

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	VI mukopolüsahhariidoosi ehk Maroteaux-Lamy sündroomi ravi galsulfaasiga, Naglazyme, 1mg/ml 5ml 1tk
Taotluse number	1586
Kuupäev	2023

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

BioMarin International Limited taotleb uue teenuse „VI mukopolüsahhariidoosi ehk Maroteaux-Lamy sündroomi ravi galsulfaasiga, 1mg/ml 5ml 1tk“, lisamist loetellu Maroteaux-Lamy sündroomi (edaspidi MPS VI) raviks. MPS VI on pärilik, üliharvaesinev 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 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 (1). See on progresseeruv, invaliidistav haigus, mis lühendab patsientide eluiga ja piirab nende elukvaliteeti. Patsientidel tekkivad erinevad tervisehäired, nagu kardiopulmonaalse funktsiooni häired, korduvad hingamisteede ja ülemiste hingamisteede infektsioonid, rasked luustiku kõrvalekalded (kolju, rindkere, selgroo, vaagna, pikkade luude ja käte väärarengud), lühike kasv, jämedad näojooned, progresseeruv seljaaju kompressioon ja sarvkesta hägustumine. VI-ga patsientidel ei esine tavaliselt neurokognitiivseid häireid. Füüsilised piirangud, eriti kuulmise ja nägemise langus, võivad aga mõjutada patsientide arengut ja õppimist (2). Luude ja liigeste haigused põhjustavad valu, puuet ja ratastoolist sõltuvust. Hingamispuudulikkus võib vajada hapnikravi või mõnel raskemal juhul invasiivset kopsude kunstliku ventilatsiooni ning südamehaigused põhjustavad klapipuudulikkust. Just need häired põhjustavad sageli varajase suremuse (kolmandaks kuni viiendaks eluaastaks). Klassikalised sümptomid tekkivad 6-24 kuu vanuselt ning aeglaselt progresseeruva haigusega patsientidel võivad ilmned hiljem. Patsiendid vajavad kliinilist sekkumist, nagu sarvkesta siirdamine, südameklapi asendamine, puusaproteesimine või seljaaju dekompressiooni operatsioon hilisteismelise ja täiskasvanueas. Haiguse tüsistused mõjutavad patsientide liikumisvõimet ja igapäevaeluga seotud tegevusi ning olulisel määral mõjutavad elukvaliteeti.

Alternatiivne ravi MPS VI korral on vereloome tüvirakkude siirdamine. Seda protseduuri ei kasutata sageli, kuna see võib olla seotud olulise haigestumuse ja suremusega (2).

1.2. Taotletav teenus

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 dermatansulfaadi 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 (2).

Naglazyme'i ohutus ja efektiivsus alla 5-aastastel lastel, vanematel kui 65-aastastel ning neeru- või maksapuudulikkusega patsientidel ei ole kindlaks tehtud ja hinnatud. Nendele patsientidele ei saa soovitada annustamisskeemi (4).

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. Ravi Naglazyme'ga ei ennetanud luustiku düsplaasia progresseerumist, songade tekkimist ega sarvkesta hägustumist. Kasvukiirus jäi selle piiratud järelkontrolli perioodi jooksul normaalseks. GAG tasemed uriinis vähenesid rohkem kui 70%-l (3).

Rahvusvahelistes juhistes kõige enam on dokumenteeritud kõndimiskiiruse paranemist, mis on määratud 6 või 12 minutiga läbitud vahemaana. Uuringutes ei ole dokumenteeritud, kuidas kõndimiskiirus parandas inimeste elukvaliteedi, 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 kolmeminutilises trepist ülesmineku testis, patsientide pikkuses ja öla liikumisulatuses (2).

Leidub uuringuid, kus kõndimisdistantsi pikenemine siiski parandab MPS VI patsientide igapäevaelu, kuna see parandab liikuvust ja vähendab valu kõndimisel. Galsulfaas tõenäoliselt toob kasu liikuvatele patsientidele, kellel esineb mõõdukaid liikumiskasusi. Siiski galsulfaasi näidustuseks võivad olla lapsed, kellel on diagnoositud MPS VI enne, kui nad hakkavad kõndima (3).

Reageerimatus galsulfaasile aga võib põhjustada galsulfaasivastaseid IgG antiikehi ning pärast 24-nädalast ravi täheldatakse mõnedel patsientidel GAG-i suurenemist uriinis. Need patsiendid ei pruugi saada ERT-st kasu (2).

Kõige sagedamad 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, angioödem, astma ja anafülaktiline reaktsioon. Kõikides kliinilistes uuringutes kokku esines üks uneapnoe juhtum (3,5).

Jaapanis uuriti kahte last MPS VI diagnoosiga (õde ja vend), kes said ERT ajavahemikus 2007-2017a. 10 aasta jooksul laste pikkus ja kaal suurenesid, kuid Jaapani normidest need näitajad olid madalamad. Kokkuvõttes lapsed talusid ravi hästi, neil ei esinenud tõsiseid kõrvaltoimesid ja haiguse progresseerumise vältimine oli tõhus. Uuring rõhutab, et galsulfaasiga ravi alustamine vastsündinueas on ülioluline MPS VI tõhusaks raviks, kuid luustiku kõrvalekallete suhtes on ERT piiratud (6).

Tulemuste kokkuvõtteks esines kõigil patsientidel vähemalt üks galsulfaasi kõrvaltoime ja ligikaudu pooltel patsientidest tekkis tõsine kõrvaltoime ning need olid tingitud pigem MPS VI tüsistustest, mitte aga galsulfaasravist (2). ERT ei kujuta endiselt endast MPS VI ravi, kuid on positiivselt muutnud haiguse kulgu (7).

Farmakoloogilise ohutuse, ühekordse annuse toksilisuse, kroonilise toksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse mittekliinilised tavauuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele reproduktsiooninäitajatele või loote-embrüo arengule. Peri- ja postnataalset toksilisust ei ole uuritud. Genotoksilisust ja kartsinogeensust pole oodata (4).

Tabel 1. Galsulfaasi efektiivsusnäitajad (2).

Tulemused	Galsulfaas (N=19)	Platseebo (N=20)
12MWT (m, keskmine ± SD)		
N	19	20
Algtase	227 ± 170	381 ± 202
24 nädal	336 ± 227	399 ± 217
Muutus algtasemest 24 nädalal	109 ± 154	26 ± 122
p-väärtus	0,025	
3MSCT (trepid/min, keskmine ± SD)		
N	19	20
Algtase	19.4 ± 12.9	31.0 ± 18.1
24 nädal	26.9 ± 16.8	32.6 ± 19.6
Muutus algtasemest 24 nädalal	7.4 ± 9.9	2.7 ± 6.9
p-väärtus	0,053	

*3MSCT = kolmeminutiline trepist ülemineku test; 12MWT = 12-minutilise kõnnitesti.

1.3. Alternatiiv

Vereloome tüvirakkude siirdamine (ingl *hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*) on üks alternatiivsetest ravimeetoditest MPS VI korral. See võib pakkuda elukestvat ensüümide allikat, et kiiresti vähendada GAG-i ladustamist ja raske haiguse kulgu. Siiratud doonorrakud taastavad ensümaatilise funktsiooni, millele järgneb terviseseisundi ja elukvaliteeti paranemine (paraneb liigeste liikuvus, nägemine, kuulmine, kardiopulmonaarne funktsioon) (8). Patsientidel, kes reageerivad tüvirakkude siirdamisele hästi, võib time püsida ja vähendada ERT ravi vajadust (3).

HSCT-d võib kaaluda raskemate haiguste korral ja haiguse varajases staadiumis, näiteks väikelastel, neil, kellel on teadaolev raske genotüüp või kui ilmneb ERT-le mittereageerimine (3). Aastatel 1982–2007 on olnud üle maailmselt 45 patsienti MPS VI diagnoosiga (USA, Saudi Araabia, Brasiilia, Inglismaa, Hiina, Austraalia ja Jaapan), kellele tehti HSCT-d. Nende patsientide 1-aastane elulemus oli 67% (9).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

Galsulfaasi soovitatav annus on 1 mg 1 kg kehakaalu kohta, mida tuleb manustada üks kord nädalas intravenoosselt vähemalt nelja tunni jooksul. Infusioonikiirust saab reguleerida sõltuvalt kehakaalust. Antud protseduuriga võib tegeleda ainult kogenud arst ning protseduuri ajal läheduses peavad olema elustamisvahendid (3). Patsientidel, kes kasutavad une ajal täiendavat hapnikku või CPAP-i, peavad need ravimeetodid olema infusiooni ajal kiiresti kättesaadavad (10). Tavaliselt täheldatakse galsulfaasi manustamise ajal mõõduka raskusastmega kõrvaltoimeid. Enne igat infusiooni on soovituslik patsientidele manustada antihistamiinikumi, et

vähendada allergilise reaktsiooni riski. Lisaks võib patsientidele anda ka palavikku ennetavaid ravimeid (1). Raskema reaktsiooni korral võib 12–18-tunnise perioodi jooksul enne galsulfaas infusiooni manustada profülaktilist kortikosteroidi (10).

Esimesel manustamisel on vajalik hospitaliseerimine tsentraalveeni kateetri asetamiseks, esimese annuse manustamiseks ja selle järgseks jälgimiseks (ravipäev sisehaigused, kood 2065, 3 päeva 546,42 eurot; implanteeritava reservuaariga antibakteriaalse kattega tsentraalveeni kateetri asetamine, kood 7743 410,91 eurot; ultraheli kontrolli all punktsioon, kood 7890 40,07 eurot; üldanesteesia 0,5-1 h 2202 144,05 eurot; ärkamisruum 2112 1 tund 32,09 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2069 3 päeva 134,76 eurot). Järgnevad manustamiskorrad toimuvad esimesel ravikuul statsionaaris (ravipäev sisehaigused, kood 2065, 2 päeva 364,28 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2069 2 päeva 89,84 eurot; ravipäev sisehaigused, kood 2065, 2 päeva 364,28 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2069 2 päeva 89,84 eurot). Hea ravimitaluvuse ning kõrvaltoimete puudumise korral toimuvad edasised manustamiskorrad päevastatsionaaris (ravipäev sisehaigused, kood 2065, 1 päev 182,14 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2069 1 päev 44,92 eurot).

Müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakkumise kohaselt oleks konfidentsiaalne hulгимүүgi ostuhind km-ta ühe 1mg/ml 5ml viaali kohta [redacted] eurot. Jaehind haigla apteegis oleks sellest tulenevalt [redacted] eurot ühe viaali kohta (sisaldab käibemaksu). Hinnapakkumist ja ravimi annustamist arvestades on ühe patsiendi aastane ravimikulu:

- lapsele (25kg) [redacted] x 5 viaali x 52 nädalat] [redacted] eurot ja
- keskmise kehakaaluga (70kg) täiskasvanule [redacted] x 14 viaali x 52 nädalat] [redacted] eurot.

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Common Drug Review (CDR): Galsulfaas näib olevat tõhus ja hästi talutav ravivõimalus MPS VI-ga patsientidel, kuid kõrgete kuludega, mis on tingitud galsulfaasi maksumusest. Muude ressursside kasutamisest saadav potentsiaalne kokkuhoid ei pruugi olla piisav, et kompenseerida kõrgeid iga-aastaseid ravikulusid, mis tulenevad galsulfaasi lisamisest standardsesse ravijuhendisse (3).

Austraalia: Galsulfaasi ravi korral on vajalik: galsulfaasi lahus ja selle manustamine; tõsiste kõrvaltoimete arvestamine, nende käsitlemine ja haiglaravi; kõrvaltoimed, mis nõuavad kirurgilisi ja diagnostilisi protseduure. Austraalia Komitee leidis, et esialgse majandusliku hindamise tulemused näitavad, et galsulfaasi hind on ülemäärane ja lükkas taotluse tagasi (11).

3.2. Kulutõhusus Eestis

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

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis diagnoositud 1 patsient. Eeldades, et tema kehakaal on näiteks 15 kg, on sellega seotud ravi maksumus ca ■■■ tuhat eurot aastas.

Esimesel täisaastal (52 annustamist) maksaks ühe 70 kg-se patsiendi ravi Naglazymega ■■■ eurot, millele lisanduvad ravimi manustamisega seotud kulud 7846,03 eurot.

4.2. Patsiendi poolt tehtavad kulutused – ei ole asjakohane

4.3. Teenuse väär- ja liigkasutamise tõenäosus ja majanduslikud mõjud – väärkasutamine ei ole tõenäoline, liigkasutamine on võimalik, kui ei peeta kinni ravimile seatud kasutamispääsudest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Galsulfaas on näidustatud pikaajaliseks ERT-ks patsientidel, kellel on kinnitatud MPS VI diagnoos ja kirjeldatud patsiendi sümptomid. Galsulfaasi ravi peab toimuma MPS VI või teiste pärilike ainevahetushaiguste ravi kogemusega arsti järelevalve all. Uuringuandmetest lähtuvalt tuleb ravi kohaldada kerge kuni mõõduka haigusega patsientidele. Galsulfaasi tuleb manustada sobivates kliinilistes tingimustes, kus on olemas elustamisvahendid erakorralises juhuks kasutamiseks. Pärast infusiooni on soovitatav jälgida patsiendi 1 tunni jooksul. Galsulfaasi toimet tuleb perioodiliselt hinnata ja juhtudel, kus selget kasu ei täheldata või tekitab tervise seisundi halvenemine, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Eeltoodut tuleks arvestada teenuse rakendustingimuste kehtestamisel.

4. Kokkuvõte Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	VI mukopolüsahhariidoosi ehk Maroteaux-Lamy sündroomi ravi galsulfaasiga, Naglazyme, 1mg/ml 5ml 1tk	
Ettepaneku esitaja	BioMarin International Limited	
Teenuse alternatiivid	parim toetav ravi	Vereloome tüvirakkude siirdamine täna hüvitatav välisravi otsusega
Kulutõhusus	Esitatud hinnapakumise kohaselt ca ■■■ kuni ■■■ eurot, olenevalt eagrupid	Tootja hinnapakumine 30.08.2023
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt 1	
	teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 52	
Teenuse piirhind	Galsulfaasi 1mg/ml 5ml maksumus	Müügiloahoidja nõuab

		hinnapakkumise konfidentsiaalset käsitlemist
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	Ca [redacted] kuni [redacted] tuhat eurot aastas ühe hinnangu andmise hetkel teadaoleva diagnoositud patsiendi kohta	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud ensüümasendusraviks kerge kuni mõõduka mukopolüsahhariidoosiga patsientidele haiguse mitteneuroloogiliste nähtude ravimisel.</p> <p>Galsulfaas on MPS VI esmavaliku ravim, heakskiidetud AM haiguskulgu modifitseeriv ravim, mis vähendab jääkaineid, enamasti dermataansulfaadi kogust, et kergendada haiguse kulgu. Rahvusvahelistes juhistes kõige enam on dokumenteeritud kõndimiskiiruse paranemist ja GAG-i langust uriinis. Pikaajaline ravi galsulfaasiga on patsientidele suhteliselt ohutu, hästi talutav ja tõhus haiguse progresseerumise aeglustamisel ja haiguse kormuse vähendamisel. Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. Esitatud hinnapakkumise kohaselt on ravimikulu patsiendi kohta ca [redacted] kuni [redacted] eurot, olenevalt eagrupidist.</p>	

5. Kasutatud kirjandus

1. Naglazyme. European Medicines Agency. Science Medicines Health. 2011;
2. CDR Clinical Review Report for Naglazyme. 2016; Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/SR0434_Naglazyme_CL_Report.pdf
3. CDR Pharmacoeconomic Review Report for Naglazyme. 2016; Available at: https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/pharmacoeconomic/SR0434_Naglazyme_PE_Report.pdf
4. Naglazyme. Scientific discussion. 2006; Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-discussion/naglazyme-epar-scientific-discussion_en.pdf
5. Ravimi omaduste kokkuvõte. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/naglazyme-epar-product-information_et.pdf
6. Furujo M, Kosuga M, Okuyama T. Enzyme replacement therapy attenuates disease progression in two Japanese siblings with mucopolysaccharidosis type VI: 10-Year follow up. Mol Genet Metab Rep. 14. september 2017;13:69–75.
7. Andrade I, Ribeiro R, Carneiro ZA, Giugliani R, Pereira C, Cozma C, et al. Fifteen years of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis type VI (Maroteaux–Lamy syndrome): a case report. J Med Case Reports. detsember 2022;16(1):46.
8. Noh H, Lee JI. Current and potential therapeutic strategies for mucopolysaccharidoses. Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2014;39(3):215–24.
9. Valayannopoulos V, Nicely H, Harmatz P, Turbeville S. Mucopolysaccharidosis VI. Orphanet J Rare Dis. 12. aprill 2010;5:5.

10. Giugliani R, Harmatz P, Wraith JE. Management guidelines for mucopolysaccharidosis VI. *Pediatrics*. august 2007;120(2):405–18.
11. Australia Public Summary document. Galsulfase. 2007;