

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral
Taotluse number	1343
Kuupäev	14. mai 2019

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Kopsuarstide Selts (edaspidi *taotleja*) taotleb uue teenuse „Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Taotleja kirjelduse järgi on α_1 -antitrüpsiini (ka alfa-1 proteinaasi inhibiitor, edaspidi ka AAT) puudulikkus (RHK-10 järgi E88.0) haruldane pärilik haigus, mida iseloomustab madal AAT kontsentratsioon või aktiivsus seerumis. AAT üks põhifunktsioon on kopsukoe kaitsmine proteolüütiliste kahjustuste eest ja kõige sagedamini avaldub AAT puudulikkus kopsuemfüseemina. AAT puudulikkuse kliinilised sümptomid kattuvad suures osas muudel põhjustel tekkinud kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse (KOK) sümptomitega, aga ka astma jt rohkem levinud hingamisteede haiguste sümptomitega. AAT puudulikkuse diagnoos pannakse skriiningprogrammide puudumise ning mitte-AAT KOK-i ja astmaga sarnaste tunnuste ja sümptomite tõttu tihti alles siis, kui haigus on oluliselt progresseerunud, üldjuhul 30.-40. eluaastates. Ilma AAT asendusravita jääb patsientide oodatav eluiga vahemikku 54-59 aastat¹. Taotluse eesmärk on α_1 -antitrüpsiini asendusravi rahastamine, et seeläbi pidurdada kopsuemfüseemi progresseerumist α_1 -antitrüpsiini raske puudulikkuse korral.

1.2. Taotletav teenus

Ravimi omaduste kokkuvõtte järgi on ravimpreparaat Respreeza (α_1 -antitrüpsiin) näidustatud säilitusraviks emfüseemi progresseerumise aeglustamiseks täiskasvanutel, kellel on dokumenteeritud raske alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkus. Respreeza manustamine suurendab ja hoiab alal alfa-1 proteinaasi inhibiitori taset, mille tulemusena aeglustub emfüseemi progresseerumine².

Respreeza ohutust ja efektiivsust on hinnatud randomiseeritud topeltpimedas platseebo-kontrollitud uuringus RAPID³, millele järgnes kaheaastane avatud jätku-uuring (RAPID-OLE⁴). Uuringusse RAPID kaasati 180 AAT puudulikkusega (seerumi kontsentratsioon < 11 μ M) mitte suitsetavat patsienti, kelle forsseeritud väljahingatava õhu maht esimese sekundi jooksul (FEV₁) oli 35-70% eeldatavast. Patsientidele manustati kord nädalas intravenoosselt kas α_1 -antitrüpsiini (Zemaira või Respreeza) annuses 60 mg/kg (93 patsienti) või platseebot (87 patsienti) 24 kuu jooksul. Esmased tulemusnäitajad olid kopsukoe tihedus määratuna kompuutertomograafi abil kopsude totaalkapatsiteedi (TLC) ja funktsionaalse reservkapatsiteedi (FRC) juures kombineerituna ja mõlema juures eraldi ravi alguses ning 3, 12, 21 ja 24 kuu möödudes ravi alustamisest. Kopsukoe tihedus määratuna kompuutertomograafia on korratav ja tundlik tulemusnäitaja, näidates kopsukoe hävinemist ja seega haiguse raskusastet paremini kui

traditsioonilised kopsufunktsiooni parameetrid (FEV₁ vähenemine, suremus, tervisestaatus), samal ajal nende näitajatega korreleerudes^{3,5}. Kopsukoe tiheduse aastane vähenemine TLC juures oli Respreeza kasutamisel aeglasem (-1,45 g/L/a) kui platseeboga (-2,19 g/L/a), absoluutrinevus 0,74 g/L/a (p-väärtus 0,03). Kopsukoe tiheduse aastase vähenemise erinevus FRC juures (Respreeza -1,54 g/L/a; platseebo -2,02 g/L/a; erinevus 0,48 g/L/a; p-väärtus 0,18) ning FRC ja TLC juures kombineeritult (Respreeza -1,5 g/L/a; platseebo -2,12 g/L/a; erinevus 0,62 g/L/a; p-väärtus 0,06) ei olnud statistiliselt oluline. Teisestest tulemusnäitajatest oli statistiliselt oluline erinevus ravigruppide seerumi AAT kontsentratsiooni taseme vahel, kuid mitte kliinilistes tulemusnäitajates (FEV₁, ägenemiste arv, kestus ja raskusaste, tervisega seotud elukvaliteet, suremus jt). Uuringul puudus piisav statistiline võimsus nende näitajate erinevuse tuvastamiseks.

Uringusse RAPID-OLE kaasati RAPID uuringust 140 patsienti (76 eelnevalt asendusravi saanud patsienti, 64 eelnevalt platseebot saanud patsienti), kes said järgneva 24 kuu jooksul intravenooset ravi α_1 -antitrüpsiiniga annuses 60 mg/kg nädalas. 24. kuni 48. ravinädalani langes kopsutiheduse vähenemise kiirus varasemalt platseebot saanud patsientide rühmas väärtuselt -2,26 g/L/a väärtuseni -1,26 g/L/a, kuid püsis sarnane varajase ravi alustamisega grupis, langedes väärtuselt -1,51 g/L/a väärtuseni -1,63 g/L/a. Seega on ravi α_1 -antitrüpsiiniga kopsukoe tiheduse vähenemise aeglustamisel efektiivne püsivalt nelja aasta jooksul ning ravi aeglustab kopsukoe tiheduse vähenemist sõltumata ravi alustamise hetkest, kuid ravivabal perioodil kaotatud kopsukude ei ole võimalik taastada. Eelnevale tuginedes on asendusravil haigust modifitseeriv efekt, mõjutades haiguse progresseerumise kulgu. Varajane ravi on kasulik funktsionaalse kopsukoe säilitamise seisukohast, eriti kiire kopsukoe tiheduse vähenemisega patsientidel^{4,5}.

Metaanalüüsi järgi aeglustab AAT asendusravi võrreldes platseeboga emfüseemi progressiooni, hinnatuna kompuutertomograafia mõõdetud kopsutiheduse muutuse järgi (p-väärtus 0,002)⁶.

Kuigi kliinilised uuringud pole näidanud AAT asendusravi efekti suremusele, tulenevalt suure hulga patsientide ja pika jälgimisperioodi vajadusest, ei ole ka edaspidi tõenäoliselt eetilise või võimalik viia läbi platseebo-kontrollitud uuringuid selle tulemusnäitaja hindamiseks. RAPID uuringu *post-hoc* analüüs, mis tugineb seitsme patsiendi andmetele, viitab, et AAT asendusravil võib olla mõju elulemusele: simuleeritud tulemuste järgi on asendusravi saanud patsientidel aeg terminaalse kopsutiheduseni (20 g/L) 16,9 aastat, ilma ravita 11,3 aastat, mis viitab asendusraviga saavutatavale elulemuskasule/transplantatsiooni edasilükkamisele ca 5,6 aastat^{4,5}.

1.3. Alternatiiv

Intravenoosne AAT asendusravi on ainus saadaolev AAT puudulikkuse põhjuslik ravi. Selle eesmärk on tõsta seerumi AAT tase üle kaitsva toimega piirmäära (11 μ M). Süмптоomaatiline ravi glükokortikosteroidide ja bronhodilataatoritega leevendab hingamisraskuse sümptomeid ja parandab liikumisvõimet, kuid ei mõjuta emfüseemi progressiooni⁵. Süмптоomaatilise toimega ravimid on diagnoosi E88.0 korral kompenseeritud soodumääraga 50%. Taotleja selgituse järgi vajavad patsiendid haiguse hilisemates staadiumites tavaliselt hapnikravi, lõppstaadiumis kopsusiirdamist ja/või kopsumahtu vähendavaid menetlusi¹.

GOLD (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*) ravijuhendi⁷ järgi võib AAT asendusravi aeglustada emfüseemi progressiooni (tõenduspõhisuse kategooria B^{*}). Juhendi järgi

* Piiratud tõenduspõhisus – andmed tulenevad piiratud patsientide arvuga randomiseeritud kontrollitud uuringutest, nende *post hoc* või alagrupi analüüsist või randomiseeritud uuringute metanalüüsist; väike randomiseeritud kontrollitud uuringute arv või esinevad olulised puudused

on AAT asendusravi loogiline lähenemine kopsuhaiguse väljakujunemise ja progresseerumise minimeerimiseks AAT puudulikkusega patsientidel. Mittesuitsetajad või suitsetamisest loobunud patsiendid, kelle FEV₁ on vahemikus 35-60%, on hinnatud AAT asendusraviks kõige sobivamaks. Ravi peaks olema reserveeritud patsientidele, kelle kopsuhaigus progresseerub jätkuvalt ja kiirelt, vaatamata muule optimaalsele ravile ja suitsetamisest loobumisele. Juhendi järgi soovitatakse patsientidel, kelle FEV₁>65%, ravi alustamisel individuaalset lähenemist, võttes arvesse ravi kõrgeid kulusid ja tõendite puudumist märkimisväärse kasu kohta.

Saksamaa kroonilise obstruktiivse kopsuhaiguse ravijuhend⁸ soovib AAT asendusravi patsientidele, kelle FEV₁ on 30-65% eeldatavast ja/või aastane FEV₁ kadu on >50 ml, seejuures tuleks individuaalsetel alustel kaaluda asendusravi suitsetamisest loobunud patsientidel, kelle FEV₁ >65%, kuid kelle kopsufunktsiooni langus progresseerub kiiresti.

Alfa-1 sihtasutuse (*Alpha-1 Foundation*) sponsoreerimisel valminud ekspertide komitee koostatud ravijuhend⁹ soovib intravenooset AAT asendusravi AAT puudulikkusega patsientidele, kelle FEV₁ on vahemikus 30-65% (tugev soovitus, kõrge kvaliteediga tõendus põhjus). Kui FEV₁ >65%, soovitatakse individuaalset lähenemist igale patsiendile, võttes arvesse võimalikku kasu kopsufunktsiooni säilitamisel, ravi kulusid ja puudulikku tõendusmaterjali kasu kohta sel populatsioonil (tugev soovitus, madala kvaliteediga tõendus põhjus).

Ravijuhendid ei anna soovitusi alternatiivsete raviviiside osas. Sümptomaatiliseks raviks kasutatavaid inhaleeritavaid ravimeid pole enamasti AAT puudulikkusega patsientidel uuritud ja neid kasutatakse sellel patsiendigrupil väljaspool müügiloajärgset näidustust (*off-label*)⁹.

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Ravimpreparaadi Respreeza 1000 mg N1 hind haiglaapteegile koos käibemaksuga on [REDACTED] eurot. Respreezat manustatakse üks kord nädalas annuses 60 mg/kg intravenoosse infusiooni teel. Ravimpreparaat sisaldab infusioonilahuse pulbrit ja lahustit, millest valmistatud lahuse stabiilsus on tõestatud kuni kolme tunni jooksul. Eelnevast tulenevalt ja arvestades ka patsientide väikest arvu, ei ole tõenäoliselt võimalik ühele patsiendile vajalikust doosist ülejääva annuse manustamine teisele patsiendile. Šotimaa hinnangu¹⁰ järgi oli RAPID uuringus patsientide keskmine kehakaal 75,9 kg, millele vastab Respreeza annus 4554 mg ja vajalik on viis viaali ravimit. Viie viaali kasutamisel on võimalik valmistada sobiv infusioonilahuse annus patsientidele kehakaaluga vahemikus 66,7-83,3 kg. Keskmise patsiendi ühe ravinädala maksumus on [REDACTED] eurot, 4-nädalane ravi maksab [REDACTED] eurot ja aastane (52 nädalat) ravi [REDACTED] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Šotimaa¹⁰ (SMC, *Scottish Medicines Consortium*) ei soovita alfa-1 proteinaasi inhibiitori (Respreeza) hüvitamist raske AAT puudulikkusega patsientide säilitusraviks. Leiti, et ravi alfa-1 proteinaasi inhibiitoriga vähendab kopsukoe tiheduse languse kiirust, kuid puuduvad usaldusväärsed tõendid selle tulemuse kliinilise olulisuse kohta (et kopsutiheduse vähenemise aeglustumine teiseneb kliiniliselt oluliseks toimeks). Uuringutega pole tõendatud kopsuhaiguse ägenemiste arvu, kestuse ega raskusastme vähenemist ega ka kopsufunktsiooni või elukvaliteedi paranemist Respreeza kasutamisel. Lisaks ei esitanud ravimi müügiloa hoidja piisavalt tugevat kliinilist ega majanduslikku analüüsi ja nende õigustus ravi kuludele võrrelduna saadava kasuga ei olnud piisav, et pälvida SMC heakskiitu. Põhistsenaariumi korral oli AAT asendusravi

kulutõhususe näitaja võrrelduna parima toetava raviga 274 390 £/QALY (võidetud eluaastaid 2,2; võidetud kvaliteedile kohandatud eluaastaid (QALY) 1,586; lisakulu 435 277 £).

Irimaa¹¹ (NCPE, *National Centre for Pharmacoeconomics*) ei soovita Respreeza hüvitamist, kuna ravimi kasutamist ei peetud kulutõhusaks piirmäära 45 000 eurot/QALY juures. Müügiloahoidja esitatud analüüsi järgi oli Respreeza kulutõhususe näitaja 581 322 eurot/QALY (võidetud QALY-de arv 1,2; lisakulu 712 563 €), kuid tulemusega on seotud märkimisväärne ebakindlus, kuna puudub kliiniline tõendus ravimi elulemuskasu kohta. Mudelis oli hinnatud ravi efekti suremusele kopsutiheduse vähenemise järgi, kuid nende näitajate vahel pole leitud tugevat seost.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Ravimi müügiloa hoidja esindaja esitas haigekassale MS Excel tarkvaral põhineva lihtsustatud farmakoökonomilise analüüsi, mis hindab Respreeza lisakulu võidetud olulise sündmuseta (surma või transplantatsioonita) eluaasta kohta võrreldes standardse KOK-i raviga. Mudelis on võimalik valida, missuguse FEV₁ tasemega patsiendid mudelisse sisenevad (vahemikus 30-80%). Patsientide iga-aastane FEV₁ langus on tuletatud RAPID uuringu tulemustest (α_1 -antitrüpsiini korral -1,50 g/L, ravimita -2,26 g/L), võttes lisaks arvesse uuringu RAPID-OLE tulemuste alusel leitud seost, et 3 g/L kadu kopsukoos on võrdne 10% langusega eeldatavas FEV₁ väärtuses. Mudelil on vastavalt FEV₁ väärtusele kuus tervisestaadiumit: kerge, mõõdukas, raske ja väga raske haigus, transplantatsioon ning surm. Patsient jõuab transplantatsiooni staadiumisse, kui FEV₁ <20% ja surma staadiumisse, kui FEV₁ <15%. Analüüsis on arvestatud sümptomaatilise ravi (vastavalt tervisestaadiumile kas LAMA[†], LAMA + LABA[‡] või LAMA+LABA+IKS[§]) ja seisundi jälgimiseks vajalike tervishoiuteenuste (arsti ja õe visiit, spirograafia, kompuutertomograafia) kuludega. Haigekassa korrigeeris analüüsis tervishoiuteenuste kulud vastavaks alates 01. aprillist 2019 kehtiva tervishoiuteenuste loetelu hindadega¹². Mudelis ei ole arvestatud transplantatsiooni kuludega ega ka transplantatsioonile järgneva elu pikenemisega. Seega on tõenäoliselt eeldatud, et patsiendid jõuavad küll transplantatsiooni staadiumisse, kuid kopsusiirdamist ei toimu, mistõttu jõuavad patsiendid järgnevalt surma staadiumisse. Jääb selgusetuks, miks ei ole ravi alguse FEV₁ väärtuste 60% ja 30% korral platseeborühmas transplantatsiooni staadiumi. Kulused ega tulused pole mudelis diskonteeritud, kuid arvestades mudeli lühikest ajahorisonti võib seda pidada aktsepteeritavaks.

Mudeli järgi on ravimi lisakulu tõhususe määr võidetud olulise sündmuseta aasta kohta olenevalt FEV₁ väärtusest ravi alustamisel vahemikus [redacted] eurot/olulise sündmuseta eluaasta kohta (FEV₁ 50%) kuni [redacted] eurot/olulise sündmuseta eluaasta kohta (FEV₁ 30%, vt ka tabel 1). Haigekassa kasutas elukvaliteedi väärtuseid vastavalt KOK-i raskusastmele Pickard, A. S. et al uuringu¹³ järgi, et leida on α_1 -antitrüpsiini asendusraviga võidetavate kvaliteedile kohandatud eluaastate arv. Lisaanalüüsi järgi on võidetud QALY-de arv sõltuvalt FEV₁ väärtusest ravi alustamisel 0,61-3,52 ja kulutõhususe näitaja kvaliteedile kohandatud eluaasta kohta jääb vahemikku [redacted]-[redacted] eurot/QALY. Ravi Respreezaga ei saa ravimi praegusel hinnatasemel pidada kulutõhusaks. Seniste uuringute alusel on kinnitust leidnud Respreeza kopsutiheduse langust pidurdav toime nelja ravivaasta jooksul, kuid pole selge, kas ravimi mõju püsib sarnasena ka järgnevate ravivaastate jooksul. Seega on suurema FEV₁ väärtusega ravi alustavate ja seega

[†]LAMA – long-acting muscarinic antagonist, pikatoimeline muskariinireseptorite antagonist

[‡]LABA – long-acting β_2 -agonist, pikatoimeline β_2 -retseptorite agonist

[§]IKS – inhaleeritav glükokortikosteroid

tõenäoliselt kauem ravil viibivate patsientide puhul ravimi kulutõhususe näitajaga seotud märkimisväärne ebakindlus.

FEV ₁ ravi alguses	Lisakulu (€)	Võidetud olulise sündmuseta aastad	ICER/olulise sündmuseta aasta kohta	QALY-d	ICER/QALY
80%	■	5	■	3,52	■
70%	■	4	■	2,78	■
60%	■	3	■	2,12	■
50%	■	3	■	1,99	■
40%	■	2	■	1,30	■
30%	■	1	■	0,61	■

Tabel 1. Kokkuvõtte Respreeza kulutõhususe analüüsist

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja hinnangul võib haiguse geneetilist levimust arvesse võttes olla Eestis ca 800 AAT puudulikkusest tingitud emfüseemiga inimest, kuid hetkel on diagnoositud vaid ca 30 patsienti. Taotleja prognoosib, et Eestis vajab AAT asendusravi kuni 30 patsienti, kes vastavad punktis 4.4 välja toodud ravi alustamise kriteeriumidele. Seejuures alustaks esimese aasta jooksul ravi eeldatavalt 15 patsienti ja edaspidi lisanduks ravile kuni 10 uut patsienti aastas. Samal ajal katkestaks taotleja eelduse järgi ravi 3-5 patsienti aastas, katkestajate arv on suurem esimestel aastatel.

Haigekassa võttis ravimi eelarvemõju hindamisel arvesse taotleja prognoositud patsientide arvu ja nende ravile lisandumise skeemi ning eeldas, et ravi katkestab pärast esimest aastat 5, teist aastat 4 ja kolmandat aastat 3 patsienti. Uute patsientide puhul on keskmiseks aasta jooksul ravil oldud ajaks eeldatud 8 kuud (32 ravimi manustamise korda), kuna kõik uued patsiendid ei pruugi ravile lisanduda aasta algusest. Ravi jätkavate patsientide puhul on ravil viibimise ajaks prognoositud 12 kuud (13 4-nädalast perioodi, 52 ravimi manustamise korda). AAT asendusravi hüvitamisega kaasneks ravikindlustuse eelarvele esimesel aastal lisakulu ca ■ eurot, neljandaks aastaks kasvab lisakulu ■ euronit (vt ka tabelist 2).

Aasta	Patsientide arv		Ravimi manustamise kordade arv	Kulu (€)
	Uued	Ravi jätkajad		
1	15	0	480	■
2	10	10	840	■
3	10	16	1152	■
4	10	23	1516	■

Tabel 2. Respreeza hüvitamise eelarvemõju 1.-4. aastal.

Ravimi kuludele lisandub olenevalt tervishoiuteenuse osutamise viisist kas eriarsti korduva vastuvõtu (teenuse kood 3004, hind 15,08 eurot) ja õe vastuvõtu (kood 3035, hind 12,10 eurot) või

päevaravi (kood 3075, hind 55,21 eurot) maksumus, varasemalt diagnoosimata patsientide korral ühekordselt ka α_1 -antitrüpsiini määramise kulu (kood 66124, hind 7,25 eurot)¹².

Ravimi eelarvemõjuga on seotud märkimisväärne ebakindlus, kuna taotluse järgi on AAT puudulikkus Eestis oluliselt aladiagnoositud ning kui juba praegu on diagnoositud ca 30 patsienti, siis võib spetsiifilise, haigust modifitseeriva AAT asendusravi kättesaadavaks muutumisel oluliselt suureneda haiguse diagnoosimine ja seega ka raviks sobivate patsientide arv.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – ei ole tõenäoline, kui ravi alustamise üle otsustab vähemalt kolmest pulmonoloogist koosnev ekspertkomisjon ja järgitakse punktis 4.4 välja toodud teenuse kohaldamise tingimusi.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Taotleja hinnangul on vajalikud järgmised teenuse kohaldamise tingimused:

Intravenooset asendusravi α_1 -antitrüpsiiniga alustatakse vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni otsuse alusel täiskasvanud patsientidel kõikide järgmiste tingimuste täidetuse korral:

- 1) patsiendil on raskekujuline pärilik AAT puudulikkus, mis on määratud nii genotüübiliselt kui ka fenotüübiliselt (näiteks PiZ/Z fenotüüp või muud haruldased puudulikkust determineerivad variandid), seerumi AAT tase $<11 \mu\text{mol/L}$ ($<600 \text{ mg/L}$) ning on välja kujunenud ja kopsuarsti poolt diagnoositud sellest tingitud emfüseem ja/või bronhieктаasid või esineb nekrotiseeriv pannikuliit;
- 2) postbronhodilatoorne FEV_1 on emfüseemist tulenevalt $\geq 30\%$ eeldatavast ja 12 kuu FEV_1 langus ületab 50 mL;
- 3) patsient on ≥ 18 -aastane;
- 4) patsient ei suitseta;
- 5) patsiendil on eelnevalt esinenud õhupuudust ja/või kopsuhaiguse ägenemist;
- 6) patsient on andnud nõusoleku oma andmete kaasamiseks Eesti või rahvusvahelisse AAT puudulikkuse registrisse.

Ravi lõpetamise kriteerium: Kui ühe aasta möödumisel ravi alustamisest inimese α_1 -antitrüpsiiniga (kood ***R) ei ole vähemalt kolmest pulmonoloogist koosneva ekspertkomisjoni hinnangul patsiendil esineva kopsuemfüseemi progresseerumine ravi tulemusel võrreldes ravieelse perioodiga kliiniliselt oluliselt pidurdunud, võttes arvesse spiromeetrilise uuringu tulemusi, päevaste ja öiste sümptomite sagedust ja raskust, hooravimi kasutamist, ägenemiste arvu, erakorralise arstiabi vajadust ning muutust elukvaliteedis, lõpetatakse ravi selle preparaadiga.

Meditsiiniline ekspert on ravi osutamise vastunäidustustena välja toonud AAT-tekkeks maksakahjustuse ja maksasiiriku olemasolu, immunoglobuliin A puudulikkuse, kui esinevad immunoglobuliin A vastased antikehad, ja mõne teise organi haiguse olemasolu (nt neeru- või südamepuudulikkus, pahaloomuline kasvaja). Eksperti hinnangul peab varasemalt suitsetanud

patsient olema ravi alustamise hetkeks olnud suitsuvaba vähemalt kuus kuud ja jääma ka edaspidi suitsuvabaks.

5. Kokkuvõte

	Vastus
Teenuse nimetus	Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral
Ettepaneku esitaja	Eesti Kopsuarstide Selts
Teenuse alternatiivid	Jah: parim toetav ravi (sümptomaatiline ravi bronhodilataatorite ja glükokortikosteroididega)
Kulutõhusus	Sõltuvalt FEV ₁ väärtusest ravi alustamisel [redacted] - [redacted] eurot/QALY. Ravi ei ole kulutõhus.
Omaosalus	ei
Vajadus	patsientide arv Eestis: ca 30 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 480-1516
Teenuse piirhind	1 nädal - [redacted] eurot
Kohaldamise tingimused	Jah, vt punkt 4.4
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	1.a - [redacted] eurot; 2.a - [redacted] eurot; 3.a - [redacted] eurot; 4.a - [redacted] eurot
Lühikokkuvõte hinnatava teenuse kohta	Eesti Kopsuarstide Selts taotleb alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral kasutatava emfüseemi progresseerumise vastase asendusravi lisamist tervishoiuteenuste loetellu. Kliiniliste uuringutega on tõendatud Respreeza (α_1 -antitrüpsiini) kopsukoe tiheduse langust aeglustav toime vähemalt nelja aasta vältel, kuid pole selge, kas see teiseneb kliiniliselt oluliseks toimeks. Pole usaldusväärseid andmeid selle kohta, kas ravimi kasutamine vähendab ägenemiste arvu, kestus ja raskusastet, kas ravim parandab elukvaliteeti või kopsufunktsiooni ning kas ja milline on selle elulemuskasu. Ravimit ei saa selle praegusel hinnatasemel pidada kulutõhusaks. Respreeza hüvitamisega kaasneb märkimisväärne eelarvemõju. Arvestades ebaselgust ravimi toime kliinilise olulisuse osas, selle ebasoodsat kulutõhusust ning märkimisväärset eelarvemõju, ei saa haigekassa asuda ravimiteenuse hüvitamist toetavale seisukohale.

6. Kasutatud kirjandus

¹ https://www.haigekassa.ee/sites/default/files/TTL/2019/1343_taotlus_avalik.pdf

² http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190131143767/anx_143767_et.pdf

³ Chapman, K. R. et al. (2015). Intravenous augmentation treatment and lung density in severe α_1 antitrypsin deficiency (RAPID): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 386(9991):360-368.

⁴ McElvaney, N. G. et al. (2017). Long-term efficacy and safety of α_1 proteinase inhibitor treatment for emphysema caused by severe α_1 antitrypsin deficiency: an open-label extension trial (RAPID-OLE). *The Lancet. Respiratory Medicine*, 5(1), 51-60.

-
- ⁵ Chapman, K. R. et al. (2018). Alpha 1 antitrypsin to treat lung disease in alpha 1 antitrypsin deficiency: recent developments and clinical implications. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13, 419-432.
- ⁶ Edgar, R. G. et al. (2017). Treatment of lung disease in alpha-1 antitrypsin deficiency: a systematic review. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 12, 1295-1308.
- ⁷ Vogelmeier, C. et al. (2019). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (2019 Report). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, Inc.
- ⁸ Vogelmeier, C. et al. (2018). Guideline for the Diagnosis and Treatment of COPD Patients - Issued by the German Respiratory Society and the German Atemwegsliga in Cooperation with the Austrian Society of Pneumology. *Pneumologie*, 72(4), 253-308.
- ⁹ Sandhaus, R. A. et al. (2016). The Diagnosis and Management of Alpha-1 Antitrypsin Deficiency in the Adult. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Journal of the COPD Foundation*, 3(3), 668-682.
- ¹⁰ https://www.scottishmedicines.org.uk/media/1794/human_alpha_1_proteinase_inhibitor_respreeza_final_july_2016_updated_180716_for_website.pdf
- ¹¹ http://www.ncpe.ie/wp-content/uploads/2016/02/NCPE-website-summary_Final.pdf
- ¹² Eesti Haigekassa tervishoiuteenuste loetelu, kättesaadav <https://www.riigiteataja.ee/akt/126032019021> (külastatud 10.05.2019)
- ¹³ Pickard, A. S. et al. (2008). Use of a preference-based measure of health (EQ-5D) in COPD and Asthma. *Respiratory Medicine*, 102(4), 519-536.