

## TERVISEKASSA TERVISHOIUTEENUSTE LOETELU MUUTMISE TAOTLUS KOOS TÄITMISJUHISTEGA

Juhime tähelepanu, et Tervisekassa avalikustab taotlused kodulehel. Konfidentsiaalne informatsioon, mis avalikustamisele ei kuulu, palume tähistada taotluse tekstis märkega „konfidentsiaalne“.

1. Taotluse algataja	
1.1 Organisatsiooni nimi (taotleja) <i>Tervishoiuteenuste loetelu muutmise ettepaneku (edaspidi taotlus) esitava organisatsiooni (edaspidi taotleja) nimi<sup>1</sup>. Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, märgitakse taotluse punktis 1.1 taotluse algatanud erialaühenduse nimi ning seejärel kaasatud erialaühenduse ehk kaastaotleja nimi punktis 1.6.</i>	UAB Norameda Eesti filiaal
1.2 Taotleja postiaadress	Akadeemia tee 21/3, Tallinn, 12618
1.3 Taotleja telefoninumber	
1.4 Taotleja e-posti aadress	
1.5 Kaastaotleja	
1.6 Kaastaotleja e-posti aadress	
1.7 Kontaktisiku ees- ja perekonnanimi	
1.8 Kontaktisiku telefoninumber	
1.9 Kontaktisiku e-posti aadress	
2. Taotletav tervishoiuteenus	
2.1. Tervishoiuteenuse kood tervishoiuteenuste loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse korral <i>Kui muudatus ei ole seotud loetelus kehtestatud konkreetse teenusega või on tegemist uue teenuse lisamise ettepanekuga, siis teenuse koodi ei esitata.</i>	335R
2.2 Tervishoiuteenuse nimetus	Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg
2.3. Taotluse eesmärk <i>Märkida rist ühe, kõige kohasema taotluse eesmärgi juurde. Risti lisamiseks vajutada sobilikul ruudul parempoolsele hiireklahvile ning avanenud menüüst valida „Properties“ – „Default value“ – „Checked“</i>	
<input type="checkbox"/> Uue tervishoiuteenuse lisamine loetellu <input type="checkbox"/> Uue ravimiteenuse lisamine loetellu <input checked="" type="checkbox"/> Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse <input type="checkbox"/> Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse <input type="checkbox"/> Olemasolevas tervishoiuteenuses sihtgrupi muutmine (sh. laiendamine või piiramine)	

<sup>1</sup> Vastavalt Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikele 5 võib taotluse esitada tervishoiuteenuste osutajate ühendus, erialaühendus või Tervisekassa.

- Eriala kaasajastamine (terve ühe eriala teenuste ülevaatamine)
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse piirhinna muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse (nt. teenuses olemasoleva kulukomponendi muutmine)<sup>2</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kohaldamise tingimuste muutmine, mis ei tulene uue ravimikomponendi või uue tehnoloogia lisamisest olemasolevasse teenusesse ega teenuse sihtgrupi muutmisest (nt. teenuse osutajate ringi laiendamine, teenuse kirjelduse muutmine)<sup>3</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse kindlustatud isiku omaosaluse määra, Tervisekassa poolt kindlustatud isikult ülevõetava tasu maksmise kohustuse piirmäära muutmine<sup>4</sup>
- Loetelus olemasoleva tervishoiuteenuse nimetuse muutmine<sup>5</sup>
- Tervishoiuteenuse väljaarvamine loetelust<sup>6</sup>
- Üldkulude ühikuhindade muutmine vastavalt määruse „Kindlustatud isikult tasu maksmise kohustuse Tervisekassa poolt ülevõtmise kord ja tervishoiuteenuse osutajatele makstava tasu arvutamise meetodika“ § 36 lõikele 2<sup>7</sup>

#### 2.4 Taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus

*Esitada lühidalt taotluse eesmärgi kokkuvõtlik selgitus, mida taotletakse ja millistel põhjustel.*

<sup>2</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 6

<sup>3</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2 ja 12 ning kui on kohaldatav, siis ka 7 ja 8

<sup>4</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1, 2, 5.1, 11.4 ja 12.

<sup>5</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2

<sup>6</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1-2 ja 5.1

<sup>7</sup> Vajalik on täita taotluse punktid 1 ja 2 ning seejärel esitada kuluandmed meetodika määruse lisades 12 ja 13 toodud vormidel: „Tervishoiuteenuse osutaja kulud ressursside kaupa“ ja „Tervishoiuteenuse osutaja osutatud teenuste hulgad“

Taotleme toimeaine alfapegunigalsidaasi 1 mg lisamist raviteenuse 335R Fabry tõve ensüümasendusravi toimeainetega agalsidase beeta 1 mg või agalsidase alfa 0,2 mg nimekirja uue ravimikomponendina.

Elfabrio (alfapegunigalsidaas) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks kinnitatud Fabry tõve diagnoosiga ( $\alpha$ -galaktosidaasi puudulikkus) täiskasvanud patsientidele.

Alfapegunigalsidaasi toodetakse rekombinantse DNA-tehnoloogia abil tubakarakkudes (*Nicotiana tabacum*'i BY2 rakud).

Alfapegunigalsidaas on inimese  $\alpha$ -galaktosidaas A pegüleeritud rekombinantne vorm.

Rekombinantse vormi aminohappejärjestus on sarnane inimese looduslikult esineva ensüümiga.

Alfapegunigalsidaas täiendab või asendab ensüümi  $\alpha$ -galaktosidaas A, mis katalüüsib oligosahhariidide ja polüsahhariidide terminaalsete  $\alpha$ -galaktosüülirühmade hüdrolyüsi lüsoosoomis, vähendades seega globotriaosüülseramiidi (Gb3) ja globotriaosüülsfingosiini (Lyso-Gb3) akumulereerumist.

(Elfabrio<sup>®</sup> ravimi omaduste kokkuvõte).

Uuringutest tulenevalt on alfapegunigalsidaasil suurem stabiilsus, pikem poolväärtusaeg (ligikaudu 80 tundi), parem biojaotus ja väiksem immunogeensus võrreldes teiste Fabry tõve ravivahenditega (Lenders et al 2022).

Täiendavate uuringute tulemused toetavad alfapegunigalsidaasi soodsat ohutusprofiili ja head talutavust. Kõigi 2021. aastaks lõppenud alfapegunigalsidaasi uuringute analüüside põhjal on alfapegunigalsidaasi infusiooniga seotud reaktsioonide (IRR) esinemissagedus vahemikus 17–28%, mis on väiksem võrreldes juba kasutusel olevate ensüümravimitega ning mida manustati samaväärses annuses (55–67%) (Bernat et al 2022).

Uuringusse kaasatud patsientide andmete alusel, kuhu kuulus 49 klassikalise Fabry tõvega meest juba tekkinud alfa- ja beeta-agalsidaasi vastaste antikehadega, leiti väiksem afiinsus alfapegunigalsidaasi suhtes, mis viitab sellele, et alfapegunigalsidaas on paljulubav ravivõimalus olemasolevate ravimivastaste antikehadega (ADA) patsientidele (Lenders et al 2022).

Alfapegunigalsidaas lisamine tervishoiuteenuste loetellu võimaldab parandada täiskasvanud Fabry tõvega patsientide ravitulemusi ning nende elukvaliteeti.

### 3. Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus

#### 3.1 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus (ehk sõnaline sihtgrupi kirjeldus)

*Esitada üksnes teenuse need näidustused, mille korral soovitakse teenust loetellu lisada, ravimikomponendi osas ravimiteenust täiendada, tehnoloogia osas tervishoiuteenust täiendada või teenuse sihtgruppi laiendada.*

**NB!** *Kui erinevate näidustuste aluseks on erinev kliiniline tõendusmaterjal, palume iga näidustuse osas eraldi taotlus esitada, välja arvatud juhul, kui teenust osutatakse küll erinevatel näidustustel, kuid ravitulemus ja võrdlusravi erinevate näidustuste lõikes on sama ning teenuse osutamises ei ole olulisi erisusi.*

Ensüümasendusravi Fabry tõvega patsientidele.

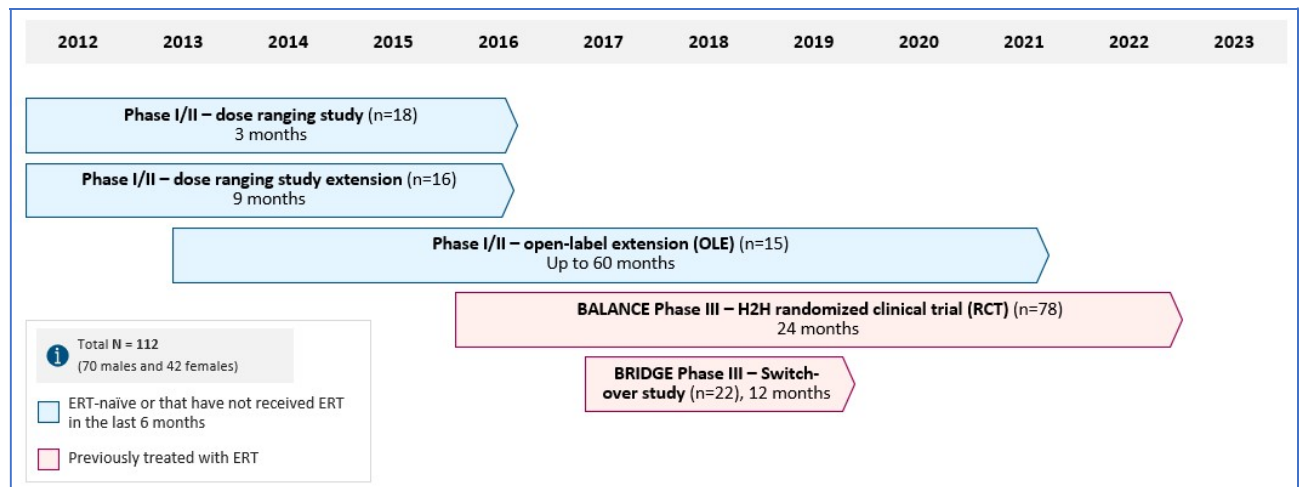
3.2 Tervishoiuteenuse meditsiiniline näidustus RHK-10 diagnoosikoodi alusel (kui on kohane)	E75.2 Fabry tõbi
3.3 Näidustuse aluseks oleva haiguse või tervises seisundi iseloomustus <i>Kirjeldada haiguse või tervises seisundi levimust, elulemust, sümptomaatikat jm asjasse puutuvat taustainfot.</i>	
<p>Fabry tõbi on harvaesinev (<a href="https://www.orpha.net">https://www.orpha.net</a>) progresseeruv X-liiteline lüsosomaalne ladestushaigus, mis on põhjustatud lüsosomaalse ensüümi <math>\alpha</math>-galaktosidaas A puudulikkusest. See omakorda on tingitud mutatsioonidest <math>\alpha</math>-galaktosidaas A (<i>GLA</i>) geenis. Nimetatud ensüümi puudulikkus põhjustab glükolipiidide eelkõige globotriaosüülteramiidi (Gb3 või GL3) ja globotriaosüülsfingosiooni (Lyso-Gb3) progresseeruvat ladestumist plasmas ja erinevate rakutüüpide lüsoosoomides, mille tulemusel tekivad ainevahetushäired ning rakusurm, mis lõpeb elutähtsate organite funktsioonihäirega. Fabry tõve sümptomid on erinevad: nende hulgas on neerufunktsiooni halvenemine, südamehäired, neuropaatiline valu, peajuveresoonte haigused, gastrointestinaalsed nähud, angiokeratoomid ja hüpodüroos. Fabry tõvega patsientidel avalduvate sümptomite erisuse tõttu on haiguse diagnoosimine keerukas ja selle kliiniline käsitus vajab valdkondadeülest lähenemist, et määrata patsientide jaoks parim ravi (Ortiz et al 2018; Wanner et al 2018; Biegstraaten et al 2015; Laney et al 2013).</p> <p>Fabry tõve raskusaste võib erineda, sest see sõltub <math>\alpha</math>-galaktosidaas A puudulikkuse ulatusest: klassikalise alatüübi korral avalduvad sümptomid lapseas mitmes elundis võrreldes hilisema algusega mitteklassikalise alatüübi korral, kui haigus süveneb aeglasemalt, sümptomid tekivad hiljem ja haigus mõjutab vähem elundeid. Kuna <i>GLA</i> geen asub X-kromosoomis, mõjutab haigus kõiki mutatsiooniga mehi (st hemisügoote). Naistel võib mutatsioon olla mõlemas X-kromosoomis (homosügoodid) ja haigus võib avalduda või võib neil esineda mutatsioon ainult ühes X-kromosoomis (heterosügoodid) ning nende hulgas leidub täiesti asümptomaatilisi kuni raskekujuliste sümptomitega patsiente. Fabry tõve X-liitelise pärandamise tõttu on klassikalise fenotüübi esinemine meestel sagedam kui naistel (Ortiz et al 2018; Laney et al 2013; El-Abassi et al 2014).</p> <p>Fabry tõbi halvendab tuntavalt patsientide elukvaliteeti (QoL), sest neerufunktsiooni häired ilmnevad juba varases eas ning need esinevad 20% lastest, 38% täiskasvanud naistest ja 59% täiskasvanud meestest. Neerufunktsiooni halvenemist näitab glomerulaarfiltratsiooni kiiruse (GFR) vähenemine ja/või proteinuuria teke, mis viib kroonilise neeruhaiguse (KNH) ning lõppstaadiumi neerupuudulikkuse kujunemiseni. Neerufunktsiooni, südame- ja ajuverevõrgu häireid seostatakse suurenenud suremusega. Kuna patsientide tervises seisund ja elukvaliteet on halvenenud, siis see mõjutab ka oluliselt nende igapäevaelu ning konkurentsivõimet tööturul (Sunder-Plassmann et al 2006; Waldek et al 2009; Bokhari et al 2022; Arends et al 2015; Lidove et al 2010).</p>	

#### 4. Tervishoiuteenuse tõenduspõhisus

##### 4.1 Teaduskirjanduse otsingu kirjeldus

*Selgitada lühidalt taotluse aluseks olevate kliiniliste uuringute jm teaduspõhiste kirjandusallikate otsimising valikukriteeriume: millistest andmebaasidest otsiti, milliste märksõnade ning täpsustavate kriteeriumidega. Nt. uuringuid otsiti PubMed-ist (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>). Otsingu märksõnad olid „diabetes in pregnancy“, valikukriteeriumiks oli insuliinravi enne rasedust ning täistekstina kättesaadavad inglisekeelsed artiklid, mis on avaldatud alates 1. jaanuarist 2000. Otsingu tulemusel leiti 10 uuringut, millest on kajastatud taotluses 3 uuringu tulemused, kuna teiste uuringute valimi maht oli väike (vähem kui 20 isikut).*

Taotluses on kajastatud ravimi omaduste kokkuvõttes toodud uuringud. Alfapegunigalsidaasi efektiivsust ja ohutust hinnati 142 patsiendil (94 mehel ja 48 naisel), kellest 112 said alfapegunigalsidaasi 1 mg/kg igal teisel nädalal.



Joonis 1. Lõpetatud uuringud alfapegunigalsidaasi kohta

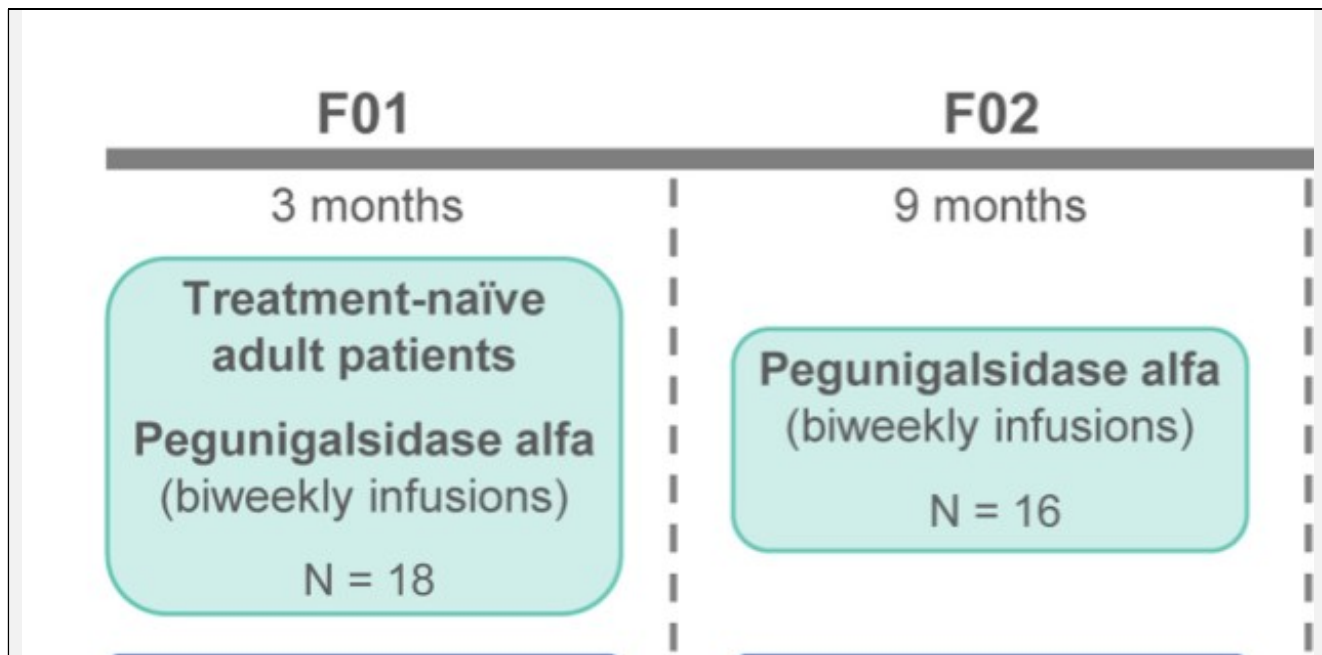
Lühendid: ERT (ingl *enzyme replacement therapy*), ensüümasendusravi; H2H (ingl *head-to-head*), võrdlusuuring; N (ingl *arv*), osalejate arv; OLE (ingl *open-label extension*, avatud laiendus) (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>)

Eeltoodud uuringute alusel sai Elfabrio (alfapegunigalsidaas) Euroopa Ravimiametilt müügiloa mais 2023 (<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio>).

4.2 Tervishoiuteenuse tõenduspõhisuse andmed ravi tulemuslikkuse kohta kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel

- Schiffmann, R., et al., Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. J Inherit Metab Dis, 2019. 42(3): p. 534-544.**

Artiklis on esitatud ühe aasta ravi tulemusi I/II faasi kliinilises uuringus. Esimene uuring (NCT01678898) oli 3-kuuline annusevahemiku uuring, millele järgnes 9-kuuline jätku-uuring (NCT01769001). Nende uuringute eesmärk oli hinnata alfapegunigalsidaasi farmakokineetikat ning efektiivsust, ohutust ja taluvust Fabry diagnoosiga patsientidel, kui ravimit manustatakse ravinaivsetele patsientidele või neile, kes ei olnud saanud ensüümasendusravi vähemalt 6 kuud enne eeltoodud uuringu algust.



Joonis 2. Uuringu ülesehitus  
(Hughes et al. 2023).

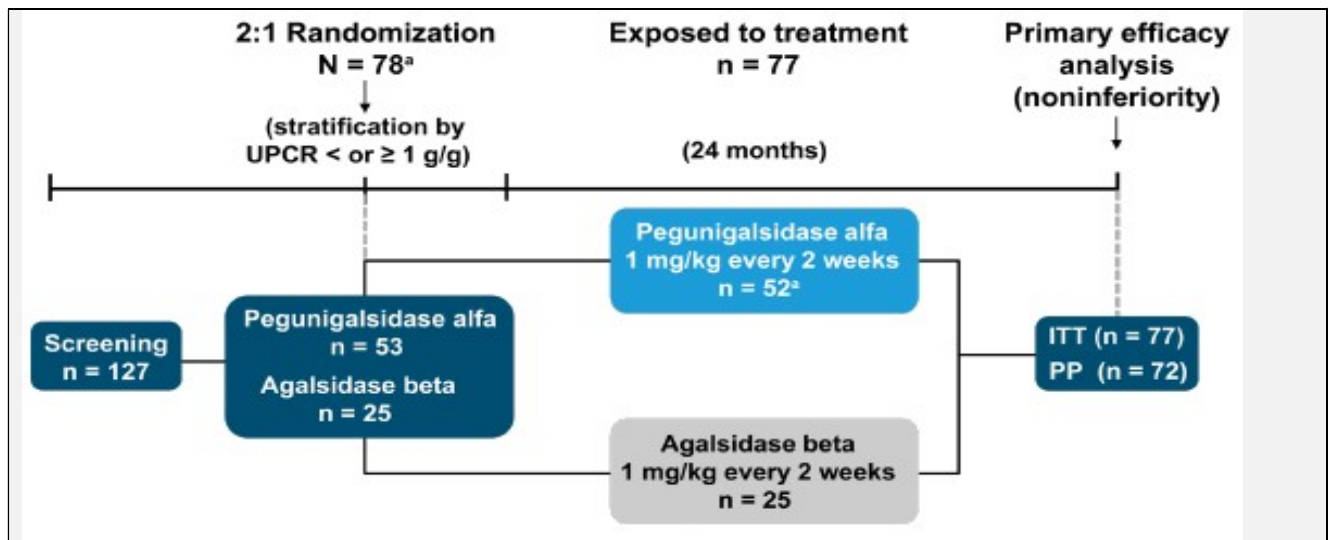
<p>4.2.1 Uuringu sihtgrupp ja uuritavate arv uuringugruppide lõikes <i>Märkida uuringusse kaasatud isikute arv uuringugrupi lõikes ning nende lühiiseloostus, nt. vanus, sugu, eelnev ravi jm.</i></p>	<p>Uuring oli avatud, rahvusvaheline, mitmekeskuseline, kolmekuuline alfapegunigalsidaasi doosivahemiku uuring. Uuringu esimesse faasi kaasati 18 täiskasvanud patsienti (11 meest ja 7 naist). Patsiendid, kes lõpetasid kolmekuulise uuringu, kutsuti osaleda täiendusuuritus, jätkates sama annuse saamist ka järgneva üheksa kuu jooksul. Uuringu lõpetas 16 patsienti (9 meest ja 7 naist).</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>Uuringu esimesse faasi kaasatud patsiendid registreeriti kolme gruppi järk-järgult ning raviti ühega kolmest suurenevast alfapegunigalsidaasi annustest: 0,2 mg/kg (6 patsienti), 1,0 mg/kg (8 patsienti) või 2,0 mg/kg (4 patsienti) intravenoosse infusioonina igal teisel nädalal.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>Tegemist on avatud, ilma kontrollrühmata uuringuga.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu pikkus 12 kuud.</p>
<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Esmasteks tulemusnäitajateks olid ravimi ohutus ja kõrvaltoimed.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>I/II faasi uuringutes näitas alfapegunigalsidaas manustamine igal teisel nädalal soodsat farmakokineetikat, farmakodünaamilist profiili ja efektiivsust. Enamik raviga seotud kõrvaltoimeid (94%) olid mõõdukad või kerged.</p>

	<p>Alfapegunigalsidaas näitas pikenenud plasma poolväärtusaega (keskmise ~80 tundi), mis püsis kogu kahe nädalase annustamisintervalli jooksul.</p> <p>I/II faasi uuringutes alfapegunigalsidaasiga ravitud, eelnevalt ensüümasendusravi mittesaanud patsientide neerubiopsiate analüüsid näitasid globotriaosüültseramiidi (Gb3) substraadi vähenemist neerude peritubulaarsetes kapillaarides. Hindamiseks kasutati Barisoni lipiide kaasavat hindamissüsteemi (ingl <i>Barisoni Lipid Inclusion Scoring System</i>, BLISS), valim hõlmas 68% üldpopulatsioonist (sh naised, klassikalise haigusega mehed ja mitteklassikalise haigusega mehed, kellel analüüsiti erinevaid annuseid; n = 13) ja analüüsimine toimus pärast 6-kuulist ravi. Lisaks vähenes 11-l uuritava 13-st saadaoleva biopsiaga uuritavast pärast 6-kuulist ravi BLISS-i skoor oluliselt (<math>\geq 50\%</math>). Globotriaosüülsfingosiini (Lyso-Gb3) sisaldus plasmas vähenes pärast 12-kuulist ravi (n = 16) 49%.</p> <p>Neeru- ja südamefunktsioonid püsisid stabiilsena kogu uuringu st 12 kuu vältel.</p>
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	-
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	-

16 patsiendist, kes lõpetasid uuringu (NCT01769001), kaasati 15 patsienti (üks patsient 1 mg/kg ravirühmas loobus edasisest osalemisest) avatud uuringusse (NCT03566017) ja neile (patsientidele rühmades 0,2 mg/kg ja 2,0 mg/kg) kohandati järk-järgult alfapegunigalsidaas 1,0 mg/kg annus, mida manustati intravenoosselt igal teisel nädalal kuni 60 kuud ja mitte vähem kui 36 kuud, et hinnata eeltoodud toimeaine ohutust, taluvust ja efektiivsust (Hughes et al. 2023).

**2. Wallace, E. et al., Safety and Efficacy of Pegunigalsidase Alfa vs Agalsidase Beta on Renal Function in Fabry Disease: 24-Month Results from the Phase III Randomized, Double-blind, BALANCE Study. 2022 (Poster 7th Update on Fabry Disease). 2022.**

III faasi BALANCE (NCT02795676) uuringu eesmärk oli hinnata toimeaine alfapegunigalsidaas efektiivsust ja ohutust võrreldes toimeainega beetaagalsidaas Fabry diagnoosiga ja halvenenud neerufunktsiooniga täiskasvanud patsientidel, keda oli ravitud beetaagalsidaasiga varem.



Joonis 3. Uuringu ülesehitus

ITT (ingl *Intent-to-treat*) populatsioon: kõik juhuslikult määratud patsiendid, kes said vähemalt 1 annuse ravi (n = 77)

PP (ingl *per-protoco*) populatsioon: kõik patsiendid, kes läbisid vähemalt 24-kuulise ravi (n = 72)

UPCR (ingl *urine protein creatinine ratio*) uriini valgu kreateniini suhe

(Wallace et al. 2022)

<p>4.2.1 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></p>	<p>BALANCE uuring oli randomiseeritud, topeltpime, aktiivse kontrollrühmaga alfapegunigalsidaasi uuring Fabry diagnoosiga täiskasvanud patsientidele vanuses 18-60 . Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) <math>\geq 40 - \leq 120</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup> CKD-EPI võrrandi järgi. eGFR lineaarne negatiivne kalle <math>\geq -2</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>/üle aasta. Patsiente oli ravitud intravenoosse beetaagalsidaasi annusega 1 mg/kg iga 2 nädala järel vähemalt ühe aasta jooksul. Viimase 6 kuu jooksul pidi annus olema stabiilne ja patsient oli saanud vähemalt 80% ravikogustest (st vähemalt 10,4 infusiooni 13-st). Randomiseeriti 78 patsienti (2:1), kellest 53 määrati alfapegunigalsidaasi gruppi ja 25 beetaagalsidaasi gruppi. Kõik patsiendid, välja arvatud üks, said vähemalt ühe annuse uuringuravimit. 52 alfapegunigalsidaasi grupi liikmest oli 29 meest ja 23 naist ning beetaagalsidaasi grupi 25 liikmest oli 18 meest ja 7 naist.</p>
<p>4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus</p>	<p>1 mg/kg alfapegunigalsidaasi intravenoosselt üks kord iga kahe nädala järel.</p>
<p>4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus</p>	<p>1 mg/kg beetaagalsidaasi intravenoosselt üks kord iga kahe nädala järel.</p>
<p>4.2.4 Uuringu pikkus</p>	<p>Uuringu pikkus 24 kuud.</p>



<p>4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i></p>	<p>Neerufunktsiooni hinnati hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse põhjal (eGFR<sub>CKD-EPI</sub>) ja selle mõõtmistulemuste aastapõhine kalle oli efektiivsuse esmaseks tulemusnäitajaks pärast üleminekut beetaagalsidaasilt 12. kuul (esmane analüüs) ja 24. kuul.</p>
<p>4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus</p>	<p>Põhiuuringu andmeil (hinnatuna aastapõhise eGFR-i alusel) ei saa teha lõplikku järeldust mittehalvemuse kohta võrreldes beetaagalsidaasiga, kuna esmaste tulemusnäitajate võrdlusandmed 12. kuul ei olnud uuringu ülesehituse ja suuruse tõttu iseenesest piisavalt informatiivsed. Sellegipoolest näis, et pegunigalsidaasi ja võrdlusravimi beetaagalsidaasi eGFR-i kallete mediaanid ravi algusest kuni 24. kuuni olid sarnased. Kaheteistkümnendal kuul olid eGFR-i keskmised kalded alfapegunigalsidaasi rühmas ja beetaagalsidaasi rühmas vastavalt <math>-2,507 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2</math> aastas ning <math>-1,748 \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2</math> aastas (erinevus <math>-0,749 [-3,026; 1,507]</math>). Kahekümneneljandal kuul olid eGFR-i kallete mediaanid alfapegunigalsidaasi rühmas ja beetaagalsidaasi rühmas ja vastavalt <math>-2,514 [-3,788; -1,240] \text{ ml / min / } 1,73 \text{ m}^2</math> aastas ja <math>-2,155 [-3,805; -0,505]</math> (erinevus <math>-0,359 [-2,446; 1,726]</math>).</p>
<p>4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i></p>	<p>Teisesteks tulemisnäitajateks olid vasaku vatsakese massiindeks (LVMI) (g/m<sup>2</sup>) elektrokardiogrammi (EKG) järgi muutused algtasemest, plasma Lyso-Gb3, plasma Gb3, uriin Lyso-Gb3, uriinianalüüsi valgu ja kreatiniini suhe (UPCR), valuvaigistite kasutamine, stressi test, lühike valu ülevaade (BPI), Mainzi raskusastme indeks (MSSI), elukvaliteet (EQ-5D-5L), farmakokineetika parameetrid (C<sub>max</sub>, t<sub>1/2</sub>, T<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub> ja AUC<sub>0-∞</sub>).</p>
<p>4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused</p>	<p>Kahe aasta pärast näitasid sekundaarsed tulemusnäitajad (vasaku vatsakese massiindeks, premedikatsiooni kasutamine, lühiajalised valuanalüüsi skoorid ja Lyso-Gb3 tasemed) stabiilsust ja/või olid rühmade vahel sarnased. Enamikul patsientidest oli kogu uuringu vältel kerge proteiinuuria (UPCR <math>\leq 0,5 \text{ g/gr}</math>). Ohutusanalüüs näitas infusiooniga seotud reaktsioone (IRR): 21,2% alfapegunigalsidaasi saanud patsientidest teatas 13 infusioonireaktsioonist (0,5 sündmust 100 infusiooni kohta) ja 24% beetaagalsidaasi saanud patsientidest 51 infusioonireaktsiooni (4 sündmust 100 infusiooni kohta). Raviga seotud kõrvaltoimeid (TEAE) täheldati 40% alfapegunigalsidaasi saanud patsientidest (42,85 sündmust 100 ekspositsioonista kohta) ja 44% beetaagalsidaasi saanud patsientidest (152,91 juhtu 100 ekspositsioonista kohta). Algtasemel positiivsete ravimivastaste antikehadega (ADA)</p>

	patsientidest vähenes neutraliseerivate antikehadega patsientide osakaal 94%-lt (n=17/18) 64%-le (n=7/11), kes läksid üle alfapegunigalsidaasi ravile ja suurenes 88%-lt (n=7/8) kuni 100% (n=6/6) patsientide seas, kes jätkasid ravi beetaagalsidaasiga 2 aasta pärast.
--	---

**Eeltoodud uuringust tuleneb, et alfapegunigalsidaasi efektiivsus ei olnud halvem, kui beetaagalsidaasil, mis põhineb eGFR kiiruse langusel kahe aasta jooksul. Alfapegunigalsidaasi taluvus ja immunogeensus oli soodne ning kõrvaltoimete esinemissagedus väiksem, kui beetaagalsidaasil (Wallace et al. 2022).**

Pärast uuringu lõppu otsustas enamik patsiente jätkata ravi alfapegunigalsidaasiga avatud 60 kuu jätku-uuringus.

**3. Linhart, A. et al., Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. Orphanet J Rare Dis 18, 332 (2023).**

III faasi BRIDGE (NCT03018730) uuringu eesmärk oli hinnata alfapegunigalsidaasi ohutust ja efektiivsust Fabry tõvega patsientidel, keda oli varem ravitud alfaagalsidaasiga  $\geq 2$  aastat ning saanud stabiilset annust  $\geq 6$  kuud.



Joonis 4. Uuringu ülesehitus (West M. et al. 2022)

4.2.1 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>	BRIDGE oli III faasi mitmekeskuseline avatud üherühmaline ülemineku-uuring (osales 22 täiskasvanud patsienti, kellest oli 15 meest ja 7 naist), mille eesmärk oli hinnata alfapegunigalsidaasi 1 mg/kg manustatuna intravenooselt igal teisel nädalal ohutust ja efektiivsust täiskasvanud patsientidel. eGFR $\geq 40$ ml/min/1,73 m <sup>2</sup> CKD-EPI võrrandi järgi.
4.2.2 Uuringu aluseks oleva ravi/ teenuse kirjeldus	Alfapegunigalsidaasi 1 mg/kg igal teisel nädalal. Alfapegunigalsidaasi individuaalne annus iga patsiendi jaoks koostati vastavalt patsiendi kehakaalule. Alfapegunigalsidaas manustati 1 mg/kg intravenooselt 3 tunni jooksul iga 2 nädala järel.

	Pärast esimest kahekuulist ravi alfapegunigalsidaasiga võis infusiooniga järk-järgult lühendada 1,5 tunnini sõltuvalt patsiendi taluvusest.
4.2.3 Uuringus võrdlusena käsitletud ravi/teenuse kirjeldus	Tegemist on avatud, ilma kontrollrühmata uuringuga.
4.2.4 Uuringu pikkus	Uuringu pikkus 12 kuud.
4.2.5 Esmane tulemusnäitaja <i>Uuritava teenuse esmane mõõdetav tulemus /väljund</i>	Esmasteks tulemusnäitajateks olid alfapegunigalsidaasi ohutust: kõrvaltoimed, kliinilised laboratoorsed analüüsid, füüsilise läbivaatuse tulemused, EKG leiud, süstekoha rektatsioonid ja infusiooniga seotud reaktsioonid (kõrvaltoimed, mis ilmnevad infusiooni ajal või kahe tunni jooksul pärast infusiooni ja on teatatud kui kindlasti, tõenäoliselt või võib-olla raviga seotud).
4.2.6 Esmase tulemusnäitaja tulemus	Peaaegu kõik (96,9%) ravi tõttu tekkinud kõrvaltoimed (TEAE-d) olid kerge või mõõduka raskusastmega ja ainult 10,2% leiti olevat seotud alfapegunigalsidaasiga. Kahel (10%) patsiendil olid ravimivastased antikehad (ADA) olemas juba uuringu alguses ja viiel (25%) patsiendil tekkisid ADA-d <i>de novo</i> ajutiselt (n = 3) või püsivalt kuni 12. kuuni (n = 2). Kõige sagedamini teatatud TEAE-d (> 2 patsienti) olid nasofarüingiit (7 patsienti; 32%), peavalu (5 patsiendil; 23%) ja hingeldus (3 patsienti; 14%). Kõik teised TEAE esinesid ≤ 2 patsiendil.
4.2.7 Teised tulemusnäitajad <i>Uuritava teenuse olulised teised tulemused, mida uuringus hinnati</i>	Teisesteks tulemusnäitajateks olid alfapegunigalsidaasi efektiivsus, analüüsides plasma lyso-Gb3 taset ja plasma Gb3 taset, mis esindavad Fabri tõve raskusastme tundlikke biomarkereid, eGFR <sub>CKD-EPI</sub> muutus, vasaku vatsakese mass (LVM) (mõõdeti standardiseeritud südame magnetresonantstomograafia protokolliga, pilte analüüsiti tsentraalselt ja vasaku vatsakese massi indeks (LVMi) arvutati kehapinna põhjal), haigusseisundi stabiilsuse hindamine enne ja pärast alfapegunigalsidaasile üleminekut.
4.2.8 Teiste tulemusnäitajate tulemused	Pärast üleminekut alfapegunigalsidaasile vähemalt kaheaastase ravi saamise järel paranes alfaagalsidaasi patsientide neerufunktsioon, lyso-Gb3 vähenemine plasmas jäi püsima ja südamefunktsioon oli stabiilne. Stabiilse neeruhaigusega patsientide osakaal suurenes 25% ning progresseeruva ja kiiresti progresseeruva neeruhaigusega patsientide osakaal vähenes vastavalt 5% ja 20%. Keskmine aastane eGFR-i vähenemistrend

	paranes –5,9 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> kuni – 1,2 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> aastas. Lyso-Gb3 sisalduse pidevat vähenemist plasmas täheldati üheksa kuu jooksul ja see püsis kuni 12 kuud, kusjuures keskmine vähenemine oli kokku 31,5%.
--	--

**Enamik (90%) patsiente otsustas ravi jätkata avatud uuringus, milles hinnatakse alfapegunigalsidaas pikaajalist ohutust ja efektiivust Fabry tõvega patsientidel.**

Patsiendid, kes läbisid edukalt uuringu BRIDGE, BALANCE ja olid vähemalt 48 kuud uuringus PB-102-F03, võisid registreeruda avatud 60 kuu jätku-uuringusse, mille käigus hinnati alfapegunigalsidaasi 1 mg/kg igal teisel nädalal pikaajalist ohutust ja efektiivsust (Linhart et al. 2023).

*Kui soovite kirjeldada mitut erinevat kliinilist uuringut, siis palume kopeerida väljad 4.2.1-4.2.8.*

*Maksimaalselt palume kajastada kuni 5 teaduslikku uuringut.*

4.3 Tervishoiuteenuse tõendus põhise andmed ravi ohutuse kohta	
4.3.1. Kõrvaltoimete ja tüsistuste iseloomustus	
Kõrvaltoime/ tüsistuse esinemissagedus	Kõrvaltoime/ tüsistuse nimetus
Väga sage (≥1/10)	Pole registreeritud
Sage (≥1/100 kuni <1/10)	Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed olid infusiooniga seotud reaktsioonid, millest teatati 6,3%-l (kokku 8 kliinilist uuringut, milles osales 141 patsienti). Kõige sagedamini teatatud infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomiteks olid 1 mg/kg annuse puhul ülitundlikkus, külmavärinad, peapööritus, lööve ja sügelus. Annuse 2 mg/kg puhul oli kõige sagedamini teatatud sümptomiks valu.
Rasked kõrvaltoimed	Viiel patsiendil (kõik meessoost, annus 1 mg/kg) tekkis aga 5 infusiooniga seotud rasket reaktsiooni. Neljal juhul viiest kinnitati I tüüpi ülitundlikkusreaktsioonid ja kolmel juhul pidid patsiendid uuringus osalemise katkestama. Veel ühel patsiendil tekkis hiljem veel üks infusiooniga seotud mõõduka intensiivsusega reaktsioon, mille järgselt ta eemaldati uuringust. Kõik 5 patsienti paranesid siiski ühe päeva jooksul pärast kõrvaltoime teket asjakohase ravi rakendamisel.
Võimalikud tüsistused	Pole registreeritud
4.3.2 Kõrvaltoimete ja tüsistuste ravi	
<i>Kirjeldada, milliseid teenuseid ja ravimeid on vajalik patsiendile osutada ning millises mahus, et ravida tekkinud kõrvaltoimeid ning tüsistusi.</i>	
<i>Nt: Perifeersete dopamiinergiliste toimete põhjustatud kõrvaltoimeid (iiveldus, oksendamine ja ortostaatiline hüpotensioon) saab kontrolli all hoida domperidooni manustamisega kuni tolerantsuse tekkimiseni 3-6 nädala jooksul pärast subkutaanse apomorfiinravi alustamist, mille järel võib domperidooni manustamise lõpetada.</i>	
Elfabrio kliinilise arenduse faasis teatas üks patsient 136-st pärast kauem kui 2 aastat kestnud ravi	

raskest membranoproliferatiivsest glomerulonefriidist. Patsiendil olid infusioonide alustamise ajal ravimivastased antikehad. See kõrvaltoime põhjustas eGFR-i ajutist vähenemist ja proteinuuria süvenemist ilma täiendavate nähtude või sümptomiteta. Biopsia tõi esile selle kõrvaltoime immuunkompleksiga seotud olemuse. Pärast ravi katkestamist eGFR-i näitajad stabiliseerusid ning teatati, et glomerulonefriit on taandumas.

#### 4.4. Tervishoiuteenuse osutamise kogemus maailmapraktikas

*Kirjeldada publitseeritud ravi tulemusi maailmapraktikas, kui puuduvad tervishoiuteenuse tõenduspõhise andmed ravi tulemuslikkuse ja ohutuse kohta avaldatud kliiniliste uuringute ja metaanalüüside alusel.*

Kliiniliste uuringute andmed esitatud üleval.

### 5. Tõenduspõhisus võrreldes alternatiivsete tõenduspõhiste raviviisidega

#### 5.1 Ravikindlustuse poolt rahastatav alternatiivne tõenduspõhine raviviis tervishoiuteenuste, soodusravimite või meditsiiniseadmete loetelu kaudu

*Maksimaalselt palume kirjeldada 3 alternatiivi.*

Alternatiivi liik <i>Märkida, millise loetelu (tervishoiuteenused, soodusravimid, meditsiiniseadmed) kaudu on kohane alternatiiv patsiendile kättesaadav</i>	Alternatiiv <i>Märkida alternatiivse raviviisi teenuse kood, ravimi toimeaine nimetus või meditsiiniseadme rühma nimetus.</i>	Lisaselgitus / märkused <i>Vajadusel lisada siia tulpa täpsustav info</i>
1. tervishoiuteenuste loetelu:	335R - agalsidase alfa 0,2 mg	Fabry tõve ensüümasendusravi
2. tervishoiuteenuste loetelu:	335R - agalsidase beeta 1 mg	Fabry tõve ensüümasendusravi
3.		

#### 5.2 Taotletava teenuse ja alternatiivse raviviisi sisaldumine Euroopa riikides aktsepteeritud ravijuhistes

*Kui teenus ei kajastu ravijuhistes või antud valdkonnas rahvusvahelised ravijuhised puuduvad, lisada vastav selgitus lahtrisse 5.2.3. Maksimaalselt palume kirjeldada 5 ravijuhist.*

Ravijuhise nimi	Ravijuhise ilmumise aasta	Soovitused ravijuhises	Soovituse tugevus ja soovituse aluseks oleva tõenduspõhise tase
		<i>Soovitused taotletava teenuse osas</i>	
		<i>Soovitused alternatiivse raviviisi osas</i>	
1. Guidelines for the treatment of Fabry Disease (FD)	2020	The UK guidelines for the management of FD were issued by the Lysosomal Storage Disorders Support Society recommending ERT for all adult patients (aged $\geq 16$ years) with a confirmed diagnosis of FD	
		First line therapy: agalsidase alfa,	

		agalsidase beta, migalastat	
2. DGN. German Society for Neurology: Interdisciplinary guidelines for the diagnosis and therapy of Morbus Fabry	2013	ERT initiation in male and female patients is always indicated when there are signs of a relevant organ affectation	
3. European expert panel	2018	A number of randomized controlled trials and observational cohort studies have demonstrated beneficial effects of ERT in different organ systems, including the kidney, heart, and peripheral nervous system. ERT significantly decreases GL-3 accumulation, improves some cardiac outcomes, and stabilizes renal function	

**5.3 Kokkuvõtte tõendus põhiseusest võrreldes alternatiivsete tõendus põhiste raviviisidega**  
*Esitada kokkuvõtvalt teenuse oodatavad lühi- ja pikaajalised tulemused tervisele. nt. surmajuhtumite vähenemine, haigestumisjuhtude vähenemine, elukvaliteedi paranemine, kõrvaltoimete sageduse vähenemine, tüsistuste sageduse vähenemine.*  
*Lisaks selgitada, kas uus teenus on samaväärne alternatiivse raviviisiga. Väites uue teenuse paremust, tuleb välja tuua, milliste tulemuste osas omab taotletav teenus eeliseid.*

Pegunigalsidase alfa leads to clear improvements in kidney function in ERT-naïve patients, maintains the renal and cardiac functions in ERT-experienced patients and provides with a stabilization of the general disease status, while having an improved safety profile with lower rates of TEAEs, IRRs, and a lower risk of immunogenicity compared with agalsidase beta (Schiffmann et al. 2019, Wallace et al. 2022, Linhart et al 2023).

## 6. Tervishoiuteenuse osutamiseks vajalike tegevuste kirjeldus

### 6.1 Teenuse osutamise kirjeldus

*Kirjeldada tervishoiuteenuse osutamiseks vajalikud tegevused (sh. ettevalmistavad tegevused), nende esinemise järjekorras, kaasatud personal ja nende rollid, teenuse osutamise koht (palat, protseduuride tuba, operatsioonituba) ning kasutatavad seadmed ja tarvikud. Võimalusel lisada ka tegevuste sooritamise keskmised ajad. Ravimiteenuste korral kirjeldada raviskeem: ravi pikkus, patsiendil kasutatavate annuste suurus.*

Alfapegunigalsidaasi ravi peab juhtima Fabry tõvega patsientide ravis kogunud arst.

Ravi toimub analoogselt praegu kasutatavate alternatiivsete alfaagalsidaasi ja beetaagalsidaasi ambulatoorses päevaravis.

Eelravi antihistamiinide ja/või kortikosteroididega võib olla soovitatav patsientidele, kellel on varem esinenud ülitundlikkusreaktsioone alfapegunigalsidaasi või mõne muu ensüümasendusravi suhtes.

Alfapegunigalsidaas manustatakse ainult intravenoosse infusioonina, filtreerituna läbi väikese valgusiduvusega 0,2 µm filtri.

Soovitav infusiooni kestus ravi algul vähemalt 3 tundi ning säilitusravi ajal vähemalt 1,5 tundi. Patsienti tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide suhtes kahe tunni jooksul pärast infusiooni.

#### Annustamine

Alfapegunigalsidaasi soovitatav annus on 1 mg kehakaalu kg kohta, mida manustatakse üks kord iga kahe nädala järel.

### **7. Tingimused ja teenuseosutaja valmisolek kvaliteetse tervishoiuteenuse osutamiseks**

7.1 Tervishoiuteenuse osutaja <i>Nimetada kohased teenuse osutajad (nt. piirkondlik haigla, keskhaigla, üldhaigla, kohalik haigla, valikupartner, perearst)</i>	Regionaalhaiglad (nefroloogia või sisehaiguste osakonnad Tallinnas ja Tartus) ja keskhaiglad (nefroloogia või sisehaiguste osakonnad Tallinnas ja Pärnus)
7.2 Kas tervishoiuteenust osutatakse ambulatoorselt, statsionaarselt, ja/või päevaravis/päevakirurgias? <i>Loetleda sobivad variandid.</i>	Üldjuhul teostatakse ravi alfapegunigalsidaasiga päevaravis
7.3 Raviarve eriala <i>Nimetada, milliste erialade raviarvete peal antud teenus sisaldub lähtudes ravi rahastamise lepingust.</i>	Nefroloogia või sisehaigused
7.4 Minimaalne tervishoiuteenuse osutamise kordade arv kvaliteetse teenuse osutamise tagamiseks <i>Esitada teenuse minimaalne osutamise kordade arv, mille puhul oleks tagatud teenuse osutamise kvaliteedi säilimine. Lisada selgitused/põhjendused, mille alusel on teenuse minimaalne maht hinnatud.</i>	Intravenoossne infusioon on päevaravi tavapraktika
7.5 Personali (täiendava) väljaõppe vajadus <i>Kirjeldada, millise kvalifikatsiooniga spetsialist (arst vajadusel eriala täpsusega, õde, füsioterapeut vm) teenust osutab ning kas personal vajab teenuse osutamiseks väljaõpet (sh. täiendavat koolitust teatud intervalli tagant). Väljaõppe vajadusel selgitada, kes koolitab, kus väljaõppe läbiviimine toimuks ning kes tasuks koolituskulud (kas koolituse garanteerib seadme müüja või teenuse osutaja ja kulu on arvestatud teenuste hindadesse jm).</i>	

Raviteenuse osutamine ei eelda täiendava väljaõppe vajadust

#### 7.6 Teenuseosutaja valmisolek

*Kirjeldada, milline peaks olema tervishoiuteenuse osutaja töökorraldus, vajalikud meditsiiniseadmed, täiendavate osakondade/teenistuste olemasolu ning kas on põhjendatud ööpäevaringne valmisolek, et oleks tagatud soovitud tulemus. Anda hinnang, kas teenuseosutaja on valmis koheselt teenust osutama või on vajalikud täiendavad investeeringud, koolitused, ruumide loomine vms.*

Eelnevalt toodud teenuseosutajate juures on olemas valmisolek uue ravimi manustamiseks

<b>8. Teenuse osutamise kogemus Eestis</b>	
8.1 Kas teenust on varasemalt Eestis osutatud?	Jah
8.2 Aasta, millest alates teenust Eestis osutatakse	Internetist leitava informatsiooni põhjal vähemalt alates 2009. aastast
8.3 Eestis teenust saanud isikute arv ja teenuse osutamise kordade arv aastate lõikes	335R, diagnoosikood E75.2 Andmed patsientide arvu kohta on kättesaadavad alates 2020. aastast 2020 – 5 patsienti 2021 – 5 patsienti 2022 – 5 patsienti
8.4 Eestis teenust osutanud raviasutused	Tartu Ülikooli Kliinikum, Lääne-Tallinna Keskhaigla, Pärnu Haigla
8.5. Tervishoiuteenuste loetelu koodid, millega tervishoiuteenuse osutamist on raviarvel kodeeritud	335R
8.6 Ravi tulemused Eestis	Fabry tõvest pole võimalik terveneda Ravi efektiivsuse puhul osutub määravaks regulaarsus Kahenädalase vahega teostatud ensüümasendusravi tagab haiguse edasise arengu pidurdumise ning leevendab sümptomeid

<b>9. Eestis tervishoiuteenust vajavate isikute ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes</b>			
9.1 Keskmine teenuse osutamise kordade arv ravijuhu (ühele raviarvele kodeerimise) kohta	70, arvestades keskmise patsiendi kehakaaluks 70kg		
9.2 Tervishoiuteenust vajavate isikute arv ja tervishoiuteenuse osutamise kordade arvu prognoos järgneva nelja aasta kohta aastate lõikes			
9.2.1 Aasta	9.2.2 Isikute arv arvestades nii lisanduvaid isikuid kui ravi järgmisel aastal jätkavaid isikuid	9.2.3 Ravijuhtude arv 1 isiku kohta aastas arvestades asjaolu, et kõik patsiendid ei pruugi lisanduda teenusele aasta algusest	9.2.4 Teenuse osutamise kordade arv aastas kokku
1. aasta	5	26	130
2. aasta	6	26	156
3. aasta	6	26	156
4. aasta	6	26	156
9.3 Prognoosi aluse selgitus <i>Esitatakse selgitused, mille põhjal on teenust vajavate patsientide arvu hinnatud ning selgitused patsientide arvu muutumise kohta aastate lõikes.</i>			
Prognoosi aluseks on võetud käesoleval hetkel Fabry diagnoosiga ensüümasendusravil olevate patsientide arv. Eeldame patsientide arvu kasvu ühe võrra lähiaastatel.			
9.4 Tervishoiuteenuse mahtude jagunemine raviasutuste vahel <i>Tabel on vajalik täita juhul, kui tervishoiuteenuse ravijuhud tuleb planeerida konkreetsetesse raviasutustesse, st. tegu on spetsiifilise tervishoiuteenusega, mida hakkaksid osutama vähesed raviasutused.</i>			



9.4.1 Raviastutuse nimi	9.4.2 Raviarve eriala raviastutuste lõikes	9.4.3 Teenuse osutamise kordade arv raviarve erialade lõikes
Sõltuvalt patsiendi elukohast eelpool toodud regionaal- või üldhaigla		

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

10.1 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad taotletava teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ja teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Puuduvad, sest tegemist on ambulatoorselt ravimi manustamisega 1,5 kuni 3 tunni jooksul
10.2 Tervishoiuteenused, mis lisanduvad alternatiivse teenuse kasutamisel ravijuhule <i>Loetleda alternatiivse tervishoiuteenuse <u>samal raviarvel</u> kajastuvate tervishoiuteenuste koodid ning teenuse osutamise kordade arv sellel raviarvel.</i>	Ei ole asjakohane
10.3 Kas uus teenus asendab mõnda olemasolevat tervishoiuteenust osaliselt või täielikult? <i>Kui jah, siis loetleda nende teenuste koodid ning selgitada, kui suures osakaalus asendab uus teenus hetkel loetelus olevaid teenuseid (tuua välja asendamine teenuse osutamise kordades).</i>	Ei ole asjakohane
10.4 Kui suures osas taotletava teenuse puhul on tegu uute ravijuhtudega? Kas teenuse kasutusse võtmine tähendab uute ravijuhtude lisandumist või mitte? Kui jah, siis mitu ravijuhtu lisandub?	-
10.5 Taotletava tervishoiuteenusega <u>kaasnevad</u> samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Kirjeldatakse täiendavad teenused, ravimid ja/või meditsiiniseadmed, mis on vajalikud kas teenuse määramisel, teostamisel, edasisel jälgimisel: kuidas kasutatakse (ravimite puhul annustamisskeem), ravi kestus/kuuride arv, ravi alustamise ja lõpetamise kriteeriumid. Diagnostilise protseduuri puhul esitatakse andmed juhul, kui protseduuri teostamise järel muutub isiku edasises ravis ja/või jälgimisel kasutatavate tervishoiuteenuste ja ravimite</i>	-

<i>kasutus. Juhul kui muutust ei toimu, esitada sellekohane selgitus.</i>	
10.6 Alternatiivse raviviisiga <u>kaasnevad</u> (samaaegselt, eelnevalt või järgnevalt) vajalikud tervishoiuteenused (mida ei märgita taotletava teenuse raviarvele), soodusravimid, ja meditsiiniseadmed <u>isiku kohta ühel aastal</u> . <i>Vastamisel lähtuda punktis 10.5 toodud selgitustest.</i>	Ei ole asjakohane
10.7 Kas uus tervishoiuteenus omab teaduslikult tõendatult <u>erinevat mõju</u> töövõimetuse kestvusele võrreldes alternatiivse raviviisiga? <i>Kas töövõimetuse kestuse osas on publitseeritud andmeid teaduskirjandusest ning kas raviviiside vahel saab väita erinevust?</i>	Ei ole asjakohane
10.8 Kui jah, siis mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel taotletava teenuse korral ning mitu päeva viibib isik töövõimetuslehel alternatiivse raviviisi korral?	Ei ole asjakohane

## 11. Kulud ja kulutõhusus

### 11.1 Taotletava tehnoloogia või ravimi maksumus

*Esitada taotletavatehnoloogia maksumus. Ravimi maksumuse info palume edastada juhul, kui ravimil puudub Eestis müügiluba ja/või müügilohoidja esindaja. Sellisel juhul palume esitada ravimi maksumuse koos täpsustusega, millise hinnaga on tegu (ravimi maaletoomishind, hulgimüügi väljamüügihind, lõplik hind haiglaapteegile koos käibemaksuga).*

*Väli on kohustuslik kui taotluse eesmärgiks on „Uue tehnoloogia lisamine loetelus olemasolevasse teenusesse“*

Esitatakse eraldi

### 11.2. Tervishoiuökonomilise analüüsi kokkuvõte

*Juhime tähelepanu, et vastavalt määruse<sup>8</sup> §9lg4 peab ravimi müügiloha hoidja ühe kuu jooksul pärast ravimiteenusega seotud taotluse avaldamist Tervisekassa veebilehel esitama ravimi kasutamise farmakoökonomilise analüüsi, mis on koostatud vastavalt Tervisekassa veebilehel avaldatud Balti riikide juhisele ravimi farmakoökonomiliseks hindamiseks<sup>9</sup>, välja arvatud juhul, kui on mõjuv põhjus jätta see esitamata. Seega kui taotluse eesmärgiks on „Uue ravimiteenuse lisamine loetellu“ või „Uue ravimikomponendi lisamine olemasolevasse ravimiteenusesse“, tervishoiuökonomilist analüüsi taotlejal vaja esitada ei ole. Majandusliku analüüsi kokkuvõtte esitamine on soovituslik uue tehnoloogia lisamisel loetellu.*

Esitatakse eraldi

<sup>8</sup> Vabariigi Valitsuse määrus<sup>8</sup> Tervisekassa tervishoiuteenuste loetelu kriteeriumide täpsem sisu ning kriteeriumidele vastavuse hindajad, tervishoiuteenuste loetelu hindamise tingimused ja kord, tervishoiuteenuste loetelu komisjoni moodustamine ja töökord ning arvamuse andmise kord“

<sup>9</sup> Kättesaadav [siit](#)

<p>11.3 Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud taotletava teenuse (v.a ravimid) näidustuse lõikes <i>Maksimaalselt palume kajastada 6 hinnangut.</i></p> <p>Esitatakse vajadusel eraldi</p>		
11.3.1 Kulutõhususe hinnangu koostanud asutuse nimi	11.3.2 Hinnangu avaldamise aasta	11.3.3 Lühikokkuvõtte kulutõhususest <i>Kas raviviis on hinnatud kulutõhusaks? Palume välja tuua, milline on taotletavast teenusest saadav lisakas. Näiteks mitu täiendavat eluaastat (life year gained, LYG) või kvaliteedile kohandatud eluaastat (quality adjusted life year, QALY) võidetakse taotletava teenusega või kui palju tüsistusi või meditsiinilise probleemi taasteket võimaldab uus teenus ära hoida. Milline on täiendkulu tõhususe määr (ICER) võidetud tervisetulemi kohta?</i>
<p>11.4 Hinnang isiku omaosaluse põhjendatusele ja isikute valmisolekule tasuda ise teenuse eest osaliselt või täielikult <i>Esitatakse isiku omaosaluse vajalikkus ja maksmise võimalused. Omaosaluse vajadusel lisatakse omaosaluse %.</i></p> <p><i>Omaosaluse valmisoleku esitamisel arvestada Ravikindlustuse seaduse § 31 lõikes 3 sätestatud ning selgitada: 1) kas teenuse osutamisega taotletav eesmärk on saavutatav teiste, odavamate meetoditega, mis ei ole seotud oluliselt suuremate riskidega ega halvenda muul viisil oluliselt kindlustatud isiku olukorda; 2) kas teenus on suunatud pigem elukvaliteedi parandamisele kui haiguse ravimisele või kergendamisele; 3) kas kindlustatud isikud on üldjuhul valmis ise teenuse eest tasuma ning millest nende otsus sõltub.</i></p>		
<p>Ei ole valmisolekut omaosaluseks</p>		

<b>12. Tervishoiuteenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ning kohaldamise tingimused</b>	
12.1 Tervishoiuteenuse väärkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku väärkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. risk, et tervishoiuteenust kasutatakse valel patsiendil, mitte piisavat erialast kompetentsi omava tervishoiutöötaja või tugispetsialisti poolt.</i>	Väärkasutuse tõenäosus on väga madal
12.2 Tervishoiuteenuse liigkasutamise tõenäosus <i>Esitatakse andmed teenuse võimaliku liigkasutamise kohta (kas on võimalik, mil moel). Nt. ravi ei lõpetata progressiooni ilmnemisel, ravi alustatakse varem, kui eelnevad ravimeetodid on ära proovitud.</i>	Liigkasutuse tõenäosus on väga madal
12.3 Patsiendi isikupära ja eluviisi võimalik mõju ravi tulemustele <i>Kas patsiendi sugu, vanus, eluviis vms omab mõju ravi tulemustele? Kui jah, tuua välja faktor ja tema</i>	Ravist on kasu vaid siis, kui seda alustatakse õigeaegselt ning jätkatakse regulaarselt

<i>mõju.</i>	
12.4 Kas tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks on vajalik kohaldamise tingimuste sätestamine	Ei
12.5 Tervishoiuteenuse kohaldamise tingimused <i>Kui 12.4 on vastatud jaatavalt, palume sõnastada teenusega seotud rakendustingimused, mis aitaksid tagada tervishoiuteenuse ohutut ja optimaalset kasutust.</i>	

### 13. Kasutatud kirjandus

*Kasutatud kirjandusallikate viide 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 taotlusega koos viidatud materjalidest elektroonsed või paberandjal koopiad.*

Ortiz, A., et al., Fabry disease revisited: Management and treatment recommendations for adult patients. *Mol Genet Metab*, 2018. 123(4): p. 416-427.

Wanner, C., et al., European expert consensus statement on therapeutic goals in Fabry disease. *Mol Genet Metab*, 2018. 124(3): p. 189-203.

Biegstraaten, M., et al., Recommendations for initiation and cessation of enzyme replacement therapy in patients with Fabry disease: the European Fabry Working Group consensus document. *Orphanet J Rare Dis*, 2015. 10: p. 36.

Laney, D.A., et al., Fabry disease practice guidelines: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Couns*, 2013. 22(5): p. 555-64.

El-Abassi, R., D. Singhal, J.D. England, Fabry's disease. *J Neurol Sci*, 2014. 344(1-2): p. 5-19.

Sunder-Plassmann G., Renal manifestations of Fabry disease, in *Fabry Disease: Perspectives from 5 Years of FOS.*, A. Mehta, M. Beck, and G. Sunder-Plassmann, Editors. 2006, Oxford Pharmagenesis: Oxford.

Waldek, S., et al., Life expectancy and cause of death in males and females with Fabry disease: findings from the Fabry Registry. *Genet Med*, 2009. 11(11): p. 790-6.

Bokhari, S.R.A., H. Zulfqar, A. Hariz, Fabry Disease. Updated January 7, 2022, in *StatPearls [Internet]*. 2022, StatPearls Publishing: Treasure Island (FL).

Arends, M., C.E. Hollak, M. Biegstraaten, Quality of life in patients with Fabry disease: a systematic review of the literature. *Orphanet J Rare Dis*, 2015. 10: p. 77.

Lidove, O., et al., Effects of enzyme replacement therapy in Fabry disease--a comprehensive review of the medical literature. *Genet Med*, 2010. 12(11): p. 668-79.

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information\\_et.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/elfabrio-epar-product-information_et.pdf)

Lenders, M., et al., Pre-existing anti-drug antibodies in Fabry disease show less affinity for pegunigalsidase alfa. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2022. 26: p. 323-330.

Orphanet. Fabry disease. 2023;

[https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?Lng=GB&Expert=324](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=324)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/elfabrio>

Bernat, J., et al. Tolerability and Infusion Duration of Pegunigalsidase Alfa in Patients with Fabry Disease: Data from 5 Completed Clinical Trials. 7th Update on Fabry Disease. Würzburg, Germany. May 29–31, 2022.

<https://protalixbiotherapeutics.gcs-web.com/static-files/2f17b616-4234-4c71-b76b-7d5eddef3a5b>

[https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/elfabrio-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<https://www.clinicaltrialsregister.eu/>

Linhart, A. et al., Safety and efficacy of pegunigalsidase alfa in patients with Fabry disease who were previously treated with agalsidase alfa: results from BRIDGE, a phase 3 open-label study. *Orphanet J Rare Dis* 18, 332 (2023).

Schiffmann, R., et al., Pegunigalsidase alfa, a novel PEGylated enzyme replacement therapy for Fabry disease, provides sustained plasma concentrations and favorable pharmacodynamics: A 1-year Phase 1/2 clinical trial. *J Inherit Metab Dis*, 2019. 42(3): p. 534-544.

Wallace, E. et al., Safety and Efficacy of Pegunigalsidase Alfa vs Agalsidase Beta on Renal Function in Fabry Disease: 24-Month Results from the Phase III Randomized, Double-blind, BALANCE Study. 2022 (Poster 7th Update on Fabry Disease). 2022.

West, M. et al., Switching from Agalsidase Alfa to Pegunigalsidase Alfa to Treat Patients with Fabry Disease: 1 Year of Treatment Data from BRIDGE, a Phase 3 Open-label Study. 2022 (Poster 7th Update on Fabry Disease). 2022.

Hughes, D., et al., Long-term safety and efficacy of pegunigalsidase alfa:

A multicenter 6-year study in adult patients with Fabry disease. *Genetics in Medicine* (2023) 25, 100968.

Chiesi, PB-102-F03: A Multi Center Extension Study of PRX-102 Administered by Intravenous Infusions Every 2 Weeks for up to 60 Months to Adult Fabry Patients, in Clinical study protocol. 2016.

Chiesi, PB-102-F03 clinical study report: A Multi Center Extension Study of PRX-102 Administered by Intravenous Infusions Every 2 Weeks for up to 60 Months to Adult Fabry Patients, in Clinical study report. 2020.

Hiwot, T., D. Hughes, U. Ramaswami. Guidelines for the treatment of Fabry Disease 2020 January

2020 28 May 2020;

[https://bimdg.org.uk/store/lzd/FabryGuide\\_LSDSS\\_Jan2020\\_700523\\_11032020.pdf](https://bimdg.org.uk/store/lzd/FabryGuide_LSDSS_Jan2020_700523_11032020.pdf).

DGN. German Society for Neurology: Interdisciplinary guidelines for the diagnosis and therapy of Morbus Fabry 2013;

[https://dgn.org/wpcontent/uploads/2015/10/030134l\\_S2k\\_Morbus\\_Fabry\\_Diagnose\\_Therapie\\_2013-verlaengert\\_archiviert.pdf](https://dgn.org/wpcontent/uploads/2015/10/030134l_S2k_Morbus_Fabry_Diagnose_Therapie_2013-verlaengert_archiviert.pdf).

Wanner, C., et al., Therapeutic goals in Fabry disease: Recommendations of a European expert panel, based on current clinical evidence with enzyme replacement therapy. Mol Genet Metab, 2019. 126(3): p. 210-211.

Taotluse esitamise kuupäev	30.11.2023
Taotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	Allkirjastatud digitaalselt <i>Edit Pung, filiaali juhataja</i>
Kaastaotleja esindusõigust omava isiku nimi ja allkiri <i>Kui taotlus esitatakse mitme erialaühenduse poolt, tuleb taotlus allkirjastada ka kaastaotleja poolt. Elektroonsel esitamisel allkirjastatakse dokument digitaalselt ning nime alla lisatakse järgmine tekst "(allkirjastatud digitaalselt)".</i>	