

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentraadiga, 650 toimeühikut
Taotluse number	1426
Kuupäev	Mai 2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentraadiga, 650 toimeühikut“ lisamist tervishoiuteenuste nimekirja. Taotletava teenuse eesmärgiks on tagada veritsuse profülaktika ja ravi von Willebrandi tõvega patsientidele, kes ei talu plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentraati, aga ka olukorras, kus eelpoolnimetatud ravim tõstab liigselt VIII hüübimisfaktori taset, mis põhjustab tromboosiriski. Von Willebrandi tõbi (VWt) on põhjustatud von Willebrandi faktori (VWF) kvantitatiivsest või kvalitatiivsest puudulikkusest. Eristatakse haiguse 3 tüüpi: tüüp 1 – osaline kvantitatiivne VWF puudulikkus, tüüp 2 (alatüübid 2A, 2B, 2M, 2N) – kvalitatiivne VWF puudulikkus, tüüp 3 – täielik kvantitatiivne VWF puudulikkus ehk raske haigusvorm. Viimane moodustab ~5% kõigist vWt juhtudest. Raske haigusvormi korral esinevad invaliidistumist põhjustavad liigese- ja lihasesisesed verejooksud, rasked hemorraagiad, mis võivad ilma ravita lõppeda surmaga. Raskete veritsuste ja suurte operatsioonide korral on piisava VWF taseme saavutamiseks vajalik manustada suhteliselt lühikeste intervallidega suuri faktorikontsentraadi annuseid. Kuna FVIII püsib veres kauem kui VWF, lisaks toodetakse ka endogeenselt VIII hüübimisfaktorit, siis hakkab selle tase tõusma, põhjustades suurenenud tromboosiriski. Antud olukorda saab vältida, kasutades puhast VFW kontsentraati.

1.2. Taotletav teenus

Rekombinantset inimese von Willebrandi faktorit (alfavonikog) sisaldav ravim Veyvondi on näidustatud von Willebrandi tõvega täiskasvanutele (18-aastastele ja vanematele), kui ravi ainult desmopressiiniga on ebatõhus või ei ole näidustatud - hemorraagia ja kirurgilise verejooksu raviks, - kirurgilise verejooksu ennetamiseks. Veyvondi't ei tohi kasutada A-hemofiilia raviks.

Haigekassale teadaolevalt lfavonikogi efektiivsust ja ohutust verejooksude ravis ja kirurgiliste verejooksude ennetamisel plasmapõhiste VWF-i sisaldavate preparaatidega võrreldud ei ole. Taotleja on viidanud I faasi farmakokineetika/ohutuse uuringule ning kahele võrdlusrühmata III faasi uuringule.

I faasi prospektiivses, mitmekeskuselises randomiseeritud uuringus (Mannucci PM *et al*, 2013)¹ hinnati rekombinantse von Willebrandi faktori (rVWF) ohutust ja farmakokineetikat kombinatsioonis rekombinantse VIII faktoriga (rFVIII). Uuringu läbiviijad sedastavad, et rekombinantse VWF-FVIII farmakokineetika profiil on võrreldav plasmapõhise VWF-FVIII-iga. Rekombinantne ravim stabiliseerib endogeense FVIII taset, mis annab alust arvata, et rVWF manustamine ilma FVIII võib tagada piisava VWF ja FVIII aktiivsuse pikemaks ajaks.

III faasi prospektiivses randomiseeritud uuringus (Gill JC *et al*, 2015)² hinnati rVWF-rFVIII ja rVWF hemostaatilist efektiivsust, ohutust ja farmakokineetikat raske VVt-ga patsientide vajaduspõhise ravi korral. Uuringusse kaasati 4 rühma kokku 49 patsienti ja ravi said 37 patsienti. Kerge või mõõduka verejooksu (ninverejooks, suuõõne verejooks, menorraagia) korral oli rVWF annus 40-60 TÜ/kg ühekordselt ning raske verejooksu (raske ninverejooks, raske menorraagia, seedetrakti verejooks, kesknärvisüsteemi trauma, hemartroos, posttraumaatiline verejooks) korral oli annus kuni 80 TÜ/kg iga 8-12 tunni järel 3-7 päeva vältel. rVWF-i esimene annus manustati koos rFVIII-ga suhtes 1.3:1 ± 0.2 VWF:RCo/FVIII:C, et tagada kohene FVIII:C hemostaatiline tase, edasi manustati ainult rVWF, kui FVIII:C terapeutiline tase oli säilinud. Vajaduspõhise ravi efektiivsust hinnati kokku 12 kuu vältel.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli verejooksuepisoodide kontrolli määr, mis oli määratletud kui patsientide arv, kellel keskmine hemostaatilise efektiivsuse hindamise skoor oli <2,5. Efektiivsuse suhtes hinnati kokku 192 rVWF-iga ravitud verejooksuepisoodi (122 kerget, 61 mõõdukat, 7 rasket, 2 teadmata raskusastmega). Kõikide verejooksude ravi oli edukas, üldine ravi edukuse määr patsiendi tasemel oli 100% (n = 22; Clopper-Pearson test, 90% CI: 87.3-100.0). Kõigi 192 verejooksu ravi (100%; Clopper-Pearson test, 95% CI: 98.1-100.0%) hinnati kas suurepäraseks (96,9%, 186/192) või heaks (3,1%, 6/192). Ühest infusioonist piisas 157 verejooksu raviks (81,8%; mediaan 1; vahemik 1-4 infusiooni). Raskete verejooksude korral oli infusioonide mediaan 2 (vahemik 1-3).

III faasi prospektiivses avatud kontrollrühmata uuringus (Peyvandi F, *et al* 2019)³ hinnati rVWF efektiivsust ja ohutust (manustamisel koos rFVIII-ga või ilma) raske VVt-ga patsientide profülaktilise ravi korral enne kirurgilisi operatsioone. Uuringusse kaasati 15 patsienti (vanuses ≥18 eluaasta), kellel oli tegemist mistahes tüüpi raske VVt-ga, ja kellel oli kavas plaaniline operatsioon. 12–24 h enne operatsiooni manustati intravenoosselt rVWF-i 40–60 TÜ/kg, et endogeense FVIII:C sisaldus suureneks ≥30 TÜ/dL (väikeste/suuõõne operatsioonide korral; n=5) või ≥60 TÜ/dL (suurte operatsioonide korral; n=10), mida kontrolliti 3h enne plaanitava operatsiooni alustamist. Kui soovitatavad FVIII:C väärtused olid saavutatud, manustati 1–2 h enne operatsiooni alustamist ainult rVWF-i. Kui FVIII:C eesmärkväärtusi ei olnud saavutatud, manustati 1–2 h enne operatsiooni alustamist rVWF-i koos rFVIII-ga. Operatsiooni järgselt jälgiti patsiente 14 päeva vältel ning säilitati VWF:RCo ja FVIII:C minimaalsed eesmärkväärtused.

Üldine hemostaatiline efektiivsus hinnati suurepäraseks või heaks 100% patsientidest (n=15/15) (90% CI, 81.9–100). Ka operatsiooniaegne hemostaatiline efektiivsus hinnati suurepäraseks või heaks 100% patsientidest (n=15/15) (90% CI, 81.9–100). Patsientidel, kellel oli tegemist VVt 3. tüübiga (n = 8), olid nii üldine kui ka operatsiooniaegne hemostaatiline efektiivsus suurepärase 7 patsiendil ja hea 1 patsiendil. Operatsioonidega seoses said patsiendid kokku 104 rVWF infusiooni: 93 infusiooni (89,4%) ainult rVWF ja 11 infusiooni (10,6%) koos rFVIII-ga. Keskmine operatsiooniaegne verekaotus võrdluses oodatava verekaotusega oli kõigil patsientidel 70% ja suurte operatsioonidega patsientidel 63%. Kokku teatati 6 patsiendil 12 raviga seotud kõrvalnähtust: akne, süvaveeni tromboos, divertikuliit, uimasus, nahakuivus, peavalu, liigeste turse, nasofarüngiit, vaagnapiirkonna valu ja perifeersed tursed. Neist kaks kõrvalnähtu olid tõsised (divertikuliit ja süvaveeni tromboos).

Uuring näitas, et rVWF manustamine tõi 6 tundi pärast manustamist kaasa hemostaatiliselt efektiivse endogeense FVIII taseme, mis püsis 72-96 tundi. Enamikel juhtudel piisas ainult rVWF manustamisest mitte sagedamini kui kord päevas, et hoida endogeense FVIII tase eesmärkväärtuste juures.

Meditsiinilise tõendus põhise hinnangu koostanud ekspert viitab lisaks ka jaanuaris 2020 publitseeritud Virginia Ülikooli arstide poolt koostatud ülevaatele⁴ Veyvondi kasutamiskogemusest 19 raviepisoodis 12 erineval patsiendil vanuses 18- 87 a. Esindatud olid erinevad VW haiguse alatüübid, erineva raskusastmega veritsused, peri- operatiivne käsitlus. Kogutud andmed kinnitasid, et ravim oli efektiivne, ohutu ja hästi talutav. Muu hulgas tõid eksperdid välja, et kõik alfavonikogi ohutuse uuringud on tehtud kombinatsioonis Advatega (FVIII kontsentraat), mistõttu puuduvad teadmised koostoimetest ja ohutusest teiste FVIII toodetega.

USA *National Hemophilia Foundation*⁵ juhis toob VWT ravivõimalustena välja rVWF-i tüüp 2B ja 3 korral, aga ka 1, 2A, 2M ja 2N korral, kui need ei reageeri desmopressiinile ja alla 2-aastastel lastel sõltumata VWT tüübist. Plasmapõhist FVIII kontsentraati, mis sisaldab VWF-i võib kasutada tüüp 2B ja tüüp 3 patsientidel, kes ei reageeri desmopressiinile ja tüüp 1, 2A, 2M ja 2N korral patsientidele, kes ajutiselt ei reageeri desmopressiinile, samuti operatsioonide korral ja alla 2-aastastel lastel.

Kanada Hemofiiliaühingu ravijuhis⁶ soovib väiksemate ja keskmiste veritsuste raviks ja väiksema operatsiooni profülaktikaks kasutada traneksaamhapet koos desmopressiiniga või ilma. Eluohtlike veritsuste raviks ja suure operatsiooni profülaktikaks soovitas juhis kasutada VWF kontsentraati, desmopressiini (kui annab ravivastuse ja pole vastunäidustatud), adjuvantravina traneksaamhapet ning tromboprofülaktilikat (farmakoloogiline või mehhaaniline) vastavalt vajadusele.

1.3. Alternatiiv

Taotleja on alternatiividena välja toonud plasmapõhise von Willebrandi faktor + VIII hüübimisfaktor ja desmopressiini.

Desmopressiin on näidustatud pikenenud veritsusaja lühendamiseks või normaliseerimiseks ning verejooksu profülaktikaks väikeste kirurgiliste protseduuride korral hemofiilia A ja von Willebrandi tõve kergete ja keskmise raskusega vormide korral ning haiglates kasutusel. Eesti haigekassa ravimite loetelu kaudu desmopressiini sisaldavad preparaadid hüübimishäirete raviks hüvitatud ei ole. VWT diagnoosiga on 2019. aastal desmopressiini sisaldavat ravimpreparaati ilma soodustusega ostnud üks patsient. VWT korral on ravimite loetelu kaudu 100% soodusmääraga kättesaadav VWF-i ja FVIII sisaldav plasmapõhine preparaat Immunate. 2019. aastal hüvitas haigekassa ravimit Immunate üheksale patsiendile. Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu kuulub teenus koodiga 4084 „100 toimeühikut Willebrandi faktorit sisaldav annus“. Teenust 4084 on 2019. aastal osutatud 14 patsiendile.

Ravimiregistris on registreeritud ka ravimpreparaadid Willfact, Willfact 500 ja Willfact 2000, mis sisaldavad ainult plasmapõhist von Willebrandi faktorit ning võiksid olla alternatiiviks patsientidele, kellel VWF-i ja FVIII sisaldavad preparaadid tõstavad FVIII taseme ohtlikult kõrgele.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Taotleja on andud ülevaate teenuse osutamise seotud kuludest. Rekombinantset VWF kontsentraati on 2019. aastal teenuse 4084 raames ühele patsiendile manustatud. Rekombinantset VWF-i sisaldav preparaat Veyvondi on saadaval kahe tugevusena:

- 650 TÜ, maksimaalne hulgemüügihind koos km-ga on ■■■■■ €;

- 1300 TÜ, maksimaalne hulгимүүgihind koos km-ga on ■■■ €.

Teenuse maksumuseks oleks 650 TÜ tugevusega pakendi hind ning juhul, kui kasutatakse 1300 TÜ tugevusega pakendit, siis kodeeritakse teenust kaks korda.

Ravimi kuludele lisandub teenus koodiga 3004 „eriarsti korduv vastuvõtt“, 2065 „sisehaiguste voodipäev“ või 2066 „kirurgia voodipäev“. Kui ravi alustamisel on vajalik manustada VIII hüübimisfaktorit, siis lisandub teenus koodiga 4081 „VIII hüübimisfaktor“, teenust kodeeritakse üks kord iga 500 TÜ manustamise kohta.

Andmebaasi Euripid andmetel on preparaat Veyvondi 650 TÜ Šveitsis kättesaadav hulгимүүgi ostuhinnaga ■■■ € ning Veyvondi 1300 TÜ hulгимүүgi ostuhinnaga ■■■ €. Ravimi hüvitamine Eestis ei ole põhjendatud kõrgemal hinnatasemel, kui sama ravimi hind teistes Euroopa riikides.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Haigekassale teadaolevalt ei ole ühtegi rahvusvahelist inglisekeelset eksperthinnangut veel avaldatud, kuid Kanadas (CADTH) ⁷ on taotlus Vonvendi (Veyvondi nimetus USA-s ja Kanadas) hindmaiseks esitatud.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloo hoidja esindaja on teada andnud, et neil puudub sobiv kuluefektiivsuse mudel, millega oleks võimalik hinnata rekombinantse von Willebrandi faktori (Veyvondi) kuluefektiivsust taotletava teenuse objektiks olevatel patsientidel ehk patsientidel kes ei talu ravimeid, mis sisaldavad plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentrati ja patsientidel, kellel on oht von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentradiiga liiga kõrge VIII hüübimisfaktori taseme tekkeks, mis põhjustab tromboosiriski. Ravimi müügiloo hoidja sõnul taotletakse Veyvondi lisamist Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetellu patsientidele, kellel Eestis puudub muu ravivõimalus (mitteravimine ei ole kuluefektiivsuse hindamise aspektist antud juhul asjakohane, sest sellisel juhul kannataksid need patsiendid ilmselt verejooksu tõttu).

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja prognoosi patsientide arvaks esimesel kahel aastal 2 patsienti ning kolmandal ning neljandal aastal 3 patsienti. Taotleja on prognoosis lähtunud sellest, et Eestis on von Willebrandi tõve diagnoosiga 100 inimest. Neist kahel on VWt raske vorm ning nad saavad taotleja sõnul profülaktilist ravi plasmapõhise VWF + FVIII kontsentradiiga. Rekombinantse VWF kontsentradi vajadus võib neil tekkida kirurgiliste operatsioonidega seoses, kui FVIII tase tõuseb (varasemalt on operatsiooni järgselt olnud ühel patsiendil ülikõrge FVIII:C). Samuti on taotleja kirjeldanud, et taotletavat teenust vajab VWt 2. tüübiga patsient, kes ei talu desmopressiini ega ühtegi Eestis kättesaadavat plasmapõhist faktorikontsentrati, kuid kellel aeg-ajalt tekib ravivajadus. Kuna veritsuste teket on raske prognoosida, siis peab arvestama ka uute patsientide juhtude võimalusega. Lähtuvalt kliinilistest uuringutest piisab väiksema veritsuse kontrolli alla saamiseks enamasti ühest rVWF manustamise korrast, raskemate veritsuste puhul vajab patsient ravimi manustamist 1-3 korda ööpäevas keskmiselt kolme päeva vältel. Eelnevalt tulenevalt prognoosib taotleja, et esimesel ja teisel aastal on taotletava teenuse osutamise kordade arv 72 ning kolmandal ja neljandal aastal 108. Teenuse kogukulu oleks esimesel ja teisel aastal ■■■ € ning kolmandal aastal ■■■ €. Uus teenus asendaks osaliselt teenust 4084 (umbes 5% mahust), seda

patsientidel, kellel plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentraati kasutada ei saa. 2019. aastal on teenust koodiga 4084 osutatud 14 patsiendile 378 420,48 € eest. Seega potentsiaalne kokkuhoid teenuse 4084 kasutamise vähenemisest oleks ligikaudu 18 921 €. Ühe ravijuhu kohta osutatakse taotleja hinnangul teenust 6 korda, mis teeb rVWF maksumuseks ühe ravijuhu kohta ■■■ eurot. Alternatiivse teenuse „100 toimeühikut Willebrandi faktorit sisaldav annus“ maksumus ühe ravijuhu kohta on 1502,28 €, seega on rekombinantse VWF- maksumus ligikaudu ■■■ korda suurem, kui plasmapõhise VWF-i maksumus.

Lisakulu sõltub olulisel määral sellest, kui palju ja millise raskusastmega veritsusi patsientidel esineb. Kui lähtuda taotleja prognoosist, et aastas vajab ravi rVWF-iga 1 patsient verejooksude vajaduspõhiseks raviks ning 2 patsienti kirurgilise operatsiooniga seotud verejooksu profülaktikaks ning lähtuda vastavatel sihtrühmadel läbiviidud uuringute andmetest (uuringus Gill JC *et al*, 2015 esines patsientidel keskmiselt 6 verejooksu 12 kuu jälgimisaja jooksul ning mediaanannus ühe verejooksu kohta oli 45,6 RÜ/kg; uuringus Peyvandi F, *et al* 2019 oli operatsiooniga seotud üldine mediaanannus 220,4 RÜ/kg) ning konservatiivsest eeldusest, et verejooksu korral võib patsient ravi vajada 3 korda ööpäevas 3 päeva vältel, on teenuse kogukulu kolme patsiendi kohta ■■■ eurot, millele lisandub vastavalt vajadusele FVIII manustamise kulu. Arvestades rekombinantse preparaadi suurt hinnaerinevust plasmapõhise preparaadiga võrreldes, on taotletava teenuse hüvitamise põhjendatud ainult kitsal sihtrühmal, kellel olemasolevad preparaadid ei sobi ning hinnatasemel, mis ei ületa teistes Euroopa riikides kehtivat hinnataset.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Ravimi väärkasutamine ei ole tõenäoline. Liigkasutamine võib olla tõenäoline, kui rekombinantset VWF-i kasutatakse ka patsientidel, kes plasmapõhiseid hüübimisfaktoreid taluksid või patsientidel, kellel pole kõrgest FVIII tasemest tingitud tromboosiriski.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Vastavalt taotluses määratletud sihtrühmale peaksid positiivse hüvitamisotsuse korral kehtima järgnevad teenuse kohaldamise tingimused: von Willebrandi tõvega patsientidele, kes ei talu plasmapõhiseid preparaate ja patsientidele, kellel von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentraat tõstab liigselt FVIII taset.

Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
Teenuse nimetus	Ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentraadiga, 650 toimeühikut
Ettepaneku esitaja	Eesti Hematoloogide Selts

Teenuse alternatiivid	Ei: Taotluses kirjeldatud sihtrühmal (patsiendid, kes ei talu plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentrati ja patsiendid, kellel eelpoolnimetatud ravim tõstab liigselt VIII hüübimisfaktori taset) alternatiivid puuduvad.
Kulutõhusus	Kulutõhusus ei ole taotletud sihtrühmal teada.
Omaosalus	Ei
Vajadus	taotleja prognoosib 2-3 patsienti aastas teenuse osutamise kordade arv aastas kokku 72-108
Teenuse piirhind	███ eurot
Kohaldamise tingimused	Jah: von Willebrandi tõvega patsientidele, kes ei talu plasmapõhiseid preparaate ja patsientidele, kellel von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentraat tõstab liigselt FVIII taset.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Esimesel kuni kolmandal aastal ███ € - ███ €, haigekassa hinnangul võib kulu kolmandal aastal küündida ███ euronit.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Hematoloogide Selts taotleb uue teenuse „ravikuur rekombinantse von Willebrandi faktori kontsentradi, 650 toimeühikut“ lisamist tervishoiuteenuste nimekirja. Taotletava teenuse eesmärgiks on tagada veritsuse profülaktika ja ravi von Willebrandi tõvega patsientidele, kes ei talu plasmapõhist von Willebrandi faktori + VIII hüübimisfaktori kontsentrati, aga ka olukorras, kus eelpoolnimetatud ravim tõstab liigselt VIII hüübimisfaktori taset, mis põhjustab tromboosiriski. Kirjeldatud patsiendirühmal alternatiivid puuduvad. Ravimi hüvitamine toob kaasa lisakulu tervishoiuteenuste eelarvele ███ eurot.

5. Kasutatud kirjandus

¹ Mannucci PM *et al*, Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: a prospective clinical trial, *Blood*. 2013 Aug 1; 122(5): 648–657. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3736194/>

² Gill JC *et al*, Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease, *Blood*. 2015 Oct 22; 126(17): 2038–2046. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4616237/>

³ Peyvandi F *et al* Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery, *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 17: 52–62
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jth.14313>

⁴ Tran T *et al* Vonicog alfa for the management of von Willebrand disease: a comprehensive review and single-center experience, *J Thromb Thrombolysis*. 2020 Apr;49(3):431-440.
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31902122>

⁵ National Hemophilia Foundation, masac recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and other bleeding disorders (Revised February 2020)
https://www.hemophilia.org/sites/default/files/document/files/259_treatment.pdf

⁶ Canadian Hemophilia Society, Guidelines for the diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD)
<https://www.ahcdc.ca/storage/files/20190115015329-chs-vwd-pocket-guidev3.pdf>

⁷ <https://cadth.ca/von-willebrand-factor-recombinant-0>