

MTH esitanud eksperdi vastused esitatud küsimustele (taotlus 1158)

**1. Teenus 332R võimaldab patsientide raviks kasutada nii ensüümasendusravi kui miglustaati. Miglustaadi ametlik näidustus on: täiskasvanud patsientide kerge või mõõduka I tüüpi Gaucher' tõve puhul suukaudseks manustamiseks. Ravimit võib kasutada vaid selliste patsientide raviks, kellele ensüümasendusravi ei sobi. Ravimi omaduste kokkvuõttes on seejuures kirjeldatud järgmist: määravaima tähtsusega uuringud sooritati patsientidega, kellel ei olnud võimalik ensüümasendusravi teostada või kes seda ei soovinud. Taotleja poolt on kirjeldatud, et hetkel ensüümasendusravil olevatest patsientidest on kahel probleemid ravi soostumusega. Palume lähemalt selgitada, kas antud patsiendid võiksid Teie hinnangul sobida raviks miglustaadiga.**

Miglustaat on tõesti alternatiivne võimalus eliglustaatravile. Eestis puudub ravikogemus nii miglustaat- kui eliglustaatraviga. Siiski, kirjanduse andmetel on miglustaatravi problemaatiline ja seotud oluliste kõrvaltoimetega.

Miglustaadi efektiivsust, millel põhineb Euroopa Ravimiameti näidustus, on uuritud 3 uuringus, kahes mitte-randomiseeritud uuringus, kokku 46 patsiendil ja ühes randomiseeritud uuringus 36.-l ensüümasendusraviga stabiliseeritud 1. tüübi Gaucher' tõvega patsiendil. Euroopa Ravimiamet hindab miglustaadi efektiivsust mõõdukaks.

Miglustaatravi soostumus võib olla halvem, kuna tablette tuleb võtta 3 korda päevas. Kolme aasta möödudes jäi ainult 50% patsientidest miglustaatravile. Diarröa esines 86%-l, kaalulangus 64%-l ja kõhuvalu 40%-l patsientidest. Miglustaat põhjustab spermatogeneesi häireid ja seetõttu peavad meespatsiendid kasutama ravi ajal ning kolm kuud peale ravi tõhusaid kontratseptiivseid meetodeid. Miglustaat läbib platsenta. Seetõttu on miglustaat vastunäidustatud raseduse ajal ja patsientidele, kes soovivad rasestuda. Reproduktiivses eas naised peavad samuti kasutama tõhusaid kontratseptiivseid vahendeid. Miglustaat läbib hematoentsefaalse barjääri. Uuringud on näidanud, et neuroloogilised kõrvaltoimed esinevad üle 30%-l patsientidest. Peamised neuroloogilised kõrvalnähud on perifeerne neuropaatia, treemor ja kognitiivse funktsiooni häired. Viis Gaucher' tõve patsienti kaebasid mälu kaotuse üle. Miglustaati ei ole uuritud raske Gaucher' tõvega patsientidel, mis on defineeritud kui Hb < 90 g/l või Tr < 50 x10<sup>9</sup>/l või kui esineb aktiivne luuhaigus.

Kõige olulisem on teave, et kui 1. tüübi Gaucher' patsiendid, kes saavad ensüümasendusravi imiglütseraasiga ja ravi vahetatakse miglustaatravi vastu, siis on oht trombotsütopeeniale ja tõuseb samuti tsitotriosidaasi tase, mis näitab et on oht haiguse destabiliseerumisele. Seetõttu miglustaat ei sobi kõigile 1. tüübi Gaucher' tõve patsientidele. Euroopa Ravimiameti hinnangul miglustaat ei hoia Gaucher' tõve stabiilsena võrreldes ensüümasendusraviga.

Ekspertina arvan, et võttes arvesse teostatud uuringud, efektiivsuse ja kõrvaltoimed, on eliglustaat eelistatum miglustaatravi ees.

**2. Austraalia eksperdid ei langetatud eliglustaadi hüvitamise osas positiivset otsust tulenevalt asjaolust, et otsese võrdlusuuringu ENCORE tulemustest lähtuvalt ei saanud kliiniliselt olulist halvemust välistada. Ekspertid leidsid, et uuringus eeldefineeritud kliiniliselt olulise mitte-halvemuse lävendil 25% ei ole kliinilist alust ning et sellise lävendi valikut ei ole taotleja poolt rahuldavalt põhjendatud. Arutleti ka küsimuse üle, kui**

**ENCORE uuringu tulemuste analüüs oleks põhinenud ravikavatsuslikul analüüsimeetodil (mitte protokollijärgsel), oleks tõenäoliselt eliglustaadi halvemus võinud saada tugevamat kinnitust. Lisaks olid eksperdid seisukohal, et uuringuandmed ei toetanud väited eliglustaadi samaväärsusest efektiivsusest ja ohutusest võrreldes imiglütseraasiga.**

**Ekspertid juhtisid tähelepanu asjaolule, et ENCORE uuringus oli patsientidel, keda raviti eliglustaadiga, võrreldes imiglütseraasiga statistiliselt oluliselt rohkem raviga seotud kõrvaltoimeid, sealhulgas tõsiseid kõrvaltoimeid: minestamine, südame rütmihäired ja südame juhteteede häired.**

**Avaldatud hinnang leitav siit: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2015-07/files/eliglustat-psd-july-2015.pdf>**

**Millised on Teie seisukohad Austraalia ekspertide väidete osas? Kas Teie hinnangul uuringus kasutatud 25% samaväärsuse lävend on kliiniliselt põhjendatud ja ravimeetodite samaväärsus piisavalt tõendatud? Kuidas kommenteerite kõrvaltoimetega seonduvat?**

ENCORE uuringu tõenduspõhisust on põhjalikult uurinud Euroopa Ravimiamet. Erinevalt Austraalia PBAC hinnangust leidis Euroopa Ravimiamet, et eliglustaadi efektiivsus 1. tüübi Gaucher' haiguse stabiliseerimisel peale ensüümasendusravi on tõestatud. Juhul, kui Euroopa Ravimiamet oleks olnud Austraalia PBAC agentuuriga samal arvamusel, siis puuduks ka eliglustaadil euroopas hetkel kehtiv müügiluba. Täpsemalt väljendas Euroopa Ravimiamet oma hinnangus, et eliglustaat täitis uuringu eesmärgi - mitte-vähem efektiivsuse kriteeriumi, et eliglustaat säilitab patsientidel haiguse stabiilsuse peale imiglütseraasi ravi. Samas märgib Euroopa Ravimiamet, et lähtudes jäigast statistikast sisaldas andmete esmane analüüs I tüübi viga ja seetõttu ei täida regulatoorseid nõudeid. Vähem-efektiivsuse määr -20% ei olnud üheselt tõestatav. Sellele vaatamata leidis Euroopa Ravimiamet, et eliglustaati võib pidada imiglütseraasile alternatiivseks raviks stabiliseeritud patsientidel, kuna üle 80% patsientidest jäid uuringus stabiilseks, sõltumata raviviisist.

Uuringus oli müügiloa hoidja defineerinud vähem-efektiivsuse määraks -25% ja see oli uuringus -18,6%. Kokkuvõttes Euroopa Ravimiamet aktsepteeris uuringu tulemust. Ekspertidina toetan Euroopa Ravimiameti arvamust ja erinvalt Austraalia PBAC agentuurist leian, et ENCORE uuring oli positiivne ning eliglustaat on esnüümasendusraviga stabiliseeritud haigetel sarnase kliinilise efektiivsusega, kui ensüümasendusraviga jätkata. Oma hinnangus olen toonud välja fakti, et kõik patsiendid ei jää stabiilseks ja seetõttu tuleb haiguse aktiivsust regulaarselt monitoorida. Samas on vajalik haiguse aktiivsust monitoorida ka ensüümasendusravi jätkamisel. Vastav hoiatus on välja toodud eliglustaadi ravimomaduste kokkuvõttel. Samuti tuleb käsitleda haiguse võimalikku destabiliseerumist meditsiinitöötajate ja patsientide koolitamisel.

Eliglustaadi kõrvaltoimeid hindasin kokkuvõtvalt. ENCORE uuringus spetsiifiliselt oli tõesti eliglustaadi grupis kõrvaltoimeid rohkem kui imiglütseraasi grupis. Kõrvaltoimete hindamisel tuleb silmas pidada, et see ei ole lõplikult objektiivne, sest patsiendid olid juba varasemalt imiglütseraasi ravil ja raviga kaasnevaid esmaseid kõrvaltoimeid ei olnud antud uuringus võimalik hinnata. Objektiivsem on hinnata kõrvaltoimeid, kui ravi mõlemate ravimitega alustatakse samaaegselt või kui ravi algusest on vähemalt üks aasta möödunud. Kõrvaltoimeid kokku esines eliglustaatravi grupis 92% ja imiglütseraasravi grupis 79%. Eliglustaadi grupis oli

enamik kõrvaltoimed kas kerge või keskmise raskuastmega. Registreeriti 11 tõsist kõrvaltoimet 11/106 patsiendist (10%). Ükski raske kõrvaltoime ei olnud otseselt seotud eliglustaatraviga. Kõrvaltoimed olid seotud haigusega nagu hepatotsellulaarne kartsinoom, mis retrospektiivselt hinnates oli olemas juba enne uuringu alustamist. Lisaks registreeriti koletsüstiit, liigese nihestus ja hospitaliseerimised divetikuliidi, emaka leiomüoomi, appenditsiidi, koletsüstiidi, mammoplastika ja iseheemilise koliidi tõttu. Kaks patsiendi eliglustaadi ravigrupis (2%) ja üks imiglütseraasi ravigrupis (2%) katkestasid uuringu südame tahhükardia tõttu, kuid olulisi EKG muutusi ei leitud. Ühel patsiendil eliglustaadi ravigrupis diagnoositi müokardi infarkt ja ühel patsiendil imiglütseraasi ravigrupis psühhootiline haigus, mõlemad kõrvaltoimed hinnati olevat põhjustatud muudest põhjustest kui ravi. Kõige sagedasemad eliglustaadi kõrvaltoimed ENCORE uuringus olid kõhulahtisus 5 patsiendil (5%), liigesvalu 4 patsiendil (4%), väsimus 4 patsiendil (4%) ja peavalu 4 patsiendil (4%). Enamusel kõhulahtisuse episoodidest ei leitud seost raviga ja ükski episood ei vajanud ravi ega eliglustaadi doosi muutmist. Kokkuvõtvalt leiti, et eliglustaat ei põhjusta olulisi EKG muutusi. Kolmel patsiendil neljast, kellel tekkis sünkoop, olid olemas eelnevalt sünkoopi soodustavad faktorid – verevõtmine, söömata olemine ja valu. Ühel patsiendil oli sünkoop esinenud juba varasemalt. Kõik sünkoobi episoodid lahenesid ja ei põhjustanud ravi katkemist ega doosi muutmist. Südame rütmihäireid sünkoobi episoodi järgselt EKG-des ei tuvastatud. Olulisena tuleb välja tuua uuringus leitud patsientide eelistuse, et 1. aasta möödudes soovisid kõik küsimustiku täitnud 93 patsienti jätkata ravi suukaudse eliglustaadiga, kuna see on mugavam või sobivam (81%) või kodune (69%) ravi. Eksperdina hindan, et eliglustaadi kõrvaltoimed ei põhjusta patsientidele ohtu, kuid nendest tuleb patsiente informeerida.