

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300mg
Taotluse number	1396
Kuupäev	05.2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts taotleb uue ravimiteenuse „**Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300mg**“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Nimetatud teenus sisaldaks toimeaine lanadelumab (ATC kood: B06AC05) kasutamist päriliku andioödeemi (HAE) tüüp 1 ja 2 pikaajalises profülaktilises ravis 12-aastastel ja vanematel patsientidel juhul kui patsiendil esineb enam kui üks haigushoog koos või kui patsiendi haigushoog põhjustavad olulise elukvaliteedi languse. Ravi eesmärgiks on atakkide püsiv ennetamine ning patsientide elukvaliteedi parandamine.

Taotletav ravim Takhzyro (lanadelumab)¹ on täielikult inimese monoklonaalne antikeha (IgG1/ κ-kerge ahel). See inhibeerib aktiivse plasma kallikreiini proteolüütilist aktiivsust. Ravimi omaduste kokkuvõtte kohaselt on Takhzyro (lanadelumab) näidustatud päriliku angioödeemi (*hereditary angioedema*, HAE) korduvate hoogude rutiinseks ärahoidmiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel. Takhzyro ei ole ette nähtud päriliku angioödeemi ägedate hoogude raviks. Kui HAE hoog siiski aset leiab, tuleb alustada individuaalset ravi heakskiidetud päästva ravimiga.

1.2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või terviseseisundi iseloomustus

Angioödeem on naha sügavate kudede/nahaaluste kudede või limaskestade/submukosaalsete kudede vaskulaarne reaktsioon, mille veresoonte lokaalne suurenenud läbilaskvus põhjustab kudede turset. Päriliku angioödeemi (HAE) näol on tegemist harvaesineva autosoomse dominantse haigusega, mille varajane diagnoosimine ja ravi on hädavajalikud. Geneetiliselt on tuvastatud HAE erinevad vormid:

- 1) **C1-INH vaegusest tingitud HAE (tüüp 1 HAE, HAE-1);**
- 2) **C1-INH talitlushäiretest tulenev HAE (tüüp 2 HAE, HAE-2);**
- 3) F12 geeni mutatsiooniga HAE (HAE-FXII);
- 4) Angiopoietiin-1 geeni mutatsiooniga HAE (HAE-ANGPT1)
- 5) HAE mutatsiooniga plasminogeeni geenis (HAE-PLG)

Hinnanguliselt on HAE levimus 1/50 000, sealjuures moodustab HAE-1 vorm 85% kõigist HAE vormidest² ning HAE-2 esineb 15% HAE juhtudest³. Peamine HAE-1/2 kudede turset põhjustav mediaator on bradükiniin. Atakkidega kaasnev turse hingamisteedes võib põhjustada lämbumise, abdominaalselt avaldunud turse on valulik ja kurnav ning perifeerselt avaldunud atakid

¹ Takhzyro ravimi omaduste kokkuvõtte (https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2018/20181122143033/anx_143033_et.pdf)

² [https://www.orphankb.net/consort/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14623&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=angioedema-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hereditary-angioedema-type-1&title=Hereditary%20angioedema%20type%201&search=Disease_Search_Simple](https://www.orphankb.net/consort/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14623&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=angioedema-type-1&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditary-angioedema-type-1&title=Hereditary%20angioedema%20type%201&search=Disease_Search_Simple)

³ [https://www.orphankb.net/consort/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14624&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hereditary-angioedema-type-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease\(s\)/group%20of%20diseases=Hereditary-angioedema-type-2&title=Hereditary%20angioedema%20type%202&search=Disease_Search_Simple](https://www.orphankb.net/consort/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=EN&data_id=14624&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=Hereditary-angioedema-type-2&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Disease(s)/group%20of%20diseases=Hereditary-angioedema-type-2&title=Hereditary%20angioedema%20type%202&search=Disease_Search_Simple)

põhjustavad moondusi ja funktsioonihäireid. Seetõttu mõjutab HAE oluliselt tervisega seonduvat elukvaliteeti. Eestis diagnoositakse HAE-1 ja HAE-2 vormid C1-esteraasi inhibiitori [C1-INH] puudena (RHK järgi D84.1).

1.3. Tervishoiuteenuse tõendus põhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

HELP

Taotletava ravimiga on läbi viidud kolmanda faasi randomiseeritud multikeskuseline topeltpime paralleelrühmaga platseebo kontrollitud kliiniline uuring (HELP)⁴, kus uuriti lanadelumabi efektiivsust profülaktilise ravimina HAE atakkide ennetuses võrrelduna platseeboga. Uuringus osales kokku 125 ≥12-aastast HAE tüüp I või II põdevat patsienti. Osalejad randomiseeriti suhtes 2:1 lanadelumab (n=84) vs platseebo (n=41), sealjuures lanadelumab'i grupi patsiendid randomiseeriti täiendavalt suhtes 1:1:1 vastavalt raviskeemile: 150mg iga 4 nädala järel (n=28), 300mg iga 4 nädala järel (n=29) või 300mg iga 2 nädala järel (n=27). Patsientidele manustati 26 nädala jooksul kokku 13 doosi subkutaanseid süsteid, ravi viis lõpule 113 patsienti (90,4%). Uuringusse sisenemisel läbisid kõik patsiendid 4-nädalase *run-in* perioodi patsientide atakkide lähteandmete väljaselgitamiseks (varasemalt pikaajalist profülaktilist ravi saanutel eelnes sellele ≥ 2 nädala kestev *wash-out*). Uuringusse kaasati kõik patsiendid kellel esines ≥1 HAE atakki (perifeerne, abdominaalne või larüngaalne) 4-nädalase *run-in* perioodi jooksul. Uuringu ajal avaldunud HAE atakke raviti C1-inhibiitori, ikatibanti või ekallantiidiga. Meditsiinilise vajaduse esinemisel oli lubatud kasutada mh ka lühiajalist profülaktilist ravi. Elukvaliteedi näitajate muutust mõõdeti valideeritud elukvaliteedi küsimustikuga (AE-QoL).

Esmane tulemusnäitaja oli uurijate poolt kinnitatud HAE atakkide arv uuringuperioodil. Tulemuste kohaselt olid kõik uuringuravimiga ordineeritud skeemid efektiivsemad ($p < 0,001$) platseebost. Kui keskmine atakkide arv kuus oli platseebogrupis 1,97 (95% CI, 1,64-2,36), siis uuringuravimit saanud gruppides aga 0,48 (150mg q4w), 0,53 (300mg q4w) ning 0,26 (300mg q2w). Keskmine erinevus platseebost seega: 150mg q4w -1,49 (95% CI, -1,90 kuni -1,08), 300mg q4w -1,44 (95% CI, -1,84 kuni -1,04) ning 300mg q4w -1,71 (95% CI, -2,09 kuni -1,33).

Sealjuures olid lanadelumab ravi ordineeritud gruppides platseebogrupist paremad ka teiseseid tulemusnäitajad. Akuutset ravi vajavaid atakke esines lanadelumab 300mg q2w grupis keskmiselt 0,21 (95%CI:0,11-0,40) ja platseebogrupis 1,64 (95% CI: 1,34-2,00). Mõõdukaid/raskeid atakke esines lanadelumabi 300mg q2w grupis keskmiselt 0,20 (95% CI:0,11-0,39) ja platseebogrupis 1,22 (94% CI:0,97-1,52). Patsientidest kes said 300mg q2w oli märkimisväärsem osa uuringuperioodil atakivabad (44,4% vs 2,4% platseebo). Suurem osa patsientidest, keda raviti lanadelumabiga (65,4% 150mg q4w $p=0,047$; 63% 300mg q4w $p=0,07$ ja 80,8% 300mg q2w, $p=0,001$) saavutas küll minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse elukvaliteedi üldises skooris, kuid tuleb tähele panna, et grupis 300mg q4w ei olnud saadud tulemus statistiliselt oluline ning ka grupis 150mg q4w oli see piiripealne. Kõrvaltoimetest esinesid uuringuravimiga ravitud patsientide seas peamiselt süstekoha punetus, kuid esines ka raskeid kõrvaltoimeid (4,8% vs platseebo 0%), skeemi 300mg q4w saanutest 10,3% (püelonefriit, meniski vigastus, II-tüüpi bipolaarne häire) ning skeemi 300mg q2w saanute hulgas ühel juhul kateetri koha infektsioon.

⁴ Banerji A., Riedl MA., Bernstein JA, et al. Effect of Lanadelumab Compared With Placebo on Prevention of Hereditary Angioedema Attacks: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 320(20):2108-2121.

Jätku-uuring HELP OLE

Lisaks on taotleja esitanud eelkirjeldatud HELP uuringu avatud jätku-uuringu (HELP OLE, NCT02741596) esialgsed tulemused (avalikustatud abstraktidena)^{5ja6}. HELP OLE on kolmanda faasi uuring, mille käigus hinnati lanadelumabi pikaajalist ohutust ja tõhusust HAE ägedate atakkide ennetamises. Uuringus osales 212 patsienti (109 neist üle tulnud HELP uuringust). Lanadelumabi manustati HELP uuringust tulnutele üks doos 300mg esimesel päeval ning pärast esimest avaldunud atakki 300mg iga 2 nädala möödudes. Uutel patsientidel (kellel oli atakkide baasväärtus ≥ 1 , 12-nädala kohta) alustati ravi doosiga 300mg q2w alates esimesest päevast. Patsiendid osalesid uuringus kestvusega ≥ 12 kuu (n=193) ja ≥ 24 kuu (n=27). Uuritavateks ohutusnäitajateks olid ravist tingitud kõrvaltoimed, immunogeensus ja HAE atakkide arv võrrelduna baasväärtusega. Esialgsete uuringutulemuste kohaselt väheneb lanadelumabi kasutamisel keskmine atakkide arv kuus (uutel patsientidel 82%, HELP patsientidel 91,6%), akuutset ravi vajavate atakkide arv (uutel patsientide puhul ei ole teada N/A, HELP patsientidel 92,6%), mõõdukate/raskete atakkide esinemine (uutel patsientidel 76,5%, HELP patsientidel 90,5%). Sealjuures $\geq 50\%$ olid regulaarse ravi ajal atakivabad 3 kuud pärast esimest annust. Esmased ohutusprofiili andmed näitavad, et 95% patsientidest esinevad kerged ja mõõdukad kõrvaltoimed (enamasti süstekoha valulikkus, erüteem), sealjuures raskeid kõrvaltoimeid või surmasid ei esine.

WAOO/EAACI⁷ päriliku angioödeemi käsitlemise juhend soovib kaaluda pikaajalist profülaktilist ravi patsientidel kellel on HAE kõrgema aktiivsusega ning avaldub raskete sümptomitega. Pikaajalise profülaktilise ravi vajadust ning sellisel ravil olevate patsientide ravi efektiivsust ja ohutust tuleks regulaarselt kontrollida ning annust ja/või ravi intervalli kohandada. Kuivõrd hoolimata profülaktilisest ravist võivad atakid siiski esineda, tuleb tagada patsientidele võimalus saada C1-inhibiitorit, ekallantiidi või ikatibanti. Eelistatuim ravim HAE pikaajalises profülaktilises ravis on C1-inhibiitor. Lisaks kasutatakse poolsünteetilisi androgeene, mida ei soovitata kasutada esmavalikuna nende kahjuliku androgeense ja anaboolse mõju ning kõrvaltoimete tõttu.

The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline⁸ toob välja, et pikaajaline profülaktiline ravi võib mõnede patsientide jaoks olla sobilik, et vähendada atakkide arvu, kestvust ja tõsidust. Pikaajalise profülaktilise esimeses rea ravimina tuleks kaaluda C1-inhibiitori (kõrge tõenduspõhisus, tugev soovitus) või lanadelumabi (kõrge tõenduspõhisus, tugev soovitus) kasutamist HAE-1/2 patsientidel (konsensus, tugev soovitus). Poolsünteetilisi androgeene ega anti-fibrinolüütilisi ravimeid ei peaks kasutama esmavalikuna pikaajalises profülaktilises ravis HEA-1/2 korral (konsensus, tugev soovitus).

⁵ Jonston, D., Banerji, A., Nurse, C., et al. Long-term safety of lanadelumab in hereditary angioedema (HAE): interim results from the HELP OLE study. P158. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S19-62.

⁶ Riedl M., Cicardi M., Hao J., et al. Long-term efficacy of lanadelumab: interim results from the HELP open-label extension study. P159. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:S19-62.

⁷ The international WAO/EAACI guideline for the management of hereditary angioedema – the 2017 revision and update (<https://waojournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40413-017-0180-1>).

⁸ The International/Canadian Hereditary Angioedema Guideline (2019) (<https://aacijournal.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/s13223-019-0376-8>).

1.4. Alternatiiv

Eestis on taotletavatele HAE-1/2 patsientidele kättesaadav teenus 367R „Päriliku ja omandatud angioödeemi medikamentoosne ravi, üks annus“, tingimusel, et pärilik või omandatud angioödeem on diagnoositud haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas. Teenus katab nii atakipõhise kui ka profülaktilise ravi intravenoosel teel manustatava C1-inhibiitoriga. Angioödeemi pikaajalist profülaktilist ravi tuleb alustada arstliku konsiiliumi otsusel. Pikaajalise profülaktilise ravimina on võimalik HAE patsientidel kasutada teenuse raames:

- 1) **Cinryze (C1-inhibiitor)** – manustatakse veenisiseses süstena lastele vanuses 6 – 11 eluaastat annuses 500 TÜ ning täiskasvanutele vastavalt 1000 TÜ iga 3-4 päeva järel. Annuseid ja annustamise sagedust kohandatakse vajadusele. Rasedatel ja rinnaga toitvatel naistel kasutada äärmise ettevaatusega.
- 2) **Berinert (C1-inhibiitor)** – müügiloata ravim, manustatakse veenisiseses süstena kõikidele kehakaaludele kohandatud annuses 10-20 TÜ/kg/doors 1-2 korda nädalas. Rasedatel ja rinnaga toitvatel emadel kasutada äärmise ettevaatusega.

Lisaks on Haigekassa erandkorras üksikutel juhtudel hüvitanud androgeeni (danasool).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Teenuse 367R hind kehtivas (2020) tervishoiuteenuste loetelus on 1871,69 eurot. Müügiloahoidja andmetel on ravimi Takhzyro (lanadelumab) hind haiglaapteegile [redacted] eurot (sh KM). Lisaks on müügiloahoidja välja pakkunud kulujagamise skeemi, mille kohaselt [redacted]

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁹ soovib lanadelumabi kasutada profülaktilise ravi ühe võimalusena neil HAE $\geq 12a$ patsientidel, kellel esineb 2 või enamat kliiniliselt olulist atakki nädala lõikes kaheksa nädala jooksul vaatamata suukaudsele profülaktilisele ravile, või kui suukaudne profülaktiline ravi on vastunäidustatud või ei ole talutav. UK mõnab, et kasu C1 inhibiitori ees on kaudne ning kulutõhusus on ebakindel (aga vastuvõetav). Lisaks, kuivõrd kulutõhusus on oluliselt mõjutatud harvemast sagedusest (iga 4 nädala järel) kasutatavate patsientide ennustuslikust osakaalust ning puuduvad kliinilised tõendid sellisele sagedusele ülemineku kohta, tuleb üleminekul lähtuda SPC-st, st kui seisund on stabiilne ning atakivabas faasis. Lisaks peab müügiloahoidja tagama ravimi vastavalt konfidentsiaalsele hinnakokkuleppele.

Kanada (CADTH)¹⁰ soovib kasutada profülaktilisena ravina HAE-1 ja 2 $\geq 12a$, kellel on olnud mistahes neljanädalase perioodi jooksul vähemalt kolm atakki mis eeldasid intravenooset akuutset ravi. HAE peab olema diagnoositud piisava kogemusega eriarsti poolt ning ravivastust tuleb hinnata 3 kuud peale ravi alustamist ning seejärel iga 6 kuu tagant. CADTH leidis lanadelumab kulutõhusa olevat, võrrelduna Berinerti ja Cinryzega kui kulutõhusaks peetakse 50 000CAD QALY kohta, kui müügiloahoidja alandab oluliselt ravimi hinda (58,6%). Kanada

⁹ <https://www.nice.org.uk/guidance/ta606>

¹⁰ <https://www.cadth.ca/lanadelumab>

möönab seejuures, et kuluefektiivsusesse võrrelduna C1-inhibiitoritega tuleb suhtuda väga ettevaatlikult.

Austraalia (PBS)¹¹ ei soovita kasutada HAE profülaktilises ravis. Taotlus oli esitatud patsientide populatsioonile, kellele oleks näidustatud pikaajaline ravi C1-inhibiitoriga (vähemalt 8 akuutset atakki kuus). Järeldusele jõuti arvestades, et esitatud mudel ei olnud taotluse valguses informatiivne, sealjuures võrdlus alternatiividega kaudne, õigem oluks esitada kulukasulikkuse mudel lanadelumab vs vajaduspõhine ravi.

Šotimaa (SMC)¹² soovib piiratud juhtudel kasutada HAE-1 ja 2 tüüpi korral ≥ 12 a patsientidel, kellele oleks pikaajaline profülaktika C1-inhibiitoriga näidustatud. SMC arvestas, et tegemist on harvikaigusega, mistõttu on aktsepteeritav suurem kuluefektiivsuse ebakindlus. Detailne teave kuluefektiivsuse osas on konfidentsiaalne. SMC tõi välja, et ka androgeenid on efektiivsed pikaajalise profülaktikana (kasutades min efektiivset doosi vältimaks võimalikke kõrvaltoimeid).

3.2. Kulutõhusus Eestis

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, mis põhineb *HELP* uuringu andmetel. Tegemist on kohort mudeliga, mis on välja töötatud esitamiseks NICE-le ning mis on kohaldatud Eesti oludele. Tootja on leidnud kulujagamise skeemita täiendkulu tõhususe määraks (aja horisont seatud 60 aastale), võrrelduna C1-inhibiitoriga, **ICER_{QALY}=25 281€ (29 967, 99 eurot, 27.01.2020 Eesti Panga kurss 0,843)**, seejuures võidetakse 0,71 kvaliteetset eluaastat. Esitatud mudeli usaldusväärsust kahandavad alljärgnevad tegurid:

- Tulemused põhinevad kaudsel võrdlusel. Võrdluseks alternatiividega (Cinryze, Berinert) on kaasatud alusandmed platseeboga teostatud uuringutest. Seega pole ühtki kliinilist uuringut millest nähtuks lanadelumabi eelis eeltoodud alternatiivide ees. Viidatud asjaolu on välja toonud ka NICE ja teised rahvusvahelise kulutõhususe hindajad. Veel enam, iv Berinerti võrdluse aluseks on selle ravimi subkutaanselt manustatava ravimvormi kliinilise uuringu tulemused. Austraalia (PBAC) on viidanud, et erinevatel ravimivormidel võivad olla erinevad farmakokineetilised- ja dünaamilised omadused, mistõttu ei pruugi sc üheselt esindada iv ravimvormi.
- Elukvaliteedi hinnangud mudelis ei põhine põhiuuringu (HELP) enda andmetel, olgugi, et vastavaid näitajaid uuringus mõõdeti. Eestile esitatud mudelis põhinevad elukvaliteedi hinnangud Rootsis läbi viidud uuringu (Nordenfelt 2014) andmetele.
- Mudel eeldab, et teise aasta lõpuks on lanadelumabi madalama sagedusega skeemile (300mg iga 4 nädala järel) üle läinud 80% patsientidest. Tegemist on väga optimistliku osakaaluga ning kui seda Eestile esitatud mudelis langetada näiteks 5% võrra, on **ICER_{QALY}=253 807eur**. Eeltoodu näitab selgelt, et kulutõhusus põhineb suurel määral just nende patsientide osakaalul kellega on võimalik üle minna harvema sagedusega manustamisele. Kuna puuduvad tõenduspõhised andmed harvemale sagedusele ülemineku kohta, on selliste patsientide osakaalu ümber väga suur ebakindlus. Oma hinnangus alandas CADTH selliste patsientide osakaalu 0%-ni. Kui käivitada Eestile esitatud mudel vaid annusega 300mg iga 2 nädala järel on **ICER_{QALY}=3 834 621 eur**.
- Võttes aluseks Eestis haigla hankehindade andmed, siis EHK teadaolevalt ei ole ravimit Cinryze hangitud, kasutatud on iv Berinerti. Teenus 367R on rahastatud nii pikaajaliseks

¹¹ <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2019-07/files/lanadelumab-psd-july-2019.pdf>

¹² <https://www.scottishmedicines.org.uk/media/4947/lanadelumab-takhzyro-final-november-2019-for-website.pdf>

profülaktiliseks raviks kui ka ataki raviks ning käesolevalt ei ole võimalik välja selgitada mille tarbeks täpsemalt iv Berinerti kasutatud on. Mudel eeldab Eesti oludes Cinryze kasutamist 100%, Berinert 0%. Võttes aluseks Eesti praktika ning korrigeerides mudel vastavalt sellele (Cinryze 0%, Berinert 100%), sh parandades Berinerti hinna (1 annus 1500Ü hinnaga 2910,3 eur) ning jättes seejuures lanadelumabi manustamise sageduse proportsioonid tootja poolt määratuks (olugi, et optimistlik), on ICER_{QALY} = 4 115 583eur. Seega eeltoodut arvestades on esitatud lanadelumabi kulutõhusus ebakindel, kuivõrd ICER_{QALY} kõigub väga suures ulatuses ning sõltub suurel määral ravimi harvemini kasutajate proportsioonist, mis on käesoleval juhul ennustuslik väärtus. Arvestades müügiloa hoidja pakutud kulujagamise skeemi [REDACTED], siis oleks ravimi kulu

ravikindlustusele 1 patsiendi ravi aasta kohta järgmine:

	Lanadelumab		C1 inhibiitor
	300mg q2w	300mg q4w	1500Ü iga 4p tagant
Kordi			91
HK kulu ilma skeemita, €			265 564,88
HK kulu koos skeemiga, €			
MLH tasub			

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Vastavalt SPC andmetele on soovitatav algannus on 300 mg lanadelumabi iga 2 nädala järel. Patsientidel, kes on olnud ravi ajal stabiilselt haigushoogudeta, võib kaaluda lanadelumabi 300 mg annuse vähendamist iga 4 nädala järel, eelkõige väikese kehakaaluga patsientidel. Kuivõrd tegemist on hoogude rutiinse ärahoidmisega, siis positiivse ravivastuse korral on ravi lanadelumabiga eelduslikult eluaegne. Sõltumata pikaajalisest profülaktilisest ravist lanadelumabiga, tuleb tagada patsientidele ligipääs elupäästvale ravile teenusega 367R.

Taotleja hinnangul on Eestis esimesel aastal 5 patsienti ning igal järgneval lisandub u 2 patsienti (4. aastal patsiente kokku 11), mis on saanud i/v profülaktilisel ravil olevate patsientide arvu arvestades (põhineb ravipraktikal). Samas on meditsiiniline ekspert haigekassale selgitanud, et Eestis on tõenäoliselt HAE aladiagnoositud ning HAE levimuse uuringute põhjal võiks Eestis kokku olla 20-30 patsienti (kõik ei vaja profülaktilist ravi). Seega esineb patsientide arvus teatav ebakindlus. Haigekassa andmetel oli 2019. aastal teenuse 367R kasutanud isikute arv (diagnoosikoodiga D84.1) kokku 13. Haigekassale pole teada kui paljud eeltoodust said atakiravi või pikaajalist profülaktilist ravi ning paljudele teenuse 367R kasutajatele oleks näidustatud just pikaajaline profülaktiline ravi lanadelumabiga. Kuna puuduvad tõenduspõhised andmed ravimi harvemale sagedusele ülemineku kohta, siis lisakulu arvestamisel lähtutakse vaid ravimi manustamise sagedusest 300mg iga 2 nädala tagant. Lisakulu ühe patsiendi kohta aastas on seega [REDACTED] (tabel 2), müügiloahoidja kulujagamise skeemi rakendudes haigekassale skeemi 300mg iga 2 nädala järel rakendamisel lisakulu ei tulene kui lanadelumabi ordineeritakse neile patsientidele, kel muidu profülaktilises ravis kasutatakse/oleks kasutatud C1-inhibiitorit.

Tabel 2 Kulu võrdlus alternatiiviga (aasta kohta)

Teenus	Ravi maksumus 1 patsient (€)	Esimene aasta 5 patsienti, (€)*	Neljas aasta 11 patsienti (€)*
Lanadelumab 300mg q2w			
C1 inhibiitor	265 564,88 €	1 327 824,38 €	2 345 472,66 €
Lisakulu, skeemita			
Lisakulu, skeemiga	ei tulene		

* taotleja hinnang

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist ning olukorda, kus profülaktilisele ravile suunatakse patsiente kergekäeliselt (ebapiisav atakkide arv) või minnakse liiga ennatlikult üle ravimi harvemini manustamise sagedusele. On raske hinnata millised on harvemini kasutamise majanduslikud mõjud, kuna ülemineku kohta ühelt skeemilt teisele ei ole üheseid tõendus põhiseid andmeid. Seni kuni ei ole tõendatud harvemale sagedusele ülemineku efektiivsus ja ohutus, tuleb arvestada, et üleminekuuga võib kaasneda täiendavalt teenuse 367R kasutamine elupäästvaks raviks, sh lisanduvad muud tervishoiuteenuse osutamisega seonduvad kulud.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Ravimiteenus on näidustatud päriliku angioödeemi (*hereditary angioedema*, HAE) tüüp 1 ja 2 korduvate hoogude rutiinseks ärahoidmiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, 1 annus

Teenuse kasutamisele peaksid kehtima järgnevad rakendustingimused:

1. HK võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle patsiendilt, kelle pärilik angioödeem (HAE tüüp 1 ja 2) on diagnoositud haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas. Profülaktilist ravi alustatakse arstliku konsiiliumi otsusel.
2. Ravivastust tuleb eriarstil hinnata 3 kuud peale ravi alustamist ning seejärel iga 6 kuu tagant.
3. Haigekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle ravivastuse püsimisel maksimaalselt 16 korra eest aastas patsiendi kohta.

Meditsiiniline hindaja on avaldanud, et teenuse võimalike osutajate sekka tuleks lisada ka naha- ja suguhaiguste arstid, kuna angioödeemi puhul on nahanähud juhtivaks sümptomiks selle seisundi diferentsiaaldiagnoosimine ja nende patsientide ravi on naha- ja suguhaiguste arstide igapäevane tegevusvaldkond.

5. Kokkuvõte

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts	
Teenuse alternatiivid	367R	Sisaldab ataki ravi ja pikaajalist profülaktikat iv manustatava C1-inhibiitoriga. Uue teenuse lisandusemisel peab jääma kasutusse lanadelumab patsientidele elupäästvaks raviks.
Kulutõhusus	Kulutõhususe näitaja ICER _{QALY} varieerub väga suure ulatuses (29 967, 99-4 115 583eur)	HK hinnangul kulutõhusus C1 inhibiitori eest väga ebakindel mudelis kasutatud eeldustest.
Omaosalus	Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.	
Vajadus	patsientide arv Eestis taotleja hinnangul esimesel raviaastal 5, hinnanguliselt lisandub igal aastal täiendavalt 1-2 patsienti, ravi on eluaegne.	Meditsiiniline ekspert on selgitanud, et Eestis on tõenäoliselt HAE aladiagnoositud.
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku vahemikus 65-130	sõltub ravimi ordineeritavast sagedusest
Teenuse piirhind	Hetkel ei hinnata.	
Kohaldamise tingimused	Ravimiteenus on näidustatud päriliku angioödeemi, HAE tüüp 1 ja 2 korduvate hoogude rutiinseks ärahoidmiseks 12-aastastel ja vanematel patsientidel, 1 annus Täpsemad tingimused kokku leppida Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Seltsiga.	Peaksid kehtima rakendustingimused: 1. HK võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle patsiendilt, kelle pärilik angioödeem (HAE tüüp 1 ja 2) on diagnoositud haiglate loetelus nimetatud kesk- või piirkondlikus haiglas. Profülaktilist ravi alustatakse arstliku konsiiliumi otsusel. 2. Ravivastust tuleb hinnata eriarstil 3 kuud peale ravi alustamist ning seejärel iga 6 kuu tagant. 3. Haigekassa võtab ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle ravivastuse püsimisel maksimaalselt 16 korra eest aastas patsiendi kohta. Meditsiiniline hindaja on avaldanud, et teenuse võimalike osutajate sekka tuleks lisada ka naha- ja suguhaiguste arstid, kuna angioödeemi puhul on nahanähud juhtivaks sümptomiks ja selle seisundi diferentsiaaldiagnoosimine on naha- ja suguhaiguste arstide igapäevane tegevusvaldkond.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Arvestades pakutud kulujagamise skeemi, siis ravikindlustuseelarvele lisakulu ei tulene kui kasutatakse patsientide ravis, kes muidu oleks klassifitseerunud C-1 inhibiitori pikaajalisele profülaktilisele ravile.	Taotleja patsientide prognoosi arvestades ilma kulujagamise skeemita (300q2w) lisakulu esimesel aastal █████ € , neljandal aastal █████ €, kuid patsientide arvu ebakindluse tõttu prognoosis teatav ebakindlus.

<p>Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta</p>	<p>Eesti Immunoloogide ja Allergoloogide Selts taotleb uue ravimiteenuse „Bioloogiline profülaktiline ravi lanadelumabiga hereditaarse angioödeemi korral, 300mg“ lisamist loetellu, mis sisaldaks toimeaine lanadelumab kasutamist päriliku andioödeemi (HAE) tüüp 1 ja 2 pikaajalises profülaktilises ravis 12-aastastel ja vanematel patsientidel juhul kui patsiendil esineb enam kui üks haigushoog kuus või kui patsiendi haigushoog põhjustavad olulise elukvaliteedi languse.</p> <p>Otseseid võrdlusuuringuid rahastatud alternatiividega ei ole läbi viidud. Lanadelumabi efektiivsuse andmed põhinevad kolmanda faasi HELP uuringu ja selle avatud disainiga jätku-uuringu HELP-OLE andmetel. Eeltoodust on leitud, et HAE atakkide arvus olid kõik uuringuravimiga ordineeritud skeemid efektiivsemad platseebost. Kui keskmine atakkide arv kuus oli platseebogrupis 1,97 (95% CI, 1,64-2,36), siis uuringuravimit saanud gruppides 0,53 (300mg q4w) ning 0,26 (300mg q2w). Lisaks esines neil ka akuutset ravi vajavaid atakke vähem kui platseebogrupis: 300mg q2w grupis keskmiselt 0,21 (95%CI:0,11-0,40) ja platseebogrupis 1,64 (95% CI: 1,34-2,00). Vähem oli ka mõõdukaid/raskeid atakke 300mg q2w grupis keskmiselt 0,20 (95% CI:0,11-0,39) ja platseebogrupis 1,22 (94% CI:0,97-1,52). Suurem osa patsientidest, keda raviti lanadelumabiga saavutas küll minimaalse kliiniliselt olulise erinevuse elukvaliteedi üldises skooris, kuid tuleb tähele panna, et grupis 300mg q4w ei olnud saadud tulemus statistiliselt oluline. Jätaku-uuring HELP OLE esialgsed andmed lisavad eeltoodule, et lanadelumabi kasutamisel keskmine atakkide arv kuus väheneb (uutel patsientidel 82%, HELP patsientidel 91,6%), akuutset ravi vajavate atakkide arv (uutel patsientidel N/A, HELP patsientidel 92,6%), mõõdukate/raskeid atakkide esinemine (uutel patsientidel 76,5%, HELP patsientidel 90,5%).</p> <p>Lanadelumabi kulutõhusus C1 inhibiitorite ees on väga ebakindel, ICER_{QALY} kõigub väga suures ulatuses ning sõltub suurel määral ravimi harvemini kasutajate proportsioonist, mis on käesoleval juhul ennustuslik väärtus (tõendus põhised andmed puuduvad). Arvestades pakutud kulujagamise skeemi, siis lisakulu ei tulene kui kasutatakse patsientide ravis, kes muidu oleks klassifitseerunud C-1 inhibiitori pikaajalise profülaktilisele ravile.</p>
---	---