

Kas ravimi toimet võrreldes platseeboga saab Teie hinnangul pidada kliiniliselt oluliseks, arvestades, et RAPID uuringu järgi aeglustab Respreeza kopsukoe tiheduse vähenemist TLC juures, kuid uuring ei näidanud Respreeza platseebost suuremat mõju näiteks ägenemiste arvule, kestusele ja raskusastmele, FEV<sub>1</sub> vähenemisele ega patsiendi elukvaliteedile? Palun vastust selgitada.

AATKOK haigete uuringute ajaloos ( kontrollita jälgimisuuringud, kontrollitud jälgimisuuringud, randomiseeritud kontrollitud uuringud) on RAPID ja RAPID-OLE ( jätku-uuring) korral esmakordselt kliiniliselt olulise mõju suurust iseloomustava esmase tulemusnäitajana kasutatud kopsukoe tiheduse vähenemist, mille vahe osutus platseeboga statistiliselt oluliseks, kusjuures ka hilinenud ravialgusega haigete grupi isikud demonstreerisid statistiliselt olulist ravivastust. Kopsukoe kadu, mis oli tekkinud platseebo perioodis, ei olnud aga võimalik enam hiljem alustanutel samas määras tagasi pöörata. Teiseste eesmärkidenäitajate hinnati mitmeid funktsionaalseid ja sümptomaatilisi tulemusnäitajaid, millest ravi foonil saavutatud AAT eesmärkkonsentratsioon ja *post-hoc* analüüsis leitud pöördvõrdeline seos kopsukoe tiheduse aastase vähenemise ja seerumi AAT kontsentratsiooni taseme vahel olid statistiliselt olulised. Tõepoolest, RAPID JA RAPID-OLE uuringus ei esinenud teiseste tulemusnäitajate seas statistiliselt olulisi erinevusi, st ei leitud Respreeza platseebost suuremat mõju ägenemiste arvule, kestusele ja raskusastmele, FEV<sub>1</sub> vähenemisele ega patsiendi elukvaliteedile.

Statistiliselt olulisuse puudumine ei tähenda tegelikkuses, et teguri mõju eksisteeri. Nimetatud teiseste tulemusnäitajate osas oli Respreeza siiski parem kui platseebo ja ilmselt oleks teatud tingimustes ( suurem uuritavate hulk, pikem uuringuaeg) saavutatud ka oluline erinevus. Pakuksin mõned selgitused, miks RAPID/RAPID-OLE (seni suurima AAT ) uuringu tulemused on võetud vaatamata eelpoolnimetatud faktidele, ravijuhiste oluliste otsuste aluseks ja mistõttu pean nimetatud uuringu tulemusi piisavaks tõendamaks AAT ravitulemuslikkust AAT-KOK haigetel:

- AATD on harvikaigus, mistõttu kliinilistes uuringutes ( varasematele uuringutele on ette heidetud ka puudusi uuringu disainis) osalenud isikute arvud ei ole piisavad tõestamiseks statistilist olulist teguri mõju, kuna seda on uuritud väikesel arvul isikutel
- FDA ja ERS dokumentide alusel on kopsutiheduse muutus kompuutertomograafilisel uuringul loetud tundlikuks kliiniliseks emfüseemi progressiooni markeriks ( Kanada ravijuhis 2012a annab tulemusnäitajale KT-kopsukoe tiheduse muutus järgneva hinnangu: asendusravi hinnatav tulemuslikuks (B).
- Varasemad uuringud, mille korral esmase tulemusnäitajana kasutati märksa vähemtundlikuid näitajaid- füsioloogilised muutused ( FEV<sub>1</sub> dünaamika) ja kliinilised avaldused ( elukvaliteet, ägenemised, ägenemiste raskus), ei õnnestunud näidata asendusravi kliiniliselt olulist mõju ( Kanada ravijuhis 2012a annab tulemusnäitajale ägenemised/elukvaliteet järgnevad hinnangud: pole tõendust asendusravile (B)
- kerge ja mõõduka raskusega AAT-KOK haigete suremus on madal, ilmselgelt on suremuses oluline vahe kerge ( FEV<sub>1</sub> >70% eeldatavast) ja raske haiguse ( 30% > FEV<sub>1</sub> < 50% eeldatavast) korral. Kliinilistes uuringutes ei ole õnnestunud ravi saanute suremusnäitaja kliiniliselt olulist muutust kinnitada, kuid AATD registri andmeil on suremus madalam ravi saavate patsientide hulgas ( FEV<sub>1</sub><50%). Selleks, et hinnata ravi mõju suremusele, on vajalikud suuremad uuritavate hulgad ja pikem uuringuaeg.

Eetilistel põhjustel ei ole aga platseebokontrollitud uuringu kestvuse pikendamist peetud õigustatuks ( Kanada ravijuhis 2012a annab tulemusnäitajale suurem järgneva hinnangu: asendusravi hinnatav tulemuslikuks (C).

- FEV<sub>1</sub>, mida kasutame KOK haiguse diagnoosimisel, raskuse ja haiguse süvenemise hindamisel, ei kajasta päris objektiivselt haiguse tegelikku ja pidevat süvenemist ning pole seega emfüseemi korral sobivaim marker ( Kanada ravijuhis 2012a annab tulemusnäitajale FEV<sub>1</sub> langus järgnevad hinnangud: pole tõendust asendusravile (B); asendusravi hinnatav tulemuslikuks (C)
- FEV<sub>1</sub> püsib suhteliselt kaua heal tasemel ning langusega muutus toimub alles kopsukoe olulise vähenemise korral
- FEV<sub>1</sub> dünaamika aeglustub või puudub üldse väga raske haiguse korral, samal ajal kui kompuutertomograafiline kopsukoe vähenemine ning kopsude gaasivahetusevõime ( DLco) langus on jätkuvalt demonstreeritavad
- füsioloogiliste muutuste (FEV<sub>1</sub>) dünaamika on isegi kiire funktsioonilangusega haigetel vähene /aeglane selleks, et saada kiiret kinnitust haigust modifitseeriva ravi toimele. Haiguse füsioloogilist progressiooni näeksime palju pikema aja vältel, kui seni AAT-KOK kliinilistes uuringutes kasutatud on ( nt tervisliku seisundi muutus kiire FEV<sub>1</sub> langusega haigetel hakkab näitama dünaamikat alles 4-ndast aastast *Stockley RA et al Resp Research ( 2018) 19: 137*).
- RAPID ja RAPID-OLE uuringus osalenute vereseerumist määratud emfüseemi progressiooni biomarkeri, elastiini lagunemist kajastava desmosiin/ isodesmosiini tase näitas post-hoc analüüsis ravi saanutel alates kolmandast kuust statistiliselt madalamat biomarkerite taset. Statistiline erinevus mitte ainult ei püsinud, vaid suurenes ajaga ( 24-48 kuu vahemikus), mis veenab ravimi kumulatiivses ning ajapikku saavutatavas ja hoitavas efektis. RAPID/RAPID-OLE uuring näitas esmakordselt biomarkeri ja kliinilise markeri (kopsukohe tihenduse langus) omavahelist statistiliselt olulist seost. Samuti leiti nõrk, kuid statistiliselt oluline seos biomarkerite taseme ning FEV<sub>1</sub> muutuse vahel ( *Shuren MA et al Chronic Obstr Pulm Dis. 2017; 4(1): 34-44*)