul esinenud vähemalt üks angioödeemi episood. Uuritavate keskmine vanus oli 40,7 aastat (SD 14,7 a), naisi oli uuritavate hulgas 88 (70,4%), valgenahalisi 113 (90,4%). 113 (90,4%) patsienti osales uuringus algusest lõpuni (4).

Taotluse punktis 4.2.6 on HELP uuringu esmase tulemusnäitaja tulemusena välja toodud, et lanadelumabi grupis, kus raviannus oli 300 mg iga 2 nädala möödudes, esines keskmiselt 0,26 HAE atakki kuus kogu uuringuperioodi jooksul (95% UV 0,14-0,46). Siinkohal on asjakohane välja tuua, et platseeborühmas oli see näitaja 1,97 (95% UV 1,64-2,36); rühmade vaheline erinevus -1,71 (95% UV -2,09 kuni -1,33; $p < 0,001$) (4).

Ravi vajanud HAE atakkide sagedus oli kõigis lanadelumabravi rühmades oluliselt väiksem kui platseeborühmas. Taotluse all oleva lanadelumabi annustamise rühmas (300 mg iga 2 nädala järel) erines see platseeborühmast keskmiselt $-1,43$ (95% UV $-1,78$ kuni $-1,07$; $p < 0,001$) (4).

HELP avatud jätku-uuringusse (*open-label extension study*, OLE) haarati 109 HELP uuringus osalenud patsienti ja 103 uut patsienti, kellel enne värbamist oli esinenud vähemalt 1 atakk eelneva 12 nädala jooksul. Vaheandmete analüüsimise ajaks oli uuring kestnud 0-26,1 kuud (mediaan 20,7 kuud).

Taotluses ei ole selgelt välja toodud, et keskmine atakkide sagedus püsis madal: HELP uuringust tulnud patsientidel 0,29 atakki kuus (91,6% vähenemine) ja uutel patsientidel 0,23 atakki kuus (82,0% vähenemine) (5). Taotluses toodud efektiivsuse andmed ei lange täpselt kokku publikatsioonis toodud andmetega.

HELP OLE uuringu lõplikke tulemusi pole veel avaldatud (6).

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Taotluses on lanadelumabi ravimiomaduste kokkuvõttele (1) tuginedes korrektselt välja toodud võimalikud kõrvaltoimed ja nende sagedus.

HELP uuringus olid sagedasemateks ravimiga seostatavateks kõrvaltoimeteks süstekoha valu (41,7%), süstekoha punetus (9,5%), süstekoha verevalum (6,0%) ja peavalu (7,1%). Raskeid või surmaga lõppenud kõrvaltoimeid ei esinenud. Ühel patsiendil, kes sai lanadelumabi 300 mg 2-nädalaste vahedega, esines kaks kuni mõõduka tugevusega ülitundlikkuseepisoodi (sügelus, torkimistunne suus), mis möödusid spontaanselt; patsient edaspidi premedikatsiooni ei vajanud ja ta jätkas ka HELP OLE uuringus. Ravimivastaseid antikehi leiti 10 lanadelumabravi patsiendil (11,9%) ja 2 platseeborühma patsiendil (4,9%); nendel antikehadel kliinilist tähtsust ei olnud (4).

HELP OLE uuringu vaheanalüüsi ajaks oli esinenud kõrvaltoimeid 95% patsientidest, enamik neist kerged ja keskmise raskusega. Kõige sagedamini esines süstekoha valulikkust, enamasti kerget. 6 patsienti (2,8%) katkestas ravi kõrvaltoimete tõttu, millest üks oli seotud ravimiga (paapulid süstekohal). Raskeid või surmaga lõppenud kõrvaltoimeid ei esinenud. Lanadelumabi antikehad kujunesid 21 patsiendil (9,9%), sh 6 patsiendil (2,8%) neutraliseerivaid antikehad, millel märgatavat kliinilist mõju ei olnud (7).

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Andmed ja kogemus pärinevad avaldatud kliinilistest uuringutest.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Alternatiivina lanadelumabile saab HAE-1/2 profülaktilist ravi läbi viia ka plasmast pärineva (*plasma-derived*) C1 inhibiitori kontsentratsiooniga (pdC1-INH) (2,3). Nii lanadelumab kui ka pdC1-INH on ravijuhises esmavaliku ravimitena võrdsel pulgal (2). Neid ravimeid pole siiski õlg-õla kõrval uuringutes võrreldud.

Traditsiooniliselt on C1-INH manustatud veenisisesi. Värskemad uuringud on aga näidanud paremat efektiivsust, kui ravimit manustada suuremas annuses nahaalusi (8,9). Nahaalusi manustamisviis võimaldab hoida ühtlasemat ravimi plasmakontsentratsiooni, on patsiendile mugavam, väldib regulaarse veenipunkteerimise ja kateetri paigaldamisega seotud ohte ning vähendab patsiendi sõltuvust meditsiiniastutusest ja -personalist (2).

7. Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

Taotluses on korrektselt kajastatud kahte asjakohast ravijuhendit (2,3), mis toetavad HAE-1/2 profülaktilist ravi, neist uuem ka lanadelumabiga (2).

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses toodud ettepanek, et lanadelumabravi alustamise otsuse teeb eriarstide konsiilium, on Eesti oludes mõistlik ja seni teiste bioloogiliste ravimite kasutamisel hästi töötav ning ennast õigustanud praktika.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

Seni on Eestis kehtinud piirang, et bioloogilist ravi viiakse läbi kesk- ja piirkondlikes haiglates, ehkki sellel tõenduspõhisus puudub ja võib halvendada ravi kättesaadavust.

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

Ambulatoorne ravi korraldamine on adekvaatne.

9.3. Raviarve eriala

Lisaks taotluses toodud arstlikele erialadele, kes kureerivad HAEga patsiente, tuleb teenuse võimalike osutajate sekka lisada ka naha- ja suguhaiguste arstid. Angioödeemi puhul on nahanähud juhtivaks sümptomiks (10) ning selle seisundi diferentsiaaldiagnoosimine ja nende patsientide ravi on naha- ja suguhaiguste arstide igapäevane tegevusvaldkond (11). Samuti on Eestis dermatoveneroloogidel suur kogemus krooniliselt kulgevate raskete haiguste raviga, sh erinevate bioloogiliste ravimite kasutamisega.

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

Võttes arvesse hinnanguid, et HAE sagedus on umbes 1:50 000 elaniku kohta ning diagnoosi püstitamine sageli hilineb (10), on seni Eestis seda seisundit ilmselt aladiagnoositud. HAE teadlikkuse paranemisega arstkonna hulgas võib haigusjuhte lisanduda ning seoses sellega ka arstide kogemus suureneada. Seetõttu tuleb HAE ravi võimaldada kõigil arstidel, kelle eriala spetsiifilist organsüsteemi haigus tabada võib, sh dermatoveneroloogid, pulmonoloogid, immunoloogid, pediatrid.

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

Taotluses esitatu on asjakohane.

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

Taotluses esitatu on asjakohane.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Lanadelumabravi pole Eestis seni kasutatud.

Lisaks taotluses toodud Tartu Ülikooli kliinikumile, Ida-Tallinna keskhaiglale ja Tallinna lastehaiglale on piisav kompetents ja võimalused olemas kindlasti ka Põhja-Eesti regionaalhaiglas ning Pärnu haiglas.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

HAE levimuse uuringute põhjal võiks Eestis kokku olla 20-30 patsienti, kellest kõik ei vaja profülaktilist ravi. Taotluses toodud järk-järguline patsientide arvu oodatav suurenemine on realistlik.

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on toodud asjakohaselt.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

Taotluses on toodud asjakohaselt.

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu ravimiteenus 367R „Päriliku ja omandatud angioödeemi medikamentoosne ravi, üks annus“ katab atakipõhise ravi alfakonestaadi, ikatibanti ja C1-inhibiitoriga, samuti profülaktilise pikaajalise ravi intravenoosel teel manustatava C1-inhibiitoriga (12).

Taotletav teenus asendab ravimiteenuse 367R, kui seda kasutatakse pikaajalise profülaktilise ravina veenisiesi või nahaalusi manustatava C1-inhibiitoriga.

HELP uuringu andmetele toetudes vähendab lanadelumabravi HAE ravi vajavate atakkide arvu keskmiselt 1-2 ataki võrra kuus, millest tulenevalt väheneb ka teenuse 367R vajadus atakkide kupeerimiseks. Samas peab patsientidele jääma valmisolek atakipõhiseks raviks, nagu on ka taotluses asjakohaselt väljendatud.

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Taotluses on kirjeldatud adekvaatselt.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotluses pole kirjeldatud.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Taotluses pole kirjeldatud.

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Taotluses on kirjeldatud adekvaatselt. Kuna lanadelumabi manustatakse harvem kui C1-inhibiitorit ja subkutaanset süsti saab patsient ka ise teha, siis võib eeldada, et raviga seotud töövõimetuse päevi jääb vähemaks.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuta ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Lanadelumabravi avardab oluliselt HAE-1/2 patsientide pikaajalise profülaktilise ravi võimalusi, on selgelt suunatud seisundi kergendamisele (sh eluohtlike atakkide ärahoidmisele) ja sellega seoses nii elukvaliteedi kui ka töövõime paranemisele.

Patsiendi omaosalus pole mõeldav ravimi ilmselt kõrge hinna tõttu.

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Väärkasutamise tõenäosus on väike kuni ravi alustamise otsuse teeb eriarstide konsiilium ja ravi viib läbi eriarst. Taotluses toodud HAE ravi kogemuse eeldus ei ole asjakohane (vt punkti 16).

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Selle kohta teaduslikud andmed puuduvad.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses välja pakutud tingimus, et arstil peab olema HAE ravi kogemus, on puhtalt deklaratiivne ja määratlematu, seda ei ole võimalik kontrollida ja sellel puudub tõendus põhjus. Seega piisab kohaldamise tingimusena sõnastusest: ravi alustatakse vähemalt kahest eriarstist koosneva konsiiliumi otsuse alusel ja ravi teostab eriarst.

17. Kokkuvõte

Pikaajaline profülaktiline lanadelumabravi on näidustatud HAE korduvate hoogude ärahoidmiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel. See vähendab haiguse atakkide keskmist sagedust 5-10 korda. Alternatiivina võib olla võrreldava tulemuslikkusega profülaktiline ravi pdC1-INH-ga, aga neid ravimeid pole uuringutes omavahel õlg-õla kõrval võrreldud.

Kliinilistes uuringutes on lanadelumabril kõige sagedamini kirjeldatud süstekohaga seotud kõrvaltoimeid, raskeid ja eluohtlikke kõrvaltoimeid mitte.

Ravijuhendites soovitatakse kaaluda pikakaajalist profülaktilist ravi patsientidel, kellel HAE haigushoogudele suunatud ravi pole piisav. Nii lanadelumab kui ka pdC1-INH on värskeima ravijuhise kohaselt esmavaliku ravimid.

Arvestades ravi hinda tuleks ravi alustada eriarstide konsiiliumi otsuse alusel ja ravi teostab eriarst.

18. Kasutatud kirjandus

1. Lanadelumab (Takzhyro), ravimi omaduste kokkuvõte
https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2020/20200309147512/anx_147512_et.pdf
2. Betschel S, et al. The International/Canadian hereditary angioedema guideline. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15:72
<https://aacijournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13223-019-0376-8>
3. Maurer M, et al. The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update. *Allergy* 2018;73:1575-1596
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.13384>
4. Banerji A, et al. Effect of lanadelumab compared with placebo on prevention of hereditary angioedema attacks: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:2108-2121
<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2716564>
5. Riedl M, et al. P159 Long-term efficacy of lanadelumab: interim results from the HELP open-label extension study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S30-31
[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(19\)30852-X/abstract](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(19)30852-X/abstract)
6. Long-term safety and efficacy study of DX-2930 (SHP643) to prevent acute angioedema attacks in patients with type I and type II HAE.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02741596?id=NCT02741596&draw=2&rank=1>
7. Johnston D, et al. P158 Long-term safety of lanadelumab in hereditary angioedema (HAE): interim results from the HELP OLE study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S30
[https://www.annallergy.org/article/S1081-1206\(19\)30851-8/abstract](https://www.annallergy.org/article/S1081-1206(19)30851-8/abstract)
8. Longhurst H, et al. Prevention of hereditary angioedema attacks with a subcutaneous C1 inhibitor. *N Engl J Med* 2017;376:1131-1140
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1613627>
9. Busse PJ, Christiansen SC. Hereditary angioedema. *N Engl J Med* 2020;382:1136-1148
<https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1808012?rss=searchAndBrowse>
10. Lumry WR. Overview of epidemiology, pathophysiology, and disease progression in hereditary angioedema. *Am J Manag Care* 2013;19:S103-S110
https://www.ajmc.com/journals/supplement/2013/ace010_13jun_hae_ce/ace010_13jun_lumry1_s103to10
11. Fok JS, Katelaris CH. Angioedema masqueraders. *Clin Exp Allergy* 2019;49:1274-1282
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/cea.13463>
12. Maarja Mälk (Eesti haigekassa); e-kiri 06.04.2020 nr 3-15/6889-5