

HAIGLARAVIMITE KOMISJONI KOOSOLEKU PROTOKOLL

Toimumiskoht: Ravimiamet, ruum 222

13.09.2023 nr 5

Algus kell 15.00 lõpp kell 16.00

Juhatas: Ott Laius (Ravimiamet)
Võtsid osa: Erki Laidmäe (Tervisekassa)
Eda Lopato (Sotsiaalministeerium)
Lembi Aug (Eesti Arstide Liit)
Kaja-Triin Laisaar (Tartu Ülikool)
Riina Laurimaa (Eesti Patsientide Liit)
Aleksandra Garkuša (Eesti Perearstide Selts)
Ulvi Tammer – Jäätes (Eesti Puuetega Inimeste Koda)
Protokollija: Getter Hark (Tervisekassa)

Kõik haiglaravimite komisjonis osalenud liikmed on huvid deklareerinud.

PÄEVAKORD:

1. Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi pegtsetakoplaaniga, taotlus nr **1522** (Lisa 1. Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang);
2. Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral, taotlus nr **1529** (Lisa 2. Eesti Kopsuarstide Seltsi taotlus, meditsiinilise tõenduspõhisuse hinnang, kulutõhususe hinnang, müügiloahoidja tagasiside, haiglaravimite komisjoni 22.08.2019 protokollil väljavõte);
3. VI mukopolüsahhariidoosi ehk Maroteaux-Lamy sündroomi ravi galsulfaasiga, taotlus nr **1586** (Lisa 3. BioMarin International Limited taotlus, kulutõhususe hinnang).

1. PEGTSETAKOPLAAN

Taotlus: Oy Swedish Orphan Biovitrum Ab taotleb uue teenuse „Paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria ravi pegtsetakoplaaniga 1080mg“ lisamist loetellu paroksüsmaalse öise hemoglobiinuuria raviks patsientidele, kes on jätkuvalt aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Paroksüsmaalne öine hemoglobiinuuria (edaspidi PNH) on haruldane geneetiline episoodilist hemolüüsi põhjustav haigus, mis põhjustab väsimust, halvendab patsientide elukvaliteeti ning võib viia eluohtlike tüsistusteni nagu aneemia, venoosne tromboos, luuüdi puudulikkus. PNH tekib hematopoeetiliste tüvirakkude geneetilise mutatsiooni tõttu.

PNH ravi eesmärk on ennetada erütrotsüütide lagundamist ja tõsta/normaliseerida hemoglobiini taset, mille tulemusel vähenevad haigussümptomid ja tüsistused. Ilma ravita on PNH patsientide 10-aasta suremus 24% kuni 29%. Peamised surmapõhjused on trombemboolia (40-67%) ja neerupuudulikkus (8-18%). Kaasuva aplastilise aneemiaga patsientide hulgas on peamine surmapõhjus luuüdi puudulikkus.

Rahvusvahelise PNH registri andmetel on ravitud PNH korral 10-aasta suremus 5,2%. Halvima prognoosiga olid aplastilise aneemiaga PNH patsiendid, kelle 10-aasta suremus oli 18,4%.

PNH kui harvikaiguse esinemise ja leviku kohta on vähe andmeid. Rahvusvahelistest andmetest lähtudes võiks PNH levijuhude arv Eesti olla vahemikus 16–21 juhtu ning iga aasta lisandub 1,7–3,1 uut juhtu. Eesti Hematoloogide Seltsile teadaolevalt on Eestis PNH diagnoosiga 9 isikut, kellest neli on ravil ning viis on mitteaktiivse haigusega ja ei vaja ravi.

Eesti kogemuse järgi on ekulizumab ravi ajal 15-20% patsiente jätkuvalt transfusioonisõltuvad, nendest aneemilised on 30-40% patsiente. Seega olemasolevast neljast patsiendist maksimaalselt 1 vahetab ravi pegtsetakoplaanile. Keskmiselt hindab taotleja, et ravile lisandub 1 patsient iga 2 aasta tagant.

Alternatiivne ravi:

PNH raviks kasutatakse C5-inhibiitoreid (Eestis ekulizumab), mis takistavad hemolüüsi ja edasisi tekkivaid sümptomeid. Eesti kogemuse järgi ei ole ekulizumab umbes veerandil patsientidest efektiivne ja need patsiendid vajaksid pegtsetakoplaani.

PNH ravi hõlmab ka toetavaid meetmeid, nagu antikoagulatsioon tromboosi ennetamiseks või raviks, erütrotsüütide ja trombotsüütide ülekanne, immuunsupressiivne ravi vereloome puudulikkuse vähendamiseks ning antibiootikumide infektsioonide raviks. Kergema haiguse kuluga patsiente saab ravida foolhappe ja raua tablettidega.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Ravimi efektiivsust ja ohutust on hinnatud III faasi avatud randomiseeritud kliinilises uuringus PEGASUS (APL2-302), kus võrreldi pegtsetakoplaani ekulizumabiga. Uuringu sihtgrupp oli täiskasvanud (≥ 18 aastased) PNH diagnoosiga patsiendid, kelle hemoglobiini tase oli $< 10,6$ g/dl ning kes olid saanud vähemalt 3 kuud enne uuringu algust ekulizumabiga ravi. Koguvalim oli 80 patsienti, kes randomiseeriti kahte rühma: pegtsetakoplaan $n=41$; ekulizumab $n=39$.

Pegtsetakoplaani manustati subkutaanse infusioonina annuses 1080 mg 2x nädalas. Kui ravivastus oli ebapiisav, siis oli lubatud ravimit manustada 1080 mg iga kolme päeva järel.

Uuring koosnes kolmest erinevast perioodist:

- 4-nädalane eelperiood (*run-in*), mil patsiendid said lisaks oma tavapärasele ekulizumabi annusele subkutaanse infusioonina 1080 mg pegtsetakoplaani 2x nädalas;
- 16-nädalane randomiseeritud periood, mil patsiendid said monoravi kas ekulizumabi või pegtsetakoplaaniga;
- 32-nädalane avatud sildiga periood, kus kõik patsiendid said pegtsetakoplaani.

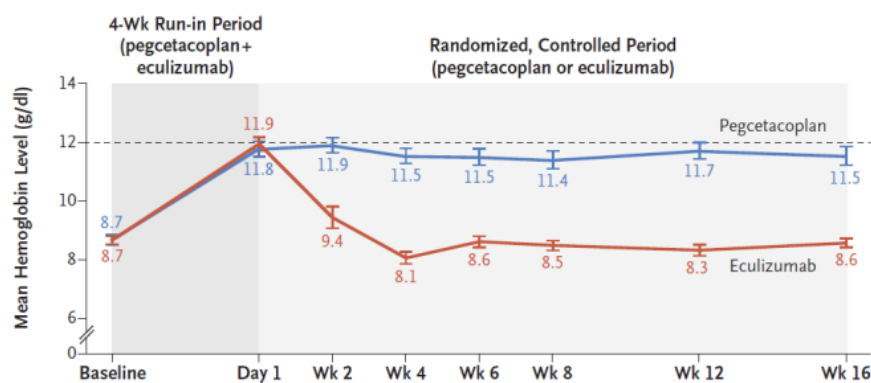
Kokku oli uuringuperiood 52 nädalat. Esmane tulemusnäitaja oli hemoglobiini taseme muutus baasväärtusest.

Hemoglobiini taseme muutus randomiseeritud perioodil (joonis 1):

Pegtsetakoplaan: +2,37g/dl

Ekulizumab: -1,47g/dl

Vahe: 3,84g/dl (95% UV: 2,33-5,34; $p < 0,0001$).



No. with Available Data		Baseline	Day 1	Wk 2	Wk 4	Wk 6	Wk 8	Wk 12	Wk 16
Pegcetacoplan	41	40	40	40	39	37	38	37	38
Eculizumab	39	37	38	39	36	39	39	38	38

Joonis 1. Hemoglobiini taseme muutus randomiseeritud perioodil

Hemoglobiini tase uuringu avatud perioodil:

Pidevalt pegtsetakoplaani saanud patsientidel püsis hemoglobiini tase stabiilne. Patsiendid, kes vahetati ekulizumab ravilt pegtsetakoplaanile, kogesid olulist hemoglobiini taseme tõusu (tabel 4).

Tabel 4: Hemoglobiini taseme muutus avatud sildiga perioodil

Rühm	Hemoglobiin 16. nädalal	Hemoglobiin 48. nädalal	Muutus
Pidev pegtsetakoplaan	11,54 g/dl	11,30 g/dl	p=0,14 (mitte oluline)
Ekulizumab → pegtsetakoplaan	8,58 g/dl	11,57 g/dl	P<0,0001

Teised tulemusnäitajad kontrollperioodil ja avatud sildi perioodil:

- Vereülekannete vajadus
- Retikulotsüütide arvu muutus
- LDH taseme muutus
- FACIT-F skoori muutus
- Ravimiohutus
- EORTC QLQ-C30 skoori muutus

Vereülekandeid ei vajanud 16. ravinädalal 85% (35 patsienti) pegtsetakoplaani ja 15% (6 patsienti) ekulizumabi grupis, mis oli statistiliselt oluline tulemus $p < 0,0001$. 48. ravinädalal ei vajanud vere ülekannet 73% pegtsetakoplaan-pegstsetakoplaani ja 72% ekulizumab-pegstsetakoplaani grupis.

Retikulotsüütide arvus esines samuti statistiliselt oluline erinevus ($p < 0,0001$) võrreldes algtasemega ning kui pegtsetakoplaani rühmas retikulotsüütide arv langes, püses normilähedane ($-136 \pm 7 \times 10^9/L$), siis ekulizumabi grupis oli see kõrge ($+28 \pm 12 \times 10^9/L$).

Randomiseeritud perioodil oli 71% patsientidel pegtsetakoplaani rühmas LDH tase normipiirides, võrreldes 15% patsientidega ekulizumabi rühmas. Ekulizumabi rühmas langes LDH tase pärast pegtsetakoplaanile vahetamist avatud sildiga faasis.

Pegtsetakoplaani rühma patsiendid raporteerisid olulist paranemist väsimuse sümptomis. Randomiseeritud perioodil paranes pegtsetakoplaani rühmas FACIT-F skoor $+9,2$ punkti võrra,

ekulizumabi rühmas vähenes -2,7 punkti võrra (0-52 punkti skaalal), andes rühmade vaheliseks erinevuseks kokku 11,9 punkti (95% UV: 5,49-18,25; p<0,0005).

Sagedasemad kõrvaltoimed kontroll- ja avatud perioodil on toodud välja allolevas tabelis:

	Kontrollperiood		Avatud sildi periood	
	PEG (N=41)	EKU (N=39)	EKU→ PEG (N=39)	PEG→ PEG (N=38)
Kõik kõrvaltoimed	36 (88%)	34 (87%)	37 (95%)	33 (87%)
Tõsised raviga seotud kõrvaltoimed	7 (17%)	6 (15%)	10 (26%)	8 (21%)
Kõige sagedased kõrvaltoimed				
Süstekoha reaktsioonid	15 (37%)	1 (3%)	13 (33%)	7 (18%)
Kõhulahtisus	9 (22%)	1 (3%)	5 (13%)	5 (13%)
Läbimurde hemolüüs	4 (10%)	9 (23%)	8 (21%)	7 (18%)
Peavalu	3 (7%)	9 (23%)	3 (8%)	5 (13%)
Väsimus	2 (5%)	6 (15%)	7 (18%)	1 (3%)
Raviga seotud kõrvaltoimed				
Infektsioonid	12 (29%)	10 (26%)	21 (54%)	21 (55%)
Tromboos	0	0	1 (3%)*	1 (3%)*

Terve uuringu jooksul katkestasid ravi 13 (16%) patsienti. Avatud uuringu perioodil katkestasid ravi 3 (8%) ainult pegtsetakoplaani saanud patsienti, millest 2 oli raviga mitteseotud tõsised kõrvaltoimed (ühel oli lümfoom, üks suri COVID-19 tagajärjel) ja 1 patsiendil raviarst katkestas ravi pantsütopeenia tõttu. Ekulizumabilt pegtsetakoplaanile üle läinud patsientidest katkestasid ravi 6 (15%) patsienti. Neist 3 (8%) patsienti katkestasid tõsiste raviga seotud kõrvaltoimete tõttu (ühel oli hemolüüs, ühel hemolüütiline aneemia, ühel hüpersensitiivne pneumoonia) ja 3 (8%) patsienti katkestasid ravist mittetingitud põhjustel (ühel oli leukeemia, ühel luuüdi puudulikkus, ühel läbimurde hemolüüs). Lisaks katkestas ravi hilisemal jälgimisperioodil üks patsient, kes läks üle ekulizumabilt pegtsetakoplaanile, seoses tõsise arvatava pegtsetakoplaanist tingitud mesenteriaalse isheemia tõttu.

Tabel 7: Ravikatkestused uuringu jooksul.

	Kontrollperiood		Avatud sildi periood + jälgimisperiood	
	PEG (N=41)	EKU (N=39)	EKU→ PEG (N=39)	PEG→ PEG (N=38)
Kogu ravikatkestus	3 (7%)	0	7 (18%)	3 (8%)
Ravist tingitud juhtumid	3 (7%)	0	4 (10%)	1 (2%)

PEG: pegtsetakoplaani; EKU: ekulizumab

Pegtsetakoplaani kasutamine võib tekitada eelsoodumuse kapseldunud bakterite, sh *Neisseria meningitidis*'e, *Streptococcus pneumoniae* ja *Haemophilus influenzae* põhjustatud raskete infektsioonide tekkeks. Infektsiooni tekkeriski vähendamiseks tuleb kõik patsiendid kohalike kohaldatavate suunise kohaselt vaksineerida nende bakterite vastu vähemalt 2 nädalat enne pegtsetakoplaani manustamist, välja arvatud juhul, kui ravi edasilükkamise risk ületab infektsiooni tekkeriski.

Kui patsiendi kliiniline seisund ei võimalda oodata kahte nädalat ehk ravi alustamine pegtsetakoplaaniga on vajalik kohe, siis manustatakse vaksineerimise järgselt profülaktilist antibakteriaalset ravimit (penitsilliin) vähemalt kahe nädala vältel.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Pegtsetakoplaani manustatakse kaks korda nädalas 1080 mg subkutaanse infusioonina eraldi müüdava, süstlapumbaga juhitava infusioonisüsteemiga kaks korda nädalas, iga ravinädala 1. päeval ja 4. päeval. Esimene infusioon toimub haiglas tervishoiutöötaja järelevalve all. Iseendale manustamist ja kodustes

tingimustes infundeerimist võib kaaluda patsientidel, kes on kvalifitseeritud ravikeskustes saanud ravi hästi talunud. Iseendale manustamise ja kodustes tingimustes infundeerimise otsus tuleb teha pärast raviarsti tehtud hindamist ja soovitusi. Pegtsetakoplaani ravi ajal on soovitatud jälgida vereanalüüse ja LDH-d. Jälgimissagedus on pegtsetakoplaani puhul kord kuus, ekulizumabi puhul kahe nädala tagant. Pegtsetakoplaani aastane jälgimiskulu on 81,24 eurot.

Taotleja on esitanud kulutõhususe analüüsi, kus on arvestatud ravimite soetuskulude, manustamiskulude ja jälgimiskuludega. Pegtsetakoplaani hulгимүүги ostuhind on ... eurot. Pakendi kulu Tervisekassale on ... eurot. Pegtsetakoplaani manustatakse kaks korda nädalas annuses 1080 mg, seega aasta jooksul kulub patsiendil 104 viaali. Aastane ravimikulu tuleb vastavalt ... eurot ning koos jälgimiskuludega ... eurot.

Ravim	Annustamine	Pakendi suurus	Pakendi hind	Kulu aastas
Pegtsetakoplaan	1080 mg 2 korda nädalas	1080 mg N1		
Ekulizumab	900 mg iga 2 nädala järel	300 mg N1		

Tervisekassa tähelepanekud:

Tervisekassal on ekulizumabi müügilohoidjaga konfidentsiaalne hinnakokkulepe, mille tulemusel on patsiendi aastane ravimikulu ... eurot ehk ...% soodsam.

Potentsiaalne lisakulu:

Kõiki kulusid arvesse võttes on pegtsetakoplaani aastane maksumus patsiendi kohta ... euro võrra kallim kui ekulizumabil.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Taotletud on pegtsetakoplaani kasutamist juhul, kui ekulizumabiga ei ole saavutatud 3-kuulise raviperioodi jooksul piisavat raviefekti. Enamus patsiente saab ekulizumabiga haiguse kontrolli alla, kuid on väga väike hulk patsiente, kes on C5-inhibiitor ravi foonil jätkuvalt aneemilised. Komisjon juhtis tähelepanu hemoglobiini taseme võrdlust kajastavale graafikule, kus on hemoglobiini taseme graafikujoon 0-6 g/dl vahemikus eemaldatud, mis võimaldab näidata hemoglobiinitaseme muutust kahe ravimi vahel visuaalselt suuremana kui see tegelikkuses on. Siiski positiivne mõju hemoglobiinitaseme suurenemisele ning vereülekannete vajaduse ja LDH taseme vähenemisele on olemas. Komisjon nentis, et uuring on lühiajaline ning ei ole teada ravi pikemaajaline efektiivsus pegtsetakoplaanile üle minnes.

Arutleti majandusliku põhjendatuse ja lisakulu üle. Arvestades ekulizumabi müügilohoidjaga sõlmitud konfidentsiaalset hinnakokkulepet on pegtsetakoplaani aastase ravi maksumus patsiendi kohta 47 880 eurot kallim. Komisjon hinnangul on põhjendatud ravi jätkamine sama raha eest patsientidel, kellel eelnev ravi ei ole andnud efekti, kuna lisaefektiivsus pikemaajalisel pegtsetakoplaani kasutamisel ei ole tõendatud.

Komisjoni arvamus (ühehääline)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotlus „paroksüsmaalse öise hemoglobinuuria ravi pegtsetakoplaaniga 1080mg“ patsientidele, kes on jätkuvalt aneemilised pärast vähemalt 3-kuulist ravi C5 inhibiitoriga, rahuldada tingimusel, et pegtsetakoplaani ühe patsiendi aastase ravi kulu ei ületa ekulizumabi aastase ravi maksumust patsiendi kohta.

2. ALFA-1 PROTEINAASI INHIBIITOR

Taotlus: Eesti Kopsuarstide Selts taotleb uue teenuse „Emfüseemi progresseerumise vastane asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral“ lisamist tervishoiuteenuste loetellu.

Taotleja esitas Tervisekassale esmakordselt taotluse 2018. aastal ning seda hinnati 22.08.2019. a haiglaravimite komisjonis¹.

22.08.2019 diskussioon - alfa-1-antitrüpsiin

Komisjon arutles ravimi efektiivsuse ja ohutuse üle. Taotleja sõnul on kopsutiheduse mõõtmine parem indikaator ravimi efektiivsuse hindamisel kui FEV1, mida on seni tavapäraselt kliinilistes uuringutes kasutatud. Ei ole selge, kui suur kopsutiheduse muutus on kliiniliselt oluline ning milline on selle markeri seos haiguse kuluga. Kliinilistes tulemusnäitajates (FEV1, ägenemiste arv, kestus ja raskusaste, terviseiga seotud elukvaliteet, suremus jt) ravim platseebost statistiliselt olulist erinevust ei ole seni näidanud. Komisjoni hinnangul peaks ravimi toimes veendumiseks siiski efekt ka elukvaliteedi paranemises väljenduma. Patsiendipopulatsioon on selleks piisavalt suur, et läbi viia uuring, mis suudaks näidata statistiliselt olulist erinevust võrdlusrühmades. Komisjon tõdes, et ravimi kliiniline efektiivsus on küsitav ning üheselt tõestamata ja kulutõhususe näitaja äärmiselt ebasoodne.

Komisjoni arvamus

Komisjon soovitas haigekassa juhatusel taotlust mitte rahuldada, sest ravimi kliiniline efektiivsus on tõendamata ning ravimi kulutõhusus äärmiselt ebasoodne.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

α 1-antitrüpsiini (ka alfa-1 proteinaasi inhibiitor, edaspidi AAT) puudulikkus on haruldane pärilik haigus, mida iseloomustab madal AAT kontsentratsioon või aktiivsus seerumis. AAT puudulikkuse raskusastet hinnatakse seerumi AAT kontsentratsiooni järgi, AAT protektiivseks tasemeks loetakse 11 μ mol/L. Sellest lävest madalamaid plasmakontsentratsioone seostatakse emfüseemi tekkega. 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 KOKi 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 aastat.

Taotleja selgitab, et raske AAT puudulikkus on laastav haigus, mis mõjutab olulisel määral patsientide elukvaliteeti, nende igapäevaseid tegevusi ning töö- ja toimetulekuvõimet. Peamine sümptom on õhupuudus minimaalse aktiivsuse juures (nt majapidamistööd, pesemine ja riietumine, kõndimine ja trepist käimine), mis piirab oluliselt patsientide igapäevast toimetulekuvõimet, liikuvust ja iseseisvust. Paljud patsiendid muutuvad koduseks ja haiguse hilistes faasides sõltuvad hapnikravist ja hoolekandjatest. Emfüseemi tõttu väheneb patsientide võimekus töötada; patsiendid peavad kohanema füüsiliselt vähenõudlike töökohtadega ja kalduvad varakult pensionile jääma.

2018 eeldati Eesti kopsuarstidelt kogutud informatsiooni alusel, et Eestis võiks olla ca 30 AAT puudulikkusega ja sellest tingitud emfüseemiga patsienti, kellest esimesel aastal alustaks raviga 7

¹ <https://www.tervisekassa.ee/haiglaravimite-komisjoni-koosolekute-protokollid>

patsienti, teisel aastal oleks ravil juba 20 patsienti ning edaspidi lisandub igal aastal 5 patsienti ehk kolmandaks ja neljandaks aastaks võiks ravil olla juba 25 patsienti ja 30 patsienti.

2023. a juunis esitati Tervisekassale kopsuarstide uuem täpsustatud patsientide prognoos, mis võttis arvesse ka teiste riikide statistikat haiguse levimuse osas. Selle järgi vajaks esimesel aastal Respreeza ravi 3 patsienti ning teisel, kolmandal ja neljandal aastal vastavalt 6, 9 ja 12 patsienti. Müügiloahoidja tõi välja, et nende arvutuste järgi võiks esimesel aastal ravi vajada 11 patsienti ning teisel, kolmandal ja neljandal aastal vastavalt 12, 13 ja 15 patsienti.

Alternatiivne ravi:

Meditiinilise eksperdi sõnul kasutatakse täna AAT puudulikkuse ravis erinevaid KOK haiguse ravimeid (pikatoimelised beeta-2 agonistid (LABA), pikatoimelised antikolinergilised ained (LAMA), inhaleeritavad glükokortikosteroidid (IKS)) ja teisi mittefarmakoloogilisi sekkumisi (nt suitsetamisest loobumine, koormustaluvuse ja kehakoostise parandamine, hapnikravi, kopsuvalu vähendav kirurgia, immuniseerimine). Nendel on vähene või lühiajaline kasu ning toime haiguse algpõhjusele puudub. Sümptomaatilise toimega ravimid on diagnoosi E88.0 korral kompenseeritud täna Tervisekassa poolt 50% soodusmääraga. Ainsaks elupäästvaks tegevuseks oleks eksperdi sõnul kopsusiirdamine, kuid see pole ravivõimalus kõikidele raske AAT puudulikkusega patsientidele. Lisaks toob ekspert välja, et ka suuremal osal neist, kes saab siiratud, pole keerulise ning majanduslikult kuluka ettevõtmise tulemused enam kui elulemus ca 5-7 aastat siirdamisest.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Respreeza efektiivsust ja ohutust on hinnatud mitmekeskulises topeltpimedas randomiseeritud platseebokontrollitud uuringus RAPID, millele järgnes kaheaastane avatud jätku-uuring RAPID-OLE. Uuringusse RAPID kaasati 180 AAT puudulikkusega (seerumi kontsentratsioon <11 µM) mitte suitsetavat patsienti, kelle forsseeritud väljahingatava õhu maht esimese sekundi jooksul (FEV1) oli 35-70% eeldatavast. Patsientidele manustati kord nädalas intravenoosselt kas α1-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.

Tulemused:

- 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 (95%UV:0,06 kuni 1,42, p=0,03);
- kopsukoe tiheduse aastase vähenemise erinevus FRC juures (absoluutrinevus 0,48 g/L/a, 95%UV:-0,22 kuni 1,18, p=0,18) ning FRC ja TLC juures kombineeritult (absoluutrinevus 0,62 g/L/a, 95%UV:-0,02 kuni 1,26, p=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.

Teiseste eesmärkidena hinnati mitmeid funktsionaalseid ja sümptomaatilisi tulemusnäitajaid (nt ägenemiste arv, ägenemiste kestus ja raskusaste, FEV1, AAT kontsentratsioon, elukvaliteet ja ohutus). Statistiliselt oluline erinevus esines AAT kontsentratsioonis, kus Respreeza tõstis oluliselt AAT kontsentratsiooni võrreldes platseeboga.

Tabel 4. A1ATkontsentratsiooni (μM) muutus pärast 24 kuud ravi

AAT kontsentratsioon	Respreeza (n=93)	Platseebo (n=87)	p-väärtus
Antigeenne	10,12 (3,52)	-0,07 (1,32)	p=0,02
Funktsionaalne	7,30 (2,50)	0,12 (0,96)	p=0,02

Jätku-uuringusse RAPID-OLE kaasati RAPID uuringust 140 patsienti (76 eelnevalt asendusravi saanud patsienti ja 64 eelnevalt platseebot saanud patsienti), kes said järgneva 24 kuu jooksul intravenooset ravi α 1-antitrüpsiiniga annuses 60 mg/kg nädalas. Esmane tulemusnäitaja oli aastane kopsukoe tiheduse vähenemine, mõõdetuna kompuuter-tomograafia abil 2 aasta jooksul. Teised tulemusnäitajad olid kopsufunktsioon, elukvaliteet, seerumi AAT kontsentratsioon, ohutus.

- 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;
- püsis sarnane varajase ravi alustamisega grupis, langedes väärtuselt -1,51 g/L/a väärtuseni -1,63 g/L/a
- ravi α 1-antitrüpsiiniga on 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.
- Sarnaselt RAPID uuringule, ei esinenud teiseste tulemusnäitajate seas statistiliselt olulisi erinevusi.
- Respreeza üldine kõrvaltoimete profiil on hästi talutav, enamik kõrvaltoimeid on kerged või mõõdukad. Sagedamateks kõrvaltoimeteks olid düspnoe, iiveldus, pearinglus ja peavalu.

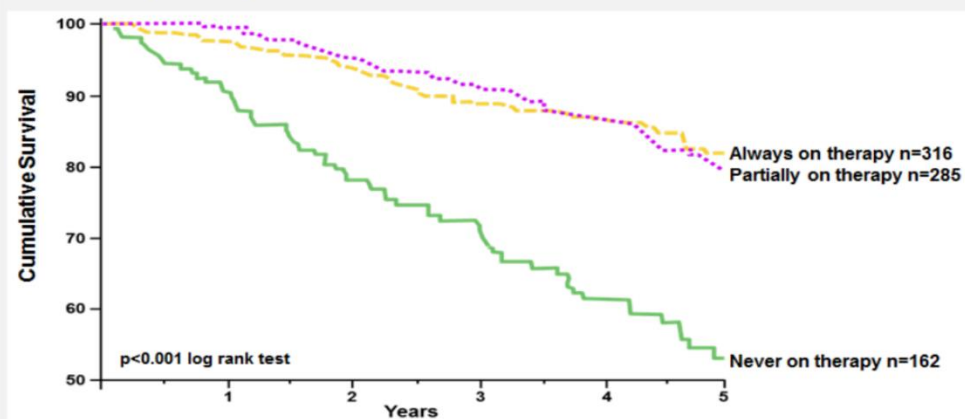
Metaanalüüs raske AAT-puudulikkuse ravi käsitlevatest uuringutest kaasas analüüsi 52 uuringut (n=5632), sealhulgas 26 uuringus käsitleti AAT asendusravi ning 17 uuringus kirurgilist ravi (eelkõige transplantatsiooni). Asendusravimitest esinesid uuringutes lisaks Respreeza'le (USAs turustatakse nime all Zemaira) ravimid Prolastin, Prolastin-C, Aralast, Trypsone, Respitin ja Glassia.

Metaanalüüsi järgi aeglustab AAT asendusravi võrreldes platseeboga emfüseemi progressiooni, hinnatuna kompuutertomograafia mõõdetud kopsutiheduse muutuse järgi (absoluutrinevus 0,79 g/L/a, 95%UV 0,29-1,29, p=0,002).

Taotleja hinnangul viitavad tõendid pikaajalisest suuremahulisest uuringust sellele, et AAT asendusravi võib vähendada üldsuremust asendusravi saanud patsientidel võrreldes ravimata patsientidega. The National Heart Lung and Blood Instituudi (NHLBI) AAT puudulikkuse register loodi turustamisjärgse kohustusena pärast Prolastini registreerimist. 1989. aasta märtsist kuni 1992. aasta oktoobrini registreeriti 37 USA keskuses kokku 1129 patsienti. Neist registreerunutest 390 olid pideval asendusravil, 357 osalise ajaga asendusravil ja 382 ei saanud kunagi ravi. Analüüs patsientide hulgas, kelle FEV1 väärtus oli <50% prognoositust näitas, et asendusravi vähendas üldsuremust (riskisuhe [RR] = 0,64, 95%UV 0,43 kuni 0,94; p=0,02) võrreldes ravi mitte saanutega. Joonis 6.

A1ATpuudulikkusega patsiendid, kes ei saanud asendusravi, lähenesid mediaan elulemusele 5nda aasta lõpus, samas kui A1ATasendusravi saanud patsiendid, säilitasid selge elulemuse eelise (vt. Joonis 6).

Patsientidel, kelle FEV₁ oli $\geq 50\%$ eeldatavast, ei olnud kasu võimalik kindlaks teha, kuna andmed ei saavutanud vajalikku küpsusmäära.



Joonis 6 Kaplan-Meier'i kumulatiivse suremuse kõverad, esialgne FEV₁ on alla 50% prognoositust

Meditsiiniline ekspert:

Kompuutertomograafia densitomeetria on usaldusväärne, reprodutseeritav ja sensitiivne meetod hindamiseks kopsukoe vähenemist AAT puudulikkusega isikutel, sest korreleerub hästi teiste, traditsiooniliselt emfüseemi ja KOK haiguse uuringutes kasutatud parameetritega nagu tervisliku seisundi muutus, FEV₁ muutus ja suremus.

RAPID uuringus ei olnud Respreeza grupis küll kopsutiheduse aastane langus määratuna kompuutertomograafi abil TLC (kopsude totaalkapatsiteet) ja FRC (funktsionaalne reservkapatsiteet) kombinatsiooni juures ning eraldi funktsionaalse FRC juures statistiliselt olulise erinevusega platseebost, kuid märkimisväärselt väiksem kopsutiheduse langus TLC juures (KT densitomeetria TLC juures on väiksema varieeruvusega ja on usaldusväärsem uuring võrrelduna KT densitomeetria FRC juures, TLC: A1PI -1,45 g/l aastas, platseebo - 2,19 g/l aastas, absoluuterinevus 0,74 g/l aastas p= 0,03) toetas järeldust Respreeza-ravi kliiniliselt olulise toime kohta emfüseemi progresseerumise vähendamisel. See järeldus on kajastatud ka NICE raportis.

Varasemad uuringud toetasid KT-densitomeetria, kui sensitiivseima meetodi (võrrelduna elukvaliteet, ägenemised) kasutamist emfüseemi progresseerumise hindamisel, teisalt sarnasid ravisaanute tulemused hilisema, RAPID-RCT ja selle jätku-uuringu RAPID-OLE tulemustega, kus ravigrupis oli emfüseemi progressioon platseeboga võrreldes tagasihoidlikum.

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.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Ravimi müügiloo hoidja on esitanud kulutõhususe analüüsi, kus AAT asendusravi võrreldakse parima toetava raviga. Analüüs on esitatud Tervisekassa perspektiivist lähtuvalt ning tulud ja kulud diskonteeritud 5% määraga aastas. Ajahorisont valiti mudelis eluaegne (50 aastat).

Mudeli peamiseks tulemusnäitajaks valiti eluaastad (LY) (elulemuskasu näitamiseks). Teiseseks tulemusnäitajaks valiti kvaliteetsed eluaastad (QALY). Elulemuse andmed pärinesid USA AlphaNeti ja UK ADAPT registritest, kuna kliinilised uuringud AAT asendusravi efekti suuremusele ei näita (pole uuritud) – eeldatakse, et mediaan elulemuse erinevus aktiivravi (21,2 aastat, USA register) ja toetava ravi (14,3 aastat, UK register) vahel on 6,9 aastat (HR 0,62-0,92, p=0,006). Elukvaliteedinäitajad võeti UK registrist.

Analüüs näitas, et AAT asendusraviga võidetakse ... LY ja ... QALY ning ICER LY ja ICER QALY väärtused saadi vastavalt ... eurot ja ... eurot.

Tervisekassal olid mudeli osas mõned tähelepanekud:

- eeldati, et üks keskmine patsient vajab Respreezat 4,55 viaali. Kuna Respreeza patsiente on vähe, on üsna tõenäoline, et viaalist jäädavaid jääke pole võimalik teistel patsientidel kasutada, seetõttu oleks mudelis kohasem kasutada täisviaale ehk 5 viaali;
- eeldati, et patsientide ravijärgimus on 75%, Tervisekassa hinnangul oleks kohasem kasutada 100% järgimust (maksimaalne stsenaarium);
- kopsusiirdamiskulud olid kõrgemad (teenust 355R kasutatakse maksimaalset 32 korda mitte 43 korda), mistõttu tuleks mudelis muuta siirdamiskulusid, lisaks peaks kaasajastama teenuste 100407 ja 100408 piirhindu;
- kasutati 50-aastast ajahorisonti, kuid arvestades asjaolu, et AAT asendusravi elulemuskasu on väga ebakindel (RCT uuringud puuduvad, elulemusandmed ekstrapoleeritud USA ja UK andmebaaside põhjal), oleks korrektsem kasutada lühemat ajahorisonti. RAPID-OLE uuringu põhjal on teada, et AAT asendusravi efekt kopsukoe tiheduse vähenemise aeglustamisele püsib vähemalt neli aastat, kuid pole teada, kas ja kui pika elulemuskasu see kaasa toob. RAPID uuringu post-hoc analüüsi järgi on asendusravi saanud patsientidel aeg terminaalse kopsutiheduseni 16,9 aastat ning isegi kui sellele järgneks kopsude siirdamine, pikendab siirdamine ekspertide sõnul patsientide eluiga maksimaalselt 5-7 aastat. Seetõttu leiab Tervisekassa, et 50-aastase ajahorisondi kasutamine on siinkohal ülehinnatud ning kohasem oleks hinnata 20- ja 10-aastase ajahorisondi mõju ravimi kulutõhususele. Ka Kanada kasutas oma kordusanalüüsis samu ajahorisonte. Austraaliale esitati kulutõhususanalüüs 30-aastase ajahorisondiga, tundlikkusanalüüs viidi läbi ka 20- ja 40-aastase ajahorisondiga. Šotimaa tundlikkusanalüüs viidi läbi 20- ja 30-aastase ajahorisondiga.

Võttes arvesse eelnevaid tähelepanekuid sai Tervisekassa järgmised tulemused:

- 50-aastane ajahorisont: ICER LY ... eurot (... LY); ICER QALY ... eurot (... QALY);
- 20-aastane ajahorisont: ICER LY ... eurot (... LY); ICER QALY ... eurot (... QALY);
- 10-aastane ajahorisont: ICER LY ... eurot (... LY); ICER QALY ... eurot (... QALY).

Tulemustest nähtub, et AAT asendusravi kulutõhusus on ebasoodne ja väga ebakindel ning enim mõjutab tulemusi just ajahorisondi valik.

Potentsiaalne lisakulu:

2023. a juunis esitati Tervisekassale kopsuarstide uuem täpsustatud patsientide prognoos ja sellest lähtudes on potentsiaalne lisakulu järgneva 4 aasta jooksul:

Aasta	Patsientide arv		Ravimi viaalide arv	Kulu (€)
	Uued*	Ravi jätkajad**		
I	3	0	390	
II	3	3	1170	
III	3	6	1950	
IV	3	9	2730	

Ravimi müügiloahoidja tõi välja, et nende arvutuste järgi võiks esimesel aastal ravi vajada 11 patsienti ning teisel, kolmandal ja neljandal aastal vastavalt 12, 13 ja 15 patsienti. Sellele tuginedes võiks kulu esimesel, teisel, kolmandal ja neljandal aastal olla vastavalt ... eurot, ... eurot, ... eurot ja ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravimi vajaduse ja efektiivsusandmete üle. Vajadus efektiivse ravimi järele selles patsiendisegmendis on suur - tegemist on raske ja pidevalt progresseeruva haigusega, mis mõjutab tugevalt elukvaliteeti.

Uuringutes uuriti ravimi toimet emfüseemi progresseerumisele, mida hinnati kompuutertomograafia abil kopsukoe tiheduse vähenemise järgi. Komisjoni hinnangul on uuringutega tõendatud, et ravimil on kopsukoe tiheduse vähenemist aeglustav toime, kuid ei ole teada kuidas see tulemusnäitaja mõjutab patsiendi igapäevast toimetulekuvõimet, liikuvust ja iseseisvust. Kliinilistes tulemusnäitajates ei ole uuringute tulemusel statistilist erinevust platseebost saavutatud ning ei ole tõestatud, et ravim avaldaks positiivset mõju patsiendi elukvaliteedile, kõndimiskaugusele või kopsufunktsioonile. MLH on viidanud oma esitatud tagasisides 2003 aastal avaldatud uuringule², mille kohaselt korreleerub elukvaliteedi muutus kopsukoetiheduse muutusega. Tegemist on 22 patsiendilt kogutud andmetega ning sellest ei saa teha üheseid järeldusi, veelgi enam, tänaseni ei ole publitseeritud andmeid, mis tõendaks kopsutiheduse vähenemise määra ja elukvaliteedi seost. Komisjon nõustub, et kopsukoe tiheduse vähenemine näitab emfüseemi progresseerumist, aga see ei ole üks-ühele seotud hingamispuudulikkuse ja sellest tulenevalt patsiendi füüsilise võimekuse ning elukvaliteediga.

Sarnaselt varasema taotlusega on ka käesolevalt ravimiga seotud kulutõhusus ebakindel ja ... ebasoodne. Tervisekassa sisendeid kasutades on ravimi kulutõhususe määr vastavalt ... eurot (... QALY). Lisaks on taotleja prognoositud patsientide arv ebakindel, patsientide arvu prognoos erineb nii taotleja, arstide kui meditsiinilise eksperdi hinnangus. Lisaks võib uue ravi võimaldamine diagnoositavate patsientide arvu tõsta (arvestades et tegemist on aladiagnoositud seisundiga) ning ravimi hüvitamisega kaasnev eelarvemõju oleks ... suur.

Komisjoni arvamus (ühehäälnel)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse emfüseemi progresseerumise vastase asendusravi alfa-1 proteinaasi inhibiitori puudulikkuse korral lisamist tervishoiuteenuste loetellu mitte rahuldada, kuna ravimist saadav kliiniline kasu on jätkuvalt ebakindel, kulutõhusus ... ebasoodne ja lisakulu suur.

3. GALSULFAAS

Taotlus: BioMarin International Limited taotleb uue teenuse „VI mukopolüsahharidoosi ehk Maroteaux-Lamy sündroomi ravi galsulfaasiga, 1mg/ml 5ml 1tk“, lisamist tervishoiuteenuste loetellu VI mukopolüsahharidoosi raviks.

Taotluse hindamine RaKS kriteeriumide alusel

Isiku vajadus saada ravimit tulenevalt tervishoiuteenuse osutamisest:

Maroteaux-Lamy sündroom (edaspidi MPS VI) on pärilik, üliharva esinev autosomaalne retsessiivne lüsosomaalne ladestumishaigus. Euroopas on MPS VI esinemissagedus 1:625 000 elussünni kohta. Seda haigust põhjustab ensüümi N-atsetüülgalaktosamiin-4-sulfataasi puudulikkus, mida on vaja süsivesikute

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14645966/>

glükosaminoglükaanide (GAG) lõhustamiseks organismis. Kui seda ensüümi ei ole, ei saa organism glükosaminoglükaane lõhustada ning need kogunevad rakkudesse põhjustades haigusnähte.

Haigus diagnoositakse tavaliselt 1–5-aastastel väikelastel. See on progresseeruv, invaliidistav haigus, mis lühendab patsientide eluiga ja piirab nende elukvaliteeti. Patsientidel tekivad erinevad tervishäired nagu kardiopulmonaarse funktsiooni häired, korduvad hingamisteede ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, rasked luustiku kõrvalekalded (kolju, rindkere, selgroo, vaagna, pikkade luude ja käte vääraarengud), lühike kasv, jämedad näojooned, progresseeruv seljaaju kompressioon ja sarvkesta hägustumine. MPS VI-ga patsientidel ei esine tavaliselt neurokognitiivseid häireid. Füüsilised piirangud, eriti kuulmise ja nägemise langus, võivad aga mõjutada patsientide arengut ja õppimisvõimet. Luude ja liigeste haigused põhjustavad valu, puuet ja ratastoolist sõltuvust. Hingamispuudulikkus võib vajada hapnikravi või mõnel raskemal juhul invasiivset kopsude kunstliku ventilatsiooni. Mitmekordsete tüsistuste kahjulik mõju mõjutab ka patsientide liikumisvõimet ja igapäevaeluga seotud tegevusi ning vähendab oluliselt elukvaliteeti. Kuigi sümptomid võivad aeglaselt progresseeruva haigusega patsientidel ilmnedagi hiljem, on neil patsientidel siiski raske haigestumus ja varajane suremus kolmandaks kuni viiendaks eluaastakümneks.

Galsulfaas (Naglazyme) on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks (edaspidi ERT) patsientidel, kellel on kinnitatud MPS VI diagnoos. Rahvusvahelised juhised soovivad MPS VI esmavaliku ravina galsulfaasi ensüümasendusravi. Ravi eesmärk on vähendada organismis jääkaineid, enamasti dermataansulfaadi kogust, et kergendada haiguse kulgu. Galsulfaasi soovitatav annus on 1 mg 1 kg kehakaalu kohta, mida tuleb manustada üks kord nädalas intravenoosselt vähemalt nelja tunni jooksul. Galsulfaas ei ravi kõiki MPS VI ilminguid.

Alternatiivne ravi:

MPS VI rahvusvahelistes ravijuhistes soovatakse galsulfaasi ERT-d MPS VI patsientide esmavaliku ravina. Alternatiiviks galsulfaasile MPS VI korral on toetav ravi ning vereloome tüvirakkude siirdamine (HSCT). HSCT võib pakkuda elukestvat ensüümide allikat, et kiiresti vähendada GAG-i ladustamist ja raske haiguse kulgu. Seda võib kaaluda raskemate haiguste korral ja haiguse varajases staadiumis näiteks väikelastel, neil, kellel on teadaolev raske genotüüp või kui ilmneb ERT-le mittereageerimine.

Ravimi tõendatud efektiivsus ja ohutus:

Naglazyme'i ohutust ja tõhusust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus, kuhu kaasati 39 MPS VI patsienti vanuses 5 kuni 29 aastat. Enamus patsientidest olid lühikest kasvu, madala vastupidavusega ning lihaste ja luustiku arengu kõrvalekalletega.

Valimi moodustasid patsiendid, kes uuringu alustamisel suutsid 12-minutilise käimistesti kuue minuti jooksul käia enam kui 5, kuid vähem kui 250 meetrit või 12 minutiga vähem kui 400 meetrit. Patsiendid said 24 nädala vältel igal nädalal kas 1 mg/kg galsulfaasi või platseebot.

Primaarne tulemusnäitaja oli 24. nädalal hinnatud 12 minuti vältel läbitud meetrite arv, mida võrreldi algnäitajaga. Sekundaarne tulemusnäitaja oli kolme minuti jooksul astunud trepiastmete arv ja uriini eritunud glükosaminoglükaani hulk. 24. nädalal võrreldi ravi saanud patsiente platseebot saanutega. Kolmkümmend kaheksa patsienti kaasati seejärel avatud jätku-uuringusse, kus manustati igal nädalal 1 mg/kg galsulfaasi.

Tulemused:

- 24-nädalase ravi järel pikenes Naglazyme'iga ravitud patsientidel 12 minutiga läbitud maa pikkus 92 ± 40 m võrreldes platseeboga ravitutelega (95% UV: 11 m kuni 172 m, $p=0,025$);

- ravitud patsientidel paranes läbitud trepiastmete arv 5,7 astme võrra võrreldes platseeboot saanutega;
- 24. nädalal suurendas galsulfaasi rühm 12MWT 6-minutilise ajapunkti kõndimise distantssi 53 m võrra, võrreldes platseeborühma muutuste puudumisega ($p=0,007$).
- Ajavahemikul 25. nädalast kuni 48. nädalani täheldati platseeborühma ($n=18$) galsulfaasi kasutamise alustamisel käimiskauguse pidevat suurenemist ja galsulfaasi rühmas ($n=19$) jätkuvat paranemist.

Täiendavas 4. faasi randomiseeritud kahe annusetasemega uuringus raviti nelja kuni 1 aasta vanust MPS VI patsienti annusega 1 või 2 mg/kg nädalas 53 kuni 153 nädalat. Selle uuringu põhjal, mida küll piiras värvatud patsientide väga väike arv, võib teha järgmised järeldused:

- Ravi Naglazyme'ga parandas näo düsmorfiat või ei halvendanud seda.
- See ei ennetanud luustiku düsplaasia progresseerumist ega songade tekkimist ega ennetanud sarvkesta hägustumist.
- Kasvukiirus jäi selle piiratud järelkontrolli perioodi jooksul normaalseks.
- Kuulmise paranemist vähemalt ühes kõrvas täheldati kõigil neljal uuringus osalejel.
- Glükoosaminoglükaanide tasemed uriinis vähenesid rohkem kui 70%, mis vastab vanemate patsientidega saadud tulemustele.

Kõige sagedasemad kõrvalnähud galsulfaasi ravi ajal olid palavik, peavalu, kõhuvalu, lööve kihelus, nõgestõbi, külmavärinad/vappekülm, iiveldus, oksendamine ja düspnoe. Tõsised kõrvaltoimed olid kõriturse, apnoe, kõrge palavik, nõgestõbi, respiratoorne distress, angioödeem, astma ja anafülaktiline reaktsioon. Kõikides kliinilistes uuringutes kokku esines üks uneapnoe juhtum.

Taotleja on esitanud rekombinantse inimese N-atsetüülgalaktosamiini 4-sulfaasi kolme kliinilise uuringu lõpptulemused, mille eesmärk oli hinnata galsulfaas-ravi pikaajalist kliinilist kasu ja ohutust MPS VI-ga patsientidel (56 patsienti). Andmete kogumine jätkus 97-260 nädala jooksul kõigis kolmes kliinilises uuringus ja efektiivsust hinnati 12MWT või 6MWT käigus läbitud distantssi järgi.

- III faasi pikendamise andmed 96. nädalal: keskmine (SE) paranemine uuringu algväärtusest 183 m (± 26) ($p < 0,001$) galsulfaasi ja seejärel galsulfaasi rühmas ($n=18$) ning keskmine (SE) paranemine ravi algväärtusest (24. nädal) 117 m (± 25) ($p < 0,001$) platseebo ja seejärel galsulfaasi rühmas ($n=18$).
- II faasi laiendamise andmed 144. nädalal: keskmine (SD) paranemine võrreldes uuringu algtasemega 255 m (± 191) ($p=0,004$) uuringukohordis ($n=9$).
- I faasi pikendamise andmed 240 nädala jooksul: keskmine (SD) paranemine võrreldes uuringu algtasemega 130 m (± 126) ($p=0,0625$) uuringukohordis ($n=4$).

Rahvusvahelistes juhistes on kõige enam dokumenteeritud kõndimiskiiruse paranemist, mis on määratud 6 või 12 minutiga läbitud vahemaana. Uuringutes ei ole dokumenteeritud, kuidas kõndimiskiirus parandas inimeste elukvaliteeti, kas see vähendas ratastooli kasutamist ja/või kõndimise abivahendite vajadust, haigla- ja kirurgilist ravi, hapnikravi vajadust või kas see parandas ellujäämist. Seega kõndimisdistantsi ja kiiruse paranemise kliiniline tähtsus on ebaselge. Tulemustes ei kajastatud statistiliselt olulisi muutusi kolmeminutilise trepist ülesmineku testis, patsientide pikkuses ja öla liikumisulatuses.

Ravimi kasutamise majanduslik põhjendus:

Müügiloahoidja esindaja ei ole Tervisekassale esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mistõttu kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata.

Potentsiaalne lisakulu:

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis diagnoositud hetkel 1 patsient, kelle ravi rahastab heategevusfond. Eeldades, et tema kehakaal on näiteks 15 kg, on ravi maksumus ca ... eurot aastas.

Müügiloahoidja esindaja hinnapakkumise kohaselt oleks konfidentsiaalne hulгимüügi ostuhind km-ta ühe 1mg/ml 5ml viaali kohta ... eurot. Hinnapakkumist ja ravimi annustamist arvestades on ühe patsiendi aastane ravimikulu lapsele (25kg) ... eurot ja keskmise kehakaaluga (70kg) täiskasvanule ... eurot, millele lisanduvad ravimi manustamisega seotud kulud ... eurot.

Diskussioon

Komisjon arutles ravivajaduse ja efektiivsuse üle. Nõustuti, et haiguse olemus on raske ja vajadus efektiivse ravi järele väga suur. Uuringutulemustest selgub, et ravi on patsientidel näidanud tulemust. Arutleti kuivõrd esitatud tulemusnäitajad väljenduvad elukvaliteedi paranemises. Komisjon meenutas varasemaid taotlusi, kus arutletud ravimite efektiivsust hinnati sarnaste tulemusnäitajate abil. Tõdeti, et pikemaajalist raviefekti näitavaid uuringuid ilmselt tulemas ei ole, kuna tegemist on äärmiselt harva esineva haigusega.

Komisjon arutas majandusliku põhjendatuse üle. Ultraharvikaiguste puhul on komisjon varasemalt aktsepteerinud aastast maksumust ... eurot patsiendi kohta. Galsulfaasi annustamine käib vastavalt patsiendi kehakaalule, mistõttu kulu patsiendi kohta on ajas kasvav. Komisjon nentis, et väikelapse puhul, kelle kaal on alla 25 kg, jääb aastane maksumus aktsepteeritavasse vahemikku, kuid 70 kg patsiendi puhul on aastase ravi maksumus ... eurot, mis on enam kui ... korda kallim. Sellest lähtuvalt teeb komisjon ettepaneku rahuldada taotlus tingimusel, kui ühe patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa ... eurot.

Komisjoni arvamus (ühehäälnelne)

Komisjon soovib Tervisekassa juhatusel taotluse VI mukopolüsahhariidoosi ehk Maroteaux-Lamy sündroomi raviks galsulfaasiga rahuldada tingimusel, et ühe patsiendi aastase ravi maksumus ei ületa ... eurot.

Ott Laius

Juhataja

Getter Hark

Protokollija