

KULUTÕHUSUSE JA RAVIKINDLUSTUSE EELARVE MÕJU HINNANG

Teenuse nimetus	Alfa-mannosidoosi ravi alfavelmanaasiga, üks viaal 10 mg
Taotluse number	1435
Kuupäev	2020

1. Lühikokkuvõtte taotlusest

1.1. Ülevaade taotluse sisust

Eesti Meditsiinigeneetika Selts taotleb uue teenuse „Alfa-mannosidoosi ravi alfavelmanaasiga, üks viaal 10 mg“ lisamist loetellu alfa-mannosidoosi (edaspidi AM) raviks. AM on üliharuldane (levimus 1–2:1 000 000 elussünni kohta) geneetiline (autosoom-retsessiivne) lüsosomaalne ladestushaigus, millele on iseloomulik lüsosomaalse ensüümi alfamannosidaasi defitsiit, mis on põhjustatud MAN2B1 geeni patogeensetest muutustest. Alfamannosidaasi puudus põhjustab mannoosirikaste oligosahhariidide kuhjumist, põhjustades raku funktsiooni halvenemist ja apoptoosi, mis toob kaasa omakorda märkimisväärseid raskeid kliinilisi ilminguid. Haigusel on erinevad raskusastmed: **tüüp 1 ehk kerge vorm** (avaldub lapseas pärast 10. eluaastat, ilma skeletimuutusteta, väga aeglaselt progresseeruv, elulemus täiskasvanueani), **tüüp 2 ehk mõõdukas vorm** (avaldub lapseas enne 10. eluaastat, skeleti muutustega, aeglaselt progresseeruv, ataksia tekkega vanuses 20-30 eluaastat, elulemus täiskasvanueani) ja **tüüp 3 ehk raskekujuline vorm** (avaldub imikueas, muutused skeletis, märkimisväärne kesknärvisüsteemi haaratus, varajane surm).

Ravimata AM-ga patsientide prognoos on halb, eriti raskemate vormide puhul, kuna toob kaasa kognitiivse, neuromuskulaarse ja luustiku seisundi järkjärgulise halvenemise. AM-i kliiniline pilt varieerub suures ulatuses, põhjustades näo- ja luustiku deformatsioone, intellektipuuuet, motoorse funktsiooni häireid, kuulmiskahjustust, korduvate infektsioonide teket ja psühhiaatrilisi sümptomeid. Enamik patsiente muutub haiguse lõppfaasis ratastoolist sõltuvaks. AM-i põdevad patsiendid on suureks koormuseks oma perekonnale ja ühiskonnale tervikuna, tulenevalt pidevalt suurenevast vajadusest tervishoiuteenuste ja meditsiiniliste abivahendite järele.

Siiani on Eestis peamiseks ravivõimaluseks AM-ga patsientidel olnud sümptomaatiline ravi st liikumisabi, valu leevendamine, tegevusteraapia, füsioteraapia jne. See ravivõimalus küll leevendab kaebusi, kuid mõjutab vähe haiguse loomulikku kulgu.

Alternatiivne ja suhteliselt laialt levinud ravi AM-i korral maailmas on vereloome tüvirakkude siirdamine. Sealjuures on täheldatud, et selle ravimeetodi rakendamisel esineb kesknärvisüsteemi kahjustuse osalist taandumist, kognitiivsete võimete ja keskendumise paranemist. Samas kätkeb ravimeetod endas ka hulgaliselt riske, patsientide valik peab olema põhjalikult kaalutud ning esineb suur võimalus põhjustada põhihaigusest mitte tingitud tervisekaebusi ja enneaegset surma. Vereloome tüvirakkude siirdamist AM-i korral ei ole võimalik teostada Eestis, kuna puudub selleks spetsiifilist väljaõpet saanud meeskond, küll aga on Eestis võimalik teostada protseduuri järgset järelravi ja jälgimist.

Alfavelmanaas (edaspidi AV) on mõeldud täiendama või asendada looduslikku ensüümi alfamannosidaasi, mis katalüüsib hübridsete ja komplekssete, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide järjestikust degradatsiooni lüsoosoomis, vähendades akumulunud, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide hulka. Ravitutel on täheldatud üldise motoorse võimekuse ja immunoloogilise profiili paranemist. Meditsiinilise eksperdi hinnangul on ravi AV-ga vajalik

AM haigetele, kelle haiguskulg on kerge kuni mõõdukas ja kellel ei esine kiiresti progresseeruvat kesknärvisüsteemi kahjustust ning kellele alternatiivne ravi vereloome tüvirakkude siirdamise näol põhjustaks enam tüsistusi (sh varajast surma). Eksperdi hinnangul on enne ravi alustamist vaja patsiendi AM molekulaarsel tasemel kinnitada ning detailselt kaardistada sümptomid ja haiguskulg.

1.2. Taotletav teenus

AV (*Lamzede*) on näidustatud ensüümasendusraviks kerge kuni mõõduka AM-ga patsientidele haiguse mitteneuroloogiliste nähtude ravimiseks. Ravim modifitseerib AM haiguskulgu, leevendades haigussümptomeid, mille kaudu paraneb patsientide motoorne funktsioon ja elulemus. Ravim on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks perfuusoriga. Eksperdi hinnangul peaks vähemalt esialgu teenuse osutamine toimuma haiglas arstliku järelevalve all (päevaravi) ning protseduuri järgselt jälgida patsienti vähemalt ühe tunni jooksul, et pakkuda vajadusel abi infusiooniga seotud komplikatsioonide tekkimisel. Tulevikus võib ravi läbi viia ka patsiendi kodus, kui kogemusi on rohkem ja risk komplikatsioonide esinemiseks on madalam ning välja on koolitatud spetsiaalne koduhooldust ja teenust pakkuv öde, kes on võimeline patsiendi kodus infusioon-ravi läbi viima ning esmaabi pakkuma.

AV efektiivsust ja ohutust on hinnatud järgmistel sihtgruppidel:

- täiskasvanud vanuses kuni 35 aastat (sh mehed ja naised);
- lapsed vanuses alates 6. eluaastast (sh poisid ja tüdrukud);

Viies kliinilises uuringus manustati AV kokku 33 patsiendile (20 meessoost ja 13 naissoost patsienti vanusevahemikus 6...35 aastat). Patsientide diagnoosimisel lähtuti sellest, kas AM aktiivsus vere leukotsüütides oli <10% normaalsest aktiivsusest. Uuringust jäeti välja kõige raskema, kiiresti progresseeruva fenotüübiga patsiendid (haiguse süvenemine ühe aasta jooksul ja kesknärvisüsteemi haaratus). Selle kriteeriumi alusel kaasati uuringusse patsiendid, kelle haigus oli kerge kuni mõõdukas, heterogeense raskusastmega, kes olid võimelised tegema koormustesti, kellel avaldus haigus kliiniliselt väga erinevalt ja kes olid haigestunud väga erinevas vanuses. Enamik patsiente olid ravinaiivsed.

Ravi üldtoimet hinnati järgmistes valdkondades: farmakodünaamika (oligosahhariidide sisalduse vähenemine seerumis), funktsionaalsed võimed (kolmeminutiline trepist ülesmineku test (*three-minute stair climbing test, 3MSCT*), kuueminutiline käimistest (*six-minute walking test, 6MWT*) ning forsseeritud vitaalkapatsiteet (*forced vital capacity, FVC*) % eeldatavast) ja elukvaliteet (lapseea tervise hindamise küsimustik (*childhood health assessment questionnaire, CHAQ*), invaliidsusindeks (*disability index, DI*) ja CHAQ-VAS valu visuaalne analoogskaala (*CHAQVAS pain, visual analogue scale*)).

Tuvastati oligosahhariidide seerumikontsentratsiooni statistiliselt oluline vähenemine võrreldes platseeboga. Tulemused näitasid paranemist eelkõige alla 18 aasta vanustel patsientidel, üle 18 aasta vanustel patsientidel haigus pigem stabiliseerus.

AV pikaajalist efektiivsust ja ohutust uuriti kontrollrühmata avatud III faasi kliinilises uuringus rhLAMAN-10¹ 33 patsiendil (19 lapsel ja 14 täiskasvanul, kes olid ravi alustamisel vanusevahemikus 6...35 aastat), kes olid varem osalenud AV uuringutes. Koostati integreeritud andmebaas, kuhu koondati kumulatiivsed andmed kõigist AV uuringutest. Kuni viimase vaatluseni täheldati seerumi oligosahhariidisisalduse statistiliselt olulist vähenemist (−62,9% ($n = 13$; 95% CI:−85,8 kuni −40,0) AV-grupis ning −55,7% ($n = 9$; 95% CI:−76,4 kuni −34,9 platseebogrupis), teised olulisemad tulemusnäitajad üldpopulatsiooni kohta on esitatud tabelis 1.

Tabel 1 Kokkuvõtte uuringu peamistest teisestest tulemusnäitajatest üldpopulatsiooni kohta

	Keskmise muutus baastasemest 52. ravinädalaks		Keskmise muutus baastasemest jälgimisaja lõpuks	
	AV	Platseebo	AV	Platseebo
3MSCT				
Suhteline muutus protsentides (SD)	n=15 -1,1% (-9,0 kuni 7,6)	n=10 ,0% (-13,4 kuni 6,5)	n=13 +3,9% (-5,5 kuni 13,2)	n=9 +9,0% (-10,3 kuni 28,3)
6MWT				
Muutuse keskmine absoluutväärtus (95% CI)	n = 15 3,7 m (-20,3 kuni 27,8)	n = 10 -3,6 m (-33,1 kuni 25,9)	n = 13 2,8 m (-2,3 kuni 34,0)	n = 9 3,2 m (-36,0 kuni 42,5)
Suhteline muutus protsentides (95% CI)	n = 15 0,6% (-4,74 kuni 6,32)	n = 10 -1,2% (-7,63 kuni 5,68)	n = 13 0,7% (-5,9 kuni 7,3)	n = 9 2,2% (-7.8 kuni 12,3)
FVC				
Absoluutne muutus, protsendina eeldatust (95% CI)	n = 15 8,2% (1,8 kuni 14,6)	n = 10 2,3% (-6,2 kuni 10,8)	n = 10 12,4% (2,3 kuni 22,5)	n = 8 4,0% (-13,7 kuni 21,7)
Suhteline muutus protsentides (95% CI)	n = 15 10,1% (1,32 kuni 19,7)	n = 10 1,6% (-9,5 kuni 14,0)	-	-

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, juveniilse toksilisuse ning reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele.

Kliinilistes uuringutes teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest (sh ülitundlikkus, iiveldus, oksendamine, püreeksia, külmavärinad, kuumatunne, halb enesetunne, urtikaaria, anafülaktoidne reaktsioon ja hüperhidroos) 9%-l patsientidest (3 patsiendil 33-st). Kõigi raskusaste oli kerge või mõõdukas ja ühestki ei teatatud kui tõsisest kõrvaltoimest. Kõik infusiooniga seotud kõrvaltoimetega patsiendid paranesid.

Kliinilistes uuringutes esines ühel patsiendil äge neerupuudulikkus, mis võis olla seotud uuringuraviga. Äge neerupuudulikkus oli mõõduka raskusega, mille tagajärjel uuringuravimi manustamine ajutiselt katkestati, ja see taandus täielikult 3 kuu jooksul.

Ühel patsiendil teatati teadvusekaotusest, mida peeti seotuks uuringuravimiga ning mis taastus mõne sekundi pärast. Patsiendile infundeeriti haiglatingimustes füsioloogilist lahust ja ta lasti seejärel pärast 6-tunnist jälgimist koju.

1.3. Alternatiiv

Senine Eestis kättesaadav alternatiivne ravi on sümptomaatiline st liikumisabi, valu leevendamine, tegevusteraapia, füsioteraapia, mis leevendab kaebusi, kuid mõjutab vähe haiguse loomulikku kulgu. AM ainsaks ravivõimaluseks (enamasti alla 5 aasta vanustel patsientidel) on olnud vereloome tüvirakkude siirdamine (ingl *hematopoietic stem cell transplantation, HSCT*). HSCT ei sobi kõigile patsientidele, sellega võib kaasneda suremusrisk ning seda ei teostata Eestis (haigekassa saab tasuda selle protseduuri eest välisravi teenusena).

2. Taotletava tervishoiuteenuse kulud

AV soovitatav annus on 1 mg 1 kg kehakaalu kohta üks kord nädalas. Esimesel manustamisel on vajalik hospitaliseerimine tsentraalveeni kateetri asetamiseks, esimese annuse manustamiseks ja selle järgseks jälgimiseks (ravipäev sisehaigused, kood 2065, 3 päeva 376,95 eurot; implanteeritava reservuaariga antibakteriaalse kattega tsentraalveeni kateetri asetamine, kood 7743 385,57 eurot; ultraheli kontrolli all punktsioon, kood 7890 29,93 eurot; üldanesteesia 0,5-1 h 2202 120,17 eurot; ärkamisruum 2112 1 tund 25,34 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2067 3 päeva 43,23 eurot). Järgnevad manustamiskorrad toimuvad esimesel ravikuul statsionaaris (ravipäev sisehaigused, kood 2065, 2 päeva 250,63 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2067 3 päeva 28,82 eurot; ravipäev sisehaigused, kood 2065, 2 päeva 250,63 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2067 3 päeva 28,82 eurot). Hea ravimitaluvuse ning kõrvaltoimete puudumise korral toimuvad edasised manustamiskorrad päevastatsionaaris (ravipäev sisehaigused, kood 2065, 1 päev 125,65 eurot; lapspatsiendil vanema majutuspäev kood 2067 1 päev 14,41 eurot).

Arvestades müügiloa hoidja esindaja (MLH) hinnapakkumist hulгимүүги ostuhinnas km-ta [redacted] 10mg viaali kohta, maksaks üks annustamine (hulгимүүгihind+km) keskmise kehakaaluga (70kg) täiskasvanule [redacted].

3. Kulutõhususe analüüs

3.1. Rahvusvahelised kulutõhususe hinnangud ja uuringud

Inglismaa (NICE)²: hinnang ei ole toetav, peamiste puudustena on välja toodud, et uuringupatsientide valik ei peegelda ravimi efektiivsust kogu populatsiooni ulatuses, uuringu peamine väljund seerumi oligosahhariidide sisalduse muutus on tegelikkuses väheoluline ja selle vähenemine pole toetatud uuringu teiseste tulemusnäitajate (3-MSCT, 6-MWT, FVC, tundlikkus, kuulmine ja elukvaliteet) läbivalt statistiliselt olulise paranemisega. Ekspertide poolt läbi viidud täiendav tundlikkuseanalüüs viitas leitud kulutõhususe väärtuse ebakindlusele.

Norra (HOD)³: tagasi lükatud, seoses ravimi liiga kõrge maksumusega.

Kokkuvõttes, ravimit on hinnanud vähesed rahvusvahelised eksperdid, kes on leidnud, et ravim on eksklusiivse hinnaga, ebakindla ja -soodsa kulutõhususega ning märkimisväärse eelarvemõjuga.

Meditiinilise eksperdi andmetel on uuringuid AV-ga on läbi viidud paljudes keskustes mitmetes erinevates riikides üle maailma, näiteks, Taanis, Hispaanias, Belgias, Prantsusmaal, Suurbritannias, Poolas, Saksamaal, Hollandis ja USA-s. Kõigi uuritud patsientide ravi ja jälgimine jätkub. Seega saab eeldada, et nendes riikides on mingisugune teenuse osutamise kogemus.

3.2. Kulutõhusus Eestis

Müügiloahoidja esindaja ei ole haigekassale esitanud Eesti tingimustele kohandatud kulutõhususe analüüsi, mistõttu kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. Esitatud kulutõhususe analüüsis Inglismaa kohta on leitud kaalutud kohordi $ICER_{QALY} = \text{[redacted]}$ ([redacted] lastel vanuses 6-11 aastat, [redacted] 12-17-aastastel noorukitel ning [redacted] täiskasvanutel). Saadud tulemuste vahetut ülekandmist Eesti oludesse ei võimalda meile pakutud oluliselt ebasoodsam hinnatase (analüüsis [redacted] EP päevakursi alusel, millele lisandus uuringus veel täiendav allahindlus) ning ravi osutamiseks vajalike ja alternatiivsete teenuste tõenäoliselt erinev maksumus.

4. Ravikindlustuse eelarve mõju prognoos

4.1. Taotletava teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse eelarvele

Taotleja poolt esitatud andmetel on Eestis diagnoositud 2 patsienti: üks uus 2,5-aastane patsient jaanuaris 2020 ning 2016. aastal diagnoositud 46-aastane patsient, kelle seisund on praeguseks väga raske. 2016. aastal diagnoositud patsiendil tekkisid esimesed kindlad alfa-mannosidoosi tunnused vanuses 27 aastat. Nüüd on ta ratastoolis, esinevad väljendunud tasakaalu- ning liikumisprobleemid, jalgade valud, kognitiivne defitsiit, raske osteoporoos, kuulmis- ning nägemislangus. (SA TÜ Kliinikumi ühendlabori kliinilise geneetika keskuse andmed).

2,5-aastasele lapspatsiendile on haigekassa rahastanud välisravi korras vereloome tüvirakkude siirdamist, seega antud patsient enam AV-ravi ei vaja. Olemasolev kaugele arenenud haigusega täiskasvanud patsient AV-ravile ei kvalifitseeruks. Kokkuvõttes pole Eestis hetkel patsiente, kes vajaksid ravi AV-ga. AM esinemissagedust (1-2 haiget 1 000 000 elussünni kohta) arvestades ei pruugi uusi patsiente iga aasta esineda (vs näiteks 13 898 elussünni Eestis 2019. a kohta).

Esimesel täisaastal (52 annustamist) maksaks ühe patsiendi ravi AV-ga [redacted], 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 kasutamispierangutest.

4.4. Kohaldamise tingimuste vajalikkus tervishoiuteenuse ohutu ja optimaalse kasutamise tagamiseks

Erialaekspert on võimalike rakendustingimustena välja toonud järgmise: eelnevalt peab olema patsiendil molekulaarselt kinnitatud AM ning detailselt kaardistatud patsiendi sümptomid ja haiguskulg. See on vajalik otsustamiseks AV-ga ravi võimaliku efektiivsuse ja seega ka rakendamise üle. Uuringuandmetest lähtuvalt tuleb ravi kohaldada vaid kerge kuni mõõduka haigusega patsientidele; välistatud on raske ja kiiresti progresseeruva haigusvormiga patsiendid.

Ravimi omaduste kokkuvõttes juhitakse tähelepanu, et ravi kulgu peab jälgima ensüümasendusravi manustamises kogenud tervishoiutöötaja. Alfavelmanaasravi toimet tuleb perioodiliselt hinnata ja juhtudel, kus selget kasu ei täheldata, tuleb kaaluda ravi katkestamist.

Eeltoodut tuleks arvestada teenuse rakendustingimuste kehtestamisel.

4. Kokkuvõte

Esitatakse lühikokkuvõte koos hindaja selgituste ja põhjendustega tabelkujul

	Vastus	Selgitused
Teenuse nimetus	Alfa-mannosidoosi ravi alfavelmanaasiga, üks viaal 10 mg	
Ettepaneku esitaja	Eesti Meditsiinigeneetika Selts	
Teenuse alternatiivid	parim toetav ravi	Vereloome tüvirakkude siirdamine täna hüvitatav välisravi otsusega
Kulutõhusus	Esitatud hinnangu kohaselt [redacted], olenevalt eagrupist	Hinnang tugineb teiste riikide analüüsidele, Eesti kohta andmed puuduvad
Omaosalus	n/a	
Vajadus	patsientide arv Eestis: taotluse kohaselt 2 teenuse osutamise kordade arv aastas kokku: 52	Tegelikkuses keegi täna ravile ei kvalifitseeruks.
Teenuse piirhind	Alfavelmanaasi 10 mg maksumus	
Kohaldamise tingimused	Jah (vt. punktid 4.4)	
Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku	[redacted] (2 keskmise kehakaaluga täiskasvanud patsiendi aastane ravi)	
Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta	<p>Teenus on suunatud ensüümasendusraviks kerge kuni mõõduka alfamannosidoosiga patsientidele haiguse mitteneuroloogiliste nähtude ravimisel. Alfavelmanaas on esimene heakskiidetud AM haiguskulgu modifitseeriv ravim, mis on mõeldud asendada looduslikku ensüümi alfamannosidaasi, mis katalüüsib hübriidsete ja komplekssete, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide järjestikust degradatsiooni lüüsoomis, vähendades akumulunud, kõrge mannoosisisaldusega oligosahhariidide hulka. Pikaajaline ravi alfavelmanaasiga on patsientidele suhteliselt ohutu ja hästi talutav. Ravimi kulutõhusus Eesti kontekstis on teadmata. 2 täiskasvanud patsiendi aastane ravi maksaks ravikindlustusele [redacted]</p>	

5. Kasutatud kirjandus

¹Borgvardt et al Efficacy and safety of Velmanase alfa in the treatment of patients with alpha-mannosidosis: results from the core and extension phase analysis of a phase III multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial. Journal of Inherited Metabolic Disease, 2018, 41, 1215-1223

² <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-hst10010/documents/committee-papers>

³ <https://nyemetoder.no/metoder/velmanase-alfa-lamzedede>