

MEDITSIINILISE TÕENDUSPÕHISUSE HINNANG

Teenuse nimetus <i>märgitakse uuesti teenuse nimetus taotluses esitatud kujul.</i>	Ägeda maksaporfüüria ravi givosiraaniga, üks annus
Taotluse number <i>märgitakse taotluse number, mis elektroonsel taotlusel on esitatud faili nime alguses numbrikombinatsioonina ning paber kandjal hindamiseks esitatud taotlusel on see lisatud taotluse paremasse ülaserva.</i>	1606
Kuupäev	

NB! Vormil kursiivis olev tekst on informatiivne ning selle võib hinnangu koostamisel vormilt kustutada.

1. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

Teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud.

Hinnatakse, kas teenuse osutamise näidustused on õiged, asjakohased ning põhjendatud Eesti oludes. Vajadusel esitatakse omapoolsed täiendused/parandused koos selgituste ja põhjendustega ning viidetega vastavatele allikatele, mille põhjal on soovitus tehtud.

2. Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervise seisundi iseloomustus

Esitatud haiguse – **Äge maksaporfüüria (AHP)** iseloomustus on adekvaatne ja ajakohane. AHP levimuse kohta Eestis andmed puuduvad, tegemist on väga harva esineva haigusega. Viimase 25 aasta jooksul on TÜK Sisekliinikus olnud ravil 2 patsienti, viimase 5 aasta jooksul ei ole TÜK-is ühtegi AHP-ga patsienti ravil olnud, kuid käesolevalt on teada 1 patsient PERH-is.

Hinnatakse, kas esitatud haiguse või tervise seisundi iseloomustus (sh. etioloogia, levimus, sümptomaatika) on adekvaatne ja ajakohane.

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

Taotluses on esitatud kolm artiklit, mis kirjeldavad tulemusi 3. faasi kliinilisest uuringust ENVISION (NCT03338816):

Ventura et al. (2022). Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: 24-month interim analysis of the randomized phase 3 ENVISION study.

Balwani et al. (2020). Phase 3 Trial of RNAi Therapeutic Givosiran for Acute Intermittent Porphyria.

Kuter et al. (2023). Efficacy and safety of givosiran for acute hepatic porphyria: Final results of the randomized phase III ENVISION trial.

Taotluses on esitatud andmed suurima patsientide arvuga kliinilise uuringu kohta (ENVISION), mis on selle harva esineva haiguse kohta läbi viidud. ENVISION

uuringu tulemused on publitseeritud viimase 4 aasta jooksul tunnustatud ajakirjades. Kõigi kolme artikli viited on taotluses märgitud ja kättesaadavad.

Andmed givosirani tulemuslikkuse kohta (topelt-pimedas faasi tulemused 6.kuul, avatud faasi vahetulemused 24. kuul ja uuringu lõpptulemused 36. kuul) on esitatud asjakohaselt ja kokkuvõtlikult.

Esmase tulemusnäitajana hinnati porfüüriahoogude ehk ägedate atakkide aastane määr (AAR; annualised attack rate) ägeda vahelduva porfüüriaga (AIP) patsientidel uuringu topelt-pimedas faasis 6 kuu jooksul, avatud uuringul (24ndal kuul) ja avatud uuringul (36ndal kuul).

Givosiraan vähendas uuringu esimese 6 kuuga akuutsete atakkide aastast määra (AAR) 74% võrra võrreldes platseeboga. Rühmadevaheline erinevus oli 74% givosiraani kasuks ($p<0,001$). Mediaan AAR givosiraani ja platseebo rühmades oli vastavalt 1,04 ja 10,65 (suhteline erinevus 90%). Langus haigushoogude sageduses ilmnis juba esimese kuu jooksul ja püsis kogu uuringuperioodi vältel. 50%-l patsientidest givosiraani rühmas ei esinenud uuringu jooksul ühtegi porfüüriahoogu, võrreldes 17%-ga platseeborühmas.

Avatud uuringufaasis (24. kuul) püsis AAR määr kogu AHP populatsioonis givosiraaniga madalal tasemel. Pidevalt givosiraani saanud rühma patsientidel oli mediaan AAR topelt-pimedas faasi ajal 1,00 ning avatud faasi ajal 0,00. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR 10,65-lt topelt-pimedas faasis 1,35-ni avatud faasis. Patsientide osakaal, kellel ei esinenud ühtegi ägedat atakki, suurenes avatud perioodil veelgi: kui topelt-pimedas faasi lõpus oli see pideva-givosiraani rühmas 67%, siis 21.-24. kuul oli see näitaja 83%. Patsientidel, kes lülitusid ümber platseebolt givosiraanile, suurenes see näitaja 24%-lt 76%-ni.

Uuringu 36. kuul (avatud faas) oli kogu AHP populatsioonis pidevalt givosiraani saanud rühma patsientide mediaan AAR 0,36. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR uuringu lõpuks 0,87-ni. Patsientide osakaal, kellel ei esinenud ühtegi ägedat atakki, oli pideva-givosiraani rühmas uuringu 33.-36. kuul tõusnud 86%-ni. Patsientidel, kes lülitusid ümber platseebolt givosiraanile, suurenes see näitaja 92%-ni.

Teised tulemusnäitajad:

- aminolevuliinhappe (ALA) tase uriinis uuringu 3. ja 6. kuul (AIP-ga patsientidel)
- porfobilinogeeni (PBG) tase uriinis uuringu 6. kuul (AIP-ga patsientidel)
- AAR AHP-ga patsientidel uuringu 6. kuul
- hemiini kasutamine (AIP-ga patsientidel)
- igapäevased halvimid skoorid valu, väsimuse ja iivelduse hindamisel (AIP-ga patsientidel): mõõdeti skaalal 0-st 10-ni, kus kõrgemad skoorid tähistasid raskemaid sümptomeid
- muutus SF-12 füüsilise tervise komponentide üldskooris (PCS): varieerus vahemikus 0-st (halvim) 100-ni (parim), kliiniliselt oluline muutus kui skoori erinevus 2-5 punkti
- ohutus / kõrvaltoimete esinemine

Givosiraan saavutas 6. kuuks statistiliselt olulise paranemise kõikides teistes efektiivsuse tulemusnäitajates võrreldes platseeboga. Saavutatud efektiivsustulemused püsisid või jätkasid paranemist avatud faasis kuni 36. kuuni. Givosiraan parandas ka füüsilist funktsioneerimist ja elukvaliteeti, sh valu sümptomit.

Taotluses on täpsemad andmed „Teised tulemusnäitajad“ all esitatud väga hästi – kokkuvõtlikult ja ülevaatlikult.

Kokkuvõte: ENVISION uuringu tulemused näitavad, et pikaajaline igakuine ravi givosiraaniga vähendab AAR määra ja hemiini kasutamist ägeda vahelduva porfüüriaga patsientidel ning ka hoiab ära korduvate atakkide tekke. Pikaajaliselt givosiraani saanud patsientide elukvaliteet paranes nii kehalise valu, sotsiaalse funktsioneerimise kui ka füüsilise ja vaimse toimetuleku osas.

Pubmed andmebaasis täiendavad olulised uuringud givosiraani kohta puuduvad.

Hinnatakse taotluses esitatud kliiniliste uuringute ja/või metaanalüüside asjakohasust ning tulemuste usaldusväärsust taotluses esitatud näidustusel. Analüüsitakse, esitatud on andmed asjakohaste tulemusnäitajate kohta ning kas tulemused (nii tulemusnäitaja numbriline väärtus, usaldusintervalli andmed kui ka olulisuse tõenäosuse näitaja (p-value) on korrektsed, statistiliselt ning kliiniliselt olulised.

Diagnostilise uuringu korral hinnatakse uuringu karakteristikuid: ohutus¹, täpsus², spetsiifilisus³, tundlikkus⁴ ning selgitatakse, millist mõju avaldab uuringu tulemus haiguse edasisele ravile ning patsiendi tervisele pikema perioodi jooksul.

Vajadusel esitatakse lisaandmed ja täpsustused tulemuste osas ning lisatakse põhjendused ja kasutatud kirjanduse viited. Kui hindajale on teada muud asjakohased uuringud, mille kohta taotluses ei ole esitatud viiteid, esitab hindaja need hinnangus alljärgneva tabeli kuju koos viidetega allikatele:

Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i>	
Uuringu aluseks oleva ravi/teenuse kirjeldus	
Võrdlusravi <i>Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</i>	
Uuringu pikkus	

¹ Uuringu ohutus (safety) näitab uuringu teostamisest tekkivate kõrvaltoimete esinemist.

² Uuringu täpsus (accuracy) näitab uuringu võimet eristada uuritava haigusega patsiendid nendest, kellel uuritavat haigust ei ole

³ Uuringu spetsiifilisus (specificity) näitab negatiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud.

⁴ Uuringu tundlikkus (sensitivity) näitab tegelikult positiivsete juhtude osakaalu, mis on õigesti identifitseeritud

Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	

4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhised andmed ravi ohutuse kohta

Ohutus:

Kõrvaltoimeid esines 90%-l patsientidest givosiraani rühmas ja 80%-l patsientidest platseeborühmas. Pikaajalise jätku-uuringu jooksul esines kõrvaltoimeid 97%-l patsientidest. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega. Sagedasemad kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, iiveldus, väsimus, nasofarüngiit ja peavalu. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines givosiraani rühmas sagedamini kui platseeborühmas (21% vs. 9%). Pikendusuuringu lõpuks esines tõsiseid kõrvaltoimeid 39%-l patsientidest. Kõrvaltoimete tõttu katkestas uuringu 4 patsienti (vere homotsüsteiinisisalduse suurenemine ja süstekoha reaktsioon, 1 patsient; vere homotsüsteiinisisalduse suurenemine ja pankreatiit, 1 patsient; ülitundlikkus ravimile, 1 patsient; transaminaaside aktiivsuse tõus, 1 patsient). Avatud faasis esines üks surmajuhtum (põhjus aordi dissektsioon), mis ei olnud seotud uuringuravimiga.

Kõrvaltoimetest on oluline eraldi mainida transaminaaside aktiivsuse tõusu, vere homotsüsteiinisisalduse suurenemist ja toimet neerufunktsioonile givosiraani kasutamise ajal. Transaminaaside aktiivsuse tõusu täheldati 20%-l, vere homotsüsteiinisisalduse tõusu 16%-l ja muutuseid neerufunktsioonis 22%-l givosiraani saajatest.

Ravimi omaduste kokkuvõte on leitav Raviameti kodulehel: https://www.ema.europa.eu/et/documents/product-information/givlaari-epar-product-information_et.pdf

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased andmed võimalike kõrvaltoimete ja tüsistuste ning nende ravi kohta. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

5. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

Kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside aluse, hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta maailmapraktikas on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

6. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

Taotluses esitatud andmed alternatiivsete raviviiside (hemiin) kohta on kohased ning taotletava teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt ja korrektselt esitatud.

Hinnatakse, kas taotluses nimetatud alternatiivid on kohased ning käsitletavad antud tervise seisundi hindamiseks või raviks tavapraktikana / standardravina. Hinnatakse, kas taotletava teenuse oodatavad olulised lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele on adekvaatselt esitatud ning võrdlus alternatiividega korrektne. Vajadusel esitatakse omapoolsed ettepanekud koos põhjendustega.

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

Taotluses on kajastatud AGA (American Gastroenterological Association) 2023 ilmunud „Expert Review“ - „AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review“, ilmunud ajakirjas *Gastroenterology* ning NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2021 ilmunud raportit. Mõlemad toetavad givosiraani kasutamist AHP korduvate akuutsete atakkide ravis ja profülaktikaks.

Hinnatakse, kas taotluses on kajastatud asjakohaseid ravijuhendeid ning kas taotluses viidatud ravijuhendid toetavad teenuse kasutamist taotletaval näidustusel. Vajadusel esitatakse omapoolsed viited ravijuhistele.

8. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

Subkutaanne süst, 2.5 mg/kg üks kord kuus. Manustatakse tervishoiutöötaja (õde) poolt ambulatoorselt.

Täiendavaid kuluandmeid taotleja poolt esitatud ei ole.

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud asjakohased ja õiged andmed teenuse tegevuse kirjelduse kohta: vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused ja ravimiteenuste korral raviskeem), kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud on asjakohaselt kirjeldatud. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

Lisaks analüüsitakse taotleja poolt esitatud kuluandmeid: kas esitatud ressursid, nende mahud ja optimaalne kasutusaeg on usutavad.

9. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks

Taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad.

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed on asjakohased ja ammendavad. Vajadusel täpsustatakse informatsiooni alapunktides 9.1-9.6 koos põhjendustega.

9.1. Tervishoiuteenuse osutaja

9.2. Tervishoiuteenuse osutamise tüüp

9.3. Raviarve eriala

9.4. Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks

9.5. Personali (täiendava) väljaõppe vajadus

9.6. Teenuseosutaja valmisolek

10. Teenuse osutamise kogemus Eestis

Teadaolevalt ei ole Eestis teenust varasemalt osutatud.

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse kasutamise kogemuse kohta Eestis on korrektsed ja asjakohased. Vajadusel esitatakse omapoolsed parandused ja täiendused koos põhjendustega.

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

Taotluses on arvestatud 1 patsiendi ravivajadusega järgneva 4 aasta jooksul. Mulle teadaolevalt on Eestis hetkel 1 patsient, kes vajab ravi alustamist givosiraaniga (PERH-is 1 patsient AHP-ga). TÜK-is hetkel ühtegi sümptomaatilise AHP-ga patsienti jälgimisel ei ole. Ka puudub mul info, et mõni sümptomaatiline AHP-ga patsient oleks jälgimisel ITKH-s või LTKH-s. Võttes arvesse TÜK-i andmeid - 1 patsient korduvate AHP atakkidega viimase 20 aasta jooksul, siis arvan, et taotluses esitatud prognoos on õige ja asjakohane. Tegemist on siiski väga harva haigusega, mistõttu pole alust arvate, et teenust vajavate isikute arv järgnevatel aastatel peaks oluliselt suurenema.

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenust vajavate patsientide arvu kohta on adekvaatsed, arvestades teenuse osutajate arvu Eestis, olemasolevat infrastruktuuri jm. Hinnatakse, kas patsientide jaotus taotluses esitatud näidustuste lõikes ning esitatud selgitused on õiged ja asjakohased. Hinnatakse, kas teenuse prognoos arvestades teenust vajavate isikute arvu ning keskmist teenuse kasutuskordade arvu isiku kohta, on õige ja asjakohane. Vajadusel esitatakse oma ettepanekud koos põhjendustega muudatuste kohta.

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

Taotluses esitatud andmed on õiged ja asjakohased.

Hinnatakse, kas taotluses on esitatud õiged ja asjakohased andmed uue teenuse seoste kohta kehtiva loeteluga ning mõju töövõimetusele, kas on esitatud kõik asjakohased teenused, mida uus teenus hakkab asendama ning kas on taotluses adekvaatselt esitatud andmed teenuste asendamise osakaalude ja uute ravijuhtude kohta. Vajadusel lisatakse omapoolsed täiendused alapunktides 12.1-12.7 ning ettepanekud koos põhjendustega.

12.1. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule

12.2. Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule

12.3. Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult?

12.4. Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega?

Ravijuht on uus givosiraani teenuse kasutamise mõttes, kuid haigusjuht on varasemalt teada AHP-ga patsiendi olemasolu mõttes.

12.5. Taotletava tervishoiuteenusega kaasnevad samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

12.6. Alternatiivse raviviisiga kaasnevad (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed patsiendi kohta ühel aastal.

Kuna hemiini manustatakse intravenoosselt ning hemiini kasutamine AHP korral väheneb, siis väheneb ka päevaravi teenuse või statsionaarse voodipäeva teenuse hulk

12.7. Tervishoiuteenuse mõju töövõimetusele

Täpsed andmed puuduvad, kuid ENVISION uuringu tulemused näitasid, et pikaajaliselt givosiraani saanud patsientide elukvaliteet paranes nii kehalise valu, sotsiaalse funktsioneerimise kui ka füüsilise ja vaimse toimetuleku osas. Seega võib eeldada, et givosiraan vähendab töövõimetust.

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

Teenus peab olema patsiendile kättesaadav omaosaluseta (100% hüvitatav)

Hinnatakse patsiendi omaosaluse vajalikkust, omaosaluse protsenti ja maksmise võimalusi arvestades Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamise taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; - ei ole

2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; - tegemist on päriliku haigusega, spetsiifiline geeniravi puudub, võttes arvesse givosiraani toimemehhanismi, on siiski tegemist väga innovaatilise ravimiga. Givosiraan on kaheahelaline väike sekkuv ribonukleiinhape (siRNA), mis põhjustab RNA interferentsi kaudu aminolevuliinhappe süntaasi 1 (ALAS1) informatsiooni-RNA (mRNA) lagunemise hepatotsüütides, mille tulemuseks on indutseeritud maksa ALAS1 mRNA vähenemine normaalsele tasemele. Selle tulemusena väheneb veres ringlevate neurotoksiliste vaheühendite aminolevuliinhappe (ALA) ja porfobilinogeeni (PBG), mis on AHP hoogude ja haiguse muude ilmingute peamised põhjuslikud tegurid, sisaldus.

3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub. – ei ole, ravim on ilmselt kallis

14. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus

Teenuse väär-ja liigkasutamise tõenäosus on madal.

Hinnatakse, kas taotluses esitatud andmed teenuse võimaliku väär-, ala või liigkasutamise kohta on õiged ja asjakohased. Vajadusel esitatakse täiendavad andmed.

15. Patsiendi isikupära võimalik mõju ravi tulemustele

Puudub, teenuse kasutamiseks on kindlad kriteeriumid.

Hinnatakse, kas patsiendi isikupära võib mõjutada ravi tulemusi; kui jah, siis lisatakse selgitused, kuidas võib see ravi tulemusi mõjutada.

16. Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused

Teenust rakendatakse piirkondlikus või keskhaiglas lastearsti, gastroenteroloogi või sisehaiguste arsti poolt.

Hinnatakse, kas tulenevalt näidustusest, kasutusviisist, ravikvaliteedi tagamise vajadusest vms on põhjendatud lisada teenusele kohaldamise tingimusi. Põhjendatuse korral sõnastada kohaldamise tingimused.

17. Kokkuvõte

Äge maksaporfüüria (AHP, acute hepatic porphyria) on rühm harvaesinevaid geneetilisi haiguseid, mida iseloomustavad ägedad, potentsiaalselt eluohtlike neurovistseraalsete sümptomitega haigushood ehk atakid. Esitatud taotluses on kokkuvõtlikult kirjeldatud AHP alatüüpe, epidemioloogiat, diagnostikat ning AHP haiguskulgu, mõju elukvaliteedile, prognoosi ja ravikäsitlust. On toodud välja oluline aspekt, et olemasolevad ravivõimalused keskenduvad ägeda ataki ravile ja sümptomite leevendamisele, puudub efektiivne profülaktiline ravi.

Käesolevalt taotletakse givosiraani lisamist tervishoiuteenuste loetellu järgmisel näidustusel: **Ravi alustamine erialaspetsialisti otsusel AHP diagnoosiga patsientidele, kellel esinevad ägedad porfüüriahood, sealhulgas viimase 6 kuu jooksul on esinenud vähemalt 2 hoogu, mis nõudsid hospitaliseerimist, kiireloomulist tervishoiuasutuse külastust või intravenoosset (i.v.) hemiini manustamist.**

Teenuse tulemuslikkust ja ohutust võrreldes alternatiivsete raviviisidega on taotluses põhjalikult käsitletud. Taotluses on esitatud andmed suurima patsientide arvuga kliinilise uuringu kohta (ENVISION), mis on selle harva esineva haiguse kohta läbi viidud.

Esmase tulemusnäitajana hinnati porfüüriahoogude ehk ägedate atakkide aastane määr (AAR; annualised attack rate) ägeda vahelduva porfüüriaga (AIP) patsientidel uuringu topelt-pimedas faasis 6 kuu jooksul, avatud uuringul (24ndal kuul) ja avatud uuringul (36ndal kuul).

Givosiraan vähendas uuringu esimese 6 kuuga akuutsete atakkide aastast määra (AAR) 74% võrra võrreldes platseeboga. Rühmadevaheline erinevus oli 74% givosiraani kasuks ($p < 0,001$). Mediaan AAR givosiraani ja platseebo rühmades oli vastavalt 1,04 ja 10,65 (suhteline erinevus 90%). Langus haigushoogude sageduses ilmnis juba esimese kuu jooksul ja püsis kogu uuringuperioodi vältel. 50%-l patsientidest givosiraani rühmas ei esinenud uuringu jooksul ühtegi porfüüriahoogu, võrreldes 17%-ga platseeborühmas.

Avatud uuringufaasis (24. kuul) püsis AAR määr kogu AHP populatsioonis givosiraaniga madalal tasemel. Pidevalt givosiraani saanud rühma patsientidel oli mediaan AAR topelt-pimedas faasi ajal 1,00 ning avatud faasi ajal 0,00. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR 10,65-lt topelt-pimedas faasis 1,35-ni avatud faasis. Patsientide osakaal, kellel ei esinenud ühtegi ägedat atakki, suurenes avatud perioodil veelgi: kui topelt-pimedas faasi lõpus oli see pideva-givosiraani rühmas 67%, siis 21.-24. kuul oli see näitaja 83%. Patsientidel, kes lülitusid ümber platseebolt givosiraanile, suurenes see näitaja 24%-lt 76%-ni.

Uuringu 36. kuul (avatud faas) oli kogu AHP populatsioonis pidevalt givosiraani saanud rühma patsientide mediaan AAR 0,36. Platseebolt givosiraani ümber lülitunud patsientidel vähenes mediaan AAR uuringu lõpuks 0,87-ni. Patsientide osakaal, kellel ei esinenud ühtegi ägedat atakki, oli pideva-givosiraani rühmas uuringu 33.-36. kuul tõusnud 86%-ni. Patsientidel, kes lülitusid ümber platseebolt givosiraanile, suurenes see näitaja 92%-ni.

Givosiraan saavutas 6. kuuks statistiliselt olulise paranemise kõikides teistes efektiivsuse tulemusnäitajates võrreldes platseeboga. Saavutatud efektiivsustulemused püsisid või jätkasid paranemist avatud faasis kuni 36. kuuni. Givosiraan parandas ka füüsilist funktsioneerimist ja elukvaliteeti, sh valu sümptomit. Taotluses on täpsemad andmed „Teised tulemusnäitajad“ all esitatud väga hästi – kokkuvõtlikult ja ülevaatlikult.

Ohutus:

Kõrvaltoimeid esines 90%-l patsientidest givosiraani rühmas ja 80%-l patsientidest platseeborühmas. Pikaajalise jätku-uuringu jooksul esines kõrvaltoimeid 97%-l patsientidest. Enamus kõrvaltoimetest olid kerge või mõõduka raskusastmega. Sagedasemad kõrvaltoimed olid süstekoha reaktsioonid, iiveldus, väsimus, nasofarüngiit ja peavalu. Tõsiseid kõrvaltoimeid esines givosiraani rühmas sagedamini kui platseeborühmas (21% vs. 9%). Pikendusuuringu lõpuks esines tõsiseid kõrvaltoimeid 39%-l patsientidest. Samas katkestas kõrvaltoimete tõttu uuringu vaid 4 patsienti. Kokkuvõtteks on givosiraanist saadav kasu hinnatud suuremaks võimaliku kõrvaltoimetest tingitud kahjuga patsiendile.

Eraldi ravijuhiseid AHP raviks ei ole. Tegemist on harvikaigusega, mille ravi suuresti põhineb ekspertarvamustel. Taotluses on esitatud 2 ekspertarvamust.

Taotluses on kajastatud AGA (American Gastroenterological Association) 2023 ilmunud „Expert Review“ - „AGA Clinical Practice Update on Diagnosis and Management of Acute Hepatic Porphyrias: Expert Review“, ilmunud ajakirjas *Gastroenterology* ning NICE (National Institute for Health and Care Excellence) 2021 ilmunud raportit. Mõlemad toetavad givosiraani kasutamist AHP korduvate akuutsete atakkide ravis ja profülaktikaks.

Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused: **Ravi alustamine erialaspetsialisti otsusel AHP diagnoosiga patsientidele, kellel esinevad ägedad porfüüriahood, sealhulgas viimase 6 kuu jooksul on esinenud vähemalt 2 hoogu, mis nõudsid hospitaliseerimist, kiireloomulist tervishoiuasutuse külastust või intravenoosset (i.v.) hemiini manustamist.** Ravimiteenuse osutaja: piirkondlik või keskhaigla.

Töötanud läbi taotluses esitatud andmed, vaadanud üle muu hetkel erinevate andmebaaside ja UpToDate andmebaasi kaudu leitava informatsiooni ägeda maksaporfüüria kohta ning vestelnud kolleegidega leian, et antud **taotlus on hästi koostatud, ravimi tulemuslikkus ägeda porfüüria atakkide ära hoidmisel tõendatud, ravim leevendab krooniliste sümptomite esinemist ning parandab patsientide elukvaliteeti, ravimi ohutusprofiil on vastuvõetav. Givosiraani lisamine tervishoiuteenuste loetellu esimesel võimalusel on põhjendatud.**

Esitatakse kokkuvõtte koostatud hinnangust, kus kajastatakse alljärgnev informatsioon. Millisel näidustusel teenuse hüvitamist taotletakse. Milline on teenuse tulemuslikkus ja ohutus võrreldes alternatiivsete raviviisidega. Kuidas on ravijuhendites teenust kajastatud? Millised kohaldamise tingimused tuleks sätestada, et oleks tagatud tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalne kasutus.

18. Kasutatud kirjandus

Kasutatud kirjandusallikate viited esitatakse järgmiselt:

Esimene autor. Artikli nimetus. Väljaandja (artikli puhul ajakirja, -lehe nimi; raamatu puhul kirjastuse nimi), ilmumise aasta, kuu ning ajakirja puhul selle number, lehekülgede numbrid.

Nt: Pouwer F et al. Association between symptoms of depression and glycaemic control may be unstable across gender. Diabetic medicine: a journal of the British Diabetic Association, 2001, Jul;18(7),595-598.

Võimalusel esitatakse lisaks veebilink. Kui elektroonilisi viiteid ei ole võimalik esitada, esitatakse viidatud materjalidest elektroonsed või paberkandjal koopiaid.