

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi ravulizumabiga (Ultomiris) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord
Taotluse number	1471
Kuupäev	juuni 2021

1. Lühikokkuvõte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi lisamist olemasolevasse ravimiteenusesse, mis võimaldaks kasutada bioloogilist ravi ravulizumabiga (Ultomiris) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral. Atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom (aHUS) on geneetiline harvikaigus, mis avaldub peamistelt lastel ja noortel inimestel. AHUS-i korral viib krooniline kontrollimata komplemendi aktiveerimine trombotsüütide aktiveerumiseni, endoteeli rakkude kahjustumiseni ja ulatusliku põletiku ning tromboosi tekkeni kogu kehas ehk süsteemse trombootilise mikroangiopaati (TMA). Süsteemse TMA tagajärjel tekivad paljude organite, sh aju, südame, neerude ja seedeelundkonna kahjustused ja puudulikkus. aHUS puhul tekib samaaegne mikroangiopaatiline hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia ja äge neerupuudulikkus. Tekkepõhjus on teadmata, 70% juhtudest on seotud geneetilise ja/või komplemendi süsteemi omandatud abnormsustega.

Ravulizumab on monoklonaalne antikeha IgG2/4K, mis seondub spetsiifiliselt komplemendi valguga C5, inhibeerides selle lõustumist C5a-ks (proinflammatoorne anafülatoksiin) ja C5b-ks (komplemendi terminaalset kompleksi algatav alaühik [C5b...9]) ning takistades C5b...9 tekkimist. Ravulizumab säilitab komplemendi aktiveerumise varased komponendid, mis on olulised mikroorganismide opsoneerimiseks ja immuunkomplekside kõrvaldamiseks.

Eestis on aHUS patsientidele kättesaadav terapeutiline plasmavahetus ja bioloogiline ravi ekulizumabiga ning sümptomaatiline ravi.

1.2. Taotletav teenus

Ravulizumab on näidustatud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientide raviks, kehakaaluga 10 kg või rohkem ja keda ei ole varem ravitud komplemendi inhibiitoriga või kellel on saavutatud ravivastus vähemalt 3 kuud väldanud ravile ekulizumabiga.

Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust täiskasvanutel on uuritud mitmekeskeselises, üherühmalises III faasi uuringus¹, mis viidi läbi dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsientidel, kes ei olnud eelnevalt saanud ravi komplemendi inhibiitoriga ning kellel esinesid TMA nähud. Uuring koosnes 26-nädalasest algsest hindamisperioodist ja patsiendid võisid jääda jätkuperioodi kuni 5 aastaks. Kokku kaasati 58 dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomiga patsienti. Esmaseks tulemusnäitajaks oli täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus 26-nädalase algse hindamisperioodi jooksul, mille tõenditeks olid hematoloogiliste parameetrite normaliseerumine (trombotsüütide arv $\geq 150 \times 10^9/l$ ja LDH $\leq 246 U/l$) ja $\geq 25\%$ seerumi kreatiiniini taseme paranemine võrreldes ravieelse tasemega. Patsiendid

pidid vastama igale täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse kriteeriumile 2 erineval hindamisel, mis viidi läbi vähemalt 4 nädalase (28 päevase) vahega ning mis tahes nende aegade vahelisel mõõtmisel.

Tabel 1. Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus ja täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse komponentide analüüs 26-nädalasel algsel hindamisperioodil (ALXN1210-aHUS-311)

	Kokku	Ravivastuse saanute	
		n	osakaal (95% CI) ^a
Täielik TMA ravivastus	56	30	0,536 (0,396, 0,675)
Täieliku TMA ravivastuse komponendid			
Ravivastus			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	56	47	0,839 (0,734, 0,944)
LDH normaliseerumine	56	43	0,768 (0,648, 0,887)
Seerumi kreatiniini taseme \geq 25% paranemine võrreldes ravieelsega	56	33	0,589 (0,452, 0,727)
Hematoloogiline normaliseerumine	56	41	0,732 (0,607, 0,857)

^a95% usaldusvahemikud osakaalu kohta põhinesid asümptootilise Gaussi ühtlustamise meetodil jätkukorrektsooniga.

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; TMA = trombootiline mikroangiopaatia.

Täielik TMA ravivastus saavutati keskmise ajaga 86 päeva (7 kuni 169 päeva). Ravulizumabiga ravi alustamise järgselt täheldati kiiret trombotsüütide arvu suurenemist, olles ravieelsest $118,52 \times 109/l$ ja 8. päeval $240,34 \times 109/l$ ning jäädes üle $227 \times 109/l$ kõikidel järgnevatel visiitidel algsel hindamisperioodil (26 nädalat). Ka keskmine LDH väärtus vähenes esimese 2 ravikuu jooksul ravieelsega võrreldes ja püsis algse hindamisperioodi jooksul (26 nädalat).

Ohutusanalüüsi kaasatud 58 patsiendil (kes said ≥ 1 doosi uuringuravimit) ei esinenud jälgimisaja (mediaan 39,6 kuud) jooksul ootamatuid kõrvaltoimeid. Vähemalt üks kõrvaltoime esines kõikidel patsientidel. Kakskümmend patsienti (34,5%) kogesid ravimiga seotud kõrvaltoimeid, millest kõige sagedasemad olid peavalu, kõhulahtisus ja oksendamise. Kolmkümmend patsienti (51,7%) kogesid tõsisemaid kõrvaltoimeid, millest kõige sagedasemad olid hüpertensioon ja kopsupõletik. Kolm patsienti (5,2%) katkestasid uuringu tõsise kõrvaltoime tõttu (autoimmuunne hemolüütiline aneemia, koljusisene verejooks ja immuunne trombotsütopeeniline purpur). Meningokoki infektsioonidest ei teatatud. Teatati neljast surmast, millest ühtegi ei peetud uuritava ravimiga seotuks. Uuringu läbiviijad soovivad välja, et kuna võrreldes ekulizumabi uuringu disainiga esineb mitmeid erinevusi, siis on ravulizumabi ja ekulizumabi omavaheline võrdlus nende andmete põhjal keeruline. Ekulizumabi uuringus saavutati modifitseeritud täielik TMA vastus sarnasel proportsioonil (56,1%) patsientidel. Nii ravulizumab kui ka ekulizumab parandasid oluliselt trombotsüütide arvu peale ühe nädalast ravi. Keskmine aeg täieliku TMA ravivastuse saavutamiseni oli ekulizumabi uuringus lühem kui ravulizumabi uuringus.

Laste uuring²³ on 26-nädalane käimasolev (eeldatav lõpp jaanuar 2024), mitmekeskuseline, ühe rühmaga III faasi uuring. Uuringusse kaasati kokku 21 patsienti, kes ei olnud ravi ekulizumabiga saanud ning kellel oli dokumenteeritud atüüpiline hemolüütilis-ureemiline sündroom ning esinesid

trombootilise mikroangiopaatia nähud. Kokku kaasati 10 patsienti, kes läksid ekulizumabilt üle ravulizumabile ja kellel oli dokumenteeritud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi diagnoos ning esinesid trombootilise mikroangiopaatia nähud. Patsientidel pidi olema ravivastus ekulizumabile (s.t LDH < 1,5 x normi ülempiirist ja trombotsüütide arv $\geq 150\,000/\mu\text{l}$ ning eGFR > 30 ml/min/1,73m²) enne uuringusse kaasamist. Seega ei ole teavet ravulizumabi kasutamisest patsientidel, kes on ekulizumabi suhtes refraktaarsed. Esmane tulemusnäitaja oli täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus 26-nädalasel algsel hindamisperioodil, mida näitas hematoloogiliste parameetrite normaliseerumine (trombotsüüdid $\geq 150 \times 109/l$ ja LDH $\leq 246\text{ U/l}$) ja seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravieelsega. Patsiendid pidid vastama kõikidele täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse kriteeriumitele 2 eraldi hindamisel 4-nädalase (28-päevase) vahega ja mistahes vahepealsel mõõtmisel.

Täielikku trombootilise mikroangiopaatia ravivastust täheldati 14 patsiendil 18-st eelnevalt ravimata patsiendist (77,8%) 26-nädalasel algsel hindamisperioodil.

Tabel 2. Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus ja täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastuse komponentide analüüs 26-nädalasel algsel hindamisperioodil (ALXN1210-aHUS-312)

	Kokku	Ravivastuse saanute	
		n	osakaal (95% CI) ^a
Täielik TMA ravivastus	18	14	0,778 (0,524, 0,936)
Täieliku TMA ravivastuse komponendid			
Trombotsüütide arvu normaliseerumine	18	17	0,944 (0,727, 0,999)
LDH normaliseerumine	18	16	0,889 (0,653, 0,986)
Seerumi kreatiniini taseme $\geq 25\%$ paranemine võrreldes ravieelsega	18	15	0,833 (0,586, 0,964)
Hematoloogiline normaliseerumine	18	16	0,889 (0,653, 0,986)

Märkus: 1 patsient loobus uuringust pärast 2 ravulizumabi annust.

^a 95% usaldusvahemikud osakaalu kohta põhinesid asümptootilise Gaussi ühtlustamise meetodil jätkukorreksiooniga.

Lühendid: CI = usaldusvahemik; LDH = laktaadi dehüdrogenaas; TMA = trombootiline mikroangiopaatia.

Täielik trombootilise mikroangiopaatia ravivastus algsel hindamisperioodil saavutati keskmise ajaga 30 päeva (15 kuni 97 päeva). Kõik täieliku trombootilise mikroangiopaatia ravivastusega patsiendid säilitasid seda algsel hindamisperioodil pideva neerufunktsiooni paranemisega. Keskmise trombotsüütide arvu suurenemist täheldati kiirelt pärast ravulizumabi alustamist, suurenedes ravieelsest tasemest $60,50 \times 109/l$ tasemeni $296,67 \times 109/l$ 8. päeval ning jäi üle $296 \times 109/l$ kõikidel järgmistel visiitidel algsel hindamisperioodil (26 nädalat). Ekulizumabiga ravi saanud patsiendid, kes läksid üle ravulizumab-ravile, säilitasid haiguse üle kontrolli, mida näitasid stabiilised hematoloogilised ja renaalsed parameetrid ilma olulise mõjuta ohutusele.

1.3. Alternatiiv

AHUS ravis on kättesaadav terapeutiline plasmavahetus (kood 7760) ja alates 2020. aastast bioloogiline ravi ekulizumabiga ning sümptomaatiline ravi. Ravulizumabi manustatakse üle 8 nädala ning ekulizumabi üle 2 nädala. Ekulizumab on kättesaadav teenuse 260R „Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) ravi ekulizumabiga, üks vial“ raames järgmiste rakendustingimustega:

Haigekassa võtab koodiga 260R tähistatud ravimiteenuse eest tasu maksmise kohustuse üle kinnitatud atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) diagnoosi korral esimese kolme kuu ravi eest ravimiomaduste kokkuvõttes kirjeldatud standarddoosiga (SPC) ning jätkab ravi eest tasumist positiivse ravivastuse korral tingimusel, et järgneva ravi puhul lähtutakse järgmistest kriteeriumidest:

- 1) täiskasvanud patsiendil, kellel on aHUS neerudes diagnoositud esmakordselt ja kes saavutas adekvaatse ravivastuse kolme esimese ravikuuga (stabiilne neeru funktsioon, vererõhk normi piirides, trombootilist mikroangiopaatiat ei esine), katkestatakse ravi;
- 2) täiskasvanud patsiendil, kellel esineb aHUSi retsidiveerumine rohkem kui 12 kuud pärast esmast ravi, üle kuueaastasel lapsel ja neerusiirdamise järel retsidiveerunud, kuid ilma patogeensete mutatsioonideta patsiendil, kes saavutas adekvaatse ravivastuse kolme esimese ravikuuga (eGFR taastumine, vererõhk normi piirides, trombootilist mikroangiopaatiat ei esine), jätkatakse ekulizumabi manustamist üheksa kuu jooksul iga nelja nädala järel (maksimaalselt 1200 mg korraga), misjärel ravi katkestatakse;
- 3) patsiendil, kellel esineb aHUSi retsidiveerumine 3–12 kuud pärast esmast ravi, ning neerusiirdamise järel retsidiveerunud ja patogeensete mutatsioonidega (teistes geenides kui CFH) patsiendil, kes saavutas adekvaatse ravivastuse kolme esimese ravikuuga (eGFR taastumine, vererõhk normi piirides, trombootilist mikroangiopaatiat ei esine), jätkatakse ekulizumabi manustamist üheksa kuu jooksul iga nelja nädala järel (maksimaalselt 1200 mg korraga) ning seejärel aasta jooksul 6–8-nädalaste (sõltuvalt kehakaalust) intervallidega, misjärel ravi katkestatakse;
- 4) patsiendil, kellel on esinenud korduvaid aHUSi retsidiveerumisi, ning neerusiirdamise järel retsidiveerunud ja patogeense mutatsiooniga (CFH geenis) patsiendil jätkatakse ekulizumabi manustamist üheksa kuu jooksul iga nelja nädala järel (maksimaalselt 1200 mg korraga) ning seejärel 6–8-nädalaste (sõltuvalt kehakaalust) intervallidega;
- 5) patsiendil, kellel esineb haiguse retsidiveerumine ravi ajal või vähem kui kolm kuud pärast ravi lõppu, ja alla kuueaastasel lapsel jätkatakse ekulizumabi manustamist iga nelja nädala järel (maksimaalselt annuses 1200 mg korraga);
- 6) patsiendil, kellel esineb haiguse retsidiveerumine vähendatud annusega ravi ajal või kellel on neerusiirikus aHUSi retsidiveerumisest tingitult lõppstaadiumi neeruhaigus vaatamata varem saadud ekulizumabi ravile, jätkatakse ravi standarddoosiga.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravulizumabi manustatakse lähtuvad patsiendi kehakaalust. Säilitusannuseid tuleb täiskasvanud patsientidele (vanuses ≥ 18 aastat) manustada üks kord iga 8 nädala järel, alustades 2 nädalat pärast küllastusannuse manustamist. Annustamise ajakava võib vahel muuta ± 7 päeva võrra ettenähtud infusiooni päevast (välja arvatud ravulizumabi esimese säilitusannuse puhul, kuid järgmine annus tuleb manustada algse ajakava järgi).

Ekulizumabi kasutamisel ravulizumabile üleviidavatel patsientidel tuleb manustada ravulizumabi küllastusannus 2 nädala möödumisel ekulizumabi viimasest infusioonist ja manustada seejärel säilitusannused iga 8 nädala järel alates 2 nädala möödumisest küllastusannuse manustamisest.

Tabel 3. Ravulizumabi annustamisskeem kehakaalu põhjal

Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)*	Manustamise intervall
≥ 40 kuni < 60	2400	3000	Iga 8 nädala tagant
≥ 60 kuni < 100	2700	3300	Iga 8 nädala tagant
≥ 100	3000	3600	Iga 8 nädala tagant

* Säilitusannus manustatakse 2 nädalat pärast küllastusannust

Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi puhul peab ravi ravulizumabiga TMA nähtude kadumiseks kestma minimaalselt 6 kuud. Selle aja möödumisel tuleb ravi jätkamist kaaluda iga patsiendi puhul eraldi. Patsiendid, kelle trombootilise mikroangiopaatia kordumise risk mille määrab raviarst, on suurem (või kui see on kliiniliselt näidustatud), võivad vajada pidevat ravi.

Tabel 4. Ravulizumabi annustamisskeem kehakaalu põhjal alla 40 kg kaaluvate laste puhul

Kehakaalu vahemik (kg)	Küllastusannus (mg)	Säilitusannus (mg)*	Manustamise intervall
≥ 10 kuni < 20	600	600	Iga 4 nädala tagant
≥ 20 kuni < 30	900	2100	Iga 8 nädala tagant
≥ 30 kuni < 40	1200	2700	Iga 8 nädala tagant

* Säilitusannus manustatakse 2 nädalat pärast küllastusannust

Ravimi müügiloa hoidja pakub ravimi Ultomiris 300mg N1 avalikuks hulгимüügi ostuhinnaks 4 638,00 € ning ■■■, mis tagab ravimile hinna ■■■ € (sisaldab hulгимüügi juurdehindlust ning käibemaksu). Euripid andmetel on ravimi hind teistes riikides kõrgem, kui Eestile pakutud konfidentsiaalne hinnatase, samas ei ole teada, millised konfidentsiaalseid kokkuleppeid on sõlmitud teistes riikides.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Ühendkuningriik (NICE)⁴: ravulizumabi hindamine aHUS näidustusel on pooleli, eeldatav raporti valmimise aeg on 23. juuni 2021.

Šotimaa (SMC)⁵: soovib ravulizumabi kasutada riikliku neerukomplementaarse raviteenistuse nõuannete alusel aHUS-i raviks patsientidele kehakaaluga 10 kg või rohkem ja keda ei ole varem ravitud komplemendi inhibiitoriga või kellel on saavutatud ravivastus vähemalt 3 kuud väldanud ravile ekulizumabiga. Soovitus kehtib vaid ravimifirma pakutud konfidentsiaalse allahindluse korral.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja (MLH) on esitanud kuluminimeerimise analüüsi võrdluses praegu kasutusel oleva ekulizumabiga. MLH kalkulatsioonide kohaselt on esimesel aastal ühe ≥ 10 < 20 kg kaaluva lapse ravi ravulizumabiga ■■■ € ja ≥ 20 < 30 kg kaaluva lapse puhul ■■■ € kallim kui ravi ekulizumabiga. Teiste kaalugruppide (≥ 30 < 40 kg; ≥ 40 < 60 kg; ≥ 60 < 100 kg; ≥ 100 kg) puhul hoiab ravulizumabi kasutamine ekulizumabi asemel esimesel aastal kokku vastavalt ■■■ €, ■■■ €, ■■■ € ja ■■■ €. Teisel aastal on lisakulu ≥ 10 < 20 kg kaaluva lapse puhul ■■■ € ja teiste kaalugruppide (≥ 30 < 40 kg; ≥ 40 < 60 kg; ≥ 60 < 100 kg; ≥ 100 kg) puhul hoiab ravulizumabi kasutamine ekulizumabi asemel kokku vastavalt ■■■ €, ■■■ €, ■■■ €, ■■■ €, ■■■x €. MLH on leidnud ravulizumabi kulude erinevuse ekulizumabiga kahe aasta kohta (Tabel 5), mille põhjal toob ravulizumabi kasutamine ≥ 10 < 30 kg lastel kasutamisel teatava lisakulu, kuid ≥ 30 kg kaaluvate patsientide puhul on ravulizumabi kasutamine kulusäästev.

Tabel 5. Ravulizumabi ja ekulizumabi kulude võrdlus kahe aasta kohta (MLH kalkulatsioon)

aHUS ≥ 10 < 20 kg lapsed	aHUS ≥ 20 < 30 kg lapsed	aHUS ≥ 30 < 40 kg lapsed	aHUS ≥ 40 < 60 kg täiskasvanud	aHUS ≥ 60 < 100 kg täiskasvanud	aHUS ≥ 100 kg täiskasvanud
■	■	■	■	■	■

MLH ei ole oma kalkulatsioonides arvestanud, et ekulizumabi kasutamisele aHUS näidustusel on kehtestatud rakendustingimused, mis võimaldavad esimesel kolmel ravikuul kasutada ekulizumabi standarddoosis ning seejärel maksimaalselt iga nelja nädala järel. Standarddoosiga jätkub ravi vaid patsiendil, kellel esineb haiguse retsidiveerumine vähendatud annusega ravi ajal või kellel on neerusiirikus aHUSi retsidiveerumisest tingitult lõppstaadiumi neeruhaigus vaatamata varem saadud ekulizumabi ravile. Arvestades teenuse 260R rakendustingimusi kujuneb ravulizumab kallimaks kui ekulizumab ning toob haigekassa hinnangul kõikides kaalugruppides kaasa lisakulu, mis on kahe aasta kohta maksimaalselt ■ €.

Tabel 6. Ravulizumabi ja ekulizumabi kulude võrdlus kahe aasta kohta (EHK kalkulatsioon)

aHUS ≥ 10 < 20 kg lapsed	aHUS ≥ 20 < 30 kg lapsed	aHUS ≥ 30 < 40 kg lapsed	aHUS ≥ 40 < 60 kg täiskasvanud	aHUS ≥ 60 < 100 kg täiskasvanud	aHUS ≥ 100 kg täiskasvanud
■	■	■	■	■	■

Arvestades ravimiteenusele kehtivaid piiranguid maksab 70kg kaaluva patsiendi aastane ravi ekulizumabiga esimesel aastal ca ■ eurot ning teisel aastal ca ■ eurot. 70 kg kaaluva patsiendi ravi ravulizumabiga maksab esimesel aastal ca ■ eurot ning teisel aastal ca ■ eurot.

Lisaks on haigekassale teadaolevalt peatselt turule jõudmas ekulizumabi biosimilarid, mis võivad kaasa tuua teenuse 260R piirhinna olulise odavnemise.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja sõnul on Eestis viimase 5 aasta jooksul olnud üks aHUS diagnoosiga patsient Tartu Ülikooli Kliinikumis ja üks aHUS kahtlusega 14 –aastane laps. Eesti Haigekassa ravimiteenuste statistika põhjal on 2020. aastal teenust 260R kasutanud 2 patsienti ning 2021. aastal 1 patsient. Kuna aHUS diagnoosiga patsiente võib järgnevatel aastatel lisanduda ning taotluses on prognoositud, et ravi võib vajada 2 patsienti aastas, siis kahe raviaasta kohta võib lisakulu ravulizumabi kasutamisel ekulizumabi asemel ulatuda sõltuvalt patsiendi kehakaalust ■–■ €.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused - ei ole kohaldatav

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud

Teenuse väär- ja liigkasutamine ei ole tõenäoline.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Sarnaselt ekulizumabi kasutamisele tuleks rakendustingimustes täpselt kirjeldada, millisel juhul ravi peale esialgse ravivastuse saamist jätkatakse.

Kokkuvõte

	Vastus ja selgitused
Teenuse nimetus	Bioloogiline ravi ravulizumabiga (Ultomiris) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral, 1 manustamiskord
Ettepaneku esitaja	Eesti Nefroloogide Selts
Teenuse alternatiivid	Ravi ekulizumabiga teenuse 260R „Atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) ravi ekulizumabiga, üks viaal“ raames.
Kulutõhusus	Esitatud on kuluminimeerimise analüüs. Ravimi müügiloa hoidja kalkulatsioonide kohaselt kahe aasta kohta $\geq 10 < 20$ kg laste ravi puhul lisakulu ■■■ € ja $\geq 20 < 30$ kg laste puhul ■■■ ning ülejäänud kaalugruppides kokkuvõtte ■■■ – ■■■ € patsiendi kohta. Arvestades kehtivaid teenuse 260R rakendustingimusi tekib lisakulu kõikides kaalugruppides ning jääb vahemikku ■■■ – ■■■ € patsiendi kohta.
Omaosalus	Ei
Vajadus	taotleja prognoosib 2 patsienti aastas teenuse osutamise kordade arv aastas kokku sõltub kehakaalust ning jääb vahemikku 26-94
Teenuse piirhind	■■■ €
Kohaldamise tingimused	Sarnaselt ekulizumabi kasutamisele tuleks rakendustingimuses täpselt kirjeldada, millisel juhul ravi peale esialgse ravivastuse saamist jätkatakse.
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Sõltuvalt patsientide (2 patsienti) kehakaalust ■■■ – ■■■ € kahe aastas kohta.
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	Eesti Nefroloogide Selts taotleb uue ravimikomponendi lisamist olemasolevasse ravimiteenusesse, mis võimaldaks kasutada bioloogilist ravi ravulizumabiga (Ultomiris) atüüpilise hemolüütilis-ureemilise sündroomi (aHUS) korral.

	<p>Ravulizumabi efektiivsust ja ohutust aHUS ravis on uuritud kahes mitmekeskuselises, üherühmalises III faasi uuringus, millest üks (laste uuring) on käimasolev. Kuigi otseseid võrdlevaid uuringuid ravulizumabi ning ekulizumabi vahel pole tehtud ning uuringutes oli mitmeid erinevusi disainis ning kaasatud patsientides, siis oli esmase tulemusnäitaja (täielik TMA ravivastus) saavutanute osakaal mõlema ravimi puhul sarnane (53,6% vs 56,1%). Kuna toimeainete mehhanism on sama, siis võib eeldada, et efektiivsus ning ohutus on sarnased. Kuna ravulizumabil on pikem eliminatsiooni poolväärtusaeg, siis tuleb seda manustada harvem kui ekulizumabi (2 nädala tagant vs 8 nädala tagant). Seega võib toimeaineid pidada efektiivsusest ja ohutuselt samaväärseks ning ravulizumabi eeliseks on mugavam manustamine.</p> <p>Kuna ekulizumabi kasutamisele on kehtestatud rakendustingimused, mis lubavad standarddoosi peale esimest kolme ravikuud kasutada vaid on neerusiirikus aHUSi retsidiveerumisest tingitult lõppstaadiumi neeruhaigus vaatamata varem saadud ekulizumabi ravile ning teistel patsientidel manustada ekulizumabi SPC-s soovitatud harvem, siis kujuneb ravulizumab oluliselt kallimaks kui ekulizumab. 2 patsiendi puhul võib kahe raviaasta kohta lisakulu ravulizumabi kasutamisel ekulizumabi asemel ulatuda sõltuvalt patsiendi kehakaalust ■■■ – ■■■ €. Lisaks, kuna peatselt on oodata turule ekulizumabi biosimilare, siis kujuneb lisakulu mõne aja pärast veelgi suuremaks.</p> <p>Kuigi ravulizumabi eeliseks on harvem manustamine, siis arvestades samaväärset efektiivsust/ohutust ekulizumabiga ning tekkivat lisakulu, ei saa haigekassa pidada ravulizumabi hüvitamist pakutud hinna juures põhjendatuks.</p>
--	--

5. Kasutatud kirjandus

¹ Eric Rondeau et al. The long-acting C5 inhibitor, Ravulizumab, is effective and safe in adult patients with atypical hemolytic uremic syndrome naïve to complement inhibitor treatment. *Kidney International* (2020) 97, 1287–1296; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.01.035>

² Study of Ravulizumab in Children and Adolescents With Atypical Hemolytic Uremic Syndrome (aHUS) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03131219>

³ Ravimi omaduste kokkuvõte

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/ultomiris-epar-product-information_et.pdf

⁴ <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10564>

⁵ <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/ravulizumab-ultomiris-full-smc2330/>