

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus	Transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi ravi vutrisiraaniga, 1 annus
Taotluse number	1602
Kuupäev	14.04 2024

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged ja asjakohased. Näidustuse aluseks oleva haiguse iseloomustus on esitatud piisava põhjalikkusega. Tegemist harvikaigusega, millel Eestis puudub Tervisekassa rahastatav haiguspetsiifiline ravi. Haiguskulgu võib muuta maksasiirdamine, millel on pikad ravijärjekorrad ning millega kaasneb oluline perioperatiivne risk ja eluaegne immuunsupressiivne ravi.

Haigus põhjustab progresseeruvat puuet ning on surmaga lõppev. Eestis on kättesaadavad erinevad sümptomaatilised ravimeetodid, mis ajutiselt parandavad elukvaliteeti (nt karpaalkanali sündroomi kirurgiline ravi, glaukoomi ravi, südamestimulaatori paigaldamine), kuid on nii patsiendile kui tervishoiusüsteemile koormavaks, kuna nendega kaasnevad mitmed erialaarstide vastuvõttud, uuringud ja protseduurid.

Maailmas on välja töötatud mõned haiguspetsiifilised ravimid. Tafamidis on transtüretiiniga selektiivselt seonduv molekul, mille efektiivsust uuriti 2012ndal aastal randomiseeritud topeltpimedas kliinilises uuringus. Leiti polüneuropaatia süvenemist aeglustav efekt (1), mis pikemas perspektiivis ei jäänud püsima (12). Inoterseen on antisense oligonukleotiid, mis selektiivselt seondub transtüretiini mRNA-ga, põhjustades selle lammutamise ning vältides nõnda transtüretiini sünteesi. Inoterseeni manustatakse iganädalaselt subkutaanse süstena. Inoterseeni efektiivsust uuriti 2018ndal aastal NEURO-TRR randomiseeritud topeltpimedas platseeboga kontrollitud uuringus. Leiti, et inoterseen vähendas oluliselt neuropaatiast põhjustatud sümptomeid ja parandas elukvaliteeti. Esines aga mitmeid häirivaid kõrvaltoimeid: iiveldus (31,3%), nõrkus (25%), kõhulahtisus (24%), peavalu (23,3%), müalgia (15,2%), oksendamine (15,2%). Ohtlikest kõrvaltoimetest esines glomerulonefriit (3-l uuritaval, 3%) ja trombotsütoopenia (3-l uuritaval, 3%), mis ühel juhul põhjustas surmaga lõppenud intratserebraalset hemorraagiat (14). Seetõttu on vajalik inoterseenravil olevate patsientide sage jälgimine trombotsütoopenia kujunemise ja neerufunktsiooni halvenemise osas. Minimaalselt tähendab see jälgimist iga kahe nädala järel, ning raske trombotsütoopenia kujunemisel igapäevast jälgimist (1, 11). Patisiraan ja vutrisiraan on siRNA-d (*small interfering RNA*), mis seonduvad TTR mRNA-ga, vältides nõnda translatsiooni ning transtüretiini sünteesi. Patisiraani efektiivsust on uuritud 2018ndal aastal APOLLO uuringus ning leiti statistiliselt oluline kliiniline efekt polüneuropaatia ravis ning haiguskulu pidurdamisel võrreldes platseeboga (13).

Nimetatud haiguspetsiifiliste ravimite efektiivsust ei ole kliinilistes uuringutes omavahel võrreldud.

2. **Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus**
Taotluses esitatud haiguse iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane.

3. **Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel**

Tervishoiuteenuse kliinilist efektiivsust on uuritud ühes randomiseeritud 3. faasi uuringus (HELIOS-A), mille tulemused on taotluses korrektselt esitatud. Uuring on avaldatud 2022-1 aastal. Uuringus võrreldi vutrisiraani ja platseebo efektiivsust päriliku amüloidoosi põhjustatud 1. ja 2. staadiumi polüneuropaatia ravis. Uuringu nõrkuseks on väline platseebrogrupp – kasutati APOLLO uuringu (patisiraan vs platseebo) andmeid. Põhjenduseks on mõlema uuringu värbamiskriteeriumite ja tulemusnäitajate sarnasus. Andmete statistilise analüüsi põhjal ei esinenud olulist varieeruvust uuringugruppide baasandmetes. Lisaks oli uuringus võrdlusgrupp, kes sai raviks patisiraani.

Esitatud andmed on asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning tulemused on korrektsed. Vutrisiraan oli võrreldes platseeboga selgelt efektiivne ning tulemused olid statistiliselt ja kliiniliselt olulised. Patisiraaniga ravitud grupis olid tulemused sarnased vutrisiraanile, statistilist analüüsi andmete võrdluse kohta ei tehtud. Arutelu tuuakse välja eelised patisiraani ees: harvem manustamissagedus (iga 3 kuu järel vs iga 3 nädala järel), väiksem transtüretiini sisalduse varieeruvus seerumis, subkutaanse manustamisega kaasnev eelis intravenoosse manustamise ees ning premedikatsiooni mittevajalikkus (5).

4. **Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta**

Andmed ravimi ohutuse kohta vastavad Euroopa Ravimiameti koostatud ravimi infolehel toodud andmetele, mis põhinevad HELIOS-A randomiseeritud kliinilisel uuringul (8).

5. **Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas**

Kuna tõenduspõhised andmed kliinilisest uuringust on olemas, ei ole avalduses eraldi ära toodud publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas. PubMedi otsingu põhjal ei ole ravimi kasutamise kohta haigusjuhtumeid (*case report*) avaldatud.

6. **Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega**

Taotluses ei ole alternatiivseid tõenduspõhiseid raviviise välja toodud, kuna Eestis rahastatavad haigusspetsiifilised alternatiivid puuduvad.

7. **Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes**

Taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid. Lisan veel kaks ravijuhist:

2021 avaldatud Šveitsi ravijuhis: Management of transthyretin amyloidosis. Guidelines from the 1st Swiss Amyloidosis Network Consensus Conference. Ravi esmavalikuna soovitatakse haiguskuulgu modifitseerivat ravi käesolevalt Šveitsis heakskiidetud ravimitega. Esmavalikuks päriliku amüloidoosi neuropaatilise vormi puhul tuuakse välja patisiraan. Kardialese amüloidoosi ravi näidustuseks on nii patisiraan kui tafamidis. Teise rea valikuks on nii neuropaatilise kui kardialese vormi puhul maksasiirdamine. Ravijuhis mainib vutrisiraani kui hetkel

ravimiuuringus uuritavat ravimit. Ravijuhendis on mainitud inoterseeni, kuid see ei ole saanud Šveitsis müügiluba (6).

2023 avaldatud Poola ravijuhis: Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of the Polish Cardiac Society. Ravijuhis keskendub kardiaalse amüloidoosi ravile, kuid põgusalt on mainitud ka polüneuropaatia. Kardiomüopaatia ravis tuuakse haiguskulgu modifitseeriva ravimina välja tafamidid. Inoterseeni, patisiraani ja vutrisiraani mainitakse kui 1. ja 2. staadiumi polüneuropaatia ravis näidustatud ravimeid, mille efektiivsus ja ohutus kardiomüopaatia ravis vajab tõenduspõhist kinnitust (7).

Oluline viide on 2023 aastal avaldatud NICE juhised vutrisiraani kasutamise kohta, mis toob välja eelised sama ravimigrupi kuuluva patisiraani ees: vutrisiraani manustatakse subkutaanselt, kuid patisiraani intravenoosselt. Subkutaanne manustamine on patsiendisõbralikum, kiirem ja tervishoiuressurssi säästvam viis (10).

Euroopa Ravimiameti infolehel kirjeldatakse juhiseid patisiraani manustamiseks: ravimit manustatakse iga 3 nädala järel intravenoosselt (võrdluseks, vutrisiraani manustatakse 1 kord iga 3 kuu järel). Patisiraani manustamise eelselt on vajalik premedikatsioon vähemalt 60 minutit enne infusioonialgust: intravenoosne kortikosteroid (näiteks deksametasoon 10 mg), H1 blokaator (difenhüdramiin 50 mg või samaväärne) ja H2 blokaator (ranitidiin 50 mg või samaväärne), lisaks suukaudne paratsetamool 500 mg. Patisiraani manustatakse ligikaudu 80 minuti jooksul (9). See tähendab suuremat ravimikoormust ja ajakulu patsiendile ning suuremat tervishoiuressurssi. Patisiraani kodust manustamist võib kaaluda patsiendil, kes on talunud hästi vähemalt 3 infusiooni, kuid kodus peab infusiooni tegema tervishoiuspetsialist (9). Vutrisiraani manustamise eelselt ei ole premedikatsioon vajalik ning sellega ei kaasne intravenoosse manustamisega seotud lisariske.

Kokkuvõttes on enamik ravijuhiseid välja antud enne HELIOS-A uuringutulemuste avaldamist ja enne müügiluba väljastamist, ning need keskenduvad kardiomüopaatia ravile. Olemasolevad ravijuhised soovivad päriliku amüloidoosi ravis esmavalikuna haiguskulgu modifitseerivat ravi. Polüneuropaatia ravis on näidustatud patisiraan; Šveitsi juhised viitavad inoterseenile, kuid mainib, et see ei ole Šveitsis saanud müügiluba. Poola juhised (2023) viitab nii inoterseenile kui vutrisiraanile. Võrreldes patisiraani manustamisega on vutrisiraani manustamine lihtsam ja nõuab vähem ressursse nii patsiendilt kui tervishoiusüsteemilt, mistõttu võiks see olla eelistatud ravim.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Taotluses on esitatud andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta on üldsõnalised. Ettevalmistavaid tegevusi, kaasatud personal, teenuse osutamise koht, kasutatavad tarvikud ja tegevuse sooritamise aega ei ole täpselt kirjeldatud. Kuluandmeid taotluses esitatud ei ole (esitatud eraldi).

Kirjeldatud raviskeem vastab ravimitootja ja Euroopa Ravimiameti soovitudele (25 mg s.c. üks kord iga 3 kuu järel). Patsiendid, kes saavad ravi vutrisiraaniga, peavad lisaks tarvitama A-vitamiini 2500 – 3000 IU päevas (8).

Ravim on näidustatud 1. ja 2. staadiumi polüneuropaatia raviks. Nõustun, et patsientidel, kel haigus ravi ajal progresseerub 3. staadiumi polüneuropaatiaks, tuleb ravi jätkamise otsus võtta vastu juhupõhiselt, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule (sama soovitus ka Euroopa Ravimiametilt) (10).

Täiendused: teenuse osutamiseks sobib vastuvõtukabinet, kus on olemas vajalikud naha desinfitseerimisvahendid. Ambulatoorse vastuvõtu ajast (20 – 30 minutit) piisab patsiendiõpetusest ja ravimi manustamisest. Ravimit võib säilitada toatemperatuuril. Mõistlik on ravim eelnevalt patsiendile retseptiga välja kirjutada, ning patsient tuleb vastuvõtule koos ravimiga. Ravimit võiks manustada õde. Kuna ravimi manustamine ei ole tehniliselt keeruline ning igapäevases praktikas on patsiendid võimelised endale subkutaanseid ravimeid manustama, võiks õde viia läbi süsteõppe ning kui patsient talub süste hästi, võiks patsient peale hästitalutud doose ravimit manustada ise kodustes tingimustes.

Ravi vastunäidustuseks on rasedus, kuna nii A vitamiini liiga kõrge kui liiga madal tase on seotud suurema väärengute riskiga (10). Patsient peab olema sellest teadlik ning kasutama efektiivseid rasestusvastaseid vahendeid. Vutrisiraanravi määrav arst ja ravimit manustav tervishoiutöötaja peavad patsienti selles osas nõustama. Rasedust planeerides tuleb ravi katkestada.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

- 9.1. Tervishoiuteenuse osutaja: taotluses nimetatud piirkondlikku haiglat, kuid minu hinnangul ei ole veenvat põhjust, miks ei peaks olema võimalik teenust osutada neuroloogia pädevusega keskhaiglates. Ainus probleem võib keskhaiglate puhul olla haiguse harvaesinemisest tingitud vähene kogemus, samas on keskhaiglates kõik võimalused haiguskulu ja ravi jälgimiseks olemas. Seega, kui haiguse ravi on alustatud piirkondlikus haiglas amüloidoosi ravi tundva arsti järelevalve all ning patsient talub ravi hästi, saaks edaspidi patsiendi soovil jätkata ravi elukohale lähemal asuvas keskhaiglas
- 9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp: taotluses märgitud ambulatoorne ravi on piisav
- 9.3. Raviarve eriala: taotluses märgitud neuroloogia eriala on piisav
- 9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks: ravimi manustamine on tehniliselt lihtne ning kvaliteetseks soorituseks võiks piisata ühekordsest kogemusest. Ravimi mõju hindamine haiguskulule on ravi määranud neuroloogi pädevuses.
- 9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus: tegemist subkutaanse ravimiga, mis on pakendatud spetsiaalsesse ühekordsesse süstlasse ning selle manustamine on sarnane teistele turul olevatele subkutaansetele ravimitele. Ravimi manustamiseks ei ole personali täiendavat spetsiaalset väljaõpet vaja.
- 9.6. Teenuseosutaja valmisolek: raviteenuse osutamise valmisolek on olemas. Ei ole vaja spetsiaalseid ruume, väljaõpet ega muid lisavahendeid peale ravimisüstla enda. Ravi alustatakse amüloidoosi ravi tundva arsti järelevalve all, ravimi manustajaks võib olla nii arst kui medõde. Arvestades senist subkutaansete

ravimite manustamise praktikat, on ilmselt mõistlik ambulatoorsel visiidil viia läbi patsiendiõpetus ning ravimi hea taluvuse korral saaks adekvaatne patsient manustada ravimit ka ise kodustes tingimustes.

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Andmed on õiged. Ravimiregistri põhjal on Amvuttral Eestis kehtiv müügiluba (alates 2022; müügiloa number EU/1/22/1681), kuid ravimit ei ole kordagi Eestisse toodud.

11. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes

Andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on hinnangulised ja põhinevad Euroopa Liidu riikide andmetel (levimusuuringud koos eksperthinnangutega). Nagu avalduses märgitud, ei ole Eestis haiguse levimust uuritud. Tervisekassa statistika põhjal on aastatel 2013 – 2023 esmakordselt diagnoositud haigust 2022 aastal, ning sel perioodil kokku on esmadiagnoose < 5 juhu. Diagnoosimist mõjutab arstide teadlikkus, mis tavaliselt aja jooksul paraneb (haruldaste haiguste haigusjuhtude põhjal kirjutatud artiklid, konverentsidel esitatud juhud, omavahel jagatud kogemus). Olemasolevate andmete põhjal tundub realistlik, et haigust diagnoositakse 1 – 2 juhtu aastas. Samas võib olla realistlik ka 1 esmadiagnoos kahe aasta jooksul. Seega järgneva nelja aasta jooksul on terviseseteenust vajavaid isikuid prognoostiliselt:

Aasta	Isikute arv:	Ravijuhtude arv isiku kohta:	Teenuse osutamise kordade arv aastast kokku:
1. Aasta	1 – 2	4	4 - 8
2. Aasta	2 – 3	4	8 - 12
3. Aasta	2 - 4	4	8 - 16
4. Aasta	3 - 5	4	12 - 20

Ravimit manustatakse 1 x kvartalis, kokku 4 annust aastas

12. Tervishoiuteenuse seos kehtiva loeteluga, ravimite loeteluga või meditsiiniseadmete loeteluga ning mõju töövõimetusele

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule: lisaks taotluses märgitud 3004 – Eriarsti korduv vastuvõtt, lisaksin ka 3018 – Eriõe esmane vastuvõtt ja 3019 – Eriõe korduv vastuvõtt.

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule: esitatud andmed on õiged (alternatiivne ravi puudub)

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? Esitatud andmed on õiged (teenus ei asenda olemasolevat)

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Andmed on õiged – tegemist on 100% uute ravijuhtudega.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal: andmed on õiged – lisandub käsimüügis saadaval olev A-vitamiin

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal: ei ole kohaldatav, kuna alternatiivne raviviis puudub

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele: esitatud andmed on õiged. HELIOS-A uuringu andmete põhjal säilitab tervishoiuteenus olemasolevat töövõimet või parandab seda. Teenust saav inimene ei pea teenusest endast tulenevalt viibima haiguslehel.

13. Hinnang patsiendi omaosaluse põhjendatusele ja patsientide valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult

Nõustun, et vastavalt Ravikindlustuse seadusele ei ole omaosalus põhjendatud.

1) teenuse osutamisega taotletav eesmärk ei ole Eesti tervishoius praegusel ajal saavutatav teiste, odavamate meetoditega

2) teenus on suunatud haiguse ravimisele, millega kaasneb elukvaliteedi paranemine

3) võttes arvesse teenuse hinda (463 500 USD aastase ravi hind) ning amüloidoosist põhjustatud negatiivset mõju töövõimele, ei ole kindlustatud isikud üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Nõustun, et tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus on madal. Ravi alustab amüloidoosi raviga kursis olev neuroloog, ravimit manustab tervishoiutöötaja. Ravi on näidustatud TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel 1. ja 2. staadiumi polüneuropaatia raviks. 3. staadiumi polüneuropaatia tähendab liikumiseks ratastooli vajamist või täielikult voodihaige olemist. Taotluses on toodud välja, et kui polüneuropaatia süveneb ravi ajal 3. staadiumisse, teeb arst otsuse ravi jätkamise osas juhupõhiselt, põhinedes üldisele riskide ja kasu hinnangule. On ebatõenäoline, et ravi jätkatakse inimesel, kellel see on selgelt osutunud ebaefektiivseks, või voodihaigel inimesel. Siiski võib olla vajalik määratleda täpsed kriteeriumid ravi lõpetamise kohta.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Patsiendi isikupära ei mõjuta ravi tulemusi (välja arvatud puudulik ravisoostumus, mille tõttu ravi ebaõnnestub)

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Taotluses esitatud tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused on põhjendatud. Ravi on näidustatud geneetiliselt kinnitatud transtüretiini mutatsiooniga inimestele, kellel on kliiniliselt ja neurofüsioloogiliselt esinev polüneuropaatia (TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel 1. või 2. staadium).

Siin on üks nüanss - nendel tingimustel hilineb ravi inimestel, kellel on haiguse avaldumisel haaratud ainult autonoomsed närvikiud. Sellisel juhul on neurofüsioloogilised uuringud korras. Autonoomsete närvikiudude düsfunktsiooni ei

ole võimalik kasutuseleolevate ENMG aparaatidega tuvastada. Autonoomse närvisüsteemi häired avalduvad ortostaatilise hüpotensiooni, suu- ja silmade kuivusena, erektsioonihäiretena, põiehäiretena, erinevate gastrointestinaalsete häiretena ning nende diagnoosimisel kasutatakse teistsuguseid uuringuid. Kuna haigus on progresseeruv, siis ühel hetkel on haaratud ka peenkiud ning müeliniseeritud sensoorsed ja motoorsed närvikiud, mis on tuvastatav peenkiudude uuringul ja ENMG-l, kuid patsiendil võivad eelnevalt olla aastaid elukvaliteeti häirivad autonoomse närvisüsteemi häired.

Seega võiks kaaluda, kas ravi näidustuseks võiks olla ka kliinilise uuringuga kinnitatud autonoomse närvisüsteemi düsfunktsioon geneetiliselt kinnitatud transtüretiini mutatsiooniga inimesel.

17. Kokkuvõte

Taodeldakse vutrisiraani lisamist tervishoiuteenuste loetellu geneetiliselt kinnitatud transtüretiini vahendatud päriliku amüloidoosi raviks täiskasvanud inimestel, kellel on TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia. Tervishoiuteenuste loetelus ei ole sellel näidustusel praegu alternatiivi. Vutrisiraani efektiivsust on uuritud ühes kliinilises uuringus (HELIOS-A), mille põhjal on tegemist hästitalutava ja efektiivse ravimiga. Kuna uuring on avaldatud 2022. aastal, on ravim Euroopa ravijuhistes vähekajastatud. Sveitsi ravijuhendis (2021) on transtüretiini vahendatud amüloidoosist põhjustatud polüneuropaatia ravis esmavalikuks patisiraan, teiseks valikuks maksasiirdamine. Vutrisiraanile viidatakse kui ravimile, mida uuritakse kliinilises uuringus. Poola ravijuhis (2023) keskendub kardiomüopaatia ravile, kuid põgusalt mainib ka polüneuropaatiat. 1. või 2. staadiumi ravis näidustatud ravimitena nimetatakse inoterseeni, patisiraani ja vutrisiraani. 2021. aastal avaldatud Euroopa Kardioloogide Seltsi akuutse ja kroonilise südamepuudulikkuse diagnoosimise ja ravi juhises on välja toodud, et päriliku transtüretiini vahendatud amüloidoosist põhjustatud polüneuropaatia ravis võib kaaluda patisiraani või inoterseeni. 2022 aastal avaldatud NICE juhise vutrisiraani kasutamise kohta toob välja mitmed kuluefektiivsust puudutavad nüansid, mille põhjal Ühendkuningriigis on transtüretiini vahendatud amüloidoosi ravi esmavalikuks vutrisiraan.

Vutrisiraanil on sarnane efektiivsus ja kõrvaltoimete profiil kui patisiraanil. Sagedaseimateks kõrvaltoimeteks olid jäsemevalu (15%) ja artralgia (11%). Ohtlikke kõrvaltoimeid ei avaldunud. Võrreldes inoterseeniga on seetõttu vutrisiraanil eelis: inoterseeniga ravitud inimestel esines sageli mitmeid häirivaid kõrvaltoimeid, ning ohtlikest kõrvaltoimetest trombotsütopeeniat (mis ühel juhul tüsistus letaalselt lõppenud intratserebraalse hemorraagiaga) ja glomerulonefriiti.

Võrreldes patisiraaniga on vutrisiraani kasutamine patsiendisõbralikum (subkutaanne vs intravenoosne manustamine; 1 annus iga kolme kuu järel vs iga 3 nädala järel; süsti tegemiseks kulub maksimaalselt mõni minut, intravenoosne manustamine koos premedikatsiooniga võtab aega 60 minutit + 80 minutit) ning ajalisi ja tervishoiuressurssi vähem nõudev ravi.

Tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise jaoks tuleks kohaldada tingimused, et haigus on geneetiliselt kinnitatud ning kliiniliselt ja neurofüsioloogiliselt on tuvastatud 1. või 2. staadiumi polüneuropaatia (TTR-FAP Coutinho klassifikatsiooni alusel). Omalt poolt pakun välja, et tervishoiuteenus

võiks olla näidustatud ka neile geneetiliselt kinnitatud haigusega patsientidele, kel on kliiniliselt tuvastatud (sümptomid, objektiivne leid + instrumentaalne uuring) autonoomse närvisüsteemi düsfunktsioon. Patsientidel, kel polüneuropaatia progresseerub vaatamata heale ravisoostumusele 3. staadiumi polüneuropaatiaks, tuleb kaaluda ravi lõpetamist, kuid see otsus võiks jääda juhupõhiselt raviarsti teha.

18. Kasutatud kirjandus

- (1) Poli L et al. Hereditary transthyretin amyloidosis: a comprehensive review with a focus on peripheral neuropathy (2023). *Front. Neurol.* 14:1242815.
<https://www.frontiersin.org/journals/neurology/articles/10.3389/fneur.2023.1242815/full>
- (2) Luigetti M et al. Diagnosis and Treatment of Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR) Polyneuropathy: Current Perspectives on Improving Patient Care. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020:16 109 – 123
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7041433/>
- (3) Benson MD et al. Diagnosis and Screening of Patients with Hereditary Transthyretin Amyloidosis (hATTR): Current Strategies and Guidelines. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2020:16 749-758
<https://www.dovepress.com/diagnosis-and-screening-of-patients-with-hereditary-transthyretin-amyloid-peer-reviewed-fulltext-article-TCRM>
- (4) Adams D et al. First European consensus for diagnosis management, and treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Curr Opin Neurol* 2016, 29 (suppl 1) S14-26
https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2016/02001/first_european_consensus_for_diagnosis,.3.aspx
- (5) Adams A et al. Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid*, 30:1, 18-26.
<https://doi.org/10.1080/13506129.2022.2091985>
- (6) Condoluci A et al. Management of transthyretin amyloidosis. Guidelines from the 1st Swiss Amyloidosis Network (SAN) Consensus Conference. *Swiss Medical Weekly.* 2021 Oct 20:151:w30053
<https://smw.ch/index.php/smw/article/view/3089/5142>
- (7) Grzybowski J et al. Diagnosis and treatment of transthyretin amyloidosis cardiomyopathy: A position statement of Polish Cardiac Society. *Polish Heart Journal.* Vol 81, No 11 (2023). doi: 10.33963/v.kp.97879
https://journals.viamedica.pl/polish_heart_journal/article/view/97648
- (8) Amvuttra, INN-vutrisiran. Ravimi omaduste kokkuvõte
https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/amvuttra-epar-product-information_et.pdf

- (9) Onpattro, INN-patisiran. Ravimi omaduste kokkuvõte
https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/onpattro-epar-product-information_et.pdf
- (10) Vutrisiran for treating hereditary transthyretin-related amyloidosis. NICE Technology appraisal guideline. 15 Feb 2023.
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta868>
- (11) Tegsedi, INN-inotersen. Ravimi omaduste kokkuvõte
https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/tegsedi-epar-product-information_et.pdf
- (12) Planté-Bordeneuve V et al. Long-term treatment of transthyretin familial amyloid polyneuropathy with tafamidis: a clinical and neurophysiological study. *J Neurol.* 2017 Feb; 264(2):268-276
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27878441/>
- (13) Adams D et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med* 2018; 379:11-21
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716153#body-ref-r16>
- (14) Gertz MA et al. Inotersen for the treatment of adults with polyneuropathy caused by hereditary transthyretin-mediated amyloidosis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 12(8), 701 – 711.
<https://doi.org/10.1080/17512433.2019.1635008>