

## Kulutõhususe ja ravikindlustuse eelarve mõju hinnang

<b>Teenuse nimetus</b>	Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel
<b>Taotluse number</b>	1065

### **Lühikokkuvõtte taotlusest**

Eesti Meditsiinigeneetika Selts taotleb uue teenuse „Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel“ lisamist teenuste loetellu. Tegemist on teistkordse taotlusega, esimene kord menetleti antud taotlust 2011 aastal.

Alglükosidaas alfa on näidustatud pikaajaliseks ensüümasendusraviks patsientidel, kellel on diagnoositud Pompe tõbi (happelise alfa-glükosidaasi puudulikkus) (RHK-10 järgi E74.02).

Pompe tõbi on harv, progresseeruv ja letaalselt lõppev metaboolne müopaatia. Pompe tõve põhjuseks on happelise  $\alpha$ -glükosidaasi puudulikkus, mis viib glükogeeni kuhjumiseni mitmetes kudedes, eriti südamelihases, hingamis- ja skeletilihastes, mis põhjustab hüpertroofilise kardiomiopaatia ja progressiivse lihasnõrkuse, sealhulgas ka hingamisfunktsiooni häire, kujunemise.

Kliiniliselt eristatakse Pompe tõve kahte vormi:

1. Imikueas avalduv nn infantiilse algusega haigustüüp (Infantile-Onset Pompe disease), mida iseloomustab kiire progresseerumine, ilma ravita surevad seda haigusvormi põdevad patsiendid südame- või hingamispuudulikkusesse enne teist eluaastat.
2. Hilise algusega Pompe tõbi (Late-Onset Pompe Disease) on leebema haiguskuluga ning võib avalduda nii varases lapseas kui ka alles kuuekümnendatel-seitsmekümnendatel eluaastatel. Haigus väljendub kehatüve lihaste, proksimaalse jäsemevõtmelihaste ja hingamislihaste nõrkusena, mis viib patsiendi kopsude kunstliku ventilatsiooni ja ratastoolisõltuvuseni. Surma põhjuseks nendel patsientidel on üldjuhul hingamislihaste nõrkus, mis tingib püsiva hingamistoe vajaduse koos sellega seotud tüsistustega.

### **1. Teenuse kulude (hinna) põhjendatus;**

Taotluse andmetel on ravimi Myozyme (alglükosidaas alfa) ühe 50mg viaali hind koos käibemaksuga [redacted] eurot. Ravimit annustatakse 20mg/kg iga kahe nädala tagant. Võrreldes 2011 aastaga on ravimi hind langenud 18,6%.

### **2. Kulude võrdlemine alternatiivsete teenuste kuludega**

2.1. teenuse kulude võrdlus alternatiivse teenusega

Alternatiivsed ravimid puuduvad.

2.2. patsiendi poolt tehtavad kulutused

Juhul kui ravim lisada tervishoiuteenuste loetellu, siis patsiendil ravi saamiseks kulutusi ei kaasne.

2.3. tulemuste hindamine ja võrdlemine alternatiivsete teenuste tulemustega

Infantiilne haigustüüp

Infantiilse vormi kohta uusi uuringuid alates eelmisest menetlemisest teostatud pole.

Infantiilse algusega Pompe tõve uuriti 18 kuni 6 kuu vanusel lapsel, kes ei vajanud hingamisaparaadi tuge. Patsiendid randomiseeriti kahte gruppi - alglükosidaas alfa annuses 20mg/kg ning 40mg/kg. Võrdlusrühmaks kasutati 61 kuni 6 kuu vanuse raske Pompe tõvega patsiendi andmekogu. Esmaseks tulemusnäitajaks oli elusolevate ning hingamiseadmeta hingavate patsientide osakaal. Uuringu tulemusena leiti, et 15 patsienti 18-st jõudsid 18 kuu vanusesse ikka, 3 patsienti olid uuringu lõpuks alla 18 kuused, aga elus. Kontrollgrupis elas 18 kuu vanuseks 1 patsient 61-st. Kokku vajasis hingamistuge 6 patsienti, neist 3 vajasis invasiivset hingamistuge. Cox'i proportsionaalsete riskide analüüs näitas surmariski vähenemist 99%, surma ja invasiivse ventilatsiooni risk vähenes 92% ning surma ja mistahes hingamistoe vajaduse risk vähenes 88%<sup>1</sup>.

Jätku-uuringusse<sup>2</sup> kaasati eelmisest uuringust 16 last 18-st. 2 last surid, aga nende andmed kaasati antud uuringu andmete analüüsi. 18-st patsiendist 5 surid enne jätku-uuringu lõppu. 17 patsienti 18-st elas 24 kuu vanuseks ning 7 patsienti elas 36 kuu vanuseks (7 patsienti ei olnud uuringu lõpuks alla 36 kuu vanuses, aga elus). 24 kuu möödudes vajasis invasiivset ventilatsiooni 6 patsienti ning 36 kuu pärast 9 patsienti. Invasiivse ventilatsioonivaba elulemus 24 kuu vanuselt oli 66,7% ning 36 kuu vanuselt 49,4%.

Teise uuringusse kaasati 21 6 kuni 43 kuu vanust patsienti, kellele alglükosidaas alfa manustati 2 nädalase intervalliga kokku 168 nädalat. Uuringu tulemusi võrreldi ajaloolise ravimata kontrollgrupiga. Esmane tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kes olid uuringu lõpuks elus. 52-nädalase ravi järel olid elus 15 patsienti 21-st ning 104- nädalase ravi järel olid elus 14 patsienti 21-st (ning üks oli küll elus, kuid lahkus uuringust). Kontrollgrupis oli 30 kuu vanuselt elus 5 patsienti 47-st. Enne ravi alustamist olid invasiivse ventilatsiooni vabad 16 patsienti 21-st ning 5 patsienti vajasis 24h invasiivset ventilatsiooni. 16-st patsiendist 7 ei vajanud uuringu lõpuks invasiivset ventilatsiooni, ülejäänud 9 patsienti kas surid (5 patsienti) või vajasis invasiivset ventilatsiooni (4 patsienti). Võrreldes kontrollgrupiga vähendas alglükosidaas alfa-ravi suremuse riski 79% ning surma või invasiivse ventilatsiooni riski 58%<sup>3</sup>.

Kokkuvõttes alglükosidaas alfa pikendab elulemust ja ventilatsioonivaba elulemust infantiilse algusega Pompe tõve patsientidel. Samuti paraneb alglükosidaas alfa ravi foonil kardiomiopaatia, kasv, motoorika ning funktsionaalsed oskused. Pole selge, kas Pompe tõve patsiendid püsivad parema tervise juures pikaajaliselt või jätkub nende seisundi halvenemine.

Austraalia (PBAC<sup>4</sup>) - soovib alglükosidaas alfa kasutamist elupäästvate ravimite programmi raames infantiilse vormiga Pompe tõve korral, kuna hilise algusega vormi kohta polnud piisavalt andmeid jäeti see analüüsist välja. Tõendusmaterjalist on näha, et infantiilse vormiga patsiendid surevad tavaliselt esimese eluaasta jooksul südame- või hingamispuudulikkusesse, kuid ravi alglükosidaas alfaga pikendab nende eluiga. Samas tõdesid eksperdid, et kuigi ravim pikendab elulemust, ei pikene see kaugemale varasest lapsepõlvest.

---

<sup>1</sup> Kishnani P.S. et al (2007). Recombinant human acid  $\alpha$ -glucosidase. Major clinical benefits in infantile-onset Pompe disease. *Neurology* 68(1); 1-11.

<sup>2</sup> Kishnani P.S. et al (2009). Early treatment with  $\alpha$ -glucosidase alfa prolongs long-term survival of infants with Pompe disease. *Pediatric Research* 66(3); 329 – 335.

<sup>3</sup> Nicolino et al (2009). Clinical outcomes after long-term treatment with  $\alpha$ -glucosidase alfa in infants and children with advanced Pompe disease. *Genetics in Medicine* 11 (3); 210 – 219.

<sup>4</sup><http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2008-07/pbac-psd-alpha-glucosidase-july08>

Kanada (CADTH<sup>5</sup>) - soovib alglükosidaas alfa kasutamist infantiilse haigusvormi korral, kuid ütleb, et teiste haigusvormide kohta on ebapiisavalt materjali. Järeldati, et alglükosidaas alfa pikendas võrreldes ajaloolise kontrollgrupiga oluliselt enam infantiilse Pompe tõvega patsientide elulemust.

Šotimaa (SMC<sup>6</sup>) - ei soovita alglükosidaas alfa kasutamist Pompe tõve raviks. Infantiilse vormiga patsientide ravi parandas võrreldes ajaloolise kontrollgrupiga oluliselt patsientide elulemust, tõendusmaterjal juba kunstlikul ventilatsioonil patsientide ja hilise algusega Pompe tõve korral on ebamäärasem. Esitatud majandusmudelil oli 3 alagrupi: infantiilse vormiga patsiendid, kes said esimese doosi ravimit enne 6 elukuud, infantiilse vormiga patsiendid, kes said esimese doosi 6 elukuu ja 3 eluaasta vahel ning hilise algusega Pompe tõve patsiendid. Analüüsi tulemusel oli ICER QALY kohta esimeses grupis £244 450, teises £318 283 ja hilise algusega Pompe tõve korral £819 806. Ravimi kulutõhusus polnud tõestatud.

#### Hilise algusega haigustüüp

Hilise algusega Pompe tõve kohta on teostatud üks randomiseeritud platseebo kontrolliga uuring ning selle uuringu avatud disainiga jätku-uuring. Lisaks on teostatud 4 jälgimisuuringut ning üks süstemaatiline kirjanduse ülevaade.

Nimetatud randomiseeritud platseebo kontrolliga uuring viidi läbi 90 invasiivset hingamisaparaati mitte vajaval patsiendil, kes suutsid ise 6 minuti jooksul kõndida vähemalt 40 meetrit. Uuring näitas, et võrreldes platseeboga omab alglükosidaas alfa mõningast positiivset, kuid mõõdukat efekti hilise algusega Pompe tõvega patsiendi kõndimisvõimele (6 minuti kõnnitist) ja kopsufunktsioonile (forsseeritud vitaalkapatsiteet)<sup>7</sup> ning jätku-uuringu tulemusel kestab saavutatud efekt ka 104 nädalal. Hilise algusega Pompe tõve ravijuhend AANEM viitab samale kliinilisele uuringule ning toob välja, et kuigi kuue minuti kõnnitesti tulemus ravi tulemusel paranes, ei ole selle muutuse olulisus selge ning see ei muutnud patsientide elukvaliteeti<sup>8</sup>. Šveitsi ravijuhend toob välja, et alglükosidaas alfa efekt hilise algusega Pompe tõve patsientidele on tagasihoidlik ning kolmandik patsientidest ei saavuta mingit efekti. Kuna tegemist on harvaesineva haigusega ning arvestades ravimi kallist hinda, otsustati Šveitsis alglükosidaas alfa patsientidele kompenseerida 12 kuud, iga kuue kuu tagant hinnatakse iga patsiendil ravimi efektiivsust ning ravimi finantseerimise jätkamine sõltub individuaalsetest tulemustest. Ravi teostatakse vaid patsientidele, kellel on mõõdukad sümptomid, kergemate sümptomitega ning raskete sümptomitega (ratastoolist ja hingamisaparaadist sõltuvad) patsientide ravi ei rahastata<sup>9</sup>. Kümne aasta (2002-2013) jälgimisuuring vaatles 408 hilise algusega Pompe tõve patsienti

---

<sup>5</sup>[http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr\\_complete\\_Myozyne\\_June-14-2007\\_e.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Myozyne_June-14-2007_e.pdf)

<sup>6</sup>[http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/alglucosidase\\_alfa\\_50mg\\_powder\\_Myozyne\\_352-07\\_alglucosidase\\_alfa\\_Myozyne\\_352-07](http://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/alglucosidase_alfa_50mg_powder_Myozyne_352-07_alglucosidase_alfa_Myozyne_352-07)

<sup>7</sup> van der Ploeg AT et al (2010) A Randomized Study of Alglucosidase Alfa in Late-Onset Pompe's Disease. The New England Journal of Medicine 362:1396-406.

<sup>8</sup> American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (2012). Consensus treatment recommendations for late-onset Pompe disease. <http://www.aanem.org/getmedia/f7948141-1d35-4edd-8baf-867c193ad790/Pompe-Position-Statement.pdf>

<sup>9</sup> Hundsberger T et al (2013). Swiss national guideline for reimbursement of enzyme replacement therapy in late-onset Pompe disease. J Neurol 260:2279–2285.

ja järeltas, et ensüümasendusravi (alglükosidaas alfa) saavatel patsientidel on 59% väiksem tõenäosus surra kui mitte ravi saavatel patsientidel<sup>10</sup>.

Austraalia (PBAC<sup>11</sup>) ekspertide grupp on 2013. aasta alguses hinnanud Myozyme kulutõhusust hilise algusega (täiskasvanu eas avaldunud) Pompe tõve ravis ning jõudnud järeldusele, et preparaadi kasutamine pole kulutõhus. Põhjenduseks on toodud ravimi maksumus ning asjaolu, et kuigi alglükosidaas alfa võib mingil määral mõjutada elulemust ja elukvaliteeti, ei ole olemasolevate andmete põhjal võimalik hinnata, kas ravim otseselt ka pikendab hilise algusega Pompe tõvega haigete eluiga. Vaatamata taotlusele, otsustati keelduda ka ravimi kompenseerimisest elupäästvate ravimite rahastamise programmi vahenditest, s.t ravimit ei loetud elupäästvaks.

#### 2.4. kulutõhususe uuringud taotletava teenuse kohta

Alglükosidaas alfa kulutõhusust on hinnatud infantiilse haigusvormi korral Hollandis. Antud uuringu, mis võrdles ravi saanud patsiente ajaloolise kontrollgrupiga, tulemustel lisandub alglükosidaas alfaga võrreldes toetava raviga 6,75 täiendavat kvaliteetset eluaastat ning 13,39 täiendavat eluaastat, ravimi maksumuses on arvestatud Hollandi praktikat, kus enamuste patsientide jaoks kasutatakse ravimit 40mg/kg nädalas. Mudeli ajahorisondiks oli eluaeg ning arvestati Hollandi patsientide keskmist kaalu, mis vanusega kasvas kuni maksimumini 75kg.

Analüüsi tulemusel oli ühe kvaliteetse eluaasta maksumuseks alglükosidaas alfaga 1 miljon eurot ning ühe eluaasta maksumuseks pool miljonit eurot<sup>12</sup>.

Võttes aluseks taotluses esitatud preparaadi Myozyme hinna ja annuse 20mg/kg iga kahe nädala kohta ning Hollandi uuringust võidetud kvaliteetsete eluaastate koguse ja eluaastate koguse, mille jooksul ravi saadakse, saame arvutada kulutõhususe näitaja Eesti kohta. Antud arvutuse limiteeringuteks on see, et pole arvesse võetud parima toetava ravi maksumusi ei kontrollgrupi kui ka ravigrupi arvutustes, lähtudes aga sellest, et kontrollgrupi patsiendid elasid 0,4 eluaastat, ei mõjuta see oluliselt tulemusi. Hollandi uuringus on efekti diskonteeritud 1,5% ning vastavalt Balti juhendile on kulusid diskonteeritud 5%. Arvutuste tulemusel on ühe täiendava kvaliteetse eluaasta maksumuseks (ICER) 178 588€.

### 3. Teenuse lühi- ja pikaajaline mõju ravikindlustuse kulude eelarvele, sealhulgas tuuakse eraldi välja mõju tervishoiuteenuste, ravimite ja töövõimetushüvitiste eelarvele;

Alates 1990. aastast on Eestis diagnoositud 1 hilise algusega Pompe tõve juhtum. Infantiilset haigusvormi ei ole antud ajavahemikul diagnoositud.

Infantiilse haiguse esinemissagedus on maailmas 1 : 50 000 - 100 000 sünni kohta. Taotleja hinnangul on võimalik, et lähiaastatel diagnoositakse ka infantiilse haigusega patsient.

Tabel. Taotleja prognoosist lähtuv teenust kasutavate patsientide hulk, teenuse maht ning kulu ravimile.

<b>Hilise algusega haigusvorm</b>	<b>aasta <i>t</i>* 2016</b>	<b>aasta <i>t</i>+1 2017</b>	<b>aasta <i>t</i> +2 2018</b>	<b>aasta <i>t</i> +3 2019</b>
-----------------------------------	-----------------------------	------------------------------	-------------------------------	-------------------------------

<sup>10</sup> van der Meijden JC et al (2015). Ten years of the international Pompe survey: patient reported outcomes as a reliable tool for studying treated and untreated children and adults with non-classic Pompe disease. J Inherit Metab Dis 38(3):495-503.

<sup>11</sup> <http://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2013-03/alglucosidase>

<sup>12</sup> Kanters TA et al (2014). Cost-effectiveness of enzyme replacement therapy with alglucosidase alfa in classic-infantile patients with Pompe disease. Orphanet J Rare Dis 9: 75.

Patsiente	1	1	1	1
Maht (viaale)	780	780	780	780
Kulu, €				
<b>Infantiilne haigusvorm</b>				
Patsiente	0	0	1	1
Maht (viaale)			91	130
Kulu, €				
Kokku, €				

\*t- taotluse menetlemisele järgnev aasta

Hilise algusega haigusvorm:

Patsient kaalub keskmiselt 75kg, ühel manustamiskorral kulub 30 viaali, manustatakse iga kahe nädala tagant, seega kokku 26 korda aastas, kokku 780 viaali.

Infantiilne haigusvorm:

1 – 6 kuul kaalub laps 6 kg, ühel manustamiskorral kulub 3 viaali, seega poole aasta jooksul kokku 39 viaali.

7 – 12 kuul kaalub laps 10 kg, ühel manustamiskorral kulub 4 viaali, seega poole aasta jooksul kokku 52 viaali.

13 – 18 kuul kaalub laps 11 kg ning 19 – 24 kuul kaalub laps 12 kg, ühel manustamiskorral kulub 5 viaali, seega kulub teisel eluaastal kokku 130 viaali.

**4. Teenuse mõju teenust osutavatele erialadele planeeritavatele rahalistele mahtudele ja seos teiste erialadega;**

Teenust hakatakse kasutama kardiopulmonaalse elustamisvõimekusega regionaal- või keskhaiglas, päevastatsionaaris. Laste või täiskasvanute neuroloogiaosakonnas.

**5. Teenuse väär- ja liigkasutamise majanduslikud mõjud**

Teenuse väärkasutamiseks võib lugeda teenuse kasutamise piirangutest mitte kinnipidamist.

**6. Teenuse optimaalse kasutamise tagamise võimalikkus läbi kohaldamise tingimuste.**

Kasutamine maksimaalselt 26 korda aastas.

**7. Kokkuvõte**

	<b>Vastus</b>	<b>Selgitused</b>
<b>Teenuse nimetus</b>	Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel	Teistkordsel menetlemisel
<b>Ettepaneku esitaja</b>	Eesti Meditsiinigeneetika Selts	
<b>Teenuse alternatiivid</b>	Puuduvad	
<b>Kulutõhusus</b>	Ühe täiendava kvaliteetse eluaasta maksumuseks Myozymiga infantiilse ravimvormi korral on [REDACTED] €.	
<b>Omaosalus</b>	Puudub	
<b>Vajadus</b>	Eestis on hetkel 1 hilise algusega Pompe tõve patsient.	
<b>Teenuse piirhind</b>		
<b>Kohaldamise tingimused</b>		
<b>Muudatusest tulenev lisakulu ravikindlustuse eelarvele aastas kokku</b>	Ühe keskmise täiskasvanud patsiendi korral on lisakulu [REDACTED] € aastas ning ühe lapse korral on lisakulu sõltuvalt kehakaalust [REDACTED] € aastas.	
<b>Lühikokkuvõtte hinnatava teenuse kohta</b>	Harvaesineva Pompe tõve raviks on Myozyme ainuke ravivõimalus, mis on uuringute andmetel näidanud elulemuse paranemist. Antud hinna juures, mis sõltub patsiendi kehakaalust, pole aga ravim kulutõhus.	

## 05.2016 Tulenevalt erialaseltso soovist taotluse „Ensüümasendusravi Pompe tõve korral ravimiga alglükosidaas alfa annuses 20 mg/kg üks kord iga kahe nädala järel“ menetluse jätkumine

Taotleja on esitanud järgnevad lisamaterjalid:

- Ravijuhendid<sup>13,14</sup>, mis kajastavad seda, millistel Pompe tõve patsientidel tuleks alustada ensüümasendusraviga.
- Kümme aastat kestnud jälgimisuuringu<sup>15</sup> tulemused, mille kohaselt ensüümasendusravi saavate hilise algusega Pompe tõve patsientide elukvaliteet esimestel raviaastatel paraneb ja siis jääb stabiilseks.
- Mitu kohort uuringut<sup>16,17</sup>, mis näitavad, et ensüümasendusravi saavate hilise algusega Pompe tõve patsientide kopsufunktsioon ja kõnnitesti tulemused paranevad või jäävad aja jooksul stabiilseks.
- Šveitsi patsientide, kelle ravi kompenseerimine ajutiselt kohtu otsusel peatati ning hiljem taas jätkati, ravitulemused. Retrospektiivse analüüsi<sup>18</sup> tulemused näitasid, et esialgse ravi tulemusel patsientide kopsufunktsioon ja kõnnivõime paranes, ravi katkemisel tulemused halvenesid ning ravi taas jätkamisel paranesid, kuid mitte ravi katkestamise eelsele tasemele.

**Tabel.** Harvaesinevate haiguste maksumuse võrdlus ühe 75kg patsiendi kohta

	<b>Fabry tõbi (€)</b>	<b>Gaucher tõbi (€)</b>	<b>Pompe tõbi(€)</b>
Ühe raviaasta maksumus EHK-le	217 367	289 575	
EHK 2015 aasta statistikast tulenev aastase ravi maksumus	170 224	170 757	-

Fabry tõve korral on arvestatud annust 1 mg/kg kehakaalu kohta iga kahe nädala tagant ja Gaucher tõve korral on arvestatud keskmist annust 37,5 ühikut/kg (kliinilistes uuringutes on hinnatud annuseid vahemikus 15 kuni 60 ühikut/kg) kehakaalu kohta iga kahe nädala tagant.

Pompe tõve ravi hetkel kehtiva hinna juures on 75kg patsiendi korral märkimisväärselt kallim teiste harvaesinevate haiguste ravi maksumusest. Kuna Pompe tõve patsientidel ei toimu ensüümasendusraviga täielikku haigusest paranemist, ei ole ka põhjendatud teistest harvaesinevate haiguste ravimitest märkimisväärselt kõrgem hind.

<sup>13</sup> Llerena JC et al (2015). Guidelines for the diagnosis, treatment and clinical monitoring of patients with juvenile and adult Pompe disease. Arq Neuropsiquiatr 1-11.

<sup>14</sup> Jasmi AF et al (2015). Diagnosis and treatment of late-onset Pompe disease in the Middle East and North Africa region: Consensus recommendations from an expert group. BMC Neurol 15; 15(1).

<sup>15</sup> Gungor D et al (2016). Quality of life and participation in daily life of adults with Pompe disease receiving enzyme replacement therapy: 10 years of international follow-up. Journal of Inherited Metabolic Disease 39(2):253-260.

<sup>16</sup> Anderson LJ et al (2014). Effectiveness of enzyme replacement therapy in adults with late-onset Pompe disease: results from the NCS-LSD cohort study. Journal of Inherited Metabolic Disease 37(6):945-952.

<sup>17</sup> Stepien KM et al (2016). Observational clinical study of 22 adult-onset Pompe disease patients undergoing enzyme replacement therapy over 5years. Mol. Genet. Metab 2016 Jan 30.

<sup>18</sup> Hundsberger T et al (2014). Cessation and resuming of alglucosidase alfa in Pompe disease: a retrospective analysis. J Neurol 261(9):1684-90.