

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga
Taotluse number	1302
Kuupäev	2018

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Lasteneuroloogide Selts taotleb uue teenuse „5q spinaalse lihasatroofia ravikuur nusinerseeniga“ lisamist loetellu spinaalse lihasatroofia (*spinal muscular atrophy*, SMA) raviks. SMA on harvaesinev geneetiline (autosoom-retsessiivne) neuromuskulaarne haigus, mida põhjustab motoneuroni ellujäämiseks vajaliku (*survival of motor neuron*, SMN) valgu puudulikkus või taseme langus, mis viib seljaaju eessarve motoneuronite degeneratsioonini, põhjustades jäsemete ja kehatüve vöötlihaste atroofiat, motoorse funktsiooni kadumist ja hingamispuudulikkust. Haigusel on mitmeid erinevaid avaldumisvorme ja alatüüpe, klassifitseerimisel on määravaks vanus sümptomite avaldumisel, sümptomite raskus ja saavutatud motoorne funktsioon (vt. täpsemalt tabel 1). Üldiselt on sümptomite avaldumine ja SMA raskusaste korrelatsioonis SMN2 geeni koopte arvuga. SMA on üks sagedamini varase surmaga (põhjustatud peamiselt neuromuskulaarsest nõrkusest tekkinud kopsuhaigusest) lõppev geneetiline haigus imiku- ja lapseas. Nusinerseen võimaldab patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärasest motoorset arengut. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on ravim vajalik just hilise algusega vormi korral (II tüüp), sest uuringutes kirjeldatakse selle grupi patsientide püsivat paranemist. Eksperti hinnangul oleks põhjendatud ka I tüübi ravi nusinerseeniga, et parandada patsientide mootorikat, hingamisfunktsioone ja elulemust.

Tabel 1. SMA tüübid (Russman 2007)¹.

Type	Debut	The maximum motor function acquired	Life expectancy
0	prenatal	Requires ventilation support at birth	fatal without support
1	< 6 months	Does not sit Sits only with support	< 2 years
2	6 – 18 months	Sits independently Does not walk independently	10 – 40 years
3a	18 months - 3 years	Walks without support approximately 25 steps	indefinite
3b	> 3 years		
4	> 5 years	Walks normally	indefinite

1.2. Taotletav teenus

Nusinerseen (Spinraza) on näidustatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks. Ravim modifitseerib SMA haiguskulgu: suurendab patsientidel SMN valgu taset, mille kaudu paraneb motoorne funktsioon ja elulemus. Ravim on ette nähtud intratekaalseks kasutamiseks lumbaalpunktsiooni teel selles kogunud (laste)neuroloogide poolt. Nusinerseeni efektiivsust ja ohutust on hinnatud järgmistel sihtgruppidel:

- sümptomaatilistel patsientidel, kelle haigus algas imikueas (sümptomid enne 6-kuuseks saamist) ja kellel I tüüpi SMA teke on väga tõenäoline: 20 patsiendiga II faasi avatud uuringus CS3A ja 121 patsiendiga (sh 80 nusinerseeniga) III faasi randomiseeritud topeltpimedas imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuringus CS3B/ENDEAR. ENDEAR uuringus täheldati 394. päevaks nusinerseeni rühmas märkimisväärselt pikenenud juhtumiteta elulemust (surnud või püsivale ventileerimisele üleviitud pt arv) 39% vs 68% kontrollrühmas (riskisuhe 0,53; $p = 0,0046$); üldise elulemuse paranemist (surnud pt arv): 16% nusinerseeniga vs 39% kontrollrühmas (riskisuhe 0,37, $p=0,0041$) ning nusinerseeni rühmas saavutati suuremal hulgal patsientidel motoorses funktsioonis positiivseid muutusi võrreldes kontrollrühmaga (51% vs 0%, $p < 0,0001$).
- sümptomaatilistel patsientidel, kellel haigus tekkis hiljem (sümptomid peale 6 elukuud): 28 patsiendiga II faasi avatud uuringutes CS2 ja SC12 II ja III tüübiga patsientidel ning 126 patsiendiga (sh 84 nusinerseeniga) III faasi randomiseeritud topeltpimedas imiteeriva protseduuriga kontrollrühmaga uuringus CS4/CHERISH patsientidel, kellel II või III tüüpi SMA teke on väga tõenäoline. CHERISH uuringus tekkis nusinerseeni saanud patsientidel oluline motoorse funktsiooni paranemine ravieelsest väärtusest 15. kuuni võrreldes kontrollrühmaga ($p = 0,0000002$).
- presümptomaatilistel imikutel, kellel on geneetiliselt diagnoositud SMA ja kes kaasati ≤ 6 kuu vanuselt ja kellel I või II tüüpi SMA teke on väga tõenäoline: 20 patsiendiga avatud uuring CS5/NURTURE. NURTURE uuringu kolmanda vaheanalüüsi (kui patsiendid elasid 64. päevani) tulemuste alusel olid 100% patsientidest elus ning ei vajanud püsivat ventileerimist. Enamuse imikute kasv oli eakohane ning nad saavutasid motoorse arengu etapid, mis I või II tüüpi puhul on ootamatud ja pigem normaalsele arengule vastavad: 12 pt istusid iseseisvalt, 9 pt seisis toega või ilma ning 6 pt kõndisid toega või ilma.

Ravi varasem alustamine pärast sümptomite tekkimist parandas mootorset funktsiooni kiiremini ja ulatuslikumalt kui ravi hiljem alustanutel. Seejuures pikaajalised efektiivsusandmed ravimi kohta puuduvad, andmeid kliinilistest uuringutest on mõne aasta kohta, seega mõju kaugtulemustele ja tervele elueale on teadmata. Randomiseeritud kontrollitud uuringutesse on kaasatud ainult väikelapsi ning kõik patsiendid on uuringute alguses olnud nooremad kui 18 eluaastat.

1.3. Alternatiiv

Senine parim toetav ravi on sümptomaatiline ja patsiendipõhine ravi: respiratoorne tugi, toitumine abi, ortopeedilised abivahendid, füsioteraapia jms.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Nusinerseeni soovitatav annus on 12 mg (5 ml) manustamiskorra kohta. Raviga tuleb alustada võimalikult kiiresti pärast diagnoosimist, manustades 0., 14., 28. ja 63. päeval kokku 4 küllastusannust. Seejärel tuleb manustada säilitusannus iga 4 kuu järel. Ravimi pikaajalise efektiivsuse kohta ei ole teavet, mistõttu ei ole teada ka ravi kogupikkus. Vajadust ravi jätkamiseks tuleb regulaarselt uuesti hinnata ning otsus tuleb langetada individuaalselt sõltuvalt patsiendi kliinilistest vaevustest ja ravivastusest. Arvestades müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakumist, maksaks üks annustamine [redacted] eurot, esimesel täisaastal (6 annustamist) maksaks ühe patsiendi ravi seega [redacted] eurot, teisel aastal (3 annustamist) [redacted] eurot.

Lisaks on MLH teinud täiendavad hinnapakkumised sõltuvalt sellest, millistele SMA tüüpidele ravim kättesaadav oleks:

- kui ravimit rahastatakse I ja II tüübiga patsientidel, maksaks üks annustamine [redacted] eurot (hinnalangus [redacted]%), esimesel täisaastal maksaks ühe patsiendi ravi seega [redacted] eurot, teisel aastal [redacted] eurot;
- kui ravimit rahastatakse I, II ja III tüübiga patsientidel, maksaks üks annustamine [redacted] eurot (hinnalangus [redacted]%), esimesel täisaastal maksaks ühe patsiendi ravi seega [redacted] eurot, teisel aastal [redacted] eurot

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)²: hindamine on käsil, eeldatav publitseerimisaeg november 2018;

Saksama (G-BA)³: ravimist saadavale lisakasule anti SMA tüüpide lõikes järgmine hinnang: I tüüp: oluline lisakasu; II tüüp: märgatav lisakasu; III ja IV tüüp: lisakasu ei ole mõõdetav.

Soome (FIMEA)⁴: ravi hinnati ekstreemselt kalliks ja leiti, et riskijagamise skeemi rakendamine võiks olla rahastusel lahenduseks. Positiivse rahastusotsuse korral oleks ravi kättesaadav järgmistel tingimustel: sümptomaatilistele patsientidele, kes ei ole vanemad kui 9 aastat, on diagnoositud enne 2 eluaastat ja kes ei vaja püsiventilatsiooni.

Šotimaa (SMC)⁵: ravimi rahastamist soovitatakse I tüübiga sümptomaatilistel patsientidel tulenevalt ravimist saadavast kasust elulemusele ja püsiva ventileerimise edasi lükkamisele arvestades seejuures ka tootjaga kokkulepitud rahastamisskeemi (*Patient Access Scheme*), mis parandab ravimi kulutõhusust aktsepteeritavale tasemele. Ravimi kulutõhususe analüüsis võrreldi nusinerseeni koos parima toetava raviga vs toetava raviga kahes sihtgrupis: I tüüpi ja hilise algusega (II või III tüüp) patsientidel (presümptomaatilisi patsiente taotleja analüüs ei käsitletud). Analüüsis leiti, et avalikku nusinerseeni hinda arvestades võidetakse I tüüpi patsientidel 5,02 QALY-t, ICER_{QALY}= 429 000£ (~ 489 279 eurot) ning hilise algusega patsientidel 2,29 QALY-t, ICER_{QALY}= 1,6 mln £ (~1,82 mln eurot). Seejuures oli analüüsi tulemustega seotud arvestatav ebakindlus, sest uuringutulemusi on ekstrapoleeritud väga pika perioodi peale.

Kanada (CADTH)⁶: ravimi hüvitamist soovitatakse järgmiste kriteeriumide täidetuse korral: SMN2 geenist peab olema 2 koopiat; haigus peab olema kestnud vähem kui 26 nädalat koos SMA sümptomite avaldumisega nädal peale sündi ja enne 7-kuuseks saamist; patsient ei ole püsival invasiivsel ventilatsioonil; ravi lõpetatakse, kui enne 5. doosi või sellele järgnevate dooside eel avaldub motoorse funktsiooni halvenemine või vajadus invasiivse püsiventilatsiooni järele. Lisaks peab olema tootjaga saavutatud märkimisväärne hinnalangus ning tagatud päriselu andmete kogumine nusinerseeniga ravitavate patsientide kohta.

Norra (HOD)⁷: eksperdid leidsid, et ravimi maksumus on väga kõrge, kuid läbirääkimiste tulemuse otsustati ravimit hüvitada lastele vanuses 0-18 aastat koos väga kindlate ravi alustamise ja lõpetamise (sh ravi jätkamise hindamine iga 4 kuu järel) kriteeriumidega. Kriteeriumide vastavuse hindamiseks luuakse spetsiaalne riiklik ekspertkomisjon. Lisaks seatakse nusinerseeniga ravitavate patsientide register, mille reaalelu andmetele tuginedes toimuvad 6 kuu pärast uued läbirääkimised tootjaga. Lisaks on ravimitootja kohustatud tagasiulatuvalt tagama läbirääkimiste käigus saavutatud hinnataseme ka varem ravitud patsientide ravi eest.

Iirimaa (NCPE)⁸: taotletud hinna juures leiti, et ravim ei ole kulutõhus ja ravimi hüvitamist ei soovitata: lapseas avaldunud haiguse korral on vajalik vähemalt 10-kordne hinnalangus saavutamaks kulutõhususe taset, mis läheneks 45 000 eurole QALY kohta. Hilise algusega haiguse korral on ravimi kulutõhusus veelgi ebasoodsam ning vaja oleks saavutada vähemalt 20-kordne hinnalangus, mis tooks kulutõhususe alla 100 000 euro QALY kohta. 5-aasta eelarvemõjuks prognoositakse 38,2 mln eurot.

Austraalia (PBAC)⁹: ravimi hüvitamist ei soovitatud tulenevalt ravi efekti ulatuse ja kestvusega seotud ebakindlusest ning kulutõhususe hindamiseks esitatud ebapiisavatest andmetest. Lisaks leiti, et vaja on saavutada märkimisväärne hinnalangus. Hinnangus juhiti tähelepanu veel asjaolule, et enne sümptomite ilmnemist ei ole SMA tüüpi võimalik täpselt määrata, seega võivad presümptomaatilistest patsientidest nusinerseenist saada kasu vaid teatud osa.

Kokkuvõttes, kõik ravimit hinnanud rahvusvahelised eksperdid on leidnud, et ravim on eksklusiivse hinnaga, ebasoodsa kulutõhususega ning märkimisväärse eelarvemõjuga. Riigid, kes on otsustanud ravimit rahastada, on selleks seadnud väga selged piirangud koos täiendavate müügiloahoidjaga kokku lepitud riskijagamise meetmetega.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja ei ole haigekassale esitanud kulutõhususe analüüsi, mistõttu täpne kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. Arvestades, et ravimi avalik maksumus on erinevates riikides sarnane ning kaasuvad kulud ja parima toetava ravi maksumus mõjutab tulemusi väheoluliselt ja on Eestis tõenäoliselt seotud pigem väiksemate kuludega kui Lääne-Euroopas, on alust arvata, et ravimi kulutõhusus jääb samasse suurusjärku teiste riikidega: I tüüpi patsientidel $ICER_{QALY} = 450 - 490\ 000$ eurot ning hilise algusega patsientidel $ICER_{QALY} = 1,82 - 2$ mln eurot.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja on raviks sobivaid patsiente prognoosinud igal aastal 2 patsienti ehk neljandal aastal oleks ravil 8 patsienti. Eestis puudub SMA alane register ning vastsündinute rutiinset SMA skriiningut ei teostata. Prognoosi aluseks on võetud E.Vaidla uuring (2006)¹⁰ ning uute SMA diagnoosiga patsientide keskmine esinemiste arv viimastel aastatel Tallinna Lastehaigla ja Tartu Ülikooli Kliinikumi kogemuste põhjal.

Müügiloahoidja on prognoosinud SMA levimuseks tuginedes rahvusvahelistele demograafilistele ja epidemioloogilistele andmetele Eestis I tüüp 3 pt, II tüüp 12 pt ja III tüüp 10 pt (kokku 25 pt). Lisaks leiti, et skolioos võib takistada ravi nusinerseeniga, millest tulenevalt võiks ravile sobilike patsientide arv olla mõnevõrra madalam: vastavalt 3, 7 ja 9 patsienti (kokku 19 pt).

Haigekassa 2004-2018 mai raviarvete andmeil on diagnoosidega G12, G12.0 ja G12.1 patsiente elus 251 isikut, neist ≤ 18 -aastaseid on 24 isikut, ≤ 9 -aastaseid on 5 isikut.

2 (I tüübiga) -19 (I-III tüüp) patsiendi esimese aasta ravi maksaks ravikindlustusele (arvestades täiendavat hinnapakkumist I-III rahastamisel) ■■■ - ■■■ eurot, teisel aastal ■■■ - ■■■ eurot. Samas tuleb arvestada, et tõenäoliselt lisanduksid 2. aastal ravile veel 2 uut patsienti, seega 2. aasta eelarvemõju kokku oleks ■■■ - ■■■ eurot. Neljandal aastal tähendaks see eelarvemõju 8-25 patsiendi ravi eest ■■■ - ■■■ eurot.

Täiendavalt lisanduksid ravimi manustamisega seotud kulud: anesteesia (teenus koodiga 2202; 110,67 eurot); lumbaalpunksioon (7005; 3,3 eurot), kompuutertomograafia natiivis (7975; 2 x 55,69 eurot ja 7976; 16,09 eurot) ning jämenõelabiopsia või punktsioon ultraheli või röntgeni

kontrolli all (7891; 52,09 eurot). Siiski nimetatud kulud on ravimi maksumuse kõrval marginaalsed.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse vää- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispääsudest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja on rakendustingimustena välja toonud järgmise: ravi nusinerseeniga võib alustada ainult geneetiliselt kinnitatud sümptomaatilise spinaalse lihaskatõõfiaga diagnoosiga patsiendil, kellel on määratud SMN2 koopiade arv ja kelle suhtes on teinud otsuse arstide ekspertkomisjon (2 lasteneuroloogi ja geneetik) ning ravi viib läbi kogenud lasteneuroloog või neuroloog.

Meditsiinilise eksperdi selgituste kohaselt SMA presümptomaatilist diagnoosimist enne sümptomite avaldumist SMN1 geeni homotsügootse deletsiooni põhjal Eestis ei teostata ega plaanita, geenitesti tehakse ainult sümptomaatilistel patsientidel, seega presümptomaatiliste patsientide ravi alustamine kehtiva diagnostikapraktika alusel ei oleks võimalik.

Ravimi omaduste kokkuvõttes juhitakse tähelepanu, et kaasasündinud sügava hüpotoonia ja hingamispuudulikkusega patsientidel nusinerseeni kasutamist uuritud ei ole ning nad ei pruugi saada ravimist raske SMN-valgu vaeguse tõttu kliiniliselt olulist kasu.

Eeltoodud arvesse võttes tuleks erialaselt täpsustada, millisel sihtgrupil nähakse suurimat ravivajadust ning sellest lähtuvalt tuleks positiivse rahastamisotsuse korral kokku leppida ravi alustamise (milline tüüp, millal diagnoositud, patsiendi seisundi kirjeldus), jätkamise ja lõpetamise kriteeriumid, mille jälgimise ja dokumenteerimise vastutus peaks jääma ekspertkomisjonile.

5. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	5q spinaalse lihaskatõõfi ravikuur nusinerseeniga	
Ettepaneku esitaja	Eesti Lasteneuroloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	parim toetav ravi	
Kulutõhusus	Tõenäoliselt I tüüpi patsientidel ICER _{QALY} = 450 - 490 000 eurot ning hilise algusega patsientidel ICER _{QALY} = 1,82 - 2 mln eurot.	Hinnang tugineb teiste riikide analüüsidele.
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: esimesel aastal 2 – 19 pt; neljandal aastal 8 – 25 pt teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: esimesel aastal 6, järgnevatel 3 korda pt kohta	
Teenuse piirhind	Nusinerseeni 12 mg maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. Punkt 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	2 (I tüübiga) -19 (I-III tüüp) patsiendi esimese aasta ravi ■■■■■ eurot, teisel aastal koos uute lisanduvate patsientidega ■■■ - ■■■ eurot. Neljandal aastal	

	tähendaks see eelarvemõju 8-25 patsiendi ravi eest [redacted] – [redacted] eurot.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud 5q spinaalse lihasatroofia raviks nusinerseniga, mis võimaldab patsientidel saavutada ja/või säilitada tavapärast motoorset arengut. Ravimi efektiivsusandmed tuginevad II ja III faasi uuringutele, mille kohaselt ravi varasem alustamine pärast sümptomite tekkimist parandab motoorset funktsiooni kiiremini ja ulatuslikumalt kui ravi hiljem alustanutel. Ravimi kulutõhusus jääb tõenäoliselt samasse suurusjärku teiste Lääne-Euroopa riikidega: I tüüpi patsientidel ICER_{QALY} = 450 - 490 000 eurot ning hilise algusega patsientidel ICER_{QALY} = 1,82 - 2 mln eurot, mis tähendab, et tulemus on äärmiselt ebasoodne. 2 (I tüübiga) -19 (I-III tüüp) patsiendi esimese aasta ravi maksaks [redacted] eurot, teisel aastal koos uute lisanduvate patsientidega [redacted] - [redacted] eurot. Neljandal aastal tähendaks see eelarvemõju 8-25 patsiendi ravi eest [redacted] – [redacted] eurot. Tegu on eluaegse raviga.</p>

6. Kasutatud kirjandus

1. B.S Russman. Spinal Muscular Atrophy: Clinical Classification and Disease Heterogeneity Journal of Child Neurology / Vol. 22, No. 8, August, 2007
- 2 <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10281>
- 3 https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3169/2017-12-21_AM-RL-XII_Nusinersen_D-294_BAnz.pdf
- 4 <http://www.fimea.fi/documents/160140/1454401/Nusinerseni+spinaalisen+lihasatroofian+hoidossa/3e47e39a-d7b8-77f4-f84f-4625fba96092>
- 5 <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/nusinersen-spinraza-fullsubmission-131818/>
- 6 https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/SR0525_Spinraza_complete_Dec_22_17.pdf
- 7 <https://nyemetoder.no/metoder/nusinersen-spinraza>
- 8 <http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2017/08/Summary-Nusinersen.pdf>
- 9 <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2017-11/files/nusinersen-psd-november-2017.pdf>
- 10 E.Vaidla et al. Descriptive epidemiology of spinal muscular atrophy type I in Estonia. Neuroepidemiology. 2006;27(3):164-8.